

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**MALNÜTRİSYONLU ÇOCUKLARDA LİPİD PROFİLİ İLE
KAROTİS İNTİMA KALINLIĞININ BİRLİKTE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Emine (TOK) Dinç

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

ŞANLIURFA

2016

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**MALNÜTRİSYONLU ÇOCUKLARDA LİPİD PROFİLİ İLE
KAROTİS İNTİMA KALINLIĞININ BİRLİKTE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Emine (TOK) DİNÇ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 08.05.2015 tarih ve 15067 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. C. Dost ZEYREK, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Doç. Dr. Mustafa ÇALIK, Yrd. Doç. Dr. Mahmut DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY, Öğretim Görevlisi Abdullah TAŞKIN ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Doç. Dr. Hasan ÇEÇE ve çalışmalarımda yardımlarından dolayı Radyoloji A.D. asistanları ve çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim, kızım ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine (TOK) DİNÇ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Malnütrisyon	3
2.1.1. Malnütrisyonunun Tanımı ve Önemi	3
2.1.2. Malnütrisyonunun Nedenleri	5
2.1.3. Türkiye’ de Malnütrisyon	6
2.1.4. Dünyada Malnütrisyon Sıklığı	7
2.1.5. Malnütrisyonun Patofizyolojisi	7
2.1.5.1. Metabolizma Üzerindeki Değişiklikler	8
2.1.5.2. Sistemler Üzerindeki Değişiklikler	9
2.1.6. Malnütrisyonun Patolojisi	11
2.1.7. Klinik Bulgular	11
2.1.7.1. Marasmus	12
2.1.7.2. Kwashiorkor	13
2.1.7.3. Marasmik Kwashiorkor	14
2.1.8. Malnütrisyonun Sınıflaması	15
2.1.8.1. Gomez Sınıflaması	16
2.1.8.2. Welcome Sınıflaması	16
2.1.8.3. Waterlow sınıflaması	17
2.1.8.4. Üst Orta Kol Çevresine göre sınıflama	18
2.1.8.6. Orta Kol Çevresi Baş Çevresi Oranına göre sınıflama	
2.1.9. Beslenme Durumunun Saptanmasında Kullanılan Antropometrik Yöntemler ve	

Fizik Muayene	19
2.1.9.1. Persentiller	19
2.1.9.2. Median Yüzdesi	20
2.1.9.3. Z Skoru	20
2.1.9.4. Yaşa Göre Ağırlık Z Skoru	21
2.1.9.5. Yaşa Göre Boy Uzunluğu Z Skoru	21
2.1.9.6. Boya Göre Vücut Ağırlığı Z Skoru	22
2.1.9.7. Vücut Kitle İndeksi	22
2.1.10. Malnütrisyonun Tanısı	22
2.1.11. Malnütrisyonun Tedavisi	23
2.1.11.1. Dehidratasyonun Düzeltilmesi	24
2.1.11.2. Enfeksiyonların Tedavisi	24
2.1.11.3. Diyet Tedavisi	25
2.1.12. Malnütrisyonun Prognuzu	25
2.1.13. Malnütrisyonla Eşlik Eden Komplikasyonlar	26
2.2. Ateroskleroz	26
2.2.1. Epidemiyoloji	26
2.2.2. Histoloji	27
2.2.3. Patogenez	27
2.2.4. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Oynayan Hücre Tipleri ve Lezyondaki Fonksiyonları	29
2.2.4.1. Endotel ve Özellikleri	29
2.2.4.2. Düz Kas Hücreleri	31
2.2.4.3. Makrofajlar	31
2.2.4.4. Trombositler	32
2.2.5. Ateroskleroz oluşum hipotezleri	33
2.2.5.1. Hasara Yanıt Hipotezi	33
2.2.5.2. Retansiyona Yanıt Hipotezi	33
2.2.5.3. Oksidatif Modifikasyon Hipotezi	34
2.2.6. Aterosklerozun Morfolojik Gelişimi	35
2.2.7. Ateroskleroz Risk Faktörleri	37
2.2.7.1. Lipid Risk Faktörleri	37
2.2.7.2. Lipid Olmayan Risk Faktörleri	39

2.2.7.3. Aterosklerozda Tanı Yöntemleri	40
3. MATERYAL ve METOD	42
3.1. Gelişim Düzeyleri	42
3.2. Dışlama Kriterleri	42
3.3. Kan Örnekleri	42
3.4. Ultrasonografik İnceleme	43
3.5. Karotis İntima-Media Kalınlık Tayini	43
3.6. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	55
KAYNAKLAR	57
7.EKLER	65

TABLO LİSTESİ**SAYFA NO**

Tablo-1: Malnütrisyon etiolojisinde etkili etmenler	5
Tablo-2: PEM Ağırlığının Puanlandırılması (Mc Loren 1967)	14
Tablo-3: Marasmus ve Kwashiorkorun Kıyaslanması	15
Tablo-4: Gomez'in PEM Sınıflaması	16
Tablo-5: Gomez'in Welcome Adaptasyonu (1972)	16
Tablo-6: Waterlow sınıflaması (1972)	17
Tablo-7: Malnutrisyonda kullanılan gomez ve waterlow sınıflaması	18
Tablo-8: Hardward'ın Malnütrisyon Değerlendirmesi	18
Tablo-9: Knawati ve Mc Loren Sınıflamasına Göre Malnütrisyon	19
Tablo-10: Endotel hücrelerinin özellikleri ve fonksiyonları	30
Tablo-11: Aterosklerotik plakların değerlendirilmesinde kullanılan Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) Histolojik Sınıflaması	36
Tablo-12: Koroner Arter Hastalığı (KAH) Risk Faktörleri	38
Tablo-13: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo-14: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Laboratuvar Ölçümlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo-15: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların KİMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo-16: Akut ve Kontrol Gruplarının KiMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo-17: Akut ve Kronik Malnutrisyonlu Çocukların KİMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo-18: Kronik ve Kontrol Grubunun Triglisericid düzeyi ve KİMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması	51

Œekil-1: Ateroskleroz Patogenez	28
Œekil-2: Aterosklerozda Rol Oynayan Hücre Tipleri	32
Œekil-3: Artmış Endotel Geçirgenliği Ve Subendotel Aralığına LDL-C Birikimi	34
Œekil-4: Oksidatif Modifikasyon Hipotezi	35



Grafik-1: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Sağ Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması	48
Grafik-2: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Sol Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması	48
Grafik-3: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Sol Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması	49
Grafik-4: Kronik Malnütrisyonlu Çocukların Triglisericid Düzeylerinin Akut ve Kontrol Grubu ile karşılaştırılması	52



KISALTMALAR VE SİMGELER

PEM	: Protein Enerji Malnütrisyonu
SD	: Standart Sapma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
NCEP ATP	: The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel Guidelines
Lp (a)	: Lipoprotein a
KİMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
US	: Ultrasonografi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Ox-LDL	: Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG	: Trigiliserid
CRP	: C-reaktif Protein
T.Protein	: Total Protein
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
EKG	: Elektrokardiyografi
NCHS	: Amerika Birleşik Devletleri Sağlık İstatistikleri Merkezi
CDC	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi
Z skoru	: Standart Sapma Skoru
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Kg	: Kilogram
m²	: metrekare
OKÇ	: Orta Kol Çevresi
BÇ	: Baş çevresi
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
İl	: İnterlökin
MCP 1	: Monosit Kemotraktan Protein
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

CSF	: Koloni Stimule Edici Faktör
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
NO	: Nitrik Oksit
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
SMC	: Düz Kas Hücreleri
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes Mellitus
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KAH	: Konjenital Arter Hastalığı
SVH	: Serobrovasküler Hastalıklar
PDH	: Periferik damar hastalığı
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
HOMA-IR	: Homeostatic model assessment (insülin direnci)
USA	: Amerikan Birleşik Devletleri
mg/dl	: miligram/desilitre
gr/dl	: gram/desilitre
mm	: milimetre
Ark	: Arkadaşları

ÖZET

Malnütrisyonlu Çocuklarda Serum Lipid Profili İle Karotis İntima Media Kalınlığının Birlikte Değerlendirilmesi

Dr. Emine DİNÇ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışma ile malnütrisyonlu çocuklarda lipid profili ile karotis intima media kalınlığının birlikte değerlendirilmesi ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Waterlow sınıflaması kullanarak; 31 akut, 31 kronik malnütrisyonlu hasta ve 30 s6bv ağırlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Lipit profili (HDL, LDL, Kolesterol, TG) ve biyokimyasal parametreler kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Vakaların KİMK ölçümleri klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından ve aynı b-mode USG cihazı ile yapıldı. İstatistiksel analizler yapıldı ve $p<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında LDL, HDL, kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken; kronik malnütrisyonlu hastalarda akut ve kontrol grubuna göre trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Kronik malnütrisyonlu hastaların sağ, sol ve ortalama KİMK değerleri akut malnütrisyonlu hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Akut malnütrisyonlu hastaların KİMK değerleri kontrol grubunun KİMK değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Sonuç: Sonuç olarak kronik malnütrisyonlu hastaların KiMK değerleri ve trigliserid düzeyleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Bu durum kronik malnütrisyonlu hastaların ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olduklarını bize düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Malnütrisyon, Karotis intima media, Ateroskleroz, trigliserid

SUMMARY

Evaluation Of Carotid Intima Media Thickness Together Lipid Profile In Children Patient With Malnutrition

Emine DİNÇ, MD

Specialty Thesis, Department of Pediatrics

Objective: The aim of this study was to evaluate carotid intima media thickness together lipid profile in children patient with malnutrition and We aimed to investigate the relationship between them

Methods: We spend using the Waterlaw classification in patient 31 acute, 31 chronic with malnutrition patients and healty control group were included in this study. Lipid profile (HDL, LDL, TG, cholesterol) and biochemical parameters was measured by colorimetric method. Carotid intima media thickness (CİMT) measurements was performed by the same radiologist unkwown with the diagnosis and performed by same b-mode USG. The $p < 0,05$ were accepted significant.

Results: HDL, LDL, Cholesterol levels was no statistical difference between groups. Trigliserid levels in patients with chronic malnutrition were significantly higher than in patients with acute malnutrition and control healty groups ($p < 0,05$). Increased CİMT (left, right and mean) in patients with chronic malnutrition were significantly higher than in patients with acute malnutrition and control healty groups statistically. CİMT values in patients with acute malnutrition were not significant tahn in patients with control healty groups statistically.

Conclusion: Increased Carotid intima media thickness (CİMT) and highly trigliserid levels in patient chronic malnutrition when compared to other groups designate increased risk of future atherosclerotic heart disease.

Key Words: Child, Malnutrition, Carotid intima media thickness, atherosclerosis, Trigliserid

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Malnutrisyon, bir ya da daha fazla besin ögesinin vücudun fizyolojik ve metabolik dengesini bozacak şekilde yetersiz veya fazla alınması sonucunda ortaya çıkan patolojik tablolara verilen ortak isimdir. Enerji, protein ve diğer spesifik besinlerin alımındaki dengesizlikle tetiklenen bu süreç, erken dönemde metabolik ve fonksiyonel değişikliklere, geç dönemde ise antropometrik değişikliklere yol açar (1). Yaşa göre normal vücut ağırlığının, yaşa göre boy ve/veya boya göre vücut ağırlığının 2 standart sapma (SD)'nin altında olması olarak tanımlanır. Bu durum protein yetersizliği, enerji yetersizliği ile beraber olabilir (2). Enerji ve proteinin her ikisinin beraber eksikliği olan Protein Enerji Malnütrisyonu (PEM) daha sık görülür. PEM gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en yaygın çocuk sağlığı sorunudur. Ağır PEM klinik olarak marasmus (kalori eksikliği), kwashiorkor (protein eksikliği), marasmik kwashiorkor (protein ve kalori eksikliği) olmak üzere üçe ayrılır (1, 2).

DSÖ Malnütrisyonu en önemli sağlık sorunu olarak bildirmektedir. 30 Ekim 2002 tarihinde DSÖ'nün yaptığı açıklamada; dünya genelinde en önemli 10 sağlık riski belirlemiştir. DSÖ, sağlık riski sıralamasının, bu etkenlerin neden olduğu yıllık ölüm sayısı ve sağlık, nüfus üzerine olan tahmini etkilerine göre yapıldığını açıklamıştır. Bu sıralamada ilk sırayı malnutrisyon almaktadır (5).

Malnütrisyon, immun sistemin optimal gelişimini engellediğinden bu çocuklarda enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır. Meydana gelen enfeksiyonlar beslenme bozukluğunu tetiklemekte ve böylece kısır bir döngüye girilmektedir. Oluşan diyare, solunum yolu enfeksiyonları ve sıtma gibi daha ağır hastalıklar sonucunda beklenen fiziksel ve mental gelişim oluşmamaktadır (6).

Ateroskleroz, KVH'ların ortaya çıkmasının ana sorumlusu olan, damar duvarlarında aterosklerotik plak olarak adlandırılan ve damar lümenine doğru uzanan intimal lezyonlarla karakterize, kronik patolojik bir süreçtir (42, 43).

Ateroskleroza neden olan çok çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır (58). Bu risk faktörleri lipid ve lipid olmayan risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Dünyada koroner arter

hastalıklarına yaklaşımlarda en sık kullanılan kılavuzlardan biri olan NCEP ATP III klavuzunun en son final raporuna göre lipid risk faktörlerinden serum trigliserid seviyeleri ile KKH insidansı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ortaya koymuştur (63, 71). Ayrıca Lp (a), homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri de klavuza girmiştir (58, 60).

Karotis intima-media kalınlığındaki artış erken dönemde aterosklerozun iyi bir göstergesidir. Genel toplumda B-mode US ile ölçülen KİMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından yapılan çalışmaların ortak sonucu olarak KİMK' nı ölçülmesinde non invazif bir yöntem olan B-mode US nun prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (99- 101)

Bu çalışmada Waterlow sınıflaması kullanarak malnütrisyonlu çocuklar akut ve kronik olmak üzere iki grup ve aynı yaş ortalamalarında sağlam kontrol grubu alınacak. Bu gruplardan serum lipi profili (trigliserid, LDL, HDL, kolesterol), albümin, T. Protein, hemoglobin, CRP bakılacak. Ayrıca b-mode USG ile vakalardan sağ ve sol karotis intima media kalınlığı ölçülerek değerlerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Malnütrisyon

2.1.1. Malnutrisyonun Tanımı ve önemi

Malnütrisyon, bir ya da daha fazla besin ögesinin vücudun fizyolojik ve metabolik dengesini bozacak şekilde yetersiz veya fazla alınması sonucunda ortaya çıkan patolojik tablolara verilen ortak isimdir. Enerji, protein ve diğer spesifik besinlerin alımındaki dengesizlikle tetiklenen bu süreç, erken dönemde metabolik ve fonksiyonel değişikliklere, geç dönemde ise antropometrik değişikliklere yol açar (1).

Yaşa göre normal vücut ağırlığının, yaşa göre boy ve/veya boya göre vücut ağırlığının 2 standart sapma (SD)'nin altında olması olarak tanımlanır. Bu durum protein yetersizliği, enerji yetersizliği ile beraber olabilir. Enerji ve proteinin her ikisinin beraber eksikliği olan Protein Enerji Malnütrisyonu (PEM) daha sık görülür. PEM gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en yaygın çocuk sağlığı sorunudur. Ağır PEM klinik olarak marasmus (kalori eksikliği), kwashiorkor (protein eksikliği), marasmik kwashiorkor (protein ve kalori eksikliği) olmak üzere üçe ayrılır (2).

Hücrenin temel yapısını protein oluşturmaktadır. Büyüme ise yeni hücrelerin eklenmesiyle sağlandığına göre büyümenin hızlı olduğu bebeklik ve çocukluk çağında protein gereksinmesi de yüksektir. Ayrıca hücreler sürekli olarak yenilenip, onarıldığına göre vücudun normal büyümesi, gelişmesi, çalışmasını sürdürmesi ve yıpranan hücrelerin yenilenmesi için gereksinim kadar protein alınması gereklidir. Yetersiz protein alınması sonucunda bir süre sonra vücut kendi hücrelerini kullanır. Bunun sonucunda da önce büyüme durur, sonra vücut ağırlığı azalmaya başlar. Vücut direnci azalır, hastalıklara yakalanma olasılığı artar, hastalıklar uzun sürer ve ağır seyreder (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünyadaki çocuk ölümlerinin %55'inde malnütrisyonun katkısının olduğunu tahmin etmektedir (4).

DSÖ malnütrisyonu en önemli sağlık sorunu olarak bildirmektedir. 30 Ekim 2002 tarihinde DSÖ'nün yaptığı açıklamada; dünya genelinde en önemli 10 sağlık riski belirlemiştir. DSÖ, sağlık riski sıralamasının, bu etkenlerin neden olduğu yıllık ölüm sayısı ve sağlık, nüfus üzerine olan tahmini etkilerine göre yapıldığını açıklamıştır. Bu sıralamada ilk sırayı malnutrisyon almaktadır (5).

DSÖ'nün verilerine göre dünyadaki beş yaş altındaki çocukların %87'si gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 1980 ve 1992 yılları arasında çeşitli kıtalarda bulunan 79 gelişmekte olan ülkede yapılan gözlemler sonucunda malnütrisyonu olan çocukların %80'inin Asya kıtasındaki ülkelerde, %15'inin Afrika kıtasındaki ülkelerde, %5'inin Latin Amerika ülkelerinde yaşadığı tespit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların yaklaşık %43'ü (230 milyon) bodur olarak nitelendirilmektedir (5)

1989–1996 yılları arasında yapılmış olan kesitsel çalışmaların tamamı beş yaş altı çocukları kapsamaktadır ve malnütrisyon prevalansı %2,2–14,9 arasında değişmektedir. Araştırmaların sonuçları malnütrisyonun bu yaş grubu için önemli bir sağlık sorunu olduğunu vurgulamaktadır (5).

Malnütrisyon, immun sistemin optimal gelişimini engellediğinden bu çocuklarda enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır. Meydana gelen enfeksiyonlar beslenme bozukluğunu tetiklemekte ve böylece kısır bir döngüye girilmektedir. Oluşan diyare, solunum yolu enfeksiyonları ve sıtma gibi daha ağır hastalıklar sonucunda beklenen fiziksel ve mental gelişim oluşmamaktadır (6).

Dünyada her yıl milyonlarca çocuk malnütrisyon ve enfeksiyon hastalıklarından ölmektedir. Bu nedenle beslenme bozukluklarının önlenmesi, erken dönemde tanımlanıp düzeltilmesi ile morbidite ve mortalite oranları çarpıcı bir biçimde azaltılabilir. En yüksek PEM riskine sahip olan grup beş yaş altı çocuklardır. Bu grup, olumsuz koşullardan olduğu gibi, koşulların olumlu yönde düzeltilmesinden de diğer yaş gruplarına göre daha çabuk etkilenir (7,8).

2.1.2. Malnutrisyonun Nedenleri

Hastalığın etiolojisinde rol oynayan faktörler bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. PEM için en önemli risk yeterli süre anne sütü alınmaması ve ek besinlerin erken ya da geç başlanmasıdır. Diğer risk etmenleri annenin eğitim düzeyinin düşük olması ve ya çalışıyor olması, anne işteyken bebekle ilgilenen bakıcı, büyükanne veya büyükbaba gibi kişilerin bebek bakımı ile ilgili yeterli bilgi ve beceriye sahip olmamaları, besin hazırlama hataları, çocuklar arasındaki doğum aralığının az olması, kardeş sayısının fazla, ailenin ekonomik durumunun düşük olması, bilgisizlik, çocuğun sık hastalanması, doğuştan ya da sonradan ortaya çıkan kronik hastalıklar ve yetersiz sağlık hizmetidir. Sosyoekonomik düzey düştükçe PEM gelişme riski artar. Ekonomik, psikososyal, kültürel, coğrafi faktörler PEM etiolojisinde önemli rol oynamaktadır (Tablo-1) (9,10).

Tablo-1: Malnutrisyon Etiolojisinde Etkili Etmenler (2)

Esas nedenler	Hazırlayıcı nedenler:	Etyolojiji etkileyen faktörler:
<ul style="list-style-type: none">• Beslenme hataları• Kusma ve ishaller• Enfeksiyonlar• Yetersiz sosyal çevre	<ul style="list-style-type: none">• Preterm doğum, düşük doğum tartısı, doğum travması, zeka geriliği• Sindirim sisteminin anatomik bozuklukları• Kalp, dolaşım, böbrek ve sinir sistemi hastalıkları• .Metabolizma ve iç salgı bezi hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">• Ailenin sosyo ekonomik durumu, gelir azlığı• İşsizlik• .Besi maddelerinin kıtlığı• Çevre sağlık hizmetlerinin sayıca ve nitelikçe yetersiz olması• Kalabalık yaşama• Ailelerin eğitim düzeyinin düşük Olması• Geleneklere bağlılık• Ailede hastalık• Sık doğumlar, gebelikte bakımın yetersiz oluşu• Annede malnutrisyon varlığı ve annenin dışarıda çalışması

2.1.3. Türkiye’de Malnütrisyon

Türkiye Ulusal Beslenme Sağlık Araştırması verilerine göre, 0-5 yaş grubu çocukların %17.6’sı orta ve hafif, %2.4’ü de daha ağır derecede (Marasmus-Kwashiorkor) malnütrisyonludur. Bu oranlar Marmara ve Ege Bölgesinde %13.9 ve %0.5 iken, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde %24.8 ve %3.8’dir. Köylerde malnutrisyon oranı, kentlerden daha yüksektir. Ankara, İzmir ve Adana Bölgelerini kapsayan gıda tüketimi araştırmalarında hafif malnutrisyonlu oranı yaklaşık %11, ağır malnutrisyonlu oranı %0.9 olarak belirlenmiştir. Aynı yıllarda Doğu Anadolu’da yapılan araştırmada belirlenen malnutrisyon sıklığı bu değerlerin 2-3 katıdır. Nüfus ve Sağlık Araştırmasında (TNSA-2003) çocuklarda malnutrisyon sıklığını %16 olarak bildirilmiştir (11).

Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 2008 verilerine göre 0-59 aylık çocukların boya göre malnutrisyon oranı %10.3, ağırlığa göre malnutrisyon oranı %2.8 olarak saptanmıştır (12).

TNSA 2013 verilerine göre TNSA-2008’den bu yana çocukların yetersiz beslenme durumunda önemli değişiklikler olmamıştır. Bodur olarak saptanan çocukların oranı yüzde 12’den yüzde 10’a düşmüştür. Zayıf çocukların oranında yüzde 1’den yüzde 2’ye bir artış gözlenmesine karşın, zayıflık oldukça düşük bir seviyededir. Hem akut hem de kronik yetersiz beslenmenin göstergesi olan yaşa göre ağırlık TNSA-2008’den bu yana değişmemiş, yüzde 2 düzeyinde kalmıştır (13).

Samsun il merkezinde 0-5 yaş grubunda yapılan çalışmada çocukların %11.1’inin kısa (kronik malnutrisyonlu), %1.2’sinin zayıf ve %8’inin ise düşük ağırlıklı olduğu (akut malnutrisyonlu) olduğu saptanmıştır. Kısıklık anlamlı olarak en çok ilköğretim ve altı eğitimli annelerin çocuklarında saptanmıştır. Ayrıca malnutrisyon; kızlarda, genç annelerin çocuklarında, 3’ten fazla çocuğu olan ailelerin çocuklarında ve 24 aydan küçük çocuklarda daha fazla görülmüştür (14).

Erzurum ilinde 8 sağlık ocağına kayıtlı 0–24 aylık 637 çocuğun antropometrik ölçümleri yapılmış ve %41,7’sinde malnütrisyon tespit edilmiştir. Bu çocukların %13,5’si ağır, %28,2’si orta derece malnütrisyonudur. 0–6 ay arası çocuklarda malnütrisyon daha sıktır (15).

Ankara'da iki ayrı mahalledeki 0-36 aylık bebek ve çocuklarda akut malnutrisyon prevalansı, %5.1 ve %5.5 olarak, kronik malnutrisyon prevalansı %10.1 ve %11.0 olarak belirlenmiştir. Zayıf, yetersiz beslenme prevalansı ise %2.5 ve %4.3'tür (16).

2.1.4. Dünya'da Malnutrisyon Sıklığı

Dünyada beş yaş altındaki çocukların %41'i düşük ağırlıklı, %37'si kısa (bodur) ve %11'i ise zayıftır (kavruk). Bu sıklıklar gelişmekte olan ülkelerde sırayla; %43, %39 ve %11 iken az gelişmiş ülkelerde ise %53, %47 ve %12'dir (17).

DSÖ'nün 1998 yılı verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde yaşayan 5 yaş altındaki 226 milyon çocuğun %40'ı orta veya ağır derecede malnutrisyonludur (18).

Asya'da yaşayan çocukların yaklaşık %70'i malnutrisyonla karşı karşıyadır. Bu oran Çin Halk Cumhuriyeti'nde %16 (okul öncesi çocuklarda %50), Bangladeş'te %64 boyutundadır. Bodurluk ve düşük kilo özellikle Güney Asya'da yaygındır ve okul öncesi her iki çocuktan biri bodurdur (19).

2.1.5. Malnutrisyonun Patofizyolojisi

Malnutrisyon vakalarında total vücut suyu ve özellikle ekstrasellüler su, göreceli olarak artmış, buna karşın yağ depoları ve kas dokusu azalmıştır. Bu değişiklikler ve dokulardan protein kaybı nedeniyle vücudun kimyasal yapısı büyük ölçüde değişikliğe uğramıştır. PEM'li çocuklar yalnızca düşük kilolu olmayıp dokularının bileşimi de normalden farklıdır. Vücutta hücre kütlelerinin azalması sonucu bazal metabolizmaları düşüktür. Vücudun bileşimi ve metabolizmasında saptanan bu değişiklikler reversibldir. Süt çocuğu veya küçük bir çocukta elektrolit düzensizlikleri ve infeksiyonlar tedavi edilebilir, enerji ve protein alımı düzeltilebilirse hücreler kayıp dokuları yerine koymak için besinleri tam kapasite ile kullanırlar (20).

Kwashiorkorda daha belirgin olmak üzere ağır PEM vakalarında birçok metabolik ve fizyopatolojik değişiklik saptanır. Malnutrisyonun fizyopatolojik etkileri metabolizma üzerindeki değişiklikler ve sistemler üzerindeki değişiklikler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (21).

2.1.5.1. Metabolizma Üzerindeki Değişiklikler

Protein eksikliği sonucu vücuda yeterli aminoasit sağlanamaz. Bu durum plazma aminoasit düzeyinde düşüklüğe ve aminoasitlerin paterninde değişikliklere neden olabilir. Kwashiorkor vakalarında özellikle dallı zincirli esansiyel aminoasitlerin ve tirozin'in plazma konsantrasyonlarının düşük, buna karşın nonesansiyel aminoasitlerin bazılarının düzeylerinin normalden yüksek bulunması karakteristiktir. Proteinle tedaviye başlar başlamaz plazmadaki aminoasit konsantrasyonu artar (21).

Karaciğerde yeterli sentez yapılamadığından, plazma albumin konsantrasyonu da düşüktür. Ağır kwashiorkorlu hastalarda plazma albumin düzeyi 2 gr/dl'nin altındadır. Marasmusda genellikle daha hafif derecede hipoalbuminemi görülür. Kwashiorkorda sıklıkla görülen ödem patogenezinde hipoalbumineminin de rolü vardır. Plazma albüminde artma iyileşmenin önemli bir kriteridir (21).

Bu hastalar genellikle sık infeksiyon geçirdiklerinden plazmada Ig G artmıştır. Diğer immünglobülinler normaldir. Plazma transferrin düzeyi azalmıştır. Plazma transferrin düzeyinin düşüklüğü plazma albumin düzeyinden daha güvenilir bir tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. Bazı plazma enzimlerinin konsantrasyonları da azalmıştır. Kolinesteraz, alkalen fosfataz, amilaz ve lipaz düzeylerinde düşük değerler bildirilmiştir. Kan üresi genellikle düşüktür. Kan üresinde düşüklük protein katabolizmasının azalmasından çok, protein alımının azalmasını gösterir. Kas kütlelerinin azalması sonucu idrarda kreatinin de azalmıştır (5).

Lipid Metabolizması: Yağlı bir karaciğer kwashiorkor için karakteristiktir. Marasmusda ise olağan değildir. Karaciğerdeki fazla yağ trigliseriddir (21).

Karbonhidrat Metabolizması: Kan şeker düzeyi genellikle normaldir, ancak hipoglisemiye eğilim vardır ve kolaylıkla gelişebilir. Glikoz toleransı da genellikle normaldir, bazen bozulmuş olabilir. Glikoz tolerans bozukluğunun krom eksikliği ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (21).

Elektrolit ve Su Metabolizması: Plazma potasyum düzeyi sıklıkla normalin altındadır. İshal episodları ile hipopotasemi daha belirginleşir. Plazma sodyum düzeyleri genellikle düşük

veya normaldir. Hiponatremi ekstrasellüler sıvıda artma ile ilişkilidir. Ter ve dışkı ile fazla miktarda kayıp varsa, sodyum alımı azalmış ve göreceli olarak su fazla miktarda alınmışsa hiponatremi daha belirgin hale gelir. Böbreğin sodyum tutma yeteneğinin yetersiz oluşu da hiponatremiye eğilimi arttırır. Bununla birlikte su alınımının kısıtlandığı ve dehidratasyonun belirgin olduğu PEM vakalarında hipernatremi de oluşabilir. Çok ağır vakalarda dolaşım bozukluğu ve buna bağlı doku hipoksisi sonucu asidoz gelişebilir (21).

İlaç Metabolizması: Özellikle bazı antibiyotikler ve antimalaryal ilaçlar PEM de dikkatle kullanılmalıdır. Streptomisin, kloramfenikol ve tetrasiklinler haberci veya transfer RNA'yı etkileyerek protein sentezini engeller. Antimalaryal ilaçlar ve trimetoprim folat antagonistidir. İlaçların çoğu mikromizomal enzim oksitleyici sistemle karaciğerde detoksifiye edilirler. PEM'de bu fonksiyon bozulmuş olabilir. PEM vakalarında ilaçların etkilerine ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle ilaçlar titizlikle ve kısmen düşük dozlarda kullanılmalıdır (21).

Hormonal Değişiklikler: PEM vakalarında büyüme hormonu bazal değerleri yükselmiş bulunabilir. Kortizol ve diğer ACTH düzeyleri normal veya yüksektir. PEM'li çocuklar kortikotropinle uyarıya normalden daha yüksek kortizol konsantrasyonu ile yanıt verirler. Plazma insülin / kortizol oranı düşüktür. Tiroid fonksiyonunda belirgin bir bozukluk görülmez (22).

2.1.5.2. Sistemler Üzerindeki Değişiklikler

Kardiovasküler Sistem: Kalp debisi azalmıştır. Ağır vakalarda ekstremiteler soğuk ve siyanotik, nabız zayıftır. EKG'de QRS kompleksinin amplitüdü azalmıştır. T dalgası düzleşmiş veya negatiftir. Bu değişiklikler potasyum tedavisiyle düzelebilir. İyileşen vakalarda kardiyak bulgular tamamen düzelir (21).

Renal Fonksiyon: Böbreklerde belirli bir yapısal veya fonksiyonel bozukluk yoktur. Glomerül filtrasyon hızı, azalmış kalp debisi nedeniyle düşük olabilir. Potasyum eksikliğine bağlı olarak böbreklerin konsantrasyon yeteneği genellikle azalmıştır (21).

İmmünolojik Değişiklikler: Hem marasmus, hem de kwashiorkorda timus, tonsiller, dalak ve diğer lenfoid dokular atrofiktir. Bu değişikliklere ek olarak tüberküline ve diğer aşırı duyarlılık testlerine yanıt gecikmiş veya negatiftir. Serumda kompleman aktivitesi, özellikle C3

komponenti azalmıştır. Nötrofil lökositlerinin bakterisid etkileri de azalmıştır. Hücrel immünitede azalma temelde protein eksikliğine bağlanır (21).

Mikrobesinler, immun sistemin optimal gelişimi açısından gereklidir. Yeterli gelişemeyen immun sistem sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık gelişmekte ve bu enfeksiyonlar beslenme bozukluğunu tetiklemekte ve böylece kısır bir döngüye girilmektedir (5).

Hematolojik Değişiklikler: PEM’li çocuklarda orta derecede anemi sık görülür. Total eritrosit ve total hemoglobülin düzeyi vücut tartısına oranla önemli derecede azalmıştır. Hematokrit ve hemoglobülin konsantrasyonları açısından anemi gözlenmeyebilir. Ancak aktif doku kitlesindeki azalma ile doğru orantılı olarak total hemoglobülin miktarında daima azalma vardır. İyileşme döneminde yeterli demir verilmezse anemi hızla gelişebilir. PEM’li çocuklarda görülen aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir. Malnütrisyonunda nutrisyonel eksikliğin önlenmesi için iyi bir diyet kompozisyonu gereklidir. Sebzelerdeki demirin emilim ve biyoyararlılığı daha düşüktür. Hazır formül mamalardaki demirin biyoyararlılığı da azdır. C vitamini, (++) değerli demiri (+++) değerli demire dönüştürerek emilimini artırır. İnek sütü düşük demir içerir ve emilimi azdır, gastrointestinal sistemden kanamalara neden olur (21).

PEM’de megaloblastik anemiye de oldukça sık rastlanmaktadır. Bu anemiye genellikle folik asitin besinlerle yetersiz alınması neden olmaktadır. Folik asitin eksikliğine ilişkin en erken bulgular üçüncü haftada ortaya çıkar. Özellikle kwashiorkorda daha sık görülmektedir (21).

PEM’de Vitaminlerin Durumu: A vitamini eksikliği ve onun kaçınılmaz sonucu kseroftalmi ve körlük Asya ve Afrika’nın büyük bir bölümünde endemiktir. Bu eksikliğin prevalansı Güneydoğu Asya, Hindistan ve Bangladeş’te daha yüksektir. A vitamini eksikliği bütün yaş gruplarında en sık olarak da 1-5 yaş arasında görülür ve yaşla birlikte artar. Kseroftalmi anne sütü alanlarda daha az görülür ve sıklıkla PEM ile birlikte (22).

Güney ve Güneydoğu Asya’da çocukların yaklaşık yarısında A vitamini eksikliği ve kseroftalmi mevcuttur. Bu durum Hindistan’da 35.3 milyon, Endonezya’da 12.6 milyon, Çin’de ise 11.4 milyon çocuğu etkilemektedir. PEM’de B12 vitamini eksikliği değişik şekilde ortaya çıkar. Kwashiorkorda serum B12 vitamini düzeyi yüksek olmasına rağmen, vitaminin depo yeri olan karaciğerin yağlanması sonucu, bu organın depo işlevinin bozulması ile bu durum

açıklanabilir. Marasmusda B12 vitamini kwashiorkora göre daha düşük veya normal sınırlar içinde bulunmaktadır (23).

Flourozis ve PEM'in çeşitli sebeplerinin kontrol edilmesi ile mikrobelerin eksikliği daha öne çıkan bir konu olmuştur. Hindistan'da çocukların %50.0'sinin çeşitli düzeylerde A vitamini, B2 vitamini, B6 vitamini, folat ve C vitamini eksikliği ile karşı karşıya olduğu düşünülmektedir. Üç çocuktan ikisinde demir eksikliğinin klinik bulguları saptanmaktadır (23).

2.1.6. Malnütrisyon Patolojisi

PEM vakalarında kaslarda ve birçok dokuda atrofi gözlenir. Organların ağırlıkları azalmıştır. Kas dokusunun aşırı azalmasına karşın beyin genellikle ağırlığını korur. Atrofi, kalori eksikliğinin derecesi ile ilişkilidir. Sindirim sisteminde, pankreas ve intestinal mukoza hücreleri atrofiktir ve sindirim enzimlerini yeterli miktarda üretememektedirler (21).

Yağlı karaciğer, kwashiorkor için tipiktir. Akut dönemde karaciğerde belirgin bir yağlı değişim saptanır. Yağ başlangıçta hepatik lobun periportal alanındaki hücrelerde görünür ve giderek santral vene doğru yayılır (21).

Ağır PEM'i olan çocukların otopsilerinde ve radyografilerinde kalp atrofisi saptanabilir. Özellikle ağır hipopotasemik vakalarda miyokard dokusunda sellüler infiltrasyon ve nekroz ile miyokardite benzer histolojik görünüm saptanabilir. Diğer organlardaki histolojik lezyonlar daha az belirgin ve daha değişkendir (5).

Böbreklerde tubülüs hücrelerinin yağlı dejenerasyonu ve glomerullerin hiyalinizasyonu gözlenmiştir. Timus çok atrofik olup lenfoid dokunun yerini yağ almıştır (5).

2.1.7. Malnutrisyon klinik bulgular ve Sınıflaması

PEM değişik otoritelere ve ölçütlere göre farklı şekillerde sınıflanmaktadır (7).

- 1-Hafif PEM
2. Orta PEM
3. Ağır PEM

- Marasmus
- Kwashiorkor
- Marasmik- kwashiorkor

Malnütrisyonun en sık görülen fiziksel, mental gelişmede duraklamanın eşlik ettiği tipleri hafif ve orta PEM durumlarıdır (7).

Malnütrisyonun belirtileri sık hasta olma, halsizlik veya bir başka hastalığın semptomları içerisinde atlanabilir. O nedenle kliniğe başvuran tüm bebek ve çocukların özellikle malnütrisyon riski taşıyanların büyüme eğrileri aylara göre izlenmeli, yaşına göre olması gereken ağırlıkta bulunmayan çocukların beslenme örüntüsü gözden geçirilmelidir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde aylara göre ek besine başlama, günlük verilen besinlerin miktarını arttırma, bir iki öğün fazla verme ile genel beslenme tablosu düzeltilir (7).

2.1.7.1 Marasmus

Genellikle büyümenin hızlı olduğu yaşamın ilk yılı içinde anne sütü almayan veya erken dönemde anne sütü kesilen ve yetersiz ek besin verilen çocuklarda görülür. Marasmik hastalarda protein alımındaki yetersizliğe göre enerji alımındaki yetersizlik ön plandadır; yani belirli bir besin ögesinin eksikliği olmayıp besinin tümünün azlığı sonucu gelişen ve enerji eksikliğinin ön planda olduğu kronik bir açlık durumudur. Marasmus çoğu kez sinsi başlar ve belirgin duruma geldiğinde ağır tablo şeklinde gözlenir. Ağırlık duraksamasını, azalma izler. Deri rengi soluktur, turgor giderek azalır, deri buruşur. Aşırı derecede yağ dokusu ve kas dokusu kaybı vardır (7).

Kas kitlesinin kaybının nedeni katabolizma ve somatik protein bölümünün azalmasıdır. Bu mekanizma vücudun enerji kaynağı olan aminoasitleri temin etmeye yarayan bir adaptasyon gibi görünmektedir. İlginç olarak visseral protein kompartmanı çok az bir kayba uğrar ve bu yüzden serum albümin düzeyleri normal ya da hafif düşük olur (24).

Deri altı yağ dokusu azalmıştır. “Kemik ve deriden” oluşan, ”ihtiyar adam” yüz görünümü vardır. Yüz buruşuk, şakaklar ve gözler çökük ve yüz çizgileri aşağı doğru çekilmiştir. Saçlar ince, seyrek, cansız ve kurudur. Cilt ince, kıvrımlı ve gevşektir. İshal sıklıkla eşlik edebilir. Dilde atrofi ve mantar stomatiti sıklıkla görülür. İştahları iyi ve çevre ile ilgilidirler. Ödem yoktur. Hipotermi, hipotansiyon, hipoglisemi ve dolaşım bozukluğuna eğilim vardır. Ruhsal durgunluk, apati,

hareketsizlik, bazı vakalarda huzursuzluk dikkati çeker. Araya giren bir enfeksiyon veya dolaşım yetersizliği ölüme götürür. Bebeğin gülümsemesi, çevre ile ilgisinin artması tedaviye olumlu yanıtı gösteren ilk bulgulardır (7).

2.7.1.2. Kwashiorkor

Kwashiorkor kelimesi Gana dilinden gelmektedir ve anne sütü almakta olan bir çocuğun annesinin yeni bir hamileliği dolayısı ile geliştirdiği tabloyu ifade etmektedir (25).

Kwashiorkor gelişmekte olan ülkelerde memeden kesilen çocuklarda 6. Aydan sonra sıklıkla da 18 ay–3 yaş arasında görülen proteinden yetersiz beslenme şeklidir. Bu bebeklere “şeker bebek (sugar baby)” adı da verilir. Ancak uzun süreli yetersiz miktarda protein verildiği durumlarda ciddi hastalıkların (yanık, kanser, akut ve kronik enfeksiyonlar, multiorgan yetersizliği, inflamatuvar barsak hastalığı, anoreksia nervosa ve postoperatif cerrahi) bir komplikasyonu da olabilir. Kwashiorkorlu hastalarda enerji alımından çok protein alımındaki yetersizlik ön plandadır (25).

En belirgin klinik özellikler ödem, letarji, apati, çevreyle ilgisizlik ve davranış bozuklarıdır. Ödem el, ayak, gövde ve yüzde bulunabilir. Yüzde de bulunması halinde hastada yuvarlak bir yüz görünümü ortaya çıkar ki buna “ aydede yüzü” (*moon face*) denilmektedir. Kas ve cilt altı yağ dokusu kaybı vardır fakat ödemle maskelenmiştir. Ödemden dolayı belirgin bir kilo kaybı yoktur daha doğrusu ödem kilo kaybını gizlemektedir. Deride pullanma, depigmente ve hiperpigmente alanlar, çatlaklar ve ülserleşmeler görülebilir. Saçlarda ince, seyrek, cansız ve kuru görünüme ek olarak depigmentasyon (kızıla çalan kahverengi renk değişikliği) vardır. Yeterli protein alımıyla saç rengi düzelebilir. Dudaklarda keylozis ve ağız köşelerinde lezyonlar görülebilir. Karaciğerde yağ, özellikle de trigliseridlerin depolanmasına bağlı olarak hepatomegali saptanır. Yaşa göre boy genellikle normaldir. Hipoalbüminemi, hipopotasemi mevcuttur. İştahları kötüdür (7).

Memeden kesilen kwashiorkorlu çocukların beslenme öykülerinde yalnız şeker, nişasta, sulu unlu mamalar veya buna benzer saf veya safa yakın karbonhidrat olan besinler bulunmaktadır. Protein gereksinimi karşılanamadığı için büyüme gelişme durmuştur. Potasyum miktarında azalma vardır. Sodyum birikimi ise fazladır. Kanda albümin miktarında azalma,

vitamin A miktarında ve eser elementlerden özellikle çinko, bakır, magnezyumda düşme, lipit düzeyinde artma görülür (7).

2.1.7.3. Marasmik Kwashiorkor

Marasmuslu çocukta değişik derecede ödemin olması ile karakterizedir ve ciddi PEM 'in en yaygın bulunan tipidir. Marasmus ve kwashiorkorun bulguları bir arada görülür. Yaşa göre ağırlık ölçütlerine göre vücut ağırlığı standardın % 60'ının altında iken ödem de vardır (7).

Marasmus, kwashiorkor ve marasmik kwashiorkor tanısını kesinleştirmek amacıyla ile klinik bulgular ve serum albümin, total protein düzeylerine dayalı bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Puanlama sistemi Tablo-2' de aralarındaki farklar ise Tablo-3' de verilmiştir.

Tablo-2: PEM Ağırlığının Puanlandırılması (Mc Loren 1967) (27)

Belirti		
Ödem		3
Dermatit		2
Ödem + dermatit		6
Saç değişiklikleri		1
Hepatomegali		1
Serum albümin		
< 1,0	<3,2	7
1,0–1,45	3,25–3,99	6
1,50–1,99	4,0–4,74	5
2,0–2,49	4,75–5,49	4
2,50–2,99	5,50–6,24	3
3,0–3,49	6,25–6,69	2
3,50–3,99	7,0–7,74	1
>4,0	>7,75	0

Toplam Puan: 0–3 arası Marasmus
4–8 arası Marasmik- Kwashiorkor
9–15 arası Kwashiorkor

Tablo-3: Marasmus ve Kwashiorkorun Kıyaslanması (7)

Durum	Marasmus	Kwashiorkor
Ağırlık	↓↓↓	↓↓
Ödem	---	+++
Depigmentasyon	---	↑↑↑
Saç değişiklikleri	+ -	++
Vitamin düzeyleri	↓↓↓	↓↓↓
İnce barsak-villus atrofisi	++	+++
Laktaz /sukroz/maltaz	↓↓	↓↓↓
Pankreatik enzimler	↓	↓
Karaciğer yağlanması	+	+
Plazma proteinleri	↓	↓↓↓
Diare	↓↓	↓↓↓
Anemi	+	+++
Mental gerilik	+ -	-+

2.1.8. Malnütrisyonun Sınıflaması

Ağır PEM olgularını tanımak oldukça kolaydır. Asıl güç olan ve toplum sağlığı açısından önemli olan hafif ve orta PEM vakalarının belirlenmesidir. Bu amaçla antropometrik ölçümlerin kullanıldığı çeşitli sınıflamalar geliştirilmiştir (7).

2.1.8.1. Gomez Sınıflaması

PEM sınıflamasında kullanılan biri de Gomez sınıflamasıdır (28). Vücut ağırlığı ölçümüne dayanan ve oldukça sık kullanılan bu sınıflamaya göre ölçülen ağırlık aynı yaştaki beslenmesi iyi, sağlıklı bir çocuğunki ile karşılaştırılır (yaşa göre ağırlık) (tablo-4) (28).

$$\text{Yaşa Göre Ağırlık} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı} * 100}{\text{Aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı}}$$

Tablo-4: Gomez'in PEM Sınıflaması (28)

KATEGORİ	YAŞA GÖRE AĞIRLIK
Beslenme durumu normal	>% 90
Hafif malnütrisyon	% 75–89
Orta malnütrisyon	% 60-74
Ağır malnütrisyon	<% 60

2.1.8.2. Welcome Sınıflaması (1972)

Kullanılan ölçütlerden biri yaşa göre ağırlıktır ve çocuklar bu kritere göre iki kategoriye ayrılmıştır. (vücut ağırlığı standardın % 60 -80'i arasında olanlar ve vücut ağırlığı standardın %60'ından azına sahip olanlar). Klinik bulgulardan da ödem esas alınmıştır ve iki kategori vardır: ödemi olanlar ve olmayanlar olmak üzere (tablo-5) (25).

Tablo-5: Gomez'in Welcome Adaptasyonu (1972)

Ödem yok	Yaşa göre ağırlık	Ödem var
Düşük kilolu, zayıf	60–80	Kwashiorkor
Marasmus	<60	Marasmik- Kwashiorkor

2.1.8.3. Waterlaw Sınıflaması

1972’de Waterlaw tarafından yaşa göre boy uzunluğu ve boya göre ağırlığın beslenmenin değerlendirilmesinde daha doğru ölçütler olduğu vurgulanmıştır. Bu sistemde yaşa göre boy ve boya göre ağırlık ölçütleri esas alınmıştır:

$$\text{Yaşa Göre Boy (\%)} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı} * 100}{\text{Aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun boyu}}$$

$$\text{Boya Göre Ağırlık (\%)} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı} * 100}{\text{Aynı boydaki sağlıklı çocuğun ağırlığı}}$$

Yaşa göre boy ölçütlerine göre standardın % 95’inin altında olanlarda kronik malnütrisyon (boy kısalığı, stunting); boya göre ağırlık derecelerine göre standardın % 90’ının altında olanlarda ise akut doku kaybı, akut malnütrisyon (wasting) bahsedilir. Her iki değeri de kesim noktasının altında bulunanlarda hem “wasting” (ağırlık kaybı) hem de “stunting” (kısalık) vardır. Hastanın kronik malnütrisyonu olduğuna ve buna yakın bir zamanda akut bir malnütrisyonun da eklendiğine işaret eder. Ağırlık kaybı akut malnütrisyon, boy kısalığı kronik malnütrisyonun belirtisidir (tablo-6) (29).

Tablo-6: Waterlaw Sınıflaması (1972)

Yaşa göre Boy	Boya Göre Ağırlık	
	%90 ↑	%90↓
%95 ↑	Normal	Akut PEM, Zayıf
%95 ↓	Bodur-Kısa “Önceden Pem”	Kavruk “Kronik PEM”

Waterlow kriterleri kullanılarak malnütrisyon şiddete göre hafif, orta ve ağır; başlangıç şekline göre akut ve kronik olarak sınıflandırılır (tablo-7)(7).

Tablo-7: Malnutrisyonda Kullanılan Gomez ve Waterlow sınıflaması (7)

MALNUTRSİYONUN DERECESESİ	GOMEZ SINIFLAMASI	WATERLOW SINIFLAMASI	
	Yaşa göre median ağırlık yüzdesi	Boya göre median ağırlık yüzdesi (akut)	Yaşa göre medyan boy yüzdesi (kronik)
NORMAL	90-110	90-110	>95
HAFİF	75-89	80-89	90-94
ORTA	60-74	70-79	85-89
AĞIR	<60	<70	<85

2.1.8.4. Üst Orta Kol Çevresine Göre Sınıflama

Hardward 1990 yılında 0–5 yaşta kol çevresi ölçümünü esas alarak malnütrisyon değerlendirmesi yapmıştır (Tablo-8) (30).

Tablo-8: Hardward'ın Malnütrisyon Değerlendirmesi

Üst Orta Kol Çevresi	
12,5-13,9	Risk altında
12,5 cm altı	PEM

2.1.8.6. Orta Kol Çevresi Baş Çevresi Oranına göre sınıflama

Orta Kol Çevresi / Baş çevresi (OKÇ/BÇ) oranı da 1–4 yaş grubu çocuklarda kullanabilir bir değerlendirmedir. Hasta yaşının tam olarak bilinmediği veya çocuğun tartısının yapılamadığı durumlarda kullanılabilen bir sınıflamadır. Knawati ve Mc Loren bu orana göre malnütrisyon sınıflamıştır (Tablo-9) (31).

Tablo-9: Knawati ve Mc Loren Sınıflamasına Göre Malnütrisyon

OKÇ/BÇ	
>0,31	Normal
0,31-0,28	Hafif PEM
0,27-0,25	Orta PEM
<0,25	Ağır PEM

2.1.9. Beslenme Durumunun Saptanmasında Kullanılan Antropometrik Yöntemler ve Fizik Muayene

Ülkemizde değişik kurumlar ve araştırmacılar ya Olcay Neyzi, yada Orhan Köksal veya DSÖ'nün önerdiği NCHS/CDC (The National Center for Health Statistics)/(The Center for Disease Control and Prevention's) standartlarını kullanmaktadır. Bu şekilde araştırma sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Bazı araştırmacılar malnütrisyonun belirlenmesinde gösterge olarak şuan ki boy ve ağırlığın değil, çocuğun büyüme hızının kullanılmasını gerektiğini savunmaktadırlar (7).

Günümüzde bir toplumun beslenme durumunun değerlendirilmesinde, referans değerler ile karşılaştırmada, referans değere göre bir kesişme noktası saptanmakta ve bu kesişim noktasının altında ve üstünde kalan gruplar öncelikle belirlenmektedir. Bu popülasyonu saptamak için 3 olası yaklaşım söz konusudur. Bunlar; persentiller, median yüzdesi ve standart sapma skoru (Z skoru)dur (32).

2.1.9.1. Persentiller

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) tarafından geliştirilen, sağlıklı çocukların popülasyonda yüzde dağılımları her yaş grubu ve cinsiyet için ayrı ayrı verilmiştir. Yaşa göre ağırlık ve boya göre ağırlık indikatörleri açısından %3 persentilden başlayarak, %5, %10, %20, %30, %40, %50, %60, %70, %80, %90, %95 ve %97 persentil değerleri yer alır (25). Olcay Neyzi standartlarında hem boy, hem Ağırlık için 3. persentil malnütrisyon sınırı olarak kabul edilir (7).

2.1.9.2. Median Yüzdesi

Toplum taramalarında sıklıkla kullanılan ve önerilen median yüzdesi değerlendirmesinde gerekli veriler; incelenen çocuğun yaşı, boy uzunluğu ve/veya ağırlık durumu ve o yaş grubu ve o cinsiyet için gerekli olan referansın ortanca değeridir (33). Orhan Köksal standartlarında boy için medyan değer %90'ı, ağırlık için %80'i malnütrisyon sınırı olarak kabul edilmektedir (7).

2.1.9.3. Z Skoru

Z Skoru (standart sapma skoru); antropometrik ölçümlerin referans ortanca değerden sapmalarını, standart sapma skoru veya Z skor şeklinde değerlendirmektedir. NCHS/CDC standartlarında daha çok -2 SD malnütrisyon sınırı olarak kabul edilmektedir (23,32).

Z skoru aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır:

$$Z \text{ SKORU} = \frac{\text{Bir çocuğun antropometrik ölçümü} - \text{Aynı yaş ve cinsiyetteki referans grubun median değeri}}{\text{Referans grubun +1 standart deviasyon değeri}}$$

Beslenme durumunun saptanmasında en etkili, ucuz ve kolay yöntemlerden biri olan antropometrik değerlendirmelerin uygulanmasında değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemleri uygulayabilmek için çocukların boy uzunluk değerleri, ağırlık durumları ve doğum tarihlerinin bilinmesi gerekir. Ayrıca bu değerleri karşılaştırabilmek ve çocukların beslenme durumlarını ortaya çıkarabilmek amacıyla uygun referans değerlerin (standart) varlığı şarttır. Standardizasyonu sağlamak ve ülkeler arası karşılaştırmaları yapabilmek için DSÖ tarafından önerilen referans değerler, NCHS tarafından tanımlanan ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) ve DSÖ tarafından onaylanan uluslararası referans değerleridir (32).

Referans grubunu kullanmanın gerekçesi, veri bulunan tüm toplumlarda, iyi beslenmiş çocukların birbirinin hemen hemen aynı büyüme kalıplarını izlediğinin gösterilmiş olmasıdır (33).

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler; Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı, boy uzunluğu ve boy uzama hızı, baş çevresi ve baş çevresindeki artış hızıdır (34).

Verilerin sınıflandırılmasında, öncelikle yaşa ve cinsiyete göre değerlerin (boy uzunluğu ve ağırlık durumu), merkezi yaygınlık ölçütleri (ortalama, ortanca, çeyrek ve yüzdeler) ve dağılımın yaygınlık ölçütleri (standart sapma) ile gösterilmesi uygundur (35). Veriler, ayrıca uluslararası referans değerler kullanılarak, değişik indikatör ve göstergelerin sınıflandırılması ve belirlenmiş bazı kesişim noktalarının üstü veya altında kalan kısımların gösterimi şeklinde de yorumlanabilmektedir (36).

2.1.9.4. Yaşa Göre Ağırlık Z Skoru

Bir bireyin vücut ağırlığı, vücuttaki çeşitli dokuların toplamından meydana gelir. Vücut ağırlığındaki farklılıklar, kas, yağ ve iskelet yapısında oluşan değişimler sonucu oluşur. Yaşa göre ağırlık indeksi, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık indekslerinin bileşik bir göstergesidir. Bu yüzden çocuklarda beslenme durumunun saptanmasında en az spesifik indekstir. Ancak iki yaş altı çocuklarda, ağırlık kaybı, beslenme durumundaki değişmeyi en erken gösteren gösterge olması bakımından önemlidir. Ayrıca, büyümenin sürekli değerlendirmesini yapmak için de faydalı bir ölçüttür. Yaşa göre ağırlığı, referans grubun ortanca değerinden eksi iki standart sapma (-2 Standart Sapma -SS-) gösteren çocuklar, yaşlarına göre 'düşük kilolu' olarak sınıflandırılmaktadır (36).

2.1.9.5. Yaşa Göre Boy Uzunluğu Z Skoru

Boy uzunluğu ölçümü oldukça sabit olup, genellikle yaşa göre boy uzunluğu çizelgeleri ile değerlendirilir. Çocuğun boy uzunluğunun ölçümü belirli bir andaki büyümenin tespitinde yararlıdır. Ancak boy, büyümede en yavaş olarak etkilenen değişkendir. Boy uzunluğu ölçümü ile büyümenin izlemi yapılıyorsa, çocuğun belirli aralıklarla izlenmesi, bu dönemde çıkan değişikliklere göre, referans değerinden sapmaların belirlenmesi gerekir. Yaşa göre boy indeksi, lineer büyüme geriliğinin bir göstergesidir. Yaşa göre boy indeksine göre, referans grubun ortanca değerinden eksi iki standart sapma (-2 SS) gösteren çocuklar, yaşlarına göre kısa (bodur- stunted) kabul edilmektedir (36).

2.1.9.6. Boya Göre Vücut Ağırlığı Z Skoru

Boya göre vücut ağırlığı, sadece vücut ağırlığının ölçülmesinden daha spesifik bir ölçümdür. Ancak, yaşa göre vücut ağırlığı ölçümü ile uzun ve zayıf bir çocuk ile kısa ve şişman bir çocuğun arasındaki fark belirlenemezken, bu fark boy uzunluğuna göre vücut ağırlığı ölçümü ile tanımlanabilir. Ayrıca sağlık ekibi tarafından muntazam olarak büyüme izleminin yapılamadığı bölgelerde, çocuğun kesin yaş tayinin yapılamadığı durumlarda, yapılan bu tür ek ölçümlerle çocuğun büyümesi konusunda fikir sahibi olunabilir. Boya göre ağırlık indeksi, vücut ağırlığını uzunluğa göre değerlendirir ve ölçümün yapıldığı zamanki beslenme durumunu tanımlar. Referans grup ortalama değerinden eksi iki standart sapma (-2 SS) gösteren çocuklar kavruk (zayıf=wasted) kabul edilmekte ve akut olarak yetersiz beslenmiş sayılmaktadır. Zayıflık, akut gıda yokluğunun bir göstergesi olabileceği gibi, çocuğun son dönemlerde geçirdiği ani kilo kaybına neden olabilecek, ishal, akut solunum yolu infeksiyonu gibi hastalıklara da bağlı olabilir. Referans grup ortanca değerinden eksi üç standart sapma (-3 SS) gösteren çocuklar ise ciddi şekilde zayıf olarak kabul edilmektedir (36).

2.1.9.7. Vücut Kitle İndeksi

Klinik olarak beslenme durumunu tanımlamada genellikle obesiteyi sınıflandırmak üzere kullanılmasına rağmen ve nadiren de olsa özellikle 2 yaş üzerindeki çocuklarda, malnütrisyon durumunu tespit için de kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması için kişinin ağırlığı, boyunun metre cinsinden karesine bölünür (kg/m^2). Elde edilen sayı, < 18.5 ise zayıf; $18.5-24.9$ arasında ise normal kilolu; $25-29.9$ arasında ise aşırı kilolu; $30.0-39.9$ arasında ise obez; ≥ 40 ise aşırı (morbid) obez olarak değerlendirilir (36).

2.1.10. Malnütrisyon Tanısı

Ağır malnütrisyon, öykü ve klinik muayene ile kolaylıkla tanınır. PEM vakaları, ekzojen besi eksikliği dışında malnütrisyona yol açabilecek doğumsal veya edinsel sistematik bozukluklar açısından da değerlendirilmelidir. Orta ve ağır vakalarda malnütrisyonun derecesini ve tipini değerlendirmek, hafif vakalarda ise erken tanı koymak açısından antropometrik, klinik ve biyokimyasal kriterlere dayalı bir çok değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır (37).

Malnütrisyonun tanısında fizik muayene sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar şöyle sıralanabilir (37):

- Tartılması ve diğer antropometrik ölçümlerin alınması
- Ateşin kontrolü (Düşük dereceleri gösteren bir termometre ile)
- Nabız ve solunum sayısı
- Dehidratasyon bulgularının olup olmadığının kontrolü
- Kulak, burun ve boğazın, akciğerlerin enfeksiyon yönünden incelenmesi
- Ödem, anemi ya da her ikisinin bir arada olup olmadığının kontrolü
- Fotofobi ve gözde A vitamini yetersizliğine ait bulguların olup olmadığının kontrolü
- Diğer vitamin yetersizliğinin araştırılması

2.1.11. Malnütrisyonun Tedavisi

Tedavi yönünden PEM'li çocuklar çok ağır veya komplikasyonlu vakalar ve hafif orta derecede komplikasyonsuz vakalar olarak değerlendirilmelidir. Tüm vakalarda ödem, deri lezyonları, aşırı zayıflama, iştahsızlık, kusma, apati, gözde A avitaminozu belirtisi, dehidratasyon, alt solunum veya idrar yolu enfeksiyonu, moniliasis veya başka infeksiyöz bir sürecin varlığı araştırılmalıdır (38).

Hafif ve orta PEM vakalarının tedavisi hastaneye yatırılmadan, ayaktan veya yarı ayaktan (çocuk annesi ile birlikte gündüzleri gözlemde tutularak ve anneye eğitim yapılarak) yapılır. Bu vakalarda doğrudan besi tedavisine geçilir. Amaç çocuğun yaşına uygun bir diyet almasını sağlamak ve infeksiyonlardan korunmasına yardımcı olmaktır. Ağır ve komplikasyonlu vakalar hastane tedavisini gerektirir. Tedavi de ilk amaç; dehidratasyonun düzeltilmesi, infeksiyonların kontrol altına alınmasıdır. Çok ağır vakalarda yaşamı tehdit eden en büyük tehlike şok'tur (38).

Tedavi aşamaları şunlardır:

- Dehidratasyonun düzeltilmesi
- Enfeksiyonların düzeltilmesi
- Diyet tedavisi

2.1.11.1. Dehidratasyonun Düzeltilmesi

İshal ve kusma sonucu PEM' de değişik derecede dehidratasyon görülebilir. Dehidratasyon saptandığında; hastanın sıvı gereksinimi hesaplanırken bu durum göz önünde bulundurulmalı ve dehidratasyonun düzeltilmesine tedavide öncelik tanınmalıdır. Verilmesi gerekli sıvı miktarı dehidratasyonun derecesine göre değişmektedir. Vücut ağırlığının %52'ine kadar olan kayıplarda hafif, %6-9 oranındaki kayıplarda orta ve 10'nu aşan kayıplarda ağır dehidratasyon söz konusudur. PEM olan bir çocukta hafif veya orta dereceli dehidratasyonlar, ağız yolu ya da nazogastrik tüple verilen oral rehidratasyon sıvısı ile düzeltilebilir (38). Anne sütü ile beslenmekte olan çocuk beslenmeye devam edilmeli, anne sütü almayan çocuklara da kaynatılmış su, çay, ayran şeklinde sıvı desteği sağlanmalıdır. İlk 4-6 saatlik tedavi sonunda hastanın genel durumunda düzelme olmamışsa benzer şekilde tedavi ikinci bir 4-6 saatlik zaman dilimi için sürdürülebilir. Yeniden yapılan değerlendirmede genel durumunda değişiklik olmayan ya da ilk muayenelerinde genel durumu kötü olup, nazogastrik tüple dahi beslenmeyi tolere edemeyen hastaların sıvı ve elektrolit gereksinimleri intravenöz yolla karşılanmalıdır (38,39).

2.1.11.2. Enfeksiyonların Tedavisi

Enfeksiyon hastalıkları ile PEM arasında döngüsel bir ilişki vardır. Genellikle malnütrisyonlu çocuğun hekime yada hastanelere başvurma nedeni eşlik eden değişik enfeksiyonlardır. Ancak ağır vakalarda ateş, taşikardi gibi enfeksiyonun beklenen bulguları olmayabilir ve bu tanıda güçlük yaratır (38).

PEM ile birlikte en çok görülen enfeksiyonlar solunum yolları enfeksiyonları, gastro enterit paraziter enfeksiyonlar ve idrar yolları enfeksiyonlarıdır. Durumu ağır, hipotermik-hipoglisemik çocukta büyük olasılıkla sepsis söz konusu olduğundan, hemen diagnostik ve terapötik önlemler alınmalıdır. Malnütrisyonlu çocukta enfeksiyon ajanı saptandığında buna yönelik, saptanmadığında gram negatif mikroorganizmaları kontrol altına alacak antibiyotik kombinasyonları uygulanmalıdır (38).

2.1.11.3. Diyet Tedavisi

Dehidratasyonu düzeltilen hasta için malnütrisyonunun derecesi göz önünde bulundurularak bir diyet planı yapılmalıdır. Amaç, hastanın hızlı kilo almasını sağlayarak vücut ağırlığı yönünden açığını düzeltmektir. Hastanın tolere etmesine ve malnütrisyonunun şiddetine göre verilecek protein ve enerji miktarları sırasıyla 1-3 gr/kg/gün ve 100-200 Kcal/kg/gün arasında değişmektedir. Diyet tedavisine başlandığı sırada özellikle kwashiorkorlu hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyon, anoreksiadır. Bu gibi hastalarda tavsiye edilen miktarların en azı ile tedaviye başlanmalı ve hastanın ağızdan alışı sıklığı ve miktarlarına göre düzenleme yapılmalıdır. İnatçı anoreksia vakalarında hasta ağızdan beslenmeyi tolere edinceye kadar nazogastrik tüple beslenme yapılmalıdır. Hastanın günlük enerji gereksiniminin karşılanmasına büyük önem verilmelidir. Alınan proteinin amaçlandığı şekilde doku yapımında kullanılabilmesi için bu gereklidir. Aksi takdirde, alınan protein, enerji sağlanması yönünde kullanılır. Kusma ve ishale yol açmadan, protein ve enerji ihtiyacının karşılanması düşünüldüğünden, hacim, protein ve enerji açısından hasta birden yüklenmemelidir (40,41).

Malnütrisyonlu hastada diyet tedavisinin ilk günlerinde hipoglisemi sıklıkla izlenen bulgulardandır. Özellikle hipotermisi olan hastalarda hipoglisemi gelişme riski yüksektir. PEM'de birçok elektrolit, mineral ve vitamin serum ve dokulardaki konsantrasyonlarında belirgin değişiklikler göze çarpar. Malnütrisyonlu hastada diyet tedavisi sırasında bu nokta da dikkate alınmalıdır. Malnütrisyonlu çocuklarda ishal ve kusma ile gastrointestinal yoldan kayıp, magnezyum eksikliği, potasyumun böbreklerden geri emiliminin bozulması, potasyum eksikliğinin başlıca nedenleridir. Potasyum eksikliği, kardiyak nekroz, aritmi ve glikoz intoleransına neden olabilir (40,41).

2.1.12. Malnütrisyonun Prognozu

PEM, yüksek mortalite gösteren bir hastalıktır. Değişik bölgelerde %40-50'ye varan mortalite oranları bildirilmiştir. Genellikle ölüm, vakaların çoğunda çocuğun hastaneye alındığı ilk 24 saat içinde (kollapsa bağlı ölüm) meydana gelmektedir. Prognozu etkileyen faktörler; çocuğun koruyabildiği tartısı, kombine hastalıklar, biyosimik değişiklikler (protein, elektrolit eksikliği, hipoglisemi vb.) doğum tartısı gibi faktörlerdir (38,41).

2.1.13. Malnutrisiyona Eşlik Eden Komplikasyonlar

- Dehidratasyon (hafif, orta yada ağır)
- Enfeksiyonlar (solunum yolu enf., İYE, sepsis)
- Anemi
- Hipoglisemi
- Hipotermi
- Devamlı ya da tekrarlayan ishal
- Cilt ve mukoza lezyonları
- Vitamin yetersizlikleri
- Anoksi

PEM' e eşlik eden komplikasyonlar düşünülerek hastanın öyküsü alınırken daha önce aldığı gıda ve sıvı miktarı, kusma, ishalin varlığı, süresi, görülme sıklığı, ateşin olup olmadığı, solunum güçlüğü, idrar miktarı, son idrarını ne zaman yaptığı, dalgınlık, apati, iştah kaybının olup olmadığı sorgulanmalıdır.

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, KVVH'ların ortaya çıkmasının ana sorumlusu olan, damar duvarlarında aterosklerotik plak olarak adlandırılan ve damar lümenine doğru uzanan intimal lezyonlarla karakterize, kronik patolojik bir süreçtir. Ateroskleroz terimi, sertleşme anlamına gelen 'skleroz' ve 'lapa' anlamına gelen 'atero' kelimelerinin birleşmesiyle oluşmaktadır (42,43).

2.2.1. Epidemiyoloji

Ateroskleroz, yağlı çizgilenmelerin gelişimi ile çocukluk döneminde başlamaktadır ve aterosklerozdaki ileri lezyonlar, yaşla birlikte giderek artan bir sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz, erkeklerde kırklı, kadınlarda da ellili yaşlardan sonra hızlı bir ilerleme göstererek, klinik bulgular vermeye başlar ve KVVH'lar olarak adlandırılan yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden klinik durumlara yol açar. Erkek cinsiyete sahip olmak ateroskleroz risk faktörleri içinde yer almaktadır, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda kadınların da KVVH'lardan ve bu hastalıklara bağlı ölümlerden erkekler kadar etkilendiklerini göstermiştir (42).

KVH'lar, DSÖ'nün 2011 yılında yayınladığı raporlara göre, tüm dünyada insanlarda görülen ölüm sebepleri arasında birinci sırada yer almaktadır ve bu raporlara göre, 2008 yılında bütün dünyada ölen insanların % 30'u (17,3 milyon kişi) KVH'lar nedeniyle hayatlarını kaybetmişlerdir. Bu ölümlerin de yaklaşık 7,3 milyonu koroner kalp hastalıkları, 6,2 milyonu da inme nedeniyle gerçekleşmiştir. Bu ölümlerin % 80'inden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir ve görülme sıklığı erkeklerde ve kadınlarda hemen hemen eşittir. DSÖ'nün yaptığı projeksiyona göre KVH'lar nedeniyle (temel olarak kalp hastalıkları ve inme) hayatını kaybedecek insan sayısının 2030 yılında 23,3 milyona yükselmesi beklenmektedir (44,45).

2.2.2. Histoloji

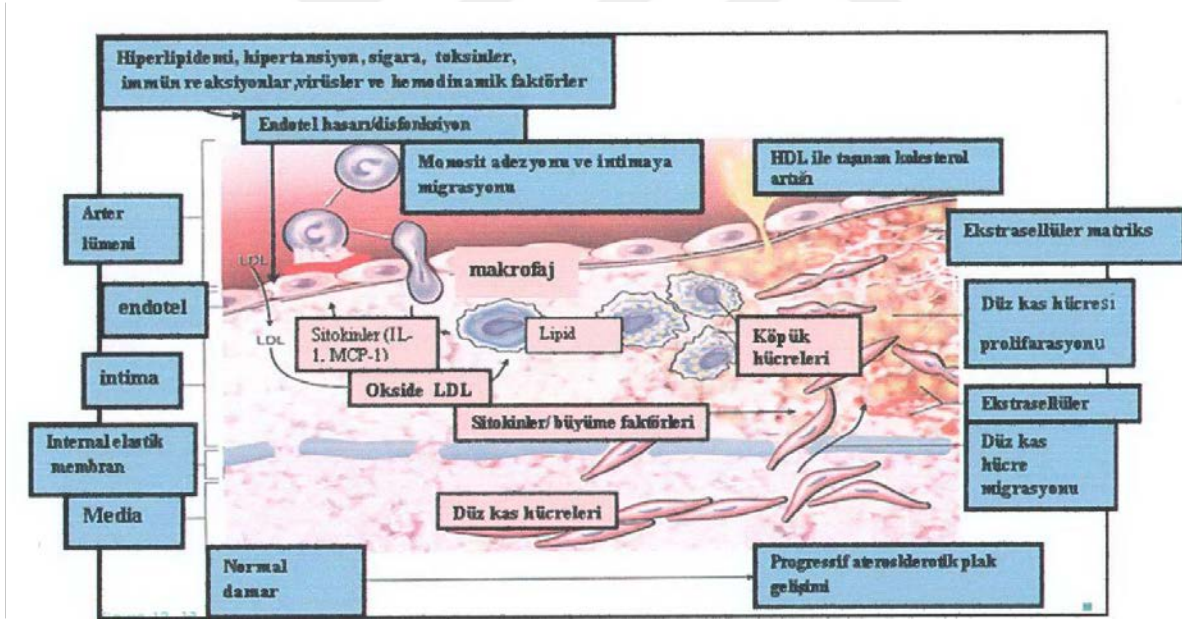
Normal Arter Duvarı Histoloji: Normal arter duvarı intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. İntima tabakası, en içte bulunarak damar lümenini çevreler ve dolaşımdaki çeşitli maddeler için bariyer görevi gören tek katlı endotel hücreleri, subendotelyal matriks, bazal membran ve az miktarda vasküler düz kas hücresi tarafından oluşturulmuş ince bir tabakadır. En kalın tabakayı oluşturan medya tabakası ise orta kısımda bulunur ve intima ile adventisya tabakalarından 'lamina elastika interna' ve 'lamina elastika eksterna' aracılığıyla ayrılır. Bu tabaka kollajen, elastik lifler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan meydana gelmiş bir matriks içindeki vasküler düz kas hücreleri tarafından oluşturulmuştur ve esas olarak damar duvarında kasılma ve gevşeme hareketleri oluşturarak kan akımının düzenlenmesini sağlar. Adventisya ise en dış tabakayı oluşturur ve uzunlamasına seyreden kollajen lifleri, fibroblastlar, arterlerin kanlanması sağlayan 'vaza vazorum'lar, sinir uçları, lenfatikler ve yağ hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerini içeren gevşek bağ dokusu yapısındadır (46).

2.2.3. Patogenez

Ateroskleroz, arter duvarının endotel hasarına verdiği kronik inflamatuvar bir cevaptır (47).

Endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, oksidasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğramış lipoproteinler, monositlerden köken alan makrofajlar, T lenfositleri ve damar duvarında bulunan normal hücresel elemanlar arasında meydana gelen etkileşimler neticesinde,

aterosklerotik lezyonda progresyon meydana gelir. Kronik endotel hasarı nedeniyle endotel disfonksiyonu meydana gelir ve damar duvarı geçirgenliği artar, lökosit adezyonu gerçekleşir, tromboza yatkınlık artar, damar duvarında LDL ve okside LDL (ox LDL) gibi lipoproteinler birikir. Endotele monositlerin toplanması ve adezyonu gerçekleşir ve bu hücreler intima tabakasına geçerek makrofajlara dönüşürler ve daha sonra zamanla köpük hücrelerini oluşturmaya başlarlar. Plateletler adezyona uğramaya başlarlar ve aktifleşmiş plateletlerden, makrofajlardan ve damar duvarında bulunan hücrelerden çeşitli sitokinlerin salınımı ile medya tabakasında vasküler düz kas hücre proliferasyonu gerçekleşir ve bu hücreler intima tabakasına da girerek, burada da çoğalmaya başlarlar. Bununla birlikte ekstraselüler matriks yapımında da artış görülmeye başlar. Hücre dışı alanlarda ve makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri gibi hücre içi alanlarda da lipid birikimi oluşmaya başlar. Bu şekilde intima tabakasında lipid yüklü makrofajların ortamda birikmesi sonucunda yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Bu lezyonun progresyonuyla da, proliferasyona uğramış vasküler düz kas hücreleri, köpük hücreleri, hücre dışı lipid birikimleri ve ekstraselüler matriksten oluşan aterom plağı oluşur (şekil 1) (47,48).



Şekil-1: Ateroskleroz patogenezi

2.2.4. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Oynayan Hücre Tipleri ve Lezyondaki Fonksiyonları

2.2.4.1. Endotel ve Özellikleri

Normal arter intimasının damar lümenine bakan kısmını kaplayan endotel, birçok fizyolojik ve patolojik olayda düzenleyici görevleri bulunan, mezoderm kaynaklı, tek katlı yassı epitel özelliğinde, vücudun en büyük endokrin, otokrin ve parakrin organıdır. Endokrin, otokrin ve parakrin özellikleriyle kendisini, vasküler düz kas hücrelerini, subendotel tabakadaki ve dolaşımdaki hücreleri etkileme özelliklerine sahiptir (49,50).

Endotel hücreleri, hormonlar ve adezyon molekülleri gibi pek çok molekülle, çeşitli reseptörleri aracılığıyla etkileşime girmektedir. Endotel yarı geçirgen özelliğe sahiptir ve damar geçirgenliğindeki rolü bulunduğu yere ve damarın özelliğine göre (örneğin merkezi sinir sistemindeki endotelde oldukça az) değişmektedir. Pek çok yağda çözünen ve çok küçük çaplı suda çözünen maddenin kan ve dokular arasında taşınmasına, ayrıca inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi bazı olaylar için gerekli çeşitli moleküllerin geçişine aracılık etmektedir (49,50).

Endotel, normal damar homeostazı, hücre proliferasyonu, vasküler tonusun ayarlanması, inflamatuvar olaylar, koagülasyon sisteminin düzenlenmesi ve immünolojik reaksiyonlar için gerekli pek çok maddenin sentez ve metabolize edildiği, oldukça fazla işleve sahip bir dokudur (**Tablo-10**). Endotel dokusu bu fonksiyonlarını; hormonlar, büyüme faktörleri ve inhibitörleri, vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler, inflamatuvar aracılar, antitrombotik ve protrombotik maddeler gibi pek çok aracı kullanarak gerçekleştirmektedir (49,50).

Tablo-10: Endotel hücrelerinin özellikleri ve fonksiyonları (42)

Endotel Hücrelerinin Özellikleri ve Fonksiyonları	
<ul style="list-style-type: none">• Geçirgenlik bariyerinin sürdürülmesi	<ul style="list-style-type: none">• Kan akımı ve damar reaktivitesinin ayarlanması<ul style="list-style-type: none">➢ Vazokonstriktörler: Endotelin, ACE➢ Vazodilatörler: NO*, prostasiklin
<ul style="list-style-type: none">• Antikoagülan, antitrombotik, fibrinolitik düzenleyicilerin oluşturulması<ul style="list-style-type: none">➢ Prostatiklin➢ Trombomodülin➢ Heparin benzeri moleküller➢ Plazminojen aktivatörü	<ul style="list-style-type: none">• İnflamasyon ve immünitinin düzenlenmesi<ul style="list-style-type: none">➢ IL-1, IL-6, kemokinler➢ Adezyon molekülleri: VCAM-1, ICAM, E-selektin, P-selektin➢ Histokompatibilite antijenleri
<ul style="list-style-type: none">• Protrombotik moleküllerin oluşturulması<ul style="list-style-type: none">➢ Von Willebrand faktörü➢ Doku faktörü➢ Plazminojen aktivatör inhibitörü	<ul style="list-style-type: none">• Hücre büyümesinin düzenlenmesi<ul style="list-style-type: none">➢ Büyümeyi uyaranlar: PDGF, CSF, FGF➢ Büyüme inhibitörleri: Heparin, TGF-β
<ul style="list-style-type: none">• Ekstrasellüler matris yapımı (kollajen, proteoglikanlar)	<ul style="list-style-type: none">• LDL oksidasyonu
<small>ACE, anjiyotensin-dönüştürücü enzim; CSF, koloni-stimüle edici faktör; FGF, fibroblast büyüme faktörü; ICAM, intersellüler adezyon molekülü; IL, interlökin; LDL, düşük-dansiteli lipoprotein; NO, nitrik oksit; PDGF, platelet-kökenli büyüme faktörü; TGF-β, transforme edici büyüme faktörü-β; VCAM, vasküler hücre adezyon molekülü.</small>	

Endotel dokusunun sahip olduğu bu önemli özellikleri nedeniyle, aterosklerotik risk faktörleri etkileriyle endotel disfonksiyonunun görüldüğü durumlarda vasküler tonus bozuklukları, koagülasyon sistemi anormallikleri ve vasküler düz kas hücre proliferasyonları gibi patolojiler meydana gelmektedir. Bu durumlar da trombosit ve lökosit adezyonu, inflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış, endotel geçirgenliğinde artma, subendotel alanda makrofaj birikimi ve zamanla köpük hücre oluşumları ve vasküler düz kas hücre proliferasyonları gibi sonuçlar doğurarak, KVH'lar için zemin oluşturmaktadır (42,43).

2.2.4.2. Düz Kas Hücreleri

Düz kas hücreleri (SMC) normal arter duvarının media tabakasında yer alırlar ve kollajen ve elastik lifler ve çeşitli proteoglikanları sentezleyerek fibroblastlarla birlikte damar duvarındaki bağ dokusunun yapımına katılırlar. SMC damar tonusu dolayısıyla kan basıncının belirlenmesinde kilit rol oynamaktadırlar. Bu hücrelerin aterosklerotik damarda iki ayrı fenotipi bulunmaktadır. Birinci fenotipteki hücreler, medya tabakasına yerleşmiştir ve endotelin, katekolamin, anjiotensin, prostaglandin E, nitrik oksit, nöropeptitler gibi vazodilatörlere cevap verirler. Uyarıldığı zaman bu fenotipteki hücrelerin miyofibrilleri azalır ve endoplazmik retikulum, golgi cisimciği çoğalarak ikincil tip fenotipe dönüşürler. Ateroskleroz lezyonunda rol oynayan tip daha sıklıkla ikincil fenotipteki düz kas hücreleridir. Mitojenik ajanlara cevap verme özelliğine sahip bu hücreler aterosklerotik lezyonun gelişiminde rol oynamaktadırlar. Makrofaj gibi lipoproteinleri fagosite ederek kolesterolü, kolesterol esterleri şeklinde depolar ve köpük hücrelerine dönüşebilirler (51).

2.2.4.3. Makrofajlar

Kemik iliğinde üretilip kan dolaşımına katılan monositler, damar duvarındaki okside LDL'ye yanıt olarak üretilen kemokin gibi kimyasal sinyaller, inflamasyon alanında (intimada) birikmesiyle makrofajlara dönüşürler. Genetiği değiştirilmiş farede kimyasal sinyal inhibisyonu sonucunda makrofaj birikiminin ve ateroskleroz gelişiminin oluşmaması, monosit kökenli makrofajların aterogenezdeki kritik rolünü desteklemektedir (51).

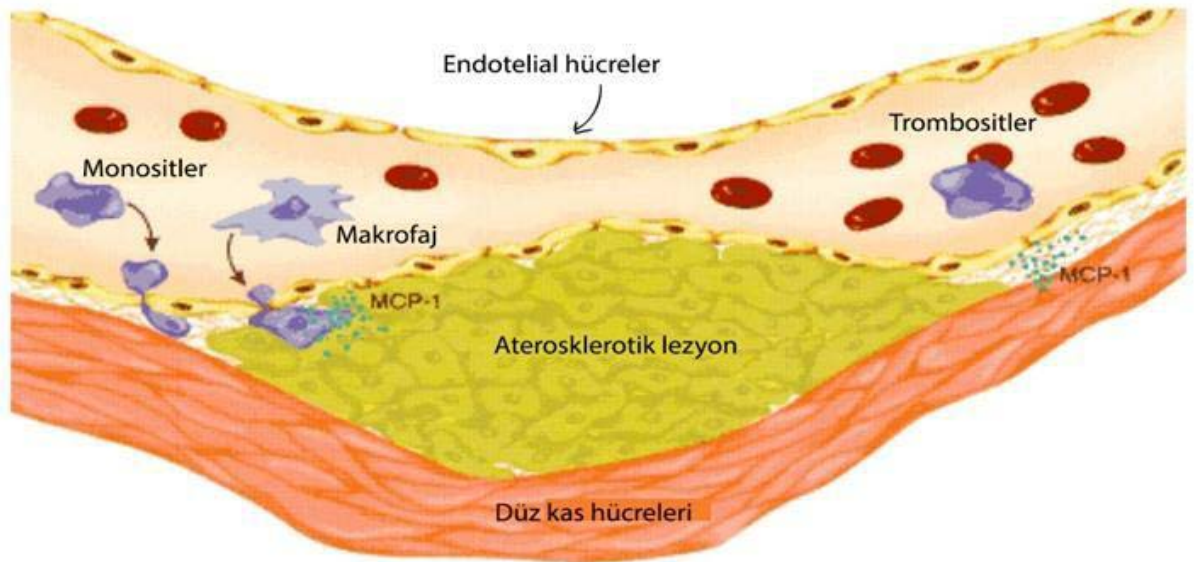
Makrofajlar okside LDL'yi fagositoz yoluyla hücre içine alarak okside LDL'yi hidroliz edilmeye çalışırlar. Bu sırada en az 6 değişik büyüme faktörü, oksijen serbest radikalleri gibi toksik maddeler ve mediatörler de açığa çıkmasıyla dokudaki inflamasyon ve LDL oksidasyonu artar. Okside LDL lipid dolu granüller halinde hücre içinde birikir ve hücrenin köpük hücrelerine dönüşmesine yol açar. Bu şekilde fonksiyon kaybeden makrofaj bir süre sonra nekroza uğrayarak içindeki lipid açığa çıkar ve üst üste yığılarak aterosklerotik plağın en önemli elemanlarından biri olan endotel altındaki lipid birikintilerini meydana getirir (52).

2.2.4.4. Trombositler

Trombositler içlerindeki granüllerde mitojenik faktörler, sitokinler ve vazoaktif maddeleri içermektedir. Endotel hasarı sonucu veya herhangi bir uyarı, trombositlerin aktivasyonuna ve hasar bölgesinde kümelenmelerine ve trombus oluşumuna yol açmaktadır. (52).

T hücreleri lenfositlerin alt ünitesidir, sağlıklı arterlerin adventisya tabakasında bulunur. Hücreye bağımlı bağışıklıkta merkezi rol oynamaktadır. Okside LDL'nin makrofaj -T hücre etkileşimine yol açan en önemli antijen olduğu bildirilmiştir (52).

Pro-inflamatuar yardımcı T hücreleri (Th/T4), sitotoksik T hücreleri (Tc/T8) ve düzenleyicileri T hücreleri (Treg) olmak üzere farklı alt birimleri bulunmaktadır ve aterosklerozda domianantırlar. Aterosklerozun erken aşamasında T yardımcı hücreleri tarafından inflamatuvar proaterojenik sitokinler salgılanmaktadır. Buna karşılık, regulator (düzenleyici) T hücreleri özellikle immün yanıtın baskılanması ve kontrolünde rol oynarlar. Genetiği değiştirilmiş farede düzenleyici T hücrelerinin azalması sonucunda, aterosklerozun ve lezyon inflamasyonunu hızlandırdığınının gösterilmesi bu hücrelerin aterogenezdeki baskılayıcı rolünü göstermektedir (şekil-2) (53).



Şekil 2: Aterosklerozda Rol Oynayan Hücre Tipleri. Endotelial hasar sonucu monosit, T-hücreleri, trombositler dokuya göç eder. Dokuya göç eden monositler burada makrofaj hücrelerine dönüşerek lezyonun ileri aşamasında trombus oluşuma neden olmaktadır.

2.2.5. Ateroskleroz Oluşum Hipotezleri

Ateroskleroz gelişimiyle ilişkili üç farklı hipotez ortaya atılmıştır (54). Bunlar;

- a) Hasara yanıt hipotezi
- b) Tutulmaya (retention) yanıt hipotezi
- c) Oksidatif modifikasyon hipotezi

2.2.5.1. Hasara Yanıt Hipotezi

Bugün hala aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu anlamda en fazla kabul gören görüş Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki (“response to injury”) hipotezidir. Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır (54). Endotel hasarı, normal vasküler özellikleri değiştiren bir takım kompensatuvar cevaplara yol açar. Örneğin hasar, lökosit ve trombositlerin endotele adezyonunu artırır ve lokal vasküler antikoagulan çevreyi prokoagulan bir çevreye dönüştürür. Toplanan lökosit ve trombositler, sitokin, vazoaktif ajanlar ve büyüme faktörlerini salgırlar ve intima içerisine düz kas hücre migrasyonunu ve onların proliferasyonu ile karakterize olan inflamatuvar cevabı artırırlar (54).

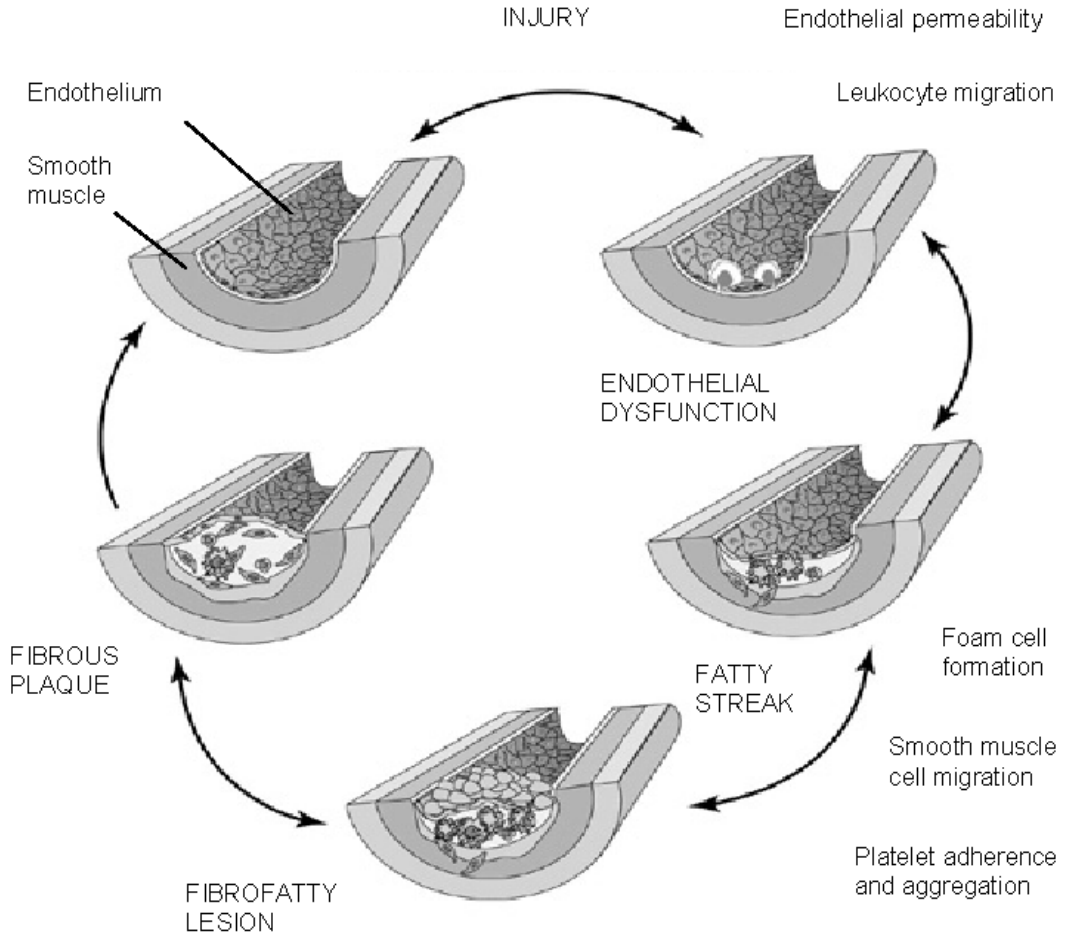
İnflamatuvar cevabın bir diğer komponenti arter duvarı içerisine makrofajların toplanmasıdır. Bu makrofajlar düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C) partiküllerini alarak içi lipid dolu köpük hücrelerini oluştururlar. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşum süreci inflamatuvar cevapla devam eder. Süregelen inflamasyon olayını, sitokin, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin salınımı ile birlikte olan hücresel nekroz izler. Lezyonun oto-katalitik olarak genişlemesiyle lezyon lümenine doğru ilerler ve sonunda kan akımını bozar (şekil-3) (54).

2.2.5.2. Retansiyona Yanıt Hipotezi

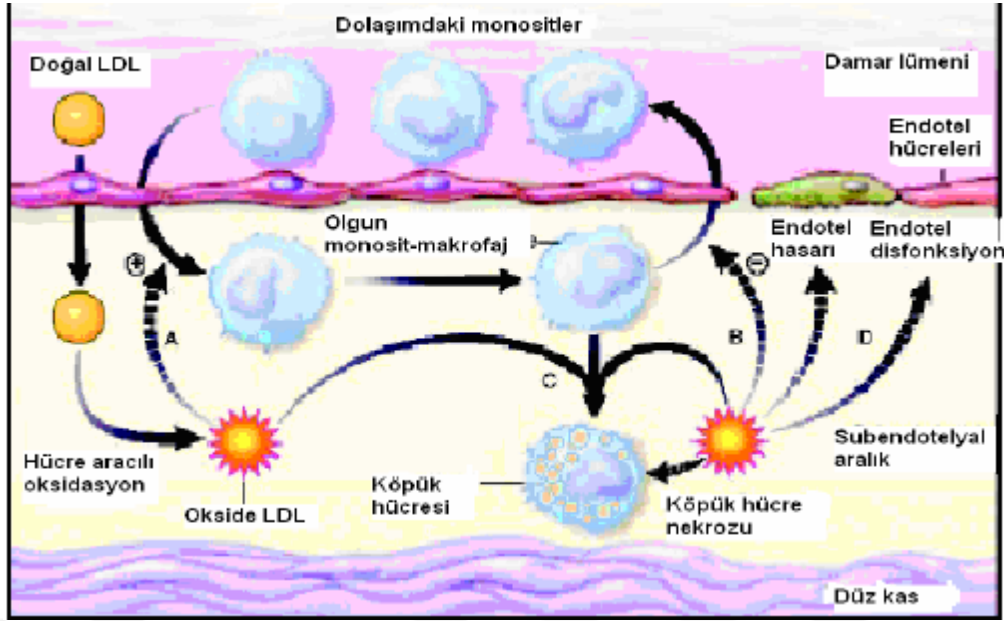
Bu hipoteze göre aterosklerozu başlatan olay lipoprotein retansiyonudur. Arter duvarına lipoprotein retansiyonu, ekstrasellüler matriks komponentleriyle sıkı olarak bağlantılı gibi görünmektedir. Özellikle, apolipoprotein B-100 içeren lipoproteinlerin, damar duvarına birikiminin inflamatuvar kaskadı tetiklediği düşünülmektedir (53) .

2.2.5.3. Oksidatif Modifikasyon Hipotezi

Aterosklerozda oksidatif modifikasyon hipotezi, Goldstein ve arkadaşlarının kültüre makrofajların kimyasal olarak modifiye olmuş LDL-C (okside LDL-C) varlığında lipit yüklü hücelere dönüştüğü görüşü ile ortaya çıkmıştır (55). Modifiye LDL-C'ün invitro düz kas hücresi ve endotel hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Okside LDL-C, monosit ve lenfositler için kemotaktiktir. Okside LDL-C'ün düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir. Okside LDL-C, makrofajlar tarafından köpük hücre oluşumu için daha hızlı oranda alınmaktadır. Ayrıca okside LDL-C, endotelial hücreler gibi bir takım hücelere sitotoksiktir (Şekil-4) (55).



Şekil-3: Artmış endotel geçirgenliği ve subendotel aralığına LDL-C birikimi. Endotele lökosit adezyonu ve transmigrasyonu, T hücre aktivasyonu, lökosit adezyonu, trombosit adezyonu ve agregasyonu ile köpük hücre oluşumu, süregelen makrofaj birikimi, fibröz kapsül oluşumu.



Şekil-4: Oksidatif modifikasyon hipotezi. A: Okside LDL - C monositlerin kemotaksisini uyarır. B: Monosit gidişini engeller. C: Köpük hücre oluşumuna aracılık eder. D: Okside LDL-C endotel disfonksiyonu ve hasarına yol açar. E: Okside LDL-C birikiminden dolayı köpük hücre nekrozu oluşur.

2.2.6. Aterosklerozun Morfolojik Gelişimi

Aterosklerozda görülen anahtar olaylar intimada kalınlaşma ve lipid birikimidir. Ateroskleroz gelişim sürecinde görülen en erken lezyon ise çocuklar ve bebeklerde de görülebilen ve ilk defa Stary tarafından tanımlanan, damar duvarında bulunan makrofajlar ve vasküler düz kas hücrelerinde hücre içi lipid birikimi ile karakterize yağlı çizgilenmelerdir (55,56). Bu lezyonlar, hiperkolesteroleminin etkisiyle giderek ilerler ve ara lezyonlara dönüşür. Ara lezyonların ilerlemesi ile tüm bu süreç sonunda fibröz ya da ateromatöz plak gelişir (48). Aterosklerotik plakların gelişim aşamalarını içeren sınıflandırılma tablo 11'de görülmektedir. Aterom plakları; makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, lökositler, kollajen ve elastik dokular, intrasellüler ve ekstrasellüler yağ birikimlerinin oluşturduğu fibröz bir başlık içerir. Zaman içinde bu plak yapısı genişlemeye, kalınlaşmaya başlar ve damar lümeninde ilerleyici bir daralmaya neden olur. Herhangi bir zamanda, plak yüzeyinde ülserasyon ve trombüs oluşumu gözlemlendiğinde, vücudun değişik bölgelerinde embolizasyon ya da oklüzyon gibi durumlar görülebilir (57).

Tablo-11: Aterosklerotik plakların değerlendirilmesinde kullanılan, Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) Histolojik Sınıflaması– Perrotta (57)'dan alınmıştır.

Başlangıç lezyonları	
Tip I	Belirgin olmayan plak görünümü ve izole lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreleri).
Tip II	Yağlı çizgilenmeler ve noktalar: Makrofaj ve düz kas hücreleri kaynaklı köpük hücrelerini içeren, görülebilen ilk lezyonlar.
Ara lezyonlar	
Tip III	Tip II'de gözlenen lezyonlarla beraber, düz kas hücrelerinde artış, köpük hücreleri ve küçük hücre dışı lipid birikimleri.
İlerlemiş lezyonlar	
Tip IV	Aterom: Köpük hücreleri ve düz kas hücrelerince infiltrasyona uğramış, proteoglikanlardan zengin tabaka ile kaplı, yoğun hücre dışı lipid birikimi (lipid çekirdek).
Tip V	
Va	Fibroaterom: İntimanın proteoglikandan zengin tabakasında fibröz doku artışı.
Vb	Elastik liflerde, matriks veziküllerinde, lipid damlacıklarında kalsifikasyon (Tip VII olarak da adlandırılır).
Vc	Lipid çekirdeğin minimal düzeyde bulunması ya da olmaması (Tip VIII olarak da adlandırılır).
Komplike lezyonlar	
Tip VI	Yüzey defekti, hematom

2.2.7. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Bilindiği üzere koroner arter hastalıklarının temelinde ateroskleroz yer almaktadır. Ateroskleroza neden olan çok çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır ve bu risk faktörlerinin tanımlanması ve bu durumların tedavisi, henüz belirti göstermeyen kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi, açığa çıkmış hastalığı olan kişilerde ise tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir. Bu amaçla sistematik yaklaşımlara gereksinim olduğundan, çeşitli kılavuzlar hazırlanmaktadır. NCEP ATP kılavuzları (The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel Guidelines), dünyada koroner arter hastalıklarına yaklaşımlarda en sık kullanılan kılavuzlardan biridir. En son yayımlanan NCEP ATP III kılavuzunun final raporuna göre koroner arter hastalığı risk faktörleri, tablo 12’de gösterilmiştir (58).

Sigara kullanımı, fazla kiloluluk/obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya çeşitli ilaçlarla düzenlenebilen değişik lipid bozuklukları, HT, DM ve insülin direnci gibi risk faktörlerinden bazıları yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilmektedir. Yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi faktörler ise modifiye edilemeyen faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca Lp (a), homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri de bulunmaktadır. Tüm bu risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli roller oynamaktadır (58).

2.2.7.1. Lipid Risk Faktörleri

LDL Kolesterol: Hiperkolesterolemi, ateroskleroz için majör bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörlerinin yokluğunda bile hiperkolesterolemi aterosklerotik lezyon gelişimini başlatmak için yeterlidir. Kolesterolün artmış risk ile ilişkili olan ana elemanı LDL kolesteroldür (42). LDL’nin proinflamatuvar bir ajan olduğu, endotel hasarına yol açtığı ve aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı uyardığı tespit edilmiştir. LDL, endotel tabakasına girerek oksidatif modifikasyona uğramakta, çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna, makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine neden olmaktadır ve tüm bunların sonucunda endotel hücre fonksiyonları bozulmakta ve NO üretimi azalmaktadır. Ox LDL’yi fagosite eden makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek aterosklerotik sürecin devamına katkıda bulunmaktadır. LDL ayrıca vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna da neden olmaktadır (58,59).

Serum kolesterol seviyeleri ile KKH riski arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır (61). TK ve LDL kolesterol seviyeleri düşük olan toplumlarda; sigara, HT ve DM gibi diğer risk faktörleri sık olarak görüldüğünde bile KKH riskinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (62). Hiperkolesteroleminin genetik formlarında ise, diğer risk faktörlerinin tamamen yok olduğu durumlarda bile, tek başına yüksek LDL seviyelerinin KAH'a yol açtığı oldukça açık bir biçimde gösterilmiştir. Ayrıca iyi tanımlanmış topluluklarda yapılan prospektif çalışmaların en dikkate değer olanlarından biri olan "Framingham Kalp Çalışması ve Toplumlarında Ateroskleroz Riski" sonuçlarına göre, serum kolesterol düzeylerindeki artışlarla beraber, KAH'a bağlı ölümlerde de bir artış görüldüğü tespit edilmiştir (64, 65). Bu çalışmalar gibi daha pek çok çalışmanın verilerini dikkate alan NCEP ATP kılavuzları, lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü ana hedef olarak belirlemiştir (60).

Tablo-12: Koroner Arter Hastalığı (KAH) Risk Faktörleri–NCEP ATP III (60)'ten Alınmıştır.

1) Lipid Risk Faktörleri	2) Lipid Olmayan Risk Faktörleri	
	A) Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri	B) Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri
<input type="checkbox"/> LDL <input type="checkbox"/> Trigliseridler <input type="checkbox"/> Lipoprotein artıkları <input type="checkbox"/> Non-HDL Kolesterol <input type="checkbox"/> HDL düşüklüğü <input type="checkbox"/> Aterojenik dislipidemi	<input type="checkbox"/> HT <input type="checkbox"/> Sigara içiciliği <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Fazla kiloluluk/Obezite <input type="checkbox"/> Fiziksel inaktivite <input type="checkbox"/> Aterojenik diyet	<input type="checkbox"/> Yaş <input type="checkbox"/> Erkek cinsiyet <input type="checkbox"/> Ailede erken koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü
3) Yeni Kullanıma Giren Risk Faktörleri		
A) Yeni Kullanıma Giren Lipid Risk Faktörleri	B) Yeni Kullanıma Giren Lipid Olmayan Risk Faktörleri	
<input type="checkbox"/> Lp (a) <input type="checkbox"/> Küçük LDL parçacıkları <input type="checkbox"/> HDL alt tipleri <input type="checkbox"/> Apolipoproteinler (Apolipoprotein B ve A-I) <input type="checkbox"/> TK/HDL kolesterol oranı	<input type="checkbox"/> Homosistein <input type="checkbox"/> Trombojenik/hemostatik faktörler <input type="checkbox"/> İnflamatuvar faktörler (ör. CRP) <input type="checkbox"/> Bozulmuş açlık glukozu	

HDL Kolesterol Düşüklüğü: Yapılan çok sayıda çalışmada HDL kolesterol seviyeleri ile KAH gelişme riski arasında ters yönde ve güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve düşük HDL kolesterol seviyeleri KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. HDL kolesterol seviyelerinde görülen % 1'lik düşüşün, KKH riskini % 2-3 oranında artırdığı tespit edilmiştir (60, 66). NCEP ATP III kılavuzunda, düşük HDL kolesterol seviyelerinin (<40 mg/dl) KKH için bir risk faktörü, yüksek HDL kolesterol seviyelerinin (>60 mg/dl) ise koruyucu bir faktör olduğu belirtilmektedir (60). Düşük HDL düzeylerine neden olan faktörler arasında fazla kiloluluk ve obezite, fiziksel inaktivite, sigara içiciliği, aşırı karbonhidrat alımı, tip 2 diyabet, genetik faktörler ve beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar sayılabilmektedir (60).

Trigliseridler: Birçok prospektif epidemiyolojik çalışma sonucunda serum trigliserid seviyeleri ile KKH insidansı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ortaya çıkmıştır (60, 68). Trigliseridlerle KKH'ları arasındaki ilişki, özellikle DM, obezite, HT, LDL kolesterol yüksekliği ve düşük HDL kolesterol değerleri gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir (69). Bununla birlikte, yapılan pek çok prospektif çalışmanın metaanalizi sonucunda, sınırdaki (150-199 mg/dl) veya yüksek (200 mg/dl'den yüksek) trigliserid seviyelerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (60, 68, 69).

2.2.7.2. Lipid Olmayan Risk Faktörleri

Lipid olmayan risk faktörleri, modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Modifiye edilebilen risk faktörleri arasında HT, sigara içiciliği, DM, fazla kiloluluk/obezite, fiziksel inaktivite ve aterosklerotik diyet gibi risk faktörleri yer almaktadır. Modifiye edilemeyen risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet ve ailede erken KKH öyküsü gibi risk faktörleri yer almaktadır (60).

HT, KKH'ları, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar (SVH), periferik damar hastalıkları (PDH), böbrek yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi pek çok hastalık için major bir risk faktörüdür (70). Sigara içiciliği de, KKH'ları, SVH ve bütün aterosklerotik KKH'lar için güçlü ve bağımsız bir major risk faktörüdür. İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve artmış kan glukozu da aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkilidir ve DM varlığı, KKH eşdeğeri olarak görülmektedir (71).

Obezite de; HT, insülin direnci ve glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol seviyeleri ve düşük adiponektin seviyeleri gibi ateroskleroz, KVH ve kardiyovasküler mortalite ile ilgili bir dizi risk faktörüyle yakından ilişkilidir (72) ve AHA tarafından, koroner kalp hastalıkları için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (73).

2.2.7.3. Aterosklerozda Tanı Yöntemleri

Koroner kalp hastalığı ve aterosklerozun tansında kateter anjiyografi yanında elektrokardiyografi, ekokardiyografi, nükleer kardiyoloji, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve elektron ışınımlı bilgisayarlı tomografi gibi invaziv olmayan yöntemler ön plana çıkmaya başlamıştır. Fakat bu yöntemler semptomatik hale gelmeye başladığında aterosklerotik lezyonu gösterebilmektedir. Yalnız arteryal duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelisir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiyografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (74).

B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yüklülüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (IMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerlesimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir ve gain ayarı bağımlı değildir (75).

Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin gain ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. IMK'nın ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine öncül sınır yöntemi denmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına

denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise mediaadventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda IMK'nın ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (76). Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir (76). Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır. Toplumda IMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (77-78).

Artmış karotis arter IMK birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca karotis arter IMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevelansları ile yakından alakalıdır (79). Bu yakından ilişki nedeniyle dolayı karotis arter IMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

Karotis intima-media kalınlığının aterosklerozla ilişkili birçok klinik olayı (miyokard infarktüsü, inme gibi) doğru olarak öngördüğü gösterilmiştir. Karotis intima-media kalınlığındaki artış erken dönemde aterosklerozun iyi bir göstergesidir (80). Çocuklarda karotis intima-media kalınlığının ailesel hiperkolesterolemi, tip 1 diyabetes mellitus ve hipertansiyon sırasında arttığı gösterilmiştir (81,82). Obez çocuklarda da benzer şekilde karotis intima-media kalınlığı artmaktadır (83,84,85,86). Bu artışın antropometrik ölçümler, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, kan basıncı, açlık kan şekeri, insülin direnci (HOMA-IR değeri), dislipidemi, karaciğer yağlanması ve karaciğer enzimleri ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (87,88).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Mart 2015 - Mart 2016 tarihleri arasında Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine getirilen malnütrisyon dışında ek patolojisi bulunmayan 6 ay – 156 ay arasında olan 62 çocuk alındı. Ayrıca aşı ve sağlam çocuk taraması için polikliniğine getirilen yaşları 12 ay - 148 ay arasında olan sağlıklı 30 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Gelişim düzeyleri

Çalışmaya alınan tüm çocuklardan detaylı anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri yapılarak durumları tespit edildi. Çocukların gelişme düzeyleri Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türkiye için geliştirdikleri ağırlık ve boy persantil çizelgeleri kullanılarak değerlendirildi (89, 90).

Çalışma grubuna alınan malnütrisyonun derecesini saptamak için Waterlow sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflamaya göre hasta grubu akut ve kronik olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı alındı. Çalışmaya alınan çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü onay formu imzalatıldı.

3.2. Dışlama Kriterleri

Metabolik hastalığı, kronik hastalığı, asfiksi ve aktif enfeksiyon geçiren, nörolojik sekeli, dejeneratif ve demiyelinizan hastalık tanısı alanlar çalışmaya alınmadı.

3.3 Kan Örnekleri

Kan örnekleri çalışmanın başında tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklardan otomatik kan sayımı cihazı (Abbot Celldyn 3500 III, USA) ile tam kan sayımları yapıldı. Araştırma için seçilen vakalardan alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı. Kalan serum örnekleri ile elektolitler, lipit profili

(HDL, LDL, Kolesterol, TG), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri (Abbott Aeroset, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) için aynı gün kolorimetrik olarak ölçüldü.

3.4. Ultrasonografik İnceleme

KİMK ölçümünde yüksek rezolusyonlu çözünürlüğe sahip, geniş band (broadband) özelliğinde 12 MHz probu olan ve ileri teknolojik özellikler taşıyan USG cihazı (General Electrics, Logiq P9, Milwaukee, USA) kullanıldı. Ölçümler klinik tanıdan habersiz aynı radyolog tarafından aynı cihazla yapıldı. Benzer şekilde elde edilen verileri klinik tanıdan haberi olmayan tek bir radyolog değerlendirdi.

3.5. Karotis İntima-Media Malnlık Tayini

Ölçümlerde sağ ve sol KKA kullanıldı. Hasta yatar pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve baş incelenen tarafın aksi yönüne çevrilerek değerlendirme yapıldı. Karotis arter intima media kalınlığı ultrasonografi görüntüleri, proksimalde servikal bölge alt 1/3 düzeyinde, distalde ise karotid bulbusun 1 cm kaudali düzeyinden alınan uzunlamasına imajların arka duvarlarından ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde sağ, sol ve ortalama KİMK kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 22 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. One-sample Kolmogorov–Smirnov test ile parametrelerin dağılımlarına bakıldı ve dağılımın iyi olduğu görüldü. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Akut, kronik malnütrisyon ve kontrol grubun karşılaştırılmasında **One Way ANOVA Post Hoc Tukey testi** uygulandı. Gruplar kendi içinde parametrelerin karşılaştırılmasında **Independent Samples t test** and **Chi-Square Test** kullanıldı. P değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 31 akut malnütrisyonlu hastanın yaşları 6 ay-156 ay ($74.8 \pm 0,07$) arasında idi. 31 kronik malnütrisyonlu hastanın 12 ay-132 ay ($76,0 \pm 33,3$) arasında ve kontrol grubunun yaş aralığı 12 ay -148 (73.9 ± 34.9) ayları arasında idi. Gruplar arası yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo-13).

Malnütrisyonlu hastaların gruplandırılmasında Waterlow sınıflaması kullanılarak akut malnütrisyonlu hastaların 23' ü hafif (% 80 - 89), 8' i orta (% 70 - 79) idi. Kronik malnütrisyonlu hastaların 15' i hafif (% 90 - 94), 16' sı orta (% 85 - 89) idi. Çalışmaya alınan akut malnütrisyonlu hastaların 14' ü kız, 17' si erkek; kronik malnütrisyonlu hastaların 15' i kız, 16' sı erkek idi. Kontrol grubuna alınan vakaların 13' ü (% 43.3) kız, 17' si (% 57.7) erkekti. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-13).

Çalışmaya alınan akut malnütrisyonlu hastaların ortalama ağırlıkları $20,1 \pm 6,5$ kg; kronik malnütrisyonlu hastaların ortalama ağırlıkları $16,5 \pm 10,3$ kg ve kontrol grubun ortalama ağırlıkları $20,1 \pm 6,4$ kg idi. Kronik malnütrisyonlu grubun ortalama vücut ağırlıkları düşük olmasına rağmen, vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo-13).

Çalışmaya alınan akut malnütrisyonlu hastaların ortalama boyları $113,9 \pm 19,6$ cm; kronik malnütrisyonlu hastaların ortalama boyları $105,4 \pm 28.6$ cm ve kontrol grubun ortalama boyları $113,2 \pm 17,9$ cm idi. Kronik malnütrisyonlu grubun ortalama boyları daha kısa olmasına rağmen, gruplar arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo-14).

Tablo-13: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Akut (n:31) Ortalama \pm SD	Kronik (n:31) Ortalama \pm SD	Kontrol (n:30) Ortalama \pm SD)	P değeri
Cinsiyet (K/E)	14/17	15/16	13/17	0,992
Ay (yaş)	74,8 \pm 48,07	76,0 \pm 33,3	73,9 \pm 34,9	0,978
Ağırlık (kg)	20,1 \pm 6,5	16,5 \pm 10,3	20,1 \pm 6,4	0,141
Boy (cm)	113,9 \pm 19,6	105,4 \pm 28,6	113,2 \pm 17,9	0,269

Çalışmaya alınan akut malnütrisyonlu hastaların Hemogloblin değerleri: 12,1 \pm 1,04 gr/dl, kolestrol: 148 \pm 24,06 mg/dl TG: 94,5 \pm 2,3 mg/dl, LDL: 89,0 \pm 20,2 mg/dl, HDL: 41,5 \pm 10,59 mg/dl T. Protein: 7,02 \pm 0,62 g/dl, Albumin: 4,67 \pm 0,36 g/dl CRP 0,12 \pm 0,35 mg/dl ve Sağ KİMK 0,44 \pm 0,07, sol KİMK 0,45 \pm 0,062, ortalama karotis intima kalınlığı 0,45 \pm 0,067 mm olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan kronik malnütrisyonlu hastaların Hemogloblin değerleri: 12,4 \pm 0,74 gr/dl, Kolestrol: 149,6 \pm 33,3 mg/dl TG: 106,1 \pm 55,8 mg/dl, LDL: 81,4 \pm 26,3 mg/dl HDL: 45,2 \pm 10,82 mg/dl T. Protein: 7,28 \pm 0,37 g/dl, Albumin: 4,62 \pm 0,29 g/dl CRP: 0,0 \pm 0,0 mg/dl ve Sağ KİMK 0,51 \pm 0,11, sol KİMK 0,50 \pm 0,11, ortalama karotis intima kalınlığı 0,51 \pm 0,11 mm olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan kontrol grubun hemogloblin değerleri: 12,3 \pm 0,89 gr/dl, kolesterol: 143,1 \pm 17,5 mg/dl TG: 81,8 \pm 30,8 mg/dl, LDL: 82,8 \pm 15,49 mg/dl HDL: 47,05 \pm 8,4mg/dl T. Protein: 7,12 \pm 0,418 g/dl, Albumin: 4,5 \pm 0,19 g/dl CRP: 0,0 \pm 0,0 mg/dl ve Sağ KİMK 0,44 \pm 0,05, sol KİMK 0,44 \pm 0,04, ortalama karotis intima kalınlığı 0,44 \pm 0,04 mm olarak tespit edildi. Bu üç grubun istatistiksel karşılaştırılmasında, Hemogloblin, kolestrol, TG, LDL, HDL, T. Protein, Albumin, CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p>0,05), (Tablo-14); Sağ, sol ve ortalama karotis intima kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo-15), (Grafik-1,2,3)

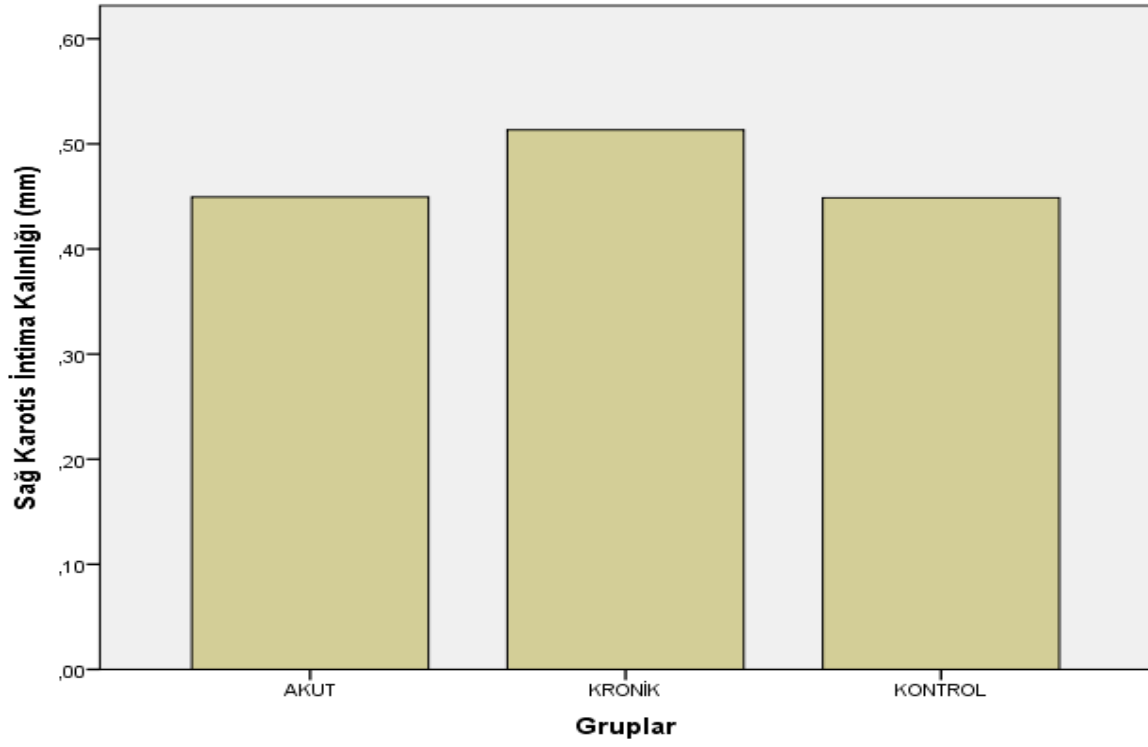
Tablo-14: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Laboratuvar Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Akut (n:31) Ortalama \pm SD	Kronik (n:31) Ortalama \pm SD	Kontrol (n:30) Ortalama \pm SD)	P değeri
Kolesterol (mg/dl)	148 \pm 24,06	149,6 \pm 33,3	143,1 \pm 17,5	0,585
Trigliserid (mg/dl)	94,5 \pm 52,3	106,1 \pm 55,8	81,8 \pm 30,8	0,145
LDL (mg/dl)	89,0 \pm 20,2	81,4 \pm 26,3	82,8 \pm 15,49	0,332
Hemoglobin (gr/dl)	12,1 \pm 1,04	12,4 \pm 0,74	12,3 \pm 0,89	0,403
HDL (mg/dl)	41,5 \pm 10,59	45,2 \pm 10,82	47,05 \pm 8,4	0,095
Albumin (gr/dl)	4,67 \pm 0,36	4,62 \pm 0,29	4,5 \pm 0,19	0,098
T. protein (gr/dl)	7,02 \pm 0,62	7,28 \pm 0,37	7,12 \pm 0,418	0,119
CRP (mg/dl)	0,12 \pm 0,35	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,07

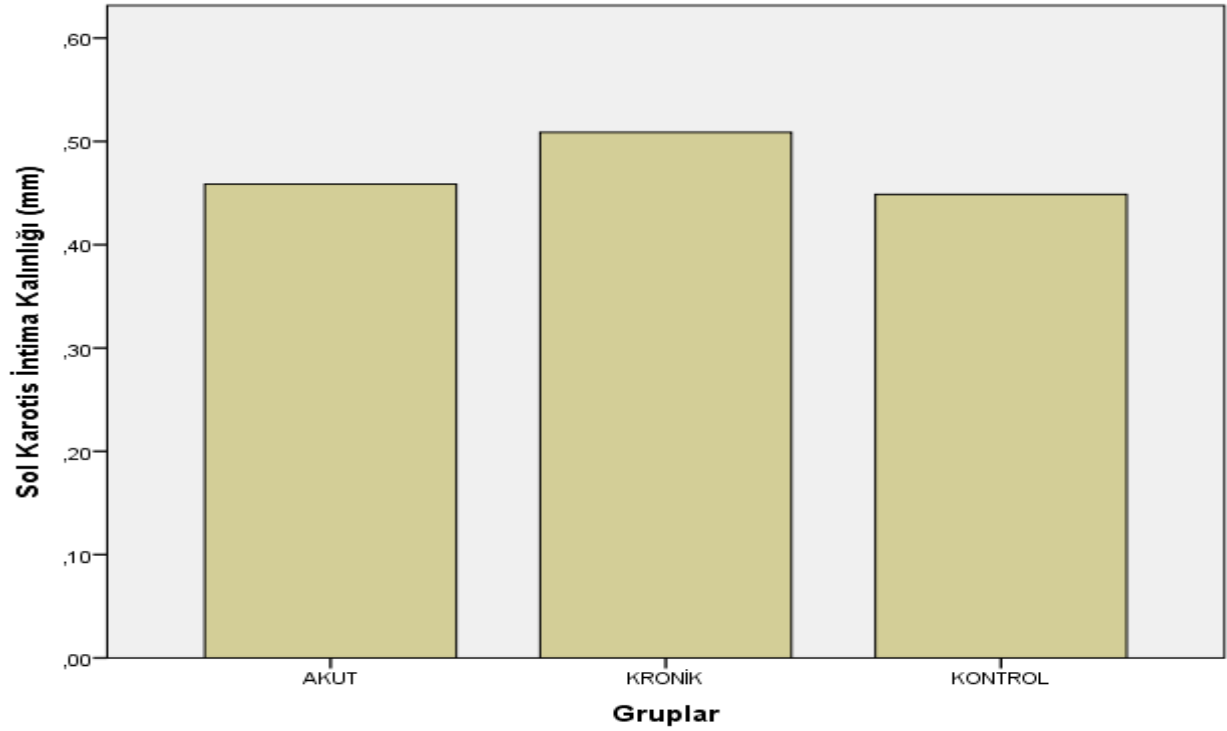
Tablo-15: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Akut (n: 31) Ortalama \pm SD	Kronik (n:31) Ortalama \pm SD	Kontrol (n:30) Ortalama \pm SD)	P değeri
Sağ KİMK (mm)	0,44 \pm 0,07	0,51 \pm 0,11	0,44 \pm 0,05	0,005
Sol KİMK (mm)	0,45 \pm 0,062	0,50 \pm 0,11	0,44 \pm 0,04	0,009
Ortalama KİMK (mm)	0,45 \pm 0,067	0,51 \pm 0,11	0,44 \pm 0,04	0,005

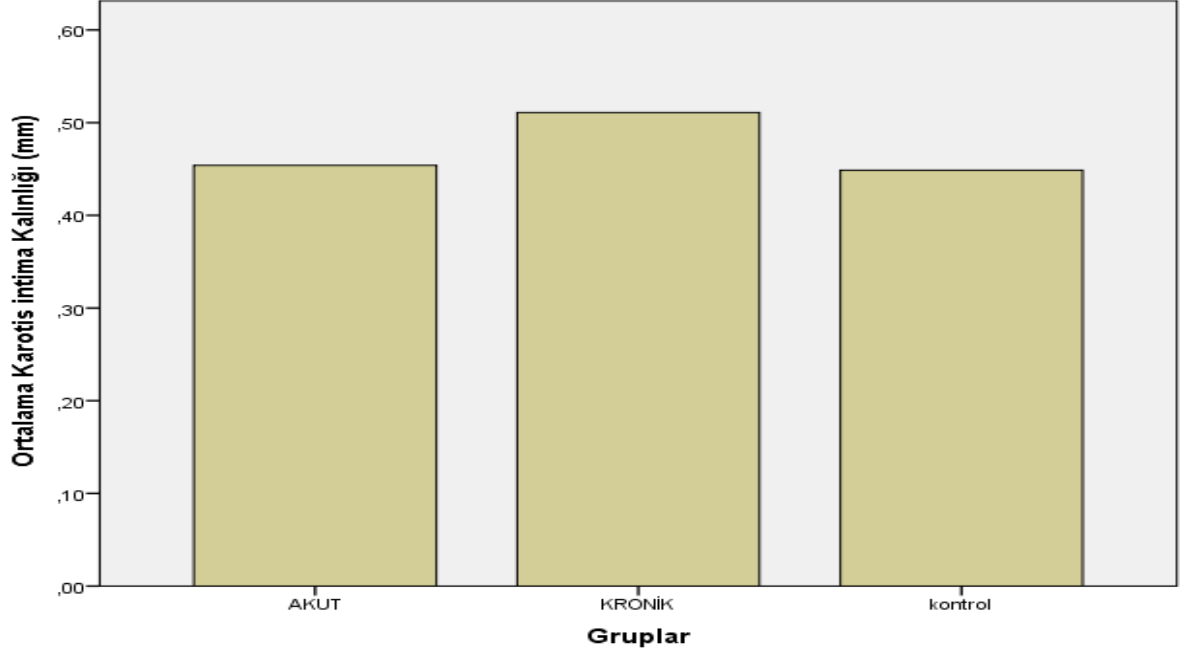
*Anova testi kullanılmıştır.



Grafik-1: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Sağ Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması



Grafik-2: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Sol Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması



Grafik-3: Akut, Kronik Malnütrisyonlu Çocuklar ile Kontrol Grubundaki Çocukların Sol Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan akut malnütrisyonlu hastaların Sağ KİMK $0,44 \pm 0,07$, sol KİMK $0,45 \pm 0,062$, ortalama karotis intima kalınlığı $0,45 \pm 0,067$ mm olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan kontrol grubun Sağ KİMK $0,44 \pm 0,05$, sol KİMK $0,44 \pm 0,04$, ortalama karotis intima kalınlığı $0,44 \pm 0,04$ mm olarak tespit edildi. Bu iki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında, Hemoglobin, kolesterol, TG, LDL, T. Protein, Albumin, CRP değerleri, sağ, sol ve ortalama karotis intima kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$), (Tablo-16).

Tablo-16: Akut ve Kontrol Gruplarının KİMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Akut (n:31) Ortalama \pm SD	Kontrol (n:30) Ortalama \pm SD)	P değeri
Sağ KİMK (mm)	0,44 \pm 0,07	0,44 \pm 0,05	0,968
Sol KİMK (mm)	0,45 \pm 0,062	0,44 \pm 0,04	0,492
Ortalama KİMK (mm)	0,45 \pm 0,067	0,44 \pm 0,04	0,724

* Independent Samples t test kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan akut malnütrisyonlu hastaların Sağ KİMK 0,44 \pm 0,07, sol KİMK 0,45 \pm 0,062, ortalama karotis intima kalınlığı 0,45 \pm 0,067 mm olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan kronik malnütrisyonlu hastaların Sağ KİMK 0,51 \pm 0,11, sol KİMK 0,50 \pm 0,11, ortalama karotis intima kalınlığı 0,51 \pm 0,11 mm olarak tespit edildi. Bu iki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında, Hemogloblin, Kolesterol, TG, LDL, HDL, T. Protein, Albumin, CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$) ; Sağ, sol, ortalama karotis intima kalınlığı gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Tablo-17).

Tablo-17: Akut ve Kronik Malnutrisyonlu Çocukların KİMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Akut (n:31) Ortalama \pm SD	Kronik (n:31) Ortalama \pm SD	P değeri
Sağ KİMK (mm)	0,44 \pm 0,07	0,51 \pm 0,11	0,014
Sol KİMK (mm)	0,45 \pm 0,06	0,50 \pm 0,11	0,036
Ortalama KİMK (mm)	0,45 \pm 0,067	0,51 \pm 0,11	0,019

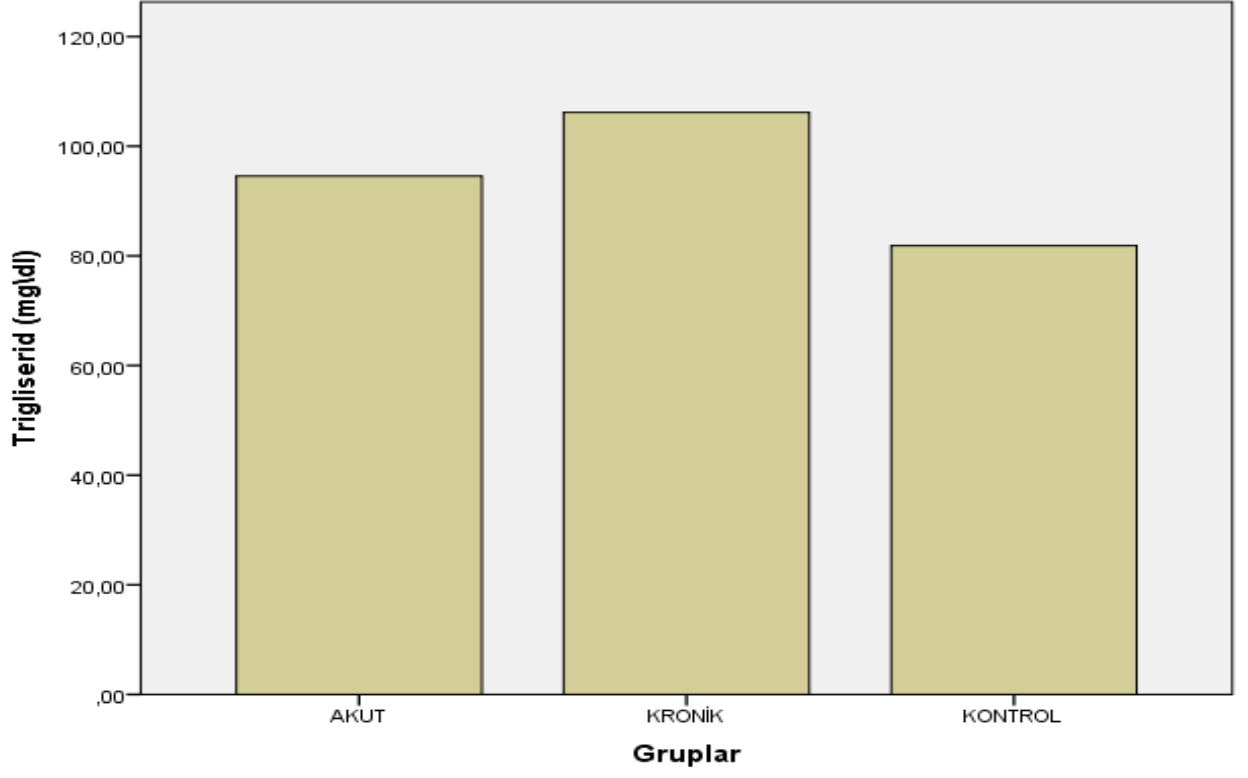
* Independent Samples t test kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan kronik malnütrisyonlu hastaların TG: $106,1 \pm 55,8$ mg/dl, Sağ KİMK $0,51 \pm 0,11$, sol KİMK $0,50 \pm 0,11$ ve ortalama karotis intima kalınlığı $0,51 \pm 0,11$ mm olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan kontrol grubun TG: $81,8 \pm 30,8$ mg/dl, Sağ KİMK $0,44 \pm 0,05$, sol KİMK $0,44 \pm 0,04$ ve ortalama karotis intima kalınlığı $0,44 \pm 0,04$ mm olarak tespit edildi. Bu iki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında Hemogloblin, kolesterol, LDL, HDL, T.Protein, Albumin, CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$) Trigliserid düzeyleri, Sağ, sol, ortalama karotis intima kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$), (Tablo-18), (Grafik-4)

Tablo-18: Kronik ve Kontrol Grubunun Trigliserid düzeyi ve KİMK Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Kronik (n:31) Ortalama \pm SD	Kontrol (n:30) Ortalama \pm SD	P değeri
Trigliserid (mg/dl)	$106,1 \pm 26,3$	$81,8 \pm 30,8$	0,040
Sağ KİMK (mm)	$0,51 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,05$	0,008
Sol KİMK (mm)	$0,50 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,04$	0,010
Ortalama KİMK (mm)	$0,51 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,04$	0,007

* Independent Samples t test kullanılmıştır.



Grafik-4: Kronik Malnütrisyonlu Çocukların Triglycerid Düzeylerinin Akut ve Kontrol Grubu ile karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Malnütrisyon, bir ya da daha fazla besin ögesinin vücudun fizyolojik ve metabolik dengesini bozacak şekilde yetersiz veya fazla alınması sonucunda ortaya çıkan patolojik tablolara verilen ortak isimdir. Enerji ve proteinin her ikisinin beraber eksikliği olan durum Protein Enerji Malnütrisyonu olarak tanımlanır (1). Malnütrisyon klinik olarak marasmus (kalori eksikliği), kwashiorkor (protein eksikliği), marasmik kwashiorkor (protein ve kalori eksikliği) olmak üzere üçe ayrılır (1,7).

Malnütrisyon belirlenmesinde birçok sınıflama kullanılmakla birlikte biz kendi çalışmamızda Waterlow sınıflaması kullandık. Bu sınıflamada yaşa göre boyun %95'in altında olması kronik malnütrisyon, boya göre ağırlığın %90'nın altında olması akut malnütrisyon olarak tanımlanır (29). Özer ve ark. larının (91) yaptığı çalışmada hastaneye yatan 1 ay-6 yaş arası olgularda malnütrisyon sıklığı %55.1 bulmuşlar. Bu hastaların %24'ü orta ve ağır, %18.9'u akut, %15.4' ü kronik, %20.8'i akut-kronik malnütrisyon olarak saptandı. Bizim çalışmamızda alınan hastaların %74 ü hafif, %26'sı orta akut malnütrisyonlu iken %41'i hafif, %49 'u orta kronik malnutrisyonlu idi.

Gün ve ark. nın (92), Yıldız (93), Kılıç ve ark. (94) nın malnütrisyonlu hastalarda yaptıkları çalışmalarda cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlılık olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmada da gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Yapılan çalışmalarda malnütrisyonlu hastaların ağırlık ve boy açısından kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında malnütrisyonlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (93,95). Bizim çalışmamızda kronik malnütrisyonlu hastaların antropometrik ölçümleri daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunun nedeni gruplar arasındaki yaş dağılımının geniş olmasına bağlı olabileceğini düşünüldü.

Öztürk ve ark. larının (96) ağır malnütrisyonlu hastalarda yaptığı çalışmada ortalama serum kalsiyum ve albumin düzeyleri kwashiorkor grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuç albumin düşüklüğü kwashiorkor için

beklenen bir durum olarak açıklanmıştır. Bizim çalışmamızdaki gruplar arasında albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bunun nedenini çalışmamızda ağır malnütrisyonlu hasta grubunun olmaması olarak düşündük.

Ateroskleroz, KVH'ların ortaya çıkmasının ana sorumlusu olan, damar duvarlarında aterosklerotik plak olarak adlandırılan ve damar lümenine doğru uzanan intimal lezyonlarla karakterize, kronik inflamatuvar bir süreçtir. Ateroskleroza neden olan çok çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır (58). Bu risk faktörleri lipid ve lipid olmayan risk faktörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Dünyada koroner arter hastalıklarına yaklaşımlarda en sık kullanılan kılavuzlardan biri olan NCEP ATP III klavuzunun en son final raporuna göre lipid risk faktörlerinden serum trigliserid seviyeleri ile KKH insidansı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ortaya koymuştur (60, 68). Ayrıca Lp (a), homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri de klavuza girmiştir (59, 60).

Kılıç ve ark. nın ağır malnütrisyonlu hastalardaki yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre TG, kolesterol, VLDL düşük bulunmuştur (94). Bizim çalışmamızda ise LDL, HDL, Kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre normal seviyelerde tespit edilirken; trigliserid düzeyleri kronik malnütrisyonlu grupta, kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Malnütrisyon, immun sistemin optimal gelişimini engellediğinden bu çocuklarda enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır ve önemli oranda morbitide ve mortalite nedenidir. (5,6,21) Felder ve ark. nın (97) 529 erişkin hastada yaptıkları prospektif çalışmada akut malnütrisyonla göre kronik malnütrisyonlu hastalarda inflamasyon biomarkerları (prokalsitonin, proadrenomedullin) yüksek bulunmuş. Güleç ve ark. larının hastanede yatan üç yaş altı çocukların %47' sinde malnütrisyon ve bunların %74.7' sinin enfeksiyonla ilişkili olduğu tespit edilmiş (98). Bizim çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinden CRP düzeyleri ölçüldü. Grupların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık olmadığı görüldü. Bunun nedeni akut enfeksiyonlu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Karotis intima-media kalınlığındaki artış erken dönemde aterosklerozun iyi bir göstergesidir. Genel toplumda B-mode US ile ölçülen KİMK'nın aterosklerotik hastalıkla ilişkisini göstermek açısından yapılan çalışmaların (99-101) ortak sonucu olarak KİMK' nı ölçülmesinde non invazif bir yöntem olan B-mode US nun prediktif değere sahip olduğu

gösterilmiştir. Alpsy ve ark. nın obez çocuklarda yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre trigiserid düzeyleri yüksek, KİMK değerlerinde arttığını bulmuşlar (103). Yamasaki ve ark. nın diyabetli çocuklarda yaptıkları çalışmada KİMK değerlerinin yüksek olmakla beraber özellikle diyabet yaşı ve süresi ile ilgili olarak bu değer arttığı bildirilmektedir (102). Tonstad ve ark. nın yaptığı hiperlipidemili hastalarda yapılan çalışmada da KİMK değeri normal kontrollere göre yüksek bulunmuştur. (104, 105). Yetişgin A. ve ark. nın yaptığı çalışmada serebral palsili hastalarda normal kontrollerine göre lipid serum düzeylerinde fark bulunmazken KİMK değeri yüksek bulunmuş (106). Obez çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda da (83-86) benzer şekilde karotis intima-media kalınlığı arttığı saptanmıştır. Bu artışın antropometrik ölçümler, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, kan basıncı, açlık kan şekeri, insülin direnci (HOMA-IR değeri), dislipidemi, karaciğer yağlanması ve karaciğer enzimleri ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (87, 88). Bizim çalışmamızda kronik malnütrisyonlu hastaların KİMK'ları akut ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, akut ve kontrol grubu arasında KİMK açısından istatistiksel bir anlamlılık yoktur. Tüm bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda kronik hastalarda KİMK değerlerinde artış göstermesi hastaların immun sistemlerin etkilenmiş olmasına bağlı olarak kronik inflamasyona maruz kalmaları ve trigliseridlerin yüksek olması gibi etmenlere bağlı olabileceğini düşünüldü.

Bilebildiğimiz kadarıyla literatürde malnütrisyonlu çocuklarda serum lipid düzeyleri ve karotis intima media kalınlığının beraber değerlendirildiği yayın yoktur. Bu konu ile ilgili ilk çalışma olması nedeni ile verilerin desteklenmesi için daha geniş seri çalışmalara ihtiyaç olduğu da ortadadır.

Sonuç olarak kronik malnütrisyonlu hastalarda KİMK değerlerinin artmış olduğu gösterildi ve bu ateroskleroz için prediktif değer olarak kabul edilebilir. Ancak bunu destekleyecek daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu da aşıkardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 31 akut malnütrisyonlu hastanın yaşları 6 ay-156 ay arasında idi. 31 kronik malnütrisyonlu hastanın 12 ay-132 ay arasında ve 30 kontrol grubunun yaş aralığı 12 ay -148 ayları arasında idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
2. Çalışmaya alınan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.
3. Çalışmaya alınan gruplar arasında ağırlık ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak kronik malnütrisyonlu hasta grubunun ağırlık ve boy ölçümleri akut ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.
4. Çalışmaya alınan gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
5. Çalışmaya alınan gruplar arasında T. protein, albumin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
6. Çalışmaya alınan gruplar arasında C-reaktif protein değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
7. Çalışmaya alınan gruplar arasında LDL, HDL, VLDL, T. kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
8. Çalışmaya alınan akut ve kronik malnütrisyonlu hastaların trigliserid değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken kronik ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p<0,05$)
9. Çalışmaya alınan kronik malnütrisyonlu hastaların KİMK değerleri akut malnütrisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
10. Sonuç olarak kronik malnütrisyonlu hastaların KİMK değerlerinin diğer gruplar ile karşılaştırıldığında yüksek olması bu hastaların trigliserid düzeylerinin yüksekliğine ve inflamasyonun varlığına bağlı olabileceğini düşündük. Kronik malnütrisyonlu hastaların KİMK değerlerinin yüksekliği ateroskleroz için risk varlığını gösterebilir. Ancak bunu destekleyecek daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kumar S, Olson DL, Schwenk WF. Part I. Malnutrition in the pediatric population. *Dis Mon* 2002; 48: 703-12.
2. Coşkun T, Özalp İ. Protein Enerji Malnutrisyonu ve Hastaların İzlemi. *Katkı*,1986; 7: 137-43.
3. UNICEF. Ulusların Değişimi, 2000 Raporu:2000 (<http://Unicef/2000Report>.)
4. Özen H. Malnütrisyon ve Beslenme. *Türkiye Klinikleri* 2005; 1(8):103–6.
5. Monterio C, Akre J, Glugstone G. The Worldwide magnitude of proteinenergy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. *Bull World Health Organ*.1993;71(6):703-12.
6. Caulfield LE, Richard SA, Black RE Undernutrition as an underlying cause of malaria morbidity and mortality in children less than five years old. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(2 Suppl):55-63.
7. Köksal G, Gölcü H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi, Hatiboğlu Yayınları, 2000: 200–43.
8. Tezcan S. Evaluation of malnutrition status of children under five years of age. *Türkiye Klinikleri* 2003; 23 (5): 1–2.
9. Brewster DR. Critical appraisal of the management of severe malnutrition: 1. Epidemiology and treatment guidelines. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(74): 568-74.
10. Linnemayr S, Alderman H, Ka A. Determinants of malnutrition in Senegal: individual, household, community variables, and their interaction. *Econ Hum Biol* 2008; 6(2): 252-63.
11. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Macro International Inc, 2003;
12. Hacettepe üni nüfus enstitüsü, Türkiye nüfus sağlığı araştırması, 2008. TUBITAK, Ankara, 2009;
13. Hacettepe üni nüfus etuleri enstitüsü, Türkiye nüfus sağlığı araştırması, TUBITAK, Ankara, 2013;
14. Coşkun M, Tomak L, Pekşen Y, Süren C, Ordulu F ve ark. ları Samsun İl Merkezinde 0-5 yaş Malnutrisyon Prevalansı ve Etkileyen faktörler, *T Klinik Pediatri*, 2002; (8):95-8.
15. Arıkan D. Erzurum İl Merkezindeki sağlık Ocaklarına Kayıtlı 0–24 Aylık Çocuklarda Beslenme Durumu, Malnütrisyon Prevalansı ve Onu Etkileyen Faktörler, Atatürk

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum, 1995; 59-61

16. Subaşı N, Tezcan S, Özcebe H, Yeşildağ N. 0-36 Aylık Bebek ve Çocukların Beslenme Durumu, Malnutrisyon Prevalansı ve Bunları Etkileyen Bazı Faktörler. 5.Halk Sağlığı Günleri, Beslenme Sorunları ve Yasal Durum Bildiri Özet Kitabı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, 1997; 59-60.
17. The State Of The World's Children. UNICEF 2000
18. The State of The World's Children. UNICEF (United Nations Children's Fund).1999
19. Khor GL Update on the prevalence of malnutrition among children in Asia. Nepal Med Coll J. 2003; 5(2):113-22
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocuk Sağlığı El Kitabı, 7. Baskı, Ankara: 1997: 111-4.
21. Pediatri Klinik ve Klinik Öncesi Ders Notları Hacettepe Yayınları, Ankara 1998:106-10.
22. Tunçbilek E. Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler. Ankara: SSB Matbaası, 1998: 97-108.
23. Singh M. Role of micronutrients for physical growth and mental development. Indian J Pediatr. 2004; 71(1): 59-62
24. Falkner F. Measures of Human Growth, In: Abelin T, Brzezinski ZJ, Carstairs VDL. (Ed), Measurement in Health Promotion and Protection, WHO Regional Publications. European Series No 22, 1987;109-22.
25. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (eds). Basic Pathology (Çeviri), Çevikbaş U. Temel Patoloji İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri, 2000: 243-6.
26. Coşkun T. Malnütrisyonlu Hastanın Beslenmesi. Katkı Pediatri Dergisi 1996 (17); 311-2.
27. Mc Laren DS, Pellet PL, Read WWC. A simple scoring system for classifying the severe forms of protein-calorie malnutrition of early childhood. Lancet 1967; 1: 533-5.
28. Gomez F, Galvan RR, Craviato J, Frank S. Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor. Adv in Pediatr 1955; 7: 131-65.
29. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Br Med J 1972; 3: 556-559
30. Samour PQ, King K. Nutritional Assessment. In: Corrales KM, Utter SL, eds. Handbook of Pediatric Nutrition, Vol. 3 rd ed: Jones and Bartlett Publishers, 2005:391- 406.
31. Kanawati AA, Mc Laren DS. Assesment of marginal malnutrition. Nature 1970; 288: 573-4.
32. WHO Working Group, Use and interpretation of Anthropometric Indicators of Nutritional Status, Bull World Health Organization 1992; 64: (6): 92-3.

33. WHO Technical Series, Assesing, Analysing and Monitoring Nutrition Status,1992.
34. Jelliffe DB: The Assesment of Nutritional Status of the Community, 1999.
35. UNICEF The State of The World 's Children, NewYork, 1991.
36. Nube M: Assesment and Classification of Nutritional Status, 1994.
37. Koçođlu F. 0-2 Yařlarda Geçirilen Protein- Enerji Malnutrisyonunun Zihin Yeteneklerinin Geliřmesine Etkileri, Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi yayınları, 1978; 45-48
38. Bozkurt N, Baybal A. Erken Yařlardaki Yetersiz ve Dengesiz Beslenmenin Davranış ve Gelişim Üzerine Etkisi, Beslenme ve Diyet Dergisi, 1978; (7): 1-11.
39. Baysal A. Beslenme. 13. Baskı, Ankara: Çađ Matbaası, 1983: 20-6.
40. Beyazova U. Okul Sağlığı. Halk Sağlığı Uzmanlık Tezi Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1984; 45-48
41. Leavell H.R. The Physician's role in preventive medicine and public health, Postgrad. Med, 1954;13: 287-8.
42. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2007; 135-160
43. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011; 473 (7347): 317-25.
44. WHO. Global status report on noncommunicable disaeses 2010. Genova: World Health Organization, 2011;
45. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006; 3 (11): 2011-30.
46. Welsch U. Sobotta Histoloji, Renkli Sitoloji, Histoloji ve Mikroskopik İnsan Anatomi Atlası, 5. Baskı, Çev. Editörü: Tekeliođlu M. İstanbul: Beta, 1999;
47. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012; 32 (9): 2045-51.
48. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. Heart, lung & circulation. 2013; 22 (6): 399-411.
49. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. BioMed research international. 2014; 2014: 1-28.
50. Yaylalı YT, Küçükaşlan M. Endothelial dysfunction. Pamukkale Medical Journal. 2011; 4 (3): 152-7.

51. Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In Weatherall DJ et al. Oxford Text Book of Medicine, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; pp2: 2295-300.
52. Cin G, editör. Kardiyoloji, Türkiye Nobel Tıp Kitapevleri; 2003; 120-125
53. Douglas G. ve Channon K. M. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine* 2010; 38: 397-402.
54. Combadière C, Potteaux S, Rodero M. ve ark. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1 and CCR5 abrogates Ly6Chi and Ly6Clo monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2008; 117: 1649-57.
55. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*. 1989; 9 (1 Suppl): I19-32.
56. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92 (5): 1355-74.
57. Perrotta I. Ultrastructural features of human atherosclerosis. *Ultrastructural pathology*. 2013; 37 (1): 43-51.
58. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013; 424: 245-52.
59. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2010; 9 (12): 830-4.
60. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106 (25): 3143-421.
61. 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 (Clinical research ed)*. 1994; 308 (6925): 367-72.
62. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. 1983; 309 (5): 288-96.
63. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science (New York, NY)*. 1986; 232 (4746): 34-47.

64. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Annals of internal medicine*. 1991; 115 (9): 687-93.
65. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1987; 257 (16): 2176-80.
66. Falck-Hansen M, Kassiteridi C, Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2013; 14 (7): 14008-23.
67. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *The American journal of cardiology*. 1998; 81 (4): 7-12.
68. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *European heart journal*. 1998; 19 Suppl: 8-14.
69. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *American heart journal*. 1991; 121 (4 Pt 2): 1283-8.
70. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European journal of preventive cardiology*. 2012; 19 (4): 585-667.
71. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1999; 282 (22): 2149-55.
72. Tirosch A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, Derazne E, Tzur D, Shamis A, Vinker S, Rudich A. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2011; 364 (14): 1315-25.
73. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *AHA Nutrition Committee. Circulation*. 1998; 97 (21): 2099-100.
74. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.

75. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399-406.
76. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsia. 1989; 30: 389-99.
77. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med*. 1989; 86: 33-6.
78. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J*. 1994; 72: 501-3.
79. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236:567-73.
80. Charakida M, Tousoulis D, Stefanadis C. Early atherosclerosis in childhood: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Int J Cardiol*. 2006;109(2):152-9.
81. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(9):2070-5.
82. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):493-8.
83. Hacıhamdioğlu B, Okutan V, Yozgat Y, Yildirim D, Kocaoğlu M, Lenk MK, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in obese children. *Turk J Pediatr*. 2011;53(1):48-54.
84. De Sousa G, Brodoswki C, Kleber M, Wunsch R, Reinehr T. Association between androgens, intima-media thickness and the metabolic syndrome in obese adolescent girls. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2010; 72(6):770-4.
85. Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Cakmakçı H, Hizli S, Sedat AT. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1):68-75.
86. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th

- European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.
- 87.** Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(4):707-19.
- 88.** Simsek E, Balta H, Balta Z, Dallar Y. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *Turk J Pediatr.* 2010;52(6):602-11.
- 89.** Neyzi O, Yalcindag A, Alp H. Heights and weights of Turkish children. *J Trop Pediatr Environ Child Health.* 1973; 19(1): 5-13.
- 90.** Neyzi O, Türkan E. *Pediatric, Cilt I, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 91-99*
- 91.** Özer N, Urgancı N, Usta A, Kayaalp N. Hastanede yatan çocuklarda malnutrisyon durumunun değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 2001; 10: 133-8
- 92.** Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 984-91.
- 93.** Yıldız M. Protein enerji malnutrisyonlu çocuklarda beslenme düzenlenmesi öncesi ve sonrası serum total oksidan ve antioksidan kapasite ile prolidaz aktiviteleri. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, 2011; 86-100
- 94.** Kılıç M, Taşkın E, Üstündağ B, Gürgöze M. K, Kurt N, Aygün Malnutrisyonlu çocuklarda serum leptin, lipid ve protein düzeyleri ve antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi *Türk Pediatri arşivi* 2004; 39: 14- 20
- 95.** Gözü A. Protein enerji malnutrisyonlu çocuklarda renal tubuler fonksiyonlar ve böbrek boyutları. Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır 2004; 34-56
- 96.** Öztürk C. Malnutrisyonlu çocuklarda magnezyum düzeyinin endotelin-1 seviyesi ve kemik mineralizasyonu üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum 2006; 28-34
- 97.** Felder S, Braun N, Stanga Z, Kulkarni P, Faessler L et al, Unravelling the link between Malnutrition and adverse Clinical Outcomes: Association of Acute and Chronic Malnutrition Measures with Blood Biomarkers from Different Pathophysiological States *Annals of Nutrition and Metabolism* 2016; 68: 164-72.
- 98.** Güleç S, Urgancı N, Polat S, Yağar G, Hatipoğlu N. Hastanede yatan üç yaş altı çocuklarda malnutrisyon durumunun değerlendirilmesi *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2011; 45(4): 124-9.

99. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
100. Van der Meer I.M, Bots M.L, Hofman A, del Sol A.I, van der Kuip D. A. M and Witteman J.C.M. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction The Rotterdam Stud *Circulation*. 2004;109;1089-94.
101. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483–94.
102. Alpsyoy S, Akyuz aydın, Akkoyun Dursun C, Nalbantoglu B, Topcu B, Donma M. Effect of Obesity on Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis in Children. *Eur J Gen Med* 2014; 11(3):141-7.
103. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, Morishima T, Kamada T. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; 43: 634-9.
104. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 984-91
105. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Slimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1203-7.
106. Yetişgin A. Serebral palsili çocuk hastalarda subklinik ateroskleroz bulgularından karotid arterin intima-media kalınlığının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa 2011; 30-31

7. EKLER

Ek.1 HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

1.1- ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Bu çalışma ile malnütrisyonlu çocuklarda lipid profili ile birlikte karotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

HASTA ADI: _____

Çocuğumun ebeveyni (yasal sorumlusu) olarak bu çalışmada malnütrisyonlu çocuklarda lipid profili ile birlikte karotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlandığının bilincindeyim.

Bu çalışmada çocuğumdan küçük bir enjektör ile 4 cc kadar venöz kan alınacak. Çocuğumda herhangi bir deney uygulanmayacak. Tetkikler kanda yapılacak. Çalışmanın tahmin edilen süresi 1 yıl, çalışmaya katılması beklenen hasta sayısı 62 hasta ve 30 kontroldür. Kan alınmasına bağlı korku, kan alıma yerinde morarma, kanamanın uzun sürebileceği bize anlatıldı.

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden çocuğumdan hiç bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile çocuğumun hastalığı kontrol altına alınabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya çocuğumun katılmasını kabul etmezsem, çocuğumun kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Bu araştırma süresinde çocuğum gebelik planlamamakta ve çalışmaya katılmasında herhangi bir sakınca görmeyip katılmasını kabul ediyorum.

Etik kurul onayından itibaren bir yıl içinde çalışmanın tamamlanması öngörülmektedir. 62 hasta 30 kontrol grubu toplam 92 olgu katılacağını biliyorum.

Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, çocuğumun almakta olduğu tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni ve çocuğumu çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta (yasal) sahibi olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişilerle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Dr. Emine DİNÇ, Doç: Dr Mahmut Abuhandan, Telefon: 05076432081 / 05326338449
Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Dr. Emine Dinç, Doç Dr Mahmut Abuhandan ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler ilacın kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katıldığı için çocuğum zarar görürse, ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Çocuğumun masrafları Dr. Emine Dinç, Doç. Dr. Mahmut Abuhandan tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın ve çocuğumun yasal haklarının hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.

Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan çocuğumu istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim.

Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana ve çocuğuma açıklandı. Benim ve çocuğumun aklına gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularımıza tatminkar cevaplar aldık. Bu çalışmaya çocuğum katılmadığında ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde çocuğum hiçbir yasal hakkından vazgeçmiş olmayacak. Çocuğumun bu çalışmada yer almasını gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım

Hastanın Adı-İmzası (Veli veya vasisinin)	Tarih
Sorumlu Doktorun Adı-İmzası Emine DİNÇ	Tarih
Tanığın Adı-İmzası	Tarih