



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ERKEN MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARIN ÇOCUKLARINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİ

**DR. DERVİŞ AŞLAMACI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OSMAN KÜÇÜKOSMANOĞLU**

ADANA-2013

TEŞEKKÜR

Beni yetiştiren ve her zaman desteklerini esirgemeyen sevgili anne ve babama, canım kadar sevdiğim kardeşlerime teşekkürler ederim. Sürekli yanımda olan ve tez hazırlanması esnasında sonsuz sabır gösteren eşim Zuhal'e, varlığıyla beni her zaman motive eden oğlum Candaş'a ve tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan tüm arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim. Literatür taramasında ve yazılımda bana desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım ve dostlarım Dr.İhsan Yüksekaya ve Dr.Süleyman Nazoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez hastalarımla ilgili işlemlerde sabırla bana yardımcı olan Çocuk Kardiyoloji Poliklinik elemanlarından Hemşire Vecihe Eren, Sekreter Nalan Koçak ve Eda Yıpramaz'a teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Pediatric uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimin artması için katkılarını esirgemeyen tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması ve uzmanlık eğitimimde bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Osman Küçükosmanoğlu'na saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Derviş Aşlamacı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1 Koroner Arter Hastalığı	3
2.1.1 Ateroskleroz Patogenezi	3
2.1.2 Ateroskleroz Gelişimi Hakkında Hipotezler	5
2.1.3 Çocuklarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	9
2.1.3.1 Çocuklarda Risk Faktörleri Tanımları	11
2.1.3.2 Lipit Risk Faktörleri	12
2.1.3.2.1 Lipitlerin ve Lipoproteinlerin Normal Düzeyleri	13
2.1.3.2.2. Şilomikronlar	14
2.1.3.2.3. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL-K).....	14
2.1.3.2.4. HDL-K Düşüklüğü	16
2.1.3.2.5. Trigliseritler	18
2.1.3.2.6. Aterojenik Dislipidemi	19
2.1.3.2.7.Farmakolojik Tedavi.....	20
2.1.3.3. Lipit Dışı Risk Faktörleri	21
2.1.3.3.1. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	21
2.1.3.3.2.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri.....	30
2.1.3.4. Yeni Risk Faktörleri	32
2.1.3.5. Koroner Aterosklerozun Klinik Sonuçları	39

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Veri toplama.....	42
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Çalışmadaki Çocukların Demografik Bulguları	45
4.2. Çalışmadaki Çocukların Ekokardiyografik Bulguları	46
4.3. Çalışmadaki çocukların homosistein, glukoz düzeyleri ve lipid profilleri	48
4.4. Çalışmadaki çocukların kan basıncı ölçümleri	54
4.5. Lojistik Regresyon Analizi Sonucu	56
4.6. Yaş grupları içinde grupların karşılaştırılması.....	57
5.TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR.....	77
KAYNAKLAR	79
EKLER	102
EK-1. Erken Yaşta MI Geçiren Hastaların Çocuklarındaki Risk Faktörlerini	
Araştırma Tez Anket Formu	102
ÖZGEÇMİŞ	103

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No

Tablo 1.	Apolipoproteinlerin çeşitleri ve fonksiyonları.....	13
Tablo 2.	NCEP ATP III erişkinlerde metabolik sendrom tanı kriterleri	26
Tablo 3.	NCEP ATP III ergenlerde metabolik sendrom tanı kriterleri	27
Tablo 4.	Plazma homosistein düzeyini yükselten nedenler	36
Tablo 5.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre demografik özellikleri	45
Tablo 6.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları.....	46
Tablo 7.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri	48
Tablo 8.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri	48
Tablo 9.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre lipid profilleri.....	51
Tablo 10.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre gruplanmış HDL düzeyleri	51
Tablo 11.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri	54
Tablo 12.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre gruplanmış kan basıncı ölçümleri	54
Tablo 13.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre diyetlerinde kullanılan yağ türleri	55
Tablo 14.	Risk grubunun belirlenmesinde Lojistik Regresyon analizi sonuçları	57
Tablo 15.	Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri	57
Tablo 16.	Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları.....	58
Tablo 17.	Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri	58
Tablo 18.	Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri	59
Tablo 19.	Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre lipid profilleri.....	59
Tablo 20.	Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri	60
Tablo 21.	Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri	60
Tablo 22.	Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları	61
Tablo 23.	Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri	61
Tablo 24.	Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri	62
Tablo 25.	Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre lipid profilleri.....	62
Tablo 26.	Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri	63
Tablo 27.	Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri	63
Tablo 28.	Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları	64
Tablo 29.	Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri	64
Tablo 30.	Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri	65
Tablo 31.	Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre lipid profilleri.....	65
Tablo 32.	Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri	66
Tablo 33.	Çalışmadaki çocukların gruplara göre BMI ölçümü ile bazı ölçümler arasındaki korelasyonları	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Temel ateroskleroz süreci	4
Şekil 2. Aterogenezin hasara-yanıt teorisi	6
Şekil 3. Ateroskleroz gelişimi.....	9
Şekil 4. KAH'ın farklı klinik seyirleri.....	40
Şekil 5. Mitral kapak diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi. E dalgası: Erken diyastolik akım A dalgası: Geç diyastolik akım.....	43
Şekil 6. Grupların IVS değerleri	47
Şekil 7. Grupların SVDÇ değerleri	47
Şekil 8. Grupların homosistein düzeyleri	49
Şekil 9. Grupların glukoz düzeyleri	50
Şekil 10. Grupların gruplanmış homosistein düzeyleri	50
Şekil 11. Grupların total kolesterol düzeyleri	52
Şekil 12. Grupların LDL düzeyleri	52
Şekil 13. Grupların VLDL düzeyleri	53
Şekil 14. Grupların TRG düzeyleri.....	53
Şekil 15. Grupların gruplanmış kan basınçları	55

KISALTMALAR

KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
MI	: Miyokard Enfarktüsü
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
TRG	: Trigliserid
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
Apo-B	: Apolipoprotein-B
PDAY	: Gençlerde Aterosklerozun Patolojik Belirteçleri
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
DM	: Diyabetes Mellitus
BMI	: Beden Kitle İndeksi
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
Lp.(a)	: Lipoprotein a
T-Kol	: Total Kolesterol
HMG-KoA	: Hidroksi Metil Glutaril-Koenzim A
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HT	: Hipertansiyon
MRFIT	: Çoklu Risk Faktörü Müdahale Girişimi
NHANES III	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Kontrol Araştırması III
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
HbA1c	: Hemogloblin A1c
Apo(a)	: Apolipoprotein A
DVT	: Derin Ven Trombozu
RNA	: Ribonükleik Asit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit

ÖZET

Erken Yaşda Miyokard İnfarktüsü Geçiren Ailelerin Çocuklarındaki Risk Faktörlerini Araştırmak

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla erişkin dönemde bulgu vermekle birlikte aterosklerozun çocukluk döneminde başladığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki amaç genç yaşta Miyokard İnfarktüsü geçirmiş hastaların çocuklarındaki risk faktörlerini erken dönemde ortaya koyarak koruyucu önlemlerle hastalık riskini azaltmaktır.

Olgu ve Yöntem: Bu çalışma prospektif, kesitsel ve vaka kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya yaşları 5-18 arasında değişen ve ailesinde genç yaşta Miyokard İnfarktüsü öyküsü olan 43 çocuk risk grubu olarak ve yaşları 5-18 arasında değişen ailesinde Kardiyovasküler Hastalık öyküsü olmayan 55 çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmaya katılan çocuklardan 12 saatlik açlık sonrasında plazma kolesterol, VLDL, LDL, HDL, trigliserid, glukoz ve homosistein düzeyleri bakıldı. Ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Eş zamanlı olarak Elektrokardiyografi çekildi. 15 dakikalık dinlenme sonrası kan basınçları ölçüldü.

Bulgular: Ekokardiyografik değerlendirmede risk grubu çocuklarda IVS değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. ($P=0,003$) Risk grubu çocuklarda ortalama Total Kolesterol:180,02 mg/dl, HDL:43,37 mg/dl, LDL:109,58 mg/dl, VLDL:61,7 mg/dl, Trigliserid:136,84 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubu çocuklarda ortalama Total Kolesterol:140,05 mg/dl, HDL: 40,13 mg/dl, LDL:84,78 mg/dl, VLDL:21,67 mg/dl, Trigliserid:90,85 mg/dl olarak saptandı.

Ailesinde erken Miyokard İnfarktüsü hikayesi olan çocuklarda ortalama plazma homosistein düzeyi olmayan çocuklara göre daha yüksek bulundu. ($P<0,001$)

Ailenin tükettiği yağ tipi ile Total Kolesterol, Trigliserid ve Vücut Kitle Endeksi arasında istatistiksel ilişki saptandı. (sırasıyla $P=0,028$ ve $P<0,001$)

Sonuç: Risk grubu çocuklarda aterosklerozun en önemli nedenleri arasında sayılan Total Kolesterol, LDL Kolesterol ve homosistein düzeyleri yüksek tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Erken kardiyovasküler hastalık, Serum lipid düzeyi, Homosistein, Çocukluk Çağı

SUMMARY

Researching Risk Factors in Children of Families with The History of Myokardial Infarction at Early Ages

Purpose: Cardiovascular diseases are frequently onset on adulthood, also it is known that atherosclerosis starts in childhood. The purpose of our study is to decrease illness risk by stating preventive precaution in early stages for the risk factors in children of families with myocardial infarct at early ages.

Fact and Methods: This study is a prospective, cross sectional and case controlled study. In this study, 43 children between ages of 5-18 who had early age Myokardial Infarction history in their families as a risk group, 55 children between ages of 5-18 who did not have Cardiovascular diseases history in their families as control group were included. After 12 hours of fasting plasma cholesterol, VLDL, LDL, HDL, triglyceride, glucose and homocysteine levels were studied in all children included in this study. Echocardiographic evaluation and simultaneously Electrocardiograms were performed. Blood pressures were measured after 15 minutes of testing.

Findings: In echocardiographic evaluation IVS value was determined higher in risk group ($P=0,003$) In children from risk group; mean Total Cholesterol:180,02 mg/dl, mean HDL:43,37 mg/dl, mean LDL:109,58 mg/dl, mean VLDL:61,7 mg/dl, mean triglyceride:136,84 mg/dl measurements were received. In children from control group mean Total Cholesterol:140,05 mg/dl, mean HDL:40,13 mg/dl, mean LDL:84,78 mg/dl, mean VLDL:21,67 mg/dl, mean triglyceride:90,85 mg/dl measurements were acquired.

In the risk group it was detected that mean homocysteine levels were higher than the control group ($P<0,001$).

A statistical relation was noted between family's type of fat consumption, Total Cholesterol, triglyceride and Body Mass Index (in order $P=0,028$ and $P<0,001$).

Result: In the risk group children it was detected that; levels of Total Cholesterol, LDL and homocysteine were high, which are considered as the most important causes of atherosclerosis.

Key Words: Early Cardiovascular Disease, Serum Lipids Levels, Homocysteine, Childhood.

1. GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı (KKH) aterosklerotik plak oluşumu ile karakterize arteriyel intimanın kronik enflamatuvar bir hastalığı olan ateroskleroza kaynaklanmaktadır.¹ KKH ile ilişkili ateroskleroz gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık problemidir ve bu ülkelerde ölüm nedenlerinin başında koroner vasküler hastalıklar gelmektedir.^{2,3} Son yıllarda yapılan çalışmalar aterosklerozun çocukluk yaş grubunda başladığını ve ileri yaşlarda bulguların ortaya çıktığını göstermiştir.^{4,5}

Ateroskleroz için lipoprotein metabolizma bozuklukları, hipertansiyon, sigara kullanımı major risk faktörleridir. Diabet, inaktivite, stres, obezite, genetik yatkınlık ise minör risk faktörlerindendir.⁶ Ayrıca lipoprotein (a) ve homosistein düzeylerinin bunlardan bağımsız olarak ateroskerozu etkilediği belirtilmektedir.^{7,8}

Günümüzde KKH önemli ölçüde genetik kökeni olan ve birçok faktörün etkilediği bir hastalık olarak ele alınmaktadır.⁹ Histopatolojik çalışmalar gerek erken yağ lezyonlarında gerekse ilerlemiş fibröz plaklarda önemli miktarda T-hücresinin bulunduğunu göstermiştir. Bu gözlem ve yapılan bazı çalışmalar İnsan Lökosit Antijenleri'nin (HLA) koroner arter hastalığına genetik eğilimi belirlemede yararlı olabileceğini düşündürmektedir.^{10,11}

Koroner ateroskleroz için majör risk faktörleri arasında yer alan hiperkolestoreleminin tedavisi ileri yaşlardaki aterosklerotik kalp hastalığı riski ve mortalitesini azaltmaktadır.^{12,13} Bu nedenle çocukluk yaş grubunda yapılan taramalarla hiperlipideminin saptanması koruyucu çocuk hekimliği açısından önemlidir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Amerikan Pediatri Akademisi, ailesinde yüksek serum kolesterolü veya 55 yaşından önce kardiyovasküler hastalık bulunan çocukların taranmasını önermektedir.^{14,15} Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalar sadece aile öyküsü olan çocukların taranmasıyla hiperkolestorelemili çocukların yarısından fazlasının gözden kaçabileceğini göstermiştir. Bunun için yeni tarama yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.^{14,16,17}

Homosistein ateroskleroz için yeni tanımlanan risk faktörlerinden biridir. Esansiyel aminoasitlerin ve metionin normal metabolizması sonucu oluşan sülfür içerikli bir ara üründür. Hedeflenen homosistein düzeyi erişkinler için 10 micromol/l

dir. Çocukluk yaş grubunda normal düzeyi 3.3-11.3 micromol/l olarak belirlenmiştir.¹⁸ Folik asit, vitamin B12, vitamin B6 eksikliği veya Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim mutasyonları sonucu intrasellüler homosistein konsantrasyonu artmaktadır. Artan homosistein damar duvar yapısını ve koagülasyon sistemini etkileyerek aterotrombotik olaylara neden olmaktadır. Her ne kadar mutasyonlar saptanmışsa da hiperhomosisteinemisinin en sık nedeni folik asit eksikliğidir.^{7,19}

Çocuklarda koroner kalp hastalığı açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve riskli bireylerin saptanarak yeni korunma yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla ilgili olarak daha geniş kapsamlı olarak cins, yaş, etnik yapı, coğrafik durum ve sosyokültürel yapıyı da ilgilendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı; ebeveynlerinde erken yaşta MI öyküsü olan çocuklarda serum total kolesterol, trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, homosistein, glukoz düzeylerini saptamak, kan basıncını ölçmek, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirme yapmak ve bununla ilişkili olabilecek risk faktörlerini ortaya koymak ve koroner arter hastalığının risk faktörlerini erken dönemde ortaya koyarak koruyucu önlemlerle hastalık riskini azaltmaktır.

2. GENEL BİLGİ

2.1 Koroner Arter Hastalığı

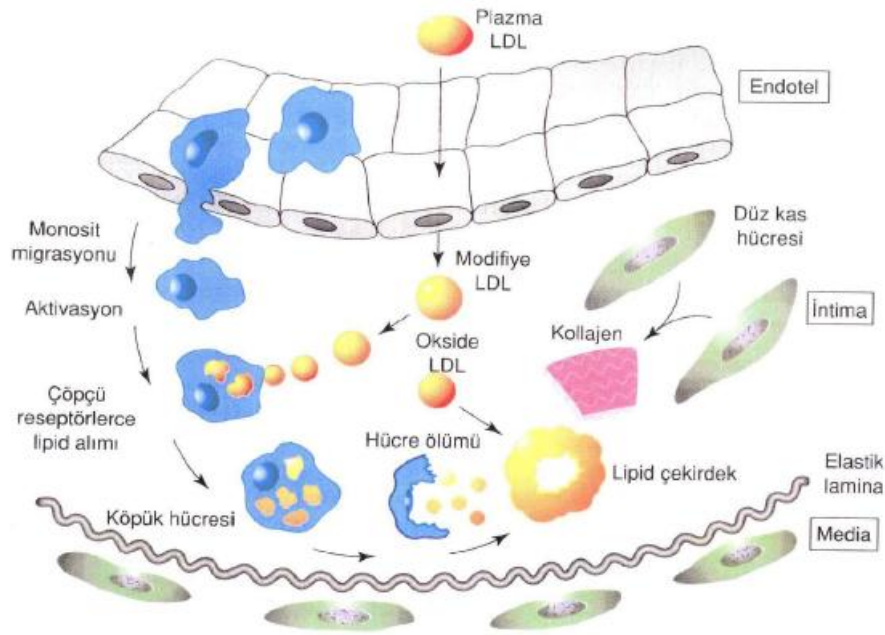
KAH batı ülkelerinde en sık ölüme sebep olan önemli bir sosyoekonomik problemdir.²⁰ Ülkemizde de oldukça yüksek bir oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır.²¹ Bu hastalık aterosklerotik plak oluşumu ile karakterize arteryel intimanın kronik enflamatuvar bir hastalığı olan ateroskleroza kaynaklanmaktadır.²²

Arterlerde doğal yaşlanma süreci çerçevesinde intimal kalınlaşma, elastisite kaybı ve damar çapında artış gibi değişiklikler görülmektedir. Ancak ateroskleroz özellikle aorta, koroner, serebral, karotis arter gibi önemli arterlerde görülen ve genelde arter lümeninin tıkanması ile seyreden lokal patolojik bir olaydır.²³

Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir.²⁴ Bugün KAH önemli ölçüde genetik kökeni olan ve birçok faktörün etkilediği bir hastalık olarak ele alınmaktadır.²⁵

2.1.1 Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz gelişim sürecinde karmaşık hücreler arası etkileşimler görülmektedir. Aterosklerozun en erken aşaması “yağlı çizgiler” denilen lezyonlardır. Bu lezyonlar ileride aterom plaklarına dönüşmekte ve sıklıkla çocukluk çağında saptanmaktadır.²⁶ Yağlı çizgileri başlatan olay, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) endotelden geçerek arter duvarında birikmesidir. Bu olayın endotel hasarı olan bölgelerde daha fazla olduğu düşünülmektedir. Endotel hasarı ise okside LDL, fiziksel ve kimyasal etkenler, viral enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörlerce oluşturulabilmektedir.²⁷ Kandaki monositler hasarlı bölgelere gelerek lipoproteinleri fagosite etmekte ve önce makrofaj daha sonra da lipitten zengin köpük hücrelerine dönüşmektedirler. Köpük hücreleri, düz kas hücrelerinin arterin medya tabakasından intima tabakasına hareket etmesini daha sonra da çoğalmalarını sağlayan büyüme faktörleri üretmektedirler. Ayrıca okside LDL direkt olarak endotel hücrelerini hasara



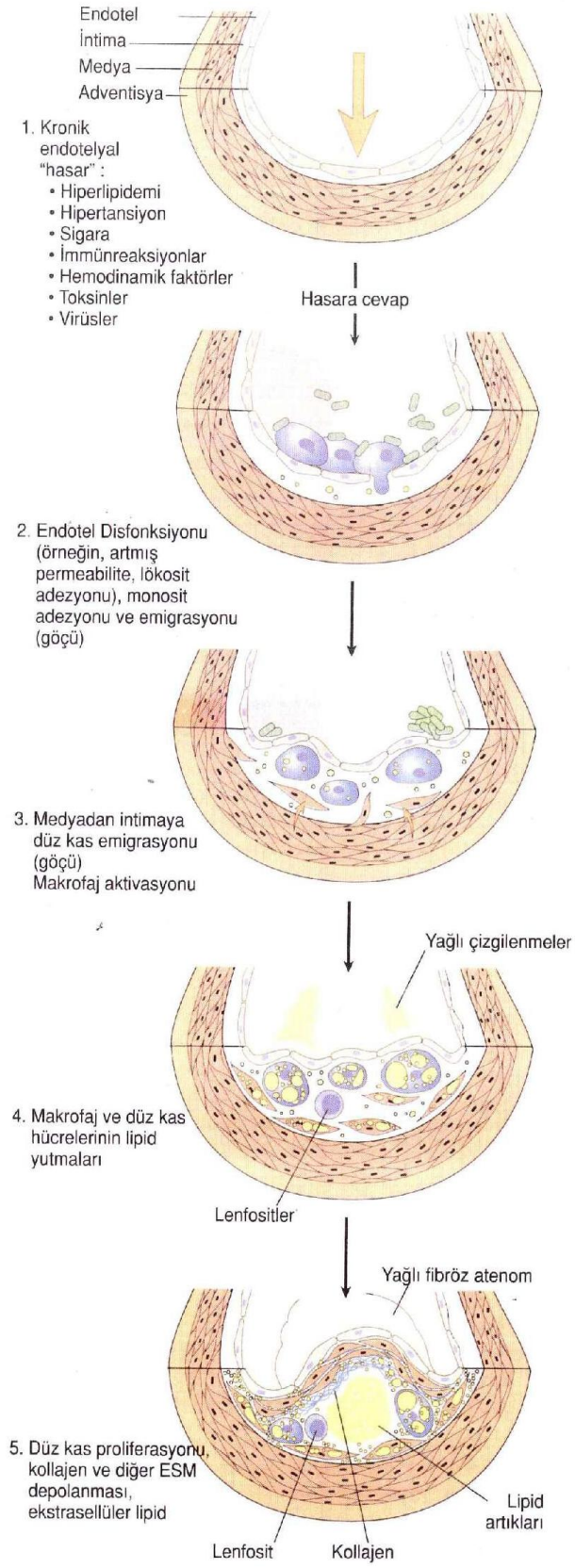
Tipik bir aterom plağı dört değişikliğe uğrayabilmekte ve sonuçta komplike plak denilen durum ortaya çıkmaktadır. Bunlar odaksal veya masif kalsifikasyon, luminal

2.1.2 Ateroskleroz Gelişimi Hakkında Hipotezler

Ateroskleroz lezyon gelişimine ait çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.²⁹ Hasara enflamatuvar yanıt, monoklonal hipotez ve lipid hipotezi günümüzde aterogenez ile ilgili en önemli hipotezlerdir:

1-Hasara enflamatuvar yanıt hipotezi:

Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotezdir.^{30,31} Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara yanıt hipotezinin en önemli noktasıdır.³⁰ Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel işlev bozukluğu başlatmaktadır. Bu hipotez aterosklerozun endotel hasarı oluşturan farklı etkenlere karşı ortaya çıkan enflamatuvar-fibroproliferatif yanıt olduğu görüşünü savunmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL-K) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilmektedir. Endotel hücre hasarı sonucu bariyer geçirgenliğinde artma, tromboz eğiliminde artış, kemotaktik ve vazoaaktif maddelerin salınımında artış gibi mekanizmalar aktive olmaktadır. Tüm bunların sonucu endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, trombositler, lenfosit ve düz kas hücrelerinin yer aldığı bir dizi enflamatuvar ve proliferatif olaylar zinciri, aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olmaktadır.^{32,33} Endotel geçirgenliğindeki değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel işlev bozukluğunu gösterir. Endotel hasarı endotel işlevini değiştirirken, önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır.³⁴



Şekil 2. Aterogenezin hasara-yanıt teorisi

Hasara yanıt hipotezinin temelinde aşağıdaki özellikler vardır.³⁰

1. Endotel geçirgenliğinde artış veya diğer endotel işlev bozukluğu bulguları ile sonuçlanan genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması
2. Esas olarak yüksek kolesterol içerikli LDL veya modifiye LDL ve aynı zamanda çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine doğru sızmasının artması
3. Bu hasarlanma odaklarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositleri ve intima ya da medyanın düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücresel etkileşimlerin olması
4. Ekstraselüler matriks oluşumu ile birlikte intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu.

2- Monoklonal hipotez:

Benditt'in aterosklerotik plaktaki düz kas hücrelerinin aynı tipte olduğunu keşfetmesinden sonra ortaya konmuştur. Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüs, kimyasal/fiziksel ajanlar ve çeşitli mutajenlerce değişikliğe uğramış düz kas hücresinin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan benign neoplaziler ateroskleroza oluşturulmaktadır.³⁴

Bu iki hipotezden ilkinin plak gelişiminin erken evrelerinden, diğerinin ise sonraki aşamalardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.³⁵

3-Lipit Hipotezi :

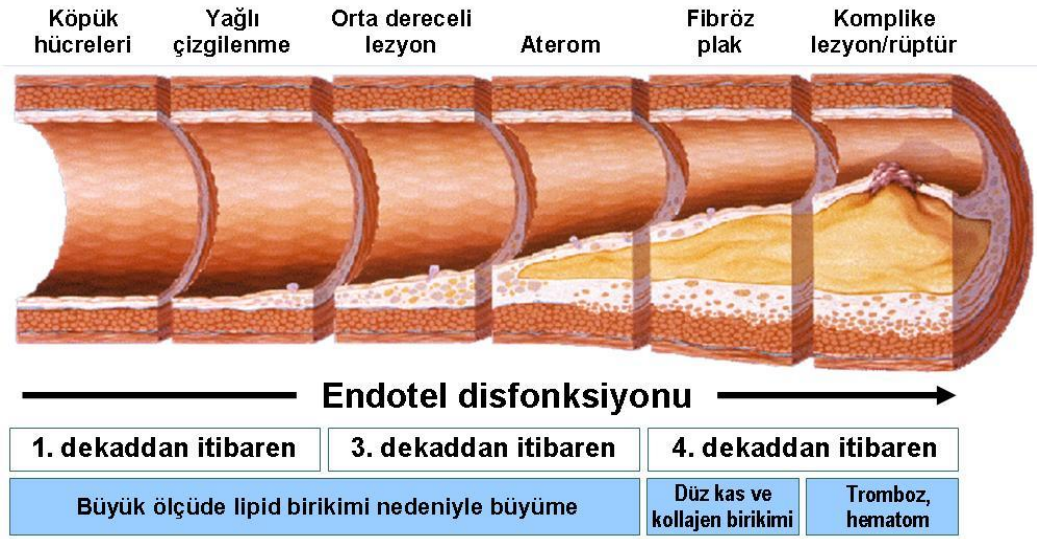
Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olabilmektedir. Endotelial plazma membranında kolesterol/fosfolipit oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artmaktadır. Daha visküz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz hale gelmektedir. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, retraksiyonlarına neden olmaktadır. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit- endotel adezyonunda da değişikliğe yol açabilmektedir.³⁴ Monositler kan dolaşımından hasara uğrayan endotelin olduğu bölgelerde toplanmaktadır. LDL'yi alıp makrofaj morfolojisini alacağı subintimal bölgeye endoteli geçerek girmektedirler. Modifiye olmamış LDL, makrofajlar tarafından ya çok yavaş alınmakta, ya da

alınmamaktadır. Köpük hücre oluşumunu aktive etmeden önce, bazı modifikasyonlara uğramaktadır. Yakın zamanda ilgiyi çeken modifikasyon, oksidasyondur.³⁵ Endotel hücreleri ve onlara yapışmış monositlerden oluşan mikroçevredeki LDL'nin, bu aktive hücrelerce oluşturulmuş serbest radikallere maruz kaldığı varsayılmaktadır.³⁰ Serbest oksijen radikallerinin LDL'nin dış kısmındaki fosfolipitlere etki etmesiyle lipit peroksidasyon ürünleri oluşur. Bunlar reseptör bağlama özelliklerini değiştirecek şekilde LDL'nin apolipoprotein-B (Apo-B)'si ile reaksiyona girmekte ve onları bozmaktadır. Bu oksidatif olarak modifiye olmuş LDL çöpçü reseptör (scavenger reseptörü) denilen bir reseptör sınıfı aracılığıyla makrofajlar tarafından alınmaktadır.³⁵

Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regülasyona uğramaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipitle dolu hale gelmekte ve köpük hücreleri oluşmaktadır.³⁶ Oksidatif olarak değişime uğramış LDL aşağıdaki yollarla aterogenez oluşumuna katkıda bulunmaktadır:³⁰

1. LDL reseptöründen farklı olan çöpçü reseptör aracılığıyla makrofajlarca kolaylıkla yutulur.
2. Dolaşan monositler için kemotaktikdir.
3. Monosit adezyonunu artırır.
4. Lezyon alanındaki makrofajların motilitesini engelleyerek makrofajların orada toplanmasını ve tutunmasını sağlar.
5. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarır.
6. Endotel hücrelerine ve düz kas hücrelerine sitotoksikdir.
7. İmmünojeniktir.

Hayvanlara yağ içeriği çok yüksek diyetler vererek ya da lipit metabolizmasında genetik bozukluk olan hayvanlar kullanılarak insandaki aterosklerozun tüm bileşenleri yeniden oluşturulabilmiştir. Bu bulgu ile birlikte insanlarda yüksek lipit düzeylerinin aterosklerozun majör risk faktörü olduğunu gösteren çok güçlü epidemiyolojik kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın lipit birikiminin arter duvarında harabiyete karşı bir yanıt olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.³⁷



Şekil 3. Ateroskleroz gelişimi.
(Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır. (Circulation 1995;92:1355-1374)

2.1.3 Çocuklarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Aterosklerotik kalp hastalığı erken çocukluk döneminde başlar, adolesan ve erişkin dönemde geri dönüşümsüz lezyonlara ilerler. KAH'nın çocukluk çağına başlamasının en iyi kanıtı Bogalusa Kalp Çalışması (Berenson ve ark, 1998) ve Gençlerde Aterosklerozun Patolojik Belirteçleri (PDAY) Çalışma Grubu'nun (Stronge ve ark, 1995; McGill ve ark, 2002) yaptığı çalışmalarda yer almaktadır. Bogalusa Kalp Çalışmasının gençlerde beklenmedik ani ölümler sonrasında yapılan aorta ve koroner arter otopsilerinde ve PDAY araştırma grubunun çalışmasında aterosklerozun çocuklukta başladığı ve adolesan ve genç erişkinlerde koroner patoloji insidansında artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda yağlı dejenerasyonun aterosklerozun en erken lezyonu olduğu ve 5-8 yaşlarında görüldüğü, fibröz plağın ilerlemiş lezyon olduğu ve onlu yaşların sonunda görüldüğü saptandı. Fibröz plak 16-20 yaşlarda %30'un üzerinde ve 26-39 yaşlarında ise yaklaşık %70 oranında görülür. Bu çalışmalar aynı zamanda aorta ve koroner arterlerdeki patolojik değişikliklerin yaşla ve ölüm sırasında kişide bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısı ile arttığını desteklemektedir.³⁸

Erişkinlerde kardiyovasküler hastalık gelişmesi için risk faktörleri üzerine önemli epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Framingham çalışması gibi longitudinal çalışmalar potansiyel risk faktörlerinin ölçmüş ve kardiyovasküler hastalık gelişme

eğilimini ortaya koymuştur. Araştırmacılar koroner arter hastalığı gelişmesi için >200 potansiyel risk faktörü ileri sürmüştür. Bu ileri sürülen risk faktörlerinin çoğu kesitsel korelasyon çalışmalarından elde edilmiştir. Bununla birlikte, nedensel bir ilişki kurmak aslında daha zordur. Aynı zamanda belirli bir risk faktörünün bağımsızlığını kanıtlamakta zor olmuştur. Çünkü risk faktörleri arasında bağlantılar mevcuttur. On yıllar boyunca yapılan araştırmalardan sonra genelde geleneksel risk faktörleri olarak adlandırılan bir grup risk faktörü gösterilmiştir. Aterosklerozun majör değiştirilebilen risk faktörlerinden her biri birbirinden bağımsız olup, birinin varlığı durumunda risk 2-5 kat artmaktadır.³⁹

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır.⁴⁰

KAH risk faktörleri (NCEP ATP III) :

1. Lipit risk faktörleri (LDL, Trigliseritler (TRG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüklüğü, HDL dışı Kolesterol (Non-HDL-K), Aterojenik dislipidemi)
2. Lipit dışı risk faktörleri
 - A. Değiştirilebilen risk faktörleri
 - a. Hipertansiyon
 - b. Sigara içiciliği
 - c. Diyabetes mellitus (DM)
 - d. Obezite
 - e. Fiziksel aktivite azlığı
 - f. Aterojenik diyet
 - B. Değiştirilemeyen risk faktörleri
 - a. Yaş
 - b. Erkek cinsiyeti
 - c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
 - C. Yeni risk faktörleri
 - a. Lipoprotein (a)
 - b. Homosistein
 - c. Trombojenik/hemostatik faktörler [Faktör V Leiden, Protrombin 20210, MTHFR mutasyonu (677-1298) v.s.]
 - d. Diğerleri (enflamatuvar faktörler, bozulmuş glukozu vs.)

2.1.3.1 Çocuklarda Risk Faktörleri Tanımları

Obezite

Yaş ve cinsiyete göre BMI'leri ≥ 95 percentil olan çocuklar fazla kilolu/obez, BMI'leri 85-94 arasında olan çocuklar fazla kilolu olma riski altında olarak sınıflandırılmıştır.⁸² Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi verileri esas alınarak yaş ve cinsiyete göre >85 percentil bel çevresi anormal geniş olarak tanımlanmaktadır.⁸³

Kan Basıncı

Çocukluk çağı hipertansiyonu yaşa, cinsiyete ve boya göre >95 percentil sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı veya antihipertansif ilaç kullanımı şeklinde tanımlanmaktadır.⁸⁴ Çocukluk çağı prehipertansiyonu yaşa, cinsiyete ve boya göre sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının 90-95 percentil arasında olması ya da sistolik kan basıncının ≥ 120 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 80 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır.⁸⁴

Dislipidemi

Anormal açlık lipoprotein seviyeleri trigliserid için ≥ 110 mg/dl, HDL-K için ≤ 40 mg/dl ve LDL için ≥ 110 mg/dl olarak tanımlanmaktadır.⁸⁵

Hiperglisemi

Anormal açlık glukozu >110 mg/dl olarak tanımlanmaktadır.⁸⁶

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom sınıflandırılması 5 metabolik faktörden (anormal geniş bel çevresi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol ve hiperglisemi) ≥ 3 'ünün var olmasını gerektirir.

2.1.3.2 Lipit Risk Faktörleri

Aterosklerozun patogenezi ve koroner aterosklerozdan ölüm, total kolesterol ve LDL kolesterolde artış ve HDL kolesterolde azalma ile önemli derecede ilişkilidir. Erişkinlerde birçok çalışmada kolesterolün azalması ile anjiyografik olarak KAH'nın ilerlemesinde azalma hatta bazı olgularda gerileme bile olduğu gösterilmiştir. Trigliserit düzeyinde artış ve koroner arter arasındaki ilişki de gösterilmiştir. Bu ilişki kadınlarda erkeklerden daha güçlüdür.³⁸

Lipitler günlük diyetimizin esansiyel bir parçasıdır. Plazmanın dört temel lipitleri kolesterol, trigliseritler, fosfolipitler ve serbest yağ asitleridir. Trigliseritler hücre metabolizmasının önemli enerji kaynağıdır. Fosfolipitler amfilik etkileri nedeniyle mükemmel yağ çözücüdürler ve biyolojik membranların temel elementleridir. Kolesterol değişken bir doğaya sahiptir. Bir yandan biyolojik membranların yapısında stabilizasyon için gereklidir ve karaciğer metabolizmasında safra asitlerinin ve hormonların esansiyel prekürsörüdür. Diğer yandan kolesterolün aterosklerozun tetikleyicisi olduğu düşünülür.³⁸

Lipitler suda çözünmeyen ama organik çözücülerde çözünen bileşiklerdir. Plazma lipitleri lipoproteinlerle taşınır. Bu lipit ve protein (apolipoprotein) kombinasyonu lipit komponentin suda ve kanda çözünür hale gelmesini sağlar. Temel apolipoproteinler A-1, A-II, B-100 ve C-II'dir. Apolipoproteinlerin çeşitli fonksiyonları vardır. Öncelikle hücrelerde spesifik reseptör bölgelerine bağlanırlar. Aynı zamanda lesitin kolesterol açıltransferaz ve lipoprotein lipaz gibi lipit metabolizmasına katılan enzimlerin kofaktörüdürler. Üçüncü olarak, plazma lipoproteinlerinin biyosentezi ve sekresyonu için yapısal protein olarak işlev görürler. Örneğin, Apo A-1'in HDL biyosentezi için önemli bir yapısal protein olduğu ileri sürülmüştür.

Tablo 1. Apolipoproteinlerin çeşitleri ve fonksiyonları

Tipi	Majör Fonksiyonları
A-I	HDL için yapısal proteindir. LCAT aktivatörü
A-II	HDL için yapısal proteindir. Hepatik lipazın aktivatörüdür.
A-III	Lipoprotein lipaz ve LCAT aktivatörü
B-100	VLDL, IDL, LDL ve Lp(a) için yapısal protein, LDL reseptörü için ligand tır.
B-48	B100'ün %48'ni içerir, şilomikronların toplanması ve salınması için gereklidir. LDL reseptörüne bağlanmaz.
C-1	LCAT aktivatörüdür.
C-II	LPL için esansiyel kofaktördür.
C-III	Hücrel reseptörler vasıtasıyla trigliseritten zengin lipoproteinlerin apo E bağımlı klirensi ile etkileşir. Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz vasıtasıyla trigliserid hidrolizini önler.
D	KETP için kofaktör olabilir.
E	Hepatik şilomikron ve VLDL kalıntı reseptör için ligandır. Bu lipoproteinlerin dolaşımdan temizlenmesine neden olur. LDL reseptörü için ligandır.

Şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) şeklinde dört majör lipoprotein sınıfı vardır.

2.1.3.2.1 Lipitlerin ve Lipoproteinlerin Normal Düzeyleri

Amerikan çocuklarında plazma lipitlerinin ve lipoproteinlerinin normal değerleri ve dağılımı yayımlanmıştır.⁶⁴

Bu sınır değerler 2-18 yaş arasındaki çocuk ve adolesanlar için kullanılmaktadır. Büyüme – gelişme sırasında yaşla birlikte kolesterolde önemli değişiklikler olduğu gerçeğine rağmen geniş bir yaş aralığını kapsayan bu kullanım önerilmektedir. Bu durum puberte periyodu için geçerlidir.^{60,61,62} Total ve LDL-K puberte sırasında azalmaya eğilimlidir ki bu bazı adolesanlarda kolesterol normal görünürken aslında puberte sonrasında seviyelerinin artacağı anlamına gelmektedir.

Genel olarak, yaş gruplarının çoğu için total ve LDL-K erkeklerde kadınlardan daha düşüktür. 5-10 yaşları arasındaki çocuklarda, HDL-K kızlarda erkeklerden daha düşüktür. Daha sonra HDL-K seviyelerinin giderek arttığı, erkeklerde ise giderek azaldığı görülebilir. Erkekler için bu HDL-K deki bu azalmanın erişkin yaşlara kadar sürdüğü görülmüştür. Genç erişkinlerde HDL-K seviyeleri kadınlarda erkeklere göre 10mg/dl daha yüksektir.⁶⁵

NCEP pediatrik paneli trigliserid ve HDL-K için sınır değerlerini içermiyordu. Amerikan Kalp Derneği çocuklar ve adolesanlar için >150 mg/dl trigliserid ve <35mg/dl HDL-K ün anormal sayılmasını önermiştir.⁶³

NCEP total ve LDL-K ü yüksek olan çocuk ve adolesanların tedavi açısından düşünülmesini önermiştir. Bu tedavi ilk olarak diyeti doymuş yağ ve kolesterol açısından daha düşük olacak şekilde düzenlemeye odaklanmalıdır. Farmakolojik ajanlarla tedavi için, hastaların 10 yaş ve üzerinde olmasını ve LDL-K lerinin yüksek olmasını tavsiye etmişlerdir. Tedavinin amacı LDL-K <130 mg/dl ye düşürmektir ki bu pediatrik hastalar için 95. persentilin altıdır.

2.1.3.2.2. Şilomikronlar

Şilomikronlar barsaklarda yapılan trigliseridden zengin partiküllerdir. En büyük lipoproteinlerdir. Primer fonksiyonları kolesterol ve trigliseritleri gıdalardan metabolizma ve depolama için gerekli alanlara taşımaktır.²⁶ Şilomikronlar çoğunlukla açlık sırasında bulunmazlar ve normalde öğün sonrasında hızla uzaklaştırılırlar. Uzaklaştırma şilomikron kalıntıları meydana getiren lipoprotein lipazın etkisiyle oluşur. Bu kalıntıların aterojenik olduğu düşünülmektedir ve karaciğerde temizlenirler.

2.1.3.2.3. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL-K)

Kolesterol hipoteziyle birlikte LDL-K'nın en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı olgularda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur. Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin birincil aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir.³⁶ Buna göre NCEP lipid düşürücü tedavide LDL-K'yı birincil hedef olarak belirlemiştir.⁴¹ Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL-K ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve bu süreci devam ettirdiğini işaret etmektedir.⁴² Ayrıca yüksek LDL-K genetik formlarına sahip insanlarda erken aterosklerotik hastalıklar görülmektedir.⁴³ Yıllar boyunca

LDL'nin esas işlevinin arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proenflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur ve LDL-K aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik enflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir.⁴⁴ Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır (endotel işlev bozukluğu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz). Plazmada yüksek LDL-K seviyelerinin varlığı LDL partiküllerinin arter duvarında birikiminin artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olmaktadır.⁴⁵ Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre işlevlerinin bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksit üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL-K seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesini sağlamaktadır.^{46,47} LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir.³⁴ Farklı populasyonlarda koroner kalp hastalığı riski serum T-Kol seviyeleri ile pozitif ile ilişkilidir, T-Kol seviyeleri büyük ölçüde LDL-K seviyeleri ile ilişkilidir.^{41,48} Serum kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır.⁴⁸ Düşük total ve LDL-K seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet v.s) sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür.⁴³ Bu gözlem LDL-K seviyelerinin birincil risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. Hem birincil hem de ikincil koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir.⁴⁹ Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan Hidroksi-MetilGlutaril-Koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) ortaya çıkışı kolesterol hipotezinin daha etkili test edilebilmesine olanak sağlamıştır.^{50,51} 1990'lı yıllardan bu yana yapılan birincil ve ikincil korunma çalışmalarında majör koroner olaylarda belirgin bir azalma görülmüştür.^{52,53} Bu çalışmaların hiçbirinde kalp dışı mortalitede artış olmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı olgularda ise regresyonu başlattığını saptamıştır.^{54,55} LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilmektedir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır.⁴¹ Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL-K seviyelerini düşürerek

koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır.⁵⁶ Diyetle ait yardımcı faktörlerin kullanılması ile risk azaltılması konusuna artan bir ilgi mevcuttur. Bitkisel stanollerin günlük 2 gram kullanımı diyetdeki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL-K seviyelerini % 10-15 oranında azaltmaktadır.⁵⁷ Diyet ile alınan lif oranının artırılması LDL seviyelerini % 3-5 oranında düşürür.⁵⁸ Doymamış yağ asitleri LDL-K'yı düşürmekte ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilmektedir.⁵⁹

Daha önce test edilmiş, önerilen total ve LDL kolesterol sınır değerleri yaşlara ve cinsiyete göre tespit edilmiştir.

Bu sınır değerler 2-18 yaş arasındaki çocuk ve adolesanlar için kullanılmaktadır. Büyüme – gelişme sırasında yaşla birlikte kolesterolde önemli değişiklikler olduğu gerçeğine rağmen geniş bir yaş aralığını kapsayan bu kullanım önerilmektedir. Bu durum puberte periyodu için geçerlidir.^{60,61,62} Total ve LDL-K puberte sırasında azalmaya eğilimlidir ki bu bazı adolesanlarda kolesterol normal görünürken aslında puberte sonrasında seviyelerinin artacağı anlamına gelmektedir.

NCEP pediatrik paneli trigliserid ve HDL –K için sınır değerlerini içermiyordu. Amerikan Kalp Derneği çocuklar ve adolesanlar için >150 mg/dl trigliserid ve <35mg/dl HDL-K ün anormal sayılmasını önermiştir.⁶³

NCEP total ve LDL-K ü yüksek olan çocuk ve adolesanların tedavi açısından düşünülmesini önermiştir. Bu tedavi ilk olarak diyeti doymuş yağ ve kolesterol açısından daha düşük olacak şekilde düzenlemeye odaklanmalıdır. Farmakolojik ajanlarla tedavi için, hastaların 10 yaş ve üzerinde olmasını ve LDL-K lerinin yüksek olmasını tavsiye etmişlerdir. Tedavinin amacı LDL-K <130 mg/dl ye düşürmektir ki bu pediatrik hastalar için 95. persentilin altıdır.

2.1.3.2.4. HDL-K Düşüklüğü

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL-K düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir.^{66,67} Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür.³¹ Ortalama 1 mg/dl HDL-K düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır.⁶⁸ Koroner

kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL-K seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dl) HDL-K seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır.⁴¹ Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşımaktadır.⁶⁹ Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara içiciliği, fiziksel aktivite azlığı ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutmaktadır.^{70,71} Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL-K'yı düşürmektedir. HDL-K ve TRG düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL-K da eşlik etmektedir.⁷²

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, KAH riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve KAH riskinin önceden kestirilmesinde plazma T-Kol/HDL-K oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenmekte ve T-Kol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşımaktadır.⁷³

Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, erişkinlerimizde ortalama HDL-K değerlerinin batılı toplumlardan her iki cinsiyette de % 20 oranında daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bunda kalıtsal faktörlerin yanısıra, sigara içiciliği, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, abdominal şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ile hiperinsülinemisinin rolü olduğu belirlenmiştir. HDL-K'da 12 mg/dl'lik azalma, toplumumuzda ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay riskini % 36 oranında yükseltmektedir.⁷⁴

Total kolesterolün (T-Kol) HDL-K oranı KVH riskinin belirlenmesinde önemli bir parametredir. T-Kol/HDL-K oranı çocuklarda yaklaşık 3'tür. (T-Kol 150 mg/dl ve HDL-K 50 mg/dl olduğu temel alınarak). Framingham çalışmasına göre ortalama risk oranı erkeklerde 5 kadınlarda 4.2'dir. Bu oran yükseldikçe KVH riski de yükselir. Oranın 3.4 olması hem erkek hemde kadın için riski yarıya düşürür.³⁸

TEKHARF çalışması, T-Kol/HDL-K oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipid öngördürücü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre T-Kol/HDL-K oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir.⁷⁴ Sigara, obezite ve fiziksel aktivite azlığı plazma HDL-K'yı azaltır, bu risk faktörlerinin giderilmesi ise bu etkileri tersine çevirmektedir.⁷⁵ NCEP ATP III, düşük HDL-K düzeyini 40 mg/dl'nin altındaki değerler

olarak tanımlamaktadır.⁴¹ KAH olan ve HDL düzeyi düşük hastalar tekrarlayan olaylar açısından risk altındadır ve yoğun ilaç dışı tedavi uygulanmalıdır (diyet değişiklikleri, kilo kaybı ve egzersiz). HDL-K düzeyi düşük kişilerde tedavinin birinci hedefi LDL-K'dır. NCEP ATP III diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi kılavuzu izlenerek hedeflenen LDL-K düzeyine ulaşılmalıdır. Düşük HDL düzeyi yüksek TRG'lerle ilişkili olduğunda (200-499 mg/dl), ikinci öncelik hedeflenen HDL dışı kolesterol düzeyine ulaşmak olmalıdır.

2.1.3.2.5. Trigliseritler

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların çoğunda plazma TRG'lerinin daha sonra gelişebilecek KAH olaylarını öngörmeye işe yaradığı gösterilmiştir. Öte yandan diğer risk faktörlerinin etkileri araştırıldığında, plazma TRG'lerinin bağımsız etkileri zayıflamakta veya yok olmaktadır.⁷⁶ TRG'lerle KAH ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL-K ve düşük HDL-K gibi diğer faktörlerle ilişkilidir.⁷⁷ Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur.⁷⁸ Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizleri ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) TRG düzeylerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{41,79,80} İlaç dışı tedavi kilo verilmesi, alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktivitenin artırılmasından ibarettir. TRG düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir.⁸¹ Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar hipertrigliserideminin çeşitli aterojenik faktörler ile güçlü bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu faktörler arasında aterojenik dislipidemi (artmış serum TRG'leri, küçük yoğun LDL partikülleri ve düşük HDL-K'dan oluşan lipit üçlemesi) ve metabolik sendrom sayılabilmektedir. Bu nedenle, hipertrigliseridemili hastaların tedavisine klinik yaklaşım geniş tabanlı bir stratejiyi gerektirmektedir. Böyle bir yaklaşım, aterojenik TRG'lerden zengin lipoproteinlerin azaltılması, lipit üçlemesinin düzeltilmesi ve metabolik sendromun uygun biçimde tedavi edilmesini kapsamaktadır.³¹

2.1.3.2.6. Aterojenik Dislipidemi

LDL birincil lipit risk faktörü olmasına rağmen diğer lipit parametreleri LDL-K seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda TRG, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanmaktadır. LDL-K seviyeleri tedavide birincil öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir.⁵⁹ Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. TRG'ler için pek çok prospektif çalışmanın metaanalizleri, yüksek serum TRG seviyelerinin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir.^{73,80} Diğer prospektif çalışmalar düşük HDL-K seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{87,88} Daha düşük orandaki veriler, küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL-K'dan daha aterojenik olduğunu öne sürmektedir. Aterojenik dislipidemiye sıklıkla metabolik sendromun diğer aterojenik risk faktörleri eşlik eder.⁷⁸ Japonya'da yapılan bir çalışmada küçük yoğun LDL'ye sahip kişilerde diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı görüldüğü bildirilmiştir.⁸⁹ Aterojenik dislipidemi modifikasyonunun koroner kalp hastalığı riskini azaltması hakkında hiçbir kontrollü çalışma yapılmamıştır. İndirekt veriler, büyük klinik çalışmaların post hoc analizlerinden ve aterojenik dislipidemiye tedavi eden ilaçların kullanıldığı çalışmalardan gelmektedir. Sözü edilen ilaçlar nikotinik asit ve fibrik asitleri içermektedir. Bu ilaçlar LDL seviyelerinde küçük bir etkiye sahiptir, değişikliklerin pek çoğu aterojenik dislipidemi öğelerinden oluşmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmaların pek çoğu ilaç tedavisi ile koroner olaylarda belirgin bir azalma veya azalma eğilimi göstermiştir.³⁴ Helsinki Kalp Çalışması⁹⁰, Stokholm İskemik Kalp Hastalığı Çalışması⁹¹ ve Bezofibrat İnfarktüs Koruma Çalışması'nda⁹² en iyi sonuçlar, aterojenik dislipideminin bir işareti olan yüksek TRG seviyelerine sahip olan kişilerde elde edilmiştir. Bu çalışmalar total mortalitede bir azalma ortaya koymamışlardır ve istatistiksel olarak bu güce sahip değillerdir. Bununla beraber bir bütün olarak ele alındığında, bu çalışmalar, ilaç tedavisi ile aterojenik dislipidemi modifikasyonunun

koroner kalp hastalığı riskini azalttığını güçlü bir şekilde öne sürmektedir. Bu bulgular fibratlar ile yapılan anjiyografik çalışmalarda koroner aterosklerozun ilerlemesinin yavaşlaması ile desteklenmektedir.^{90,93} Aterojenik dislipidemi tedavisi için ilk seçenek kilo kontrolü ve fiziksel aktivitedir.³⁴ Kilo kontrolü ve düzenli egzersiz sadece aterojenik dislipidemiye değil, metabolik sendromun diğer öğelerini de geriletmektedir.⁵⁶ Hem fibrik asitler hem de nikotinik asit aterojenik dislipidemisi olan hastalarda lipoprotein paternini düzeltmektedir. Statinler aynı zamanda TRG'den zengin lipoproteinler ve küçük yoğun LDL konsantrasyonlarını azaltıp, HDL-K seviyelerini hafifçe yükselterek aterojenik dislipidemiye tedavi etmektedirler.³⁴ Aterojenik dislipidemisi olan hastalarda birincil hedef LDL-K seviyelerini birincil ve ikincil koruma için belirlenmiş olan seviyelere indirmektir. Pek çok hastada LDL hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi gerekmektedir. LDL hedeflerine ulaştıktan sonra da anormallikler devam ederse kilo kontrolü ve artmış fiziksel aktivite için yeni gayretler gerekli olabilmektedir. Bu önlemler başarısız olursa ikinci bir lipit düşürücü ilaç diğer lipoprotein parametrelerini düzeltmek için kullanılabilir. NCEP'in ikincil hedefleri olan HDL > 40 mg/dl ve TRG < 200 mg/dl seviyelerine ulaşabilmek için fibrik asit veya nikotinik asit önerilebilmektedir. Fibratların yüksek doz statinler ile kullanımı artmış miyopati riski nedeni ile kaçınılması gerekli olan bir durumdur.^{34,41}

2.1.3.2.7.Farmakolojik Tedavi

Çocuklarda artmış LDL-K ün tedavisinde üç temel ilaç sınıfı vardır.

Safra Asidi Bağlayıcı Ajanlar

NCEP pediatrik panelinin odak noktası safra asidi bağlayıcı ajanların kullanılmasıdır. Bu ilaçlar GİS de etkindir ve sistemik olarak emilmezler. Ek olarak, yan etkileri GİS rahatsızlıkları ile sınırlıdır. Bu yan etkileri artmış su ve lif alımıyla minimize edilebilir. Ne yazık ki, oldukça ucuz ve kolay ulaşılabilir olan bu ilaçlara uyum genelde sınırlıdır ve çocuklar için alması zordur. Toz formları meyve suyu veya suyla karıştırılmalıdır. Eğer uygun kullanılırsa safra asidi bağlayıcı ajanlar LDL-K ü %13-20 düşürebilirler.^{94,95,96}

Kolesterol Emilim İnhibitörleri

Ezetimibe GİS de kolesterol emilimini engelleyerek etki yapar. Erişkinlerde FDA onayı almıştır ama pediatrik olarak geniş çalışma yapılmamıştır. Ezetimibe in erişkinlerde LDL-K seviyesini yaklaşık %20 azalttığı gösterilmiştir.⁹⁷ Erişkinlerde ezetimibe kolesterolde daha fazla azalma sağlamak için statinlerle kombine olarak kullanılır. Yan etkilerinin az olması ve alımının safra asidi bağlayıcı ajanlara göre daha kolay olması sebebiyle pediatrik hastalarda kolesterolü düşürmek için ilk ajan olarak tercih edilebilir.

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri

HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutari koenzim A) ilaçları genelde statinler olarak adlandırılırlar. Bu ilaçlar HMG-CoA redüktaz tarafından yapılan mevolonat sentezini kompetitif olarak inhibe ederler. Bu süreç karaciğerde kolesterol biyosentezi için gereklidir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, bu ilaçların hem plazma LDL-K düşürmede hem de KVS son noktalardan korumada etkili olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda ve adolesanlarda statinlerin güvenliği ve yararını değerlendiren birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, uzun vadeli araştırmalar olmasa da, minimum yan etkiyle ve büyüme gelişmeyi etkileyen bir yan etkisi olmadan LDL-K de etkin bir azalma olduğunu göstermiştir.^{98,99} Hiperkolestolemi için ilaç tedavisi alan çocuk ve adolesanlarda LDL-K konsantrasyonlarına dayanarak düşük dozda başlanmalıdır. Dozun artırılması kolesterolü düşürebilir fakat yan etkilerinin görülme riski artabilir. Statinlerin en önemli yan etkileri hepatik transaminazlarda artış ve kreatin kinazın yükselmesidir. Statinler miyozit yapar, hatta rabdomyolize ilerleyebilir. Anormal kas ağrıları yada krampları ortaya çıkarsa, kreatin kinaz ölçülmeli ve ilaç kesilmelidir.

2.1.3.3. Lipit Dışı Risk Faktörleri

2.1.3.3.1. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

1. Hipertansiyon

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin koroner arter hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı

olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir.¹⁰⁰ Framingham çalışmasında yüksek (sistolik 130–139 mmHg, diastolik 85–89 mmHg veya her ikisi) kan basıncının kardiyovasküler riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰¹ Diyastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle, inme riskinde % 63, KAH riskinde % 46 düşüş izlenmektedir. İlk miyokart enfarktüsü ile başvuran hastalarda % 18 oranında bir hipertansiyon öyküsü bulunmuştur.¹⁰² Sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerine ilaveten artmış nabız basıncı değerleri, büyük arterlerdeki stiffness (sertleşme) nedeniyle artmış kardiyak risk ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰³ Kardiyak riski değerlendirmek için kullanılan TA değeri çoğu çalışmada hastanın hastaneye başvuru anındaki değerdir. Yapılan çalışmalarda ambulator tansiyon ölçümleri ofis veya beyaz önlük hipertansiyonu nedeni ile hastanede ölçülen değerlerden daha değerli bir yere sahiptir ve öngörü değeri yüksektir.¹⁰⁴ Kan basıncı düşürülmesinin faydası açık kanıtlarla ortadadır. Genel toplumda TA değeri 110/75 mmHg ‘nin üzerine çıktığında, risk artışı başlamaktadır.¹⁰⁵ Bu değerler KAH’ı olanlar için de geçerlidir. HOPE, EUROPA, CAMELOT çalışmaları da yüksek riskli hastalarda kan basıncı kontrolünün önemini vurgulamaktadır.

Kan basıncı yüksekliğinin çok sayıda sebebi vardır. Hem çocuklarda hem erişkinlerde hipertansiyonun en yaygın sebebi primer hipertansiyondur. Primer HT nun mekanizması bilinmemektedir. Primer HT nun farklı sebepleri olabilir. Şöyle ki, HT u olan bazı kişilerde diyetle alınan tuza karşı artmış sensitivite vardır. Bazılarında renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi artmış olabilir. Bazılarında ise sempatik sinir sisteminin aktivitesi artmıştır. Sekonder HT nun da farklı sebepleri vardır ve renal parankimal hastalık, aort koarktasyonu, renal arter stenozu ve diğer altta yatan hastalıkların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir.

Çocuk ve adolesanlarda yüksek kan basıncı erişkinlerdeki tek bir sınır değer aksine persentil değerlerine dayanır. Pediatrik hastalar için, önceki geniş epidemiyolojik çalışmalara dayanarak yüksek kan basıncını tanımlamak için 95. persentil kullanılmaktadır. HT için kan basıncı zaman içinde sürekli yüksek olmalıdır. Çocuk ve adolesanlarda HT prevalansı %1-3 olarak hesaplanmıştır.¹⁰⁶ Daha yeni hesaplamalarda %5 lik bir prevelans verilmiştir.¹⁰⁷

Vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi çocuklarda kan basıncının en güçlü belirleyicisidir. Rosner ve ark. BMI sı yüksek olan çocukların düşük olanlarla

karşılaştırıldığında kan basıncının yüksek olma ihtimalinin belirgin olarak daha fazla olduğunu bulmuşlardır.¹⁰⁸ Paradis ve ark. Sistolik kan basıncı yüksek olan olguların ortalama BMI'nin sistolik kan basıncı < 25. persentil olan olgulardan 4-6 kg/m² daha fazla olduğunu bulmuşlardır.¹⁰⁹ Sorof ve ark. Okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada HT'nun en güçlü belirleyici faktörünün BMI olduğunu bulmuşlardır.¹⁰⁷ Üç ardışık ölçümden sonra kan basıncı yüksekliği prevalansının BMI i <5. persentil olan çocuklarda %2 olmasına karşın BMI i >95. persentil olan çocuklarda %11 olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar çocuk ve adolesanlarda anormal kilo artışı ve obezitenin kan basıncı yüksekliğinde esas faktörler olduğunu vurgulamaktadır.¹¹⁰

Çocuklarda kan basıncıyla ilgili geniş epidemiyolojik çalışmalardan toplanan verilerle normal kan basıncı tabloları geliştirilmiştir. Bu kan basıncı oturur pozisyonda oskültasyonla ölçülen değerleri göstermektedir. Bu tablolarda kan basıncının genelde yaşla birlikte arttığı görülmektedir. Kan basıncı boyla birlikte artmaktadır. Vücut kitle endeksiyle kan basıncı arasında da güçlü bir ilişki mevcuttur. Kızlar ve erkekler için ayrı tablolar verilmiştir ki erkeklerin kan basıncı kızlarınkinden biraz daha yüksektir. Bu cinsiyet farklılığı yaşla birlikte artmaktadır.

HT'nun tedavisinde genel olarak ilk yaklaşım yaşam tarzındaki değişiklikleri içermektedir. Eğer hastalar fazla kiloluysa agresif kilo kontrolü yapılmalıdır. Yaşam şekli değişikliklerinin başarısız olduğu görülmüşse ve kan basıncı halen yüksekse farmakolojik ajanlarla daha agresif bir tedaviye başlanır.

2-Sigara İçme

Sigara içme KVH için majör bir bağımsız risk faktörüdür.¹¹¹ Sigara içmenin önlenmesi daha büyük öneme sahip olsa da, sigaranın bırakılmasının da KVH ve akciğer hastalığı riskini azaltmak adına yarar sağlayabileceği gösterilmiştir. Çoklu Risk Faktörü Müdahale Girişimi (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (MRFIT) araştırmacıları sigaranın bırakılmasının KVH gelişme riskini azaltacağını ortaya koymuşlardır.¹¹² Riskteki bu azalma bıraktıktan sonraki ilk bir yıl içinde başlar ve bıraktıktan sonra 3 yıl süresince azalmaya devam eder.

Adolesanlarda, aterosklerotik lezyonlar sigara içicilerde 15 yaş gibi genç yaşlarda artmış prevalansta görülmüştür. Adolesan içicilerde, içmeyen benzerleriyle karşılaştırıldığında LDL-K artmış ve HDL-K azalmıştır. Kronik sigara içilmesi

ateroskleroz gelişmesi için bir yuva görevi gören endotel hasarlanmasına sebep olabilir. Sigara ilişkili ölümler içerisinde üçte birinden KVH ın sorumlu olduğu ve bu sürecin sıklıkla erken yaşlarda başladığı gösterilmiştir.¹¹³

Çevresel tütün dumanına maruz kalmada artmış KVH riskiyle ilişkili olabilir. Moskowitz ve ark. çevresel tütün dumanına maruz kalmış erkek çocuklarında maruz kalmamış olanlarla karşılaştırıldığında HDL-K düzeyinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.¹¹⁴ Weitzman ve ark. Ulusal Sağlık ve Beslenme Kontrol Araştırması III (National Health and Nutrition Examination Survey III) (NHANES III) te 12-19 yaşları arasında tütün dumanına maruz kalmış kişilerde serum nikotini ölçülmüş ve metabolik sendrom varlığı arasında bir doz-cevap ilişkisi ortaya koymuşlardır.¹¹⁵ Fazla kilolu adolesanlar için metabolik sendrom prevalansı çevresel tütün dumanına maruz kalmış olanlarda %19.6 ve aktif içicilerde %23.6 idi. Bu sonuçlar ile aile içinde sigara içilmesinin ortadan kaldırılmasının hem direkt kardiyovasküler riski azaltarak hem de aktif içmeye başlama riskini azaltarak çifte yarar sağlayabileceği vurgulanmaktadır.

3. Diyabetes Mellitus

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve hem erkek hem de kadında riski sırası ile 2- 4 kat artırmaktadır.^{41,116} Miyokart enfarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokart enfarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır.¹¹⁷ Tip 2 diyabeti olan bir hasta miyokart enfarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım oranı diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı olanlardan çok daha kötüdür.^{118,119}

Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL-K seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özelliği düşük HDL ve artmış TRG seviyeleri görülmesidir.³³

Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 oranında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir.

Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek TRG/artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek lipoprotein (a) [Lp (a)]

konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel işlevlerini içermektedir.³⁶

HbA1c'de sağlanan % 1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda % 30 azalma sağladığı gösterilmiştir.¹²⁰ Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyon 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir.¹²¹

Daha önceleri diabeti olan pediatrik hastaların çoğunda tip I diabetes mellitus vardı. Bu durum tip 2 diabetes mellitus prevalansı daha yüksek olan erişkinlerde görüldenden daha farklıydı. Bununla birlikte, pediatrik popülasyonda obesitenin prevalansı ve ciddiyetinin artmasıyla birlikte, tip 2 diabet prevalansı da dramatik olarak arttı.¹²²

Tip 2 diabeti olan adölesanlarda KVS hastalık risk durumu tam olarak anlaşılmış değildir.

Bununla birlikte, eğer aterosklerozun progresyonu erişkinlerde görülenle aynıysa, bu hastalarda otuzların sonu ve kırkların başında klinik olarak belirgin KVH gelişmesi beklenebilir. Maalesef, tip 2 diabeti olan genç hastalarda KVH progresyonuyla ilgili çok az şey bilindiğinden, KVH önlemek için optimum klinik stratejileri gözetken kanıt-temelli kararlar vermek zordur. Bu klinik yaklaşımları daha iyi tanımlayan ek araştırmalara ihtiyaç duyulacaktır. Yine de, diabetin kilo yönetimi ve kan şekeri kontrolü metodlarını içerecek şekilde yönetimi önemlidir. Aynı zamanda diabeti olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmek ve bu risk faktörlerini ortaya çıktığında tedavi etmek de önemlidir.

4. Obezite/ Metabolik Sendrom

Obezite, koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.¹²³ Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir.¹²⁴ Çocuklar ve adölesanlar fazla kiloluluk

açısından vücut kitle indeksi (BMI) hesaplanarak değerlendirilmelidir. Ardından yaş-cinsiyet spesifik persentillerle karşılaştırılmalıdır. Aşırı kilo BMI>95. persentil olarak tanımlanmaktadır. BMI 85-95. persentil arası aşırı kilo riski kabul edilir.¹²⁵

TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K, yüksek LDL-K, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir.¹²⁶ Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir.^{127,128} Reaven, insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuvar hiperinsülineminin hipertansiyon, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI 1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombotik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum, insulin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır.¹²⁹ NCEP ATP III'te metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir. (Tablo 2).

Obesite ve insülin direnci arasındaki doğrudan ilişki çocuklarda da bulunmaktadır. Cook ve ark. çocuklarda metabolik sendromu tanımlamışlardır. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da metabolik sendrom tanısı için en az 3 risk faktörü gerekir. Yine erişkinlerde olduğu gibi bel çevresi çocuklarda da BMI'e tercih edilmektedir. Bel çevresi 75-90. persentillerde olan çocukların kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar (total kolesterol, kan basıncı ve trigliseritlerde artış ve HDL kolesterolde azalma) açısından araştırılması gerekir.

Tablo 2. NCEP ATP III erişkinlerde metabolik sendrom tanı kriterleri:⁴¹

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi) Erkek Kadın	> 102 cm >88cm
TRG	≥ 150 mg/dl
HDL Erkek Kadın	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/85 mm Hg
Açlık plazma glukozu	≥ 110 mg/dl

Tablo 3. NCEP ATP III ergenlerde metabolik sendrom tanı kriterleri ⁴¹

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	≥90. persentil veya BMI ≥95. persentil
TRG	≥ 110 mg/dl
HDL	< 40 mg/dl
Kan basıncı	Sistolik kan basıncı yaşa ve cinsiyete göre ≥90. persentil
Açlık plazma glukoza	≥ 110 mg/dl

Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri, abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, (yüksek TRG ile küçük LDL partikülleri ve düşük HDL-K), artmış kan basıncı, insulin rezistansı (glukoz intoleransı ile birlikte olsun olmasın) ve protrombotik, proenflamatuvar durumlarıdır.⁴¹

TEKHARF çalışması, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendromun çok yaygın olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 9,2 milyon yetişkinimizde metabolik sendrom bulunmaktadır. Koroner kalp hastalığına yakalananların çoğunluğunda altta yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak % 71 oranında ek bir koroner risk oluşturmaktadır.⁷⁴ Metabolik sendromun tedavisinde iki genel yaklaşım vardır: Birincisi altta yatan fazla kiloluluk/obezite, fiziksel aktivite azlığı ve bunlarla çok yakın birliktelik gösteren insülin rezistansı gibi sebepleri düzeltir. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması insülin rezistansını azaltır ve metabolik risk faktörlerini dolaylı olarak azaltır. İkinci yaklaşım ise, direkt olarak metabolik risk faktörlerini tedavi eder (aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, protrombotik durum, altta yatan insülin rezistansı).

Vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. BMI, kilo (kg)/boyun karesi (m²) olarak hesaplanmaktadır.

Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir.¹³⁰ Kilo kaybı insülin duyarlılığı artırır, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve TRG'leri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL-K seviyelerini yükseltir

Bu sendromun en önemli tedavisi onu önlemektir. Metabolik sendromlu çocuk ve erişkinlerde diyet ve aktif yaşam biçimi ile kilo kontrolü ve uygun kilonun sağlanması,

normal kan basıncı ve yaşa göre normal lipit profili tedavinin temel ilkeleridir (Grundy ve ark. 2004; singh 2006). Çocuklarda ilaç tedavisi genellikle gerekmemekle birlikte yüksek riskli seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Bu hastalarda metabolik sendromun her komponenti ciddi bir şekilde tedavi edilmelidir, çünkü metabolik sendromlu çocuklar kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gelişmesi açısından yüksek risk taşırlar.³⁸

NCEP kılavuzları 2 yaş ve üzeri tüm çocuklar için diyet önerileri sunar. Daha küçük çocuklar bu önerilere dahil edilmemiştir. Çünkü infantlar ve küçük çocuklar SSS gelişimini desteklemek için diyetlerinde daha yüksek seviyede doymuş yağ ve kolesterole ihtiyaç duyarlar. Yaşamın ilk 2 yılı sinir miyelinizasyonunun meydana geldiği bir dönemdir. Bu süreç diyetle artmış yağ alımını gerektirir. Daha büyük çocuklar için NCEP doymuş yağ ve kolesterol bakımından düşük bir diyet önerir. Bu tip bir diyetin çocuk ve adölesanlarda büyüme ve gelişme üzerine kötü bir etkisi olmadan kolesterol düzeylerini düşüreceği kanıtlanmıştır.^{131,132}

5. Fiziksel Aktivite Azlığı

Fiziksel aktivite azlığı koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz miktarı ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında ters bir ilişki mevcuttur.¹³³ Hayvan çalışmalarında, gözlemsel ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile koroner kalp hastalığı arasında bir bağlantı saptanmıştır.³⁶ Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller.¹³⁴ Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır.¹³⁵ Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta.¹³⁶ LDL-K ve TRG düzeyleri düşmekte, HDL-K düzeyleri yükselmekte.¹³⁷ insüline duyarlılık artmakta,¹³⁸ kan basıncı düşmekte,^{139,140} endotele bağlı vazodilatasyon¹⁴¹ ve fibrinolitik aktivite artmaktadır.¹⁴² Fiziksel aktivite azlığı, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri arasında odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir.⁴¹ Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir.¹⁴³ Haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardışına kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı

olmaktadır.^{139,144} Daha yoğun egzersiz, özellikle yaşlılarda, kalp hastalığı olanlarda ve yüksek riskli kimselerde sakıncalı olup, 1/60.000 oranında ani ölüm ve bundan 7 kat yüksek olarak miyokart enfarktüsüne yol açma gibi ciddi riskler taşımaktadır.¹⁴⁵ Bu nedenle, orta riskli grupta bulunan yaşı 45'i aşan erkekler ve 55'i aşan kadınlar ile yüksek riskli kimseler, önce semptomla sınırlı efor testi ile değerlendirilmeli, yapabilecekleri egzersiz düzeyi belirlendikten sonra egzersiz önerilmelidir.¹⁴³ Egzersiz kişinin kendini iyi hissettiği zamanlarda, açken veya yemekten iki saat sonra, yeterli sıvı alınarak, çok sıcak, nemli ve aşırı güneşli olmayan ortamda, rahat elbise ve ayakkabı ile yapılmalı, yavaş başlamalı ve yavaş sonlandırılmalıdır; aşırı yorgunluk, göğüste baskı, ağrı ve benzeri rahatsızlık, nefes darlığı, kas, iskelet ve eklem ağrısı gibi yakınmalar ortaya çıktığında egzersize devam etmemeli ve doktora başvurulmalıdır.¹⁴⁶

6. Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir.¹⁴⁷ Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir.^{148,149} Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranı düşüktür.¹⁴⁸ 1970 ve 1980'li yıllarda hayvansal yağ tüketimi fazla olan toplumlarda koroner kalp hastalığı mortalite oranları yüksek saptanmış, yıllık yağ tüketimini azaltan toplumlarda ise koroner kalp hastalığı mortalitesinin azaldığı gözlenmiştir.¹⁵⁰ Aynı şekilde sodyum alımı fazla olan popülasyonlarda ortalama kan basıncı yüksektir.¹⁵¹ Batı tipi diyetin etkilerinin doymuş yağlar, diyetteki kolesterol ve sodyum ile LDL-K, vücut ağırlığı, diyabet ve kan basıncı gibi geleneksel risk faktörleri üzerinden zararlı etkilerini gösterdiği düşünülmüştür. Lyon Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır ve geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda % 65 risk azalması saptamıştır.¹⁵² Bu kazançların açıklaması olarak öne sürülen mekanizmalar antioksidan, antienflamatuvar ve antitrombosit etkileridir. Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin diyetin bu belirgin ve bağımsız yararı, aterojenik diyetin ayrı ve değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.³⁶ Hayvansal yağ, kolesterol ve sodyum tüketiminin azaltılması topluma dayalı koroner hastalık

korumasında ana hedef olmalıdır. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezitenin tedavisinde diyetle ilgili değişiklikler ilk adım olmalıdır.³⁶ STARS Çalışması¹⁵³ ve Yaşam Tarzı Kalp Çalışması¹⁵⁴ gibi düşük yağ diyetleri ile yapılan çalışmalarda LDL-K düşürülmesi ile yeni veya ilerleyen koroner darlıklarda azalma saptanmıştır. Oslo Diyet Kalp Çalışması sigara kullanımının bırakılması ve doymuş yağlardan düşük diyet tüketiminin reenfarktüs oranlarını belirgin oranlarda düşürdüğünü göstermiştir.¹⁵⁵ Lyon Diyet Kalp Çalışmasında alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet 4 yıllık dönemde tekrarlayan kardiyak olayları ve ölümü % 65 oranında azaltmıştır.¹⁵² Bu kazancın büyüklüğü lipit düşürücü ilaçlar ile yapılmış olan çeşitli çalışmalar ile aynı ya da daha fazladır. Şu andaki diyet önerileri doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, meyve ve sebzelerden yüksek, dengeli bir diyetin önemini vurgulamaktadır.¹⁵⁶ Yağdan çok fakir diyetlerin tolere edilmesi zordur ve uzun dönem güvenilirliği ve verimliliği şüphelidir.¹⁵⁷ Kalorisinin % 30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı <% 7 ve günlük toplam kolesterol alımı <200 mg şeklinde olmalıdır.⁴¹ Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağı olabilir.¹⁵⁸

2.1.3.3.2. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1. Yaş ve Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörlerinden biri olarak düşünülebilir.³⁶ Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dekadda artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokart enfarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır.¹⁵⁹ Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür.³⁴ Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon Kılavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır.

Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri ateroskerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokart enfarktüsü nadirdir.¹⁵⁹ Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı insidansı, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır.¹⁶⁰ 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, miyokart enfarktüsü sıklığının her iki cisiyette de aynı olduğu 7-8. dekada doğru yavaş yavaş azalır.¹⁵⁹ Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir.¹⁶¹ Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

2. Ailesel Predispozisyon

Birçok (35'in üzerinde) olgu kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam etmektedir.¹⁶² Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır.^{34,36} Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar.^{163,164} Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir. Williams ve arkadaşları, erken koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede uygun risk faktörü olmadığını saptamıştır.¹⁶⁴ Bu bakımdan, erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır.

2.1.3.4. Yeni Risk Faktörleri

Toplumdaki KAH prevalansını ve bazı hastalarda gelişen prematür KAH nedenini açıklamakta klasik risk faktörleri tek başına yeterli olmamaktadır. Örneğin miyokart enfarktüsü ile başvuran hastaların % 30'unda klasik risk faktörlerinden hiçbiri bulunmamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu klasik faktörlerin yanı sıra bazı yeni risk faktörleri belirlemiştir. Ancak bu yeni tanımlanan faktörlerin tümü geniş epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Üstelik bir kısmının modifikasyonu ile koroner hastalığını geriletmenin mümkün olup olmayacağı bilinmemektedir. Yine de bu risk faktörlerinin bazıları ile ilgili ciddi kanıtlar ortaya çıkmıştır.

1. Lipoprotein (a)

Üzerinde yoğun çalışmalar olan yeni risk faktörlerinin en önemlilerinden biri Lp (a) yüksekliğidir. Lp (a) LDL'ye yapısal olarak çok benzeyen bir lipoprotein formudur. Apo B'ye disülfid köprüleri ile kovalen bağlı apoprotein a içeren büyük bir glikoproteindir. Lp (a) aterosklerotik plaktaki kolesterol içeriğine katkıda bulunur ve köpük hücrelerini yüksek afiniteyle bağlanır. Lp (a)'nın düzeyleri genetik olarak belirlenmektedir. Genetik dışında bazı çevresel etkenlerle de Lp (a) düzeyleri yükselmektedir. Bunlar menopoz, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği gibi böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus ve psöriasis'dir. Ayrıca akut faz reaktanı olarak da Lp (a) değerleri yükselir. Örneğin bir miyokart enfarktüsü akut evrede Lp (a) değeri geçici olarak artar. Lp (a) LDL metabolizmasından tamamen bağımsız olarak karaciğerden salınır. Yapılan klinik ve anjiyografik çalışmalarda Lp (a) yüksekliğinin KAH gelişimi, yaygınlığı, miyokart enfarktüsü ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.⁽¹⁶⁵⁾ Lp (a) yüksekliği özellikle genç yaşta gelişen KAH ve inme için risk faktörüdür. Lp (a) düzeyine artmış LDL düzeyleri de eşlik ederse koroner riskin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Lp (a) düzeylerinin 30mgr/dl ve üzerindeki değerlerde aterosklerotik damar hastalığı gelişimine yol açtığı gözlenmiştir. Ancak geniş çalışmalardan Physician's Health Trial ve Helsinki çalışmalarında Lp (a) ve KAH gelişimi arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır. Kompleks yapısı nedeniyle Lp (a) hem aterogeneze hem de trombogeneze katkıda bulunur.¹⁶⁶ Aterogeneze katkısı LDL paritkülleri ile benzerdir. Ancak ekstrasellüler

matrikse ve fibrinojene afinitesi LDL'den daha fazladır. Bu afinite, Lp (a)'nın subintimal tabakada daha uzun kalmasını sağlar. Antioksidan içeriği ise daha düşüktür. Okside olma ve hasar oluşturma tehlikesi bu nedenlerle LDL'ye göre fazladır. Lipoprotein (a)'nın aterojenik özelliklerinin yanı sıra protrombotik özelliklerinin de olması yapısal olarak içerdiği Apo (a)'nın plazminojene çok benzemesinden kaynaklanır. Apo (a) bu benzerlik nedeniyle plazminojen reseptörleri fibrinojen ve fibrine bağlanmak için plazminojen ile rekabete girer. Ancak plazmin benzeri aktivitesi olmadığından tromboza eğilim oluşturur.

Lp (a)'nın aterogenezdaki muhtemel mekanizmaları şunlardır:

- Ateromatik plaktaki makrofajlardaki VLDL reseptörlerine bağlanması ile Lp (a) endositozla hücre içerisine alınır ve plaktaki hücre içeriğini artırır
- Endotel hücrelerine ve ekstrasellüler matriks içeriğine bağlanması ile endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar
- İntrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeylerinde artış yaparak monositlerin birikimini artırır
- LDL kolesterölünü oksidatif değişikliklere duyarlı hale getirir
- Plazminojen bağlanma bölgesi ile yarışır ve sonuçta fibrinolizis azalır

Yapılan çalışmalar, Lp (a)'nın farklı Apo (a) izoformları içerdiği gözlenmiştir. Bu izoformlar yapılarındaki farklılık nedeniyle farklı molekül ağırlıklarına sahiptirler. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda aterotrombotik risk, daha düşük molekül ağırlıklı izoformlarda daha yüksek bulunmuştur.¹⁶⁷ Östrojen replasman tedavisi, niasin, neomisin dışında Lp (a) düzeylerini düşürebilen farmakolojik ajan yoktur. Bu ajanların da etkisinin kısıtlı olduğu gibi Lp (a) dışındaki parametrelere önemli etkileri bulunmaktadır. Kaldı ki kişinin LDL düzeyleri düşürülünce Lp (a) yüksekliğinin oluşturduğu risk azalmaktadır. Dolayısıyla tek başına Lp (a) düşürmenin etkisi ve faydası tam olarak bilinmemektedir. Lipoprotein (a) yüksekliği olan hastalarda önerilen, diğer risk faktörlerini çok iyi kontrol altına almak ve LDL'yi düşük tutmaktır. Bazı hasta gruplarında Lp (a)'nın rutin taranması önerilmektedir:µ

- Kuvvetli aile öyküsü ya da KAH olup gözlenebilen bir dislipidemisi olmayan hastalarda
- Hipertansif olup beklenilenden erken hedef organ hasarı gelişen hastalarda

- Statin ve safra asit sekrete edici ajanlara dirençli hiperkolesterolemisi olan hastalarda

2. Homosistein

Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden bir diğeri ise homosistein yüksekliğidir. Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan metioninin demetilasyonu sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir ve plazmada % 75–85 oranında proteine bağlı, % 15–25 oranında da serbest olarak bulunur. Normal değerleri 5–15 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Homosistein yüksekliği plazma düzeylerine göre;

- hafif (15–30 $\mu\text{mol/L}$)
- orta (30–100 $\mu\text{mol/L}$)
- ciddi (> 100 $\mu\text{mol/L}$) olarak sınıflandırılmaktadır.

Sağlıklı çocuklarda plazma homosistein seviyeleri 3-13 $\mu\text{mol/L}$ aralığında, yaşla artacak şekilde ve erkeklerde daha yüksek olacak şekilde bulunmuştur.^{168,169} Prematür KAH açısından aile öyküsü olan çocuklarda normal çocuklara göre daha yüksek homosistein seviyeleri bulunmuştur.^{170,171}

Homosistinüri veya ciddi homosistinemi otozomal resesif geçişli, ciddi plazma ve idrar homosistein düzeyleri ile giden bir hastalıktır. Klinik belirtileri gelişme geriliği, osteoporoz, oküler anormallikler, tromboembolik olaylar ve erken ateroskleroz olabilmektedir. Homosisteinde hafif bir yükselme toplumda sık olarak (% 5–6) görülebilmektedir. Orta derece ve üzeri yükselmeler aterosklerotik vasküler hastalıklar ve tekrarlayan venöz tromboemboliler açısından bağımsız risk faktörü olarak sayılmaktadır.¹⁷² Patolojik mekanizmalar kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte homosistein artışı aterogenez ve tromboz oluşumu ile ilişkilidir.¹⁷³ Öne sürülen mekanizmalardan ilki endotele olan toksik etki ve endotel işlevlerindeki bozulmadır. Yapılan bir çalışmada hayvanlara intravenöz yüksek dozda homosistein verilmesi endotel hücrelerinde deskuamasyon ve ateroskleroz gelişen ateroskleroza yol açmaktadır.¹⁷⁴ *In vitro* çalışmalarda ise homosistein ile endotel hasarı, endotele bağlı genişlemede azalma, düz kas proliferasyonunda artma saptanmıştır. Bunun yanı sıra artan homosistein değerleri ile trombosit agregasyonunda artma gözlenir. Bunun nedeninin artmış tromboksan A2 sentezi ve azalmış prostasiklin sentezi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca homosistein artınca fibrinoliz ile ilgili parametrelerde bozulma

meydana gelir. Faktör V, X, XII aktive olur, antitrombin III ve faktör C inhibe olur ve Lp (a)'nın fibrine bağlanması artar.¹⁷⁵ Kısacası homosistein endotel işlev bozukluğu, trombosit adezyonu, vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi mekanizmalarla aterotromboza katkıda bulunmaktadır. Son zamanlarda Deoksi-Ribonükleik Asit'in (DNA) hipometilasyonu sonucu aterosklerozdan sorumlu genlerin up regülasyonu ve aterosklerozdan koruyucu genlerin down regülasyonunun aterom gelişiminde önemli bir katkı sağladığı hipotezi değerlendirilmektedir.¹⁷⁶ Tüm bu gözlemler birlikte değerlendirildiğinde homosistein yüksekliği ve homosisteini etkileyen genetik polimorfizmlerin aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Homosistein yüksekliği birçok vasküler olayla ilişkilendirilmiştir:

- Miyokart enfarktüsü, diğer akut koroner sendromlar ve tekrarlayıcı koroner olaylar
- Erken koroner kalp hastalıkları¹⁷⁷
- Kardiyovasküler ve total mortalite¹⁷⁸
- Anjiyoplasti sonrası istenmeyen olaylar¹⁷⁹
- Karotis arter darlıkları¹⁸⁰
- Felç, sessiz serebral enfarktler, tekrarlayan inmeler¹⁸¹
- Miyokart enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği gelişimi.¹⁸²

Physicians Health Trial çalışmasında, 15000 hekim beş yıl süreyle izlendiğinde, homosistein düzeyleri en yüksek yüzde beş grubunda olanlarda koroner olay ve ölüm gelişme riski, diğerlerine göre 3,4 kat fazla bulunmuştur.¹⁸³ Bu risk artımı, bilinen diğer klasik risk faktörlerinden tamamen bağımsızdır. Kolesterol ve KAH ilişkisine benzer olarak, homosistein düzeyi arttıkça buna paralel olarak koroner risk artar. Yapılan bir metaanalizde, homosisteinde her 5 $\mu\text{mol/l}$ artış, kolesteroldeki 0,5 mmol/l artış kadar koroner riski arttırır.¹⁸⁴ Genelde kabul edilen, plazma homosistein düzeylerinin 15 $\mu\text{mol/l}$ üzerinde olmasının KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşüdür. Homosistein yüksekliğinin inme ve serebrovasküler hastalık için de risk faktörü olduğu British Regional Heart Study ve Framingham çalışmalarında gösterilmiştir.^{185,186} Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise 15 $\mu\text{mol/l}$ üzeri homosistein düzeylerinin KAH olanların yarısında bulunduğu ve koroner riski 2,1 kat arttırdığı gösterilmiştir.¹⁸⁷ Yine yapılan bir çalışmada homosistein düzeylerinin MTHFR 677 mutasyonu (TT genotipi) ile folat eksikliği birlikte olan kişilerde en yüksek olduğu saptanmıştır. TT genotipinin

ülkemizde % 7 civarında olduğu ve folat düzeylerinin normalin alt sınırlarında görülmesinin sık olduğu düşünülürse bu oldukça ciddi bir sağlık sorunudur.

Plazma homosistein düzeylerinde hafif yükselme aslında birçok nedenle oluşan ve nadir olmayan bir patolojidir. Homosistein düzeylerini hafif arttıran çok sayıda genetik ve çevresel neden tanımlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 4. Plazma homosistein düzeyini yükselten nedenler

1. Enzim eksiklikleri:
- Sistasyon- β sentetaz
- Metyonin sentetaz
- Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)
2. Metabolizmada kofaktor olan vitamin eksiklikleri:
- Folat, B6, B12 eksikliği
3. Demografik özellikler:
- İlerleyen yaş
- Erkek cinsiyet
- Sigara kullanımı
4. Kronik hastalıklar:
- Kronik böbrek yetmezliği
- Sistemik lupus eritematozus
- Psöriazis
- Malign hastalıklar
5. Sistemik hastalıklara akut faz yanıtı olarak yükselme
6. İlaç kullanımı:
- Epilepsi ilaçları
- Nikotinik asit
- Kolestipol
- Tiazid turu diüretikler
- Metotreksat

Bu tanımlanan nedenlerden KAH gelişimi için en önemli olduğu düşünülen nedenler çevresel etkenlerden vitamin eksikliği (özellikle folat eksikliği) ve genetik etkenlerden MTHFR gen mutasyonudur.

Hiperhomosisteinemi durumunda tedavide ne yapılması gerektiği konusu yeterince açık değildir. Eğer hastada B6, B12 ve folat eksikliği varsa bunların temini ile homosistein düzeyleri düşer. Ancak vitamin eksikliği olmayanlarda bile folat alımı ile homosistein düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Örneğin 1000 μ gr/gün folat alımı ile plazma homosistein düzeylerini % 21 düşürmenin mümkün olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁸ Farklı çalışmalarda % 50'ye varan düşüşler gözlenmiş ve bu etki altı hafta gibi kısa bir sürede gerçekleşmiştir. Ancak folat desteğine yanıt olarak homosistein düzeylerindeki

düşme herkeste aynı boyutta olmamaktadır. Bazı görüşlere göre TT genotipinde olanlar folat desteğinden daha fazla yarar görmektedirler.

3. Faktör V Leiden –Protrombin Gen Mutasyonları

Faktör V Leiden (Aktive Protein C Rezistansı) en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Faktör V geni üzerindeki 506 nolu arginin yerine glutamin geçmiştir. Faktör V Leiden, Faktör Va' ya göre 10 kat yavaş yıkılır ve dolaşımda daha uzun kalır. Mutasyonu taşıyanlarda tromboz riski 20 kata kadar artabilir. Mutasyonun toplumumuzdaki prevalansı % 5,2 dir. Açıklanamayan venöz tromboembolili hastaların % 25-50'sinde görülür.^{189,190} Faktör V Leiden mutasyonunun daha çok venöz trombozla ilişkisi bilinmekle birlikte arteriyel sistem üzerindeki etkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Koroner risk faktörleriyle birlikte bu mutasyon varlığının koroner kalp hastalığı oranını yükselttiği belirtilmektedir.¹⁹¹ Başka bir çalışmada koroner risk faktörlerini değiştirerek miyokart enfarktüsü riskini artırdığı ileri sürülmüştür.¹⁹² Bazı çalışmalarda ise koroner kalp hastalığı ile FV Leiden mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır.^{193,194} 14916 sağlıklı erişkinin 8,5 yıllık takibinde olguların 704'ünde FV Leiden mutasyonu görülmüş ve FV Leiden mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında miyokart enfarktüsü açısından anlamlı ilişki yokken, derin ven tromboz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir.¹⁹⁵

Protrombin (faktör II) K-vitamini bağımlı ve karaciğerde sentezlenen ve koagülasyon kaskatının son ürünü olan bir glikoproteindir. Yarı ömrü 3-4 gün olan protrombinin fonksiyonel aktivitesi için K vitamin tarafından postranskripsiyonel gama karboksilasyona ihtiyaç duyar. Protrombin gen mutasyonu 20210. nükleotiddeki guaninin yerine adenin yer almasıyla oluşur ve ilk kez 1996 'da Poort ve arkadaşlarınca tanımlanmıştır.¹⁹⁶

Protrombin genindeki bu mutasyon, artmış tromboz riski ile ilişkilidir ve heterozigot taşıyıcılarda normallere göre % 30 daha fazla protrombin düzeyleri bildirilmiştir.¹⁹⁶ Mutasyonun toplumumuzdaki prevalansı % 2,6'dır. Heterozigot mutasyon taşıyanlarda tromboza yatkınlık konusundaki sonuçlar tartışmalı olsa da, mutasyonu homozigot olarak taşıyanlarda arteriyel ve venöz tromboz için artmış risk vardır.^{189,197} Derin ven trombozu (DVT) Leiden trombofili çalışmasında hasta grubunda % 6,2, kontrol grubunda ise % 2,3 oranında protrombin gen mutasyonu bildirilmiştir.¹⁹⁸

Mutasyonun tek başına varlığı haricinde, ilave bir trombofilinin varlığı ile birlikte daha yüksek oranlar bildirilmiştir (Protrombin tek başına 3,8 kat, faktör V Leiden ile birlikte 20 kat venöz tromboemboli riski).¹⁹⁹ Protrombin gen mutasyonunun miyokart enfarktüsündeki rolü konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Özellikle genç hastalarda diğer risk faktörlerinin eşlik ettiği durumlarda bu mutasyonun miyokart enfarktüsü riskini artırdığı saptanmıştır.²⁰⁰ 560 hastalık ilk enfarktüsünü geçiren hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış oranlar gözlenmiştir (% 1,8 ve % 1,2).²⁰¹ Benzer bulgular 220 enfarktüsün bulunduğu ilk enfarktüsünü geçiren hasta grubunda % 3'e karşın % 0,7 oranında artmış olarak izlenmiştir.²⁰² Fakat 402 hasta ve 879 kontrol grubunu içeren bir diğer çalışmada, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemesi bu konudaki çelişkileri başlatmıştır.²⁰³

Pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesi; KAH için önemli bir risk olup,^{204,205} dolaşımdaki düzeyleri pıhtılaşma proteinlerinin aktivitesini ve lokal konsantrasyonlarını kesin bir şekilde yansıtmaz, bunun nedeni de bu proteinlerin diyet, egzersiz ve ilaçlardan etkilenebilmesidir.^{206,207} Protrombin G20210A ve Faktör V Leiden'in genetik varyantları venöz tromboz riskinde artış ile ilişkili olarak bulunmuştur.^{208,209} Yapılan çalışmalarda; miyokart enfarktüsü için farklı risk faktörlerine sahip topluluklarda; KAH için bir genetik predispozisyonun olduğu öne sürülmüştür.^{210,211}

4. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) 677 C→T ve 1298 A→C Mutasyonları

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) enzimi homosistein ve folat metabolizmasında, DNA ve Ribonükleik Asit (RNA) biyosentezinde ve metilasyon reaksiyonlarında çok önemli bir kavşak noktasında görev yapmaktadır.²¹² Bu yüzden MTHFR enzim aktivitesinin değişmesi sonucunda çeşitli metabolik problemler meydana gelmektedir. Bunlardan bir tanesi hücre içerisinde homosistein birikimidir ve hücre için toksik olan bu madde koroner ateroskleroza neden olmaktadır.²¹³ MTHFR mutasyonu homosistein artışının en sık genetik nedenidir.¹⁷⁴

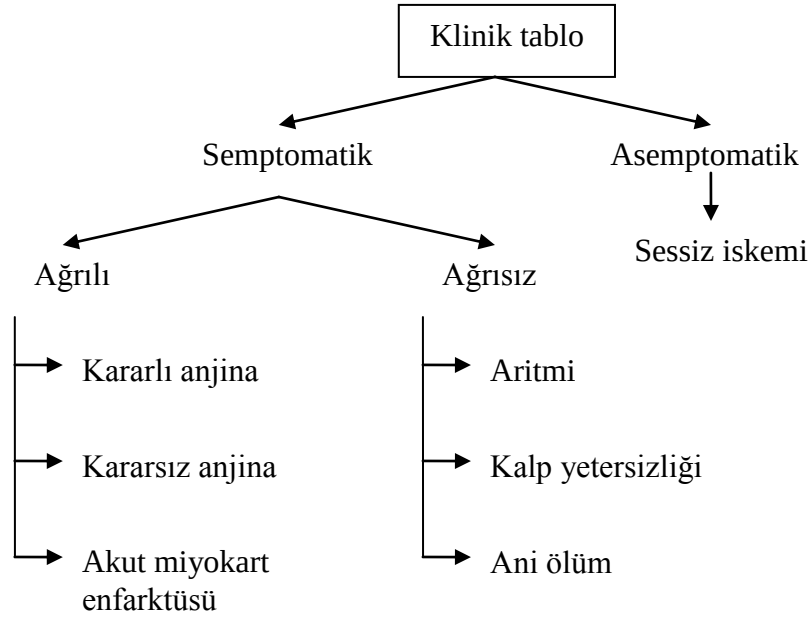
MTHFR aktivitesini etkileyen başlıca iki tip kusur vardır. Bu kusurlar sonucunda şiddetli nörolojik ve vasküler anormallikler gözlenmiştir. Enzimin 677. nükleotidinde sitozin yerine timidin bulunması (C→T polimorfizmi) kısaca TT genotipi olarak adlandırılır ve enzim, daha termolabil ve daha düşük aktivite gösterir hale gelir. Enzim

aktivitesinin % 55-65 arasında azaldığı belirlenmiştir.²¹⁴ Özellikle düşük folat seviyeleri ile birlikte ise daha yüksek homosistein düzeyleri gözlenmektedir. Defektin toplumdaki sıklığının % 5–14 civarında olduğu tahmin edilmektedir ve farklı topluluklarda homosistein artışına bağlı olarak KAH riskini anlamlı olarak yükselttiği tespit edilmiştir.¹⁷⁴ Bu gende görülen ikinci polimorfizm ise 1298. nükleotiddedir. Bu nükleotidde adenin yerine sitozin bulunması (A→C polimorfizmi) söz konusudur ve bu değişiklik enzim aktivitesini az miktarda etkilediği için homosistein artışı çok daha az oranda olmaktadır.²¹⁵

Yapılan çalışmalarda hastaların birçoğunda hiperhomosisteinemi ve venöz tromboza neden olan gen bozuklukları arasındaki ilişkinin doğrudan ve kesin kanıtı bulunmamaktadır. Son on yıl içerisinde yapılan çalışmalarla MTHFR'nin orta dereceli hiperhomosisteinemi, tromboz ve ateroskleroz için risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir.^{216,217}

2.1.3.5. Koroner Aterosklerozun Klinik Sonuçları

Aterosklerotik plak içinde lipit birikiminin artışı, programlı hücre ölümü ve kalsifikasyon oluşumu devam etmektedir. Ateromu kaplayan fibröz kapsülün kalınlığı ve ülserasyona yatkınlığı, hastanın klinik tablosunun ortaya çıkmasında en belirleyici unsurlardan birisidir. Fibröz kapsülün kalın olması ve yırtılmaması hastada sıklıkla akut koroner sendrom gelişimini engellemektedir. Ancak plağın arter lümeninin % 50'sinden fazlasını tıkaması halinde, hastada iskemik semptomlar ortaya çıkacaktır. En sık göğüs ağrısı, göğüste baskı ve sıkıntı hissi semptomları görülmektedir. Fibröz kapsülün ince olması, aterosklerotik plağı kararsız hale getirecektir. Kapsüldeki yırtılma sonucu oluşabilecek trombüs, hastalarda kararsız anjina, ST yükselmeli/yükselmez miyokart enfarktüsü gibi olaylara yol açabilmektedir. Bazı hastalar asemptomatik bir klinik seyir gösterebilir ve olay sessiz iskemi şeklinde ilerleyerek sonuçta kalp yetersizliği, aritmi ve ani ölüm olarak da karşımıza çıkabilmektedir.²¹⁸



Şekil 4. KAH'ın farklı klinik seyirleri

Miyokart enfarktüsü

KAH batı toplumlarında olduğu kadar, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Birçok KAH olgusunda klinik tablo akut miyokart enfarktüsü olarak karşımıza çıkmaktadır. Miyokart enfarktüsü sıklıkla ana epikardiyal arterlerden birisinin akut trombotik oklüzyonu ile meydana gelir.²¹⁸ Genellikle aterosklerotik plak rüptürü sonucunda açığa çıkan doku faktörünün kan dolaşımındaki faktör VII ile birleşmesi ve trombosit agregasyonunun intrakoronar tromboza yol açması ile oluşmaktadır.²¹⁹

Tromboz oluşumundan sorumlu aterosklerotik lezyonun çoğu kez anjiyografik olarak çok ciddi darlık oluşturmeyen bir plak olduğu gösterilmiştir.²¹⁸

Ancak tamamen normal koroner arterleri olan bireylerde de ciddi vazospazm veya emboli sonucunda akut miyokart enfarktüsü gelişebileceği bilinmektedir.²¹⁸

Miyokart enfarktüsünün klinik seyri klasik veya atipik olabilmektedir. Çoğu hastada 30 dakika veya daha fazla süren, göğüs orta kısımda, sternum altında, ani başlayan, oldukça şiddetli, göğüste baskı, sıkışma veya ezilme hissi gibi tariflenebilen ağrı mevcuttur. Ağrı kollara, çeneye veya sırtta yayılabilmektedir. Beraberinde bulantı, kusma, terleme ve anksiyete mevcuttur.

Tanıda en önemli araçlardan biri elektrokardiyografidir. Elektrokardiyografinin duyarlılığı % 60'ı, özgüllüğü % 90'ı geçmemektedir.²¹⁸

Yaklaşık olarak hastaların % 10'unda normal elektrokardiyografi saptanabilmektedir. Bu yüzden klinik öykü halen asıl tanı aracı olmaya devam etmektedir. İskemik halde bekleyen ve nekroz gelişmeye başlayan miyokart hücrelerinden salınan enzimler ve bazı proteinler de klinikte tanı amacıyla kullanılmaktadırlar. İlk olarak miyokarttan salındığı saptanan enzimler kreatin kinaz ve kreatin kinaz MB formudur. Bu enzimlerin normal değerlerinin iki katından fazla artmaları, miyokart hasarının kanıtı olarak kabul edilmektedir. Daha sonraları tanımlanan troponin-I ve troponin-T proteinleri, kreatin kinaz enzimlerine göre daha erken dönemde plazmada saptanmaktadırlar ve tanı koymada daha duyarlıdırlar. Semptomların başlamasından 8 saat sonrasında bakılan troponin T % 84 hassasiyet ve % 81 özgüllük ile miyokart enfarktüsü tanısı koydurabilmektedir.

Akut miyokart enfarktüsü şüphesi varsa olabildiğince hızlı tanı konulmalıdır. Çünkü hem bu hastaların ani ölüm oranları çok yüksektir, hem de kaybedilen zaman aynı zamanda miyokart kaybı demektir. Miyokart enfarktüsü bir insanın hayatını tamamen değiştirecek nitelikte öneme sahip bir olaydır. Aynı zamanda bu hastalıkta bireyin erken emekliliği, iş gücü kaybı, rehabilitasyon ve koroner revaskülarizasyon giderleri gibi önemli toplumsal sosyoekonomik problemler de ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak aterosklerozun geriletilmesi, muhtemel miyokart enfarktüslerini de azaltması açısından önemli bir aşamadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Veri toplama

Bu çalışmada risk grubu, Ocak 2011-Kasım 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Servisinde erken MI tanısı almış ebeveynlerin 5-18 yaş arası çocukları arasından oluşturulmuştur. . Kontrol grubu ise aynı dönem içerisinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Çocuk Polikliniğinde herhangi bir nedenle kan alınması gereken 5-18 yaş arası çocuklar arasından oluşturulmuştur. Çocuklar ve aileleri bilgilendirilerek gerekli onay alındı. Kronik hastalığı ve ciddi enfeksiyonu olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma ile ilgili yazışmalar tamamlanarak etik kurul onayı alındı.

Çalışma prospektif, kesitsel ve vaka kontrollü olarak yapıldı.

Çalışmaya yaşları 5-18 yıl arasında değişen 43 çocuk risk grubu ve yaşları 5-18 yıl arasında değişen 55 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Risk grubunda 26 erkek (%60), 17 kız (%40) çocuk varken, kontrol grubunda 31 erkek (%56) ve 24 kız (%44) çocuk bulunmaktadır. Risk grubundaki çocukların yaş ortalaması $11,14 \pm 3,6$ yıl ve kontrol grubundaki çocukların yaş ortalaması $11,49 \pm 3,4$ olarak elde edilmiştir.

Ailelere bilgi verilerek erken koroner vasküler hastalık varlığı, ailede kolesterol yüksekliği, diyetle kullanılan yağın cinsi sorularını içeren bir bilgi formu dolduruldu. Genel muayenesi yapıldı. 15 dakikalık dinlenme sonrasında tansiyon arteryelleri ölçüldü. Fizik muayene bulguları kaydedildi.

Olgular yaşlarına göre üç gruba ayrıldı: Grup1: 5-8,9 Grup 2: 9-14,9 Grup3: 15-18 yaş

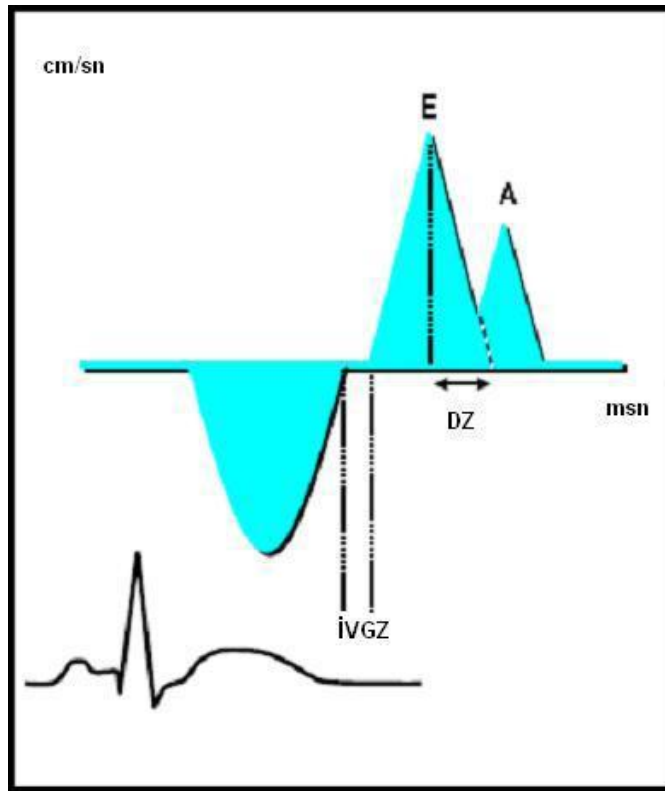
Bütün çocukların yaş, cinsiyet bilgileri kaydedilerek Seca marka kilo-boy ve kiloları kaydedildi. Boy ve kilo değerleriyle kilo/boy² formülü kullanılarak beden kitle indeksleri hesaplandı.

Çocuklardan üç günlük normal beslenme ve 12 saat açlıktan sonra, oturur pozisyonda el sırtı veya antekubital venler kullanılarak 4cc düz tüpe kan alındı. Tüm çocuklardan total kolesterol (T-Kol), trigliserit (TRG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein

(HDL-K), glukoz ve homosistein çalışıldı. Laboratuar incelemesi olarak T-Kol, LDL-K, HDL-K, VLDL-K, TRG, Glukoz değerleri fotometrik yöntemle (Beckman Coulter DxC 800), homosistein düzeyi HPLC yöntemle (SHIMADZU DGU-20 A3) ile çalışıldı.

Ekokardiyografi öncesi hastalar 10 dakika dinlendirildi. Ekokardiyografi, Philips Sanos 5500 cihazı ile değişken frekanslı-transduserler kullanılarak sırt üstü ya da sol yan yatar pozisyonda uygulandı. Hastalara ve kontrol grubuna parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk, kısa eksen, substernal ve suprasternal çalışmalar yapıldı. Eş zamanlı EKG kayıtları alındı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları parasternal uzun eksen pozisyonundan M-mode ekokardiyografi ile septum hareketleri paradoks olarak izlenen hastalarda sadece 2D ekokardiyografi ile ölçüm yapıldı.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilirken apikal dört boşluk pozisyonunda PW Doppler kullanılarak mitral kapak uçlarından ventrikül giriş akımları kaydedildi. Elde edilen kayıtlardan erken diyastolik akım (E dalgası), geç diyastolik akım (A dalgası) hızları ölçüldü, E/A oranı hesaplandı.



Şekil 5. Mitral kapak diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi. E dalgası: Erken diyastolik akım A dalgası: Geç diyastolik akım

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Risk ve kontrol grupları ayırmada önemli ölçümleri multivaryant yöntemle belirlemede Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmadaki Çocukların Demografik Bulguları

Çalışmaya yaşları 5-18 arasında değişen ve ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan 43 çocuk risk grubu olarak ve yaşları 5-18 arasında değişen ve ailesinde kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan 55 çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır. Grupların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tabloda incelenen tüm ölçümler yönünden gruplar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Buna göre risk grubundaki çocukların yaş ortalaması $11,14 \pm 3,6$ yıl ve kontrol grubundaki çocukların yaş ortalaması $11,49 \pm 3,41$ yıl olarak elde edilmiştir. Risk grubunda 26 erkek (%60), 17 kız (%40) çocuk varken, kontrol grubunda 31 erkek (%56) ve 24 kız (%44) çocuk bulunmaktadır.

Tablo 5. Çalışmadaki çocukların gruplara göre demografik özellikleri

Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Yaş	$11,14 \pm 3,6$ 11 (5-18)	$11,49 \pm 3,41$ 12 (5-18)	0,623
Yaş grupları			
5-9	15 (%35)	18 (%33)	0,926
10-13	14 (%33)	20 (%36)	
14-18	14 (%33)	17 (%31)	
Cinsiyet			
Erkek	26 (%60)	31 (%56)	0,837
Kız	17 (%40)	24 (%44)	
Boy	$142,53 \pm 17,11$ 142 (105-172)	$143,67 \pm 18,18$ 147 (106-173)	0,753
Ağırlık	$47,26 \pm 21,73$ 49 (15-106)	$43,78 \pm 15,71$ 45 (15-78)	0,361
BMI	$22,19 \pm 6,92$ 21 (13-42,5)	$20,66 \pm 4,28$ 20,9 (13,3-32,4)	0,183
Bel çevresi	$71,4 \pm 14,63$ 71 (45-113)	$68,33 \pm 13,43$ 66 (45-95)	0,283

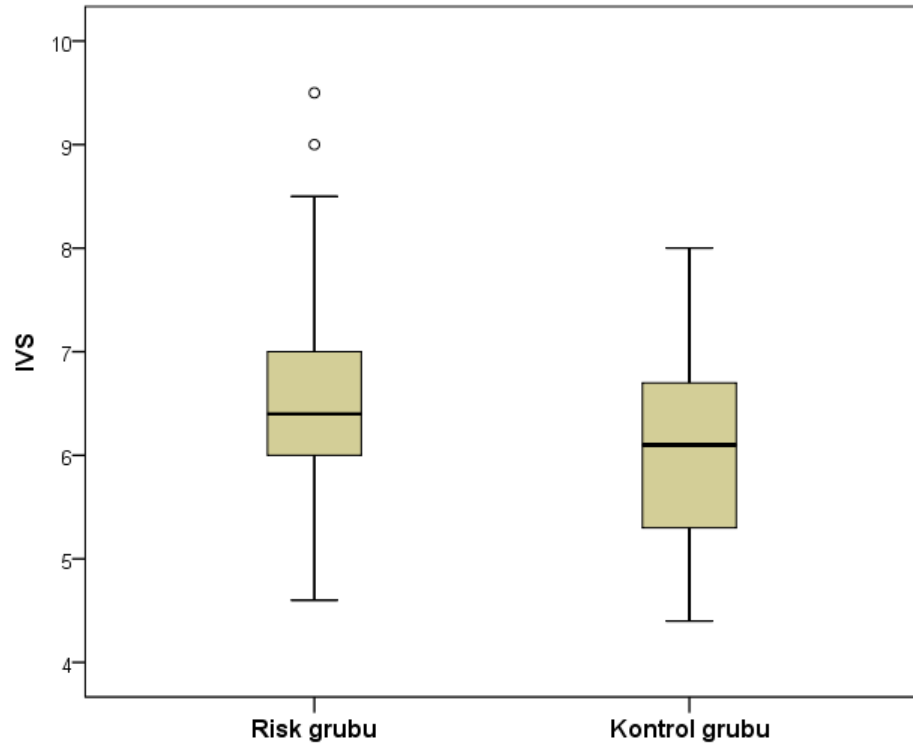
* Özet ölçüt; yaş grupları ve cinsiyet için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama $\pm$ s.sapma, medyan (min-maks) olarak alınmıştır.

4.2. Çalışmadaki Çocukların Ekokardiyografik Bulguları

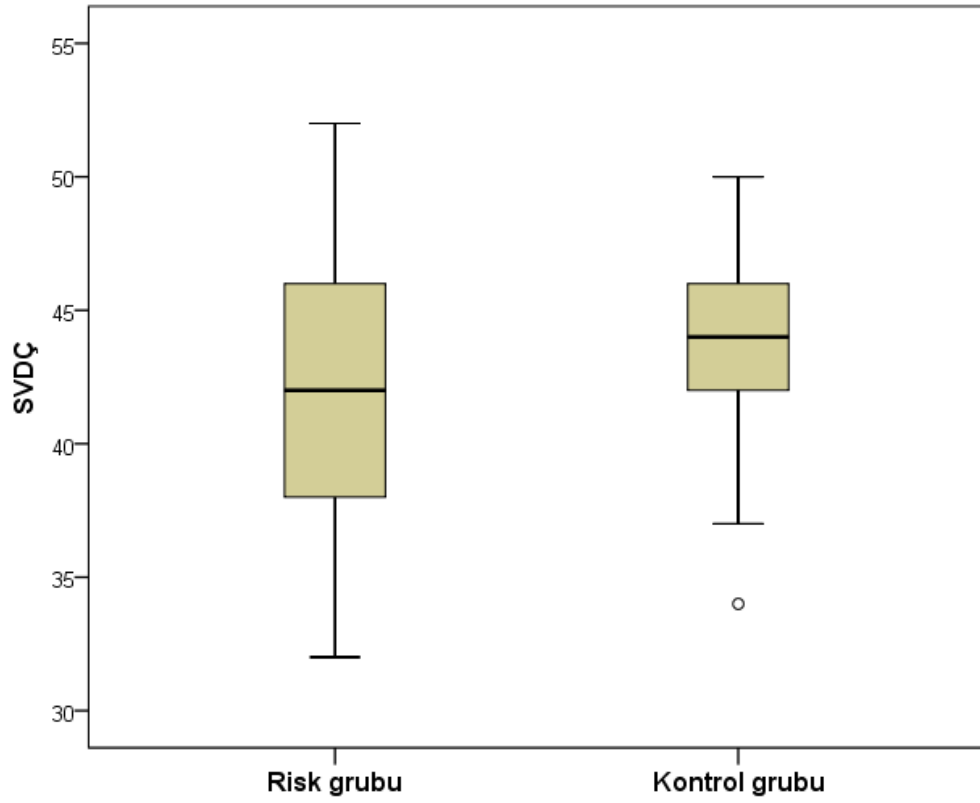
Ekokardiyografik incelemeler sonucunda risk grubu çocuklarında IVS değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubu çocuklarının IVS değerinden yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Ayrıca SVDÇ değeri risk grubu çocuklarında, kontrol grubu çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0,045$). Diğer eko parametrelerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6. Çalışmadaki çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları

Ölçümler	Grup		p
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
IVS	6,67±1,09 6,4 (4,6-9,5)	6,06±0,91 6,1 (4,4-8)	0,003
SVDÇ	41,93±5,18 42 (32-52)	43,69±3,37 44 (34-50)	0,045
EF	69,47±4,55 69 (61-78)	70,2±3,34 70 (61-77)	0,359
Mitral E	0,9±0,15 0,86 (0,64-1,2)	0,87±0,1 0,88 (0,69-1,1)	0,163
Mitral A	0,5±0,11 0,48 (0,34-0,73)	0,48±0,07 0,48 (0,35-0,71)	0,255
SVSÇ	25,64±3,46 26 (18-32)	25,21±3,19 25 (20-32)	0,527
SVAD	6,65±1,22 6,5 (4,5-10)	6,5±0,92 6,4 (4,8-9)	0,474
AK	21,05±3,59 21 (14-30)	20,84±3,04 21 (14-26)	0,754
SA	25,09±4,69 25 (15-34)	25,16±3,41 25 (19-33)	0,931



Şekil 6. Grupların IVS değerleri



Şekil 7. Grupların SVDÇ değerleri

4.3. Çalışmadaki çocukların homosistein, glukoz düzeyleri ve lipid profilleri

Çalışmadaki çocukların homosistein ve glukoz düzeyleri incelendiğinde, her iki ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde risk grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,038$). Buna göre risk grubunda homosistein ortalaması $12,51\pm3,87$ iken, kontrol grubunda $8,49\pm4,55$ olarak elde edilmiştir. Benzer şekilde glukoz ortalaması risk grubunda $85,84\pm9,1$ iken, kontrol grubunda $81,73\pm9,95$ olarak elde edilmiştir.

Tablo 7. Çalışmadaki çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri

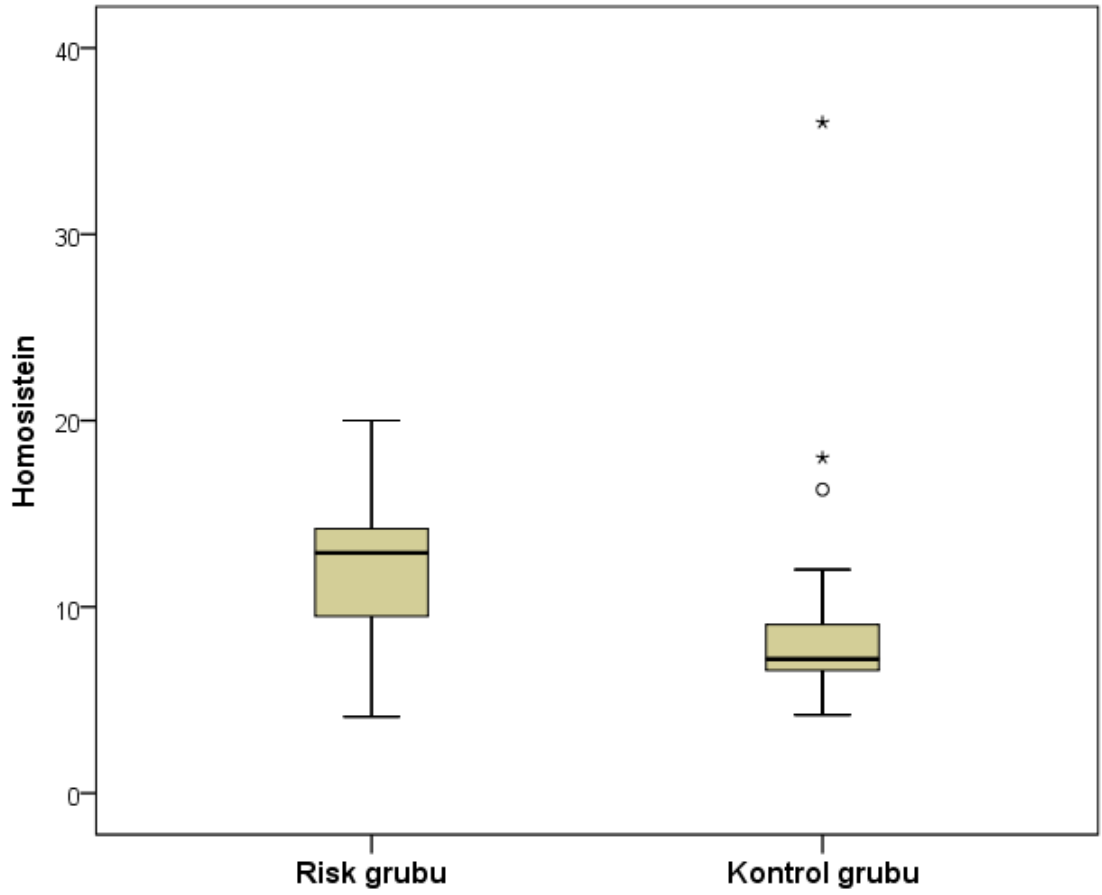
Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Homosistein	$12,51\pm3,87$ 12,9 (4,1-20)	$8,49\pm4,55$ 7,2 (4,2-36)	<0,001
Glukoz	$85,84\pm9,1$ 86 (60-105)	$81,73\pm9,95$ 82 (59-101)	0,038

Tablo 8. Çalışmadaki çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri

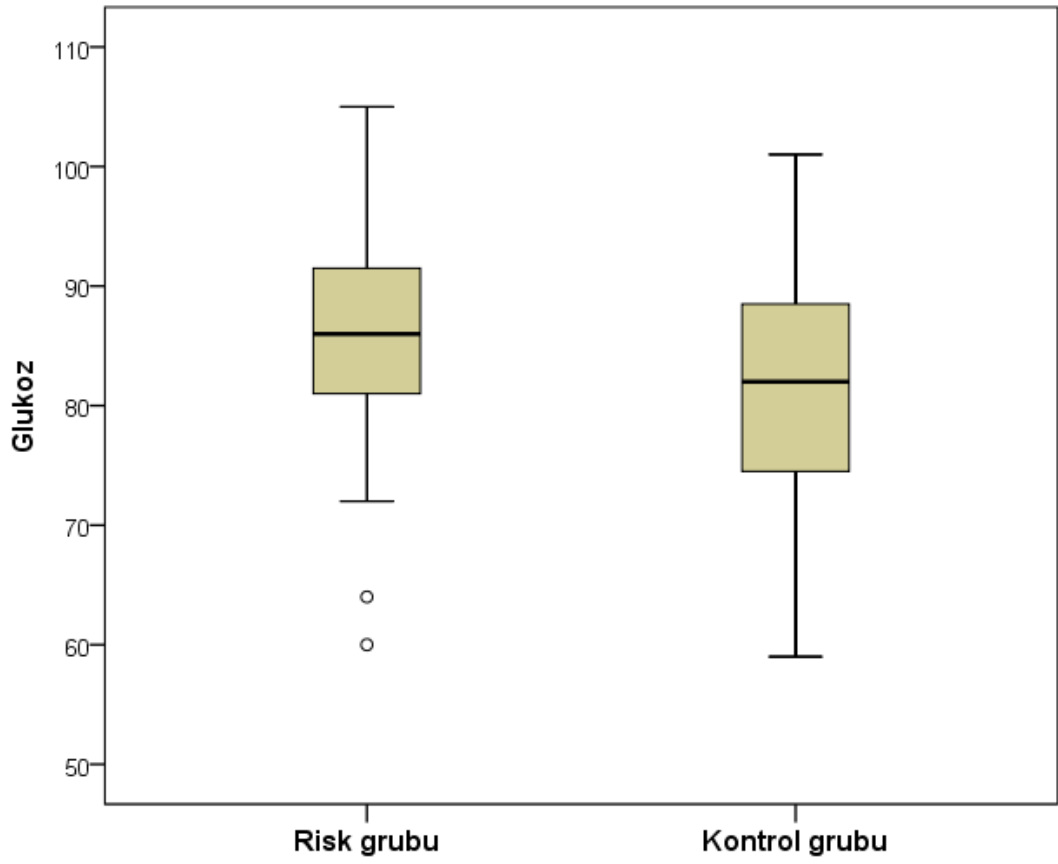
Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Homosistein			<0,001
< 12	17 (%40)	51 (%93)	
12-15	16 (%37)	1 (%2)	
> 15	10 (%23)	3 (%5)	
Glukoz			0,372
< 70	2 (%5)	6 (%11)	
70-100	40 (%93)	43 (%84)	
> 100	1 (%2)	3 (%5)	

Homosistein ve glukoz düzeyleri farklı bulunan grupların, ölçümler için belirlenen normal değerler aralıklarına göre incelendiğinde, homosistein yönünden kontrol grubundaki çocukların neredeyse tamamının normal değer aralığında olduğu

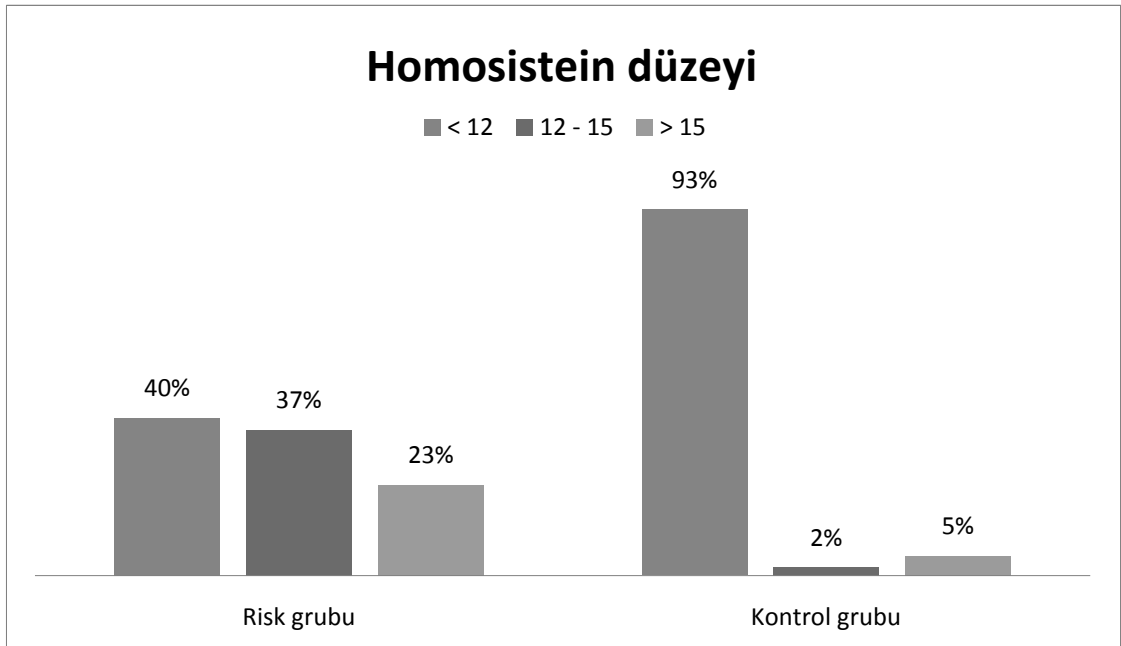
gözlenirken, risk grubundaki çocukların 16'sı (%37) sınırdan yüksek ve 10'u (%23) yüksek homosistein değerine sahip olduğu görülmüştür. Glukoz için normal değer aralığı olarak kabul edilen 70-100 arasında iki gruptaki çocukların çoğunluğu düştüğü için iki grup arasında gruplanmış glukoz ölçümü açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 8. Grupların homosistein düzeyleri



Şekil 9. Grupların glukoz düzeyleri



Şekil 10. Grupların gruplanmış homosistein düzeyleri

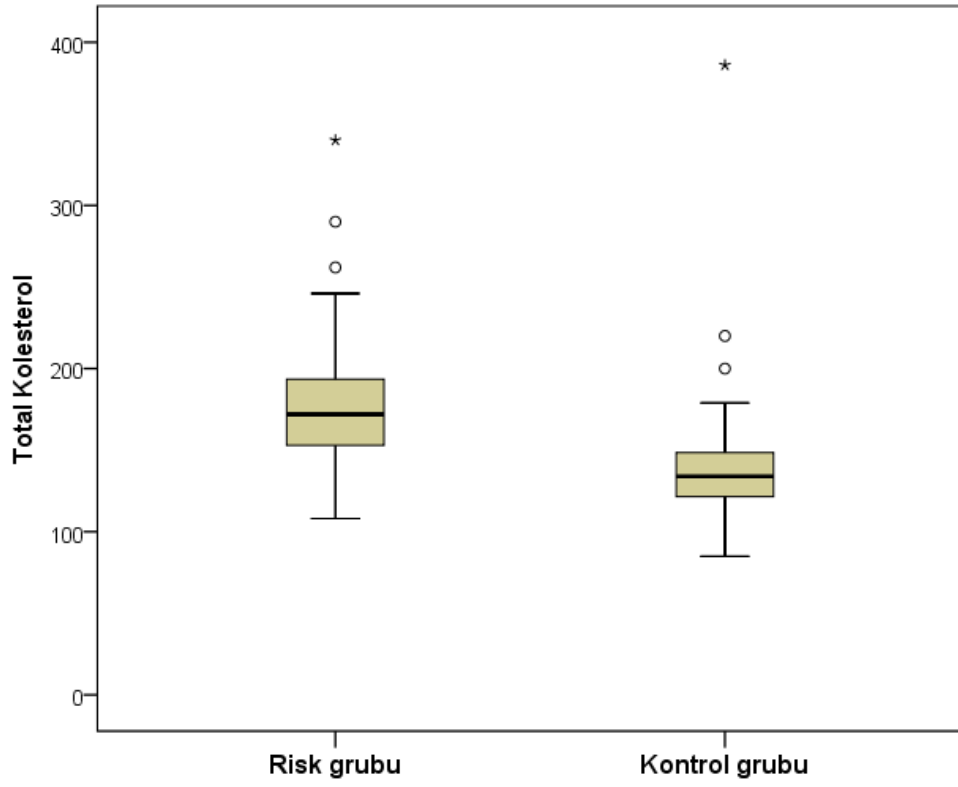
Çalışmadaki çocukların lipid profilleri incelendiğinde, HDL dışındaki tüm ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde risk grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna göre total kolesterol ortalaması risk grubunda $180,02 \pm 44,76$ iken, kontrol grubunda $140,05 \pm 41,28$ olarak; LDL ortalaması risk grubunda $109,58 \pm 43,55$ iken, kontrol grubunda $84,78 \pm 35,22$ olarak; VLDL ortalaması risk grubunda $61,7 \pm 41,57$ iken, kontrol grubunda $21,67 \pm 17,73$ olarak ve Tg ortalaması risk grubunda $136,84 \pm 74,89$ iken, kontrol grubunda $90,85 \pm 75,36$ olarak elde edilmiştir.

Tablo 9. Çalışmadaki çocukların gruplara göre lipid profilleri

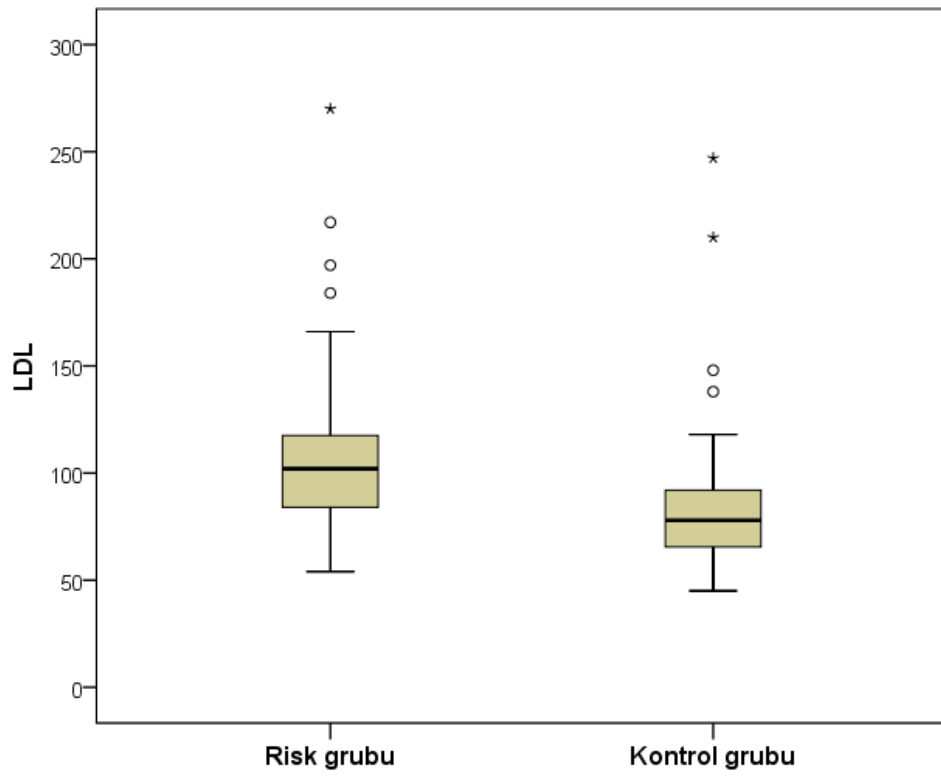
Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Total Kolesterol	$180,02 \pm 44,76$ 172 (108-340)	$140,05 \pm 41,28$ 134 (85-386)	<0,001
HDL	$43,37 \pm 7,82$ 43 (29-61)	$40,13 \pm 10,74$ 40 (16-67)	0,099
LDL	$109,58 \pm 43,55$ 102 (54-270)	$84,78 \pm 35,22$ 78 (45-247)	<0,001
VLDL	$61,7 \pm 41,57$ 67 (10-144)	$21,67 \pm 17,73$ 17 (8-108)	<0,001
Tg	$136,84 \pm 74,89$ 124 (24-294)	$90,85 \pm 75,36$ 76 (22-542)	0,001

Tablo 10. Çalışmadaki çocukların gruplara göre gruplanmış HDL düzeyleri

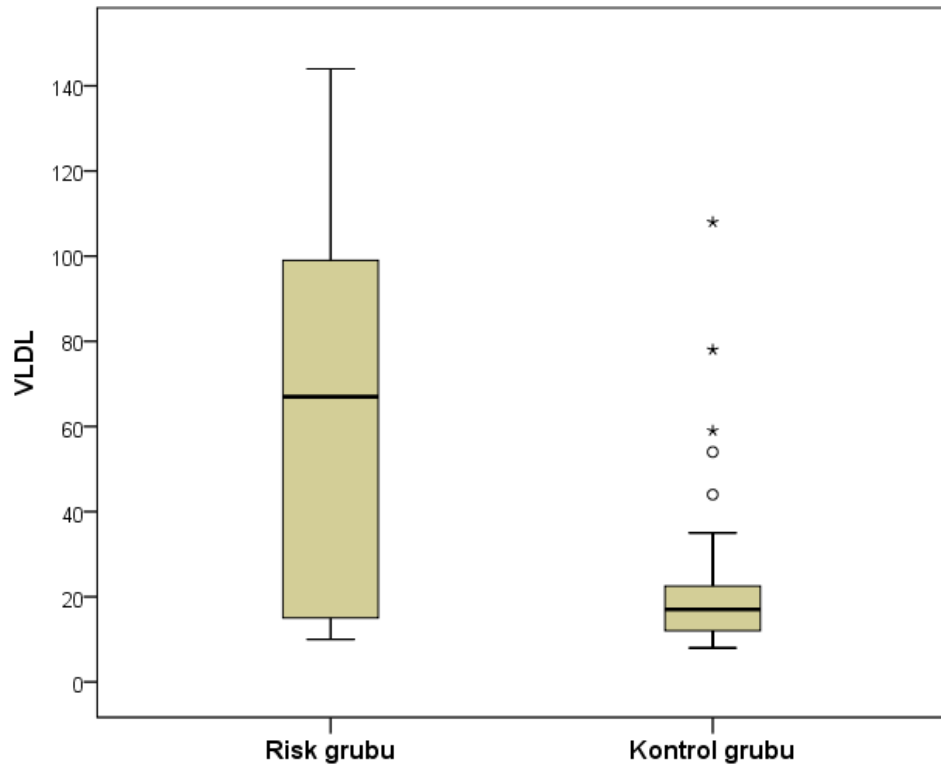
Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
HDL			
< 40	13 (%30)	25 (%45)	0,125
≥ 40	30 (%70)	30 (%55)	



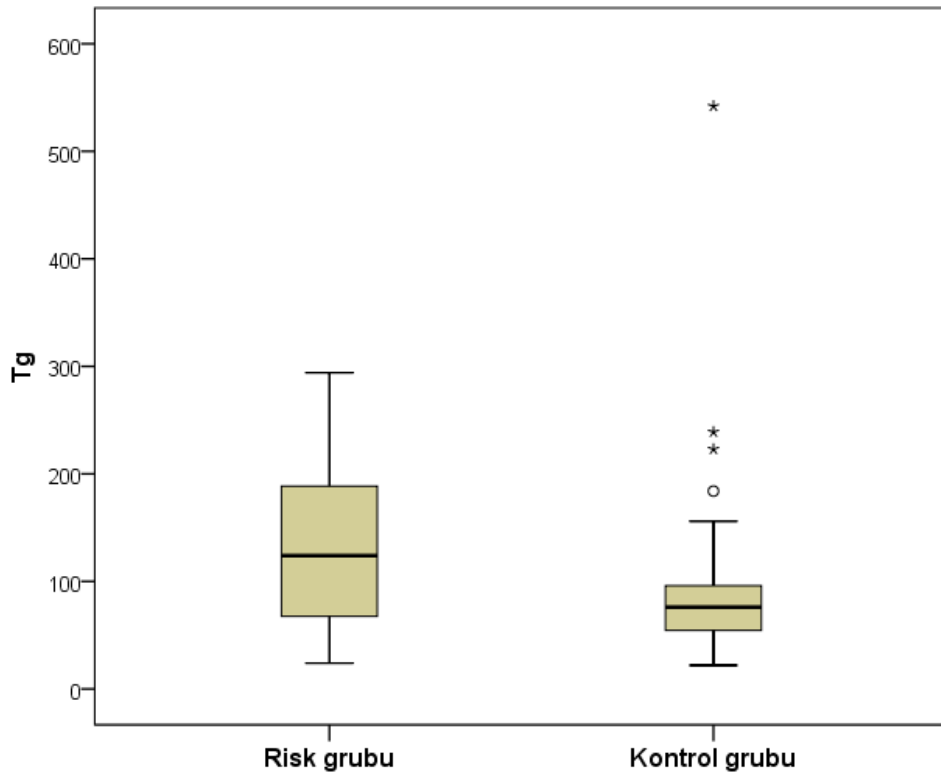
Şekil 11. Grupların total kolesterol düzeyleri



Şekil 12. Grupların LDL düzeyleri



Şekil 13. Grupların VLDL düzeyleri



Şekil 14. Grupların TRG düzeyleri

4.4. Çalışmadaki çocukların kan basıncı ölçümleri

Çalışmadaki çocukların sistolik ve diyastolik kan basınçları incelendiğinde, her iki ölçümünde gruplar arasında benzer değerler de olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,424$ ve $p=0,665$).

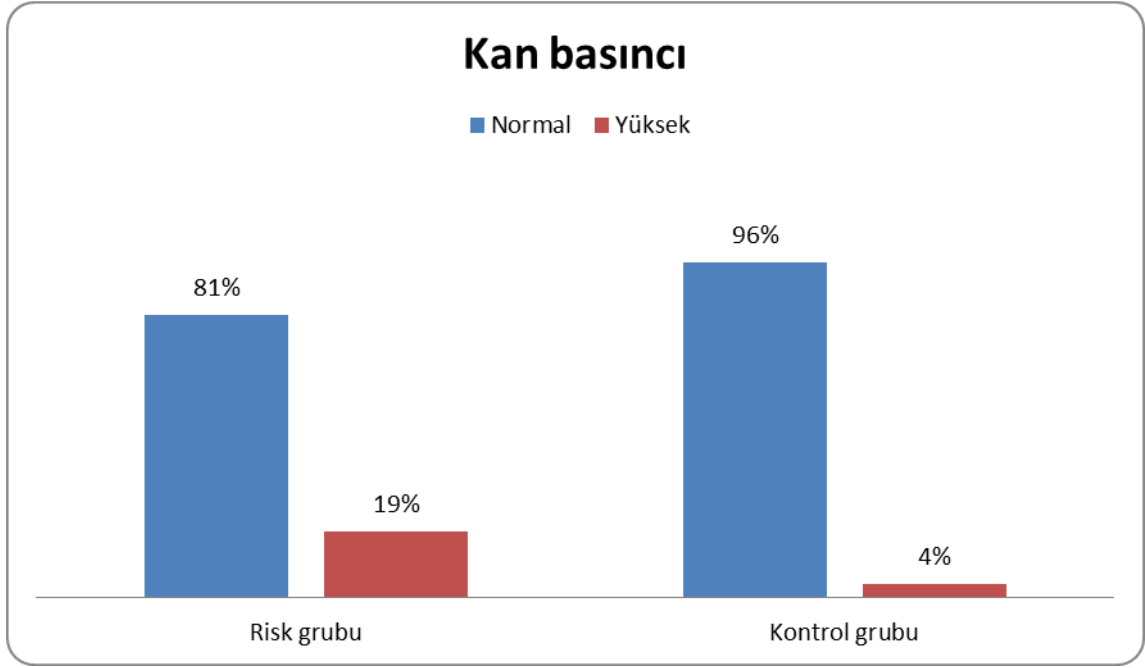
Tablo 11. Çalışmadaki çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri

Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Sistolik kan basıncı	112,56±12,74 110 (90-140)	110,82±8,65 110 (90-130)	0,424
Diyastolik kan basıncı	69,77±8,99 70 (50-90)	70,45±6,69 70 (60-90)	0,665

Sistolik ve diyastolik için sınır değerler 125 ve 80 olarak kabul edildiğinde, risk grubundaki çocukların 8'i (%19) sınır değerlerin üzerinde iken, bu sayı kontrol grubunda 2 (%4) olarak elde edilmiştir. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,020$).

Tablo 12. Çalışmadaki çocukların gruplara göre gruplanmış kan basıncı ölçümleri

Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Sistolik kan basıncı			0,005
< 125	32 (%74)	52 (%95)	
≥ 125	11 (%26)	3 (%5)	
Diyastolik kan basıncı			0,511
< 80	32 (%74)	44 (%80)	
≥ 80	11 (%26)	11 (%20)	
Kan basıncı			0,020
Normal	35 (%81)	53 (%96)	
SKB > 125 ve DKB > 80	8 (%19)	2 (%4)	



Şekil 15. Grupların gruplanmış kan basınçları

Çocukların diyetlerinde kullanılan yağ türü yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 13. Çalışmadaki çocukların gruplara göre diyetlerinde kullanılan yağ türleri

Ölçümler	Grup		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Kullanılan yağ			
Sıvı	18 (%42)	30 (%55)	0,213
Sıvı+Katı	25 (%58)	25 (%45)	

4.5. Lojistik Regresyon Analizi Sonucu

Yapılan univariate analizler sonucunda risk ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunan ölçümlerle, anlamlı bulunma ihtimali bulunan (univariate analizlerde p değeri 0,100 altında bulunan) ölçümleri içeren bir modelle Lojistik Regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde elde edilen sonuçlar yukarıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tabloya göre, yaş, boy, kilo, SVDÇ, glukoz ve VLDL gruplar arasında ayırt edici bulunan ölçümler olmuştur. Elde edilen sonuçlara göre,

- Yaşın her bir yıl artması hastanın risk grubunda olma riskini 4,608 (=1/0,217) kat (%95 GA:1,626-13,158) düşürdüğü,
- Boydaki her birim artış hastanın risk grubunda olma riskini 1,566 kat (%95 GA:1,204-2,037) arttırdığı,
- Kilodaki her birim artış hastanın risk grubunda olma riskini 1,278 (=1/0,782) kat (%95 GA:1,035-1,579) düşürdüğü,
- SVDÇ her birim artış hastanın risk grubunda olma riskini 2,577 (=1/0,388) kat (%95 GA:1,534-4,329) düşürdüğü,
- Glukozdaki her birim artış hastanın risk grubunda olma riskini 1,217 kat (%95 GA:1,053-1,405) arttırdığı,
- VLDL her birim artış hastanın risk grubunda olma riskini 1,289 kat (%95 GA:1,122-1,481) arttırdığı,

bulunmuştur.

Tablo 14. Risk grubunun belirlenmesinde Lojistik Regresyon analizi sonuçları

Ölçümler	P	Odds Ratio (OR)	OR için %95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır
Yaş	0,004	0,217	0,076	0,615
Boy	0,001	1,566	1,204	2,037
Kilo	0,023	0,782	0,633	0,966
SVDÇ	<0,001	0,388	0,231	0,652
Glukoz	0,008	1,217	1,053	1,405
VLDL	<0,001	1,289	1,123	1,481

4.6. Yaş grupları içinde grupların karşılaştırılması

Tablo 15. Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri

Ölçümler	5-9 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Cinsiyet			
Erkek	10 (%67)	11 (%61)	0,741
Kız	5 (%33)	7 (%39)	
Boy	124,67±9,93 128 (105-141)	122,28±8 122,5 (106-135)	0,449
Ağırlık	24,53±6,71 25 (15-39)	27,33±7,17 26 (15-42)	0,259
BMI	15,48±2,38 15,2 (13-21,3)	19,14±4,55 17,65 (13,3-27,1)	0,009
Bel çevresi	57,53±8,04 57 (45-77)	56,44±6,13 55,5 (45-70)	0,662

* Özet ölçüt; yaş grupları ve cinsiyet için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak alınmıştır.

5-9 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri yukarıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tabloya göre, bu yaş grubundaki çocuklarda, risk grubu çocuklarının BMI değerleri, kontrol grubundaki çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur.

Tablo 16. Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları

Ölçümler	5-9 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
IVS	5,81±0,63 5,6 (4,6-7)	5,16±0,57 5,05 (4,4-6,5)	0,004
SVDÇ	37±3,53 37 (32-45)	41,39±3,43 42 (34-46)	0,001
EF	68,67±4,59 69 (61-78)	68,67±2,52 68 (65-75)	1
Mitral E	0,91±0,15 0,88 (0,64-1,1)	0,81±0,1 0,78 (0,69-1,1)	0,032
Mitral A	0,52±0,11 0,5 (0,34-0,73)	0,44±0,09 0,41 (0,38-0,71)	0,034
SVSÇ	22,94±2,49 23 (18-28)	21,92±1,78 22 (20-27)	0,180
SVAD	5,49±0,69 5,4 (4,5-7)	5,61±0,49 5,65 (4,8-6,5)	0,590
AK	17,47±2 18 (14-22)	17,72±1,78 17 (14-21)	0,700
SA	20,73±3,03 21 (15-27)	22,06±2,36 22 (19-28)	0,169

Ekokardiyografik bulgular incelendiğinde, 5-9 yaş arası çocuklarda, risk grubundaki çocukların kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek IVS, Mitral E ve A değerlerine ve daha düşük SVDÇ değerine sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 17. Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri

Ölçümler	5-9 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Homosistein	8,99±3,63 8,8 (4,1-20)	6,56±1,2 6,35 (4,7-9)	0,005
Glukoz	86,4±7,81 88 (72-99)	81,17±9,47 78 (69-101)	0,079

Tablo 18. Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri

Ölçümler	5-9 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Homosistein			
< 12	14 (%93)	18 (%100)	0,455
12-15	0 (%0)	0 (%0)	
> 15	1 (%7)	0 (%0)	
Glukoz			
< 70	0 (%0)	1 (%6)	0,412
70-100	15 (%100)	16 (%88)	
> 100	0 (%0)	1 (%6)	

5-9 yaş arası çocuklarda gruplara göre homosistein ve glukoz değerleri incelendiğinde, homosistein değerinin iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gösterdiği görülmüştür. Buna göre, risk grubunun homosistein değeri kontrol grubunun değerinden daha yüksektir. İstatistik olarak risk grubunun homosisteinin değeri daha yüksek olsa da iki grubunun homosistein ölçümleri normal değerler aralığında olduğundan gruplar arasındaki farklılık klinik olarak önemli değildir. Bu yaş grubu çocuklarda gruplara göre lipid profilleri incelendiğinde, Total kolesterol ve LDL değerleri risk grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 19. Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre lipid profilleri

Ölçümler	5-9 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Total Kolesterol	153±16,76 153 (130-188)	130,11±27,35 130 (96-220)	0,001
HDL	43,33±8,1 41 (33-61)	40,56±10,07 41,5 (26-67)	0,396
LDL	92±16,78 95 (62-124)	74,83±21,62 70,5 (47-138)	0,005
VLDL	13,87±3,02 14 (10-22)	15,78±12,53 12 (8-59)	0,307
Tg	87,07±49,45 68 (40-186)	66,39±23,25 68 (33-122)	0,290

5-9 yaş grubu çocuklarda gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Ayrıca bu yaş grubundaki çocukların diyetlerinde kullandıkları yağ türleri de benzerlik göstermektedir.

Tablo 20. Çalışmadaki 5-9 yaş arası çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri

Ölçümler	5-9 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Özet ölçüt*	Özet ölçüt*	
Sistolik kan basıncı	107,33±8,84 110 (90-120)	104,44±7,65 100 (90-120)	0,322
Diyastolik kan basıncı	66,67±8,16 70 (50-80)	66,39±4,79 67,5 (60-75)	0,904
Kullanılan yağ			
Sıvı	8 (%53)	10 (%56)	0,898
Sıvı+Katı	7 (%47)	8 (%44)	

* Özet ölçüt; kullanılan yağ için sayı (yüzde), kan basınçları için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

Tablo 21. Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri

Ölçümler	10-14 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Cinsiyet			
Erkek	8 (%57)	12 (%60)	0,868
Kız	6 (%43)	8 (%40)	
Boy	145,07±9,37 143,5 (132-158)	147,25±10,46 147,5 (115-171)	0,538
Ağırlık	57,07±17,62 52 (36-106)	46,5±10,33 47,5 (23-64)	0,035
BMI	26,95±6,47 27,6 (16-42,5)	20,92±3,61 20,95 (15,2-27,7)	0,001
Bel çevresi	78,57±13,81 76,5 (61-113)	70,25±12,34 70,5 (50-87)	0,075

* Özet ölçüt; yaş grupları ve cinsiyet için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak alınmıştır.

10-14 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri yukarıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tabloya göre, bu yaş grubundaki çocuklarda, risk grubu çocuklarının

ağırlık ve BMI değerleri, kontrol grubundaki çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Ekokardiyografik bulgular incelendiğinde, 10-14 yaş arası çocuklarda, risk grubundaki çocukların kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek IVS, SVAD ve SA değerlerine sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 22. Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları

Ölçümler	10-14 yaş grubu		p
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
IVS	6,81±0,81 6,85 (5,5-8)	6,21±0,68 6,1 (5-8)	0,025
SVDC	44,79±4,15 46 (37-49)	44,15±2,7 44 (37-48)	0,592
EF	69,86±4,74 69,5 (64-77)	71,2±3,81 71 (61-77)	0,367
Mitral E	0,91±0,15 0,9 (0,7-1,2)	0,88±0,09 0,88 (0,7-1,06)	0,39
Mitral A	0,49±0,13 0,45 (0,37-0,73)	0,49±0,06 0,5 (0,35-0,69)	0,995
SVSC	27,14±3,25 26 (23-32)	26±2,27 26 (22-32)	0,236
SVAD	7,23±0,81 7 (6-8,7)	6,68±0,53 6,5 (6-7,8)	0,023
AK	22,86±1,88 22 (20-26)	21,6±2,19 22 (18-26)	0,09
SA	27,64±3,48 27,5 (23-33)	25,55±2,11 26 (21-29)	0,036

Tablo 23. Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri

Ölçümler	10-14 yaş grubu		p
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Homosistein	13,68±2,36 13,25 (9,5-18,8)	8,54±2,7 7,75 (4,2-16,3)	<0,001
Glukoz	88,14±7,98 86,5 (74-105)	80,75±9,93 81 (59-101)	0,027

Tablo 24. Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri

Ölçümler	10-14 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Homosistein			
< 12	2 (%14)	19 (%95)	<0,001
12-15	9 (%64)	0 (%0)	
> 15	3 (%22)	1 (%5)	
Glukoz			
< 70	0 (%0)	2 (%10)	0,467
70-100	13 (%93)	17 (%85)	
> 100	1 (%7)	1 (%5)	

10-14 yaş arası çocuklarda gruplara göre homosistein ve glukoz değerleri incelendiğinde, her iki değer de iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gösterdiği görülmüştür. Buna göre, her iki ölçüm de risk grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu farklılık ölçümlerin gruplanması durumunda homosistein için devam ederken, glukozda ortadan kalkmıştır. Bu yaş grubu çocuklarda gruplara göre lipid profilleri incelendiğinde, Total kolesterol, LDL, VLDL ve Tg değerleri risk grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 1. Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre lipid profilleri

Ölçümler	10-14 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Total Kolesterol	189,5±32,9 178 (128-246)	143,1±24,12 139,5 (113-200)	<0,001
HDL	43,93±7,86 43 (32-60)	42,8±10,05 43 (26-64)	0,728
LDL	110,86±31,81 107,5 (54-184)	83,2±23,9 86 (45-148)	0,005
VLDL	92,79±27,85 100,5 (45-135)	25,3±16,72 21 (9-78)	<0,001
Tg	169,36±74,17 183,5 (33-268)	102±61,35 87 (34-239)	0,012

10-14 yaş grubu çocuklarda gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Ayrıca bu yaş grubundaki çocukların diyetlerinde kullandıkları yağ türleri de benzerlik göstermektedir.

Tablo 26. Çalışmadaki 10-14 yaş arası çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri

Ölçümler	10-14 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Özet ölçüt*	Özet ölçüt*	
Sistolik kan basıncı	116,79±12,34 110 (100-140)	113±8,01 110 (100-130)	0,285
Diyastolik kan basıncı	72,5±9,56 70 (60-90)	72±7,5 70 (60-90)	0,865
Kullanılan yağ			
Sıvı	5 (%36)	10 (%50)	0,409
Sıvı+Katı	9 (%64)	10 (%50)	

* Özet ölçüt; kullanılan yağ için sayı (yüzde), kan basınçları için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

Tablo 27. Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri

Ölçümler	15-18 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Cinsiyet			
Erkek	8 (%57)	8 (%47)	0,576
Kız	6 (%43)	9 (%53)	
Boy	159,14±8,91 163 (140-172)	162,12±4,99 163 (154-173)	0,25
Ağırlık	61,79±15,48 59,5 (35-85)	58±11,1 58 (39-78)	0,435
BMI	24,61±4,89 23,95 (18,8-32,8)	21,96±4,47 21,4 (14,6-32,4)	0,126
Bel çevresi	79,07±9,52 76 (66-100)	78,65±10,54 82 (58-95)	0,908

* Özet ölçüt; yaş grupları ve cinsiyet için sayı (yüzde), diğer ölçümler için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak alınmıştır.

15-18 yaş arası çocukların gruplara göre demografik özellikleri yukarıdaki tabloda sunulmuştur. Bu tabloya göre, demografik özellikler iki grupta istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Tablo 28. Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre ekokardiyografik bulguları

Ölçümler	15-18 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
IVS	7,46±1,08 7 (6-9,5)	6,85±0,56 7 (5,9-8)	0,052
SVDÇ	44,36±3,56 43 (40-52)	45,59±2,65 45 (40-50)	0,279
EF	69,93±4,55 69 (62-78)	70,65±3,08 70 (65-76)	0,605
Mitral E	0,88±0,15 0,84 (0,73-1,2)	0,92±0,07 0,93 (0,78-1,04)	0,447
Mitral A	0,48±0,09 0,46 (0,35-0,7)	0,49±0,05 0,5 (0,41-0,58)	0,552
SVSÇ	27,02±2,93 27 (21-32)	27,76±2,19 28 (24-31)	0,426
SVAD	7,32±1,13 7 (6-10)	7,22±0,87 7 (6-9)	0,787
AK	23,07±3,32 23 (19-30)	23,24±2,11 23 (19-26)	0,868
SA	27,21±3,91 26,5 (21-34)	28±2,92 29 (23-33)	0,526

15-18 yaş arası çocuklarda ekokardiyografik bulgular incelendiğinde, tüm ölçümlerde grupların benzer oldukları görülmüştür.

Tablo 29. Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri

Ölçümler	15-18 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Homosistein	15,11±2,33 14,2 (11,6-18,8)	10,47±7,16 8,9 (5,9-36)	<0,001
Glukoz	82,93±11,1 84,5 (60-100)	83,47±10,81 86 (62-101)	0,653

Tablo 30. Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre homosistein ve glukoz düzeyleri için normal değerleri

Ölçümler	15-18 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Homosistein			
< 12	1 (%7)	14 (%82)	<0,001
12-15	7 (%50)	1 (%6)	
> 15	6 (%43)	2 (%12)	
Glukoz			
< 70	2 (%14)	3 (%17)	0,619
70-100	12 (%86)	13 (%77)	
> 100	0 (%7)	1 (%6)	

15-18 yaş arası çocuklarda gruplara göre homosistein ve glukoz değerleri incelendiğinde, homosistein değerinin iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gösterdiği görülmüştür. Buna göre, risk grubunun homosistein değeri kontrol grubunun değerinden daha yüksektir. Bu farklılık ölçümlerin gruplanması durumunda homosistein için devam etmiştir. Bu yaş grubu çocuklarda gruplara göre lipid profilleri incelendiğinde, Total kolesterol ve VLDL değerleri risk grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 31. Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre lipid profilleri

Ölçümler	15-18 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Med (Min-Maks)	
Total Kolesterol	199,5±61,17 182,5 (108-340)	147±63,96 135 (85-386)	0,028
HDL	42,86±8,03 44 (29-55)	36,53±11,76 37 (16-60)	0,098
LDL	127,14±64,2 99,5 (56-270)	97,18±52,28 81 (50-247)	0,162
VLDL	81,86±26,08 76,5 (45-144)	23,65±22,42 18 (10-108)	<0,001
Tg	157,64±74,32 175,5 (24-294)	103,65±114,55 81 (22-542)	0,14

15-18 yaş grubu çocuklarda gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Ayrıca bu yaş grubundaki çocukların diyetlerinde kullandıkları yağ türleri de benzerlik göstermektedir.

Tablo 32. Çalışmadaki 15-18 yaş arası çocukların gruplara göre kan basıncı ölçümleri

Ölçümler	15-18 yaş grubu		P
	Risk grubu	Kontrol grubu	
	Özet ölçüt*	Özet ölçüt*	
Sistolik kan basıncı	113,93±15,34 117,5 (90-130)	115±6,61 110 (110-130)	0,796
Diyastolik kan basıncı	70,36±8,87 70 (60-80)	72,94±5,61 70 (60-80)	0,332
Kullanılan yağ			
Sıvı	5 (%36)	10 (%59)	0,2
Sıvı+Katı	9 (%64)	7 (%41)	

* Özet ölçüt; kullanılan yağ için sayı (yüzde), kan basınçları için ortalama±s.sapma, medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

BMI değerleri her iki grupta da sıvı+katı yağ kullananlarda sadece sıvı yağ kullananlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Risk grubunda sıvı+katı yağ kullananlarda BMI değeri ortalama 24,6±7,5 iken, sadece sıvı yağ kullananlarda 18,8±4,3 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise sıvı+katı yağ kullananlarda BMI ortalaması 22,3±4,9 iken, sadece sıvı yağ kullananlarda 19,3±3,2 olarak elde edilmiştir.

Risk grubunda BMI değeri ile Total kolesterol, homosistein, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Buna göre BMI değeri arttıkça bu değerler de artış göstermektedir. Kontrol grubunda ise BMI değeri ile total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur.

Tablo 33. Çalışmadaki çocukların gruplara göre BMI ölçümü ile bazı ölçümler arasındaki korelasyonları

İkililer	Risk grubu		Kontrol grubu	
	Korelasyon katsayısı (r)	P	Korelasyon katsayısı (r)	P
BMI				
Total kolesterol	0,458	0,002	0,592	<0,001
Homosistein	0,572	<0,001	0,239	0,079
Sistolik kan basıncı	0,510	<0,001	0,542	<0,001
Diyastolik kan basıncı	0,457	0,002	0,533	<0,001

5.TARTIŞMA

Günümüzde ateroskleroz gelişiminin temelleri hakkında önemli bilgilere ulaşılmıştır. Ancak halen aterosklerozun kimlerde hangi klinik formları oluşturacağı, nasıl durdurulacağı konusunda kesin bilgiler elde edilememiştir. KAH aterosklerozun en önemli klinik formlarından birisidir. Kişi ve toplum sağlığını önemli derecede etkilemektedir. Bugüne dek yapılan araştırmalarda KAH'ı başlatan, ilerleten çeşitli faktörler saptanmıştır.²⁷⁵ Ancak yine de bazı hastalarda hiçbir klasik risk faktörünün olmaması, yeni risk faktörlerinin arayışına yol açmıştır.

Koroner arter hastalığı ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenidir.²⁷⁶ ABD ve diğer gelişmiş ülkelerdeki tüm ölümlerin %50'sinden sorumludur. Bunun önemli bir halk sağlığı problemi olduğu açıktır. Daha önce ateroskleroz erişkinlerin bir problemi olarak görülmüş ve çocuk yaş grubuna odaklanılmamıştır. Bunun nedeni aterosklerozun klinik bulgularının sıklıkla orta yaşlara kadar görülmemesidir. Bununla birlikte, ateroskleroz sürecinin çocuklukta başladığı ve hayat boyunca progresyon gösterdiğini kanıtlayan çok sayıda yayın mevcuttur.

Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı Çalışması (TEKHARF), ülkemizde KAH'a bağlı mortalitenin beklenenden ve çevre ülkelerden yüksek olduğunu doğrulamış, koruyucu önlemleri daha etkin kılma gereğini vurgulamıştır.²⁷⁷ Koroner arter hastalığından korunma, değiştirilebilir risk etmenlerini iyileştirmeye dayanır. Birincil korunma, risk faktörlerinin değerlendirilmesi, sağlıklı beslenme, aktif egzersiz, kilo kontrolü ve sigaranın bırakılması, ikincil ve üçüncül korunma ise yakın izlemeyi ve tedaviyi içerir.²⁷⁸

Koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır.^{34,36} Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça aile öyküsünün riski

artar.^{163,164} Pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir. Williams ve arkadaşları, erken koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede uygun risk faktörü olmadığını saptamıştır.¹⁶⁴ Bu bakımdan, erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır. Erken yaşta koroner kalp hastalığı geçiren aileler kendi çocuklarında da ileride böyle bir riskin olup olmadığı konusunda ciddi endişelere sahip olmaktadır. Bu çalışmamızda erken yaşta MI geçiren ailelerin çocuklarında klasik risk faktörleri yanında yeni risk faktörlerinden homosistein düzeylerine de bakılmıştır. Ayrıca elektrokardiyogram ve ekokardiyografi çekilerek kardiyak etkilenmesi yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmamızda özellikle total kolesterol ve homosistein değerleri risk grubu çocuklarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu da bize risk grubu çocuklarının uzun süreli takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Koroner arter hastalığına ait belirti ve bulgular ileri yaşlarda ortaya çıkmakla beraber yapılan pek çok çalışma ve otopsi bulgularıyla aterosklerozun temelinin çocukluk çağına dayandığı gösterilmiştir.^{220,221} Aterosklerozu tespit etmek için erken dönemde ölçülen arter duvar kalınlığının, ileri yaşlarda, yaşla birlikte olaya diğer risk faktörlerinin de eklenmesiyle belirgin olarak arttığı saptanmıştır.^{222,223}

Ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri yanında bazı yeni risk faktörleri de tanımlanmaya başlamıştır. Bunlara rağmen ateroskleroz gelişimindeki en önemli risk faktörleri lipoproteinlere ve kolesterole aittir.^{8,224,225}

Kolesterol düzeyleri puberte dönemine kadar değişmemektedir. Pubertede erkeklerde belirgin olmak üzere her iki cinsten de kolesterol düzeyi düşmektedir. Puberte döneminden sonra kolesterol düzeylerinde artış olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur.^{226,227} Bogalusa çalışmasında ise 5-10 yaş arasındaki çocuklarda LDL-K düzeyinde artış gösterilmiştir.²²⁸ Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ise TG düzeylerinde yaşla birlikte artış saptanmıştır.^{229,230} Bizim çalışmada, T-Kolesterol miktarı yaşla birlikte anlamlı derecede artmaktadır. En yüksek değerlere 15-18 yaş gruplarında ulaşmaktadır. T-Kolesterol ortalaması risk grubunda ortalama 180,02±44,76 iken, kontrol grubunda 140,05±41,28 olarak bulunmuştur.(P <0,001) Her üç yaş gruplarında T-Kolesterol değerleri risk gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı

derecede yüksek çıktı. LDL-K düzeyi yaşla ve T-Kolesterol düzeyindeki artışa paralel olarak artmakla birlikte risk ve kontrol grupları arasındaki artış farkı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.(P 0,005) TG ortalaması risk grubunda $136,84 \pm 74,89$ iken, kontrol grubunda $90,85 \pm 75,36$ olarak elde edilmiştir. TG düzeylerinin yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir. TG yüksekliğinin okul çağındaki çocukların beslenme alışkanlıklarının değişmesi, daha çok ayaküstü beslenmenin ağırlık kazanması ve BMI değerlerinin daha yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

TG ve kolesterol değerlerini erkeklerde daha yüksek bulan çalışmalar olduğu gibi kızlarda daha yüksek TG düzeyi bulan çalışmalar da mevcuttur.^{230,231} Kostarika'da 12-18 yaş grubu kızlarda TG ve VLDL düzeyinin, Suudi-Arabistan'da da 9-12 yaş grubu kızlarda TG düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{230,232} Bununla birlikte literatürde, daha çok lipid profili açısından cinsiyete göre bir farklılık görülmemektedir.^{226,233} Bu çalışmada ise T- Kolesterol, LDL-K ve TG düzeyleri hem risk grubunda hem de kontrol grubunda erkeklerde kızlara göre daha yüksek saptandı. Nebigil ve arkadaşlarının, Ankara'da 5-12 yaş arası çocuklarda yapmış olduğu bir çalışmada VLDL-K ve TG düzeyinin kızlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.²³⁴

Obezite sıklığı çocuklarda diyet alışkanlıklarının değişmesi, ayaküstü gıda tüketiminin artması, aktivitenin azalmasıyla birlikte artmaktadır.^{235,236} Obezite sıklığının artması genellikle doymuş yağ ve kolesterol tüketiminin artması ile de birliktedir.²³⁷ Bu çalışmada da doymamış yağ ile beslenenlerde BMI daha düşük bulundu.

Erişkin obezlerin çoğunun çocukluktan itibaren obez olduğu gösterilmiştir.

Obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz yüksekliği metabolik sendrom olarak tariflenmekte olup sorunun çözümü açısından hepsinin birlikte ele alınması gerekmektedir.^{238,239} Çocukluk çağında başlayan obezitenin erişkin dönemde kardiyovasküler hastalık riskini belirleyen metabolik sendromun elemanlarından en önemlisi olduğu belirtilmektedir.²⁴⁰

Literatürde obeziteyle kolesterol düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren yayınlar yanında sadece serum trigliserid düzeylerinde artış saptanan yayınlarda mevcuttur.^{231,241,242} Bir kaç çalışmada ise BMI deki artışa rağmen total kolesterol, trigliserid ve diğer lipid parametrelerinin düzeyinde artış görülmemiştir.^{234,243} Cruz ve arkadaşlarının 128 obez çocukla yapmış olduğu çalışmada hipertrigliseridemi %26, trigliserit düşüklüğü %67 oranında saptanmıştır.²⁴⁴ Nebigil ve arkadaşlarının aynı

bölgeden yaptıkları çalışmada da bu çalışmaya benzer şekilde TG ve VLDL-K düzeyleri obez çocuklarda yüksek bulunmuştur.²³⁴ Bizim çalışmamızda, BMI yüksek çocuklarda total kolesterol ve trigliserit değerleri daha yüksek bulunmuştur. BMI değerleri her iki grupta da sıvı+katı yağ kullananlarda sadece sıvı yağ kullananlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Risk grubunda sıvı+katı yağ kullananlarda BMI değeri ortalama $24,6 \pm 7,5$ iken, sadece sıvı yağ kullananlarda $18,8 \pm 4,3$ olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise sıvı+katı yağ kullananlarda BMI ortalaması $22,3 \pm 4,9$ iken, sadece sıvı yağ kullananlarda $19,3 \pm 3,2$ olarak elde edilmiştir. Risk grubu çocukların BMI değeri yüksek bulundu.

Son dönemlerde tanımlanan kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden biri de homosisteindir. Koroner arter hastalarının anormal homosistein metabolizmasına sahip olduklarından ilk kez Wilcken & Wilcken bahsetmiştir.²⁷⁹ Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, orta derecedeki artmış homosistein seviyelerinin ateromatöz serebrovasküler,^{280,281} periferik vasküler^{282,283} ve trombotik vasküler (derin ven trombozu)²⁸⁴ hastalıkların gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Artık bugün KAH'ın gelişimi ile artmış homosistein seviyeleri arasındaki ilişki bilinmektedir.²⁸⁵ Kardiyovasküler hastalıklar için hiperkolesterolemi, sigara ve diyabet ile kıyaslanabilecek ölçüde güçlü bağımsız bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır^{286,288} ve homosistein sadece prematüre hastalıkta değil bütün vasküler hastalığı olanlarda bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. 1995 yılında Boushey ve ark.'nın yayınladığı yaklaşık 4000 kişiyi içeren 27 çalışmanın metaanalizi homosisteinin koroner, periferik ve serebral aterosklerotik hastalıklar için bağımsız ve dereceli (seviye arttıkça etkileri de artan) bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.²⁸⁷ Bizim çalışmamızda da, homosistein yüksekliği KAH için bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0,001$). Risk grubu çocuklarında homosistein düzeyleri ciddi derecede yüksek bulundu.

Yüksek homosistein düzeyleri diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak erken kardiyovasküler ve trombotik hastalıklar için önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır^{7,245} Erken koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü olan çocuklarda normal çocuklara göre daha yüksek homosistein seviyeleri bulunmuştur.^{246,247} Tayvan'da yapılan bir araştırmada erkeklerde plazma homosistein seviyeleri boy, vücut ağırlığı, BMI ve sistolik kan basıncı ile belirgin şekilde pozitif ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda total plazma homosistein seviyeleri 3-13 μ mol/L aralığında, yaşla

artacak şekilde ve erkeklerde daha yüksek olacak şekilde bulunmuştur.^{168,169} Late ve ark. Brüksel devlet okullarında 5-19 yaş aralığındaki 647 çocuk ve adolesanı araştırmış ve ortalama homosistein seviyesini 10-14 yaş aralığında erkekler için 7,12 $\mu\text{mol/L}$, kızlar için 7,07 $\mu\text{mol/L}$; 15-19 yaş aralığında erkekler için 9,78 $\mu\text{mol/L}$, kızlar için 8,33 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulmuşlardır.¹⁶⁹ Bizim çalışmada 5-9yaş, 10-14 yaş ve 15-18 yaş gruplarının hepsinde erkeklerde ve yaşla birlikte artan homosistein seviyeleri bulunmuştur. Tüm yaş gruplarında, risk grubunun homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. Homosistein düzeyleri 5-9 yaş arasındaki risk grubunda erkeklerde ortalama 8,99 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 8,8 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda erkeklerde 6,56 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 6,35 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur. 10-14 yaş arasındaki risk grubunda erkeklerde 13,68 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 13,25 $\mu\text{mol/L}$; kontrol grubunda ise erkeklerde 8,54 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 7,75 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. 15-18 yaş arasındaki risk grubunda homosistein düzeyi erkeklerde 15,11 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 14,2 $\mu\text{mol/L}$; kontrol grubunda erkeklerde 10,47 $\mu\text{mol/L}$, kızlarda 8,9 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. Ayrıca BMI yüksek olan risk grubunda homosistein değeri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Buna göre BMI değeri arttıkça homosistein değerleri de artış göstermektedir.

Literatürde, özellikle ailede erken kardiyovasküler ve trombotik hastalık öyküsü olanlarda daha yüksek homosistein düzeyleri saptanmıştır.^{248,249} Bu çalışmada da koroner arter hastalığı geçiren ailelerin çocuklarındaki homosistein düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Homosistein düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki çalışmaların artmasıyla birlikte tedavi seçenekleri de gündeme gelmiştir. Kolesterolü yüksek olanlara homosistein bakılarak vitamin desteği verilmesi önerilmektedir. Diyabetli ve obez çocuklarda bu açıdan değerlendirilmelidir. Koruyucu dozda (400 $\mu\text{g/g}$) folik asitin, diyetle sağlanması zor olduğu için (taze sebze ve meyvelerden 5 kez/gün), yüksek riskli gruba verilmesi önerilmektedir.²⁵⁰ Bu şekilde maliyeti düşük, etkinliği yüksek ve yan etkisi az olan bu tedavi şekliyle homosistein düzeyi ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalık oranı azalması öngörülmektedir.

Literatürde diyetle alınan total yağ miktarı ve özellikle de doymuş yağ oranı arttığında buna paralel olarak kan total kolesterol düzeyinin de yükseldiğini gösteren yayınlar mevcuttur.^{6,251,252} Diyetteki doymuş yağ oranının artması ve fast-food gıda

tüketiminin artmasıyla total kolesterol düzeyinde artış görülmektedir.^{6,253,254} Yapılan çalışmalarda diyet yapan çocuklarda total kolesterol ve LDL-K de düşme saptanırken büyümenin de normal seyrettiği gösterilmiştir.^{251,255,256,257}

Literatürde, ailesinde 55 yaşından önce koroner arter hastalığı ya da hiperkolesterolemi olan bireylerde hipertansiyon, kolesterol yüksekliği ve obezite sıklığını kontrol grubuna göre daha yüksek bulan çalışmalar mevcuttur.^{258,259} Amerika'da yapılan bir çalışmada, kolesterol düzeyi >200mg/dl'nin üstünde olan çocukların %32 sinin ailesinde erken kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmuştur.²⁶⁰ Bir başka çalışmada ailesinde erken koroner arter hastalığı öyküsü olan 5-18 yaşları arasında 165 çocukta kapiller kolesterol ölçümleri yapılmış ve bunların %52,7 de total kolesterol düzeyi 170 mg/dl üzerinde bulunmuştur.²⁶¹ Bu çalışmada total kolesterol düzeyi risk grubunda ortalama 180 mg/dl, kontrol grubunda ortalama 140 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler 15-18 yaş arasındaki çocuklardaki risk grubunda ortalama 199 mg/dl, kontrol grubunda 147 mg/dl olarak tespit edilmiştir. LDL-K düzeyi de total kolesterole benzer şekilde risk gruplarında daha yüksek tespit edilmiştir.(P<0,001) Eskişehir bölgesinde yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı için risk faktörü taşıyan çocuklar ve ebeveynleri birlikte değerlendirdiğinde, aile öyküsü olanlarda risk faktörlerinin arttığı özellikle de babalarda bu oranın daha fazla olduğu gösterilmiştir.²⁶² Aile öyküsünün incelenmesi genetik faktörler yanında önlenebilir ortak beslenme şekli ve yaşam stilini göstermesi açısından önemlidir.

Yüksek riskli bireylerin belirlenebilmesi için toplum tabanlı taramalar veya seçilmiş vakaları kapsayan birey tabanlı taramalar önerilmektedir. Ancak tüm toplumun taranabilmesi için yöntemin maliyetinin düşük ve etkinliğinin yüksek olması gerekmektedir. Şu anda eldeki mevcut imkanlarla tüm toplumun taranması pahalı ve yanlış pozitifliklere neden olabileceği belirtilmektedir.²⁶³ Amerikan Pediatri Akademisi ailede hiperkolesterolemi ya da erken koroner arter hastalığı olan bireylerin lipid analizlerinin yapılmasını önermektedir.^{6,264,265} Bunun yanında, literatürde hiperlipidemik çocukların tespitinde aile öyküsünün yeterli bir belirleyici olmadığını, aile öyküsünün %21,6 duyarlılığa sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{13,266,267} Son yıllarda sadece aile hikayesi olanların incelenmesi ile çocuk ve adolesanlarda hiperlipideminin atlanabileceğini belirten yayınlarda mevcuttur.^{263,268} Bu da göstermektedir ki sadece ailede erken koroner kalp hastalığı bulunan ya da

hiperkolesterolemisi bulunan bireylerde lipid analizlerinin yapılması bazı vakaların atlanmasına neden olacaktır.

Bu çalışmaya katılan tüm çocukların açlık kan şekeri düzeyleri normal bulunmuştur. İstatiksel olarak bakıldığında risk grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.($p=0,038$) Glukoz için normal değer aralığı olarak kabul edilen 70-100 arasında iki gruptaki çocukların çoğunluğu düştüğü için iki grup arasında gruplanmış glukoz ölçümü açısından istatiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada tüm hastalara EKG çekilmiş olup tüm hastaların EKG bulguları normal bulunmuştur. Sol ventrikül hipertrofi bulgusunu gösteren ST ve T değişikliklerine rastlanmamıştır. Ayrıca hiçbirinde aritmi tespit edilmemiştir.

Bu çalışmada, hem risk grubu hem de kontrol grubuna yapılan EKO bulguları normaldi. Ekokardiyografik incelemeler sonucunda risk grubu çocuklarında IVS değeri istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubu çocuklarının IVS değerinden yüksek bulunmuştur.($p=0,003$). Ayrıca SVDÇ değeri risk grubu çocuklarında, kontrol grubu çocuklarına göre istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur. ($p0,045$). Diğer EKO parametreleri ise gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Risk grubu ve kontrol grubu arasında bazı farklar bulunsa da tüm EKO ölçümleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Bu çalışmadaki hasta sayısının az olmasından dolayı daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca risk grubundaki hastaların uzun vadeli olarak düzenli EKG ve EKO ile takip edilmesi gerekmektedir.

Çalışmadaki çocukların sistolik ve diyastolik kan basınçları incelendiğinde, her iki ölçümün de gruplar arasında benzer değerlerde olduğu saptanmıştır.(sırasıyla $p=0,424$ ve $p=0,665$). Sistolik ve diyastolik kan basınç için sınır değerleri 120mmHg ve 80 mmHg olarak kabul edildiğinde risk grubu çocukların 8'i (%19) sınır değerlerinin üzerinde iken, bu sayı kontrol grubunda 2 (%4) olarak elde edilmiştir. Bu değerler arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,020$). Ayrıca BMI değerleri yüksek olan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçları hem risk grubunda hem de kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Paradis ve ark. sistolik kan basıncı yüksek olan olguların ortalama BMI'nin sistolik kan basıncı <25. persentil olan olgulardan 4-6 kg/m² daha fazla olduğunu bulmuşlardır.¹⁰⁸ Sorof ve ark. okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada HT'nun en güçlü belirleyici faktörünün BMI olduğunu

bulmuşlardır.¹⁰⁷ Kan basınçları yüksek çıkan çocukların gerçek bir tansiyon hastası olup olmadığını tespit etmek için holter aleti ile 24 saatlik takibi yapılması uygun olacaktır.

Erken yaşta kazanılan beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak adolesan ve erişkin hayattaki birçok hastalık için risk faktörü artmaktadır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli çocukların beslenme alışkanlıkları incelendiğinde ailenin beslenme yapısını yansıttığı ve kalp sağlığı açısından ideal olmadığı görülmüştür. Terapötik yaşam stili tüm adolesanlara ve ailelerine anlatılıp aile uygulanması desteklenmelidir.^{255,269,270} Amerikan Pediatri Akademisinin beslenme önerilerine uyulması, diyetteki doymuş yağ, kolesterol, karbonhidrat, tuz ve et tüketim miktarını azaltmak, kepekli lifli ve düşük glisemik gıdaların tüketilmesi ve düzenli egzersizler ile obezite sıklığı ve bununla bağlantılı olarak geç dönemde oluşabilecek olan hastalıkların sıklığı azaltılabilir.^{6,271,272} Sonuç olarak ateroskleroz çocuklukta başlar ve primer korunma ancak çocukluk çağındaki risk faktörlerinin değiştirilmesiyle mümkün olacaktır. Bu riskli bireylerin tespiti konusunda pek çok yaklaşım mevcuttur. Toplumun genel olarak bu konuyla ilgili daha geniş bilgilendirilmesi gerekmektedir. Mutlaka ateroskleroz için hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite, aile öyküsü gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında yeni belirlenmiş risk faktörleri olan lipoprotein a düzeyi, faktör V Leiden, MTHFR mutasyonları ve anti hsp60 proteinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Yakın gelecekteki aterosklerozla ilişkili kardiyovasküler hastalık oranlarının azaltılabilmesi için risk faktörlerinin tespiti, yüksek risk altındaki bireylerin saptanması, ulusal yeme alışkanlıkları ve yaşam stilindeki değişiklikleri de içeren halk sağlığı stratejileri oluşturulmalıdır.^{224,225,273}

Bununla birlikte en basit ve en etkili korunma yöntemi; ideal kilonun korunması, düzenli egzersizlerin yapılması, sigara kullanımının azaltılması, dengeli beslenme, erken ve periyodik kan basıncı ölçümlerinin yapılmasıdır. Bu değerlendirmelerin çocukluk çağından başlayarak düzenli aralıklarla yapılması ile bir anlamda riskli bireylerin ve tüm toplumun taranması mümkün olacaktır.²⁷⁴

Bu çalışmada, lipid düzeylerinin BMI ve diyetle alınan yağın içeriğine göre değiştiği, serum kolesterol düzeyi ile homosistein arasında da pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ve ideal kilonun korunması ile korunma mümkün olacaktır. Riskli bireylerin saptanması açısından ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda ayrıca dikkat edilmelidir..

Sonuç olarak, bu çalışmada aterosklerozun en önemli sebepleri arasında gösterilen total kolesterol, LDL kolesterol ve homosistein düzeyleri risk gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca risk grubu çocuklarında BMI değerleri yüksek tespit edilmiştir. Glukoz düzeyleri genel olarak normal olmakla birlikte risk grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkması bu çocukların ileride metabolik sendrom yönünden dikkatli takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Her ne kadar elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulgularımız normal çıkmış olsa bile aterosklerozun uzun vadede etkisini görmek amacıyla risk grubunun belli aralıklarla klinik ve laboratuvar bulgularıyla değerlendirilmesinde fayda vardır. Kardiyovasküler risk grubundaki hastalardaki riski tespit etmek için daha geniş katılımlı ve yeni risk faktörlerini de içeren ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma grubumuzu oluşturan hasta sayımızın az olması en önemli eksikliğimizdir. Bu nedenle bulgularımızın daha geniş olgu gruplarında desteklenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak bir ön çalışma niteliğinde olan araştırmamızda kardiyovasküler risk faktörlerinin erken MI geçiren hastaların çocuklarında artmış olduğunu tespit ettik. Bu bulgunun izleyen çalışmalarda desteklenmesi halinde, miyokart enfarktüsü geçirme eğilimi taşıyan bireylerin önceden belirlenip erken koruyucu tedaviye alınmaları sağlanabilir.

6. SONUÇ

1. Tüm hastaların EKO bulguları normal olarak değerlendirildi.
2. Ekokardiyografik incelemeler sonucunda tümü normal sınırlar içinde olmakla birlikte risk grubu çocuklarında IVS değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubu çocuklarının IVS değerinden yüksek bulundu. (P=0,003)
3. SVDÇ değeri tümü normal sınırlar içinde olmakla birlikte risk grubu çocuklarında, kontrol grubu çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu.. (P=0,045)
4. Diğer EKO parametrelerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
5. Hem kontrol hem de risk grubu çocukların EKG bulguları normal olarak değerlendirildi.
6. Tüm hastaların FM bulguları normal tespit edildi.
7. Risk grubu çocukların homosistein ortalaması 12,51 iken, kontrol grubunda 8,49 olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark çıktı. (P<0,001)
8. Glukoz düzeyleri hem risk grubu hem de kontrol grubu çocuklarında normal bulundu. Glukoz düzeyleri tüm çocuklarda normal bulunmuş olsa bile risk grubu çocuklarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek çıktı. (P=0,038) Risk grubunda glukoz ortalaması 85,84 mg/dl iken, kontrol grubunda 81,73 mg/dl olarak elde edildi.
9. Çalışmadaki çocukların lipid profilleri incelendiğinde, HDL-K dışındaki tüm ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde risk grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı.
10. Çalışmadaki çocukların sistolik ve diyastolik kan basınçları incelendiğinde, her iki ölçümde gruplar arasında benzer değerler olduğu saptandı. (sırasıyla P=0,424 ve P=0,665)
11. Risk grubundaki çocukların 8'i (%19), kontrol grubunda 2 (%4) çocuğun kan basınç ölçümleri sınır değerinin üzerinde ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (P=0,020)

12. BMI değerleri katı+sıvı yağ kullananlarda sadece sıvı yağ kullananlara göre yüksek bulundu.
13. Risk grubu çocuklarda katı+sıvı yağ kullananlarda BMI değeri ortalama 24,6 iken sadece sıvı yağ kullananlarda 18,8 olarak tespit edildi.
14. Risk grubunda BMI değeri ile T-Kol, homosistein, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif korelasyonlar vardı. Buna göre BMI değerleri arttıkça bu değerlerinde arttığı görüldü.
15. Kontrol grubunda BMI değeri ile T-Kol, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında pozitif korelasyonlar görüldü.
16. T-Kol düzeyleri yaşla birlikte arttığı saptandı. Buna paralel olarak LDL-K de arttığı tespit edildi.
17. En yüksek T-Kol değeri 15-18 yaş grubu çocuklarda ölçüldü. Risk grubu çocukların ortalama T-Kol 199,5 mg/dl iken kontrol grubu çocuklarda 147,1mg/dl olarak ölçüldü.
18. TRG değerleri yaşla birlikte arttığı saptandı. En yüksek değerler 15-18 yaş grubu çocuklarda tespit edildi. Bunun da bu yaşlarda ayak üstü beslenmenin daha çok olmasına bağlı olabileceği düşünöldü.

KAYNAKLAR

1. **Ross R.** Mechanisms of Disease: Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *N Engl J med* **1999**; 340:115-126
2. **McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE,** et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* **2000** Nov;72 (5 Suppl): 1307-15.
3. **McGill HC Jr, Herderick EE, McMahan CA,** et al. Atherosclerosis in youth. *Minerva Pediatr* **2002** Oct;54(5):437-47
4. **Hamosh M.** Lipid Metabolism in Pediatric Nutrition. *Ped Clin of North Am* **1995**:839-59
5. **Tokgözoğlu L.** Aterosklerozda Patoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi* **2000**; 13:29-38
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* **1998** Jan;101(1 Pt 1):141-7
7. **Stranger O, Hermann W, Pietrzik K,** et al. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiologie* **2004** Jun;93(6):439-53.
8. **De Simone M, Verroti A, Cappa M,** et al. Lipoprotein (a) in childhood: correlations with family history of cardiovascular disease. *J Endocrinol invest* **2003** May;26(5):414-9
9. **Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chacrabarti R, Miller GJ.** Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* **1993**; 342:1076-1079
- 10-**Doğan Y, Ural D, Domaniç N, Yılmaz E.** Akut miyokard infarktüsü ile HLA doku grubu ilişkisi, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, **2001**; 1: 80-84.
- 11-**Altuntaş Y, Yılmaz E, Tapan E, Hatemi H.** Türk toplumunda HLA dağılımı ve bazı HLA'lar ile bazı hastalıklar arasındaki ilişkiler. *Endokrinolojide Yönelişler*, **1996**; 2: 58-63.
12. **Yalçın SS, Yurdakök Y.** Sağlam çocuk merkezlerinde taramalar. *Katkı Pediatri Dergisi* **2000**; 21(2):194-213

13. **Garcia RE, Moodie DS.** Routine cholesterol surveillance in childhood. *Pediatrics* **1989** Nov; 84(5):751-5.
14. **Newman T.** Cholesterol Screening in Children and Adolescents. *Pediatrics* **2000**:637-38
15. **Gillman MW.** Screening for familial hypercholesterolemia in childhood. *Am J Dis Child* **1993** Apr;147(4):393-6.
16. **Hostetter AL.** Screening for Dyslipidemia. *Am J of Clin Pathol* **1993** ;103:380-85.
17. **Wynder EL, Berenson GS, Strong WB, Williams C.** Cholesterol: a pediatric perspective. *Prev Med* **1989**;18:323-409.
18. **Nicholson JF, Pesce MA.** Reference ranges for laboratory tests and procedures. Behman RE, Khegman RM, Nelson WE, Vietor C Woughan III, (eds). *Nelson Textbook of pediatrics*. 17 Edt. Philadelphia: WB Saunders Company, **2004**:2181-224
19. **Ashfield-Watt PA, Moat SJ, Doshi SN, McDowell IF.** Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. What is the link? *Biomend Pharmacother* **2001** Oct;55(8):425-33.
20. **Munger MA, Hawkins DW.** Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc* **2004**; 44: 5-12.
21. **Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V , Onat, İA, Keleş, A, Çetinkaya, Ö.** On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Arş* **2001**; 29:8-19.
22. **Ross R.** Mechanisms of Disease: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* **1999**; 340:115-126.
23. **Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, McGoon MD, McGoon DC.** *Cardiology Fundamentals and Practice: Atherosclerosis*. 2th Ed. St. Louis: Mosby-Year Book. **1991**: 1172-1275.
24. **Thompson GR** : *A Handbook of hyperlipidaemia*. Current Science Ltd. London, **1990**.
25. **Granger CB.** Genetics of coronary heart disease: current understanding and future prospects. *Am Heart J* **2000**; 140:1-2.
26. **Stary HC.** Changes in the cells of atherosclerotic lesions as advanced lesions evolve in coronary arteries of children and young adults, in: S. Glagov, W.P. Newman, S.A. Scaffer (Eds.), *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque*, Springer, New York, **1990**, 93–106.
27. **Ross R.** Mechanisms of Disease: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* **1999**; 340:115-126.

- 28. Basic Pathology**, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz **2000**. Sayfa 283-289
- 29. Libby P.** The Vascular Biology of Atherosclerosis, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**: 995-1009
- 30. Basic Pathology**, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz **2000**. Sayfa 283-289.
- 31. Hakan Kültürsay**, *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. **2001**, Sayfa 101-190
- 32. Hakan Kültürsay**, *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. **2001**
- 33. Libby P.** Pathogenesis of atherosclerosis: cellular interactions, in: J. Loscalzo, M.A. Creager, V.J. Dzau (Eds.), *Vascular Medicine*, 2nd edition, Little, Brown and Company, New York, **1996**, 297–306.
- 34. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal.** Güneş Kitabevi , 2. baskı, **2003**. Sayfa, 449-474
- 35. Andreassi MG.** Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage. *Mutat Res*. 2003;543:67-86. Fast Facts- Hyperlipidaemia **2001** Paul Durrington, Allan Sniderman 1. Baskısının Türkçesi. Editör: Uzm Dr. Arif Nihat Dursun; Çeviri; Dr. Bülent Genç. and Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 18-28.
- 36. Hurt's The Heart.** Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. **2002** Sayfa, 1065-1109
- 37. Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* **1993**; 362: 801-809.
- 38. Myung K. Park Pediatric Cardiology for Practitioners 2009** 5. Baskının Türkçesi. Çeviri Editörü Prof. Dr. Nazan Özbarlas. Pediyatrik Kardiyoloji Sayfa 522-551
- 39. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W,** et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *New Engl J Med* **1998**;338:1650-1656
- 40. Lipid Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* **1998**;339:1349

41. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report.** National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September **2002**

42. **Babiak J, Rudel LL.** Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* **1987**; 1:515

43. **Goldstein JL, Kita T, Brown MS.** Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis : Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* **1983**; 309:288

44. **Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al.** The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* **1996**; 16:831

45. **Flavahan NA.** Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* **1992**; 85:1927

46. **Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW.** Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **1995**; 332: 481

47. **Anderson TJ, Meredith it, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P.** The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* **1995**; 332:488

48. **Law MR, Wald NJ, Thompson SG.** By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic herat disease? *BMJ* **1994**; 308:367

49. **Gordon DJ.** Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM,ed. Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations. New York: Marcel Dekker; **1995**: 33

50. **Endo AL.** The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* **1992**;33:1569

51. **Grundy SM.** HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* **1988**;319:24

52. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* **1996**; 335:1001

53. **Stepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* **1995**; 333:1301

54. **Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ.** Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* **1993**;87:1781
55. **Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ.** Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. *Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York: Marcel Dekker; **1999**:191
56. **National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI).** Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; **1998**
57. **Cater NB, Grundy SM.** Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT, ed. *Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol*. New York: McGrawHill; **1998**:6
58. **Van Horn L.** Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* **1997**; 95:2701
59. **Grundy SM.** The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr* **1999**;19:325
60. **Dennison BA, Kikuchi DA, Srinivasan SR, et al.** Serum total cholesterol screening for detection of elevated low-density lipoprotein in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* **1990**;85:472-479
61. **Labarthe DR, Dai S, Fulton J.** Cholesterol screening in children: Insights from Project HeartBeat and NHANES III. *Prog Pediatr Cardiol* **2003**;17:159-168
62. **Morrison J.** A longitudinal evaluation of the NCEP-Peds guidelines for elevated total and LDL-cholesterol in adolescent girls and boys. *Prog Pediatr Cardiol* **2003**;17:159-168,
63. **Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, et al;** American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr* **2003**;142: 368-372
64. **Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, et al.** Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 years: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis* **1981**;34:27-39
65. **Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **2001**; 285:2486-2497.
66. **Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH.** Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* **1989**; 63:42H-47H.

67. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* **1989**; 298: 998-1002.
68. Gordon DJ, Probsfeldt JL, Garrison JW, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* **1989**; 7
69. Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, Wilson PW, Salem DN and Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* **1992**; 85: 2025-33.
70. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones G.T.L. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* **1980**; 62 (4Pt):IV70-6.
71. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* **1991**; 325:461-6.
72. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN, and Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **1992**; 19:792-802.
73. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* **1992**; 70:733-737.
74. TEKHAFF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz **2003**, İstanbul.
75. Robinson D, Ferns GA, Bevan EA, Stocks J, Williams PT and Galton DJ. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* **1987**; 7: 341-346.
76. Criqui MH, Heiss G, Chon K, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, Kritchevsky S, Jacobs DR, O'Grady HK, and Plasma CED. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* **1993**; 328: 1220-1225
77. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*. **1991**; 121:1283-1288.
78. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med*. **1992**; 152:28-34.

79. Assmann G, Schulte H, Funke H, and Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* **1998**; 19 (suppl M): M8- M14.
80. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* **1998**; 81: 7B-12B.
81. **ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article.** A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* **2003**; 107: 149
82. **Centers for Disease Control and Prevention.** BMI-body mass index: BMI for children and teens. Available at: www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi-for-age.htm. Accessed November 2, 2005
83. **Centers for Disease Control and Prevention.** Waist circumference in centimeters for persons 2-19 years: number of examined persons, mean, Standard error of the mean, and selected percentiles, by sex and age- United States, 1988-1994. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/t47.pdf. Accessed November 2, 2005
84. **National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.** The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* **2004**; 114: 555-576.
85. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of the atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* **2003**; 107: 1562-1566
86. 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: 2494-2497.
87. Miller NE. High-density lipoprotein: A major risk factor for coronary atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* **1987**; 1: 603
88. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high-density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* **1996**; 7: 209
89. Koba S, Hirano T, Shibata M, Kondo T, Suzuki H, Murakami M, Katagiri T. Remarkably high prevalence of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. *JACC* **2001** Supl(A); 1128-173 : 248-A.
90. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpää H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjöblom T and Nikkilä EA. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* **1987**; 317: 1237

91. **Carlson LA, Rosenhamer G.** Reduction of mortality in Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* **1988**; 223:405
92. **Goldbourn U, Brunner D, Behar S, Reicher-Reiss H.** Baseline characteristics of patients participating in Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Eur Heart J* **1998**; 19:H42
93. **Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, and Faire U.** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* **1996**; 347:849
94. **Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, et al.** Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child* **1996**; 74:157-160
95. **Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, et al.** Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Pediatr* **1996**; 129:42-49
96. **McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, et al.** Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia: A randomized, crossover trial. *J Pediatr* **1997**; 130:266-273.
97. **Gagne C, Gaudet D, Bruckert E.** Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Circulation* **2002**; 105:2469-2475.
98. **Firth JC, Marais AD, Byrnes P, et al.** Fluvastatin in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young* **2000**; 10(suppl 2):35
99. **Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, et al.** Simvastatin use in children. *Lancet* **1992**; 339:1488.
100. **Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, and Faire U.** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* **1996**; 347:849
101. **Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D.** Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med*, **2001**, 345:1291,
102. **Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* **2004**
103. **Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D.** Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?: the Framingham Heart Study. *Circulation* **2001**; 103:1245

104. **Vasan, RS, Massaro, JM, Wilson, PW, Seshadri S, Wolf PA, Levy D, D'Agostino RB.** Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* **2002**; 105:48.
105. **Pastor-Barriuso, R, Banegas, JR, Damian, J, Appel, LJ.** Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: An evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* **2003**; 139:731.)
106. **Sinalko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ.** Prevalence of significant hypertension in junior high school-aged children: The Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr* **1989**; 114:664-669.
107. **Sorof J, Lai D, Turner J, et al.** Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* **2004**;113:475-482.
108. **Rosner B, Prineas R, Daniels SR, et al.** Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* **2000**;151:1007-1019.
109. **Paradis G, Lambert M, O'Laughlin J, et al.** Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation* **2004**;110:1832-1838.
110. **Sorof J, Daniels SR.** Obesity hypertension in children. A problem of epidemic proportions. *Hypertension* **2002**;40:441-447.
111. **Gidding SS, Schydlower M.** Active and passive tobacco exposure: A serious pediatric health problem. *Pediatrics* **1994**;94:750-751.
112. **Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, et al.** The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Public Health* **1990**;80:954-958.
113. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2002**;51:300-303.
114. **Moskowitz WB, Mosteller M, Schieken RM, et al.** Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children: The MCV Twin Study. *Circulation* **1990**;81:586-592.
115. **Weitaman M, Cook S, Aunger P, et al.** Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* **2005**;112:862-869.
116. **Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR.** Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* **1999**; 100: 1134

117. **Haffner SM, Letho S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* **1998**; 339: 229

118. **Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turizg, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, Braunwald E, Jaffe AS.** The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* **1989**; 14:49

119. **Smith JW, Marcus FI, Serokman R.** Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **1984**; 54:718

120. **Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* **1993**; 329: 977-86

121. **UK Prospective Study Group.** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* **1998**;317:703-13

122. **Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al.** Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J pediatr* **1996**; 128: 608-615.

123. **Eckel RH, Krauss RM.** American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* **1998**; 97: 2099

124. **National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity.** Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* **2000**; 160: 2581-9.

125. **Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al.** Overweight in children and adolescents. *Circulation* **2005**; 111: 1999-2012.

126. **Vasan, RS, Massaro, JM, Wilson, PW, Seshadri S, Wolf PA, Levy D, D'Agostino RB.** Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* **2002**; 105:48.

127. **Pastor-Barriuso, R, Banegas, JR, Damian, J, Appel, LJ.** Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: An evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* **2003**; 139:731.)

128. **Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr.** Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* **1999**; 341: 1097

129. **Reaven GM.** Insulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Reaven; **1996**:509
130. **Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ Weinstock RS and Vogt RA.** Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr* **1995**; 62: 350-7.
131. **DISC Collaborative Research Group.** The efficacy and safety of lowering dietary intake of total fat, saturated fat, and cholesterol in children with elevated LDL cholesterol: The dietary intervention Study in Children (DISC). *JAMA* **1995**;273:1429-1435.
132. **Salo P, Viikari M, Hamalainen M et al.** Serum cholesterol ester fatty acids in 7-and 13 – months-old children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet: The STRIP baby Project. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children. *Acta Padiatr* **1999**;88: 505-512.
133. **Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Froelicher ESS, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML.** Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* **1996**; 94:857
134. **Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kubler W, and Schuler G.** Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* **1993**; 22:468
135. **Haskell WL.** Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas: *American Heart Association*; **1994**:173
136. **Scholler DA, Shay K, Kushner RF:** How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* **1997**; 66:239-46
137. **Williams PT:** High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* **1996**; 334:1298-1303
138. **Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr:** Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* **1991**; 325:147-52
139. **Kelley GA, Kelley KS:** Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* **2000**; 35:838-43
140. **Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW:** An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedentary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* **2002**; 77:165-73

141. **Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N and Schuler G.** Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* **2000**; 342:454-60
142. **Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC and Abrass IB.** Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* **1991**;83:1692-7
143. **Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC.** Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* **1998**;114:902-6
144. **Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimendahl T, Hood WB.** Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* **1981**; 305:1483-9
145. **Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T.** The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* **1984**; 311:874-7
146. **Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al:** Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* **1995**; 273:402-7
147. **McGinnis JM, Foege W.** Actual causes of death in United States. *JAMA*, **1993**; 270:2207
148. **Kesteloot H, Joossens JV.** Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press; **1993**;152
149. **Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease.** Cambridge: Harvard University Press; **1980**
150. **Epstein FH.** The relationship of lifestyle to international trends in CHD. *Int J Epidemiol* **1989**; 18(3 suppl): S203
151. **INTERSALT Cooperative Research Group.** Intersalts: An international study of electrolyte excretion and blood. *BMJ* **1988**; 297:319
152. **de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N.** Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* **1999**; 99:779
153. **Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, Mann JI, Swan AV.** Effect on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* **1992**; 329:563

154. **Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL.** Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart. *Lancet* **1990**; 336:129
155. **Leren P.** The Oslo diet-heart study: Eleven year report. *Circulation* **1970**; 42:935
156. **Puska P, Salonen JT, Nissinen A, Tuomilehto J, Vartiainen E, Korhonen H, Tanskanen A, Ronnqvist P, Koskela K, Huttunen J.** Change in risk factors for coronary heart disease during 10 years of a community intervention programme (North Karelia Project). *BMJ* **1983**; 287:1840
157. **Linchtenstein AH, Van Horn L.** Very low fat diets. *Circulation* **1998**; 98:935
158. **Kris-Etherton PM.** AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. *Circulation* **1999**; 100:1253
159. **Kumar C,** *Basic Pathology*, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz **2000**. Sayfa 283-289
160. **Castelli WP.** Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* **1984**; 76:4
161. **Thom TJ.** Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. *Coronary Heart Disease in Women*. New York: Hay market Doyma; **1987**
162. **Hopkins PN, Williams RR.** Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* **1989**; 9:303
163. **Rissanen AM.** Familial aggregation of coronary heart disesase in a high incidence area. *Br Heart J* **1979**; 42:294
164. **Williams RR, , Hopkins PN, Wu LL, Lalouel JM, Hunt SC.** Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology* . Dallas: American Heart Association; **1994**:93
165. **Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J.** Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol* **1993**; 8:814-20.
166. **Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM.** Lipoprotein (a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* **1990**; 10: 240-5.
167. **Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J.** Role of lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) in atherogenesis. *Circulation* **1990**; 100: 1154-60.

168. **Reddy N.** Reference ranges for total homocysteine in children. *Clinica Chimica Acta* **1997**; 262:153-5.
169. **Laet CD, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boaynaems JM, Decuyper J, Kahn A.** Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* **1999**; 69:968-72.
170. **Greenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, Dalferes E, Myers L, Pickoff A, Berenson GS.** Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: The Bogalusa Heart Study. *Circulation* **1999**;99:2144-9.
171. **Devlin EE, Rozen R, Merouani A, JR JG, Lambert M.** Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* **2000**; 72:1469-73.
172. **Fonseca V, Guba SC, Fink LM.** Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev* **1999**; 20: 738–759.
173. **Thambyrajah J, Townend JN.** Homocysteine and atherothrombosis-mechanisms for injury. *Eur Heart J* **2000**; 21: 967–974.
174. **Kang SS, Wong PW, Susmeno A et al.** Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* **1991**; 48: 536-45.
175. **Harker LA, Ross R , Slichter SJ, Scott CR.** Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* **1976**; 58:731-41.
176. **Dong C, YoonW, Goldschmidt-Clermont PJ.** DNA methylation and atherosclerosis. *J Nutr* **2002**; 132: 2406S–2409S.
177. **Al-Obaidi, MK, Stubbs, PJ, Amersey, R, Noble, MI.** Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in acute coronary syndromes. *Heart* **2001**; 85:380
178. **Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD.** Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes. 5-year follow-up of the hoorn study. *Circulation* **2000**; 101:1506.
179. **Schnyder G, Flammer Y, Roffi M, Pin R, Hess OM.** Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40:1769.
180. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Dagostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH.** Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **1995**; 332:286.

181. **Kim NK, Choi BO, Jung WS, Choi YJ, Choi KG.** Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology* **2003**; 61:1595.
182. **Vasan RS, Beiser A, D'agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PWF.** Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* **2003**; 289:1251.
183. **Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH.** A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* **1992**; 268:877-81.
184. **Rees MM, Rodgers GM.** Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* **1993**; 71:337-59.
185. **Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG.** Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* **1995**; 346:1395-98.
186. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Dagostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH.** Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **1995**; 332:2868-91.
187. **Tokgozoglu S, Alikasifoglu M, Unsal I, Atalar E, Aytemir K, Ozer N, Ovunc K, Usal O, Kes S, Tuncbilek E.** Methylenetetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* **1999**; 81:518-22.
188. **Stein JH, McBride PE.** Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Int Med* **1998**; 158:1301-06.
189. **Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA.** Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998**; 158: 1369-1373.
190. **Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, Villalta S, Dazzi F, Girolami A.** The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med.* **1997** ;336:399-403.
191. **Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR.** Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation.* **1998** ; 97:1037-41.
192. **Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valiere J, Kuller LH, Tracy RP** Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost.* **1998**; 79:912-15.

193. **Prohaska W, Mannebach H, Schmidt M, Gleichmann U, Kleesiek K.** Evidence against heterozygous coagulation factor V 1691 G-->A mutation with resistance to activated protein C being a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Mol Med.* **1995**;73:521-24.
194. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* **1995** ;332:912-17.
195. **Benchimol D, Bonnet J, Benchimol H, Drouillet F, Duplaa C, Couffinhal T, Desgranges C, Bricaud H.** Biological risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* **1993**; 38:7-18.
196. **Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM.** A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* **1996**; 88:3698-3703.
197. **Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C.** Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment . American Society of Hematology **2003**; 520-539.
198. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* **1995**; 332:912– 7.
199. **Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit A, Matetzky S, Rosenberg N, et al.** Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* **1999**; 93:2186– 90.
200. **Incalcaterra E, Hoffmann E, Aversa MR, Caimi G.** Genetic risk factors in myocardial infarction at young age. *Minerva Cardioangiol.* **2004** Aug;52(4):287-312.
201. **Reiner AP, Rosendaal FR, Reitsma PH, Lemaitre RN, Pearce RM, Friedlander Y, Raghunathan TE, Psaty BM, Siscovick DS:** Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and Risk of Sudden Coronary Death in Apparently Healthy Persons. *The American Journal of Cardiology* 90:66- 68, **2002**.
202. **Doggen CJM, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR.** Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors. Increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin G20210A. *Circulation* **1998**; 97:1037–41.
203. **Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP.** G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* **1999**; 99: 999– 1004.
204. **Ruddock V, Meade TW.** Factor VII activity and ischemic heart disease: fatal and non-fatal events. *Q J Med* **1994**; 87: 403–406.

205. **Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al.** Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. **1986**; 2: 533–537.
206. **Deboever E, Debacquer D, Braeckman L, Baele G, Rosseneu M, Debacker G.** Relation of fibrinogen to lifestyles and to cardiovascular risk factors in a working population. *Int J Epidemiol*. **1995**; 24: 915–921.
207. **Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D.** Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: the Northern Sweden MONICA study. *Atherosclerosis* **1995**; 113: 41– 53.
208. **Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CR.** The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* **1997**; 98: 353–355.
209. **Bertina RM.** Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem* **1997**; 43: 1678– 1683.
210. **De Maat MPM, Green F, de Knijff P, Jespersen J, Kluft C.** Factor VII polymorphisms in populations with different risk of cardiovascular disease. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. **1997**; 17: 1918-1923.
211. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*. **1995**; 332: 912–917.
212. **Rozen R.** Methylen tetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Unpublished data. *JAMA*, **2000**;280,1543-1553
213. **Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG.** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, **1995**; 274, 1048-57.
214. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, Denheijer M, Kluijtmans LAJ, Vandenheuvel LP, Rozen R.** A candidate genetic risk factor for cardiovascular disease: a common mutation at the methylenetetrahydrofolate locus. *Natt Genet*, **1995**; 10:111-113.
215. **Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Chen ZT, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rozen R.** The 1298 A→C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis*, **2001**; 156: 409-415.
216. **Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R.** A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*, **1998**; 64: 169-172.

217. **Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J.** A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* **1997**; 28: 1739. (30)
218. **Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO:** Chronic coronary artery disease, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**: 1272-1352.
219. **Rao LV, Rapaport SI.** Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* **1988**;85:6687-91.
220. **Knoflach M, Kiechl S, Kind M,** et al. Cardiovascular risk factor and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation* **2003** Sep 2;108(9): 1064-9.
221. **Berenson GS.** Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* **2002** Nov 21;90(10C):3L-7L.
222. **Li SX, Chen W, Srinivasan SR,** et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood-the Bogalusa Heart Study. *JAMA* **2003**;290:2277-83.
223. **Newman WP III, Watgney W, Berenson GS.** Autopsy Studies in US children adolescents. Relationships of risk fctors to atherosclerotic lesions. *Ann Ny Acad Sci* **1991**;623:16-25.
224. **Kohn M, Jacobson MS.** Cholesterol and cardiovascular risk in adolescence. *Curr Opin Pediatr* **2004** Aug; 16(4):357-62.
225. **Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K.** Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem* **2003** Sep;36(6): 413-20.
226. **Lauer RM, Lee J, Clarke W** Factors Affecting The Relationship Between Childhood and Adult Cholesterol Levels: The Muscation Study. *Pediatr* **1988**,82:309-18.
227. **Lois R, Pavon, queiro T.** Atherogenic Diet and Blood Lipid Profile in Children and Adolescents From Galicia, Spain. *Acta Pediatr* **1999**;20:19-23.
228. **Srinivasan ST, Wattingney W, Webber LS, Berenson GS.** Race and gender differnces in serum lipoproteins of children, adolescents, and young adults emergence of an adverse lipoprotein pattern in white males: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* **1991**;20:19-23.
229. **İscan A, Yiğitoğlu MR, Vurgun N,** et al. Low levels of high density lipoprotein cholesterol in Turkish children; an important risk factor. *Acta Pediatr Jpn* **1998**;40:41-46.

230. **Al-Shehri SN, Saleh ZA, Salama MM, Hassan YM.** Prevalence of hyperlipidemia among Saudi school children in Riyadh. *Ann Saudi Med* **2004** Jan-Feb;24(1):6-8.
231. **Kouda K, Nakamura H, Tokunaga R, Takeuchi H.** Trends in levels of cholesterol in Japanese children from 1993 through 2001. *J Epidemiol* **2004** May;14(3):78-82.
232. **Monge R, Beita O.** Prevalence of coronary heart disease risk factors in Costa Rican adolescents. *J Adolesc Healt* **2000** Sep;27(3):210-7.
233. **Einhorn PT, Rifkind BM.** Cholesterol measurements in children. *AJDJ* **1993**;147:373-75.
234. **Nebigil Fİ, Tanyer G, Dallar Y, et al.** The effects of different factors on lipid and lipoprotein levels in school age children: Results of a study in Ankara. *N utrition and Healt* **1997**;11:219-24.
235. **Baysal A.** Şişmanlık, Diyet Yağları, Kan Lipidleri ve Koroner Kalp Hastalıkları Etkileşimi ve Diyet Tedavisinde Bilimsel Uygulamalar. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını. Dördüncü Baskı. Ankara **1993**:58-66.
236. **Yosefy C, Dicker D, Viskoper JR, et al.** The Ashkelon Hypertension Detection and Control Program (AHDC Program): a community approach to reducing cardiovascular mortality. *Prev Med* **2003** Dec;37 (6 Pt 1): 571-6.
237. **Kuller LW.** Nutrition, lipids and cardiovascular disease. *Nutrition Rew* **2006**;(II) S15-S26.
238. **Tershakovec AM, Rader DJ.** Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport. Behrman RE, Khegman RM, Nelson WE, Vietor C Woughan III, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 Edt. Philadelphia: WB Saunders Company, **2004**: 387-405.
239. **Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, et al.** American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatri* **2003** Apr; 142(4):368-72.
240. **Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR.** Factor analysis of clusted cardiovascular risks in adolescence: obesity is predominant coorlate of risk among youth. *Circulation* **2005**;111(15):1970-7.
241. **Anavian J, Brenner DJ, Fort P, Speiser PW.** Profiles of obese children presenting for metabolic evaluation. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2001** Sep-Oct;14(8):1145-50.
242. **The National Heart, Lung and Blood Institute National Institute of Health:** Proceeding of a Conference. *Am J Clin Nutr* **1991**;53:1507-651.
243. **Glassman MS, Schwarz SM.** Cholesterol screening in children: Should obesity be a risk factor? *J Am Coll Nutr* **1993**;12:270-73.

244. **Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, et al.** The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* **2004** Jan;89(1):108-13.
245. **Tonstad S, Refsum H, Ueland PM.** Association between plasma total homocysteine and parental history of cardiovascular disease in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation*. **1997** Sep 16;96(6):1803-8
246. **Grenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, Dalferes E, Myers L, Pickoff A, Berenson GS.** Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: The Bogalusa Heart Study. *Circulation* **1999**;99:2144-9
247. **Devlin EE, Rozen R, Merouani A, Jr JG, Lambert M.** Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* **2000**;72:1469-73.
248. **Szamosi T, Roth E, Szamosi T Jr, et al.** Hyperhomocysteinemia, enzyme polymorphism and thiobarbituric Acid reactive system in children with high coronary risk family history. *J Am Coll Nutr* **2004** Oct;23(5):386-90.
249. **Szymczak E, Chelchowska M, Radomska B, Laskowska-Klita t.** Homocysteine and some lipid parameters in hypercholesterolemic children. *Med Wieku Rozwoj* **2001** Apr-Jun;5(2):158-64.
250. **Stanger O, Hermann W, Pietrzik K, et al.** Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* **2004** Jun; 93(6):439-53.
251. **Quivers ES, Driscoll DJ, Garvey CD, et al.** Variability in response to a low-fat, low-cholesterol diet in children with elevated low density lipoprotein cholesterol levels. *Pediatrics* **1992**;89:925-29.
252. **Cowin IS, Emmett PM; ALSPAC Study Team.** Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Associations between dietary intakes and blood cholesterol concentrations at 31 months. *Eur J Clin Nutr* **2001** Jan;55(1):39-49.
253. **Cantez T.** Kalp Hastalıklarından Korunma. Ertuğrul T, Neyzi O, eds. *Pediatrici*. 3.üncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2002**:1007-9.
254. **Belay B, Belamarich P, Racine AD.** Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev* **2004** Jan;25(1):4-16.
255. **Sanchez-Bayle M, Soriano-Guillen L.** Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolemia. *Acta Pediatr* **2003** Sep;92(9):1043-6.
256. **Jacobson Ms, Tomopoulos S, Williams CL, et al.** Normal growth in high-risk hyperlipidemic children and adolescents with dietary intervention. *Prev Me* Nov-Dec;27(6):775-80.d. **1998**

257. **Kaitosaari T, Ronnema T, Raitakari O**, et al. Effect of year infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP) study. *Circulation* **2003**;108:672-7.
258. **Glowinska B, Urban M, Koput A**. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a) level and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr* **2002** Oct;161(10):511-8. Epub 2002 Aug 30.
259. **Liu J, Wade TJ, Tan H**. Cardiovascular risk factors and anthropometric measurements of adolescent body composition: a cross-sectional analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes (Lond)*. **2006** Apr 25;(Epub ahead of print)
260. **Garcia RE, Moodie DS**. Lipoprotein profiles in hypercholesterolemic children. *J Dis Child*. **1991** Feb;145(2):147-50.
261. **Chotivittayatarakorn P, Chewataworn A, Sathapoldeja R, Sirimonkol P**. Hyperlipidemia in children at risk for coronary heart disease. *J Med Assoc Thai* **2003** Jun;86 Suppl 2:S195-200.
262. **Ucar B, Kilic Z, Sonmez HM, Ata N, Ozdamar K**. Relationships between the children and parents for coronary risk factors *Pediatr Int* **2001** Dec;43(6):611-23.
263. **O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G**, et al. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. *Pediatrics* **2004** Jun;113(6):1723-7.
264. **Massin M, Vandoorne C, Coremans C**, et al. Preventive Cardiology: strategies in Children. *Rev Med Liege* **2002** Apr;57(4):207-12.
265. **Daniels SR**. Cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and adolescents. *Curr Atheroscler Rep* **2001** Nov;3(6):479-85.
266. **Berenson GS, Srinivasan SR**. Consideration of serum cholesterol in risk factor profiling for all young individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2001** Oct;11 Suppl 5:1-9.
267. **Muratova VN, Islam SS, Demerath EW**, et al. Cholesterol screening among children and their parents. *Prev Med* **2001** Jul;33(1):1-6.
268. **Magkos F, Manios Y, Christakis G, Kafatos AG**. Secular trends in cardiovascular risk factors among school-aged boys from Crete, Greece, 1982-2002. *Eur J Clin Nutr* **2005** Jan;59(1):1-7.
269. **Olson RE**. Atherogenesis in Children: Implications for the prevention of atherosclerosis. *Adv Pediatr* **2000**;47:55-78

270. **Kelley C, Krummel D, Gonzales EN**, et al. Dietary intake of children at high risk for cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* **2004** Feb;104(2):222-5.
271. **McGill Jr, McMahan CA, Herderick EE**, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth(PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progresion of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* **2002** Jun 11;105(23):2712-8.
272. **Pejic RN, Lee DT**. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med*. **2006** May-Jun;19(3):310-6.
273. **Zieske AW, Malcom GT, Strong JP**. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatric Pathol Mol Med* **2002** Mar-Apr;21(2):213-37
274. **Misra A**. Risk factors atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk* **2000** Jun; 7(3):215-29.
275. **Ridker PM, Genest J, Libby P**: Risk factors for atherosclerotic disease, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**: 1010-1039.
276. **Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kalp Sağlığı Politikası**. Dünyada kalp damar hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik gerçekler. <http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP-Bolum01.pdf> adresinden **10.09.2007** tarihinde erişilmiştir.
277. **Onat A**. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevelansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. *Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığında*. Ed. Onat A. İstanbul, Ohan Matbaacılık, **2000**;15-23.
278. **Wilson A**. (Çev: Akman M). Kardiyovasküler hastalıklar. *Current Aile Hekimliği Tanı ve Tedav’de*. Ed. South-Paul JE, Matheny SC, Lewis EI. (Çev. Ed. Kut A, Tokalak İ, Eminsoy MG.) Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, **2007**;231-43.
279. **Wilcken DE, Wilcken B**: The pathogenesis of coronary artery diaease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest*. **1976**, 57: 1079-82
280. **Clarke R, Fitzgerald D, O'Brien C et al**: Hyperhomocysteinaemia: a risk factor for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Ir J Med Sci*. **1992**, 161: 61-5
281. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al**: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid arter stenosis. *N Engl J Med*. **1995**, 332: 286-91
282. **Aronow WS, Ahn C**: Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis*. **1998**, 9: 49-50

283. **Bergmark C, Mansoor MA, Swedenborg J, de Faire U, Svardal AM, Ueland PM:** Hyperhomocysteinemia in patients operated for lower extremity ischaemia below the age of 50- effect of smoking and extent of disease. *Eur J Vasc Surg.* **1993**, 7: 391-6
284. **DenHeijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.** Hyperhomocysteinemia as risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* **1996**, 334: 759- 62
285. **Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I.** Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* **1991**, 324: 1149-55
286. **Ueland PM, Refsum H, Brattström L:** Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function.* New York NY: Marcel Dekker Inc, **1992**, pp 183-236.
287. **Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG:** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA.* **1995**, 274: 1049-57
288. **Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K:** Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* **1996**, 27: 517-27

EKLER

EK-1. Erken Yaşta MI Geçiren Hastaların Çocuklarındaki Risk Faktörlerini Araştırma Tez Anket Formu

Adı, Soyadı

Dosya No:

Adres

Tel:

Doğum Tarihi

Yaş

Cinsiyet

Boy :

Kilo :

BMI :

TA :

Bel Çevresi :

Homosistein :

Glukoz :

Total Kolesterol :

HDL Kolesterol :

LDL Kolesterol :

VLDL Kolesterol :

Trigliserit :

Evde Kullanılan Yağ :

EKO :

EKG :

Fizik Muayene :