

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA
KORONER ARTER HASTALIĞI
RİSK FAKTÖRLERİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. M. Yavuz COŞKUN

Dr. Mehmet BOZ
UZMANLIK TEZİ
GAZİANTEP / 1995

KONU	SAYFA
1. İÇİNDEKİLER	1
2. TABLO - ŞEKİL LİSTESİ	2
3. TEŞEKKÜR YAZISI	3
4. KISALTMALAR	4
5. METİN	
a. GİRİŞ VE AMAÇ	5
b. GENEL BİLGİLER	7
1. ATEROSKLEROZ	7
2. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ	16
3. RİSK FAKTÖRLERİ GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ	43
c. GEREÇ VE YÖNTEM	50
d. BULGULAR	53
e. TARTIŞMA	64
f. SONUÇ	78
6. TÜRKÇE ÖZET	80
7. YABANCI DİLDE ÖZET	81
8. KAYNAKLAR	82

Tablo:

1-) Plazma lipoproteinleri ve özellikleri	26
2-) HDL düzeyini etkileyen faktörler	28
3-) Plazma apoproteinlerinin özellikleri	30
4-) Familial hiperlipoproteinemiler	35
5-) Birinci ve ikinci basamak diyet özellikleri	47
6-) Hiperlipidemilerde kullanılan ilaçlar ve özellikleri	48
7-) Öğrencilerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı	54
8-) Cinsiyet ve yaş gruplarına göre öğrencilerin ağırlık, boy ve VKİ ortalamaları dağılımı ..	55
9-) Cinsiyet ve yaşa göre sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları	55
10-) Yaş ve cinsiyete göre ortalama total kolesterol değerleri	57
11-) Plazma total kolesterol ortalamaları %170mg üzerinde ve altında olan öğrencilerin incelenen parametreler ortalamaları yönünden karşılaştırılması	58
12-) İncelenen parametrelere ait araştırma sonuçları	58
13-) İlkokulların sosyoekonomik düzeyleri	59
14-) İncelenen parametrelerin okullara göre ortalama değerleri	59
15-) Yaş ve VKİ ile diğer parametrelerin korelasyon analizi sonuçları	62
16-) Total kolesterol ile diğer parametrelerin korelasyon analizi	62
17-) Sosyoekonomik düzeyi farklı ilkokul öğrencilerinin PTK ve VKİ ortalamaları arasında önemlilik test sonuçları	63
18-) Çalışmamıza ait ortalama PTK değeri ile diğer çalışmalara ait ortalama değerlerin karşılaştırılması	72

Şekil:

1-) Lipoproteinlerin aterosklerozdaki rolü	9
2-) Lipid infiltrasyon hipotezi	13
3-) Lipid infiltrasyon ve endotelial hasar hipotezinin aterogenezdaki ortak rolü	13
4-) Eksojen ve endojen plazma lipoprotein metabolizması	32
5-) Risk değerlendirmesinde kolesterol ölçümü ve takibi	45
6-) Lipoprotein ölçümü ve izlenmesi	46
7-) Öğrencilerin yaş ve cinsiyet dağılımı	54
8-) Plazma total kolesterol ortalamaları dağılımı	57
9-) İlkokul öğrencilerinin total kolesterol dağılımları	61
10-) İlkokul öğrencilerinin ortalama yaş, VKİ ve kolesterol dağılımları	61

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan sayın Doç.Dr. Yavuz Coşkun'a, Yrd.Doç.Dr. Ziya Bayraktaroğlu'na, yardımlarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma, ayrıca araştırmaımda büyük katkılarını gördüğüm biyokimya laboratuarı çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Mehmet BOZ

KISALTMALAR

ACAT	:Acyl Cholesterol Acyl Transferase
ANCEP	:American National Cholesterol Education Program (Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)
CEPT	:Cholesteryl Esters Protein Transferase
DKB	:Diastolik Kan Basıncı
EDTA	:Etilen Diamin Tetra Asetikasit
HDL-C	:High Dansity Lipoprotein-Cholesterol (Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)
HMG-CoA	:Hydroxy Methyl Glutaryl-Coenzyme A
IDL-C	:Intermediate Density Lipoprotein-Cholesterol (Ara Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
LCAT	:Lecithin Cholesterol Acyl Transferase
LDL-C	:Low Density Lipoprotein-Cholesterol (Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)
Lp(a)	:Lipoprotein A
PDGF	:Platelet Derived Growth Factor
PTK	:Plazma Total Kolesterol
SKB	:Sistolik Kan Basıncı
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi, Body Mass Index
VLDL-C	:Very Low Density Lipoprotein-Cholesterol (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)

GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızın önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan ateroskleroz, arter duvarında erken yaşlarda başlayarak daha sonraki yıllarda gittikçe ilerleyen dejeneratif değişimler olarak bilinmektedir. Aterosklerotik kalp hastalığı diğer adıyla, Koroner Arter Hastalığı (KAH), gerek ülkemiz gerekse tüm dünya için önemli bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Günümüzde, erişkinlerde dünyada en yüksek ölüm oranı yaklaşık %50 ile kalp hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Bunun da %50-70'i koroner arter hastalıklarına bağlı olup etyolojisinde ön sırayı %92-95 oranında ateroskleroz oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalarda aterosklerozun görülme olasılığını artıran bir dizi faktörler belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, aterosklerozun artışının tesadüfi olmadığı, çevresel ve bireysel bir çok faktörün hastalıkla yakından ilgili olduğu gösterilmiştir. Verileri iyi değerlendiren ülkeler, özellikle Amerika Birleşik Devletleri sürekli aydınlatıcı ve uyarıcı programları ile diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi, düzenli egzersize verilen önem, sigara ve diğer risk faktörleri ile yapılan mücadele sonucu önemli bir başarı sağlayarak hastalığın görülme oranında büyük düşüşler sağlamışlardır.

Aterosklerozun klinik bulgu ve semptomları orta yaşlı ve daha büyük yetişkinlerde ortaya çıkmasına rağmen, başlangıcı çocukluğa dayanmaktadır (1). Çocukluk yaşlarında yapılan otopsi çalışmalarında, aterosklerotik öncü lezyonlar olarak bilinen yağlı çizgiler (fatty streak) ve fibröz plakların gelişimi gösterilmiştir (2).

Erişkinlerde yapılan bir çok çalışmada, antesedan risk faktörleriyle KAH arasındaki ilişki açıkça gösterilmiş olmasına rağmen, risk faktörleriyle bu yöndeki ilişkiler son yıllarda giderek çocukluk çağında da büyük bir önem kazanmıştır (2,3).

Bu yaklaşımı destekleyen nedenler şöyle sıralanabilir;

1-Çocuklarda 10 ile 20 yaş arası gibi erken bir dönemde ilerlemiş aterosklerotik lezyonların varlığını gösteren çalışmalarla, KAH başlangıcının erken yaşta olduğunun tespit edilmesi,

2-Genç adölesanlarda antemortem risk faktörleriyle, koroner ateroskleroz arasında güçlü bir ilişkinin varlığının gösterilmesi,

3-Prospektif çalışmalarda, yüksek risk faktörlerine sahip çocukların bu özelliği çoğunlukla erişkin yaşta da koruduklarının gösterilmiş olması.

Aterosklerozisin çocukluk yaşlarında başlayıp gelişen bir süreç olduğunun tespiti ve buna yol açan risk faktörlerinin geniş epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiş olması, dikkatleri bu risk faktörlerinin önceden tespit edilerek hastalığın önlenmesi veya yavaşlatılmasına çekmiştir. Bu aşamada, koroner arter hastalığı için riskli kişilerin duyarlı ve güvenilir yöntemlerle tespiti sorunu gündeme gelmiştir. Bu konuda en kesin sonuçların elde edilebilmesi için çocukluk yaşlarından başlayarak uzun süreli prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Ülkemizde ve yöremizde, çocuklarda risk faktörleri düzeyini belirlemek ve standart referans değerleri tespit etmek için yapılan çalışmalar yeterli değildir. Gelişmiş ülkelerde, artık koroner kalp hastalığının tedavisinden daha ziyade, önlenmesi hedef olmuştur. Hastalığın birincil olarak önlenmesi, kötü risk faktörlerinin oluşumunun çocukluktan başlayarak engellenmesi ve erken tedavisiyle mümkündür.

Biz de bu çalışmada, Gaziantep il merkezindeki okul çağı çocuklarda, hipertansiyon, obezite ve hiperkolesterolemi gibi önemli risk faktörlerinin düzeyini belirlemek ve bu çerçevede sağlıklı hayat tarzı alışkanlıklarının kazanılması için uygun hedefler belirlenmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz ilk defa 1904'te Marchand tarafından kullanılan, orta ve büyük çaplı mskloelastik arterlerde, kalınlaşma ve sertleşmeyi ifade eden bir deyimdir.

Dünya Sağlık rgt (WHO) ateroskleroza, "media'daki değişikliklerle birlikte, arterlerin intimasında lipidler, kompleks karbonhidratlar, kan ve kan ürünlerinin birikmesi, bağ dokusu reaksiyonu ve kalsiyum oturmaşı" olarak tanımlamıştır.

Ateroskleroz, çeşitli organlara kan akışının bozulmasına yol açan bir hastalık süreci olduğundan, klinik olarak karşımıza çıkan tablo, tutulan organlara göre değişik olmaktadır. En sık aort, koroner, serebral ve alt ekstremite arterleri tutulur. Koroner artelerin tutulumunda; angina, miyokart infarts, serebral arterlerin tutulumunda; geğici iskemik ataklar, felç, alt ekstremite arterlerinin tutulumunda ise intermittant topallama şeklinde klinik sonuçlar oluşmaktadır (4).

Kardiyovasküler hastalıkların en önde gelen sebebi ateroskleroza bağlı Koroner Arter Hastalığıdır (KAH). Son 20 yıldır KAH insidansında, ateroskleroza önlemeye yönelik çabalar neticesinde, yaklaşık yüzde 40'lık bir azalma tespit edilmesine rağmen, halen bütün dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak sayılmaktadır (5,6). Johnson ve ark.(5), A.B.D'de yaptıkları çalışmada, 1960-1991 yılları arasında periyodik kolesterol takibi sonuçlarına göre yetişkinlerde genelde plazma kolesterol miktarında tedrici bir azalmaya bağlı olarak KAH mortalitesinde de azalma olduğunu göstermişlerdir. Ancak halen, A.B.D'de yaklaşık 5 milyon Amerikalının semptomatik, milyonlarcasının da asemptomatik KAH olduğu kabul edilmekte ve her yıl en az 540.000 kişinin bu hastalıktan öldüğü bildirilmektedir (7).

Benzer durum diğer batılı endüstrileşmiş ölkeler için de söz konusu olup, dünya çapındaki tıbbi örneklere dayanılarak, Türkiye'nin ekonomik gelişmesi paralelinde ölkemizde de kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin artacağını tahmin etmek güç değildir. Yağ ve kolesterol içeriği fazla besinlerin aşırı tüketimine, aşırı sigara kullanımına, obezite ve durağan bir yaşam biçiminin benimsenmiş olmasına bağlı olarak Türk toplumunun bir çok kesiminde artan bir ateroskleroz olgusu yaşanmaktadır (4). Bu konuda Türkiye'de yapılan bir çalışmada, Türkiye genelinde yetişkinlerde kalp hastalığı prevalansı %6.7, kadınlarda %7.3, erkeklerde %6.2 olarak tespit edilmiştir. Kalp hastalıklarında en büyük payın %3.8'lik bir oranla koroner arter hastalığına ait olduğu ve yaşla giderek arttığı gösterilmiştir (8).

Bu gün aterosklerozun, yaşlılığın bir doğal sonucu olduğu kabul edilmemektedir. Aterosklerozun öncü lezyonlarının çocuklukta gösterilmiş olması, semptomlarının orta ve ileri yaşta görülmesine rağmen, hastalığın çocukluk çağında başladığını ve geliştiğini ortaya koymuştur (1,9).

PATOGENEZ

Aterosklerozun etyopatogenezi halen tümüyle açıklığa kavuşmamıştır. Endotel ve damar duvarı zedeleyici etkenlerle, bunlara karşı gelişen tepkisel reaksiyonların birlikte oluşturduğu bir süreç olarak kabul edilmektedir.

Hiperlipidemili kişilerde aterosklerozun sık ve erken görülmesi, deneysel çalışmalarda hiperkolesterolemi yaratılarak ateroskleroz geliştirilebilmesi ve aterom plağı lipid içeriği ile kan lipid profilinin benzerlik göstermesi ateroskleroz gelişiminde lipidlerin majör etken olduğunu göstermektedir (10,11). Burada, ateroskleroz gelişimiyle ilgili bazı hipotezler gözden geçirilip, lipidler , risk faktörleri başlığı altında

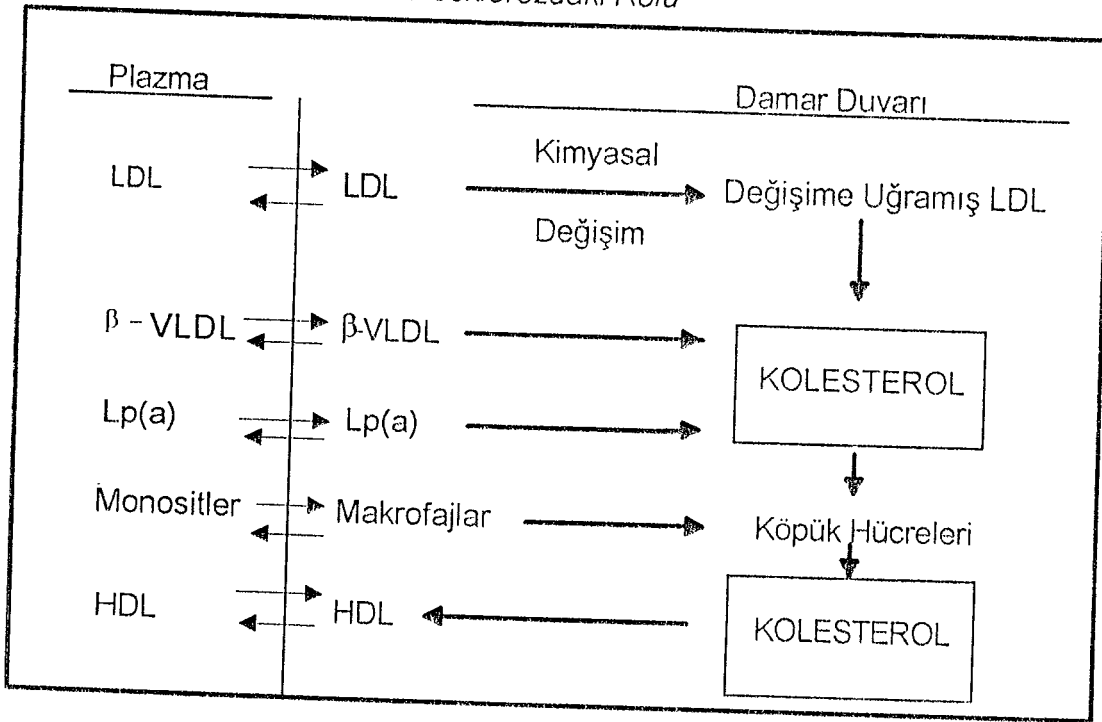
ayrıntılı olarak incelenecektir. Aterosklerozisin oluşumu ile ilgili lipid infiltrasyon ve endotel hasarı olmak üzere iki hipotez ileri sürülmüştür (4,10,11).

Lipid infiltrasyon hipotezi: Aterojen lipoproteinlerin aterosklerotik lezyonlar olarak bilinen köpük hücre, yağlı çizgi ve ilerlemiş lezyonlarla ilişkisininin gösterilmesi lipid infiltrasyon hipotezini gündeme getirmiştir (11). Kolesterol taşınmasında rolü olan aterojen lipoproteinler LDL, β -VLDL ve Lp (a) olarak bilinmektedir (11).

Aterojen lipoproteinlerin, direkt veya indirekt yolla arter duvarına lipid girişini artırarak ayrıca endotel , trombosit gibi hücrelerin fonksiyonunu etkileyerek aterosklerotik lezyonların başlamasına ya da ilerlemesine neden olmaktadır (10).

Lipoproteinlerin aterogenezdeki etkileri Şekil.1'de gösterilmiştir.

ŞEKİL 1. Lipoproteinlerin Aterosklerozdaki Rolü



Aterogenez oluşumundaki en erken olaylardan biri plazma kolesterol (LDL-C) artışıyla endotel hücrelerine monosit tutunmasının artması ve intimaya penetrasyondur. Deneysel olarak ortamda yüksek LDL varlığında endotel hücrelerinin endositik özelliğinin arttığı gösterilmiştir (12). Kemotaktik faktörler monosit penetrasyonunu artırmaktadırlar (10). Monositler arter duvarına girdikten sonra fenotipik özelliklerini değiştirerek makrofaj halini alırlar. Bu esnada önemli komponentlerinden biri makrofajlar üzerinde, asetil-LDL reseptörünün açığa çıkmasıdır. Bir veya daha fazla olduğu düşünülen bu reseptörlere avcı reseptörler (scavenger receptors) adı verilmektedir. Oksitlenmiş modifiye LDL, doğal LDL'den on kat daha fazla bir hızla makrofajlar üzerindeki avcı reseptörler aracılığıyla hızla makrofajlar içine alınır ve lipid birikimiyle karakterize köpük hücreleri (foam cells) oluşur.

Plazmada artmış LDL etkisiyle, monosit tutunma ve penetrasyonu ile aynı esnada intimal LDL artışı da olur. Arter duvarında bulunan bağ dokusu elemanları (kollajen, glukozaminoglikan) LDL'yi yüksek affiniteyle bağlayarak ortamda kalış süresini uzatmaktadırlar. Makrofajlardan açığa çıkan 15-lipoksijenaz'ın ve süperoksit anyonlarının LDL'nin in vivo oksidasyonuna aracılık ettiği kabul edilmektedir (4,13). Endotel ve düz kas hücreleri tarafından da LDL okside edilebilmektedir (10). Deneysel olarak antioksidanlarla ve lipoksijenaz inhibisyonuyla oksidasyonun engellenebileceği gösterilmiştir (14). Aterogenezde oksitlenmiş LDL'nin rolünü ve lezyonlardaki varlığını gösteren bir çok araştırma yapılmıştır (13,14,15,). Oksitlenmiş LDL'nin aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesinde önemli etkilere sahiptir, bu etkiler şöyle sıralanabilir (4,10,11,13,):

1-Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir

2-İntimaya monosit penetrasyonunu artırır

3-Doku makrofajlarının hareketlerini inhibe ederek, subendotelial aralığa giren makrofajların yakalanmasına ve oksitlenmiş LDL ile daha uzun süre inkübasyonuna katkıda bulunur

4-Endotel hücrelerinden kemotaktik faktör (MCP-1) ve koloni stimulan faktör salınmasına neden olur

5-Sitotoksiktir; hücre tahribi ve ölümüne neden olarak aterogenezin ilerlemesine katkıda bulunur, endotel hasarı oluşturur

6-Koroner arterlerin direkt vazomotor özelliklerini değiştirerek sonraki aterojenik süreçlerin oluşumuna katkıda bulunur.

Diğer aterojen lipoproteinlerden β -VLDL oksitlenerek ya da direkt olarak makrofajlarda kolesterol birikimini stimüle ettiği, Lipoprotein(a)'nın da bileşimi açısından LDL'ye benzediğinden ayrıca fibrinolizisi engellemesinin dışında aynı yolla ateroskleroza neden olduğu kabul edilmektedir (4).

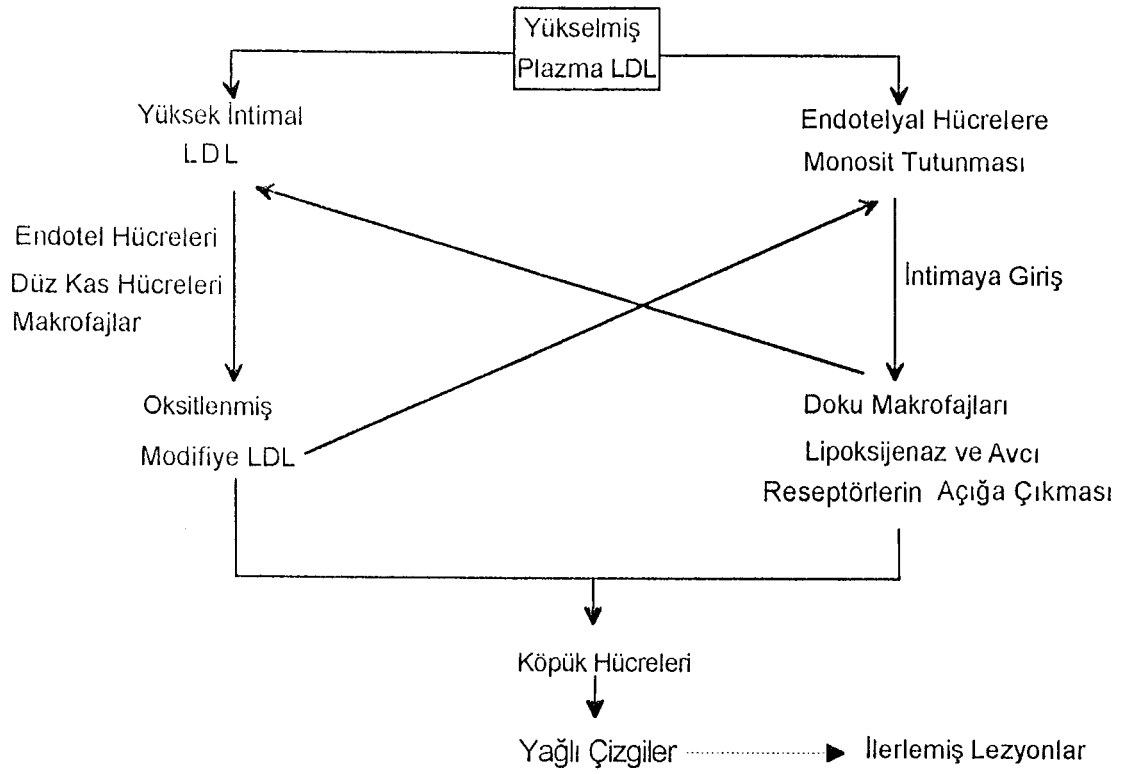
Ortamda köpük hücrelerinin yığılması ve parçalanmasıyla lipidlerin açığa çıkmasından sonra yağlı çizgiler oluşur. Deneysel ateroskleroza lezyonların progresyonu yağlı çizgi, fibröz plak ve kompleks lezyonların oluşumu şeklinde olup insanlarda da durum benzerdir (11). Ancak yağlı çizgilerin hepsinin fibröz plak haline dönüşüp dönüşmediği şüpheli olmakla beraber, hiperkolesteroleminin bulunuşuyla yağlı çizgilerin ilerleyerek daha komplike lezyonların oluşumuna katkıda bulunduğu görüşü kabul edilmektedir (11). Hücre yıkımı ve yapımının devam ettiği inflamatuvar süreç sonunda, kalsifikasyon, ülserasyon ve tromboz oluşumuyla seyreden karakteristik lezyonlar gelişir (4,11).

Endotelyal hasar hipotezi : Deneysel çalışmalarda mekanik olarak oluşturulan endotelyal hasar neticesinde, arteryel lezyonların oluştuğu gösterilmiştir. Bu hipotez; hasarlı endotel bölgesine yapışan trombositlerden trombosit büyüme faktörünün (PDGF,platelet derived growth factor) salınımı ve sonrasında gelişen reaksiyonlara dayanmaktadır (10). Çeşitli nedenlerle oluşan hasarlı endotel bölgesine trombositler yapışır.Trombositlerden potansiyel olarak aterojenik olan PDGF salınır. Bu büyüme faktörlerinin monosit, düz kas hcreti, endotel hcreti gibi diğer arteryel hücrelerden de salındığı gösterilmiştir .Bu büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve intimaya göçüne, kollajen, elastin, glikozaminoglikan gibi ekstrasellüler matriks elemanlarının artışına yol açarak modifiye-LDL yüklü makrofajların yerleşmesine zemin hazırlarlar. Neticede patolojik aterosklerotik plaklar oluşur (11).

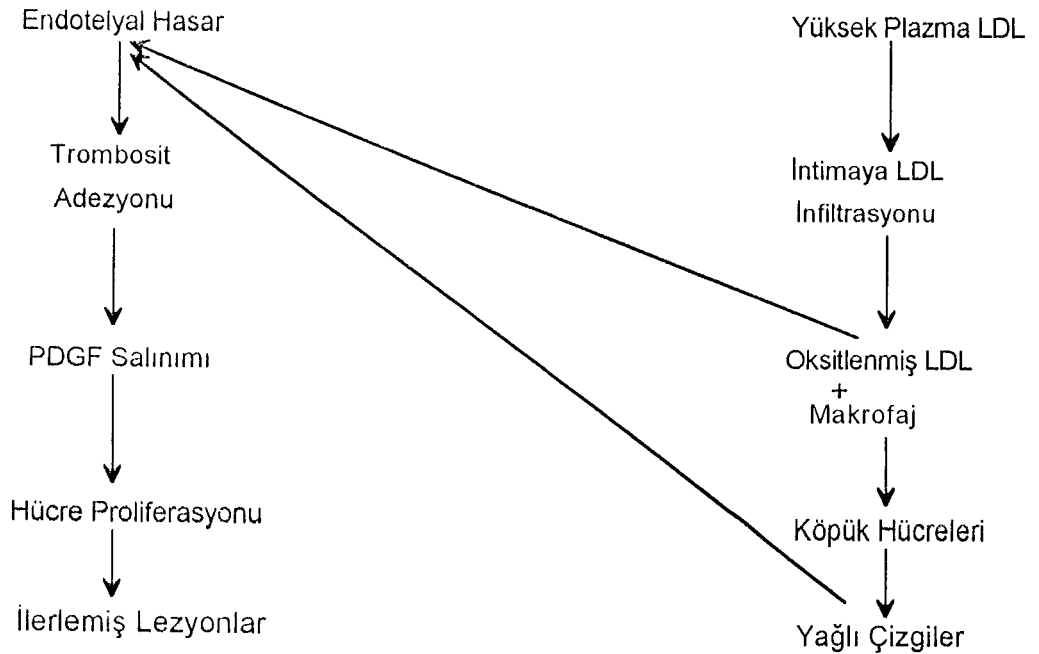
Diğer taraftan hasarlı endotelden, vazodilatatör maddelerin yapımı ve salınımının azalması, damar düz kasının tonik direnci ve luminal basıncın artmasına yol açarak, endotelin trombojenik niteliğine katkıda bulunur. Patolojik atarosklerotik plak oluşumu arttıka endotel hasarı daha da artar ve bu kısır döngü zamanla klinik bulgu veren, aterosklerotik kalp-damar hastalıklarına, bazan da hiç semptom vermeksizin mortal sonuçlanabilen komplikasyonlara yol açar (16).

şekil.2'de lipid infiltrasyon, şekil.3'de endotelyal hasar hipoteziyle lipid infiltrasyonu ilişkisi gösterilmiştir.

ŞEKİL.2.Lipid İnfiltrasyon Hipotezi



ŞEKİL.3.Lipid İnfiltrasyon ve Endotelial Hasar Hipotezinin Aterogenezdeki Ortak Rolü



PATOLOJİ

Yaşla Görülen Arter Yapısı Değişiklikleri

Yaşın ilerlemesiyle arter duvarında intimal düz kas hücreleri ve bağ dokusunun artması sonucu intima kalınlaşır. Normal arterlerin içerdikleri majör lipidler, serbest kolesterol, ester kolesterol ve fosfolipidlerdir. Yaşlanmayla birlikte fosfolipidlerde in situ sentezle artış görülür. Kolesterol esterlerinin ise plazma kaynaklı olarak yaşamın ilk onbeş yılı süresince arter duvarında on kat arttığı kabul edilmektedir. Bu artış plazma kolesterol seviyesiyle doğru orantılı olmaktadır. Apoproteinler açısından arterlerin incelenmesi neticesinde yaşla birlikte apo-B'nin arttığı, apo-A'nın ise 25 yaşa kadar az çok sabit kaldığı, apo-A/apo-B oranının belirgin azaldığı gösterilmiştir (17).

Aterosklerotik Lezyonlar

Aterosklerozun patolojik gelişimi en azından beş farklı yapıyla karakterize edilmektedir (17). Bunlar sırasıyla ;

- 1-Sağlam endotel altındaki erken lezyon bölgesinde monosit-makrofaj kümelenmesi,
- 2-Ekstra ve intraselüler lipid ve lipoprotein birikmesi,
- 3-Lipid yüklü köpük hücrelerinin formasyonu,
- 4-Arteryel düz kas hücrelerinin proliferasyonu,
- 5-Bağ dokusu matriks komponentlerinin sentezlenmesi.

Hastalığın erken safhasında ilk üç oluşum baskın iken, buna karşılık ilerlemiş lezyonlarda bu beş patolojik sürecin hemen tümü genellikle bulunur.

Gelişim basamaklarına göre tespit edilen aterosklerotik lezyonlar yağlı çizgiler (fatty streaks), fibröz plaklar ve kompleks lezyonlardır.

1-Yağlı çizgiler (Fatty streaks): Yağlı çizgiler en erken oluşan düz veya hafifçe kabarık, damar duvarında daralma yapmayan aterosklerotik lezyonlardır. İntimada fokal olarak lipid yüklü az miktarda düz kas hücreleri ve makrofajların kümelenmesi ile karakterizedir. Lipid içeriği esas olarak in situ olarak sentezlenen kolesterol (kolesterol oleat) esteridir (17,18,19,20). Bu lezyonlar ırk ve cinsiyet ayırımı yapmadan tüm çocuklarda infant döneminden itibaren başlar ve yaşla birlikte artar (9,21). Strong ve Mc Gill (1) yaşları 0-69 arasında olan bireylerin otopsilerinde, koroner arterlerde ilk on yılda nadiren, ikinci on yılda sıklıkla ve 20 yaşından sonra hemen hemen tümünde yağlı çizgileri tespit etmişlerdir. Bu oluşumların aterosklerozun prekürsörü olduğuna ve bazı yağlı çizgilerin daha komplike lezyonlar geliştirdiklerine inanılmaktadır (4). Yağlı çizgiler potansiyel reverzibl oluşumlardır (18).

2- Fibröz Plaklar(FP): Aterosklerozun ilerlemiş lezyonu genel olarak fibröz plak olarak adlandırılır. Fibröz plaklar, makroskopik olarak genellikle sert, kabarık ve beyaz görünürler, yeterince büyük olduklarında dolaşımı bozabilirler (20). Lipid içeriği esas olarak kolesterol esterlerinden , esterifiye yağ asidi olarak ta linoleik asitten oluşur. Fibröz plakların kolesterol ester kompozisyonu yağlı çizgilerden farklı olup, plazma lipoproteinlerinin (özellikle LDL'ye) içeriklerine benzemektedir. Bu da kolesterol esterlerinin plazma kaynaklı olduğunu göstermektedir (18). Mikroskopik olarak ekstraselüler lipid ve nekrotik hücre artıklarının bulunduğu bir çekirdek ve bunları çevreleyen çok sayıda düz kas hücresi, kollajen lifler ve makrofajları içeren fibromüsküler bir tabaka veya kapsülden oluşur (18,20). Strong ve Mc Gill (1), nadir de olsa ilk fibrotik lezyonların ilk on yılda oluştuğunu, ikinci ve üçüncü on yılda sıklık ve miktarının arttığını göstermişlerdir.

Fibröz plakların, erkeklerde kadınlardan, aorta da ise koroner arterlerden daha önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (18).

3- Kompleks lezyonlar : Değişik derecede nekroz, tromboz ve ülserasyon içeren kalsifiye olmuş fibröz plaklardır ve sıklıkla semptomatik lezyonlardır (18,20). Hücre ölümü ve onarımı şeklinde meydana gelen bu kısır döngü lezyonun genişlemesine yol açar. Artan nekroz ve progresif olarak arter duvarının zayıflamasıyla intimada yırtılmalar oluşabilir bu da anevrizma ve kanamayla sonuçlanır (18). Endotel hücrelerinin kaybı ve hücre yıkıntılarının kan dolaşımına açık bir duruma gelmesiyle kompleks durumlar ülserleşebilir. Bu da bu bölgeye trombositlerin yapışmasına, fibrin birikimine ve trombüs oluşumuna yol açar. Trombüs arteri ciddi şekilde tıkayabilir yada oluşan emboli daha uzaktaki bir arteri tıkayarak klinik tabloların oluşmasına yol açabilir (19).

2.KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde Koroner Arter Hastalığı (KAH) insidansı alınan ciddi önlemlerle azalırken, batı yaşam tarzını benimseyen gelişmekte olan ülkelerde, giderek artmaktadır (4,20).

Risk faktörleri kavramı, KAH insidansını araştırmak için yapılan epidemiyolojik çalışmaların rehberliğinde gelişmiştir (22,23,24,25). Ateroskleroz gelişen bireylerde genel popülasyondan daha sıklıkla bulunan bu durum ve alışkanlıklar, koroner arter hastalığı risk faktörleri olarak adlandırılmıştır. Altmışbeş yaşından önce KAH olan bireylerin çoğu bu faktörlerin bir veya birden fazlasına sahiptir (20). Bunlardan en potent bağımsız risk faktörleri; hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigaradır (18).

Yapılan çalışmalarda, postmortem aterosklerotik lezyonların miktarıyla antemortem risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (2,24,25). Aterosklerozun ilerlemesine yol açan yanlış yaşama alışkanlıkları çocukluktan köken almakta ve çocukluktan itibaren erişkinliğe taşındığından, bunların erken tespitinin ve tedavisinin KAH'nın önlenmesinde önemi büyüktür.

Çeşitli toplumlarda yapılan araştırmalarla saptanan ve genel kabul gören risk faktörleri aşağıya çıkarılmıştır (3,4,8,24,26,27,28,29,30,31,32)

I - Değişirilemeyen risk faktörleri

1-Yaş

2-Cins

3-Genetik Predispozisyon (Ailede erken koroner kalp hastalığı varlığı)

II-Değişirilebilir risk faktörleri

1-Satüre yağ ve kolesterolden zengin diyet

2-Hipertansiyon

3-Diabetes Mellitus

4-Sigara

5-Hiperlipidemiler

6-Obezite

7-Fiziksel İnaktivite

8-Emosyonel stres ve şahsiyet tipi

I-Değişirilemeyen Risk Faktörleri :

1-Yaş

KAH insidansı her iki cinsiyette ilerleyen yaşla birlikte progresif olarak artmaktadır (8,33). Her ne kadar yaş ile kuvvetli bir bağlantısı olmasına rağmen, KAH yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak düşünülmemektedir. Aterosklerotik lezyonlar yaş ile birlikte arttığından, erkekler için 45 yaş ve üstü, kadınlar için 55 yaş ve üstü risk faktörü olarak kabul edilmektedir (19,26). KAH oranı ileri yaşta genç

yaşlan daha fazladır. Ancak genç yaşta da KAH gelişebildiği için, sadece yaşlanmanın değil bu süreçte değişen lipid profili ve diğer risk faktörlerinin etkisi ile bu birlikteliğin arttığı kabul edilmektedir (17,26,29,32,33).

2-Cins

Koroner arter hastalığı aynı yaş kadınlara göre erkeklerde daha sık gözlenir (8,19). Bu durum her yaşta, kadınların erkeklerden daha yüksek HDL, 50 yaşından önce ise daha düşük LDL kolesterol seviyesine sahip olmalarına bağlanmaktadır (29). Premenapozal kadınlarda, LDL-C'ün erkeklerden daha düşük olması, östrojenin LDL reseptör aktivitesini stimüle etmesine bağlı olup menapozdan sonra bu reseptör aktivitesinin azalmasıyla, LDL-C'ün yükselmesi sonucu kadınlarda da risk artmaktadır (30,34). Postmenapozal kadınlara, kombine östrojen preparatları verildiğinde, HDL-C miktarı değişmeden, total ve LDL-kolesterolde azalma sonucu KAH insidansının azalacağı bildirilmektedir (34).

3-Genetik Predispozisyon

Bazı ailelerde, çevre etkenlerine bağlanamayacak şekilde koroner arter hastalığı sıktır. Bu ailelerde poligenik kalıtımla geçtiği düşünülen ana risk faktörlerinin (diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi) sık olmasının da riski artırdığına inanılmaktadır (35). Yanagi ve ark.(36), hiperkolesterolemili çocukların ebeveynlerinde, hiperkolesterolemi oranını kontrol grubundan yüksek bulmuşlar, hiperkolesterolemin nedenleri arasında genetik faktörlerin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Morrison ve ark. (37), hiperlipidemi saptadıkları ailelerin çocuklarında ve yakın akrabalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış hiperlipidemi saptamış ve ortak kullanılan ev ve çevresel faktörlerin bunu kolaylaştırdığını ileri sürmüşlerdir. Araştırmalarda, erken KAH tanısı almış hastaların yakınlarında, diyet ve benzeri alışkanlıklar aynı olduğu halde kontrol grubuna göre hiperlipidemi ve hipertansiyon sıklığının üç kez

daha fazla görüldüğü, çocukların kolesterol düzeylerinin ailedeki kolesterol düzeyleriyle ilgili olduğu, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tespit edilmiş kişilerin çocuklarının %50'sinde anormal lipid profili bulunduğu gösterilmiştir (19,38).

Babaları erken yaşta miyokard infarktüsü geçirmiş çocuklarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ortalama total ve LDL-kolesterol değerlerinin önemli derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir (31,39,40,41).

II-Değiştirilebilir Risk Faktörleri:

1- Sature yağ ve kolesterol'den zengin diyet

Yağlar vücudun enerji deposunu oluşturan temel besin öğelerinden biridir. Bu enerji tasarrufunun yanında, diyetle alınan yağlar hem vücutta sentezlenemeyen esansiyel yağ asitlerinin hem de yağda çözünen vitaminlerin vücuda alınmasını sağlarlar(42).

Yağ asitleri bileşimlerindeki karbon sayısına ve karbonlar arasında hidrojen eksikliği ile çift bağ bulunup bulunmaması ve bunların sayılarına göre sınıflandırılır. Yağ asidinde 6'dan daha az karbon bulunanlar kısa, 6-10 karbonlular orta, 12'den çok karbon bulunanlar uzun zincirli olarak bilinir. Çift bağ bulunmayanlar "satüre", bir çift bağ bulunanlar "monoansatüre", iki ve daha çok çift bağ bulunanlar "poliansatüre" yağ asitleri olarak adlandırılır. Poliansatüre yağ asitleri iki guruba ayrılır. İlk çift bağ üçüncü karbondan itibaren olanlar "omega-3" veya "n-3", altıncı karbondan itibaren olanlar "omega-6" veya "n-6" olarak gruplanır. Besinlerde en çok bulunan satüre yağ asitleri, palmitik ve stearik, monoansatüre yağ asidi oleik, poliansatüre yağ asidi linoleik ve linolenik asittir (42). Poliansatüre yağlar vücutta sentez edilmeyip yalnızca bitkilerden alındığı için bunlara esansiyel yağ asitleri denmektedir. Bunlar plazma total ve LDL kolesterol seviyelerini azaltırlar ancak HDL miktarında düşmeye neden olurlar. Ancak balıklarda bulunan n-3 yağ asidinin serum total, VLDL, LDL

kolesterol, trigliserid miktarını azaltıcı, prostasiklin oluşumunu artırarak vazodilatasyon yapıcı, endotelyal PDGF yapımını inhibe edici ve antiagregan etkilerinden dolayı antiaterojenik olduğu ileri sürülmektedir (43). Eskimolarda KAH sıklığının az olması da balık tüketimine bağlanmaktadır (44). Diyetle alınan yağların serum lipidleri üzerindeki ekisi yağın cinsi ile ilgili olarak değişmektedir (43). Satüre yağlar, hiperkolesterolemik etkilidirler, plazma LDL-C miktarını artırır ve trombojenik etkiler gösterirler (43). Monoansatüre yağlar, poliansatüre yağlar gibi plazma kolesterol ve LDL düzeyini azaltmakta ancak bunlardan farklı olarak plazma HDL düzeyini düşürmemektedirler (43).

Kolesterolün çoğu diyetle alınmasına rağmen gerektiğinde tümü vücutta asetil-CoA'dan sentezlenebilir (45). Kolesterol kortikosteroidler, seks hormonları, safra asitleri gibi steroidlerin ön maddesidir. En çok yumurta sarısı, et, karaciğer, beyin gibi hayvansal kökenli besin maddelerinde bulunur (46). Diyetle alınan kolesterolün şilomikron kalıntısını artırdığı ve LDL reseptör sentezi ile aktivitesinde azalma yaparak serum LDL-C seviyesinde artmaya neden olduğu kabul edilmektedir (43).

Kolesterol, satüre yağdan zengin bir diyetin, kan kolesterol ve lipoprotein seviyelerini artırarak KAH için risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (23,47,48,49). Batı tipi beslenme olarak bilinen (satüre yağ, hayvansal protein ve kolesterolden zengin diyet) beslenme tipiyle beslenen ülkelerde, serum kolesterol yüksekliğiyle orantılı olarak KAH'nın da sık gözlenmesi diyetin majör risk faktörü olarak önemini ortaya koymuştur (44,47,50).

Deneysel çalışmalarda, doymuş yağ ve kolesterolden zengin diyet verilerek hiperkolesterolemi ve erken arteryel lezyonlar oluşturulmuş, diyet düzenlemesiyle bu lezyonların gerilediği gözlenmiştir (4,51,).

Sosyoekonomik düzeyi farklı ülkelerden, çeşitli gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda, batı tipi beslenmenin hakim olduğu ülkelerde, karbonhidrat tüketiminin fazla olduğu ülkelere göre daha yüksek total ve HDL kolesterol seviyesi gözlenmiş, total kolesterol seviyesi ile doymuş yağ alımı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (23,47).

Erişkinlerde, diyet kolesterol ve yağ alımının kısıtlanmasıyla LDL-C'ün düştüğü ve KAH sıklığının azaldığı bilinmektedir. Benzer şekilde yüksek LDL-C seviyesine sahip çocuklara, doymuş yağ ve kolesterol içeriği düşük diyet verilerek, LDL-C'ün düştüğü gözlenmiştir (50). Son yıllarda, endüstrileşmiş ülkelerde KAH'na bağlı ölümlerin azalmasının, popülasyon genelinde diyet alışkanlıklarının (sature yağ ve kolesterol tüketiminin azaltılması ve ansature bitkisel yağ tüketiminin artması) değişmesine bağlanması, diyetin serum kolesterol kontrolünde ve risk azaltılmasında önemli bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir (52,53).

Bütün bu bilgiler neticesinde, poliansature, monoansature ve sature yağların dengeli alımının, poliansature yağların bir kısmının balık yağından karşılanmasının, koroner arter hastalıklarından korunmada önem taşıyacağı açıktır (42).

2-Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı, majör bir risk faktörü olarak bir çok çalışmada incelenmiştir (8,22,28,32,54,55,56,57).Tespiti ve tedavisinin kolay olmasından dolayı önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon aterosklerotik lezyonların hem başlamasına hem de ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (57). Çocukluktaki yüksek kan basıncının erişkin dönemde de devam etme eğiliminde olduğu gözlenmiştir (54). Bogalusa çalışmasında (2), 35 kişinin otopsi incelemesinde, koroner arterlerde fibröz plak oluşumuyla hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki gösterilmiş ve hipertansiyonun KAH için kesin risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Framingham çalışmasında hem

sistolik hem diastolik kan basıncı yüksekliğinin KAH insidansını artırdığı gözlenmiştir (55). Diğer taraftan, hipertansiyon KAH'na bağlı mortaliteyi de artırmaktadır (58). Hipertansiyonun ateroskleroz oluşumundaki etkileri şöyle sıralanabilir (20,32,59):

-Katekolamin sekresyonundaki ve arter içindeki basınç artışı kolesterolün arter duvarına girişinde artışa yol açmaktadır,

-Hipertansiyonlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek total kolesterol düzeyi ve daha yüksek T.kolesterol/HDL-C oranı bulunmaktadır,

-Endotel hücrelerinde hasar sonucu, endotel permeabilitesinde artış ve trombosit toplanmasına neden olmaktadır.

Çocukluk yaş grubunda hipertansiyon tanısı koyabilmek için değişik zamanlarda en az üç yüksek ölçümün tespiti gerekir. Bir kez kan basıncını yüksek tespit etmek yeterli değildir. Kan basıncı, oturur durumda uygun manşonla üç defa ölçülüp son ikisinin ortalamasına göre değerlendirilmelidir. Kan basıncı ölçümlerinde, yaş ve cinsiyete göre hazırlanan nomogramlara göre %95 persantil ve üzerindeki değerlerin hipertansiyon olarak kabul edilmesi önerilmiştir (60).

3-Diabetes Mellitus (DM)

Diabetik hastalarda risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalık insidansı daha yüksektir (61,62). DM'lu hastalarda, diabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında miyokart infarktüsü insidansı 2 kat, KAH insidansı ise 3 kat artmaktadır (18,63).

Hiperlipidemi diabetin biyokimyasal özellikleri arasında sayılmaktadır. Lipid değişiklikleri şilomikron, VLDL-C, trigliserid seviyesinde artış ve HDL-C seviyesinde azalma şeklindedir (62,63,64).

Hipergliseminin bizzat aterojenik rolü olduğu tespit edilmemesine rağmen ateroskleroz patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Uzun süre glikoz temasına maruz kalan dokularda çeşitli proteinler glikozla birleşir. Glikozillenme

denen bu olay sonunda, arter duvarındaki proteinlerin, lipoproteinleri yakalama özelliği artar, bu da oksitlenmeyi artırarak aterosklerotik süreçlerin başlamasına katkıda bulunur (63). İnsüline bağımlı olmayan diabetiklerde karşımıza çıkan hiperinsülineminin de arter duvarına lipid girişini artırdığına inanılmaktadır (62).

4- Sigara Kullanımı

Sigara potent bir KAH risk faktörü olarak kabul edilmektedir (22,24,25). Sigaranın KAH mortalite ve morbiditesine etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 20,24). Sigara içenlerde, içmeyenlere göre koroner arter hastalığı üç kat daha sık gözlenmektedir (65). Ayrıca sigaranın bırakılmasıyla risk azalmasının yanında, bir yılda hiç sigara içmeyenlerin sahip olduğu riske inileceği bildirilmiştir (18).

Sigaranın ateroskleroz oluşumunda, oluşturduğu lipid değişikliklerinden başka mekanik ve metabolik etkileri de bulunmaktadır (20,24). Bu etkiler şunlardır;

1-Nikotinin etkisiyle sempatik aktivasyon ve katekolamin salınımında artma ile kalp hızı ve kan basıncı yükselir, miyokardın oksijen tüketimi artar, koronerlerin oksijenlenmesi azalır. 2-Hemoglobindeki oksijen ile artmış karbon monoksitin yer değişimine bağlı olarak, dokuların oksijenlenmesinin bozulmasına ve endotel hücrelerinde hasar oluşmasına neden olur.

Sigara içenlerde serum total, LDL-C ve trigliserid düzeyinde artış, HDL-C düzeyinde azalma gözlenmektedir (58,66). Yaşları 15-34 arasında olan kişilerin otopsilerinde, ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarla sigara içimi arasında güçlü bir ilişki varlığı tespit edilmiştir (24). Pasif olarak sigaraya maruz kalmanın da HDL-C düzeyini düşürdüğü izlenimi bulunmakta olup, sigaranın bırakılması HDL-C düzeyini yükseltmekte ve KAH riskini azaltmaktadır (67,68).

5-Hiperlipidemiler

Lipid metabolizması, vücudun total enerji tasarrufuna karışan kompleks bir metabolik süreçtir. Kanın primer lipid bileşenleri, hem diet kaynaklı hemde vücutta sentezlenen, kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Normal bireylerde plazma lipid konsantrasyonu dar bir fizyolojik aralıkta değişirken, konsantrasyondaki patolojik değişiklikler, çevresel etkenlerin ve genetik faktörlerin bir sonucu olarak oluşmaktadır. Bu konuda esas ilgi, kronik hiperlipidemi ve artmış kardiyovasküler hastalık arasındaki birliktelik üzerinedir. Elde edilen deliller, bu birlikteliğin diğer açılardan normal bireylerde, aşırı doymuş yağ ve kolesterol içeren bir diyetin kronik alımının bir sonucu ya da lipid metabolizmasındaki monogenik ya da daha sıklıkla poligenik herediter bozuklukların ve kronik aşırı alım arasındaki etkileşimin bir son ürünü olarak oluşabildiğini göstermektedir. Bu gün lipid metabolizmasındaki genetik anormalliklerin çoğu çocukluk veya adölesan dönemde ,kan lipid analizleri ve spesifik hücre reseptörleri, enzim - aktiviteleri, apolipoprotein ölçümü çalışmalarıyla gösterilebilmektedir (69),

Bir veya daha fazla lipoprotein metabolik yolunda genetik anormallikler kolesterol, trigliserid veya her ikisinin seviyesinde artış oluşturabilir. Bununla birlikte bir çok bireyde kolesterol seviyesini yükselten esas faktör, aşırı miktarda doymuş yağ, kolesterol ve total enerji alımıyla ilgili diet alışkanlıklarıdır .

Hiperlipideminin bir risk faktörü olarak önemi ve başta kolesterol olmak üzere plazma lipid düzeylerinin düşmesi ile KAH riskinin azaldığı çeşitli çalışmalarda vurgulanmış olduğundan aterosklerozun oluşum mekanizmasını anlayabilmek için vücutta lipid transportunun biyokimya ve fizyolojisinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir.

PLAZMA LİPOPROTEİNLERİ VE ÖZELLİKLERİ:

Lipidler, suda çözünmediklerinden kanda lipoprotein partikülleri halinde taşınırlar. Lipoproteinler iki ana kısımdan oluşmuştur: trigliserid ve kolesterol esterlerini içeren hidrofobik iç kısım bunu çevreleyen fosfolipidler ve proteinlerden (apoproteinler) oluşan hidrofilik dış kısım. Önce lipoprotein gruplarını genel olarak ele alıp, daha sonra da apoproteinlerin özelliklerine değinilecektir. Plazma lipoproteinleri yoğunlukları ve elektroforetik özelliklerine göre beş majör grupta sınıflandırılmıştır (70,71).

- 1-Şilomikronlar
- 2-Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL)
- 3-Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL)
- 4-Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL)
- 5-Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL)

Plazma lipoproteinlerinin genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

1-Şilomikronlar : Esas işlevleri dışardan alınan kolesterol ve trigliseridlerin metabolize edilecekleri veya depolanacakları dokulara taşınmasıdır. Çoğunluğu trigliserid olmak üzere ağırlıklarının %99'unu lipidler oluşturur (70).

Normalde şilomikronlar kandan hızla temizlenirler ve açlık kanında bulunmazlar. Şilomikron kalıntılarının aterojenik olduğu düşünülmektedir (11). Bu nedenle kandan temizlenmesinin gecikmesi istenmez. Kalıntı partiküllerinin temizlenmesinin gecikmesi damar endoteline zarar verebilmekte ve ateroskleroza zemin hazırlayabilmektedir (71).

2-Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL): Ağırlıklarının %90'ını lipidler, bunun da yarısından çoğunu trigliseridler daha az kısmını da kolesterol oluşturur (70). Yüzey oluşumları apoB-100, apoC ve apoE ile fosfolipittir. VLDL'lerin işlevi karaciğerde sentez edilen endojen trigliseridler ve kolesterolün diğer dokulara

taşınmasıdır. Katabolizması periferik dokuda lipoprotein lipaz ile oluşur. VLDL'nin yaklaşık %50'si LDL'ye çevrilir, geri kalan %50'si ise VLDL artıkları ve IDL olarak doğrudan karaciğer tarafından temizlenir (4,71). VLDL yüksekliği erken ateroskleroza neden olabilmektedir (20).

3-Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL): Majör lipid içeriği kolesterol esterleri ve trigiseridlerdir. IDL VLDL'nin enzimatik olarak parçalanmasının ürünüdür. Metabolizması ya karaciğer tarafından reseptör aracılı yolla alınarak ya da hepatik trigliserid lipaz tarafından LDL'ye dönüştürülerek olur (71). IDL aterojen olarak kabul edilmektedir (20).

Tablo 1. Plazma lipoproteinleri ve özellikleri (4,69)

Sınıf	Yoğunluk (gr/ml)	Elektroforetik Mobilite	Kaynak	Başlıca Lipidler	Başlıca Apoproteinler	Yarılanma Zamanı	Fonksiyon
Şilomikron	<0.95	Orijin	I.Barsak	Trigliserid	B-48, A,C	5dk	Diet yağlarının dokulara taşınması
Şilomikron Kalıntıları	<1.006	Orijin	Şilomikron	Trigliserid Kolesterol	C, B-48, E	10dk	Kolesterolün karaciğere taşınması
VLDL	<1.006	Pre-β	Karaciğer	Trigliserid Kolesterol	B-100, C, E	2 Saat	Endojen trigliserid taşınması
IDL	1.006-1.019	β	VLDL	Kolesterol Trigliserid	B-100, E	2 Saat	LDL prekürsörü
LDL	1.019-1.063	β	IDL	Kolesterol	B-100	4 Gün	Dokulara kolesterol taşınması
HDL	1.063-1.21	α	Karaciğer I.Barsak	Fosfolipid Kolesterol	A, C, E, D	4 Gün	Tersine kolesterol taşınması
Lp (a)	1.05-1.12	Pre-β	Karaciğer	Kolesterol	B100, Apo a	5 Gün	Fibrinoliz inhibisyonu ?

4-Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL): Majör lipid içeriği kolesterol ve kolesterol esterleri olup, ağırlığının %45'i kadar kolesterol içerir(70). Bu lipoproteinler metabolik işlevleri için kolesterole ihtiyaç duyan sinir dokusu, hücre membranı gibi dokulara kolesterol taşır. Plazmadaki toplam kolesterolün %70'i LDL'de bulun-

maktadır. Kaynağı VLDL'dir. Tek proteini apoB-100'dür. Kandaki LDL'nin %75'i özel reseptörler aracılığı ile uzaklaştırılır. Geri kalan LDL partikülleri diğer hücreler tarafından reseptör aracılığıyla veya reseptör dışı yolla metabolize edilir. LDL reseptörlerinin sayısı sabit olmayıp genetik eksiklikler, fazla doymuş yağ ve kolesterol alımı ve bazı ilaçlarla değişebilmektedir (71).

Kandaki LDL düzeyini etkileyen faktörler:

Plazma LDL düzeyi iki ana mekanizma ile yükselebilir.

1- VLDL biyosentezinin artması: Diyetle fazla yağ alımı.

2- LDL katabolizmasının azalması: Karaciğer ve karaciğer dışı dokularda ortaya çıkan LDL reseptör sayısının azalması, ApoB-100 ile normal reaksiyona giremeyen kusurlu LDL reseptörlerinin olması, LDL reseptörleri ile reaksiyona giremeyen kusurlu apoB-100 bulunması (4).

LDL-C aterojenik olup, total kolesterol ve koroner kalp hastalığı arasındaki korelasyon hemen tümüyle plazma LDL-C konsantrasyonuyla koroner kalp hastalığı arasındaki korelasyondan ileri gelmektedir (72).

5-Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL): Bu lipoproteinler karaciğerde, mide barsak sisteminde sentezlenir. Eşit miktarda lipid ve apoprotein içerir. Temel lipid içeriği fosfolipittir ve protein olarak ta apoA-I ,apoA-II ve apoE içerirler. Apoprotein komponentinin büyük bir kısmı plazmada yıkılan şilomikron ve VLDL'lerden aktarılır. HDL partiküllerinin HDL-2 ve HDL-3 olarak bilinen iki alt grubu vardır (73). HDL'den LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferse) etkisiyle önce HDL-3, daha sonra aynı enzim aracılığıyla kolesterol ester yoğunluğu artarak HDL-2 oluşur (23). Hepatik lipaz ile de HDL-2, HDL-3'e dönüştürülebilmektedir. Bunlar iyi birer kolesterol alıcısıdırlar. Kadınlar erkeklerden daha yüksek HDL-2 düzeyine sahiptir (20). Az miktarda alkol tüketimi her iki alt grubu, fakat daha çok HDL-3'ü artırmaktadır (71).

HDL düzeyini etkileyen faktörler Tablo 2'de özetlenmiştir. HDL-C yüksekliği-

nin, KAH riskini azaltıcı bir faktör olduğu kabul edilmektedir (11,20,68). Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (ANCEP) erişkin panelinde HDL yüksekliği (60mg/dl üzeri) negatif risk faktörü olarak kabul edilmiştir (26).

Tablo 2. HDL düzeyini etkileyen faktörler

Azaltanlar	Artıranlar
Puberte (Erkeklerde)	Östrojenler
Androjenler	Egzersiz
Progesteron	Zayıflık
Obezite	Alkol
Hipertrigliseridemi	Hipertrigliseridemik İlaçlar
Sigara	Familyal Hiperalfalipoproteinemi
Tip 2 Diabet	

6-Lipoprotein(a) : Lp (a)'nın lipid kompozisyonu LDL'ye benzemekte fakat yapısında apoB-100 ve karbonhidratlardan zengin apo(a) gibi iki farklı protein içermektedir (4). Plazma kolesterolünün %15'inden azını taşımaktadır (20). Lp(a) yüksekliği son araştırmalarda KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (71,74,75). Aterojenik etkisi aterosklerotik lezyonlara kolesterol taşıması ve trombozu kolaylaştırıcı etkisiyle açıklanmaktadır (4). Lp(a) ve plazminojenin yapısal olarak birbirine benzemesinden dolayı, yüksek değerlerdeki Lp(a)'nın doğal olarak bulunan doku plazminojen aktivitesinin oluşturduğu trombolitik etkiyi inhibe ettiği kabul edilmektedir (71,74). Araştırmalarda koroner arter hastalarında Lp (a) düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (74).

APOLİPOPROTEİNLER VE ÖZELLİKLERİ

Lipoproteinlerin protein kısmı apolipoprotein veya apoprotein olarak bilinir. Her bir lipoproteinde bir veya daha fazla apoprotein bulunur. Apoproteinler lipidlerin plazmada taşınması dışında lipid metabolizmasında kritik rol oynayan enzimler için

kofaktör olarak ve lipoproteinlerin tanındığı reseptörler için ligand olarak hizmet ederler. Apolipoproteinlerin bazıları, integral apoproteinler olup yapıdan uzaklaştırılmaz, diğerleri ise serbest olup bir lipoproteinden diğerine aktarılabilir (70). Apoproteinlerin karakteristik özellikleri ve fonksiyonları Tablo 3'te gösterilmiştir.

ApoA: Esas olarak apoA-I ve apoA-II adlı iki proteinden oluşur. Şilomikronlarda da bulunmakla birlikte HDL'nin ana proteinidir. ApoA-I ve ApoA-II HDL'nin protein kitlesinin yaklaşık %90'ını oluşturur. ApoA karaciğer ve barsakta sentezlenir. ApoA-I, kolesterol ve fosfatidilkolini sırasıyla kolesterol esterleri ve lizofosfatidilkoline dönüştüren bir plazma enzimi olan LCAT'ın potent bir aktivatörüdür (76). Kolesterolün dokulardan uzaklaştırılması için bu enzime ihtiyaç vardır. ApoA-II'nin ise hepatik lipaz aktivasyonu yaptığı kabul edilmektedir (20). ApoA'nın yıkım yeri karaciğer ve böbreklerdir.

ApoB: Apo B'nin, karaciğerde sentez edilip VLDL, IDL ve LDL'de bulunan B-100 tipi ile barsakta sentezlenen B-48 tipi olmak üzere iki türü vardır. HDL dışındaki lipoproteinlerin majör proteini dir. ApoB-100, LDL'nin hücre yüzeylerinde bulunan LDL reseptörleri tarafından tanımlanmasını sağlar. Böylece periferik dokulardaki kolesterol metabolizmasının kontrolünde çok önemli bir rol oynar. ApoB-48'in böyle bir etkisi yoktur (4). Ateroskleroz riski için apoB düzeyinin, iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (77,78).

ApoC: C-I, C-II, C-III olmak üzere üç ana proteinden oluşmaktadır. Karaciğerde sentez edilirler ve LDL hariç diğer bütün lipoproteinlerin yapısında bulunurlar (4). ApoC-I LCAT'ı , apoC-II LPL'i aktive eder, apoC-III ise LPL'i inhibe eder, LCAT'ı aktive eder (76,78).

ApoD: HDL ve şilomikronların minör protein içeriğini oluşturur. Kolesterol

esteri transfer proteini olarak düşünölmektedir (78). Özellikle HDL'den VLDL'ye kolesterol esteri verilmesi ve kolesterol, trigliserid alınmasında rolü vardır.

ApoE: Apo-E karaciğerde sentez edilir ve immünokimyasal olarak tüm lipo-proteinlerde tespit edilebilir. Üç majör izoformu vardır (E-2,E-3,E-4). Apo-E şilomikron kalıntıları ve IDL'nin karaciğer hücrelerinde spesifik reseptörler yoluyla katabolizmasında önemli rol oynar (78).

Apo(a): Karaciğerde sentez edilir ve Lp(a)'nın yapısında apoB-100 ile disülfid bağlarıyla bağlanmış olarak bulunur. Yapı olarak aynı olmasa da plazminojene benzemektedir. Bu benzerlikten dolayı plazminojenin fibrin eritici etkisini engellediği ayrıca koroner arterlerde pıhtı oluşumunu kolaylaştırdığı düşünölmektedir (4).

Tablo 3. Plazma apoproteinlerinin özellikleri (4,69)

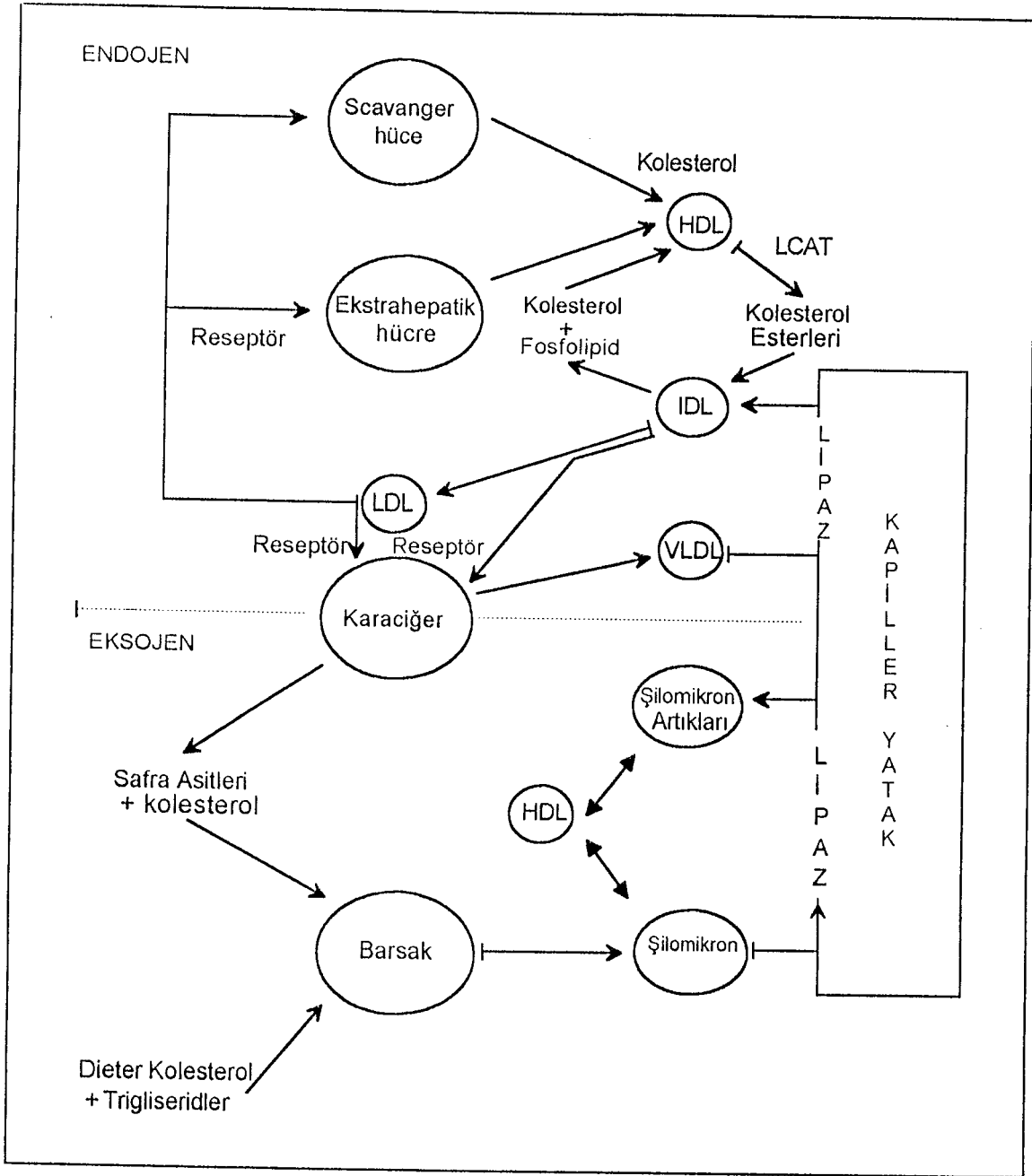
Apoprotein	Lipoprotein	Molekül Ağırlığı (kDa)	Sentez Yeri	Görevi
A-I	HDL, Şilomikron	28	Karaciğer, İ.Barsak	LCAT Aktivatörü, HDL Reseptörü İçin Ligand
A-II	HDL, Şilomikron	18	Karaciğer	LCAT İnhibisyonu, Hepatik Lipaz Aktivatörü
A-IV	Şilomikron	45	İ.Barsak	LCAT Aktivatörü
B-100	VLDL, IDL, LDL	500	Karaciğer	LDL Reseptörü İçin Ligand
B-48	Şilomikron, VLDL, IDL	250	İ.Barsak	Yapısal Protein
C-I	Şilomikron, VLDL, HDL	6.5	Karaciğer	LCAT Aktivatörü
C-II	Şilomikron, VLDL, HDL	10	Karaciğer	Ekstrahepatik Lipoprotein Lipaz Aktivatörü
C-III	Şilomikron, VLDL, HDL	10	Karaciğer	Lipoprotein Lipaz İnhibisyonu
D	HDL	20	Karaciğer, İ.Barsak	Tersine Kolesterol Taşınması
E	Şilomikron, VLDL, HDL	34	Karaciğer, Beyin, Deri, Dalak	Reseptör İçin Ligand
Apo(a)	Lp(a)	500	Karaciğer	Yapısal Protein

LİPOPROTEİN PARTİKÜLLERİNİN OLUŞUMU VE METEBOLİZMASI

Plazma lipidlerinin lipoproteinlerle transportu eksojen ve endojen olmak üzere iki sistemde incelenebilir (45,46,70).

Eksojen lipid metabolizması : Diyetle alınan yağların intestinal ve pankreatik lipazın hidroliziyle oluşan serbest yağ asitleri ve kolesterol barsak mukozasında sırasıyla, trigliserid ve kolesterol esterleri haline dönüştürülürler. Daha sonra apoA ve apoB-48'le birleştirilerek şilomikronlar oluşturulur. Şilomikronlar çok miktarda trigliserid, az miktarda kolesterol ve taşıyıcı proteinler içerirler. Lenf yoluyla ductus thoracicus ve sonuçta plazmaya karışırlar. Yeni sentez edilen şilomikronlarda apoB-48, apoA-I, apoA-IV (barsakta sentez edilen apolipoproteinler) bulunmaktadır. ApoC'ler ve apoE ise lenf ve kandaki diğer lipoproteinlerden (öncelikle HDL'den) alınır. Şilomikron kitlesinin çoğunluğunu oluşturan trigliseridler yağ dokusu ve kas dokusunda kapiller endotel kenarında lipoprotein lipaz etkisiyle hidrolize uğrar. Açığa çıkan serbest yağ asitleri ya trigliserid olarak yağ dokusunda ya da oksidasyon için kas dokusunda depo edilir. Trigliseridlerini kaybederek küçülen şilomikronlar, kolesterolden zengin şilomikron artıkları (kalıntıları) halini alırlar. Lipoliz süreci sırasında apoA ve apoC HDL'ye transfer olur. Geriye kalan şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından alınıp metabolize edilir. Şilomikronların yüzeyindeki apoE, kalıntıların plazmadan alınıp karaciğere transferinde önemli rol oynar. ApoE'nin kusurlu olması kalıntıların karaciğer tarafından plazmadan alınması işlevini belirgin şekilde bozar (4,69,79). Eksojen ve endojen lipid metabolizması Şekil 4'te şematik olarak gösterilmiştir.

ŞEKİL 4. Eksojen ve Endojen Plazma Lipoprotein Metabolizması



LCAT:Lecithin Cholesterol Acyl Transferase

Endojen lipid metabolizması : Direkt plazmaya absorbe edilen orta zincirli yağ asitleri ve karbonhidratlardan oluşturulan serbest yağ asitlerinden, karaciğerde endojen olarak yapılan triglisidler ile kolesterol esterleri, apoB-100 ve apoE karaciğerde birleştirilir ve VLDL olarak dolaşıma verilir. İlk oluşan VLDL'ler apoC

içermeyip bunu plazmada HDL'den transfer ederler. Yapısındaki apoC-II sayesinde kapiller endotel kenarında lipoprotein lipaz (LPL) etkisiyle lipolize uğrayarak trigliseridleri kaybeder. Bu esnada bir kısım yüzey lipidleri ve apoC tekrar HDL'ye transfer olur. Oluşan VLDL artıkları ya karaciğer tarafından reabsorbe edilir ya da IDL'ye yıkılır. IDL kolesterol esterlerinden daha zengin ve trigliseridlerden daha fakirdir (70). IDL'nin yüzeysel maddeleri, fosfolipidler, serbest kolesterol, apolipoproteinler (apoB-100 hariç) HDL'ye transfer olur. Böylece oluşan IDL kısmen karaciğer tarafından LDL reseptörü aracılığıyla alınır, çoğu ise hepatik lipazın etkisiyle trigliserid içeriğini kaybederek VLDL metabolizmasının son ürünü olan, apoB-100 ve kolesterol esterinden oluşan LDL'ye dönüşür. LDL'nin yaklaşık yarısı karaciğer, diğer yarısı da ekstrahepatik dokular tarafından elimine edilir (78,79). Bunun %85'i hücre yüzeyinde bulunan LDL reseptörleri aracılığıyla olurken %15'i reseptör etkileşimi dışında metabolize edilir. Bu ikinci yolla LDL alan hücrelere scavenger (avcı) hücreler denmektedir (70). Hücre içine alınan LDL lizozomlara taşınır burada apoB-100 amino asidlere, kolesterol esterleri ise kolesterol ve yağ asidlerine hidrolize edilir. Kolesterol etkilerinden biri kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini düzenlemektir. Aynı zamanda LDL reseptör sentezini de azaltabilir. Hücre içinde aşırı kolesterol acylcholesterol acyltransferase (ACAT) tarafından reesterifiye edilerek kolesterol esterleri olarak depo edilir (70).

Esas olarak fosfolipidler ve proteinlerden (apo-A, apo-E) oluşan HDL, olgunlaşmamış partiküller olarak karaciğer ve barsakta sentez edilir. Bu partiküllerce periferik dokulardan alınan serbest kolesterol, yapıda bulunan apoA-I etkisiyle aktifleşen lecithin kolesterol acyltransferase (LCAT) tarafından esterleştirilir. Bu kolesterol esterleri daha sonra HDL'den cholesteryl esters transfer protein (CEPT)

ile IDL'ye transfer edilir. IDL ve son ürünü LDL'nin karaciğer tarafından alınmasıyla doku kolesterolü karaciğere taşınmış olur. Ayrıca bu kolesterol esterleri direkt HDL reseptörleriyle de karaciğere alınabilir. Bu kompleks olaylar "tersine kolesterol taşınması" olarak tanımlanmakta olup HDL'nin antiaterojenik rolünü açıklamaktadır (4,70).

LİPOPROTEİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Hiperlipoproteinemiler, primer (genetik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Hastalık durumuna ve plazma lipid konsantrasyonunda değişimlere yol açan genetik özellikler; (1) spesifik apoproteinlerdeki , (2) hücre membranlarındaki spesifik lipoprotein reseptörlerindeki ve (3) lipolitik enzimlerin etkilerindeki genetik değişikliklerden kaynaklanmaktadır (69). Primer hiperlipoproteinemi tanısı için sekonder nedenler ekarte edilmelidir. Tablo 4'te primer hiperlipoproteinemi tipleri ve özellikleri gösterilmiştir.

Tip-I (Eksojen Hipertrigliseridemi): Klasik hastalar konjenital olarak lipoprotein lipaz eksikliği olan çocuk ve infantlardır. Otozomal resessif kalıtımla geçer ve çok seyrek görülür. Şilomikronların çok yavaş temizlenmesi ile karakterize olup anormal derecede yüklenmiş şilomikron seviyesi ile birlikte hipertrigliseridemi vardır. VLDL seviyesi normal ancak LDL ve HDL'de bir azalma vardır (70). Hastalığın değişik bir şeklinde, lipoprotein lipaz için kofaktör olan apoC-II eksikliği bulunmaktadır. Klinik bulguları, tekrarlayan karın ağrıları, ksantomlar, hepatosplenomegali, lipemia retinalis olup en sık komplikasyonu akut pankreatittir. Diyetteki yağ miktarı azaltılarak ve kompleks karbonhidrat oranı artırılarak iyileştirilebilir. Artmış KAH riski yoktur (69).

Tip-II (Hiperbetalipoproteinemi): LDL reseptör defektine bağlı olarak oluşan , otozomal dominant geçen bir bozukluktur (70) .Sık rastlanan ve artmış ateroskleroz riskine sahip en önemli hiperlipoproteinemidir. Sıklık heterozigot formda

1/500dür (69). İki tipi bulunmaktadır. Tip-IIa'da (Familyal Hiperkolesterolemi), LDL ve kolesterol, Tip-IIb'de (Familyal Kombine Hiperlipidemi) LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid düzeyleri artmıştır. Heterozigot olanlarda ksantomlar ve koroner ateroskleroz 30 yaşından sonra başlarken homozigot olanlarda sıklıkla 10 yaşından önce başlamaktadır (20,69). Tanı prenatal olarak konabilmektedir (78).

Tip-III (Familyal Disbetalipoproteinemi): Çocuk ve adölesanlarda nadir görülen bu hastalık apoE-2 ve E-3 kusuruna bağlı olarak oluşur (70). Şilomikron ve VLDL kalıntılarının artmasıyla karakterizedir. Hem koroner hem periferik arterlerin ateroskleroz riski artmıştır (19).

Tip-IV (Familyal Endojen Hipertrigliseridemi): Otozomal dominant geçer. Endojen trigliserid ve VLDL sentezi artmıştır, HDL ise sıklıkla normalden düşüktür. Benzer tablo obezite, alkolizm, tip-II diyabet, progesteron alımı durumlarında da görülebilir (4,19,). Ateroskleroz riski artmıştır (20).

Tablo 4. *Familyal (primer) hiperlipoproteinemiler*

Tip	Artan Lipoprotein	Lipid Değişikliği	Sekonder Faktörler
Tip I	Şilomikron	Çok Yüksek Trigliserid	Diabet, Lupus, Disglobulinemi
Tip II a	LDL	Yüksek Kolesterol	Hipotiroidizm, Nefrotik Sendrom, Obezite
Tip II b	VLDL	Yüksek Kolesterol, Yüksek Trigliserid	Tip II a ile aynı
Tip III	β-VLDL, IDL, Şilomikron Kalıntıları	Yüksek Kolesterol, Yüksek Trigliserid	Hipotiroidizm, Diabet, Lupus, Obezite, Disglobulinemi
Tip IV	VLDL Artışı	Yüksek Trigliserid, Kolesterol Artmış Veya Normal	Alkol, Diabet, Porfiri, Renal Yetmezlik, Oral Kontraseptifler, Betablokerler, Cushing Sendromu
Tip V	Şilomikron ve VLDL	Çok Yüksek Trigliserid, Yüksek Kolesterol	Tip IV ile aynı

Tip-V (Mikst Tip Hipertrigliseridemi): Çocuklarda nadiren görülür. Bu hastalar, şilomikron ve VLDL artışına bağlı olarak yüksek trigliserid seviyelerine sahiptirler (70). Genellikle erişkinlerde ortaya çıkan klinik bulgular, pankreatit, ksantomlar ve anormal glukoz tolerans testi şeklindedir. Düşük olmakla birlikte artmış ateroskleroz riski bulunmaktadır (70).

SEKONDER HİPERLİPOPROTEİNEMİLER

Sekonder hiperlipidemiler, bir çok hastalığa sekonder veya eksojen nedenlerle oluşabilmektedir. Yaşamın ilk yılında en sık hiperlipidemi nedeni glikojen depo hastalıkları ve konjenital biliyer atrezidir (70). Diabetes mellitus'ta artmış lipolize bağlı serbest yağ asidlerinde ve VLDL sentezinde artma, LPL aktivitesinde azalma sonucunda ise şilomikron ve yine VLDL seviyesinde artma bulunur. En sık Tip-IV daha az oranda Tip-V görülür.

Hipotiroidizmde hiperkolesterolemi sıklıkla gözlenir. LDL klirensi, LPL aktivitesi azalmış buna bağlı şilomikron ve VLDL artmıştır. Nefrotik sendromda total, VLDL ve LDL kolesterol ile trigliserid düzeyi artmakta, HDL-2 düzeyi düşmektedir (80). Bu değişiklikler yapım artışı ve yıkım azalması ile açıklanmaktadır. Aşırı alkol kullanımı erişkinlerde hipertrigliseridemi ve VLDL artışının iyi bilinen nedenleri arasında sayılmaktadır (20).

Sistemik lupusta trigliserid ve VLDL-C artmakta HDL-C azalmaktadır (81). Oral kontraseptif kullanımı trigliserid ve kolesterol seviyesini artırmakta, HDL ve LDL değişikliklerine neden olmaktadır (82). Normal gebelik sırasında da total ve LDL kolesterol ile trigliserid seviyelerinde artış olduğu bildirilmektedir (68).

Sekonder hiperlipidemilere yaklaşım, nedensel kaynağın tespiti ve ona yönelik uygun müdahale şeklinde olmalıdır.

HİPERLİPOPROTEİNEMİLERİN TANISI

Hiperlipoproteinemi tespiti, aile hikayesi, fizik muayene bulguları, lipid ve lipoprotein ölçümleriyle yapılabilir. Eğer ailede genetik hiperkolesterolemi olduğu biliniyorsa ilk kan örneğinin göbek kordonundan alınması, sonuç normalse 5 yılda bir ölçümün tekrarlanması önerilmektedir (70). Hiperlipoproteinemi tanısında en basit yöntem plazma bulanıklık testidir (78). Hastadan alınan kan 16 saat +4 derecede bekletilerek plazma görünümüne bakılır.

Tip-I'de (şilomikron artmış), alt kısım berrak üstte krema tabakası vardır.

Tip-IIa'da (LDL artmış), berrak görünüm vardır.

Tip-IIb'de (LDL, VLDL artmış), hafif bulanıktır.

Tip-III'de (IDL ve kalıntıları artmış), bulanık ve üstte ince bir krema tabakası vardır.

Tip-IV'de (VLDL artmış), bulanıktır.

Tip-V'de (VLDL, Şilomikron artmış), alt kısım bulanık üstte krema tabakası vardır.

HİPERLİPIDEMİLER VE ATEROSKLEROZ

Son 40 yıldır, değişik epidemiyolojik, genetik, deneysel ve metabolik çalışmalar, KAH ile yüksek kan kolesterol seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren çok miktarda deliller ortaya koymuştur (22,24,29,48,83,84,85,86,87).

Ailesel hiperkolesterolemi (AH), KAH'na neden olan koşulların prototipini oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, lipid fizyolojisi ve KAH patogenezinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır (88). Bu hastaların homozigot tipinde hiperkolesterolemi sonucu diğer risk faktörleri olmadan, erken yaşta ateroskleroz, fatal ve non-fatal miyokard infarktüsü (MI) gelişmesi, hiperkolesterolemi ile erken ateroskleroz gelişiminin ilişkili olduğunu göstermiştir (76). Ancak, hiperkolesterolemi ve KAH'nın multifaktöryel etyolojisinden, multipl genetik ve çevresel faktörlerin kümülatif tarzda

etkileşimi sorumlu tutulmaktadır (88). Aterosklerotik lezyonların patolojik incelemelerinde, bu lezyonlarla serum total, LDL ve VLDL kolesterol seviyeleri arasında pozitif, HDL-kolesterol seviyesi arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir (2,24).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, satüre yağ ve kolesterol-den zengin diyet verilerek, hiperkolesterolemi ve lipid birikimi ile karakterize olan arter lezyonları oluşturulabilmiştir (89). Ayrıca diyetdeki komponentlerin azaltılmasıyla plazma kolesterol seviyesinde düşme sonucu, bu hayvan modellerinde lezyonların gerilediği gözlenmiştir.

Yapılan araştırmalar, plazma kolesterol konsantrasyonu ile miyokard infarktüsü oluşumu arasında, doğrudan ilişki bulunduğunu göstermiştir (83,90,91). Multipl risk faktörleri önleme çalışmasından elde edilen bilgiler, 180mg/dl'nin üzerindeki kolesterol düzeylerinde KAH mortalitesinin arttığını göstermektedir (90). Whitehall çalışmasında (83), 17718 kişi 18 yıl izlenmiş, kolesterol düzeyindeki artışla KAH mortalite oranı arasında tek düze bir ilişki gözlenmiştir.

Dünyadaki çeşitli toplumları içeren yedi ülke araştırmasından (Seven Countries Study) elde edilen bilgiler de plazma kolesterol düzeylerinin yükselmesiyle KAH görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (91). Bu araştırmada en düşük yüzde, Japonya ve Akdeniz ülkelerinde, en yüksek yüzde ise Finlandiya ile A.B.D' de saptanmıştır ve kolesterol seviyeleriyle ilişkili olarak KAH'dan ölüm oranlarının da benzer olduğu izlenmiştir. Bu araştırma, Japonlar'ın hiperkolesterolemi ve KAH gelişimine karşı doğal olarak dirençli mi olduğu sorusunu akla getirebilir, ancak araştırmalar, göçmen popülasyonlarda da KAH risk faktörü olarak nedensel rolün, kolesterol olduğunu desteklemiştir. Örneğin A.B.D'de yaşayan Japonların, Japonya' da yaşayanlardan daha yüksek KAH prevalansına sahip olduğu gösterilmiş , bu durum genellikle az yağ ve kolesterol içeren geleneksel diyetin yerini yüksek

düzeyde doymuş yağ ve kolesterol içeren diyetin alması sonucu kan kolesterol seviyelerinin artmasına bağlanmıştır (58).

İnsanlar üzerinde yapılan bir dizi önemli klinik deney, kan kolesterol düzeyinin düşürülmesi halinde, erken koroner arter hastalığı riskinin azalabileceğini göstermiştir. Bu sonucu destekleyen ilk araştırmalardan biri, primer koroner hastalık koruma çalışmasıdır (92). Kolestiramin ve diyet tedavisiyle, total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin, gerek kesin olaylarda (fatal ve nonfatal MI) gerekse diğer KAH ile ilişkili olaylarda bir azalmayla sonuçlandığı gösterilmiştir. Tam doz kolestiramin alan hastalarda total kolesterol düzeyi %25, LDL-C düzeyi %35 düşmüş ve KAH olayları %50 oranında azalmıştır. Elde edilen bilgilerin tutarlılığı kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin koroner hastalığı azalttığını ve LDL-C düzeyindeki azalma ne kadar fazla olursa KAH'dan korunmanın da o derece fazla olacağını ortaya koymaktadır. Günümüzde çeşitli diyetler ve ilaçlar kullanılarak aynı sonuçların elde edildiği bir dizi araştırma yapılmıştır (93,94). Bu araştırmalardan kandaki kolesterol düzeyinde her %1 oranında azalmaya karşılık olarak KAH riskinde %2-%4 oranında azalma olacağı şeklinde bir genel kural ortaya çıkmaktadır.

Bu gün, aterosklerotik lezyonların geriletilip geriletilemeyeceği üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu amaçla KAH bulunan kişilerde ilaç ve diyet tedavisinin arteriyel lezyonlar üzerindeki etkisini araştıran anjiyografik çalışmalar da yapılmıştır (95 ,96). Bu araştırmalardan biri, yoğun lipid düşürücü tedavi uygulanarak 2 yıl sürmüş, total ve LDL kolesterolde sırasıyla %26 ve %43 oranında düşme, HDL kolesterolde de %37 yükselme saptanmıştır . Bu çalışma, kandaki kolesterol düzeyinin düşürülmesinin KAH riskini azalttığını göstermekle kalmayıp aynı zamanda kandaki kolesterol düzeyinin düşürülmesinin ateroskleroza tersine çevirdiği gibi çok önemli bir olguyu ortaya koymuştur (96).

Anjiyografik olarak KAH saptanmış kişilerde, apolipoprotein değişiklikleri de gösterilmiştir ve apolipoprotein ölçümlerinin, hem KAH tanısı hem de hastalığın ciddiyetini tayin için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (74,75,97,98). Noma ve ark. (97), KAH olan kişilerde HDL-C, apoA-I, apoA-II de düşme, LDL-C ve apoB'de yükselme gözlemişlerdir. Rosengren ve ark. (74) prospektif çalışmalarında MI geçiren veya KAH 'dan ölen kişilerde Lp(a) konsantrasyonlarını yüksek bulmuşlar, Lp(a) ile KAH arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Brown ve ark. da (98), koroner lezyonların regresyonu ile apo-B düzeyinin düşmesi ve HDL-C düzeyinin artması arasında bağımsız bir korelasyon tespit etmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda risk faktörleri seviyelerinde değişiklik ve özellikle kolesterol seviyelerinin düşürülmesiyle KAH sıklığının azalmasına ilaveten KAH'na bağlı ölümlerin de azaldığı gösterilmiştir (6,99,100,101,102,103). Bu araştırmalardan çıkan sonuç, bir toplumda serum kolesterol konsantrasyonunun azaltılmasının KAH'na bağlı ölümlerin azaltılmasında, kritik rolü olduğu şeklindedir.

Framingham çalışmasında (29), trigliserid kadınlarda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiş, erkeklerde de çoğunlukla HDL-C düşüklüğü ile birlikte bulunduğundan dolayı her iki cinste de KAH riskini artırdığı ileri sürülmüştür.

Bütün bu çalışmalarda aterosklerozla ilişkili olduğu gösterilen lipid değişiklikleri şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Total kolesterol seviyesinde artma,
- 2- LDL-Kolesterol seviyesinde artma,
- 3- β -VLDL seviyesinde artma (şilomikron, VLDL-C),
- 5- Lp (a) seviyesinde artma,
- 5- Apolipoprotein-B seviyesinde artma,
- 6- Apolipoprotein-A seviyesinde azalma,
- 7- HDL-Kolesterol seviyesinde azalma.

6-Obezite

Epidemiyolojik çalışmalarda, obezitenin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (28,104,105,106,107). Framingham çalışmasında, 5209 kişide 26 yıllık takiple, obezite ile KAH ilişkisi incelenmiş ve obezitenin KAH riskini artırdığı gözlenmiştir (107). Ancak abdominal obezitenin de total obeziteden bağımsız olarak KAH sıklığını artırdığı ileri sürülmektedir (104).

Obez kişilerde, genel popülasyondan daha yüksek total kolesterol yanında VLDL-C, LDL-C'de, apoB'de yükselme, HDL-C'de düşme tespit edilmiştir (30,108, 109). Diğer yandan obezitenin kan basıncı yüksekliğine de neden olduğu bilinmektedir (105). Bir araştırmada, vücut kitle indeksinde ortalama %7,3'lük bir artışa karşılık total kolesterolde %2.5, LDL-C'de %3, trigliseridlerde %18.2 dolayında artışın yanısıra, HDL-C'de %4.9 azalma bulunmuştur (20). Araştırmalarda, vücut kitle indeksi ile total kolesterol arasında pozitif, HDL-C ile negatif bir korelasyon gösterilmiştir (20,110).

Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index) obezitenin değerlendirilmesi için en yararlı ölçüm olup araştırmalarda sık olarak kullanılmaktadır (109,111).

7- Fiziksel inaktivite

Fiziksel aktivitenin az olması, aterojen bir risk faktörü profilinin oluşmasına katkıda bulunarak KAH riskini artırmaktadır. Düzenli yapılan egzersizin, serum trigliserid, total ve LDL kolesterol seviyesini düşürdüğü, HDL kolesterol seviyesini ise artırdığı gösterilmiştir (110). Ayrıca fiziksel aktivitenin kan basıncını düşürücü, obeziteyi engelleyici, fibrinolitik aktiviteyi artırıcı, glikoz intoleransını düzeltici etkileri de bulunmaktadır (20,112.).Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin, serum lipidleri ve kan basıncı üzerine yararlı etkilerinin yanında, erişkinlerde, KAH'na bağlı ölümleri de azalttığı gösterilmiştir (113).

8-Emosyonel stres ve şahsiyet tipi

Stres ve psikososyal travmaların, KAH başlangıcı ve ilerlemede rolü olduğu bildirilmektedir (20). Aşırı telaşlı, kaygılı, çabacı ve kuruntulu Tip A kişilik tipinin KAH ve miyokard infarktüsü insidansını artırdığı ileri sürülmektedir (20,35). Stres ve Tip A kişilik ile KAH arasındaki ilişki tek bir mekanizma ile açıklanamamaktadır, ancak bu süreçte ortaya çıkan hipertansiyon, lipid değişikliği, ve artan sigara içimi gibi faktörlerin etken olduğu düşünülmektedir (20).

3. RİSK FAKTÖRLERİ GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Kardiyovasküler hastalık mortalitesini azaltmaya yönelik programların en önemli komponentini, önleme çalışmaları oluşturmaktadır (114,115). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde, KAH insidansındaki azalma da daha iyi tıbbi müdahale tekniklerinin gelişmesinden daha çok risk faktörlerindeki olumlu değişmelere bağlanmıştır (115). Kötü yaşam tarzı alışkanlıkları ve risk faktörlerinin kazanılması çocukluk çağında olmakta ve erişkin yaşa taşınmaktadır. Bu yüzden kötü risk faktörlerinin çocukluk çağında oluşumunun önlenmesi ve sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının kazanılmasıyla, kolesterol seviyesinde düşmeyle beraber, KAH gelişmesi engellenecek ve erişkin yaşamı uzatılacaktır .

Risk faktörlerine ve KAH'na yönelik tedavi 3 basamakta incelenebilir.

I-Risk Faktörleri Oluşumunun Engellenmesi ve Tedavisi

II-Koroner Arter Hastalığı Tanı ve Tedavisi

III-Ateroskleroz Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

I-Risk Faktörleri Oluşumunun Engellenmesi ve Tedavisi

1-Daha sağlıklı bir yaşam tarzının kazandırılması: Bu amaçla çocukluktan başlayarak tüm bireyler için alınması gereken önlemler şunlardır:

- Sigara alışkanlığı önlenmeli
- Obezite oluşumu engellenmeli
- Sportif faaliyetler teşvik edilmeli
- Yüksek kan basıncı erken tespit edilip tedavi edilmeli, diabetik hastaların iyi glisemik kontrolü yapılmalı

2-Hiperkolesteroleminin engellenmesi ve tedavisi:

Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (ANCEP) çocuk ve adölesanlarda kan kolesterol seviyesiyle ilgili uzman panelinde, kolesterol seviyesinin normal seviyelerde tutulması için birbirini tamamlayan iki yaklaşım stratejisi önerilmiştir; bunlardan birincisi popülasyon, ikincisi bireyselleşmiş yaklaşımdır (116).

A.Popülasyon Yaklaşımı: Amaç tüm çocuk ve adölesanlarda beslenme paterninde popülasyon genelinde değişiklikler yaparak, ortalama kan kolesterol seviyesini düşürmektir. Popülasyon yaklaşımının avantajı, çocuk ve adölesanlarda total ve LDL kolesterolde az miktarda düşüşe neden olsa bile erişkin yaşta küçüm-senmeyecek oranda KAH insidansını azaltmasıdır. Aşağıda yazılı beslenme önerilerinin yaklaşık 2 yaş üzeri tüm sağlıklı çocuklarda ve adölesanlarda uygulanması tavsiye edilmektedir.

1-Çok çeşitli yiyeceklerin yenilmesiyle dengeli beslenme sağlanmalıdır.

2-Alınan kalori, büyüme ve gelişmeyi sağlamak veya ideal vücut ağırlığını idame ettirmek için yeterli olmalıdır.

3-Besin alımı tavsiyeleri şu şekilde olmalıdır:

-Doymuş yağ alımı total kaloringin %10'undan daha az olmalıdır

-Total yağ alımı ortalama olarak total kaloringin %30'undan daha fazla olmamalıdır

-Dieter kolesterol 300mg/dl/gün altında olmalıdır.

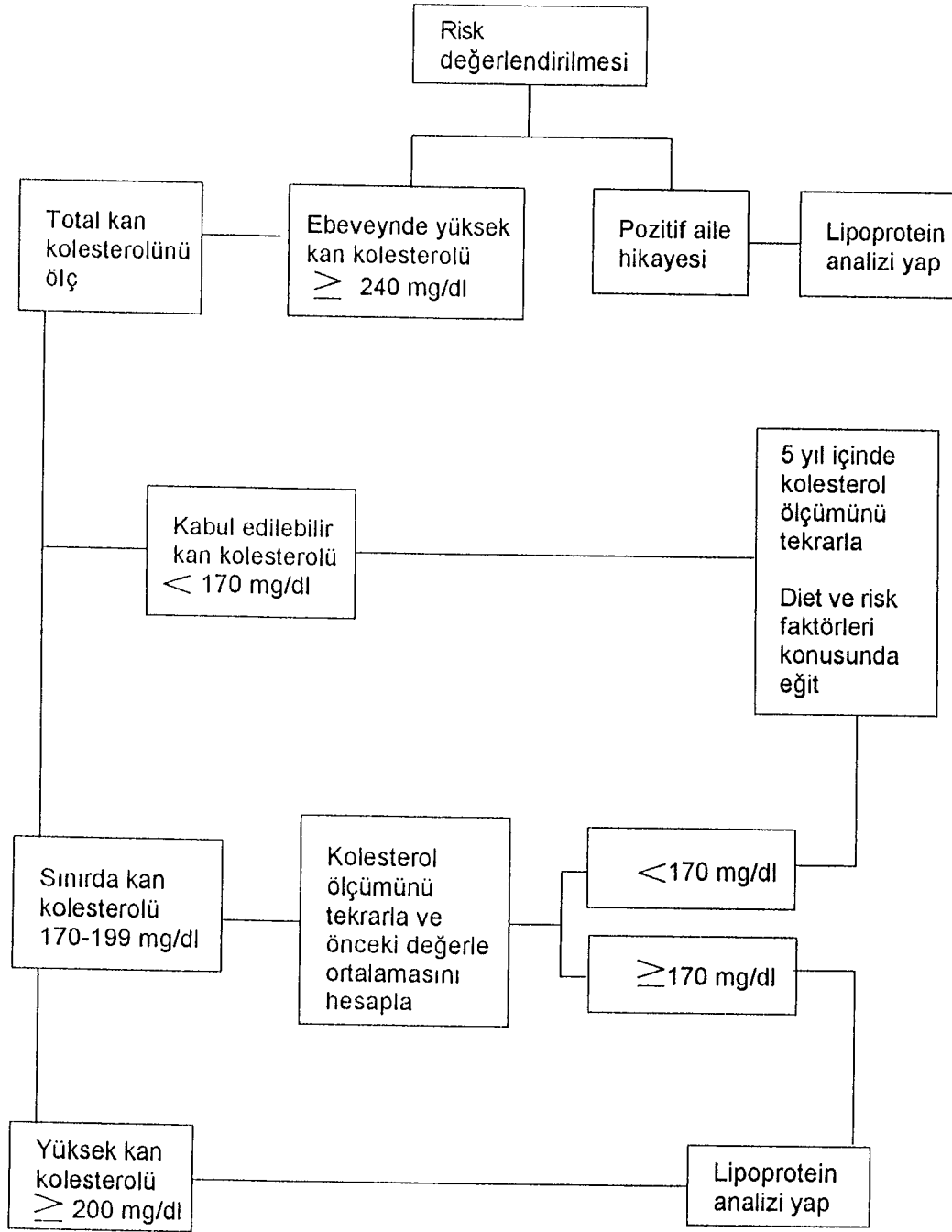
B.Bireyselleşmiş Yaklaşım: Burada amaç, artmış KAH gelişme riski bulunan, yüksek riskli hiperkolesterolemili çocukların tespiti ve tedavisidir. Kolesterol yüksekliği yapılan taramalarla tespit edilir. Ortalama total kolesterol değerinin 170mg/dl altında olması ideal değer olarak kabul edilmektedir (116).Tarama protokolü son test sonuçlarına göre değişmekte olup kolesterol taramasında izlenmesi gereken yol algoritm olarak Şekil 5 ve 6'da sunulmuştur. Kolesterol yüksekliği diyet ve ilaçla tedavi edilir.

Diyet Tedavisi:

Yüksek kolesterol seviyeli çocuk ve adölesanların tedavisinde, birincil yaklaşım diyet tedavisidir. Diyet tedavisinin gayesi aşağıda açıklanmıştır.

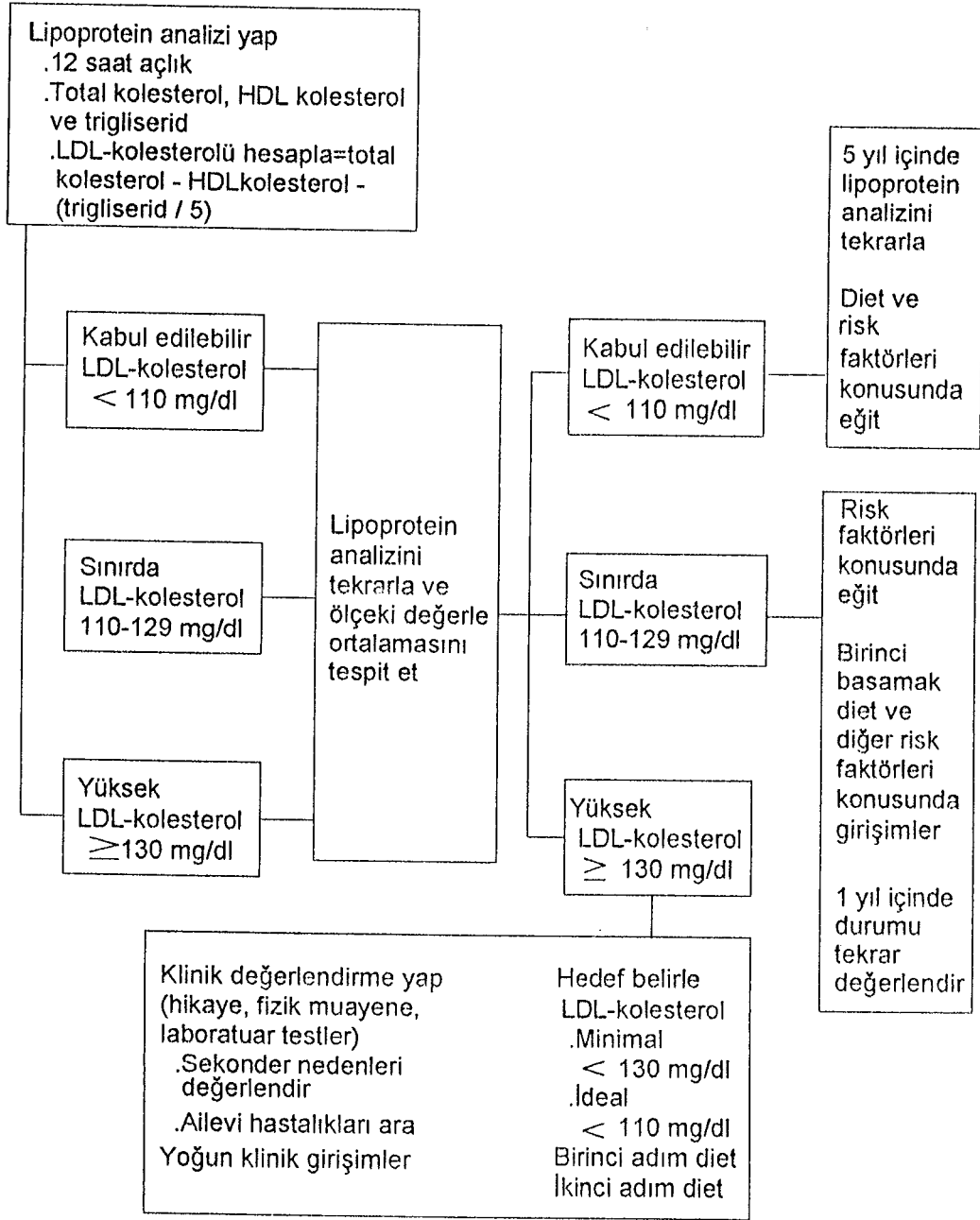
Sınırdan LDL-C seviyesi için seviyeyi <110mg/dl, Yüksek LDL-C seviyesi için, minimal hedef <130mg/dl, ideal hedef <110mg/dl'da tutmaktır.

ŞEKİL 5. Risk değerlendirilmesinde kolesterol ölçümü ve takibi



NOT: Risk değerlendirilmesinde, pozitif aile hikayesi, ebeveynde, büyükanne veya büyük-babada erken (55 yaşından önce) kardiyovasküler hastalık anlamında kullanılmıştır.

ŞEKİL 6. Lipoprotein ölçümü ve izlenmesi



Diyet tedavisi doymuş yağ asidi ve kolesterol alımında kademeli bir azalmayı içeren iki basamak halinde tanımlanmıştır (116). Birinci-basamak diyet aynen popülasyon yaklaşımında önerildiği gibidir. Birinci-basamak diyetin 3 aylık bir sürede

dikkatli bir uygulamasından sonra minimal hedefler başırlanamamışsa İkinci-basamak diyeti uygulanır (Tablo 5).

Tablo 5. Birinci ve İkinci-Basamak diyet özellikleri

Diyet içeriği	Birinci-basamak diyet	İkinci-basamak diyet
Total yağ	Total kaloninin %30'unu geçmeyecek	Aynı
Satüre yağ asidleri	Total kaloninin %10'undan az	Total kaloninin %7'sinden az
Poliansatüre yağ asidleri	Total kaloninin %10'u kadar	Aynı
Monoansatüre yağ asidleri	Geri kalan yağın tamamı	Aynı
Kolesterol	Günde 300mg'dan az	Günde 200mg'dan az
Karbonhidratlar	Total kaloninin yaklaşık %55'i kadar	Aynı
Protein	Total kaloninin yaklaşık %15-20'si kadar	Aynı
Total kalori	Normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak yeterli kalori	Aynı

İlaç Tedavisi:

Yeterli bir süre (6ay-1yıl) diyet tedavisinden sonra başarılı olunamamışsa 10 yaş ve üzeri çocuklarda ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Şu durumlarda ilaç tedavisi başlanır;

- 1-LDL-C seviyesi 190mg/dl ve üzerinde kalıyorsa veya
- 2-LDL-C seviyesi 160mg/dl üzerinde ve
 - a)-erken KAH oluşumu ile ilgili pozitif aile hikayesi varsa, veya
 - b)-çocuklarda diğer KAH risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının varlığının gösterilmesi durumunda.

İlaç tedavisinin minimal hedefi LDL-C seviyesini 130mg/dl altında tutmaktır. İdeal hedef ise 110mg/dl altına indirmektir. Amaçlanan LDL-C seviyesine ulaşıldıktan sonra çocuk ve adölesanlar ilaç etkilerini gözlemek için 6ay-1yıl aralıklarla izlenir, bu esnada trigliserid ve HDL-C seviyesi üzerine etkileri de monitörize edilir.

Hiperkolesterolemili ve yüksek LDL-kolesterol seviyeli çocuk ve adölesanların tedavisinde kullanılan ilaçlar, genellikle safra asidi sekestranları olarak bilinen kolestimin ve kolestipoldür. Hiperlipidemilerde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları

Tablo 6'da özetlenmiştir. Nikotinik asid, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, para-amino salisilik asid, D-tiroksin, probukol, gemfibrozil, klofibrat çocuk ve adölesanlarda kullanım için rutin ilaçlar olarak önerilmemektedir (116).

Tablo 6. Hiperlipidemilerde kullanılan ilaçlar ve özellikleri

İlaçlar	Etki Mekanizması	Biyokimyasal Yan Etkiler	Sistemik Yan Etkiler
Safra asidi sekestranları Kolestipol, Kolestiramin	Gayta ile safra atılımını artırır, LDL reseptör sentezini artırır	Yağda eriyen vitaminlerin emilimini bozabilir	Kabızlık, gaz şikayetleri
Nikotinik asid	Karaciğerde VLDL sentezini azaltır, Trigliserid ve LDL'yi düşürür, HDL'yi artırır	Karaciğer fonksiyon testlerini, Glukoz toleransını bozabilir	Deride kızarma, mide barsak sisteminde rahatsızlık hissi
Probukol	LDL Oksidasyonunu engeller	HDL'yi azaltır	Ishal, bulantı
Fibrik asid derivelere: Gemfibrozil, Klofibrat	Karaciğerde VLDL sentezini azaltır, LPL aktivitesini artırır	Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	Safra taşı ve kanseri insidansında artma, ishal, miyozit
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri: Lovastatin	Kolesterol sentezini azaltır, LDL reseptör aktivitesini artırır	Transaminazlarda ve CPK'da artış	GIS rahatsızlıkları, miyozit

Diyet ve ilaç tedavisinin başarısız kaldığı durumlarda, özel merkezlerde plazmaferez, parsiyel ileal baypas ve karaciğer nakli gibi lipid düşürücü uygulamalara baş vurulabilir (71).

II-Koroner Arter Hastalığı Tanı ve Tedavisi

Koroner aterosklerozun varlığı invaziv ve invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilebilmektedir (20). Bu yöntemler aşağıda özetlenmiştir.

- Elektrokardiyografi
- Ekokardiyografi
- Koroner anjiyografi
- Miyokard sintigrafisi

KAH'nın her aşamasında, lipid düşürücü diyet ve ilaç tedavisi önerilmektedir (16). Koroner dolaşımın düzenlenmesi için tıbbi tedavi (nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, asetil salisilik asid) ve cerrahi tedavi (perkütan translüminal koroner anjioplasti, aorto koroner bypass) hastalığın klinik durumuna göre seçilebilecek uygulamadaki diğer tedavi metodlarıdır.

III-Ateroskleroz Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Ateroskleroz tedavisinde cerrahi girişim veya aterosklerozun neden olduğu hedef organ patolojilerinin ilaçla tedavisi yanısıra son yıllarda patolojik aterosklerotik plak ve öncüleri olan köpük hücre (foam cell) ile yağlı çizgi (fatty streak) oluşumunun önlenmesi ve veya geriletilmesine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır (16). Eğer aterogenezde rol oynayan mekanizmalar özellikle LDL-C oksidasyonu engellenebilirse lezyonların oluşmasının yada ilerlemesinin de engellenebileceği düşünülmektedir. Araştırmalarda ileri sürülen hedefler aşağıda özet olarak verilmiştir (11, 14,15,16, 117).

- 1-LDL oksidasyonunun engellenmesi (probukol, vitE,C,monoansature yağ)
- 2-LDL-proteoglikan kompleksi oluşumunun önlenmesi (kalsiyum kanal blokerleri)
- 3-Monosit adezyonu ve penetrasyonunun engellenmesi
- 4-Düz kas hücrelerinin intimaya göçünün ve proliferasyonunun engellenmesi
- 5-Endotel hücrelerinin tromborezistan ve tromboregülasyon özelliğinin idamesi
- 6-HDL ile tersine kolesterol taşınmasının artırılması

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalınca oluşturulan bir protokol çerçevesinde, 1993 Mayıs-Haziran aylarında Gaziantep il merkezindeki 1 lise, 1 ortaokul ve sosyoekonomik düzeyleri farklı 4 ilkokul öğrencileri alındı. Çalışmada, yaş ortalaması 10.9 ± 2.9 (6-19) yıl olan 2013 öğrenci incelendi.

Çevresel şartların risk faktörleri üzerindeki olası etkilerini tespit edebilmek için öğrenciler, detaylı bir aile öyküsüne ilaveten devam ettikleri okul da göz önüne alınarak sosyoekonomik düzey bakımından değerlendirilmeye çalışıldı. Bu amaçla çalışma öncesi öğrencilerin kimliği, öz geçmişi, aile hikayesi ve sosyoekonomik durumunu değerlendirmeye yönelik kısa soruların olduğu formlar dağıtılarak aile geliri, anne babanın öğrenim durumu, ailedeki çocuk sayısı, oturulan evin kira olup olmadığı, tatil yapabilme imkanı ve beslenme alışkanlıkları ile ailede kalp hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların bulunup bulunmadığı hakkında bilgiler elde edildi. Çalışma hakkında okul yöneticilerine, öğretmenlere ve öğrencilere bilgi verilerek, inceleme için ebeveynlerden yazılı izin alındı.

Çalışma kapsamına alınacak öğrenciler seçilmeden önce genel kısa bir fizik inceleme yapılarak, her hangi bir hastalığı tespit edilenler, son iki ay içinde cerrahi operasyon geçirenler veya herhangi bir hastalıktan dolayı tedavi görmüş olanlar çalışma dışında bırakılarak çalışmaya tamamen sağlıklı öğrencilerin alınmasına özen gösterildi. Çalışma öncesinde fizik ölçümleri yapacak olan sağlık personeline bu konuda gerekli eğitim verildi.

Çalışmaya, rastgele seçilen sınıflardan, 887'si (%44) kız, 1126'sı (%56) erkek olan tamamen sağlıklı görünen çocuklar alındı. Çocukların 1343'ü ilkokul, 340'ı

ortaokul, 330'u lise öğrencisiydi. Sosyoekonomik düzeyin iyi olduğu 1.ilkokulda yaş ortalaması 9 ± 1 olan toplam 304, 2.ilkokulda ise yaş ortalaması 9.4 ± 1.6 olan toplam 333 öğrenci çalışmaya alındı. Sosyoekonomik düzeyin orta olduğu 3.ilkokulda yaş ortalaması 9.5 ± 1.4 olan 330 öğrenci, sosyoekonomik düzeyin kötü olduğu 4.ilkokulda yaş ortalaması 9 ± 1.7 olan 376 öğrenci, her sosyoekonomik düzeyden öğrencilerin devam ettiği bir ortaokulda yaş ortalaması 12.8 ± 1.1 olan 340 öğrenci, bir lisede ise yaş ortalaması 15.9 ± 1.3 olarak tespit edilen 330 öğrenci incelendi. Öğrencilerin yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 7'de ve Şekil 7'de gösterilmektedir.

Boy, Ağırlık ve Kan Basıncı Ölçümleri

Boy ölçümü, ayakkabısız olarak 1cm, ağırlık ölçümü ise kaba giysiler çıkarıldıktan sonra 100gr duyarlılıkla her gün aynı cihazlarla yapıldı. Kan basıncı, her çocuk için uygun manşonla, oturur durumda 5 dakika dinlendikten sonra civalı sfigmomanometre ile sağ koldan iki kere ölçülerek, iki ölçümün ortalaması alındı. Sistolik kan basıncı Korotkoff faz 1'de, diastolik kan basıncı Korotkoff faz 5'de kaydedildi (60). Daha sonra her çocuk için ağırlık boyun karesine bölünerek, Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index, $VKI = \text{ağırlık(kg)}/\text{boy(m)}^2$) ayrı ayrı hesaplanarak kaydedildi. Kan basıncı yüksekliği için her yaş ve cinse ait 95.persantil ve üzerindeki, obezite için ise VKİ 95.persantil ve üzerindeki değerler kabul edildi (118).

Kolesterol Tayini

Kan alma işlemi iki girişimle sınırlı tutularak, 12-14 saatlik açlığı takiben oturur durumda, çoğunlukla turnike uygulanmadan veya kısa süre uygulanarak antekübital venden yapıldı. Her çocuktan ETDA'lı tüplere 5cc kan alındı. Oda ısısında bekletilen kanlardan en geç 4 saat içinde plazma ayrıştırılarak çalışma gününe kadar -40°C 'de saklandı. Analizlerin yapılacağı gün oda ısısında çözülen plazmalardan 7 gün içinde

ölçümler yapıldı. Analizlerde Beckman Synchron Cx5 otoanalizör (Beckman Instrument Inc..BREA, USA. 1990 model) ve 442780 kod numaralı Beckman kitleri kullanıldı .Çalışma esnasında 218 çocuktan, çeşitli hastalık durumu bulunması veya kan alma işlemini reddetmesi nedeniyle kan alınamadı. Araştırmada,1017 erkek (%56.6), 778 kız (%43.4), toplam 1795 kişide plazma total kolesterol ölçümü yapıldı.Total kolesterol düzeyleri, Allain metoduna göre enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

Yöntemin prensibi; Örnek içindeki kolesterol esterleri serbest yağ asitleri ve kolesterole ayırır. Kolesterol, kolesterol oksidaz enziminin etkisiyle oksijenli ortamda kolestenon ve hidrojenperoksit oluşturur. Hidrojenperoksit peroksidaz enziminin etkisiyle fenol ve ampironla reaksiyona girerek kırmızı renkli kinon oluşturur. Meydana gelen kırmızı rengin koyuluğu örnekteki total kolesterol miktarı ile doğru orantılıdır. Okuma ve değerlendirme otoanalizörde yapılmıştır.

İstatistik Yöntemleri

Her iki cinsiyette her yaş için boy, ağırlık, sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, total kolesterol ortalama, standart sapma ve median değerleri bilgisayara dayalı olarak hesaplandı.

Çalışılan parametrelerin, değişik yaş grupları ve cinse göre aritmetik ortalamaları arasındaki fark, önemlilik testleriyle, birbirleriyle ilişkisi ise basit korelasyon analiz yöntemleri kullanılarak istatistiksel incelemeleri yapıldı (119).

BULGULAR

Gaziantep il merkezindeki altı okulda, 6-19 yaş arası okul çocuklarında hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri prevalansını ve sosyoekonomik düzeyin bu faktörler üzerine etkilerini araştırmaya yönelik bu çalışmamıza alınan 2013 öğrencinin yaş ortalaması 10.9 ± 2.9 'du. Öğrencilerin 1126'sı (%56) erkek olup yaş ortalaması 11.2 ± 3.1 , 887'si (%44) ise kız olup yaş ortalaması 10.5 ± 2.7 idi. Tablo 7 ve Şekil 7'de yaş grupları ve cinsiyete göre dağılım gösterilmiştir.

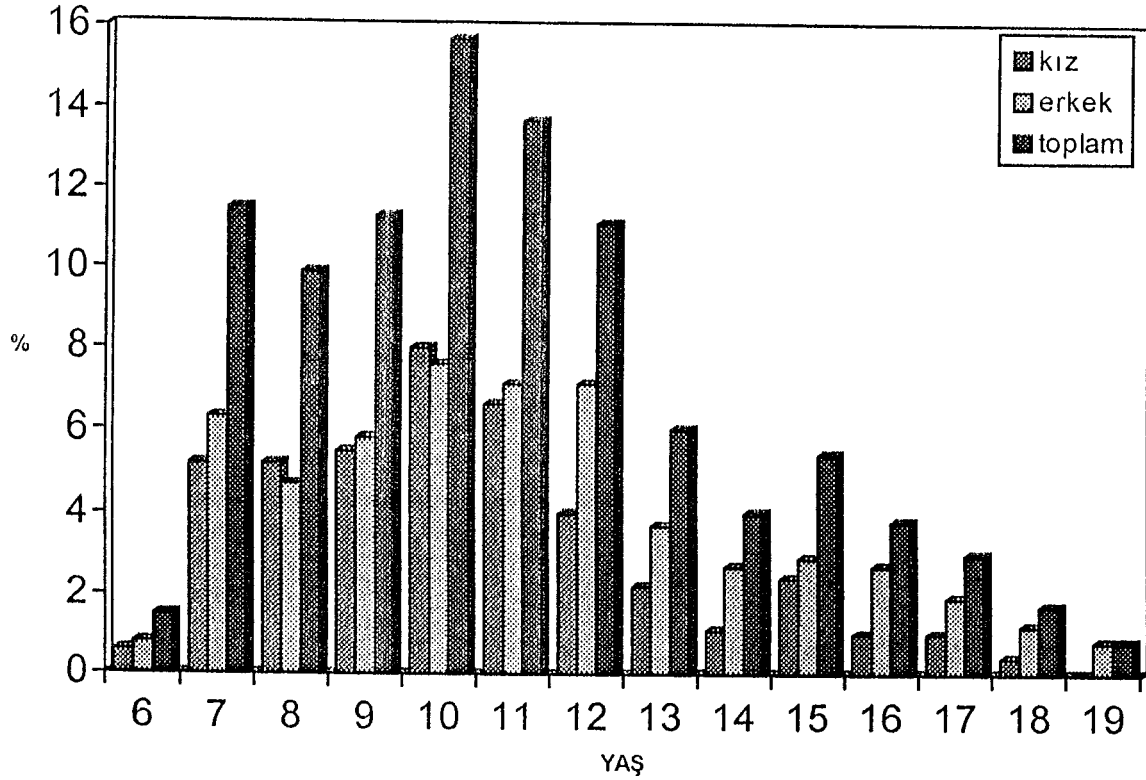
Her öğrenci için Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değerleri hesaplandı. Cins ve yaşa göre hazırlanan referanslara bakılarak 95. persantili geçen değerler obezite için sınır kabul edildi (118). Bu ölçüte göre 34'ü (%1.6) erkek, 11'i (%0.5) kız toplam 45 kişide (%2.2) obezite tespit edildi. Her iki cins ve yaş grupları için boy, ağırlık ve VKİ ortalama değerleri Tablo 8'de ayrıntılı olarak verilmiştir. İki cins arasında VKİ ortalamaları açısından farkın istatistisel olarak önemli olmadığı bulundu ($p < 0.05$).

Tüm çocuklarda Sistolik Kan Basıncı (SKB) ortalamasını 113.4 ± 12.1 mmHg, Diastolik Kan Basıncı (DKB) ortalamasını ise 70.9 ± 11 mmHg olarak bulduk. SKB erkek öğrencilerde 113.5 ± 12.7 mmHg, kız öğrencilerde 113.4 ± 11.2 mmHg, DKB ise erkek öğrencilerde 70.6 ± 11 mmHg, kız öğrencilerde 71.3 ± 11 mmHg olarak tespit edildi. Yaş ve cinse göre ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri Tablo 9'da gösterildi. Çalışmada, ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, 95. persantil ve üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi (60). Buna göre, hem sistolik hem diastolik kan basıncı yüksekliği 41'i kız (%2), 47'si erkek (%2.3) toplam 88 (%4.3) öğrencide tespit edildi. Yalnız SKB yüksekliği 196 (%9.7) öğrencide , DKB yüksekliği ise 295 (%14.6) öğrencide saptandı. SKB yüksek olan öğrencilerden

Tablo 7. Öğrencilerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

YAŞ	ERKEK		KIZ		TOPLAM	
	N	%	N	%	N	%
6	17	0.84	14	0.69	31	1.53
7	127	6.3	105	5.21	232	11.52
8	95	4.71	106	5.26	201	9.98
9	117	5.81	112	5.56	229	11.37
10	154	7.65	163	8.09	317	15.74
11	144	7.15	133	6.6	277	13.76
12	144	7.15	81	4.02	225	11.17
13	75	3.72	46	2.28	121	6.01
14	55	2.73	24	1.19	79	3.92
15	59	2.93	50	2.48	109	4.41
16	55	2.73	22	1.09	77	3.82
17	40	1.98	21	1.04	61	3.03
18	26	1.29	10	0.49	36	1.78
19	18	0.89	-	-	18	0.89
TOPLAM	1126	55.93	887	44.06	2013	100

ŞEKİL 7. Öğrencilerin cinsiyet ve yaş dağılımı



Tablo 8. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre ağırlık, boy ve VKI ortalamaları

YAŞ	ERKEK				KIZ				TOPLAM			
	N	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	VKI (kg/m ²)	N	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	VKI (kg/m ²)	N	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	VKI (kg/m ²)
6	17	23±2	115±4	17±1.3	14	23±3	118±5	16±1.4	31	23±3	117±5	17±1.3
7	127	23±3	117±6	16.2±1.4	105	22±3	117±5	16.2±2	232	22±3	117±5	16.2±2
8	95	25±4	124±6	16.5±2	106	26±8	123±8	16.5±3	201	26±6	123±7	16.5±2
9	117	28±7	128±6	17±3	112	27±5	127±7	17±1.7	229	28±6	127±6	17±2.5
10	154	31±6	133±6	17.5±2	163	30±6	132±8	17±2.2	317	31±6	132±7	17.2±2
11	144	34±7	138±7	17.8±2	133	34±7	138±8	17.8±3	277	34±7	138±8	17.8±2
12	144	37±8	142±7	18.2±3	81	39±9	144±8	18.4±3	225	38±8	142±8	18.3±3
13	75	38±7	146±8	17.6±2	46	42±10	147±8	19.7±3	121	39±9	146±8	18.6±3
14	55	52±10	163±8	19±3	24	42±7	151±7	19.1±2	79	45±10	153±10	19±3
15	59	52±10	163±8	19.2±2	50	49±8	155±9	20.2±2	109	50±9	159±9	19.7±2
16	55	57±11	167±7	20.3±3	22	52±6	156±5	20.6±3	77	56±10	164±8	20.4±3
17	40	60±9	170±6	20.8±3	21	51±7	156±7	21.3±3	61	57±9	165±9	21±3
18	26	62±7	172±7	21±1.7	10	51±8	155±8	20.3±2	36	60±8	168±10	20.6±2
19	18	61±8	169±6	21.2±2					18	61±8	169±6	21.2±2
TOPL.	1126	36±13	139±17	17.9±3	887	33±11	134±14	17.7±3	2013	35±12	137±16	17.8±3

Tablo 9. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre SKB ve DKB ortalamaları

YAŞ	ERKEK			KIZ			TOPLAM		
	N	SKB(mmHg) ±SD	DKB(mmHg) ±SD	N	SKB(mmHg) ±SD	DKB (mmHg) ±SD	N	SKB	DKB
6	17	103.6±8	61.3±12.7	14	106.4±12	63.2±11.8	31	105±10	62±12
7	127	106.7±11	64±14.7	105	109±10	65±14	232	108±11	65±14
8	95	111±11.2	68.3±12.7	106	112±11.2	68±14	201	111±11	68±13
9	117	112±12	72.6±11	112	113±11	73±10	229	113±12	73±10
10	154	113±11.3	71.4±9.4	163	114±10.6	72±9.6	317	113±11	72±10
11	144	112±11.6	72±9.5	133	113.7±10.3	75.5±8.5	277	112±13	74±10
12	144	112.7±11.5	72.4±8.8	81	114.3±11.8	72.6±9.2	225	113±12	73±9
13	75	115±11	71.7±9	46	116.9±10.8	74.5±5.5	121	116±11	73±8
14	55	118.7±14	72±11.2	24	117.5±8.7	74.7±7.1	79	118±13	73±10
15	59	117.3±13	70.2±9	50	118.2±11.6	69.6±9	109	118±12	70±9
16	55	119.9±14	72.2±9.4	22	117.8±13.9	68.8±8	77	119±14	71±9
17	40	123.3±16.3	68.7±10.3	21	118±13.2	73±9.8	61	112±15	70±10
18	26	123.8±12.2	75±10	10	116±13	73±11.5	36	121±13	73±10
19	18	125.7±12	77±10.7				18	125.7±12	77±11
TOPL.	1126	113.5±12.7	70.6±11	887	113.4±11.2	71.3±11	2013	113.4±12	70.9±11

100'ü (%4.9) erkek, 96'sı (%4.7) kız, DKB yüksek olan öğrencilerin ise 160'ı (%7.9) erkek, 135'i(%6.7) kızdı. Kız ve erkek öğrenciler arasında SKB ve DKB ortalamaları farkı istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0.05$, Tablo 9).

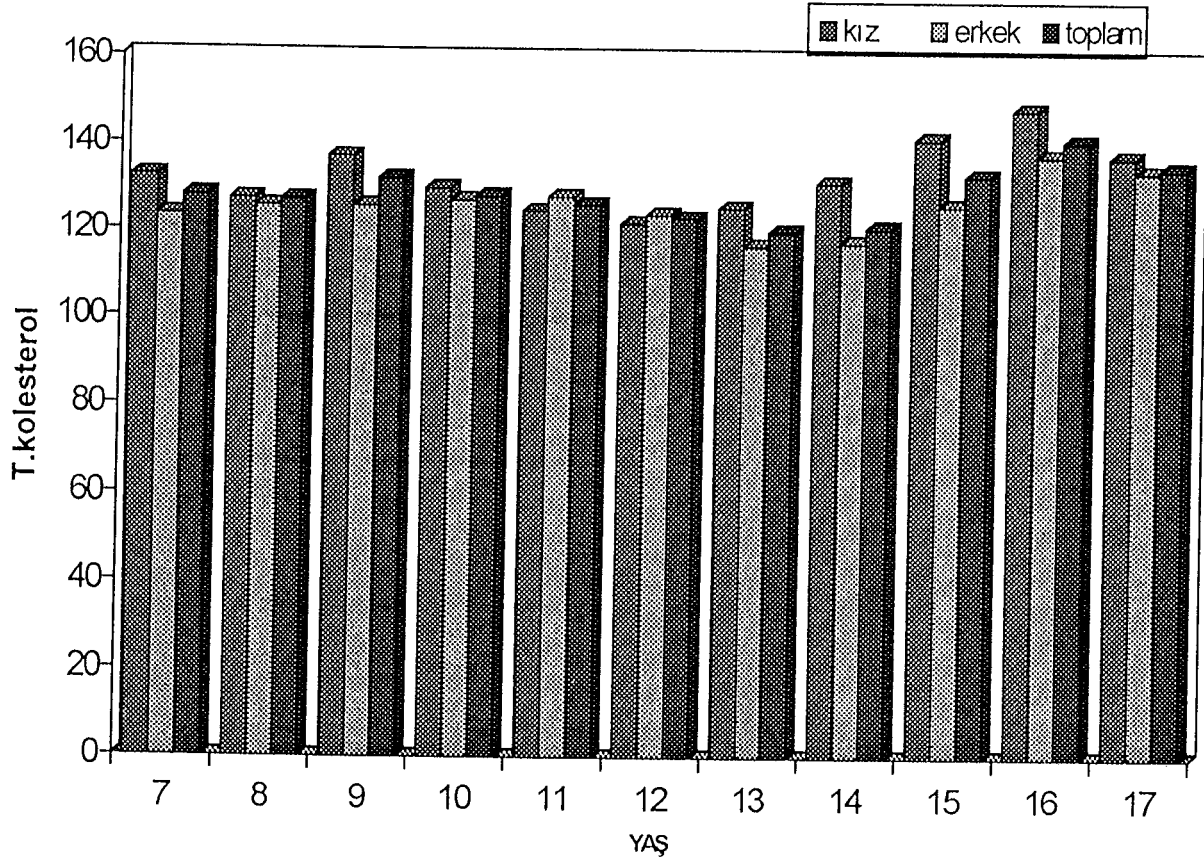
Plazma Total Kolesterol (PTK) ölçümünü yaptığımız 1795 öğrencinin yaşları 7-17 arasında olup yaş ortalaması 10.9 ± 2 idi. Erkek öğrencilerin sayısı 1017 (%56), yaş ortalaması 11.2 ± 3 , kız öğrencilerin sayısı 778 (%44) yaş ortalaması ise 10.5 ± 2.1 'di. Her iki cins ve yaş gruplarına ait ortalama plazma total kolesterol değerleri Tablo 10'da ve Şekil 8'de gösterilmiştir. Öğrencilerin ortalama PTK düzeyi 128 ± 29 mg/dl olup, kız çocuklarında ortalama PTK düzeyi 130.6 ± 29 mg/dl, erkek çocuklarında ise 126 ± 28.7 mg/dl olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirme sonucunda ise iki cins arasında PTK ortalamaları farkının önemli olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Çalışmamızda en yüksek total plazma kolesterol seviyelerini kız çocuklarında 9 ve 10 yaşlarında, erkek çocuklarında ise 10 ve 11 yaşlarında tespit ettik. İnceleme grubunda, kız çocukları daha yüksek ortalamaya sahipti ve bu fark en belirgin olarak 15-17 yaş grubunda bulundu ($p<0.05$).

Çalışmada, 170mg/dl ve üzerindeki kolesterol seviyelerini hiperkolesterolemi olarak değerlendirdik. Buna göre çalışmamızda hiperkolesterolemi prevalansını %8 (145 öğrenci) olarak saptadık. Kolesterol düzeyi yüksek olan çocukların %4.3'ü (77 öğrenci) kız, %3.7'si (68 öğrenci) erkekti. Ayrıca öğrencilerin %2.1'inde (38 öğrenci) ortalama total kolesterol değerleri 200mg/dl üzerinde bulundu. Bunların ise %0.8'i (15 öğrenci) erkek, %1.3'ü (23 öğrenci) kız öğrencilerden oluşmaktaydı. İnceleme yaptığımız çocukların %92'si (1650 öğrenci) normal kolesterol seviyesine (<170 mg/dl) sahipti.

Tablo 10. Yaş ve cinsiyete göre ortalama Total Kolesterol Değerleri

YAŞ	ERKEK		KIZ		TOPLAM	
	N	Ortalama±SD (mg/dl)	N	Ortalama±SD (mg/dl)	N	Ort±SD
7	127	123.4±26.1	100	132.3±32.5	227	128±29
8	84	125.6±23.9	90	127.1±26.7	174	127±25
9	98	125.7±29.7	102	137±29.9	200	132±30
10	143	127±29	147	129.8±26.1	290	128±28
11	130	127.9±29.1	108	124.6±24.9	238	126±27
12	128	123.8±30	73	121.7±27	201	123±29
13	72	116.6±25.4	43	125.4±23.1	115	120±25
14	51	117.5±23.9	20	131.2±23.4	71	121±24
15	54	126.1±27.9	45	141.4±35.5	99	133±32
16	53	137.7±34	22	148.2±35.7	75	141±34
17	77	134.2±31.5	28	137.5±35.9	105	135±33
Toplam	1017	126±28.7	778	130.6±29	1795	128±29

Şekil 8. Plazma Total Kolesterol ortalamaları dağılımı



Kolesterol yüksekliğinin VKİ, SKB, DKB ve yaş ile ilişkisini araştırmak için öğrenciler, PTK ortalaması 170mg/dl ve üzerinde, 170mg/dl altında olmak üzere iki gruba ayrıldı (Tablo 11). Karşılaştırmalar toplam değerler arasında yapıldı. Tabloda da görüldüğü gibi iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından fark bulunmazken ($p>0.05$), VKİ, SKB ve DKB ortalamaları bakımından istatistiksel olarak önemli fark tespit ettik ($p<0.05$). Total kolesterolü yüksek olan grubun VKİ, SKB ve DKB ortalamaları kolesterolü düşük olan gruptan daha yüksekti.

Tablo.11. Plazma total kolesterol ortalaması ≥ 170 mg üzerinde ve altında olan öğrencilerin incelenen parametreler ortalamaları yönünden karşılaştırılması

	YAŞ		VKİ		SKB		DKB	
	170mg/dl ↓	170mg/dl ↑	170mg/dl ↓	170mg/dl ↑	170mg/dl ↓	170mg/dl ↑	170mg/dl ↓	170mg/dl ↑
Total Kolesterol								
KIZ	10.4	11.2	17.5	18.6	113.1	116.7	71	73.9
ERKEK	11.2	11.4	17.9	19	113.4	114.4	70.8	72.3
Toplam	10.9	11.3	17.7	18.6	113.4	115.6	70.9	73.3
p değeri	>0.05		<0.05		<0.05		<0.05	

Araştırmamızda bulunan her iki cins ve yaş gruplarına ait ortalama VKİ, SKB, DKB, PTK ortalama değerleri Tablo 12 'de toplu halde gösterilmiştir.

Tablo 12. Incelenen parametrelere ait araştırma sonuçları

	ERKEK		KIZ		TOPLAM	
	N	ORT±SD	N	ORT±SD	N	ORT±SD
YAŞ	1,126	11.2±3.1	887	10.5±2.7	2,013	10.9±2.9
SKB	1,126	113.5±12.7	887	113.4±11.2	2,013	113.4±12.1
DKB	1,126	70.6±11	887	71.3±11	2,013	70.9±11
VKİ	1,126	17.9±2.9	887	17.7±2.7	2,013	17.8±2.7
PTK	1,017	126±28.7	778	130.6±29	1,795	128±28.9

Plazma total kolesterol ölçümünün yapıldığı okullarda, sosyoekonomik düzeyin risk faktörleri üzerine etkileri incelemek için ilkokullar sosyoekonomik düzeye göre iyi, orta, kötü olmak üzere 3 gruba ayrıldı (Tablo 13).

Tablo 13. İlkokulların Sosyoekonomik Düzeyleri

Sıra No	Okullar	Sosyoekonomik Düzey
1	Mehmetçik İlkokulu	iyi
2	G.M.Kemal İlkokulu	iyi
3	A.Çelebi İlkokulu	orta
4	M.Güleç İlkokulu	kötü

Sosyoekonomik düzeyin iyi olduğu 1. ilkokulda, 304 öğrenci çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 9 ± 1 , VKİ ortalaması $17.6\pm 2.6\text{kg/m}^2$, SKB ortalaması $111\pm 11\text{mmHg}$, DKB ortalaması $74\pm 9\text{mmHg}$ ve PTK ortalaması $138.4\pm 29.9\text{mg/dl}$ olarak bulundu.

Tüm okullarda tespit ettiğimiz sonuçlar Tablo 14'te verilmiştir.

Sosyoekonomik düzeyi iyi 333 öğrencinin çalışmaya alındığı 2. ilkokulda, yaş ortalaması 9.4 ± 1.6 , VKİ ortalaması $17.5\pm 2.3\text{kg/m}^2$, SKB ortalaması $110.7\pm 10.6\text{mmHg}$, DKB ortalaması $72.6\pm 8.5\text{mmHg}$ ve PTK ortalaması ise $131.8\pm 26.5\text{mg/dl}$ 'ydi .

Tablo 14. İncelenen parametrelerin okullara göre ortalama değerleri (PTK: plazma total kolesterol, VKİ: vücut kitle indeksi, SKB, DKB: sistolik ve diastolik kan basıncı, n=1795)

	Mehmetçik İlkokulu	G.M.Kemal İlkokulu	A.Çelebi İlkokulu	M.Güleç İlkokulu	Gazi Ortaokulu	19 Mayıs Lisesi
N	304	333	330	376	330	262
Yaş	9 ± 1	9.4 ± 1.6	9.5 ± 1.4	9 ± 1.7	12.8 ± 1.1	15.9 ± 1.3
PTK	138.4 ± 30	131.8 ± 26.5	130.1 ± 27	115.4 ± 23.5	121.1 ± 27.8	135 ± 37.7
VKI	17.6 ± 2.6	17.5 ± 2.3	16.9 ± 1.9	16.3 ± 1.7	18.6 ± 2.3	20.3 ± 2.9
SKB	111 ± 11	110.7 ± 10.6	114.3 ± 10	110.7 ± 14	115.2 ± 1.9	119.1 ± 13.6
DKB	74 ± 9	72.6 ± 8.5	71.9 ± 12.1	65.3 ± 14.7	73.9 ± 10	70 ± 9.6

Orta seviyede sosyoekonomik düzeye sahip 3. ilkokulda çalışmaya 330 öğrenci alındı. Bu öğrencilerin yaş ortalaması 9.5 ± 1.4 , VKİ ortalaması 16.9 ± 1.9 kg/m^2 , SKB ortalaması 114.3 ± 10 mmHg, DKB ortalaması 71.9 ± 12.1 mmHg, PTK ortalaması 130.1 ± 26.9 mg/dl olarak bulundu.

Sosyoekonomik düzeyi kötü 4. ilkokulda 376 öğrenci incelendi. Öğrencilerin yaş ortalamasını 9 ± 1.7 , VKİ ortalamasını 16.3 ± 1.7 kg/m^2 , SKB ortalamasını 110.7 ± 14 mmHg ve DKB ortalamasını 65.3 ± 14.7 mmHg olarak saptadık. Plazma total kolesterol ortalamasını ise 115.4 ± 23.5 mg/dl bulduk.

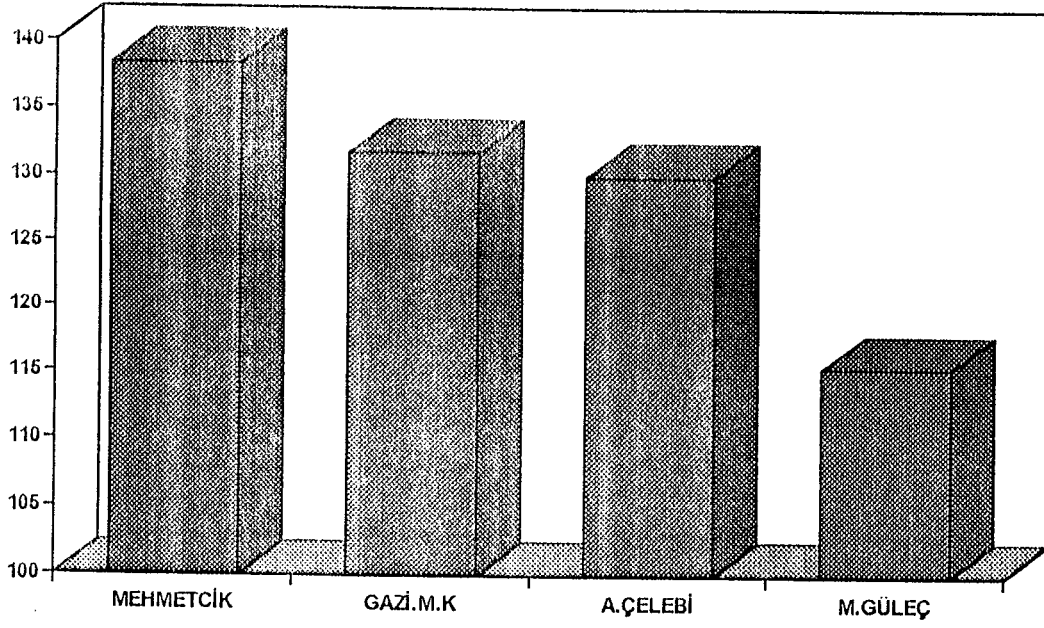
İlkokul öğrencilerine ait sosyoekonomik düzeyi farklı ilkokullarda tespit ettiğimiz ortalama PTK değerleri dağılımı Şekil 9'da, PTK, yaş, VKİ dağılımları ise Şekil 10'da gösterildi.

Her düzeyden öğrencilerin devam ettiği bir ortaokulda çalışmaya 340 öğrenci alındı. Yaş ortalaması 12.8 ± 1.1 yıl olan okulda, VKİ ortalamasını 18.6 ± 2.8 kg/m^2 , SKB ortalamasını 115.2 ± 11.9 mmHg, DKB ortalamasını 73 ± 9 mmHg, PTK ortalamasını ise 121.1 ± 27.8 mg/dl tespit ettik.

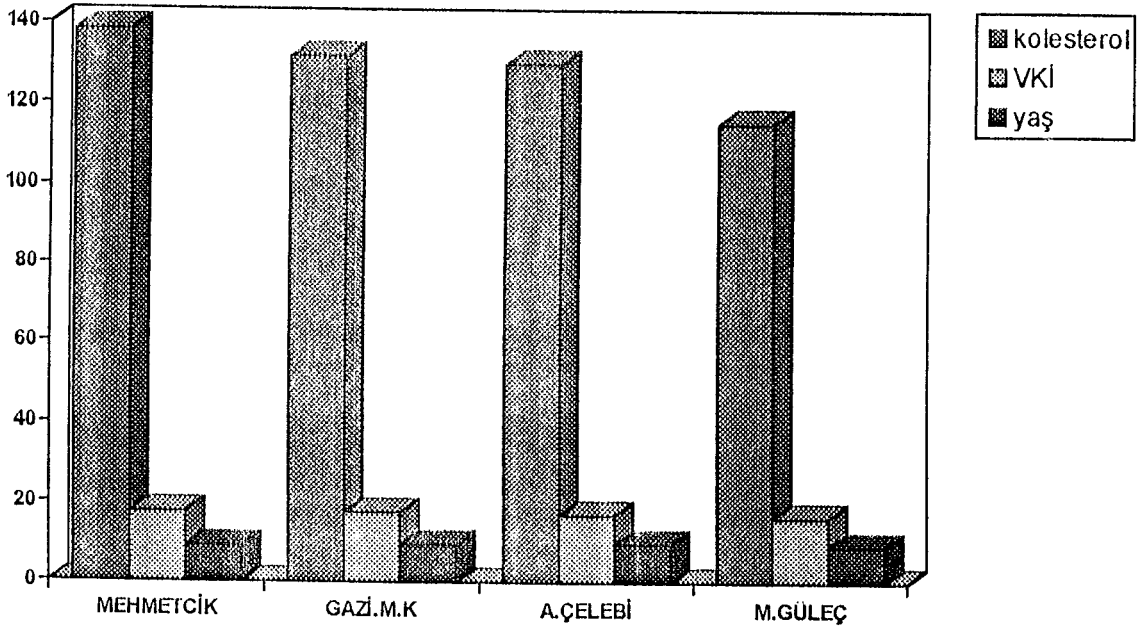
Yine farklı sosyoekonomik düzeyden öğrencilerin devam ettiği ve 330 öğrencinin çalışmaya alındığı bir lisede, yaş ortalaması 15.9 ± 1.3 , VKİ ortalaması 20.3 ± 2.9 kg/m^2 , SKB ortalaması 119.1 ± 13.6 mmHg, DKB ortalaması 70 ± 9.6 mmHg, PTK ortalaması ise 135 ± 37.7 mg/dl olarak bulundu.

İncelemenin yapıldığı 2014 öğrencide, her iki cinste, yaş ile VKİ, SKB ve DKB arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r:0.47, r:0.30, r:0.16$) yine VKİ ile SKB ve DKB arasında da pozitif korelasyon (sırasıyla $r:0.27, r:0.10$) saptadık (Tablo 15). Korelasyon katsayılarının önemlilik testinde istatistiksel olarak önemli oldukları tespit edildi ($p < 0.05$). Kolesterol ölçümünün yapıldığı 1795 öğrencide, plazma total kolesterolü

ŞEKİL 9. İlkokulların Total Kolesterol Dağılımları



ŞEKİL 10. İlkokul Öğrencilerinin Ortalama Yaş, VKİ ve Kolesterol Dağılımları



ile yaş, VKİ, SKB ve DKB arasında istatistiksel olarak önemli pozitif korelasyon tespit ettik (sırasıyla r:0.05, r:0.14,r:0.07,r:0.11, $p<0.05$,Tablo 16).

Tablo 15. Yaş ve VKİ ile diğer parametrelerin korelasyon analizi sonuçları(n=2013)

		Vücut Kitle İndeksi	Sistolik Kan Basıncı	Diastolik Kan Basıncı
YAŞ	K	r:0.49	r:0.22	r:0.16
	E	r:0.46	r:0.33	r:0.16
	T	r:0.47	r:0.30	r:0.16
VKİ	K		r:0.21	r:0.15
	E		r:0.32	r:0.18
	T		r:0.27	r:0.10

Tablo 16. Total Kolesterol ile diğer parametrelerin korelasyon analizi (n=1795)

		Yaş	Vücut Kitle İndeksi	Sistolik Kan Basıncı	Diastolik Kan Basıncı
Plazma Total Kolesterol	K	r:0.05	r:0.14	r:0.07	r:0.11
	E	r:0.06	r:0.15	r:0.08	r:0.06
	T	r:0.05	r:0.14	r:0.07	r:0.11

K:kız E:erkek T:toplam

Sosyoekonomik düzeyi farklı ilkokullarda, VKİ ve PTK ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak incelendiğinde; sosyoekonomik düzeyin iyi olduğu 1. ve 2. ilkokul öğrencileri arasında, VKİ ortalamaları farkı istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 17). Diğer yandan sosyoekonomik düzeyin iyi olduğu 1. ilkokul ile sosyoekonomik düzeyin kötü olduğu 4. ilkokul öğrencileri arasında, VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.01$, Tablo 17).

Çalışmada, sosyoekonomik düzeyi iyi olan 2.ve orta olan 3. ilkokul ile sosyoekonomik düzeyin kötü olduğu 4. ilkokul öğrencileri arasında, VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli fark tespit edildi ($p<0.01$, Tablo 17).

Total kolesterol ortalamaları incelendiğinde ise sosyoekonomik düzeyin iyi olduğu 1. ilkokul ile orta derecede olduğu 3. ve kötü olduğu 4. ilkokul öğrencileri

arasında, PTK ortalamaları farkı istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.01$, Tablo 17). Yine sosyoekonomik düzeyin iyi olduğu 2.ve orta olduğu 3.ilkokul öğrencileri arasındaki PTK ortalamaları farkı da istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.01$, Tablo 17). Diğer taraftan sosyoekonomik düzeyi orta 3.ve kötü 4.ilkokul öğrencileri arasında da total kolesterol ortalamaları arasında, istatistiksel olarak önemli fark tespit edildi ($p < 0.01$, Tablo 17).

Tablo 17. Sosyoekonomik düzeyi farklı ilkokul öğrencilerinin PTK ve VKI ortalamaları arasında önemlilik test sonuçları

	Mehmetçik	Gazi M. K.	A. Çelebi	M. Güleç
Mehmetçik		$>0.05^*$	$<0.01^{**}$	$<0.01^*$
Gazi M. K			$<0.01^*$ $<0.01^{**}$	$<0.01^*$
A. Çelebi				$<0.01^{**}$
M. Güleç				

*VKI, **PTK için p değeri

Özetle, kız öğrenciler erkek öğrencilerden daha yüksek plazma total kolesterol değerlerine keza sosyoekonomik düzeyi iyi okulların öğrencileri de daha yüksek plazma total kolesterol ortalaması ve daha yüksek vücut kitle indeksine sahiptiler.

TARTIŞMA

Aterosklerozis ve aterosklerotik kalp hastalığı erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında yer almaktadır. Önceleri, komplikasyonlarının geç yaşta ortaya çıkması nedeniyle erişkin hastalığı olarak değerlendirilen aterosklerozun çocukluk çağında başladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1,2,9). Newman ve ark. (2) çocuklardaki lipid, lipoprotein düzeyleri ve kan basıncı ile koroner damarlardaki yağlı çizgi ve fibröz plak ilişkisini değerlendiren çalışmalarında, aterosklerozisin çocuklukta başladığını ortaya koymuş, KAH'nın önlenmesi çalışmalarının bu yaş grubunda başlatılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu yöndeki çalışmalar son 10-15 yıl içinde çocukluk çağında aterosklerotik risk faktörlerinin ortaya çıkarılması yaklaşımını öne çıkarmış ve tarama çalışmalarıyla yüksek riskli çocukların erken tanınması ve koruyucu önlemlerin alınması imkanını getirmiştir .

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar sonucunda KAH gelişimini etkileyen bir çok risk faktörü (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, obezite v.b) tanımlanmıştır (2, 8,22,23,25,27,29,58,86,87,91). Arterosklerotik lezyonların lipid içeriğiyle serum lipid içeriğinin benzer olduğunun gösterilmesi, lipidden zengin gıdalarla beslenen toplumlarda ateroskleroz sıklığının yüksek olması, deneysel olarak hiperkolesterolemi ile ateroskleroz oluşturulabilmesi ve kolesterolün kesilmesi ile lezyonların ilerlemesinin engellenmesi hatta geriletilebilmesi neticesinde, ateroskleroz oluşumunda lipidlerin oldukça önemli olduğu kanıtlanmıştır (24,52,87,91,92,93) .

1992'De yapılan son ANCEP pediatri panelinde (116), ateroskleroz veya öncü lezyonlarının erken yaşta başladığına dair deliller gözden geçirilerek, erken yaşta yüksek kolesterol seviyesinin erişkin yaşta ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı, beslenme düzeni ve genetik özelliklerin kan kolesterol seviyesi ve KAH riskini

etkilediği belirtilerek 20 yaş üzeri tüm bireylerde, 2-19 yaş arası çocuklar için ise selektif kolesterol taraması önerilmiştir. Bu doğrultuda KAH tedavisinin yanısıra önlenmesine yönelik çalışmalar hızlanmış, önemli bir alanı da koruyucu hekimlik olan pediatristleri yüksek riskli çocukları saptamaya yöneltmiştir. Ancak, selektif kolesterol taramasının (ailelerinde, erken KAH veya hiperkolesteterolemi bulunan çocuklar) hiperkolesterolemili çocukların tümünü tespit etmede yetersiz kalacağı bu yüzden kolesterol taramasının tüm çocuklarda yapılması gerektiği görüşünü destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (3,28, 56,109,114).

Ülkemizdeki verilerin ve bireylere ait sağlık bilgilerini içeren kayıtların yetersizliği dikkate alındığında, ANCEP önerisinde olduğu gibi riskli popülasyonun tespiti ve buna yönelik selektif kolesterol taramasının oldukça zor olduğu açıktır. Bu nedenle, hem erişkinlerde hem de çocuklarda yapılacak kapsamlı tarama çalışmaları, bu konuya ışık tutup, zamanla bu konuda ne türlü bir tarama politikasının belirleneceğine yardımcı olacaktır. İşte bizim çalışmamız da ülkemizdeki bu yönde yapılan en kapsamlı çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bu tür tarama çalışmalarında en uygun örnekler okul çağı çocukları olmaktadır. Biz de çalışmamıza, ilimizin sosyo-ekonomik düzeyi farklı öğrenci kesiminin yer aldığı değişik okullarını dahil ederek, sağlıklı bir tarama yapmayı amaçladık.

Koroner arter hastalığı risk faktörleri taraması için, kolesterol ve lipoprotein ölçümlerini içeren çalışmalar yapılmıştır (108,111,120,123). Bir çok çalışmada ise sadece total kolesterol ölçümü yapılmış ve risk faktörleri taraması için yeterli bir parametre olabileceği kabul edilmiştir (110,121,122,124,125). Bizim çalışmamızda, plazma total kolesterol değerlendirilmesi yapıldı. Anket formlarında ailede hastalık (erken miyokard infarktüsü, diabet, hiperlipidemi gibi) varlığı ile ilgili bilgiler sorulmasına rağmen, cevapların yetersiz ve sağlıksız bulunması sonucu, değerlendirmeye

alınmadı. Keza, beslenme alışkanlıklarının tespitine yönelik sorulara verilen cevapların yetersizliği ve değerlendirme de uzun çalışma gerektirdiğinden, bunun için yeterli zaman bulunmadığından bu durum değerlendirilmedi.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini, bireyin belirli niteliklerine bağlayan yeterli kanıtlar bulunmaktadır. Ancak Türkiye'de henüz bu risklere ve KAH sıklığına ilişkin güvenilir veriler saptanmamıştır. Son yıllarda bu konuda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığını belirlemek amacıyla 3689 kişiyi kapsayan Onat ve ark.(8) çalışmasında, KAH prevalansı %3.8 (erkeklerde %4.1, kadınlarda %3.8) bulunmuştur.

Araştırmalarda 2-19 yaş arası çocuklarda total kolesterol miktarlarının çok değişmediği gözlenmiştir (116,). Biz de bir çok çalışmada olduğu gibi çalışmamızı adolesan dönemi değişikliklerini de yansıtabilmek amacıyla boy, ağırlık, kan basıncı gibi ölçümleri 6-19, kolesterol ölçümünü ise 7-17 yaş arası okul çağı çocuklarda yaptık.

Vücutta aşırı yağ depolanması olarak ifade edilen obezite, gelişmiş ülkelerin çocukluk dönemi beslenme sorunlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (126). Obezite KAH risk faktörü olarak bir çok çalışmada çocuklarda ve erişkinlerde incelenmiştir (8,23,28,109,110,111,127). Deri kalınlığının ölçümü ve VKİ obeziteyi belirlemek için kullanılan yöntemlerdir. Deri kalınlığı ölçümü ve değerlendirmesi güçlük arzeden bir yöntem olduğundan biz de bu konuda diğer bir çok çalışma da olduğu gibi obezitenin tayini için VKİ'ni belirledik. (8,23,109,110,127). Araştırmalarda VKİ ile deri kalınlığı arasında yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur ve VKİ'nin obezite için iyi bir gösterge olduğu ifade edilmiştir (111,127).

Framingham çalışmasında (107) obezite bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve KAH'nın primer önlenmesinde obeziteye müdahelenin gerekliliği üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda, VKİ ortalamasını erkeklerde 17.9kg/m^2 ,kızlarda 17.8kg/m^2 tespit ettik. VKİ ortalaması kız ve erkeklerde benzerdi ($p>0.05$). Ortalama VKİ değerlerimiz aynı yaş grupları için Güneşer ve ark. (120) değerleriyle benzer, bir Afrika ülkesi olan Gana (128) için bildirilen değerlerden 2.3kg/m^2 daha yüksekti. Çalışmamızda yaşla beraber VKİ ortalaması artışı diğer çalışmalarda olduğu gibiydi. Onat ve ark.(8) Türkiye genelinde, VKİ'ni yetişkin kadınlarda 27.7kg/m^2 , erkeklerde ise 25.4kg/m^2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada erkeklerin %9'unun, kadınların %27.7'sinin obez olduğu saptanmış, Türk kadınlarında obezitenin ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, obezite prevalansını tüm çocuklarda %2.2, erkeklerde %1.6, kızlarda %0.6 olarak bulduk. Obezite sıklığı batılı toplumlar için daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (3,28). Nitekim obezite sıklığı, Muscatin çalışmasında (28) %5-8, Boreham ve ark.(3) çalışmasında %18-34, Berlin çalışmasında (121) %21 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan Giray ve ark. (129) çalışmasında (10-17 yaş arası çocuklarda) obezite prevalansını erkeklerde %2.6, kızlarda %6.7 olarak tespit etmişler ve obezite sıklığını sosyoekonomik düzeyin, anne-babanın eğitim düzeyinin, obez anne ve kardeş varlığının etkilediğini bildirmişlerdir. Gariboğlu ve ark.(130) 3-6 yaş çocuklarda obezite sıklığını %14 saptamış ve bunda aşırı kalori alımı ile babanın ağırlığının etkili faktörler olduğunu gözlemişlerdir. Bulduğumuz değerler, batılı toplumdaki benzeri çalışmalarda saptanan prevalans oranlarından daha düşüktür. Obezite, sıklıkla adipozitlerin çoğalma yeteneğinde olduğu yaşamın erken döneminde kazanılır ve ileri yaşlarda da süregen olma eğilimindedir (126). Genetik faktörlerin dışında,

araştırmamızda obezite sıklığının diğer çalışmalardan düşük olması, yöremizde erken çocukluk döneminde yetersiz kalori alınmasına bağlanabilir kanısındayız.

Obezitenin, yanlış beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olduğu, gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik düzeyi düşük çevrelerde, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde ise sosyoekonomik düzeyi yüksek kesimde daha sık gözleendiği bilinmektedir (126,129). Giray ve ark.(129) çalışmasında, obezite sıklığı sosyoekonomik düzeyi yüksek olan okul çocuklarında (%6.3), sosyoekonomik düzeyi düşük olan çocuklardan (%3.2) daha yüksek bulunmuştur. Bizim bulduğumuz sonuçlar bu görüşü destekler nitelikteydi. Sosyoekonomik düzeyi iyi olan okullarda öğrencilerin VKİ ortalamaları, sosyoekonomik düzeyi kötü olan okulların öğrencilerin VKİ ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.01$). Bu bilgiler, beslenmenin obezite gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Obezite ile hipertansiyon ve kolesterol yüksekliği arasında bir çok araştırmada pozitif ilişkinin varlığı gösterilmiştir (23,59,108,109,120,127). Resnicow ve arkadaşları (110), yaşları 5-18 arasında değişen 11389 kişiyi kapsayan okul çalışmalarında, VKİ ile plazma total kolesterolü (PTK) arasında istatistiksel açıdan önemli, lineer olmayan bir ilişki göstermişlerdir. Yaşları 18-30 arasında olan 5111 kişilik CARDIA (23) çalışmasında ise VKİ ile PTK'ü arasında her iki cinste de pozitif önemli ilişki bulunmuş olup, yaşamın erken dönemlerinde ağırlık kontrolünün kardiyovasküler hastalık risk gelişiminden korunmada en etkili vasıta olabileceği ileri sürülmüştür. Endo ve ark. (131) 5-12 yaş arası çocuklarda obezite artışı ile aterojenik lipoproteinlerin artışının birlikte olduğunu kalori alımının kısıtlanması ve egzersizle kilo verilmesinin kolesterolü düşürdüğünü gözlenmiştir.

Obez çocuklarda hipertansiyon sıklığı da obez olmayanlara göre daha yüksek bulunmaktadır (120,132,133,134). Güneşer ve ark.(120), 9,12,15 yaş grubunda 640

çocukta, VKİ ile her iki cinste SKB ve DKB arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar literatürde bildirilen sonuçlara benzerlik gösteriyordu. Biz VKİ ile yaş, SKB, DKB ve PTK arasında önemli pozitif korelasyon (sırasıyla r:0.47, r:0.27, r:0.10, r:0.14) tespit ettik. En yüksek korelasyonu VKİ ile yaş arasında bulurken, VKİ ile SKB, DKB, PTK arasında erkeklerde kızlardan daha yüksek korelasyon gözledik.

Hipertansiyon, majör bir KAH risk faktörü olarak çeşitli çalışmalarda incelenmiş ve diğer risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır (3,8,55,120,121,134). Framingham çalışmasında (27), majör bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, yüksek kan basıncı değerlerinin yüksek total kolesterol ile birlikte bulunduğu gözlenmiştir. Çocuk ve yetişkinlerde yapılan otopsi çalışmalarında, koroner aterosklerozun yüksek kan basıncı ile korelasyonu tespit edilmiş, ve KAH önleme çalışmalarının yaşamın erken döneminde başlaması gerektiği öne sürülmüştür (2,25).

Çocuklarda, hipertansiyon sıklığı %1.4-11 arasında bildirilmektedir (120). Güneşer ve ark. (120), hipertansiyon sıklığını SKB için %2.1, DKB için %8.1 bulmuşlardır. Berlin'de yapılan bir çalışmada, 7-22 yaş arasında hipertansiyon sıklığı %11 olarak saptanmıştır (121). 4829 Kişinin incelendiği Muscatin çalışmasında (28) ise, 6-18 yaş çocuklar için sistolik ve diastolik hipertansiyon %4.4, sistolik hipertansiyon %8.9, diastolik hipertansiyon %12.2 sıklıkta tespit edilmiştir. Biz, sistolik ve diastolik hipertansiyon prevalansını %4.3 bulduk. Çalışmamızda sistolik hipertansiyon prevalansı %9.7, diastolik hipertansiyon prevalansı ise %14.6 idi. Aldığımız sonuçlar yaş gruplarımızın benzer olduğu Muscatin sonuçlarıyla uyumluydu. Hipertansiyon sınırı belirlenirken farklı kriterlerin alınması prevalans sonuçlarının da farklı olmasına neden olmaktadır. Biz çalışmamızda, hipertansiyon için her yaş ve cinse ait 95.persantilin üzerindeki değerleri kabul ederken, Güneşer ve arkadaşlarının ,

çalışmasında, yaş ve cins gözetmeksizin 140/90mmHg üzerindeki değerleri kabul etmişlerdir. Türkiye genelinde ise Onat ve ark. (8), erişkinlerde hipertansiyon prevalansını erkeklerde %7.8 kadınlarda %14 bulmuşlardır.

Çalışmamızda bulunan ortalama SKB ve DKB değerleri diğer yayınlarda bildirilen değerlere benzemektedir (28,120,135). Araştırmalarda kız ve erkekler arasında kan basıncı farklılığı bulunmamıştır (135,136). Biz de iki cins arasında, sistolik ve diastolik kan basıncı farklılığı saptamadık ($p>0.05$). Genç erişkin dönemi süresince, toplumlar arasında farklı seyir izlemekle beraber, yaş artışı ile kan basıncı da artmaktadır (57,60). Yaş ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında bulduğumuz pozitif korelasyon (sırasıyla $r:0.30$, $r:0.16$) bu görüşü destekler nitelikteydi.

Hipertansiyon ile obezite ve kolesterol yüksekliği arasında pozitif ilişki bulunmaktadır (27,131,134). Dusek ve ark.(131) yaptıkları prospektif çalışmada, juvenil hipertansiflerin normotansiflere göre daha sık KAH'na yakalandığını daha obez ve daha yüksek kolesterol seviyelerine sahip oldukları gözlenmiş ve hipertansiyonun , risk faktörü olarak erken tespiti ve tedavisinin gerektiği belirtilmiştir. Yine Framingham çalışmasında, kan basıncı ve serum kolesterolü arasında pozitif korelasyon ($r:0.12$) gösterilmiştir (27). Biz de çalışmamızda hipertansiyonla obezite ve hiperkolesterolemi ilişkisini gösteren sonuçlar elde ettik. Şöyle ki; hem SKB ve DKB ile VKİ ortalamaları arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r:0.27$, $r:0.10$), hem de PTK ortalamaları arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $r:0.07$, $r:0.11$) saptadık.

Hipertansif çocuklar erişkin yaşlarında da hipertansif olma eğilimindedir. Muscatin çalışmasında (54), 90.persantilin üzerinde kan basıncı değerlerine sahip çocukların, erişkin olduklarında kan basıncı normal olanlara oranla SKB için 3 kat, DKB için ise 2 kat daha fazla hipertansif olma riski taşıdıkları gösterilmiştir.

Clarke ve ark. (56), 8909 okul çocuğunda kan basıncı ile ilgili takip çalışmaları

sonucunda, çocuklarda her iki kan basıncının da çok değişken olduğunu gözlemişlerdir. Bu yüzden çocuklarda persistant hipertansiyon tanısını koyabilmek için tekrarlanan ölçümleri içeren çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (137). Amerikan Pediatri Akademisi tarafından 3-20 yaş arasındaki bireyler için her yıl kan basıncı ölçümleri önerilmiştir (60). Ayrıca hipertansiyonlu çocukların izlenmesi ve diğer risk faktörleri açısından da araştırılması gerekmektedir.

Bir çok epidemiyolojik çalışma, yüksek plazma total kolesterol düzeyinin majör bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (2,22,25,27,28,29,87,100,121,122,123, 138,-139). Çocukluk çağındaki kolesterol seviyesiyle daha sonra kardiyovasküler hastalık gelişmesi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır (85,114). Klag ve ark.(85) yaklaşık 30.5 yıl süren prospektif çalışmaları sonucunda, erişkin çağın başında ölçülen serum kolesterol düzeyleri ve daha sonraki KAH insidansı ve kardiyovasküler ölüm arasında, diğer risk faktörlerinden bağımsız ve kuvvetli bir ilişki bulmuşlar, artan kolesterol düzeyiyle orantılı olarak KAH insidansı ve kardiyovasküler ölüm oranının da arttığını göstermişlerdir. Çocuk ve genç yetişkinlerin otopsilerinde, çocuklukta yağlı çizgilerle koroner arterlerdeki ilerlemiş plak lezyonların bağlantılı olduğu ve erken vasküler lezyonların miktarı ile çocuklukta total kolesterol ve LDL-kolesterol miktarı arasında pozitif ilişki varlığı saptanmıştır (2,9,24,123,139). Familial hiperkolesterolemili çocuklar çok yüksek total kolesterol seviyesine sahiptirler ve bunlarda erken KAH insidansının yüksek bulunması kolesterol ile ateroskleroz ilişkisini desteklemektedir (36,76,88). Prospektif çalışmalarda, yüksek serum kolesterol konsantrasyonuna sahip çocukların, daha ileri yaşta da yüksek kolesterol seviyesine sahip olma olasılıklarının yüksek olduğu gözlenmiştir (54,56,67,140).

Biz hiperkolesterolemi prevalansını, kolesterol ile diğer risk faktörleri ve sosyo ekonomik düzey ilişkisini araştırdık. Türkiye'de çocuk popülasyonunun kendine özgü

normal serum veya plazma total kolesterol değerlerinin saptanması için yapılan çalışmalar sınırlıdır (120,141,142,143). Yapılan çalışmalarda genellikle KAH risk etkeni taşıyan gruplar incelenmiş olup beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik düzeylere ilişkin özellikler üzerinde durulmamıştır (31,41).

Tablo 18'de çalışmamıza ait ortalama plazma kolesterol değerinin, ülkemizde ve diğer ülkelerde sağlıklı çocuklarda yapılan çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 18. Çalışmamıza ait ortalama plazma total kolesterol değeri ile diğer çalışmalara ait ortalama değerlerin karşılaştırılması

Çalışma	Sayı	Yaş Grubu	T.Kolesterol (mg/dl)
Çalışmamız	1,795	7-17	128 (133.7*)
Tümerdem (141)	178	7-11	133
İşbilir ve ark. (143)	502	4-13	145
Güneşer ve ark.(120)	640	9,12,15	159
Çakır ve ark. (31)	100	2-20	148.1
Bogalusa (144)	3,446	5-14	162
Muscatine (28)	4,829	6-18	182
Morrison ve ark.(149)	6,775	6-17	159

*çalışmamıza ait serum değeri

Daha önce de belirtildiği üzere biz çalışmamızda plazma kolesterol değerlerini ölçtük. Serum değerleri plazma değerlerinden yaklaşık %4.5 daha yüksektir.

Çalışmamızda, 7-17 yaş arası tüm okul çocuklarında PTK ortalama değerini 128 (serum:133.7) mg/dl, kız çocuklarda 130.6 (serum:136.4) mg/dl, erkek çocuklarda 126 (serum:131.6) mg/dl bulduk. Ortalama PTK değeri sosyoekonomik düzeyi iyi olan ilkokul öğrencilerinde 138.4 (serum:144.6) mg/dl, sosyoekonomik düzeyi kötü olan ilkokul öğrencilerinde ise 115.4 (serum:120.5) mg/dl olarak saptadık. Plazma total kolesterol ortalamalarını kızlarda erkek öğrencilerden anlamlı olarak yüksek

($p<0.05$), sosyoekonomik düzeyi kötü olan ilkokul öğrencilerinin ortalamalarını da sosyoekonomik iyi yüksek olan ilkokul öğrencilerinin ortalamalarından anlamlı olarak düşük bulduk ($p<0.05$). Ortalama serum total kolesterol değeri, A.B.D'de yapılan, Bogalusa çalışması (144) sonuçlarından (162mg/dl) ve Muscatin çalışması sonuçlarından (182mg/dl) düşüktü (28). Finlandiya, İtalya ve Hollanda için bildirilen ortalama serum total kolesterol değerleri de bizim ortalamalarımızdan yüksekti (47).

Ülkemiz çocukları için plazma veya serum total kolesterolün normal değerleri bilinmemektedir. Ancak çocuklar için normal total kolesterol değerlerini, ebeveynleri erken KAH olan çocuklarda kolesterol değerlerini ve beslenme ile kolesterol ilişkisini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır (31,41,141,142,143).

İşibilir ve ark.(143) İzmir'de yaptıkları çalışmada, 4-13 yaş arası sağlıklı çocuklarda serum kolesterol seviyesini 145mg/dl bulmuşlardır. Tümerdem ve ark. (141) Erzurum'da 7-11 yaş arası çocuklarda serum total kolesterol değerini 133 mg/dl tespit etmişlerdir ve kolesterol düşüklüğünü beslenmenin genel olarak yetersiz olmasına bağlamışlardır. Ankara'da yapılan, Çakır ve arkadaşlarının (31) çalışmalarında 2-20 yaş arası çocuklarda serum total kolesterol değeri 146.8mg/dl bulunmuştur. Atılğan ve ark.(41) İstanbul'da yaptıkları araştırmada ise pozitif aile hikayesi olan çocuklarda (160.5mg/dl), kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek değerler (145.6mg/dl) tespit etmişlerdir. Ancak Adana'da yapılan Güneşer ve ark. (120) çalışmasında 9,12,15 yaş grubu çocuklarda daha yüksek serum total kolesterol değeri (159.5mg/dl) saptanmıştır.

Çalışmamızdaki kolesterol değerleri, ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarla benzerlik ve farklılıklar gösterirken, batı ülkelerinde bildirilen referans değerlerle karşılaştırıldığında, daha düşük bulunmuştur. Ancak ülkemizde yapılan çalışmaların denek sayıları diğer ülkelerdeki çalışmalardan çok düşüktür. Bizim çalışmamız, bu

konuda yapılmış en geniş katılımın olduğu ilk çalışma olma özelliğini de taşımaktadır. Çocuklarda kolesterol düzeyleri coğrafi farklılıklar gösterebilmektedir. WHO'nun raporunda, ülkeler için en yüksek kolesterol seviyesi hayvansal protein, doymuş yağ ve kolesterol tüketiminin fazla olduğu Finlandiya için (190mg/dl), en düşük değer ise karbonhidrat tüketiminin fazla, total yağ ve hayvansal protein tüketiminin az olduğu Nijerya için (102mg/dl) bildirilmiştir (128). Okul çağı çocuklarda yapılan uluslararası çalışmaların değerlendirilmesi sonucu, toplumlar arasında %50mg'a kadar varabilen kolesterol değeri farklılıklarının olabileceği gözlenmiştir (145). Araştırmamızda bulduğumuz total kolesterol ortalaması ülkemizde bildirilen sonuçlar göz önüne alındığında, Erzurum'da bulunan ortalamalara benzerlik gösterirken, diğer şehirlerde bulunan ortalama değerlerden düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar bölgemizde beslenme yetersizliğinin diğer büyük şehirlerden daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük okul öğrencilerinin total kolesterol değerlerinin çok düşük olması genel ortalamayı düşük bulmamızı açıklayabilir. Çünkü sosyoekonomik düzeyi iyi okullarda tespit ettiğimiz serum total kolesterol ortalaması değerleri İstanbul (41), Ankara (31), İzmir (143) sonuçlarına yakın, Erzurum (141) sonuçlarından ise yüksek bulunmuştur. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan öğrencilere ait değerler ise Erzurum sonuçlarıyla benzerdir. Ancak Güneşer ve ark.larına ait (120) çalışmada, sonuçlar hem çalışmamızdan hem de Türkiye'de yapılan diğer çalışmaların ortalamalarından yüksek bulunmuştur. Bu değerlerin yüksek riskli gruptaki çocukların değerlerine ve hatta batılı ülkelerin sonuçlarına yakın olmasını, ayrıca kolesterol seviyesinin düşme eğiliminde olduğu bir yaş grubunda (9,12,15) yüksek değerler bulmalarını açıklamak zordur.

Gaziantep yöresinde total kolesterol düşüklüğü Onat ve arkadaşlarının (8) erişkinlerde yaptıkları çalışmada da gözlenmiştir. Bu çalışmada Türkiye genelinde

3689 kişi incelenmiş olup serum total kolesterol için Türkiye ortalaması 174.2mg/dl bulunmuş, Diyarbakır ve Gaziantep'i kapsayan çalışmada ise bu değer 159mg/dl bulunmuştur. Diğer bölgelerde daha yüksek ortalamalar saptanmıştır. Örneğin; Karadeniz-Marmara-Doğu Anadolu sonuçları 181-177mg/dl arasında tespit edilmiştir. Çalışmada KAH sıklığının düşüklüğü ile total kolesterol düşüklüğü ilişkili bulunmuş, kolesterolün yüksek olduğu bölgelerde KAH sıklığı da yüksek olarak gözlenmiştir. Bölgesel kolesterol düzeyi ile KAH arasındaki bu izafi paralellik, beslenme ve kolesterol konsantrasyonu ile KAH arasındaki önemli nedensel bağın, ülkemiz için de geçerli sayılabileceğini göstermektedir. Yöremizde yapılan başka bir çalışmada da sağlıklı erişkinlerde serum total kolesterol seviyesi 160.1mg/dl bulunmuştur (146). Blackburn (145), çocukluktaki 130-140mg/dl kolesterol değerinin erişkinlerdeki karşılığının 180-190mg/dl olduğunu ifade etmiştir. Türkiye ortalamasının erişkinlerde 174.2mg/dl, bizim bulduğumuz serum kolesterol ortalamasının da 133.7mg/dl olduğu dikkate alınırsa, Gaziantep yöresindeki çocuklara ait serum total kolesterol ortalamasının Türk çocuklarının ortalamasını yansıtabileceği söylenebilir.

Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (ANCEP) pediatri panelinde serum total kolesterolü 170mg/dl'nin altında olanlar normal, 170-199mg/dl arası olanlar sınırda yüksek, 200mg/dl üzerinde olanlar riskli kabul edilmiştir (116). Florida çalışmasında, 6-19 yaş arası 3249 çocukta total kolesterolü ≥ 200 mg/dl olanların oranı %18'dir (147). Bogalusa çalışmasında bu oran %9, Berlin'de yapılan bir çalışmada da %16 bulunmuştur (121,144). Ülkemizde, Güneşer ve arkadaşları ise 9,12,15 yaş grubu çocukların %14.1'inin serum total kolesterolünün 200mg/dl üzerinde olduğunu tespit etmişlerdir (120).

Çalışmamızda, hiperkolesterolemi prevalansını %8 bulduk. PTK ortalaması $\geq 200\text{mg/dl}$ olanlar ise %2.2'ydi. Endüstrileşmiş toplumlarda yapılan benzeri çalışmalarda hiperkolesterolemi oranları daha yüksektir. Fakat plazma kolesterol değerlerimizin de çok yüksek olmadığı dikkate alınır, bunun bir yansıması olarak hiperkolesterolemili çocukların oranını da düşük bulmamız doğal sayılabilir. Ayrıca plazma değerlerini serum değerleri şeklinde, düzelttiğimizde, hiperkolesterolemili çocuk sayısının çok az da olsa bir miktar artacağını belirtebiliriz. Değişik coğrafi bölgelerde yaşayan çocuklarda, çalışmaların yapılıp ülkedeki kolesterol profilinin normal ve risk değerlerinin belirlenmesine gerek duyulmaktadır.

Total kolesterol pik değerlerini, kızlarda 9-10, erkeklerde 10-12 yaşlarında tespit ettik. Çalışmamıza göre kolesterol seyri şu şekilde olmuştur; 7-10 yaş arasında ortalama kolesterol seviyesi çok az değişmekte olup, kızlarda hafifçe daha yüksek seyretmektedir. 11-13 Yaşlarında ise erkeklerde daha belirgin olmak üzere her iki cinste de düşme, 14-17 yaşlarında ise kızlarda daha belirgin olmak üzere her iki cinste de yükselme gözledik. Adölesan dönemdeki bu değişiklikler hormonal ve büyüme ile ilgili değişimlerin lipid düzeylerini etkilemesine bağlanmaktadır (148). Çocuklarda kolesterol seyri ile ilgili tespit ettiğimiz değişiklikler daha önceki çalışmalara benzer niteliktedir (56,144,149).

Türkiye'de çocuklarda total kolesterol ve diğer risk faktörleri ilişkisini araştıran çalışmalar yeterli değildir. Çalışmamızda bulduğumuz total kolesterol ile VKİ ve kan basınçları arasındaki ilişki diğer ülkelerde saptanan sonuçlara benzemektedir (23, 105,110,127). Biz PTK ile VKİ, SKB ve DKB arasında önemli pozitif korelasyon (sırasıyla $r:0.14$, $r:0.07$, $r:0.11$) bulduk. PTK ve yaş arasında ise daha düşük bir korelasyon (0.05) gözledik. Bu da çocukluk çağında yaş ile kolesterol artışı arasında

lineer bir artışın olmadığı görüşünü desteklemektedir (110). Plazma total kolesterol ortalaması yüksek (≥ 170 mg/dl) ve normal (< 170 mg/dl) çocukların karşılaştırılmasında iki grup arasında yaş ortalamaları farklı bulunmazken ($p > 0.05$), VKİ, SKB ve DKB ortalamaları bakımından önemli fark tespit ettik ($p < 0.05$). Kolesterolü yüksek olan grupta, VKİ, SKB ve DKB ortalamaları daha yüksekti. Bu sonuçlar hiperkolesterolemi, obezite ve hipertansiyon ilişkisini desteklemektedir.

Ülkemiz çocukluk çağı yaş ve cinsine özgü referans değerleri belirleyebilmek için bölgesel farklılıkları ve beslenme alışkanlıklarını da göz önüne alan geniş kapsamlı taramalara gereksinim bulunmaktadır.

Hastalığı tedavi etmeye yönelik çabalar önlemeye yönelik uygulamalardan daha az masraflı değildir. Bu yüzden gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının kazandırılması ve risk faktörlerinin oluşmasının engellenmesi için toplum genelinde hedefler belirlenip vakit geçirilmeden uygulamaya konulmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

1. Gaziantep yöresinde okul çağı çocuklarda ağırlık, boy, kan basıncı ve plazma total kolesterol değerleri incelendi. Çalışmada koroner arter hastalığı risk faktörleri olan obezite, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi sıklığı araştırıldı. Risk faktörü farklılıklarının olası nedenlerini de tespit etmek amacıyla okullar farklı sosyoekonomik ve sosyokültürel bölgelerden seçildi.

2. Yaş ile vücut kitle indeksi ortalamaları artarken, iki cins arasında ortalamalar bakımından anlamlı fark bulunmadı. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ilkokul öğrencilerinin VKİ ortalamaları, sosyoekonomik düzeyi iyi olan ilkokul öğrencilerinin ortalamalarından anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). Obezite prevalansını %2.2 olarak bulduk. Bu oran erkeklerde %1.6, kızlarda %0.6 idi.

4. Kan basıncı ortalamaları bakımından iki cins arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hipertansiyon prevalansını kızlarda %2, erkeklerde %2.3 olarak tespit ettik. Sadece sistolik kan basıncı yüksekliğini %9.7, sadece diastolik kan basıncı yüksekliğini ise %14.6 olarak bulduk. Bulduğumuz oranlar literatürde bildirilen oranlara yakındı. Farklı oranların bulunması hipertansiyon için farklı kriterlerin kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

5. Araştırmamızda plazma total kolesterol ortalamasını tüm çocuklarda 128 ± 29 mg/dl bulduk. Total kolesterol ortalamaları, kızlarda (130.6 ± 29 mg/dl) erkeklerden (126 ± 28.8 mg/dl) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Hiperkolesterolemi prevalansı %8 olarak tespit edildi. Tespit ettiğimiz plazma total kolesterol ortalamaları batılı toplumlar için bildirilen değerlerden düşüktü. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da farklı değerlerin bildirilmiş olması, Türk çocukları için referans değerleri oluşturacak, beslenme farklılıklarını da kapsayan, geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

6. Araştırmalarda bildirilen hiperkolesterolemi, obezite, hipertansiyon ilişkisi çalışmamızda da tespit edilmiştir. Total kolesterol ortalaması yüksek (≥ 170 mg/dl) olan ilkokul ğrencilerinin VKİ, SKB, DKB ortalamaları, kolesterol ortalaması düşük (< 170 mg/dl) olan öğrencilerden anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca total kolesterol ortalamaları ile VKİ, SKB ve DKB ortalamaları arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; 0.14, 0.07, 0.11).

7. Beslenme, koroner arter hastalığı risk faktörleri gelişiminde önemli bir faktördür. Beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi güçlük arzeden bir yöntem olduğundan araştırmamızın kapsamını açmaktadır. Biz okulların bulunduğu, mahalli bölge ve sosyal koşulları değerlendirerek bu çerçevede ilkokulların sosyoekonomik düzeylerini saptadık. Sosyoekonomik düzeyi kötü olan ilkokul ğrencilerinin vücut kitle indeksi, plazma total kolesterol ortalamaları, sosyoekonomik düzeyi iyi olan ilkokul ğrencilerinin ortalamalarından anlamlı olarak daha düşük bulundu. Sosyoekonomik düzeyin kötü olduğu okullarda bulduğumuz total kolesterol ortalamaları, karbonhidrat tüketiminin fazla, hayvansal yağ ve protein tüketiminin az olduğu lkeler için bildirilen ortalamalara benzerlik göstermektedir.

8. Kötü hayat tarzı alışkanlıkları çoğunlukla çocuklukta kazanılmakta ve erişkinliğe taşınmaktadır. Geniş katılımlı çalışmalarla ülkemiz çocukları için risk faktörü seviyeleri tespit edilip, sağlıklı hayat tarzı alışkanlıklarının kazanılması için hedefler belirlenip, uygulamaya konulmasıyla, başlangıcı çocukluğa dayanan KAH gelişimi engellenerek, gelecek kuşaklara daha uzun yaşama imkanı sağlanabilecektir.

ÖZET

Çalışmada, sağlıklı çocuklarda KAH risk faktörleri düzeyleri tespiti amacıyla, cins ve yaş grupları için VKİ, SKB, DKB ve PTK ortalama değerleri araştırıldı. Ayrıca sosyoekonomik düzeyin PTK ve obezite üzerine etkileri incelendi.

Yaş ortalaması 10.5 ± 2.7 (6-19) yıl olan sağlıklı 2013 (1126 erkek, 887 kız) öğrencide, kan basıncı, boy, ağırlık ölçümü yapılırken, yaş ortalaması 10.9 ± 2.5 (7-17) yıl olan 1795 öğrencide (1017 erkek, 778 kız) plazma total kolesterol ölçümü yapıldı. VKİ ortalaması kızlarda $17.7 \pm 3 \text{ kg/m}^2$, erkeklerde $17.9 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edildi. SKB ortalaması erkeklerde $113.5 \pm 12.7 \text{ mmHg}$, kızlarda $113.4 \pm 11.2 \text{ mmHg}$, DKB ortalaması ise erkeklerde $70.6 \pm 11 \text{ mmHg}$, kızlarda $71.3 \pm 11 \text{ mmHg}$ olarak saptandı. Tüm öğrencilerde PTK ortalaması $128 \pm 29 \text{ mg/dl}$, kızlarda $130.6 \pm 29.1 \text{ mg/dl}$, erkeklerde ise $126 \pm 28.8 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu. Kız öğrencilerin PTK ortalaması, erkeklerden anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Çalışmamızda obezite prevalansını %2.2, hipertansiyon prevalansını %4.3, hiperkolesterolemi prevalansını ise %8 olarak tespit ettik.

Plazma total kolesterol seviyesi yüksek olan çocukların, diğer çocuklardan daha yüksek risk faktörü seviyelerine sahip olduğunu, ayrıca sosyoekonomik düzeyin diyetle ilgili olarak obezite ve hiperkolesterolemi sıklığını etkilediğini gözledik.

Türk çocuklarında, risk faktörleri sıklığı batılı toplumlardaki kadar yüksek olmasa da; ülkemizde de erişkinlerde yapılan çalışmalarda risk faktörleri ile KAH ilişkisinin batılı toplumlardaki gibi olduğunun gösterilmesi, ülkemiz çocukları için de risk faktörleri taramasını gerektirdiği kanısındayız.

SUMMARY

In this study, the frequency of coronary artery disease (CAD) risk factors in healthy school children were investigated. For this purpose body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and total plasma cholesterol (TPC) averages for sex and age groups were measured. The effects of socio-economic status on TPC and obesity were observed.

While measuring blood pressure, height and weight of 2013 students aged 10.5 ± 2.7 years (1126 boys and 887 girls), measurement of TPC was done in 1795 students aged 10.9 ± 2.5 years (1017 boys and 778 girls). The average of BMI was $17.7 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ in girls and $17.9 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ in boys. The average values of SBP were measured $113.5 \pm 12.7 \text{ mmHg}$ in boys and $113.4 \pm 11.2 \text{ mmHg}$ in girls. The mean TPC level in all children was $128 \pm 29 \text{ mg/dl}$, $130.6 \pm 29 \text{ mg/dl}$ in girls and $126 \pm 28.8 \text{ mg/dl}$ in boys. The TPC average of girls was significantly higher than that of boys ($p < 0.05$). The prevalences were found 2.2% for obesity, 4.3% for hypertension and 8% for hypercholesterolemia.

It was observed that children with high level of total plasma cholesterol had higher risk factor than other children and the obesity and hypercholesterolemia frequencies were effected by socioeconomic status.

Although frequency of risk factors in Turkish children is not so much as those in western societies, it is necessary to conduct a research on risk factors, because the relationship between risk factors and CAD in adults in our country resembles the one found in researches which have been conducted in western societies. As a conclusion it can be said that this baseline study may contribute to the cholesterol screening policy in childhood in Turkey.

KAYNAKLAR

1. Strong J. *The naturel history of atherosclerosis in childhood. Annals New York Academy of Sciences.* 9-15, 1991.
2. Newman et al. *Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. N.Engl.J.Med.* 314. 138-143, 1986.
3. Boreham C, Savage JM, Primrose D, Cran G, Strain J. *Coronary risk factors in schoolchildren. Archives Of Disease In Childhood.* 68. 182-186, 1993.
4. Mahley RW. *Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması.* 1993.
5. Jhonson et al. *Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health And Examination Surveys.* 269. 3002-8, 1993.
6. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Jousilahti P. *Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. BMJ.* 309. 23-7, 1994.
7. Bradford R.H, Rifkind B.M. *Lowering blood cholesterol to reduce coronary heart disease risk. Clinics In Laboratory Medicine. Vol.9. No 1, 1-5, 1989.*
8. Onat A. ve ark. *Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması. Türk Kardiyoloji Dern. Arş.*19. 9-33, 1991.
9. Strong JP, Malcom GT, Newman WP, Oalman MC. *Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth. J.Am.Coll.Nutr. Jun, 11. Suppl. 51-54, 1992.*
10. Steinberg D. *Lipoproteins and Pathogenesis of Athersclerosis. Circulation* 76. (3) .508-514, 1987.
11. Steinberg D, Witztum JL. *Lipoproteins and Atherogenesis. JAMA.* 264, 3047-3052.1990.
12. Holland JA, Pritchard KA, Rogers NJ, Stemerman MG. *Atherogenic levels of lipoprotein increase endocytotic activity in cultured human endothelial cells. A.J.Pathol.* 140(3). 551-8, 1992.
13. Jessup W, Dean R. *The role of oxidative modification and antioxidants in LDL metabolism and atherosclerosis. Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine.* 139-142, 1990.
14. Sparrow CP, Doebber TW. et. al. *Low density lipoprotein is protected from oxidation and the progression of ethersclerosis is slowed in cholesterol-fed*

- rabbits by the antioxidant *N,N*-Diphenyl-Phenylenediamine. *J.Clin.Invest.* 89, 1885-91, 1992.
15. Kita T, Yokode M, Ishii K, Kume N, Nagano Y, Arai H, Hara S. The role of oxidized lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin.Exp.Pharmacol. Physiol. Suppl.* 20, 37-42, 1992.
 16. Palaoğlu Ö, Ayhan H, Türker K. Ateroskleroz: Endotel Disfonksiyonu ve Tedavi Yaklaşımları. *Doktor*, 35-40, 1994.
 17. Herttua S.Y. Biochemistry of the arterial wall in developing atherosclerosis. *Annals New York Academy Of Sciences.* 40-59, 1991.
 18. Bierman EL. Atherosclerosis and other forms of Arteriosclerosis. *Harrison's Principles of Internal Medicine 12th.edition, volume 1.* 992-1001, 1992.
 19. Turgay M. Koroner Arter Hastalıkları. 1988.
 20. Braunwald E. Heart Disease. 1135-1190, 1988.
 21. Carlson SE. Plasma cholesterol and lipoprotein levels during fetal development and Infancy. *Annals New York Academy of Sciences.* 80-89, 1991.
 22. Berger J, Reventlow C, Wynder E. Epidemiology of hypertension and hypercholesterolemia: results of a mass screening in The Framework Of "A Week in Kiel" 1988. *Soz.Praventivmed.* 35 (1). 5-11, 1990.
 23. Linda V, Horn V, Caro B, Liu K, Ruth K, McDonald A, Hilner E, Burke G, Savage P, Bragg C, Caan B, Jacobs D, Slattery M, Sidney S: Diet, body size, and plasma lipids-lipoproteins in young adults: differences by race and sex. The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study. *American Journal Of Epidemiology.* Vol 133.No 1. 9-23, 1991.
 24. Relationship of Atherosclerosis in Young Men to Serum Lipoprotein Cholesterol Concentration and Smoking. A Preliminary Report From the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA.* 264(23), 3018-3024, 1990.
 25. Okumiya N, Tanka K, Ueda K, Omea T. Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. *Am-J-Cardiol.* Jul,1. 56(1). 62-6, 1985.
 26. Summary of The Second Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel On Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

- Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. June 16. Vol 269, No 23, 3015-3023, 1993.*
27. Kottke BA. Lipid markers for atherosclerosis. *Am.J.Cardiol.* 12, 57(5). 11-17, 1986.
 28. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE. et al. Coronary heart disease risk factors in school children: The Muscatine Study. *J.Pediatr.* May. 86(5). 697-706, 1975.
 29. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD. Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA.* Nov 28, 256(20). 2835-8, 1986.
 30. Grundy SM. Cholesterol and Coronary Heart Disease. *Future Directions. JAMA.* 264, 3053-3059, 1990.
 31. Çakır S, Özme Ş, Ciliv G, Renda N. Elli yaş altında enfarktüs hikayesi olan ailelerin çocuklarında aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 34.115-120, 1991.
 32. Criqui MH, Cowan LD, Heiss G, Haskell WL, Laskarzewski PM. Frequency and clustering of nonlipid coronary risk factors in dyslipoproteinemia. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*, 73. 140-150, 1986.
 33. Ettinger WH. Lipid levels and risk of atherosclerotic coronary heart in the older person. *Medical Clinic of North America* Vol. 73, No 6, 1525-30. Nov, 1989.
 34. Christiansen C, Christiansen MS, Grande P, Transbol I. Low-risk lipoprotein pattern in post-menopausal women on sequential oestrogen/progestogen treatment. *Maturitas.* 5(3), 193-9, 1984.
 35. Sencer E. Beslenme ve Diyet. 311-330, 1991.
 36. Yanagi H, Hamaguchi H, Hirano C, Tkita H, Family study of primary hypercholesterolemia in school children the Tsukuba Study. *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 37(8), 585-92, 1990.
 37. Morrison JA, Namboodiri K, Green P, Martin J, Glueck CJ, Familial aggregation of lipids and lipoproteins and early identification of dyslipidemia. The Collaborative Lipid Research Clinics Family Study. *JAMA.* 250(14), 1860-8, 1983.

38. Tienboon P, Rutishauser I.H, Wahlqvist M.L. A family study of coronary risk factors in Geelong. *Aust.J.Public.Health.* Mar, 16. 20-25, 1992.
39. Widhalm K, Renate P, Kerbl B. Serum cholesterol, low-density lipoprotein in children of father with premature coronary heart disease. *Annals New York Academy Of Sciences.* 469-471,1991
40. Widhalm K, Koch R, Pakosta R, Schursz M, Brendinger M. Serum Lipid, Lipoproteins and apoproteins in children with and without familial history of premature coronary heart disease. *J.Am.Coll.* 11 Supll 32-35, 1992.
41. Atılgan N, Eker R, Cantez T. Ebeveynleri erken koroner kalp hastalığı geçirmiş çocuklarda serum lipid ve kolesterol düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Cilt 2. Sayı 2.* 120-123, Nisan 1989.
42. Diyet Yağları ve Sağlığımız: Son Görüşler. Editör'den. *Beslenme ve Diyet Dergisi.* 21. 5-16, 1992.
43. Yaylalı B, Sözer V, Kaptanoğlu Z. Diyet ve Balık Yağının Ateroskleroza Etkileri. *Klinik Gelişim.*6, 2711-2719, 1993.
44. Wolmarans et. al. Plasma lipoprotein response to substituting fish for red meat in the diet. *Am J Clin Nutr.* 53, 1171-6, 1991.
45. Apps DK., Cohen BB, Stell CM. *Biochemistry.* 103-145, 1992
46. Harper'ın Biyokimyası .292-332, 1990.
47. Knuiman JT, Westenbrink S, Heyden L, West CE, Bruema J, Viikari J. et. al. Determinants of total and high density lipoprotein cholesterol in boys from Finland, The Netherlands , Italy, The Philippines and Ghana with Special Reference to Diet. *Hum. Nutr.Clin.Nutr.* 37(4). 237-54, 1983.
48. McGee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to Nutrient Intake. *Am.J.Epidemiol.*119, 667-676, 1984.
49. Knuiman JT, West CE, Katan MB, Hautvast JG. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels in populations differing in fat and carbohydrate intake. *Arteriosclerosis.* 7(6). 612-9, 1987.
50. Quivers ES, Driscoll DJ, Garvey CD, Harris AM, Huse DM, Weidman WH. Variability in response to a low-fat, low-cholesterol diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. *Pediatrics.*May. 89. 925-9, 1992.

51. Nicklas TA, Farris RP, Smoak CG, Frank GC, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Dietary factors relate to cardiovascular risk factor in early life. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis*. Mar-Apr. 8(2).192-9, 1988.
52. Fletcher D.J, Rogers D.A. Diet and coronary heart disease. Helping patients reduce serum cholesterol level. *Postgrad. Med*. Apr, 77(5), 319-28, 1985.
53. Brown WH, Ginsberg H, Karmally W. Diet and the decrease of coronary heart disease. *Am.J.Cardiol*. 54(5), 27-29, 1984.
54. Mahoney LT, Lauer RM, Lee J, Clarke R. Factors affecting tracking of coronary heart disease in children. The Muscatine Study. *Annals New York Academy of Sciences*120-131, 1991
55. Castelli WP, Anderson K. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *Am.J.Med*. 80(2A), 23-32, 1986.
56. Clarke WR, Schrott HG, Leaverton PE, Connor WE, Lauer RM. Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children. The Muscatine Study. *Circulation*. 58(4), 626-34, 1978.
57. Lauer R.M, Rames L.K, Clarke W.R. Blood pressure and its significance in childhood. *Postgrad.Med.J*.54 (629). 206-11, 1978.
58. Yano K, Reed DM, Mcgee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am.J.Epidemiol*. 119(5), 653-66, 1984.
59. Khoury P, Morrison JA, Kelly K, Mellies MJ, Glueck CJ. Studies of blood pressure in hyperlipidemic school children. *Arteriosclerosis*. Jul-Aug.1/14). 280-6, 1981.
60. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. *Pediatrics*. Vol 79 No1. January 1987.
61. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am.Heart.J*. 110(5), 1100-7, 1985.
62. Vural Ö, Yıldırım N. Diabetes Mellitusta Ateroskleroz. *Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi*. 4(2-3), 313-321, 1987.
63. Orchard T. Dyslipoproteinemia and Diabetes. *Endocrinolgy and metabolism clinics of north America*. 19 (2). 410-416, 1990.

64. Muhtaseb N, Yousuf A, Bajaj JS. Apolipoprotein A-I, A-II, B, C-II, and C-III in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatrics*. may, 89. 936-41, 1992.
65. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N.Engl.J.Med.* 315(12). 717-20, 1986.
66. Halfon ST, Green MS, Heiss G. Smoking status and lipid levels in adults of different ethnic origins: the Jerusalem Lipid Research Clinic Program. *Int.J.Epidemiol.* 13(2). 177-83, 1984.
67. He Y, Lam TH, Li LS, Du RY, Jia GL, Huang JY, Zheng JS. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *BMJ.* 308, 308-389, 1994.
68. NIH Consensus Conference. Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. *JAMA.* January 27, 269. 505-510, 1993.
69. Drash AL. Genetic forms of dyslipidemia in children. *Annals New York Academy Of Sciences*, 222-237. 1991.
70. Kwiterovich P.O. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in Children and Adolescents. *Pediatric Clinic of North America.* 37(6).1489-1523, 1990.
71. Eren N, Ergezgin F. Koroner Kalp Hastalığında Risk Faktörü Olarak Dislipidemiler. *Tedavide Yeni Prensipler. MN Kardiyoloji* 1/1 Ocak 87-94, 1994.
72. Bayram A, Akkuş I, Avşar A, Güner I. Hiperlipideminin koroner arter hastalığıyla ilişkisi ve tedavi prensipleri (II). *İç Anadolu Tıp Dergisi* 3(3), 79-91, 1993.
73. Mercanlıgil SM. Koroner arter hastalıklarında lipoproteinlerin ve apoproteinlerin önemi. *Beslenme Ve Diyet Dergisi.* 20.243-250, 1991.
74. Rosengren A, Wilhelmsen E, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ* 301, 1248-51, 1990.
75. Wilcken et. al. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B and A-1 in children and coronary vascular events in their grantperents. *The Journal Of Pediatrics* Vol 123. Number, 4. 519-526, 1993.
76. Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *The Lancet.* Dec.27. 1380-1383, 1969.

77. Şahna K, Navruz M.Z, Camcı C, Tunç E.Ç, Pürsünlerli G.M. Genç yaş akut myokard infarktüslerinde A1 ve apolipoprotein B'nin tayini. *Türkiye Tıp Dergisi* 1/1, 23-27, 1994.
78. Stein E.A. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in Teitz, N.W. *Fundamentals of clinical chemistry. third edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 448-479, 1987.*
79. Cortner et al. Familial combined hyperlipidemia in children: Clinical expression, metabolic defect, and management. *J.Pediatrics.* 123. 177-84, 1993.
80. Keane WF, Kasiske BL. Hyperlipidemia in the nephrotic syndrom. *N. Engl. J. Med.* 323 (9), 603-604, 1990.
81. Norman T, et. al. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Pediatrics.* 114 (5). 823-827, 1989.
82. Berg CL, Swanson DJ, Juhl N. Total blood cholesterol and contributory risk factors in an adolescent population. *J.Sch.Health.* Feb, 62 (2). 64-6, 1992.
83. Smith GD, Shipley M, Marmot M, Rose G. Plasma Cholesterol Concentration and Mortality. Whitehall Study. *JAMA* 267, 70-76, 1992.
84. Persson B, Johansson BW. The Kockum study: twenty-two-year follow-up. Coronary heart disease in a population in the south of Sweden. *Acta.Med. Scand.* 216 (5), 485-93, 1984.
85. Klag MJ, Ford DE, Lucy A, Whelton PK, Liang K, Levine D. Serum cholesterol in young subsequent cardiovascular disease. *N. Eng. J. Med.* 323 (5). 313-318, 1993.
86. Tyroler HA. Total serum cholesterol and ischemic heart disease risk in clinical trials and observational studies. *Am.J.Prev.Med.* 1(4), 18-24, 1985.
87. Criqui MH. Epidemiology of atherosclerosis: an updated overview. *Am.J. Cardiol.* Feb 12. 57(5). 18-23, 1986.
88. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implication for pathogenesis and therapy. *Med.Clin.North.Am.* 66, 335-62, 1982.
89. Eggen DA, Strong JP, Newman WP, Guzman MA, Restrepo C. Use of serum lipid and apolipoprotein concentrations to predict extend of diet induced atherosclerotic lesions in aortas and coronary arteries and to demonstrate

- regression of lesions in individual rhesus monkeys. *Arterioscler.Thromb.* 11(3), 467-75, 1991.
90. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch. Intern .Med.*152(1). 56-64, 1992.
 91. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravais C, Blackburn H, Keys MH, et. al. The diet and 15-year death in the seven countries study. *Am.J.Epidemiol.* 124 (6). 903-15, 1986.
 92. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results.I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 251 (3), 351-64, 1984.
 93. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol-lowering. *JAMA.* 251(3), 365-74, 1984.
 94. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, et.al. 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.* 317(20), 1237-45, 1987.
 95. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, Stone NJ, Aldrich RF, Battaglini JW, et. al. The influence of changes in lipid values induced of NHLBI Type II Coronary Intervention Study.*Circulation.* 69(2), 325-37, 1984.
 96. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin H. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA.* 257(23), 3233-40, 1987.
 97. Noma A, Yokosuka T, Kitamura K. Plasma lipids and apolipoproteins as discriminators for presence and severity of angiographically defined coronary-artery disease. *Atherosclerosis.* 49(1). 1-7, 1983.
 98. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schafer SM, Bisson BD, Kaplan C, et.al. Regression of coronary artery disease as a result of Intensive lipidlowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N. Eng. J. Med.* 323. 1289-98, 1990.

99. Sigfusson et.al. Decline in ischaemic heart disease in Iceland and change in risk factor levels. *BMJ.* 302. 1371-5, 1991.
100. Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ.* 306. 1367-73, 1993.
101. Muldoon MF, Manuck SP, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality review of primary prevention trials. *BMJ.* 301, 309-313, 1990.
102. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ.* 308. 363-6, 1994.
103. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?. *BMJ.* 308,367-372, 1994.
104. Bjorntorp P. Obesity and the risk of cardiovascular disease. *Ann. Clin. Res.* 17. 3-9. 1985.
105. Zuckerman AE, Olevsky PE, Bush OJ, Horowitz C, Davidson FR, Broen DG. Cardiovascular risk factor among black schoolchildren: comparisons among four know your body studies. *Prev. Med.* Jan 18(1). 113-32, 1989.
106. Gerdes L.U. Faergeman O. Occurrence of cardiovascular risk factors among working Danish men 20-59 Years Of Age. *Ugeskr. Laeger.* 747-52, 1990.
107. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26 Year Follow-Up of Participants in Framingham Heart Study. *Circulation.* May. 67(5). 968-77, 1983.
108. Giovannini M, Bellu R, Ortisi R, Incesrti P, Riva P. Cholesterol and lipoprotein levels in Milanese children: Relation to Nutritional and Familyal Factors. *J. Am. Coll. Nutr.* Jun. 11. Suppl: 28S-31S, 1992.
109. Wong ND, Bassin SL, Deitrick R. Relationship of blood lipids to anthropometric measures and family medical history in an ethnically diverse school-aged population. *Ethn-Dis.* 1(4). 351-63. 1991.
110. Resnicow K, Morabia A. The relation between body mass index and plasma total cholesterol in a multiracial sampl of U.S schoolchildren. *Am-J-Epidemiol.* 132(6). 1083-90, 1990.

111. Dahlstrom S, Viikari J, Akerblom HK, et.al. Atherosclerosis precursor in Finnish children and adolescents. II. height, weight , body mass index, and skinfolds, and correlation to metamolic variables. *Acta-Paediatr-Scand-Suppl.* 318. 65-78, 1985.
112. Troxler R.G, Scwetner H.A. Cholesterol, steress, lifestyl, and coronary heart disease. *Aviat. Space. Environ. Med.* Jul, 56 (7), 660-5, 1985.
113. Paffenbarger et. al. Lifestyle changes and mortality in men. *N.Engl. J. Med.* 323, 538-45, 1993.
114. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher D. Perspectives on cholesterol screening programs for children. *The Journal Of Pediatrics.* No 5. Volum 119. 834-838, 1991.
115. Leaf A, Ryan T. Prevention of coronary artery disease. *Lancet* Vol. 323 No. 20. 1416-1419, 1990.
116. NCEP Expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics.* Vol .89, no 3, march 1992.
117. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Cayatte AJ, Mowery J. Atherosclerosis. Potential targets for stabilization and regression. *Circulation.* 86, 17-23, 1992.
118. NHANES 1 National Health and Examination Survey, 1971-1974.
119. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik.* 3.baskı. 1990.
120. Güneşer S, Acartürk E, Burgut R, Yüreğir G, Çürük M.A, Erbek N. Çukurova Bölgesinde çocuk ve gençlerde ateroskleroz risk faktörlerinin araştırılması. *Kan Basıncı, Obesite, Serum Lipidleri. Ç.Ü Tıp Fakültesi Dergisi.* Cilt 18, 148-160, 1993.
121. Michel U, Riechers B. Cardiovascular risk factors in schoolchildren. *J.Am. Coll. Nutr.* Jun.11, 36-40, 1992.
122. Buser F, Riesen WF, Mordasini R. Lipid screening in paediatrics for early detection of cardiovascular risks. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 28 (2).107-111, 1990.

123. Viikari J, Akerblom HK, Nikkari T, Seppanen A, Uhiari M, et al. Atherosclerosis precursor in Finnish children and adolescents.IV.Serum lipids in newborn ,children and adolescents. *Acta.Paediatr.Scand. Suppl. 318. 103-9, 1985.*
124. Resnicow K, Morley K, Wyender E. Plasma cholesterol levels of 6585 children in the United States; Reults Of The Know Your Body Screening In Five States. *Pediatrics. Dec. 84 (6). 969-76, 1989.*
125. Cowell JM, Montgomery AC, Talashek ML. Cardiovascular risk assessment in school age children: a school and community partnership in health promotion. *Public. Health.Nurs. 6 (2). 67-73, 1989.*
126. NELSON Textbook of Pediatrck . 141-142, 1987.
127. Freedman DS, Burke GL, Harsha DW, Srinivasan SR, Cresanta JL, Webber LS, Berenson GS. Relationship of changes in obesity to serum lipid and lipoprotein changes in childhood and adolescence .*JAMA Jul 26. 254 (4). 515-20, 1985.*
128. Darwin R, Barbara O, Dunn K. International comparisons of plasma cholesterol and lipoproteins. *Annals New York Academy of Sciences. 108-119, 1991.*
129. Giray M, Tarım Ö, Kınık E. Adölesanda Obesite. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 35, 1-10, 1992.*
130. Gariboğlu M, Sabuncu HH, Günöz H, Büyükdevrim AS. 3-6 Yaş çocuklarda beslenme özellikleri ve obeziteyi etkileyen faktörler. *Klinik Gelişim.6. 2692-2698, 1993.*
131. Endo H, Takagi Y, Nozue T, Kuwahata K, Uemasu F, Kobayashi A. Beneficial effects of dietary intervention on serum lipid and apolipoprotein levels in obese children. *AJDC 146(3). 303-305, 1992.*
132. Dusek M. What is the risk of future development of ishcemic heart disease in juvenile hypertansives ?. *Cesk-Pediatr. 47(4), 230-234, 1992.*
133. Voors AW, Webber LS, Frerichs RR, Berenson GS. Body height and body mass as determinants of basal blood pressure in children. *The Bogalusa Heart Study. A.J.Epidemiol. 106 (2), 101-8, 1977.*
134. Voors AW, Foster TA, Frerichs RR, Webber LS, Berenson GS. Studies of blood pressures in children , ages 5-14 years, in a total Biracial Community; The Bogalusa Heart Study. *Circulation. Aug. 54 (2). 319-27, 1976.*

135. Tümerdem Y, Ayhan B, Alpay T, Kemancı S. İlkokul çocuklarında normal arteriyel kan basıncı değerleri. *Tıp Fak Mecm.* 47.449-455, 1984.
136. Dahl M, Uhari M, Viikari J, Akerblom H.K, Lahde P.L, Pesonen E. Atherosclerosis precursor in Finnish children and adolescents.III. blood pressure. *Acta.Paediatr. Scand. Suppl.*318. 89-102, 1985.
137. Sinaiko AR, Gomez O, Prineas RJ. Prevalence of significant hypertension in junior high school-aged children: The Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J. Pediatr.* 114. 664-9, 1989.
138. Szatrowski TP, Peterson AV, Scimizu Y, Prentice RI, Kato H. Serum cholesterol, other risk factors, and cardiovascular disease in a Japanese cohort. *J Chronic Dis.* 37(7), 569-84. 1984.
139. Stry HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis.* 9, 119-32, 1989.
140. Stuhldreher et. al. Cholesterol screening in childhood: Sixteen-year Beaver County Lipid Study experience. *J. Pediatr* 119, 551-6, 1991.
141. Tümerdem Y, Gürel G. Kuzey Doğu Anadolu bölgesinde ilkökul çocuklarının açlık serum total lipid ve kolesterol değerlerinin beslenme ile ilişkisi. *Tıp Fak Mecm.* 41. 217-226, 1978
142. Tanman B, Güneş T, Dindar A. Yetiştirme yurdunda kalan sağlıklı çocuklarda serum lipid düzeyleri üzerine diyetin etkisi. *Klinik Gelişim* 6. 2618-2621, 1993.
143. İşbilir F, Aydın B, Akşit S, Şekerler G, Aksoylar S, Yaprak I, Çağlayan S. Çocuklarda serum total kolesterol düzeyleri. *S.S.K Tepecik Hastanesi Dergisi.* Vol.2.No3. 286-291, 1992.
144. Frerichs et al. Serum Cholesterol and Triglyceride Levels in 3446 Children from a Biracial Community. The Bogalusa Heart Study. *Circulation.* vol.54, no 2. 302-309. 1976.
145. Blackburn H. The Potential for Prevention of Atherosclerosis in Childhood. *Annals New York Academy Of Sciences,* 2-10, 1991.
146. Meram İ. Sigara alışkanlığının tip-II diabetes mellituslu hastalarda ve obezlerde HbA1c, serum fruktozamin, kolesterol, trigliserid ve kolinesteraz düzeylerine etkisi. *Uzmanlık Tezi,* 1993.

147. Winter et al. *Hypercholesterolemia. A common problem in Florida school-age children and adolescents. Annals New York Academy Of Sciences.* 472-475, 1991.
148. Laskarzewski PM, Morrison JA, Gutai J. *Longitudinal relationships among endogenous testosterone , estradiol and quetelet index with high and low density lipoprotein cholesterols in adolescent boys. Pediatr.Res.*17 (8), 689-98, 1983.
149. Morrison et. al. *Plasma cholesterol and triglyceride levels in 6775 school children, ages 6-17. Metabolism, vol 26, no 11, 1977.*