



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EBEVEYN SİGARA KULLANIMININ PEDIATRİK YAŞ
GRUBUNDA ERKEN ATEROSKLEROTİK
DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Nesrin COŞKUN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Haziran, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EBEVEYN SİĞARA KULLANIMININ PEDIATRİK YAŞ
GRUBUNDA ERKEN ATEROSKLEROTİK
DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Nesrin COŞKUN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Öykü İSAL TOSUN

İSTANBUL
Haziran, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Nesrin Coşkun'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "EBEVEYN SİĞARA KULLANIMININ PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDA ERKEN ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Öykü İSAL TOSUN

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2022

Yazar Bildirimi

“EBEVEYN SİĞARA KULLANIMININ PEDIATRİK YAŞ GRUBUNDA ERKEN ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Nesrin COŞKUN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2022

İmza:

- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayımlanmamıştır.
- Bu tezle ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluk yoktur.
- Bu çalışmada adı geçen laboratuvar malzemeleri ve tıbbi cihaz üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Nesrin COŞKUN



Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkıları ve desteklerinden dolayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere çocuk kliniğinin tüm değerli hocalarına,

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, yardım ve bilgilerini esirgemeyen, çok sevdiğim ve saydığım, bilgi ve vizyonu ile yoluma ışık tutan çok değerli hocam; Çocuk Kardiyoloji Yan Dal Doç Dr. Öykü İSAL TOSUN'a,

Yaşamımın her döneminde fedakarlıktan kaçınmayan ve her daim yanımda olan canım annem Ayşe COŞKUN'a, babam Gürsel COŞKUN'a ve sevgili abim Saffet COŞKUN'a,

Asistanlık eğitimi sürecimde klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, destek ve yardımlarını esirgemeyen, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan bugüne gelmemde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, klinik şeflerine, eğitim sorumlularına, uzman hekimlerimize, asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Nesrin COŞKUN

Özet

EBEVEYN SİGARA KULLANIMININ PEDIATRİK YAŞ GRUBUNDA ERKEN ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ

GİRİŞ: Gebelikte sigara içiciliğinin genetik yapı, beslenme durumu, yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu ve oranları, pubertal değişiklikler, yaşam tarzı, fiziksel aktivite, uyku saati ve çeşitli stres faktörleri ile birlikte çocukluk çağı obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(1,2). Ebeveyn sigara içiciliği pediatrik yaş grubunda metabolik sendrom gelişmesine aracılık edebilecek adipokin seviyelerinin artmasına yol açmaktadır. Ebeveyn sigara içiciliği ile artmış yüksek metabolik sendrom riski, leptin ve retinol bağlayıcı protein-4 dahil olmak üzere plazma adipokinlerindeki değişiklik ve azalmış adiponektin ve FGF21 ile ilişkilidir(3-5). Pasif sigara içiciliğinin çocuklarda hipertansiyon prevelansında artışa neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(2). Ateroskleroz çocukluk çağından itibaren başlayan yavaş ve kademeli gelişen bir süreçtir. Aterosklerozla ilgili tespit edilebilen ilk yapısal değişiklik Karotis İntima Media Kalınlığında (CIMT) artıştır (2). Epikardiyal yağ dokusu (EAT) ise kalp ve koroner arterlerin etrafında yerleşmiş, parakrin, vazokrin ve enflamatuvar etkilere sahip visseral bir yağ dokusudur. CIMT, karotid arter sertliği ve aortik nabız dalga hızı (PWV) çocuklar ve yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için kullanılan subklinik parametrelerdir. Bu parametreler, transtorasik eko-kardiyografi ile nispeten basit ve invaziv olmayan bir şekilde ölçülebildiğinden büyük ölçekli popülasyon çalışmalarında kullanım için çok uygundur.

AMAÇ: Çalışmamızda, ebeveyn sigara kullanımının erken aterosklerotik değişiklikler üzerine etkisini CIMT ve EAT ölçümlerini değerlendirilerek tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Anamnezde ebeveyn sigara içiciliği olan 6 ile 16 yaş arası 53 çocuk çalışma grubu ve anamnezde ebeveyn sigara içiciliği olmayan 53 çocuk kontrol grubu alındı. Tüm çocukların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri değerlendirildi. Vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hemogram, demir ve total demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12 düzeyleri, 25-hidroksi vitamin D düzeyleri, açlık serum lipidleri, glukoz, insülin düzeyleri, insülin direnci ve tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları incelendi. Elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Aortik PWV, sol ventrikül kitle indeksi, EAT kalınlığı, CIMT, IVSD, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVPWs, KF ve EF değerlendirilmeleri yapıldı. Anamnez sırasında çocukların doğum tartısı, doğum haftası, annenin gebelikte sigara içiciliği (adet/gün), anne sütü alım süresi, annede gestasyonel diyabet varlığı, annenin gebelikte boy ve total tartısı öğrenilerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri (akraba evliliği, ailede KKH öyküsü, ailede HT ve DM öyküsü, çalışma durumları, meslekleri, eğitim düzeyleri ve gelir düzeyleri) günde ne kadar sigara içtikleri, çocuğun yanında ne kadar sigara içildiği, evde sigara içilen alanların sıklıkla nereler olduğu ve çocukların günlük toplam uyku süreleri öğrenildi.

BULGULAR: Ebeveyn sigara içiciliği olan grubunun EAT Kalınlığı (mm) ve CIMT (mm) ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği olmayan grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (her parametre için sırasıyla $p=0,014$, $p=0,001$). EAT kalınlığı (mm) değişkeni üzerinde çalışma ve kontrol gruplarının etkisini kontrol etmek üzere trigliserid ($p=0,093$), LDL ($p=0,464$) ve total kolesterol ($p=0,737$) kovaryet faktör olarak kullanıldı ve homojen olduğu görüldü. Çalışma ve kontrol gruplarının EAT kalınlığı (mm) değişkeni üzerinde trigliserid ($p=0,123$), LDL ($p=0,303$) ve total kolesterol ($p=0,657$) değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı etki gözlenmezken, ebeveyn sigara içiciliği olan grubunun EAT kalınlığı (mm) ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği olmayan grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$). CIMT (mm) değişkeni üzerinde çalışma ve kontrol gruplarının etkisi kontrol etmek üzere trigliserid ($p=0,113$), LDL ($p=0,163$) ve total kolesterol ($p=0,119$) kovaryet faktör olarak kullanıldı ve homojen olduğu görüldü. Çalışma ve kontrol gruplarının CIMT (mm) değişkeni üzerinde trigliserid ($p=0,517$), LDL ($p=0,154$) ve total kolesterol

($p=0,307$) değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı etki gözlenmezken, ebeveyn sigara içiciliği olan grubunun CIMT (mm) ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği olmayan grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,007$). Çalışma ve kontrol gruplarının günlük toplam uyku saati değerleri ile LV kitle, EAT Kalınlığı, CIMT, IVSD, LVIDd ve LVPWd değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi (her parametre için sırasıyla LV kitle değerleri ile $r=-0,413$ $p=0,002$, EAT kalınlığı değerleri ile $r=-0,325$ $p=0,018$, CIMT $r=-0,484$ $p=0,0001$, IVSD $r=-0,308$ $p=0,025$, LVIDd $r=-0,290$ $p=0,035$, LVPWd $r=-0,285$ $p=0,038$). Çalışma ve kontrol gruplarının anne sütü alma süresi ile IVSs değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,364$ $p=0,007$). Çalışma grubunun gebelikte sigara kullanımı varlığı dağılımları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,041$). Çalışma ve kontrol gruplarının baba mesleği ve anne öğrenim durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (her parametre için sırasıyla $p=0,017$, $p=0,049$). Ebeveyn sigara içiciliği olan grubunda baba mesleğinde emekli ve işçi varlığı, anne öğrenim durumunda ise ilkökul varlığı ebeveyn sigara içiciliği olmayan grubundan yüksek bulundu.

SONUÇ: Ebeveyn sigara kullanımının çocuk ve adölesan yaş gruplarında geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak CIMT ve EAT kalınlığında artışına neden olarak erken ateroskleroza yol açmaktadır. Erken aterosklerotik değişikliklerin gelişiminin önlenmesi amacıyla sigarasız ortamın yaygınlaştırılması ve toplumsal düzeyde ele alınması gereken çok önemli bir konudur.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, ebeveyn sigara içiciliği, sigara, epikardiyal yağ dokusu, karotis intima media,

Abstract

EFFECT OF PARENTAL SMOKING ON EARLY ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN PEDIATRIC AGE GROUP

BACKGROUND: It has been shown in studies that smoking during pregnancy, genetic structure, nutritional status, age, gender, body composition and proportions, pubertal changes, lifestyle, physical activity, sleep time and various stress factors increase the risk of childhood obesity, diabetes and cardiovascular disease (1,2). Parental smoking causes an increase in adipokine levels that may mediate the development of metabolic syndrome in the pediatric age group. Changes in plasma adipokines, including increased leptin and retinol-binding protein-4, and decreased adiponectin and FGF21 are also associated, which may explain the association of parental smoking and increased metabolic syndrome (3-5). It has been shown in studies that passive smoking causes an increase in the prevalence of hypertension in children (2). Atherosclerosis is a slow and gradual process that begins in childhood. Increased Carotid Intima Media Thickness (CIMT) is the first detectable structural change associated with atherosclerosis(2). Epicardial adipose tissue (EAT) is a visceral adipose tissue located around the heart and coronary arteries, with paracrine, vasocrine and inflammatory effects. CIMT, carotid artery stiffness, and aortic pulse wave velocity (PWV) are subclinical parameters used to assess cardiovascular disease risk in children and adults. Because these parameters can be measured in a relatively simple and non-invasive manner by transthoracic echocardiography, they are well suited for use in large-scale population studies.

OBJECTIVE: In our study, it was aimed to determine the effect of parental smoking on early atherosclerotic changes by evaluating CIMT and EAT measurements.

MATERIALS AND METHODS: A study group of 53 children aged 6 to 16 years with parental smoking history and 53 children without parental smoking history were included in our study. Anthropometric and blood pressure measurements of all children were evaluated. Body mass indexes were calculated. Results of hemogram, iron and total iron binding capacity, ferritin, vitamin B12 levels, 25-hydroxy vitamin D levels, fasting serum lipids, glucose, insulin levels, insulin resistance and thyroid function tests were determined. Electrocardiographic and echocardiographic evaluations were performed. Aortic PW velocity, left ventricular mass index, EAT thickness, CIMT, IVSD, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVPWs, CF and EF were evaluated. During the anamnesis, the birth weight of the children, the week of birth, the mother's smoking during pregnancy (piece/day), the duration of breastfeeding and the presence of gestational diabetes in the mother were questioned. Also body mass index was calculated by learning the height and weight of the mother during pregnancy. Sociodemographic characteristics of the parents (consanguineous marriage, family history of CHD, family history of HT and DM, employment status, occupation, education level and income level), how many cigarettes they smoke per day, how many cigarettes are smoked in the presence of the child, where smoking areas are frequent at home, and children's total daily sleep times were learned.

RESULTS: The mean EAT Thickness (mm) and CIMT (mm) of the parental smoking group were found to be statistically significantly higher than the non-parental smoking group (for each parameter, respectively $p=0.014$, $p=0.001$). Triglyceride ($p=0.093$), LDL ($p=0.464$) and total cholesterol ($p=0.737$) were used as covariate factors to control the effect of study and control groups on the EAT thickness (mm) variable and it was found to be homogeneous. While there was no statistically significant effect of triglyceride ($p=0.123$), LDL ($p=0.303$) and total cholesterol ($p=0.657$) variables on the EAT thickness (mm) variable of the study and control groups, The mean EAT thickness (mm) of the parental smokers group was found to be statistically significantly higher than the non-smokers parental group ($p=0.009$). Triglyceride ($p=0.113$), LDL ($p=0.163$) and total cholesterol ($p=0.119$) were used as covariate factors to control the effect of study and control groups on the CIMT (mm) variable and it was found to be homogeneous. While there

was no statistically significant effect of triglyceride ($p=0.517$), LDL ($p=0.154$) and total cholesterol ($p=0.307$) variables on the CIMT (mm) variable of the study and control groups, the CIMT (mm) averages of the parental smoking group were found to be statistically significantly higher than the non-smoking group ($p=0.007$). A negative statistically significant correlation was observed between the daily total sleep hour values of the study and control groups and the LV mass, EAT thickness, CIMT, IVSD, LVIDd and LVPWd values (for each parameter, respectively with LV mass values $r=-0.413$ $p=0.002$, EAT thickness values with $r=-0.325$ $p=0.018$, CIMT $r=-0.484$ $p=0.0001$, IVSD $r=-0.308$ $p=0.025$, LVIDd $r=-0.290$ $p=0.035$, LVPWd $r=-0.285$ $p=0.038$). A statistically significant positive correlation was observed between the values of how many months of breastmilk intake of the study and control groups and IVSs values ($r=0.364$ $p=0.007$). The distribution of the presence of smoking during pregnancy in the study group was found to be statistically significantly higher than the control group ($p=0.041$). A statistically significant difference was observed between the father's occupation and mother's educational status distributions of the study and control groups (for each parameter, respectively $p=0.017$, $p=0.049$). The presence of a retired and worker in the father's profession, and the presence of primary school in the educational status of the mother were found to be higher in the parental smokers group than in the parental non-smokers group.

CONCLUSION: Parental smoking causes early atherosclerosis by causing an increase in CIMT and EAT thickness independent of traditional atherosclerotic risk factors in children and adolescents. In order to prevent the development of early atherosclerotic changes, the prevalence of a smoke-free environment is a very important issue that should be addressed at the societal level.

Keywords: Atherosclerosis, parental smoking, smoke, epicardial adipose tissue, carotid intima media

İçindekiler

Tablo Listesi	xiii
Şekil Listesi	xiv
Kısaltmalar	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 ATEROSKLEROZ TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.1.1 Normal Arter Yapısı	5
2.1.2 Aterosklerozda Rol Alan Hücreler	6
2.2 ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ	8
2.2.1 Endotel Hasarı ve Disfonksiyonu	11
2.2.2 Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu ve Enflamatuar Hücreler	12
2.2.3 Lökositlerin Toplanması	13
2.2.4 Hücre İçi Lipit Birikimi ve Köpük Hücre Oluşumu	14
2.2.5 Yağlı Çizgilenme	14
2.2.6 Fibröz Plak ve Komplike Lezyonlar	14
2.3 ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ	16
2.4 ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROZA YOL AÇAN RİSK FAKTÖRLERİ	19
2.4.1 Dislipidemi	20
2.4.2 Hipertansiyon	21
2.4.3 Diabetes Mellitus	22
2.4.4 Obezite	23
2.4.5 Fiziksel Aktivite	25
2.4.6 Hiperhomosisteinemi	25
2.4.7 Lipoprotein a	25
2.4.8 Sigara	25
2.5 EBEVEYN SİĞARA KULLANIMININ ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZ VE KVVH İLİŞKİSİ	26
2.6 ÇOCUKLARDA ERKEN ATEROSKLEROZ VE TANISI	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1 ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	32
3.2 VERİLERİN TOPLANMASI	33
3.2.1 Antropometrik Ölçümler	33
3.2.2 Kan Basıncı ve Biyokimyasal Belirteçler	34
3.2.3 Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi	34
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
4. BULGULAR	36
4.1 DEMOGRAFİK, KLİNİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	36

4.2 BİYOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	42
4.3 EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
5.1 TARTIŞMA	54
5.2 SONUÇ	61
Kaynaklar	62
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	75
Ek B. Başvuru Formu - Anket	77



Tablo Listesi

2.1:	Çocuklarda Ateroskleroz ve KVH İçin Risk Faktörleri.....	19
2.2:	KVH Riskinin Arttığı Diğer Durumlar).....	20
2.3:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMD) göre çocuk ve adölesanlarda dislipidemi sınıflandırılması.....	21
2.4:	Çocuk ve Adölesanlarda Hipertansiyon Sınıflandırması	22
2.5:	Çocuklarda BMI'ne Göre Antropometrik Değerlendirme	24
4.1:	Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Özellikler	37
4.2:	Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Antropometrik ve Klinik Özellikler	37
4.3:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Soygeçmişlerinin Karşılaştırılması	38
4.4:	Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Ailelerin Sosyoekonomik ve Demografik Özellikleri.....	39
4.5:	Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Ebeveynlerin Sigara İlişkisi.....	41
4.6:	Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Annelerin Demografik Özellikleri ve Anne Sütü Alımı Karşılaştırılması.....	42
4.7:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması	43
4.8:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Karşılaştırılması	45
4.9:	Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığına Etkisi	46
4.10:	Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığına Etki Analizi	46
4.11:	Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Karotis İntima Media Kalınlığına Etkisi	47
4.12:	Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Karotis İntima Media Kalınlığına Etki Analizi	47
4.13:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Günlük Uyku Saati, Annenin Doğumda BMI Değeri ve Anne Sütü Alma Süresi Değerleri ile Karşılaştırılması	48
4.14:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Ebeveynlerin Günlük Sigara Miktarı ve Çocukların Yanında İçilen Sigara Miktarı Değerleri ile Karşılaştırılması	51
4.15:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Fiziksel Aktivite Değerleri İle Karşılaştırılması	52
4.16:	Çalışma Grubu Kardiyak Fonksiyonlarının Tek Ebeveyn veya Her İki Ebeveyn Sigara İçiciliği ile Karşılaştırılması	53

Şekil Listesi

2.1:	Damar Duvar Yapısı	6
2.2:	Aterosklerozun Patogenezi	9
2.2:	Normal ve Ateroskleroza Uğramış Damar Yapıları.....	10
2.4:	Ateroskleroz Süreci.....	11
2.5:	Yıllara Göre Ateroskleroz Gelişimi.....	17
2.6:	Sigaranın Aracılık Ettiği Kardiyovasküler Disfonksiyon İçin Potansiyel Yollar ve Mekanizmalar	27
2.7:	Ultrasonografi'de karotis intima media kalınlığı ölçümü	30
2.8:	Karotis intima media kalınlığı ölçüm tekniği	30
4.1:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Anne Öğrenim Durumu ile Karşılaştırılması	40
4.2:	Çalışma ve Kontrol Gruplarının EAT Kalınlığı ve CIMT Karşılaştırması	48
4.3:	Günlük Toplam Uyku Saati ile Kardiyak Parametrelerin Karşılaştırılması-1	49
4.4:	Günlük Toplam Uyku Saati ile Kardiyak Parametrelerin Karşılaştırılması-2	50

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Aortik PWV	Aortik Arkin Nabız Dalga Hızı
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
BMI	Body Mass Index- Vücut Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIMT	Karotis İntima Media Kalınlığı
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAT	Epikardiyal Yağ Dokusu
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ELAM	Endotelyal Lökosit Adhezyon Molekülü
ESM	Ebeveyn Sigara Maruziyeti
ET-1	Endotelin-1
Fe	Demir
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FT3	Serbest triiyodotironin
FT4	Serbest tiroksin
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment İnsülin Rezistansı
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntersellüler Adhezyon Molekülü
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
IMT	İntima Media Kalınlığı
IVSd	İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlık
IVSs	İnterventriküler Septum Sistolik Kalınlık
KF	Kısalma Fraksiyonu
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
KTA	Kalp Tepe Atımı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık

LDL.....	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV Kitle.....	Sol Ventrikül Kitlesi
LVIDd	Sol Ventrikül Diyastol Sonu İç Kalınlık
LVPWd.....	Sol Ventrikül Posterior Duvar Diyastolik Kalınlık
LVPWs	Sol Ventrikül Posterior Duvar Sistolik Kalınlık
MCP-1	Makrofaj Kemotaktik Protein
MCSF.....	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MetS	Metabolik Sendrom
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması
NO	Nitrik Oksit
Non-HDL.....	Yüksek Dansiteli Olmayan Lipoprotein
Ox-LDL.....	Okside LDL
PAI.....	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF.....	Platelet Derive Büyüme Faktörü
PGI2	Prostasiklin I2
PWV.....	Peak Wave Velocity
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
SDM	Sigara Dumanı Maruziyeti
SKB	Sistolik Kan Basıncı
TDBK.....	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TEMED	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFT	Tiroit Fonksiyon Testleri
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TH1	T Helper-1
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
USG.....	Ultrasonografi
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
WBC	Beyaz Kan Hücreleri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ ve AMAÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada en önde gelen ölüm sebepleri arasında yer almaktadır. Ateroskleroz sürecinde kardiyovasküler risk faktörleri önemli rol oynamaktadırlar (6). Türkiye, Avrupa'da en yüksek KVH mortalitesine sahip ülkeler arasında yer almaktadır. Mortalite nedenlerine göre yapılan incelemelerde 2019 yılında %36,8 ile KVH'lar ilk sırada yer aldığı görülmüştür (7). 2030 yılına kadar KVH ölüm oranının erkeklerde $\approx 2,3$ kat, kadınlarda $\approx 1,8$ kat artması beklenilmektedir (8).

KVH patofizyolojisinde rol alan en temel etken aterosklerozdur. Koroner arter hastalığında, değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaşam tarzının kontrolüyle değiştirilebilen risk faktörleri arasında sigara içiciliği, obezite ve fizyolojik inaktivite yer almaktadır (9).

Sigara içiciliği KVH'lar için önemli bir değiştirilebilir nedensel risk faktörüdür.

Obezite prevalansında, özellikle çocukluk çağı obezitesinde, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendroma (MetS) eşlik eden bozuklukların prevalansındaki endişe verici artış, epidemik oranlara ulaşmaktadır (3). Ayrıca ciddi bir küresel sorun olan pasif sigara içiciliğine maruz kalmanın, obezite ve kardiyometabolik bozukluklarla ilişkili olmak üzere sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam tarzı ve yetersiz uykuya ek olarak diğer önemli bir değiştirilebilir faktör olduğu bildirilmiştir (3,10).

Ebeveyn sigara içiciliğine maruz kalan çocuklar, yetişkin yaşamlarında oluşabilecek zararlı etkilere karşı savunmasızlardır. Örnek birkaç çalışmada, ebeveyn sigara maruziyetinin (ESM) çocukluk çağı obezitesi, anormal lipid profilleri, yüksek kan basıncı ve bozulmuş glukoz regülasyonu gibi MetS

bileşenleri ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (3,11,12). Bununla birlikte, pasif içiciliğin bu kardiyometabolik bozukluklara ve ilgili dokularda neden olduğu bazı mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (3).Fin'li çocuklarda yapılan Kardiyovasküler Risk Çalışmasından elde edilen veriler incelendiğinde; sigara içen ebeveynlerin çocuklarında yetişkinlikte karotis aterosklerotik plak gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (13). Bununla birlikte, sigara dumanı maruziyetine karşı koruyucu önlem alabilen ebeveynlerin çocuklarında aterosklerotik plak geliştirme riskinin azaldığı sonucuna varılmıştır (13). ESM'den 25 yıl sonrasına kadar çocukların damar sağlığı üzerindeki yaygın etkileri görülebilmektedir (14). Çocukları korumak ve nüfus genelinde kardiyovasküler hastalık yükünü azaltmak için yetişkinler arasında sigara içmeyi azaltmaya yönelik çabalar devam etmelidir.

Diğer bir araştırmada, çocukluk döneminde sigara dumanına maruz kalındıktan sonra genç erişkinlikte endotel bağımlı vazodilatasyonda geri dönüşü olmayan bozulmaya neden olabileceği sonucuna varılmıştır (15).

Adipoz doku; enerji harcanımı, inflamatuvar yanıt ve kardiyometabolik homeostaz ile ilgili olan ve genellikle adipokinler olarak adlandırılan bir dizi molekülü serbest bırakan dinamik bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (3,16). Bir hipoteze göre, pasif sigara içiciliğine maruz kalmanın kardiyometabolik risk ile ilişkisinde, özellikle yağ dokusunun endokrin fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerin adipozit ile aracılık edebildiğidir (3,17). Sınırlı verilerle yapılan gözlemsel çalışmalar, pasif sigara dumanına maruz kalma ile adipokinlerin düzensizliği arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt sağlamıştır. Enflamasyonla ilişkili adipokin olan leptin ve adiponektinin pasif sigara dumanına maruz kalma ile değiştiği görülmüştür (3,18). Bununla birlikte, retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), resistin ve osteonektin gibi kardiyometabolik hastalık ile ilgili diğer adipokinler bu konuda henüz sistematik olarak yeterli araştırılmamıştır (3).

Çocuklarda SDM, düşük dereceli bir inflamatuvar yanıt ve yaşamın erken döneminde ateroskleroza başlatabilecek değişen lipid metabolizması belirteçleri ile ilişkilendirilmiştir (15).

Çalışmamızda çocukların kendi çevrelerindeki maruziyet üzerinde daha az kontrolünün olması nedeniyle çocuklarda KVH açısından ebeveyn sigara

içiciliğinin etkilerini değerlendirdik. Genç erişkinlik döneminde ailesel ve fetal sigara dumanına maruz kalma ile vasküler hasar arasındaki ilişkiyi inceledik.



GENEL BİLGİLER

2.1 ATEROSKLEROZ TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin, intima tabakasında aterojenik lipoproteinlerin birikimi ve fibröz dokunun kalınlaşmasıyla oluşan yavaş seyirli inflamatuvar, immünolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır.

Erişkin yaşlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlayan ateroskleroz; erken çocukluk yaşlarında başlayan bir süreçtir (9).

Holman'ın 1961'de aterosklerozun nutrisyonel ve pediatrik bir problem olduğunu ileri sürmesinden sonra (20,21) bu konu detaylıca araştırılmış ve yapılan bir çok çalışma sonucunda aterosklerozun klinik görünümünün erişkinlerde ortaya çıkmasına rağmen çocukluk döneminde başlayıp genç erişkin dönemlerde hızlandığı bulunmuştur (20,22).

Aterosklerotik süreçte inflamasyonu oluşturanlar; damar endoteli, monosit ve makrofajlar, B ve T lenfositler, inflamatuvar sitokinler ve düz kas hücreleridir. Aterom plakları orta ve büyük arterlerin intima tabakası ve altında birikmeye başlar. Vazodilatör yanıtın azalması, vazokonstriksiyona eğilimin artmasıyla birlikte endotel disfonksiyonu aterom plakları oluşumuna katkı sağlar.

Ateroskleroz gelişim sürecinde bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. Yaşam tarzının kontrolüyle değiştirilebilen risk faktörleri sigara içiciliği, obezite ve fiziksel aktivitedir. Ayrıca medikal tedavi ve diyet yardımıyla düzeltilebilecek

risk faktörleri arasında hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları, diabetes mellitus (DM) ve insülin rezistansı yer almaktadır. Değiştirilemeyen risk faktörleri ise yaş, cinsiyet, aile hikayesi ve genetik faktörlerdir. Yeni tanımlanmakta olan risk faktörleri ise homosistein, trombotik risk faktörleri, lipoprotein (a) yüksekliği ve enflamatuvar faktörlerdir (9).

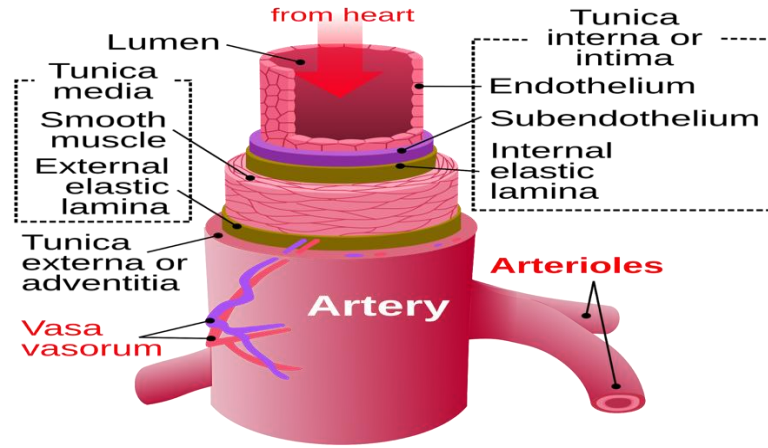
2.1.1 Normal Arter Yapısı

Normal arter duvar yapısı; intima, media ve adventisya olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır (Şekil 2.1).

İntima tabakası, lümeneye bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından oluşur ve elastik lifçiklerin membranda yoğunlaşması ile meydana gelen elastika interna ile medya tabakasından ayrılır. Arteriyel dallanma bölgelerinde düz kas hücre proliferasyonu daha fazla olduğu için bu bölgelerde intima kalınlığı daha fazladır ancak sağlıklı normal bir damar lümenini daraltmamaktadır. Aterosklerozun en çok görüldüğü bölgeler; karotis arterlerin, sol ana koroner arterin ve distal abdominal aortun dallanma noktalarıdır (23).

Medya tabakası, arter duvarının orta ve en kalın tabakasını meydana getirmektedir. Kollajen elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde yoğun olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer almaktadır. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Damar tonusunu salgılayan bir kısım mediatörlerle medya tabakası sağlar (23).

Adventisya tabakası ise en dış tabakayı oluşturmaktadır. Gevşek bağ dokusu yapısında olmakla birlikte kollajen liflerden, vasovazomlardan ve sinir uçlarından oluşur (24).



Şekil 2.1: Damar Duvar Yapısı (25) no'lu kaynaktan alıntılanmıştır

2.1.2 Aterosklerozda Rol Alan Hücreler

Endotel hücreleri: Damarın kanla temas halindeki yüzeyinin oluşmasını sağlar ve hemostazda çok önemli mekanizmalara sahiptir. Antikoagulan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde damar sağlığının düzenlenmesinde merkez rol alırlar. Bu özelliklerin çoğu nitrik oksit (NO) aracılığıyla gerçekleşir. Kan doku geçirgenliği, hemostazla ilgili damar yüzey özelliklerinin belirlenmesi ve çoğu vazodilatör maddenin salınımı ile damar tonusu ve bağ dokusu yapımını kontrol etmektedir. Hasar uğramamış endotelin salgıladığı NO ve prostosiklin (PGI₂) etkisiyle ve heparin sülfat ile kaplı olması nedeniyle trombüs oluşumuna dirençli bir yüzeydir. Antiinflamatuvar özelliğiyle ateroskleroza her evrede engelleyici etki göstermektedirler. Bu etkiyi inflamasyona sebep olan intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), P selektin gibi moleküllerin sentezini sağlayan genlerin ekspresyonunu engelleyerek ortaya çıkarırlar. Bu moleküller inflamatuvar hücrelerin tutularak subendotelyal alana alınmasını sağlar. Ateroskleroz risk faktörleri arasında bulunan hipertansiyon (HT), DM, sigara içilmesi ya da süper oksit düzeyinin artışı gibi durumlarda endotelden NO yapımının azaldığı ya da yıkımının arttığı gösterilmiştir. Risk faktörlerinin etkisiyle endotel disfonksiyonu oluşarak inflamatuvar hücreler ve trombosit için daha adeziv olmaktadır (23,26,27).

Düz Kas Hücreleri: Düz kas hücreleri, damar duvarının medya tabakasında yer alırlar. Damar tonusundan sorumlu ve çok sayıda kontraktil protein

içerirler. Ateroskleroz sürecinde düz kas hücreleri media tabakasından intima tabakasına göç ederler ve kontraktil protein içeriği azalarak sentetik organel sayısında artma meydana gelir. İntimaya göç eden kas hücreleri kontraktil fenotipten sentetik fenotipe dönüşür ve proliferasyonda görev alırlar. Media tabakasındaki düz kas hücreleri hem endotelin, ketokolamin, anjiotensin II gibi vazokonstiktörlere hem de NO ve PGI2 gibi vazodilatatörlere cevap verirken intimadaki düz kas hücreleri platelet derived growth factor (PDGF)'e cevap verir. Damar onarımının sağlanması ve lipidden zengin plak çekirdeğinde fibröz şapka oluşturmak için gerekli olan glikozaminoglikan, elastin ve kollojen gibi matriks proteinlerini üretirler. Plak kapsülü içeriğini sentezleyerek aterosklerotik lezyona stabilite kazandırır. Trombojenik olan lipidden zengin plak çekirdeğini trombositlerden ve pıhtılaşma kaskadı proteinlerinden ayırır. Vasküler düz kas hücreleri plak stabilitesinin sağlanması ve fatal trombojenik sonuçları engellemede önemli rol oynarlar (23,28).

Enflamatuvar hücreler: Monosit ve makrofajlar aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli görevleri olan hücrelerdir. Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden türeyerek oluşmuş olan hücrelerdir. Monositler kandan intimaya okside olmuş LDL (ox-LDL) partiküllerinin uyarıcılığı ile salınan kemotaktanlardır. Bunların başında endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan MCP-1 gelir. Makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCSF) etkisiyle monositler makrofajlara dönüşür. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında monositler birikmeye başlar. Makrofajlar lokal inflamatuvar yanıtı; sitokinler, serbest oksijen radikalleri, proteazlar ve kompleman faktörlerini sentezleyerek sağlarlar. Makrofajların intimada okside LDL'yi fagosit etmesiyle birlikte ateroskleroz için karakteristik olan köpük hücre meydana gelir. Ayrıca makrofajlar, matriks metalloproteinazları sentezlemeleri sonucunda plak yırtılmasına yol açabilirler (23,27).

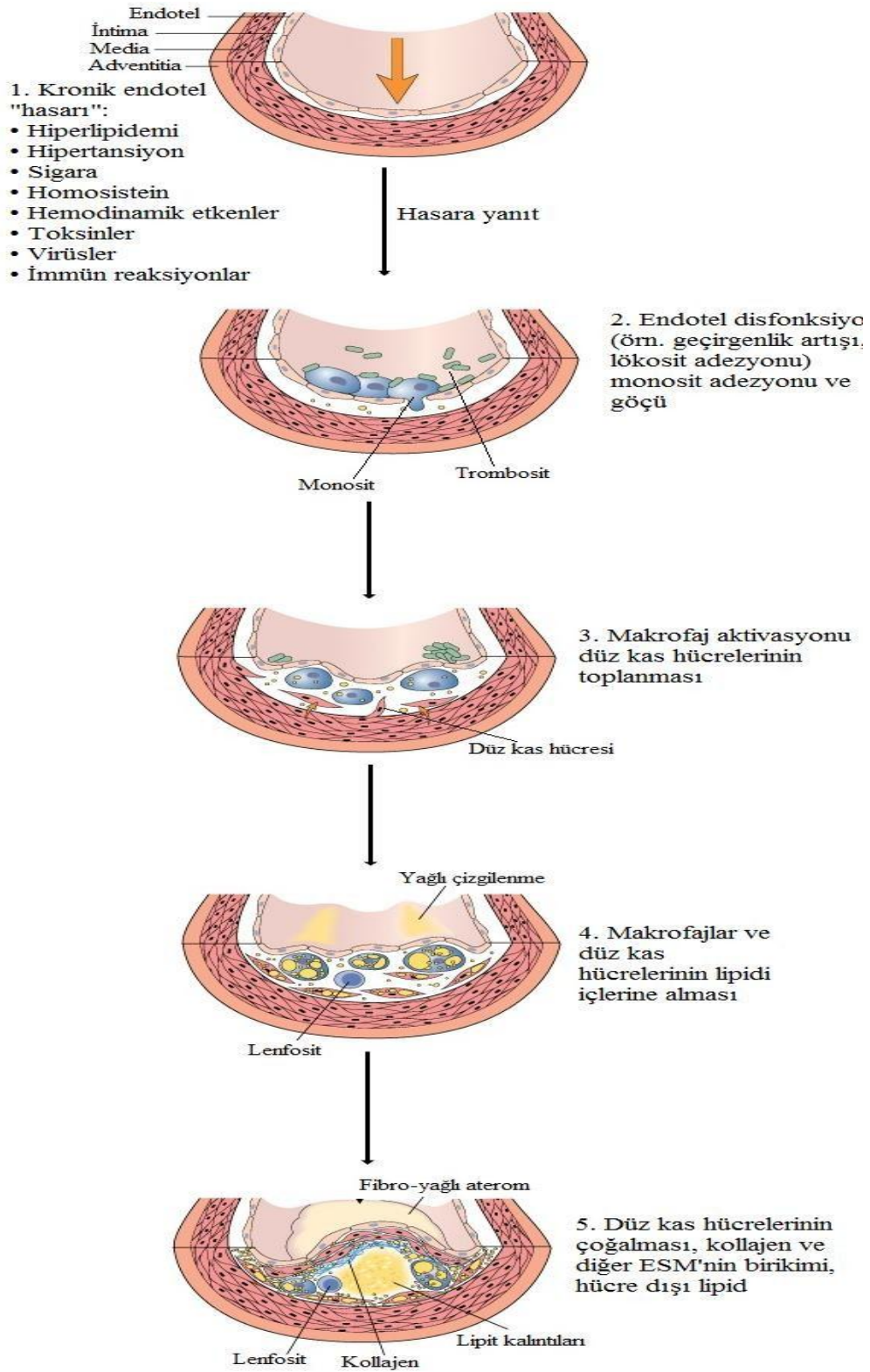
2.2 ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ

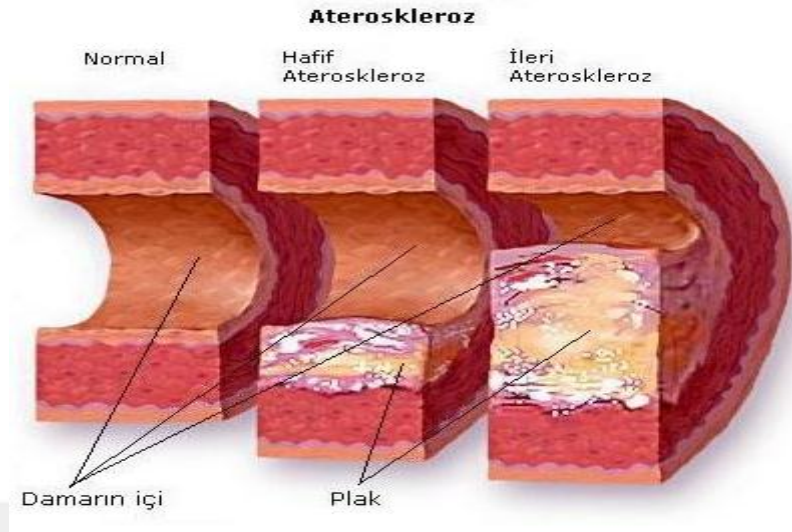
Ateroskleroz patogenezi (Şekil 2.2); arteryel duvar hücreleri (endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve monosit kaynaklı makrofajlar), kan hücreleri (monositler ve trombositler) ve plazma lipoproteinleri (LDL ve HDL) arasındaki etkileşimler sonucunda oluşmaktadır. Ateroskleroz patogenezi aydınlatmaya yönelik en geçerli hipotez “zedelenmeye yanıt hipotezi” dir (29).

Bu hipotezin ana içeriği;

- Kronik endotel hasarı sonucu gelişen endotel disfonksiyonu sonrasında permeabilitenin artması, lökosit adezyonu ve tromboz
- Damar duvarında lipoproteinlerin birikmesi
- Monositlerin endotele adheze olarak, intima tabakasında makrofaj ve köpük hücrelerinin oluşması
- Trombosit adezyonu
- Düz kas hücrelerinin trombositler, makrofajlar ve damar duvarında bulunan hücreler ile uyarılması
- Düz kas hücrelerinin artması ve ekstraselüler matriks üretimi
- Hücre içi ve hücre dışı lipid birikmesi

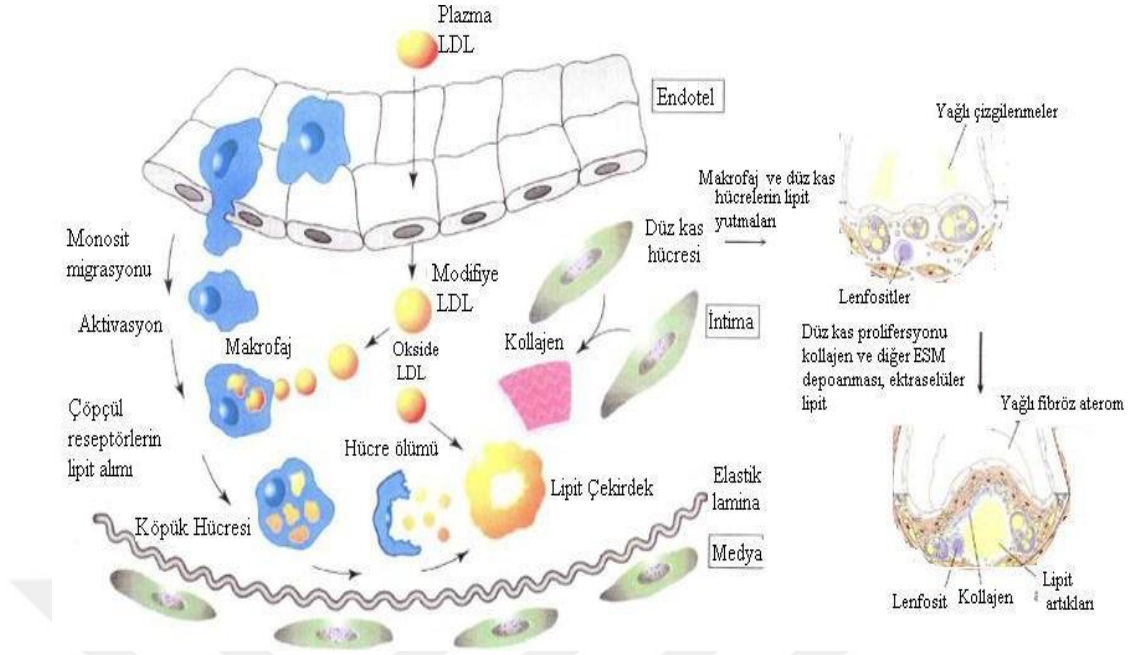
İntima tabakasında oluşan lipid içerikli makrofaj birikimi yağlı çizgilenme’lerin oluşmasına sebep olur. Hastalığın progrese olmasıyla artmış olan düz kas hücreleri, köpük hücreleri, ekstraselüler lipid ve matriksten fibröz yağlı aterom plağı meydana gelir (29,30) (Şekil 2.3).





Şekil 2.3: Normal ve Ateroskleroza Uğramış Damar Yapıları (24)

Aterosklerotik süreç (Şekil 2.4), kan dolaşımındaki lipoproteinlerin subendotelyal bölgeye transforme olmaları ve okside olmalarıyla birlikte okside olmuş lipoproteinlerin immün hücrelerin göçünü sağlayan sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerini salgılamasıyla başlar. Aterosklerotik plakta meydana gelen ilk oluşum monositlerden türemiş olan makrofajların ox-LDL'yi fagosite ederek birikmesiyle ortaya çıkan yağlı çizgilerdir. Daha sonra intima tabakasında monosit ve T lenfosit infiltrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, kolesterol ve bağ dokusu matriks elemanları (kollajen ve elastin lifler) birikirler. Plakın iç kısmı lipit, hücre artıkları, kollajen, kalsiyum ve düz kas hücrelerinden oluşurken, dış kısmında ise fibröz bir tabaka yer alır. Aterosklerotik plaklar damarlarda stenoza neden olurlar veya plakların yırtılması sonucunda akut koroner sendromlara yol açabilmektedirler (31,32).



Şekil 2.4: Ateroskleroz Süreci (32)

2.2.1 Endotel Hasarı ve Disfonksiyonu

Endotel damar sistemi içinde bulunan; fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarı (düz kaslar) arasına sınırlandırılmış, mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitelyum dokusu olup vücudumuzun en büyük organıdır (24). Üzerinde bulunan glikoproteinler ile glikozaminoglikanlar aracılığıyla negatif yük kazanan endotel hücreleri, hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim halinde çok sayıda reseptör içermektedirler (28). Ayrıca endotel hücrelerinin trombosit agregasyon inhibitörü ve kuvvetli bir vazodilatatör ve fibrin yıkıcı olan plazminojen salınımında etkisi bulunmaktadır (23).

Hasara uğramamış endotel, salgıladığı NO ve prostosiklin (PGI₂) etkisi ve heparin sülfatla kaplı olması nedeniyle trombüs oluşumuna dirençli bir yüzeydir (23).

Endotelin özelliklerinin çoğunluğu NO aracılığıyla olmaktadır. Endotel disfonksiyonu; NO üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı Endotelin1 (ET-1), anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma dengesizliğini ifade etmektedir (28).

NO endotel hücreleri üzerinde trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü ve vasküler tonusu azaltarak vazodilatasyona sebep olan güçlü bir vazodilatatördür. Ayrıca antiinflamatuvar etkinliği ile ateroskleroza her evrede engelleyebilme özelliği bulunmaktadır. Bu etkisini inflamasyona sebep olan ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, P selektin gibi moleküllerin sentezini sağlayan genlerin ekspresyonunu engelleyerek göstermektedir (23). Ateroskleroza kolaylaştırdığı bilinen HT, DM, sigara içiciliği veya süper oksit düzeylerinde artış durumlarında endotelden NO yapımının azaldığı veya yıkımının arttığı gösterilmiştir (26).

Endotel disfonksiyonu; vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma ile aterosklerotik sürecin temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretimindeki artış gibi aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Ayrıca endotel disfonksiyonu meydana gelmiş olan plağın büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de yol açmaktadır (28).

Bilinen risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi) endotel disfonksiyona neden olurlar. Bunun sonucunda endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliği ve antitrombotik yüzey özelliği bozulur ve disfonksiyone aktive olmuş endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörleri (PDGF, FGF) salgılanır (23,33).

2.2.2 Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu ve Enflamatuvar Hücreler

Plazmada bulunan LDL'nin endotele girdiğinde serbest radikallerin etkisiyle modifikasyona uğraması aterosklerozun oluşmasında en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Ox-LDL partikülleri kemotaktik, sitotoksik ve immünojenik özellik gösterirler ve endotel hücrelerini indükleyerek adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlarlar. Endotelde eksprese olan E-Selektin, endotelyal lökosit adezyon molekülü (ELAM-1), VCAM-1, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerine tutunan monositler intima tabakasına giderek MCP-1, IL-1, TNF gibi kemokinleri salgırlar (23,34,35).

MCSF etkisiyle monositler doku makrofajlarına dönüşür. LDL'nin oksidasyonu makrofajlar tarafından tamamlanır ve LDL üzerindeki apo B proteini makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörler tarafından tanınacak değişime uğrar. Daha sonra makrofajlar çöpçü reseptörleri aracılığıyla ox-LDL'yi fagositte ederek kolesterol esterleri şeklinde depolarlar. Böylelikle aterosklerozun prototip hücresi olan köpük hücreler meydana gelir (23,36). Makrofaj yüzeyindeki çöpçü reseptörlerin down regülasyonu bulunmadığından depolama işlemi köpük hücresinin apoptozisine kadar devamlılık gösterir (23).

Endotelden salınan CCL5 ve CXCL10 gibi kemokinlerin etkisiyle inflamasyonda rol alan T hücreleri aktive olurlar. T hücreleri intima tabakasına girdiklerinde antijen sunan MHC class 2 hücreleri tarafından interlökin-12 (IL-12), interlökin-18 (IL-18) gibi sitokinlerle uyarılmasıyla T-helper 1 (TH1) hücrelere dönüşürler. TH1 hücrelerden interferon-gamma (IFN- γ), TNF- α gibi inflamatuvar mediatörler salgılanırlar. Bu sitokinler, vasküler permeabilitenin, adezyon moleküllerinin ve trombüs oluşumunun artmasına yol açarak düz kas proliferasyonu ve kollajen üretiminin azalmasına neden olurlar (23,37).

2.2.3 Lökositlerin Toplanması

Normal endotel hücresi lökositlerin adezyonuna karşı dirençlidir. Endotel yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T lenfositlerin endotele adezyonuna yol açar. Adezyon moleküllerinin başında immünglobülin ailesinden olan VCAM-1 ve VCAM-2 gelir. Diğer bir lökosit adezyon kategorisinde ise selektinler bulunur. Selektinler endotel hücresinde lökositlerin sıçrayan veya yuvarlanma benzeri hareketini teşvik etme eğilimi gösterirken immünglobülin ailesine ait adezyon molekülleri daha sıkı adeziv etkileşimi ve lökositlerin hareketsizleşmesini sağlama eğiliminde olurlar. Adezyondan sonra lökositlerin intima içine girmeleri için bir sinyal gereklidir. Bu sinyali kemokinler sağlarlar. Ox-LDL'nin uyarısı ile MCP-1 salgılanır ve monositlerin seçici yönlendirilmiş göçünü sağlar. Lökositler üzerindeki CXCR2'ye bağlanan IL-8 ateroskleroz oluşumunda rol alır (23,27).

2.2.4 Hücre İçi Lipit Birikimi ve Köpük Hücre Oluşumu

Makrofajların ox-LDL'yi fagosite ederek kolesterolü içerisinde biriktirmesi sonrasında aterosklerozun prototip hücresi olan köpük hücresine dönüşürler. Klasik LDL reseptörleri köpük hücre birikmesini sağlamazlar. Makrofajlar çöpçü reseptörler aracılığı ile ox-LDL'yi fagosite edebilirler. Ox-LDL fagosite edildikten sonra makrofajlar tarafından parçalanır ve kolesterol esterleri şeklinde depolanırlar. Kolesterol esterleri hücre içinde yağ damlacıkları oluşturur ve makrofaj lipit yüklü köpük hücresine dönüşünceye kadar devam eder. Çöpçü reseptörlerin down regülasyonu bulunmadığından depolama işlemi köpük hücresinin apoptozisine kadar devam eder (23).

2.2.5 Yağlı Çizgilenme

Köpük hücrelerinin intimada birikmesiyle yağlı çizgilenme meydana gelir. Erken yaşlarda gözlenebilen ateroskleroz lezyonudur. Makroskopik incelemede damar lümeninde kan akımı yönünde sarı çizgiler olarak görülürler. Kan LDL düzeyinin azalması ile birlikte göç eden lipid miktarı da azalır ve çıkan lipid miktarı artar. Bunun sonucunda lezyon geriler ve skatris dokusu kalır. Eğer tersi durum meydana gelirse lezyon bir ileri seviyeye ilerler (23).

2.2.6 Fibröz Plak ve Komplike Lezyonlar

Fibröz plaklar, makroskopik olarak lümene doğru büyüyen beyaz renkli lezyonlardır. Mikroskopik olarak lipit çekirdek, büyük miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstrasellüler matriksten oluşurlar. Lezyonlar ilerledikçe hücre dışı lipitler birikir. Olgunlaşan aterom plağında lipit çekirdeğin üzerinde fibröz başlık bulunur. Fibröz başlık medyadan intimaya göç eden düz kas hücreleri ve ürettikleri bağ dokusundan (kollajen lifleri, elastin, preteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) meydana gelir. Fibröz başlıkta düz kas hücreleri tarafından ekstrasellüler matriks yapımı olurken diğer taraftan makrofajlar tarafından üretilen proteinazlar tarafından bağ dokusu yıkılır. Bu yapım ve yıkımın kontrolünü sitokinler sağlarlar. Fibröz plaklar damar lümenini anlamlı bir şekilde daraltsalar bile sağlam kaldıkları sürece önemli klinik olaylara yol açmadıkları düşünülmektedir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa

plak o kadar stabildir. Lipit ve inflamatuvar hücrelerden zengin, ince fibröz kapsüle sahip plaklar yüksek yırtılma ve zedelenme riskini bulundurlar. Komplike lezyonlarda ise lipit, enflamatuvar hücre ve fibröz dokuya ek olarak hematom, hemoraji ya da trombüs yer alır. Komplike olmaya aday plaklara kararsız plaklar denir. Lipid çekirdeğin etrafındaki makrofajlar tarafından salgılanan metalloproteinazlar fibröz kapsülün kollajen içerikli matriksini parçalar. Ayrıca aktive olmuş makrofajlardan salınan IL-1 β , TNF- α ve T lenfositlerden salgılanan INF- γ sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne ve ekstrasellüler matriks azalmasına yol açar. Yıkımın artıp yapımın azalması sonucunda fibröz kapsül zayıflayarak çatlar. Fibröz başlığı hasarlaştırmış plakta prokoagulan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaştığında trombüs oluşumu tetiklenir. Plak rüptürü ve trombüs oluşumu sonucunda akut koroner sendromlar meydana gelir. Aterom plağın rüptüre olması için her zaman damar lümenini önemli miktarda daraltması gerekmez. Kararsız plaklar da rüptüre olarak akut koroner sendromlara neden olabilirler (23,34,37,38)

Amerikan Kalp Derneği'nin aterosklerotik plakların histopatolojik sınıflandırması (24,38)

Tip I lezyon: En erken lezyondur. Adaptif intimal kalınlaşma ya da intimal ksantoma. Minör lipid birikimleri ve makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan sonra bebeklerin %45'inde bulunur (yağlı çizgilenme olarak da bilinir). Çocukluk çağının ilk yıllarında azalırken 10 yaşından sonra tekrar artmaya başlar.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri fazladır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklindedirler. Az miktarda T-lenfosit hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de içerirler. Bu lezyonların bir bölümü gerileyebilir veya yaşam boyu aynı kalabilirler ancak bir kısmı tip III lezyona ilerler.

Tip IIa lezyon: İlerleme eğilimli tip II lezyon

Tip IIb lezyon: Progresyona dirençli tip II lezyon

Tip III (intermediate) lezyon: Preaterom. Aterosklerotik plak veya ateromun ilk evresidir. Tip 2 lezyona göre en önemli farkı ekstrasellüler lipid

depozitlerinin varlığıdır. Tip 3 lezyonun gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Tip IV lezyon: Aterom. Artmış olan hücre dışı lipitler kolesterol havuzunu meydana getiriler. Stabil olarak nitelendirilirler. Düz kas hücresi açısından zengin fibröz başlık bulunduran yağlı, nekrotik çekirdek içerirler.

Tip Va lezyon: Fibroaterom. (tip 5 lezyon) Fibröz doku ile kaplı lipid çekirdeği içerir. Tip 4 lezyondan farkı; daha fazla fibröz doku içerirler.

Tip Vb lezyon: Kalsifik lezyon. Kalsiyum depositleri içeren plak (tip 7 lezyon)

Tip Vc lezyon: Fibrotik lezyon. Az miktarda lipid içeren, kollajenden zengin lezyon (tip 8 lezyon)

Tip VI lezyon: Trombotik depozitler ve kanama içeren plaklardır. Tip 4 ve tip 5 lezyonları içerir. Akut miyokard infarktüsü ve angina pectoris genelde tip 6 lezyonlarda görülür.

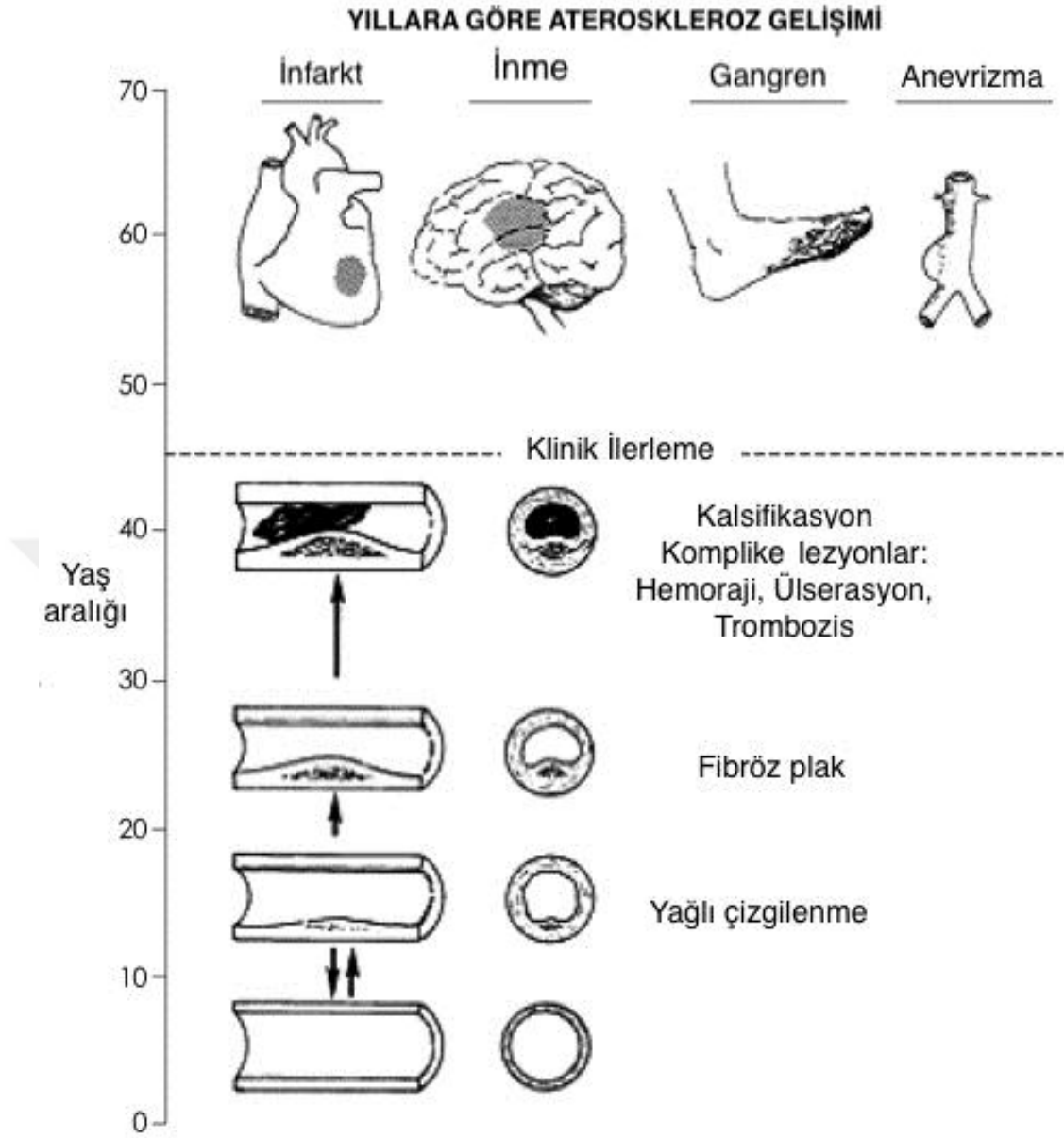
Tip VIa: Luminal yüzeyde erozyon ve ülserasyonlar görülür.

Tip VIb: Hematom ve hemoraji görülür.

Tip VIc: Luminal trombüs içerir.

2.3 ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ

Aterosklerozun yol açtığı miyokard enfarktüsü, inme, periferik damar hastalıkları klinik olarak erişkin yaşlarda görülse de ateroskleroz süreci erken çocukluk döneminde başlar ve asemptomatik seyreder (Şekil 2.5). Bazı çocuklarda, spesifik hastalıklar ve risk faktörleri nedeniyle aterosklerotik süreç hızlanmakta olup, risk altındaki çocukların belirlenmesi, KVH'nın geciktirilmesi veya önlenmesi açısından önemlidir. Çocuk ve adölesanlarda aterosklerozun erken evresi ve ilerlemesi nedenleri arasında obezite, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, DM ve Kawasaki hastalığı yer almaktadır (39).



Şekil 2.5: Yıllara Göre Ateroskleroz Gelişimi (39) no'lu kaynaktan Türkçe'ye çevrilmiştir

Ateroskleroz çocukluk çağında, arterlerin intima tabakasında yağlı çizgiler-lipidle tıkanmış makrofajlar (köpük hücreler) ve T lenfositlerin birikmesiyle başlar. Japonya'da bebek, çocuk ve genç yetişkinlerde (1 ay-39 yaş) yapılan ülke çapındaki otopsi bazlı ateroskleroz çalışmasında 1 yaşından küçük bebeklerin aortalarının %29'unda ve 1-9 yaşındaki çocukların koroner arterlerinin %3.1'inde yağlı çizgilerin varlığı gösterilmiştir (40).

Artan yaş, vücut kitle indeksi, kan basıncı, serum total kolesterol ve LDL seviyeleri ile birlikte aterosklerozun prevalansı ve kapsamının da arttığı

görülmüştür (39). Yağlı çizgiler ve aterosklerotik değişiklikler risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve sağlıklı bir yaşam tarzı ile erken çocukluk döneminde önlemi sağlanabilir. Risk faktörlerine maruziyet devam ettiğinde, ateroskleroz ergenlik ve ileri yaşlarda geri dönüşümsüz şekilde ilerler.

Ateroskleroz riski taşıyan çocukların belirlenmesi; erken aterosklerotik sürecinin azalmasını, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesini sağlayarak ileri yaşlarda meydana gelebilecek miyokard enfarktüsü, felç ve periferik vasküler hastalıkların önlenmesine katkı sağlar.

Bogalusa Kalp Çalışması ve Gençlerde Aterosklerozun Patolojik Belirteçleri (PDAY) Çalışmaları aterosklerozun risk faktörleri ile geniş kapsamlı gösterildiği otopsi çalışmaları arasında yer almaktadır (41,42).

Subklinik ateroskleroz tanısında; ultrasonografi ile CIMT, LV kitlesi ve brakial arterden akım aracılı dilatasyon ölçümleri yapılabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile koroner arterlerdeki kalsiyum birikimlerinin lokalizasyonu ve miktarı belirlenebilir fakat erken aterogeneze kalsifikasyon ile ilgili verilerin azlığı ve radyasyon maruziyetinin potansiyel zararlı etkileri çocuklarda BT'nin klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmadan kardiyovasküler yapı ve fonksiyonunu gösterdiği için erken aterosklerozu değerlendirmede ateromatöz plakları ölçmek ve periferik dolaşımdaki yapıyı karakterize etmek için kullanılmaktadır. Plak biyolojisini daha ayrıntılı değerlendirmek için hem BT hem de MRI pozitron emisyon tomografisi ve floresan görüntüleme ile birleştirilmektedir (39,43).

2.4 ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROZA YOL AÇAN RİSK FAKTÖRLERİ

Aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları dünyada tüm ölüm nedenleri arasında en başta yer alır. Çocuk ve adölesanlar kardiyovasküler risk faktörlerinin olumsuz etkilerine karşı savunmasızdırlar. Bazı çocuklarda risk faktörleri veya belirli hastalıklar nedeniyle ateroskleroz süreci daha hızlı ilerlemektedir. Çocuklarda bu risk faktörlerini KVH'la ilişkisini gösteren veriler sınırlı olmasına rağmen otopsi verileri ve subklinik ateroskleroz ölçümlerine dayalı yapılan çalışmalar bazı risk faktörlerinin çocukluk çağında ateroskleroz sürecini hızlandırdığını göstermiştir. Ateroskleroz risk grubunda yer alan çocukların belirlenmesi, aterosklerotik süreci azaltmak için erken müdahaleye izin verebilir, miyokard enfarktüsü, enfarkt veya periferik damar hastalığı gibi KVH gelişmesini önleyebilir veya geciktirebilir (24,39,44,45) (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

Tablo 2.1: Çocuklarda Ateroskleroz ve KVH İçin Risk Faktörleri (24,44)

Majör Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
	1. Dislipidemi - Hiperkolesterolemi - HDL kolesterol düşüklüğü
	2. Hipertansiyon
	3. Sigara
Minör Risk Faktörleri	4. Diabetes Mellitus
	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
	1. Yaş
	2. Cinsiyet
Yeni Risk Faktörleri	3. Kalıtım
	1. Hipertrigliseridemi
	2. Fiziksel aktivite azlığı
	3. Obezite
Yeni Risk Faktörleri	4. Stresli kişilik yapısı
	1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler - Fibrinojen - Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) - Hiperhomosisteinemi - Lipoprotein (a) yüksekliği - F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği
	2. İnflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-α gibi)

Tablo 2.2: KVVH Riskinin Arttığı Diğer Durumlar (39,45)

- Ailevi Hiperkolesterolemi
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Kawasaki Hastalığı
- Çocukluk Çağı Maligniteleri
- Kronik İnflamatuvar Hastalıklar
- Konjenital Kalp Hastalıkları
- Kardiyomiyopatiler
- HIV enfeksiyonu
- Adölesanların depresif ve bipolar bozuklukları

2.4.1 Dislipidemi

Dislipidemi; artmış total kolesterol, trigliserid, LDL ve azalmış HDL ile seyreden lipoprotein metabolizma bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), çocuklarda dislipidemiyi 95. persentilden daha büyük değerler olarak tanımlar (46). Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması (NHANES) adölesanlara özel yaşa ve cinsiyete uygun lipoprotein eşik konsantrasyonlarını sunmuştur (47).

Dolaşımında artmış lipoproteinler damar endotelinde inflamasyona yol açarak intima tabakasında makrofajlarca fagosite edilir, dolayısıyla aterosklerozun ilk lezyonu olan yağlı çizgilenmenin başlamasına neden olur. Yağlı çizgiler erken çocukluk yaşlarında başlar ve yüksek serum lipidlerine maruziyet aterosklerotik lezyonlarda geri dönüşümsüz ilerlemeye neden olur. Dislipidemisi olan obeziteye sahip adölesanların her iki risk faktörüne sahip olmayanlara göre yetişkin birey olduklarında CIMT artış olduğu görülmüştür (39).

Dislipidemi yetişkinlerde KVVH'lar için kanıtlanmış bir risk faktörü olsa da ailesel hiperkolesterolemisi olan çocuklar haricinde, çocuklardaki dislipidemiyi erişkin yaşlardaki KVVH'larla direkt ilişkilendiren çalışmalar yeterli değildir. Ancak yapılan otopsi çalışmalarında yüksek LDL, düşük HDL seviyeleri ile aterosklerotik lezyonlardaki artış arasında ilişki bulunmuştur (41,42).

Ateroskleroz çocukluk döneminden itibaren gelişen bir süreç olması nedeniyle dislipidemi taraması çocuklarda da önerilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)'e göre herhangi bir risk faktörü olmayan çocukların dislipidemi taraması için en ideal zamanlar puberte öncesi (9-11 yaş civarı) ve 17 yaş sonrasıdır. Risk faktörü olan veya ailesinde dislipidemi bulunan çocuklarda ise 2 yaşından itibaren tarama yapılması önerilmektedir. Çocuklarda dislipidemide yüksek risk grubunu oluşturanlar; ilaç tedavisi gerektiren hipertansiyon (Kan basıncı $\geq$ %99 + 5 mmHg), sigara, BMI > %97, yüksek riskli hastalıklar (Tip 1 ve 2 diyabet, kronik böbrek yetmezliği/renal transplant, ortotopik kalp transplantasyonu, anevrizma ile seyreden Kawasaki hastalığı)'dır (48) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMED) göre çocuk ve adölesanlarda dislipidemi sınıflandırılması (48)

Çocuklar ve Adölesanlarda Lipoprotein Konsantrasyonlarının Sınıflandırılması			
Kategori	Kabul edilebilir (mg/dl)	Sınırdaki yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total-K	< 170	170 - 190	$\geq$ 200
LDL	< 110	110 - 129	$\geq$ 130
Non-HDL	< 120	120 - 144	$\geq$ 145
Apo-B	< 90	90 - 109	$\geq$ 110
TG			
0-9 yaş	< 75	75 - 99	$\geq$ 100
10-19 yaş	< 90	90 - 129	$\geq$ 130
HDL	> 45	40 - 45	< 40
ApoA-1	> 120	115 - 120	< 115

Total-K: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Non-HDL: yüksek dansiteli olmayan lipoprotein, Apo-B: apolipoprotein-B, TG: trigliserid, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, Apo-A: apolipoprotein-A

2.4.2 Hipertansiyon

Hipertansiyon, daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkan KVH için temel risk etmenidir. Çocukluk çağında hipertansiyon prevalansı erişkine göre daha düşüktür. Çocuklarda sıklıkla sekonder hipertansiyon sebepleri görülür. En sık altta yatan renal hastalıkların neden olduğu sekonder hipertansiyon görülmektedir. Ancak gelişmiş toplumlarda obezite oranının artmasıyla

birlikte büyük çocuk ve ergenlik döneminde hipertansiyon sıklığı artmıştır (49,50).

Hipertansiyon, ortalama sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının 3 ayrı ölçümde cinsiyet, yaş ve boy için ≥ 95 persentil olması olarak tanımlanır. Kan basıncı 90-95 persentil ya da 90 persentil altı olmasına rağmen 120/80 mmHg'dan büyükse prehipertansiyon olarak sınıflandırılır. 3 yaşın üzerindeki tüm çocuklara yıllık tansiyon ölçümü yapılması gereklidir (51) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Çocuk ve Adölesanlarda Hipertansiyon Sınıflandırması (49)

Sistolik veya Diyastolik Kan Basıncı Persentili	
Normal	< 90 p
Prehipertansiyon	90 p - < 95 p < 90 p ancak 120/80 mmHg'dan büyük
Evre 1 Hipertansiyon	95 - 99 p + 5 mmHg
Evre 2 Hipertansiyon	> 99 p + 5 mmHg

Yüksek kan basıncının lipid infiltrasyonunu artırması veya intima yüzeyinde değişikliklere yol açarak trombosit fibrin mikrotrombüslerini oluşturması nedeniyle ateroskleroza hızlandırdığı düşünülmektedir (24). Ayrıca hipertansiyonun, ateroskleroz sürecinin hızlanmasına yol açan artmış CIMT ve arteriyel stiffness ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

2.4.3 Diabetes Mellitus

DM kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında yer alır. Yapılan çalışmalarda, 20 yıllık takipler sonrasında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun makrovasküler komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda trigliserit değerleri artmakta, HDL azalmakta ve aterosklerotik küçük ve yoğun LDL kolesterol partiküllerinde artış olmaktadır (24,52).

LDL partiküllerinin glikolize olması ile birlikte ömrü uzamakta ve aterojenik bir hal olmaktadır. Dolayısıyla lökosit migrasyonu ve düz kas hücre proliferasyonu artarak protrombotik faktörlerin aktivasyonu gerçekleşmesi sonucunda tromboza yatkınlık meydana gelir. Hiperglisemi proinflatuar sitokinleri de aktive ederek kronik inflamasyona neden olur ve tüm bu süreçler ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırır (53).

2.4.4 Obezite

Günümüzde önlenabilir ölümler arasında sigaradan sonra ikinci sırada obezite yer almaktadır. Obezitenin genetik ve genetik olmayan biyolojik, çevresel ve davranışsal nedenleri bulunmaktadır (54). Genel olarak obezite bir erişkin hastalığı olarak algılansa da özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve ergenlerdeki obezite prevalansının artış göstermesi, çocukluk çağı obezitesinin küresel boyutta halk sağlığı sorunu oluşturacağının bir göstergesidir. Obezite Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre "sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır (55). Çocuklarda ve ergenlerde, aşırı kilolu durum genellikle fiziksel aktivite azlığından, aşırı enerji alımıyla sonuçlanan sağlıksız beslenme şekillerinden ve fazla enerjinin yağa dönüşmesinden dolayı meydana gelmektedir. Obezitenin yağlı çizgilenmelere yol açan aterosklerotik lezyonlar ile belirgin bir korelasyonu olduğu gösterilmiştir (45).

Çocuklarda ve genç erişkinlerde şiddetli obezite, kardiyometabolik değişkenlerin anormal düzeylerinin yüksek prevalansı ile ilişkilidir. Obezite ile oluşan insülin direnci, hiperglisemi, lipoprotein metabolizmasındaki dengesizlikler aterosklerotik sürece katkı sağlar. Obezitenin şiddeti ne kadar fazlaysa, düşük HDL kolesterol seviyesi, yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçları, yüksek trigliserid ve glikolize hemoglobin seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir (56,57).

Obez bireylerde artmış yağ dokusu sonucu artan metabolik aktivite, kalpte preload ve afterload artışına neden olarak dolum hacim artışı ve ventriküler dilatasyona neden olur. Artmış volüm yükü miyokard hipertrofisiyle sonuçlanır. Ayrıca artmış insülin seviyeleri sempatik sinir sistemini aktive ederek intravasküler volüm artışı ve hipertansiyona sebep olur. Adiposit doku artışı ve insülin direnci ile leptin salınımı artmakta, adiponektin

azalmaktadır. Leptin ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynayan IL-1, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur, adiponektin ise antiaterojenik bir hormondur. Serbest yağ asitlerinin artışı inflamasyonu tetikleyerek damar endotel hasarına katkı sağlar (57).

Çocuklarda ve yetişkinlerde obezite sınıflamasında BMI kullanılmaktadır (Tablo 2.5). KVH'lar açısından santral obezite daha risklidir. Bu nedenle bel çevresi ölçümü BMI'ne göre ön plana çıkmıştır. Bel çevresi kalınlığı, intraabdominal organların etrafındaki visseral yağ dokusunun objektif bir göstergesi olabildiği için metabolik sendrom tanısında önemlidir. Üst kol çevresi, bel/kalça oranı, el bileği çevresi, boyun çevresi ve deri kıvrım kalınlıkları vücut yağ dağılımını gösteren diğer ölçümlerdir. Bu antropometrik ölçümler aynı zamanda dislipidemi, insülin direnci gibi durumlarla ilişkilidir. Yaşa göre BMI, bel, boyun, üst kol ve el bileği çevresi persantilleri ülkemizde 2006 ve 2010 yıllarında yapılan Determination of Anthropometric Measurements in Turkish Children and Adolescents I-II (DAMTCA -1-2) ve Anthropometry of Turkish Children Aged 0-6 years (ATCA-06) çalışmalarında yayınlanmıştır (58,59).

Tablo 2.5: Çocuklarda BMI'ne Göre Antropometrik Değerlendirme (60)

Gruplar	Yetişkinler (BMI, kg/ m ²)	Çocuklar ve Adölesanlar BMI -Z skoru (SD)	Çocuk ve Adölesanlar BMI persantil
Zayıf	< 18.50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 - 24,99	-2.00 - 1.00 SD	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00 - 29,99	1.01 - 2.00 SD	≥%85 ile <%95 arasında
Obez	≥ 30,00	>2.00 SD	≥%95
Hafif obez	30,00 - 34,99	-	95. persantile karşılık gelen BMI'nin %100 - 120'si
Orta derece obez	35,00 - 39,99	-	95. persantile karşılık gelen BMI'nin %120 - 140'ı
Morbid obez	40,00 - 49,99	-	95. persantile karşılık gelen BMI'nin > %140'ı
Süper obez	≥ 50,00	-	

BMI: Body Mass Indeks (vücut kitle indeksi)

2.4.5 Fiziksel Aktivite

Fiziksel hareketsizlik yetişkinlerde koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Fiziksel egzersizin aterosklerozun subklinik ölçümlerini iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Fiziksel aktivite çocukluk ve ergenlik döneminde; sistolik- diyastolik kan basınçlarında, vücut yağ oranında, trigliserid ve LDL düzeylerinde ek olarak insülin direncinde azalma, HDL düzeylerinde de artma sağlamaktadır (44).

2.4.6 Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizma bulunmaktadır. Homosistein plazmada metabolize olduğunda reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarı oluşturur. Ayrıca damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonuna sağlamaktadır. Homosistein, koagülasyon sistemini etkileyerek trombin oluşumunu hızlandırır (24,61).

2.4.7 Lipoprotein a

Lipoprotein(a), kolesterolden zengin, LDL'ye benzeyen, fonksiyonu tam olarak bilinmeyen, protrombotik ve proaterojenik bir lipoproteindir. Yüksekliği, koroner kalp hastalığı için risk oluşturmaktadır (62).

2.4.8 Sigara

Sigara içmek ve sigara dumanına pasif maruz kalmak KVH riskini artırır. Sigara içiciliğinin abdominal aortta çok daha büyük oranda yağlı çizgiler ve kabarık lezyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigarayla ilişkili kardiyovasküler disfonksiyondaki mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemekle birlikte sigaranın inflamasyonu, trombozu ve LDL oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Son deneysel ve klinik veriler, sigara dumanına maruz kalmanın, kardiyovasküler disfonksiyonu başlatmak için potansiyel bir mekanizma olarak oksidatif stresi arttırdığı hipotezini desteklemektedir (63,64).

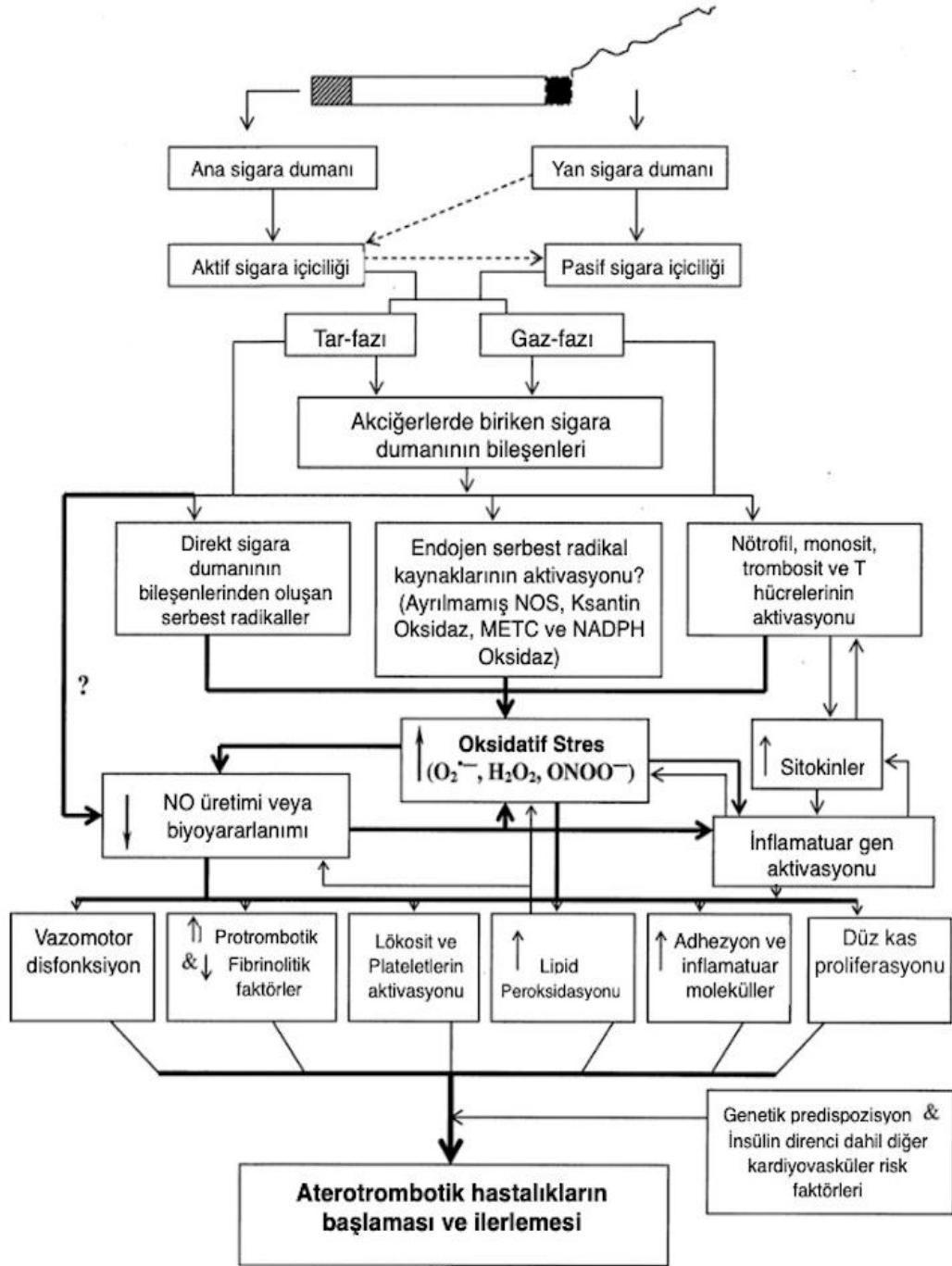
2.5 EBEVEYN SİĞARA KULLANIMININ ÇOCUKLUK ÇAĞI ATEROSKLEROZ VE KVH İLİŞKİSİ

Sigara içmek kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Çocuklarda akciğerlerin yeterli gelişimini tamamlamaması ve daha yüksek ventilasyon hızına sahip olmaları nedeniyle SDM’de toksik maddelerin olumsuz etkilerine karşı daha savunmasız kalmaktadırlar (65). Sigara kullanımı ve sigara dumanına maruz kalma (pasif sigara içiciliği) önlenabilirse aterosklerotik kalp hastalıklardan ölümün %50-70 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle başta ABD olmak üzere tüm ülkelerde ateroskleroza bağlı erken ölümlerin azalmasını sağlayabilecek en önemli nedenler arasında sigara içiciliği kabul edilmektedir (20,66,67).

Sigara dumanının; damar endotel bütünlüğünü bozucu, trombosit aktivasyonunu arttırıcı ve monositlerin aterosklerotik lezyonlara girişini hızlandırıcı etkileri Aterosklerotik Risk Komitesi (ARIC) Çalışması gibi birçok çalışmalarda gösterilmiştir (68).

Kronik olarak pasif sigara dumanına maruz kalmanın genç adolesanlarda lipoprotein ve oksijen transportuna olumsuz etkileri ise “The MCV Twin Study” (69) ’de vurgulanmıştır.

Sigara ile ilişkili kardiyovasküler disfonksiyondaki mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, sigara içmek LDL’nin inflamasyonunu, trombozunu ve oksidasyonunu arttırmaktadır (39). Son deneysel ve klinik veriler; sigara dumanı maruziyetinin kardiyovasküler disfonksiyonu başlatmak için potansiyel bir mekanizma olarak oksidatif stresi arttırdığı hipotezini desteklemektedir (64) (Şekil 2.6). Pasif sigara dumanı maruziyetinin damarlar üzerine yaptığı değişikliklerde endotel üzerine yapmış olduğu etkilerinin sonucu olduğu görülmüştür (70). Endotelyal fonksiyon bozukluğu olarak da adlandırılan bu değişiklikten, sigaranın yanan ucundan çıkan ve içe çekilen kısımdan daha fazla konsantrasyonda bulunan benzopren, karbonmonoksit ve 4000’den daha fazla kimyasal madde sorumlu tutulmaktadır (20,71).



Şekil 2.6: Sigaranın Aracılık Ettiği Kardiyovasküler Disfonksiyon İçin Potansiyel Yollar ve Mekanizmalar (64) Türkçe'ye çevrilmiştir

Akış diyagramındaki kalın kutular ve oklar, sigaranın aracılık ettiği aterotrombotik hastalığın patofizyolojisindeki olası merkezi mekanizmaları temsil etmektedir. H_2O_2 = hidrojen peroksit; METC = mitokondiyal elektron taşıma zinciri; NADPH = nikotinamid adenin dinükleotit fosfat indirgenmiş form; NOS = nitrik oksit sentaz; $ONOO^-$ = peroksinitrit; O^- = süperoksit.

CIMT vasküler hasarın bir göstergesi olarak kabul edilir. Yetişkinlerde aktif sigara içiciliği, KVH riskinin bir ölçüsü olan CIMT ile ilişkilidir (2). SDM'nin bir sonucu olan kardiyovasküler hasar erken yaşlarda da görülebilmektedir. Ergenlikte aktif sigara içimi, genç erişkinlikte artan CIMT ve azalan karotid arter elastikiyeti ile ilişkilidir (2). Bununla birlikte, yalnızca aktif sigara içiciliğinin değil, aynı zamanda çocuk ve genç yetişkinlerin pasif sigara dumanı maruziyetinin de endotel bağımlı dilatasyonun doza bağlı bozulması ve daha kalın CIMT ile ilişkili olduğu görülmüştür (2,72). Bu nedenle, sigara dumanına maruz kalmanın daha genç yaşta damar hasarına neden olduğu görülmektedir. Erken vasküler hasar nedeninin sadece doz ve süre açısından sigara dumanına maruz kalmanın kümülatif bir etkisi mi yoksa çocukların sigaraya maruz kalmaya karşı savunmasız olduğu belirli dönemlerin mi neden olduğu tam bilinmemektedir (2).

Gebelikte annenin sigara içmesi, fetal büyümeyi engelleyerek düşük doğum ağırlığına ve fetal dolaşım bozukluklarına neden olmaktadır (73). Ayrıca gebelikte sigara içmenin çocuklarda kardiyovasküler risk faktörü düzeylerini etkilediğine dair göstergeler de vardır (2). Yapılan çalışmalarda, gebelikte sigara kullanımı olan anne çocuklarının daha yüksek kan basıncı, aşırı kilo, obezite ve daha kısa boya sahip oldukları gösterilmiştir (74–76). Geerts ve ark. (77) yaptıkları çalışmada sigara içiciliği olan annelerden doğan bebeklerin; doğum ağırlığından bağımsız bir etki olarak, anne karnında sigara dumanına maruz kalmayan bebeklere göre 5,4 mm Hg daha yüksek sistolik kan basıncına sahip olduklarını göstermişlerdir (77). SDM'nin fetal kardiyovasküler sistem üzerinde doğrudan etkileri de olabilmektedir. Gebelikte sigara içiciliği olan annelerin çocuklarında intrauterin büyüme geriliği ve yenidoğanlarda da daha kalın aort duvarına sahip oldukları görülmüştür (78). Yapılan otopsi çalışmaları; gebelikte sigara içiciliğinin, bebeklerin hava yolu duvar kalınlığında yapısal değişikliklere ve aynı zamanda koroner arterlerde aterosklerotik değişikliklere yol açtığını göstermektedir (79,80).

Sigaranın fetal damar sistemi üzerinde doğrudan etkileri olabilmektedir. Gebelikte sigara içiciliğinin plasentaya zarar verdiği bilinmektedir (81). Gebelikte sigara içmenin bir sonucu olan gecikmiş fetal büyüme, yenidoğanların göbek ven endotelinin daha az nitrik oksit sentaz ürettiği için,

fetal damarların azalmış dilatasyon kapasitesiyle ilişkilendirilebilmektedir (82). Deneysel hayvan çalışmaları, hamilelikte sigara dumanına maruz kalmanın vasküler düz kas fonksiyonunu ve aynı zamanda vasküler bağ dokusu metabolizmasını olumsuz etkilediğini doğrulamaktadır (83,84). Ayrıca gebelikte sigara içen annenin çocuklarında total kolesterol düzeylerinde artış ve olumsuz lipoprotein profillerine yönelik eğilimlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,2).

Bu nedenlerle gebelikte sigara dumanına maruz kalmanın kardiyovasküler organlar için hem doğrudan hem de dolaylı olumsuz sonuçları olabileceğini varsayılmaktadır.

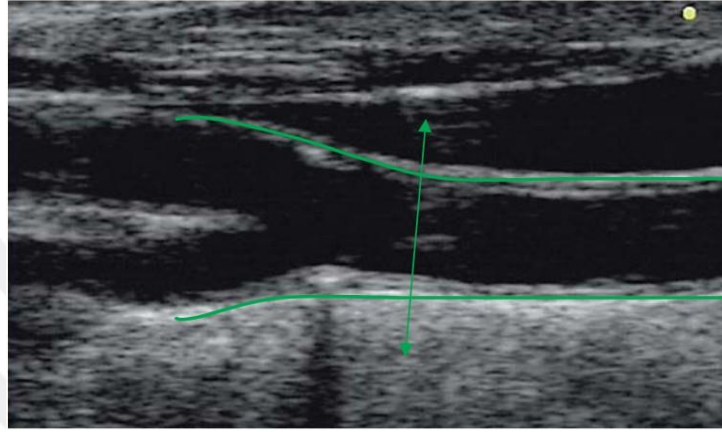
2.6 ÇOCUKLARDA ERKEN ATEROSKLEROZ VE TANISI

Erken aterosklerozun noninvaziv olarak tanınması, çocukluk çağı kardiyovasküler sağlığın korunmasında ve taranmasında çok önemlidir. Artmış CIMT koroner aterosklerozun şiddetiyle koreledir ve yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Noninvaziv yöntem olan ekokardiyografik incelemelerle CIMT, sistol ve diyastoldeki çap değişimleri ölçülerek arteriyel sertlik, elastisite hesaplanabilmektedir. Erken ateroskleroz hakkında bilgi veren bu parametreler çocukların ileriki yaşlarda KVH riski taşıyıp taşımadığı hakkında görüş oluşturmaktadır. Erişkin hastalarda miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay gibi hastalıkların riskleri öngörmede kullanılan CIMT ölçümü, risk faktörlerinin olduğu çocuklarda obezite, DM ve dislipidemi gibi durumlarda da kullanılmaya başlanmıştır (85–87).

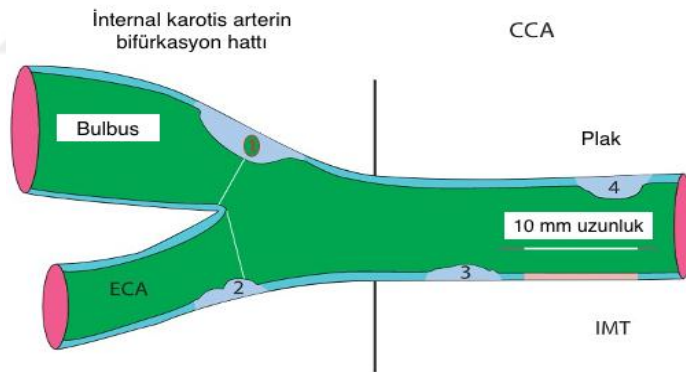
Çocuklarda çoğunlukla aterosklerotik plak olmadığından dolayı B-mode yüksek çözünürlüklü Ultrasonografi (USG) ile karotiste anatomik tabakalar daha kolay ayırt edilebilir. İntima tabakası, luminal kenar sınırının bittiği yerde başlar ve media ile adventisia sınırında biter (88).

İntima tabakasındaki genişleme ve düzensizleşme yaşla birlikte artış göstermektedir. Buna göre risk grupları değerlendirildiğinde intima tabakasında daha hızlı artış olduğu görülmüştür. Mannheim konsensusuna göre; intima media kalınlığı ekokardiyografide ana karotid arterinin ve duvarlarının longitudinal olarak görüntülenmesi, iki paralel çizginin ortaya konmasıyla olur. Bu iki paralel çizgi intima lümeni ve media-adventisyadan

oluşur. Ölçüm bu iki çizginin iç kısmından yapılır (Şekil 6-7). Standart ölçümlerde mutlaka yüksek çözünürlüklü B-mode USG kullanılmalıdır. Lineer transducer'lar 7 MHz üstünde olmalı, fokus 30-45, görüntüleme hızı 25 Hz olarak değerlendirme yapılmalıdır. Arka arkaya ve doğru ölçümler için mutlaka en az 10 mm'lik bir arteriyel segmentte görüntü elde edilerek ölçüm yapılmalıdır (88).



Şekil 2.7: Ultrasonografi'de karotis intima media kalınlığı ölçümü (88)



Şekil 2.8: Karotis intima media kalınlığı ölçüm tekniği (88)

CIMT ölçümleri ana karotid arter ile internal, eksternal ve ampulla bölümlerini içerecek şekilde yapılır. Aterosklerotik plak, fokal bir alanda intimal yüzden media-adventisya ara yüzüne kadar yapılan ölçümün 1,5 mm ve üzerindeki değerler veya IMT değerinin %50 den fazlasının ya da en az 0,5 mm'lik bir fazlalığın damar lümenine uzanması olarak kabul edilmektedir (43,88). CIMT'ın USG ölçümleri ile aynı bölgenin histopatolojik incelemelerdeki ölçülen kalınlığı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (89).

EAT, kalp ve koroner arterlerin etrafında yer alan, parakrin, vazokrin ve inflamatuvar etkileri olan mezoderm kökenli visseral bir yağ dokusudur. Miyokard ile doğrudan temas halindedir ve metabolik olarak oldukça aktiftir. Epikardiyal adipositler, serbest yağ asitleri, IL-6, TNF- α , anjiyotensin II ve plazminojen aktivatör inhibitörü içeren çok sayıda sitokin ve vazoaaktif peptit salgılayabilir. Aynı zamanda bu moleküller kardiyovasküler hastalık patogeneğinde rol almaktadırlar. Bu nedenle EAT'nin metabolik sendrom, ateroskleroz, glukoz toleransı, insülin rezistansı, HT ve karaciğer yağlanması gibi aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisi bulunmaktadır. EAT, kardiyak ve viseral yağlanmayı gösterir ve yeni bir kardiyometabolik risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (90,91). EAT ölçümünde, sağ ventrikül serbest duvarının parasternal uzun eksen görüntüsünde değerlendirilir. İki boyutlu ekokardiyografide epikardiyal yağ dokusu perikardiyal tabakalarda ekosuz bir boşluk olarak görülür ve kalınlığı sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak diyastol sonunda ölçülür (92).

Rutin ekokardiyografik incelemelerde EAT ve CIMT'nin değerlendirilmesi, çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom, obezite ve buna bağlı kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesi için önerilmektedir (91).

Ebeveyn sigara dumanına maruz kalan çocuklarda kalıcı damar hasarının oluşabileceği ve sürecin erken yaşlardan itibaren başlayabileceğini gösteren raporlar mevcuttur. Çalışmamızda ebeveyn sigara içiciliği olan çocuklarda erken ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonlar ile, aterosklerotik risk faktörlerinin uzun dönem etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu tez için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 24.06.2020 tarihli, 2020/0408 karar no ile etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına dair onay alındı. Çalışma tek kör ve prospektif olarak planlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak alındı. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Kardiyoloji polikliniğine 01.08.2020 ile 30.01.2022 tarihleri arasında masum üfürüm, göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ya da refere edilen, anamnezde ebeveyn sigara içiciliği olan elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak patolojisi olmayan sağlıklı 6 ile 16 yaş arası 53 çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak; anamnezde ebeveyn sigara içiciliği olmayan elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak patolojisi olmayan sağlıklı 6 ile 16 yaş arası 53 çocuk dahil edildi. Hem çalışma hem kontrol grubunda konjenital veya edinsel kalp / kalp kapak hastalığı (PFO dışında), kronik hastalığı (kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar), primer immun yetmezliği, genetik, metabolik, otoimmun hastalığı olan çocuklar ve yapılan değerlendirmelerde BMI değeri $>24,9 \text{ m}^2$ (fazla kilolu) olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma ve kontrol grubuna alınan çocukların ayrıntılı anamnezleri alınarak, sistemik muayeneleri yapıldı. Anamnez sırasında çocukların doğum ağırlığı, doğum haftası, annenin gebelikte sigara içiciliği (adet/gün), anne sütü alım süresi, annede gestasyonel diyabet varlığı, annenin gebelikte boy ve total ağırlığı öğrenilerek anneye ait BMI hesaplandı. Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri (akraba evliliği, ailede KKH öyküsü, ailede HT ve DM öyküsü, çalışma durumları, meslekleri, eğitim düzeyleri ve gelir düzeyleri) günde ne kadar sigara içtikleri, çocuğun yanında ne kadar sigara içildiği, evde sigara içilen alanların sıklıkla nereler olduğu ve çocukların günlük toplam uyku süreleri sorgulanarak elde edilen bilgiler hazırladığımız anket formlarına kaydedildi.

3.2.1 Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlıkları ve boyları dijital terazi ve stadiometre ile ölçülen çalışma ve kontrol grubu çocukların boy, ağırlık ve BMI persentilleri yaş ve cinsiyete göre ülkemizde belirlenen standart büyüme eğrileri kullanılarak değerlendirildi. BMI 95 persentil ve üzerindeki değerler obezite olarak kabul edildi (60) ve BMI $>24,9 \text{ m}^2$ (fazla kilolu) olanlar çalışmadan çıkarıldı. Ölçümler sabah aç karnına, ayakkabılar çıkartılarak ve hafif spor kıyafetlerle, boş mesane ile yapıldı. Tüm antropometrik ölçümler aynı yöntemle ve aynı kişi tarafından yapıldı. El bileği, kol çevresi ve bel çevresi ölçümü standart elastik olmayan bir mezura ile yapıldı. Çocuklar dik pozisyonda karınları serbest halde, ekspiryum sonunda iken mezura ile umblikus üzerinden bel çevresi, kol dirsekten 90 derece fleksiyonda omuzdaki akromiyal çıkıntı ile dirsekteki olekranon çıkıntı arası orta noktasından üst orta kol çevresi, el bileğinde radius ve ulna stiloid prosesslerin distalinden ön kol uzun eksenine dik olacak şekilde el bileği ölçülerek cm olarak kaydedildi. Bel ve kol çevresi değerleri için 2006 ve 2010 yıllarında ülkemizde yapılan Determination of Anthropometric Measurements in Turkish Children and Adolescents I-II (DAMTCA -1-2) ve Anthropometry of Turkish Children Aged 0-6 years (ATCA-06) referans değerler kullanıldı (58,59).

3.2.2 Kan Basıncı ve Biyokimyasal Belirteçler

Kan basıncı oturur pozisyonda, osilometri (Omron M2) ile uygun boyutta manşonlarla sağ brakiyel arter üzerinden ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, aç karnına gelen ve 15 dakikalık istirahat sonrası ölçülmüş olan olgular yaş, cinsiyet ve boya göre persentil eğrisinde değerlendirilerek, 95 persentilin üzerindeki değerler hipertansiyon olarak kabul edildi (93). Kan basıncı yüksekliği olan hastalar belirlenerek, çocuk endokrinoloji ve metabolizma kliniğine yönlendirildi. Nabız basınçları sistolik-diyastolik kan basıncı farkı üzerinden hesaplandı. Rutin kontrol sırasında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, platelet, demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin B12, vitamin 25-hidroksi D düzeyleri ve açlık durumunda verdikleri öğrenilen kan şekeri, insülin, insülin direnci, lipid profilleri (HDL, non-HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid) ve tiroid fonksiyon testleri düzeyleri çalışmaya dahil edildi. Dislipidemi kriterleri total kolesterol ≥ 200 mg/dl, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ≥ 130 mg/dl, trigliserid (TG) 0-9 yaş ≥ 100 , 10-19 yaş ≥ 150 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) <40 mg/dl değerlerine göre belirlendi (48).

3.2.3 Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocukların elektrokardiyografik (EKG) ve ekokardiyografik (EKO) değerlendirmeleri aynı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından tek kör olarak yapıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm çocuklara 20 dakikalık istirahat sonrasında 10 mm/mV amplitüdünde, 25 mm/s hızında 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilerek ve rutin değerlendirmeler yapıldı. Philips Epic 7C cihazı, S5-1 lineer probu kullanılarak standart pozisyon ve tekniklerle ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Sistolik fonksiyonlar M-mod ekokardiyografik görüntüden ölçüldü. Aortik PWV değerlendirildi. Sol ventrikül diyastol sonu iç kalınlık (LVIDd), interventriküler septum sistolik kalınlık (IVSs), interventriküler septum diastolik kalınlık (IVSd), sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlık (LVPWs), sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlık (LVPWd) ölçülüp; kısalma fraksiyonu (KF), ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül kütlesi (LV kitle) dijital olarak hesaplandı. EAT kalınlığı, parasternal uzun eksen bakıda sağ ventrikül serbest duvarına komşu ekojen olmayan alan belirlenerek sağ

ventrikül duvarına dik olarak ölçüldü. CİMT değerlendirilmesi ve karotis tabakalarının tespiti, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin standart protokolüne göre yapıldı. Ölçüm supin pozisyonda, baş hafifçe sola dönmüş durumdayken, prob ana karotid arterlerin taramasını, uzunlamasına olarak elde etmek için damar eksenini boyunca yerleştirilerek yapıldı. M modunda S5-1 lineer prob kullanıldı. CİMT ölçümü karotid arter bifürkasyonunun 1 cm proksimalinden, üç kalp siklusunun ortalaması alınarak yapıldı (43).

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada tüm istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubu oluşturulduktan sonra hasta, yaş (ay), cinsiyet, demografik verileri, vücut antropometrik ölçümleri, kan parametreleri, EKO parametreleri, kan basıncı, ebeveynlerden alınan anamnez bilgileri kaydedildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ve Karotis İntima Media Kalınlığı (mm) değişkeni üzerinde Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) ve Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) gruplarının etkisi kontrol etmek üzere Trigliserid, LDL ve Total Kolesterol kovaryet faktör olarak kullanılmış ve Kovaryans Analizi (ANCOVA) yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK, KLİNİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza ebeveyn sigara içiciliği olan ve ebeveyn sigara içiciliği olmayan elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak patolojisi bulunmayan sağlıklı 6 ile 16 yaş arası toplam 106 çocuk ve adölesan (53 çalışma grubu, 53 kontrol grubu) alındı.

Çalışma ve kontrol gruplarına ait demografik, antropometik ve klinik özellikler Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve 'de görülmektedir. Çalışma ve kontrol gruplarının soygeçmiş karşılaştırılması Tablo 4.3, ailelerin sosyoekonomik ve demografik özellikleri Tablo 4.4, ebeveynlerin sigara ile ilişkileri Tablo 4.5, annelerin demografik özellikleri ve anne sütü alım süresi karşılaştırması Tablo 4.6'te yer almaktadır.

Tablo 4.1: Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Özellikler

		Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53		Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53		p
Yaş (Ay)		128,26±30,35		121,51±29,76		0,250*
Cinsiyet	Erkek	27	50,94%	32	60,38%	0,328+
	Kadın	26	49,06%	21	39,62%	
Boy (cm)		146,20±15,36		141,42±15,16		0,110*
Ağırlık (kg)		41,99±13,51		38,78±12,52		0,207*
BMI¹		18,72±2,94		18,83±3,03		0,843*
Doğum Ağırlığı (gr)		3258,85±655,88		3237,96±480,13		0,852*
Doğum Haftası		38,26±1,91		38,66±1,63		0,254*

*Bağımsız t testi +Ki Kare testi

¹:Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **yaş ortalamaları** ile **cinsiyet** (p=0,250, p=0,328), **boy, ağırlık, BMI ortalamaları** (p=0,110, p=0,207, p=0,843), **doğum ağırlığı (gr)** (p=0,852) ve **doğum haftası ortalamaları** (p=0,254) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.2: Çalışma ve Kontrol Gruplarına Ait Antropometrik ve Klinik Özellikler

		Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53		Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53		p
Karın Çevresi (cm)		68,44±10,26		66,85±9,35		0,405*
Kol Çevresi (cm)		21,72±2,88		21,24±3,07		0,407*
El Bileği Çevresi (cm)		14,85±1,49		14,4±1,39		0,108*
Sistolik Kan Basıncı (mm hg)		115,58±10,43		115,74±10,78		0,942*
Diastolik Kan Basıncı (mm hg)		72,64±8,09		70,94±9,6		0,327*
KTA¹ (/Dk)		90,13±14,34		90,89±12,34		0,772*
Fiziksel Aktivite	<1 Saat/Hafta	20	37,74%	19	35,85%	0,458+
	1-2 Saat/Hafta	8	15,09%	13	24,53%	
	>2 Saat/Hafta	25	47,17%	21	39,62%	
Günlük Toplam Uyku Saati		8,46±0,9		8,41±1,02		0,763*

*Bağımsız t testi +Ki Kare testi

¹:Kalp Tepe Atımı

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **karın çevresi (cm)** (p=0,405), **kol çevresi (cm)** (p=0,407), **el bileği çevresi (cm)** (p=0,108), **sistolik kan basıncı (mmhg)** (p=0,942), **diastolik kan basıncı (mmhg)** (p=0,327), **KTA (dk)** (p=0,772), **fiziksel aktivite** dağılımları (p=0,458) ve **günlük toplam uyku saati** (p=0,763) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.3: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Soygeçmişlerinin Karşılaştırılması

		Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53		Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53		p
Akraba Evliliği	Yok	50	94,34%	48	90,57%	0,462+
	Var	3	5,66%	5	9,43%	
Ailede KKH¹ Öyküsü	Yok	50	94,34%	53	100,00%	0,079+
	Var	3	5,66%	0	0,00%	
Ailede HT²	Yok	24	45,28%	18	33,96%	0,233+
	Var	29	54,72%	35	66,04%	
Ailede DM³	Yok	20	37,74%	24	45,28%	0,431+
	Var	33	62,26%	29	54,72%	

+Ki Kare testi

¹:Konjenital Kalp Hastalığı ²:Hipertansiyon ³:Diyabetes Mellitus

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **akraba evliliği** (p=0,462), **ailede KKH öyküsü** (p=0,079), **ailede HT** (p=0,233) ve **ailede DM** (p=0,431) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.4: Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Ailelerin Sosyoekonomik ve Demografik Özellikleri

		Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53		Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53		p
Anne Mesleği	Ev Hanımı	24	45,28%	31	58,49%	0,277+
	işçi	0	0,00%	1	1,89%	
	Memur	19	35,85%	15	28,30%	
	Öğrenci	0	0,00%	1	1,89%	
	Serbest meslek	10	18,87%	5	9,43%	
Baba Mesleği	Emekli	0	0,00%	3	5,66%	0,017+
	İşçi	6	11,32%	16	30,19%	
	Memur	19	35,85%	11	20,75%	
	Serbest meslek	28	52,83%	23	43,40%	
Anne Öğrenim Durumu	İlkokul	6	11,32%	15	28,30%	0,049+
	Ortaokul	7	13,21%	4	7,55%	
	Lise	17	32,08%	21	39,62%	
	Üniversite	23	43,40%	13	24,53%	
Baba Öğrenim Durumu	İlkokul	5	9,43%	10	18,87%	0,076+
	Ortaokul	3	5,66%	6	11,32%	
	Lise	14	26,42%	19	35,85%	
	Üniversite	31	58,49%	18	33,96%	
Kardeş Sayısı		1,32±0,51		1,43±0,5		0,308*
Aylık Gelir (TL)		9956,6±5630,57		8094,34±4404,61		0,061*

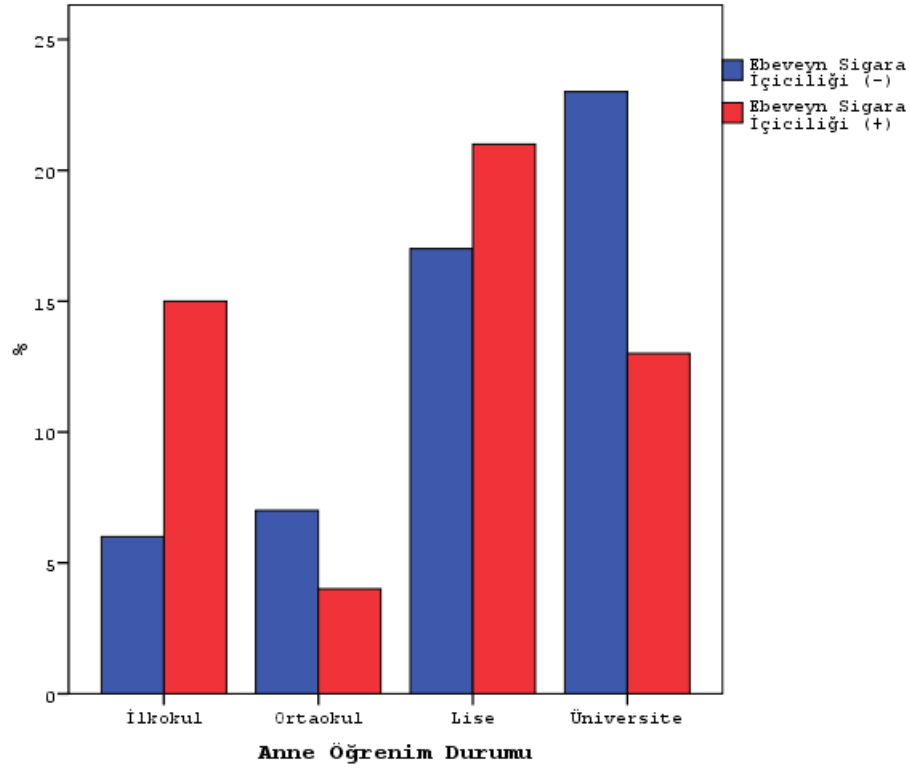
*Bağımsız t testi +Ki Kare testi

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **anne mesleği** (p=0,277), **baba öğrenim durumu** (p=0,076), **kardeş sayısı** (p=0,308) ve **aylık gelir** (p=0,061) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **baba mesleği** dağılımları arasında istatistiksel olarak **anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,017)**. Ebeveyn sigara içiciliği (+) grubunda emekli ve işçi varlığı ebeveyn sigara içiciliği (-) grubundan **yüksek** bulunmuştur.

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **anne öğrenim durumu** dağılımları arasında istatistiksel olarak **anlamlı farklılık**

gözlenmiştir ($p=0,049$) (şekil 4.1). Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) grubunda ilkokul varlığı Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) grubundan yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.1: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Anne Öğrenim Durumu ile Karşılaştırılması

Tablo 4.5: Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Ebeveynlerin Sigara İlişkisi

		Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53		Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53		p
Gebelikte Sigara Kullanımı	Yok	53	100,00%	49	92,45%	0,041+
	Var	0	0,00%	4	7,55%	
Anne Sigara Kullanımı	Yok	53	100,00%	31	58,49%	0,0001+
	Var	0	0,00%	22	41,51%	
Anne Sigara Kullanımı (Adet/Gün)				6,91±5,02		
Baba Sigara Kullanımı	Yok	53	100,00%	5	9,43%	0,0001+
	Var	0	0,00%	48	90,57%	
Baba Sigara Kullanımı (Adet/Gün)				13,48±8,81		
Evinizde Çocuğun Yanında Sigara İçiliyor mu?	Yok	53	100,00%	47	88,68%	0,012+
	Var	0	0,00%	6	11,32%	
Evinizde Çocuğun Yanında Toplam Kaç Adet Sigara İçiliyor				8,67±8,85		
Evde Sigara Kullanan Başka Birileri Var mı (Kişi/Adet)	Yok	53	100,00%	50	94,34%	0,079+
	Var	0	0,00%	3	5,66%	

+Ki Kare testi

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **günlük sigara miktarı** (p=0,468) ve **evde sigara kullanan başka birileri varlığı** (p=0,079) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Ebeveyn sigara içiciliği (+) grubunun **gebelikte sigara kullanımı** (p=0,041), **anne sigara kullanımı** (p=0,0001), **baba sigara kullanımı** (p=0,0001) ve **evinizde çocuğun yanında sigara içilme** (p=0,012) varlığı ebeveyn sigara içiciliği (-) grubundan istatistiksel olarak **anlamlı derecede yüksek bulunmuştur**.

Tablo 4.6: Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Annelerin Demografik Özellikleri ve Anne Sütü Alımı Karşılaştırılması

		Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53		Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53		p
Annenin Doğumda Boyu (cm)		163,36±4,9		163,02±5,82		0,746*
Annenin Doğumda Ağırlığı (kg)		74,75±13		74,11±10,36		0,779*
Annenin Doğumda BMI¹		28±4,67		27,86±3,32		0,859*
Annede Gestasyonel Diyabet Var mı?	Yok	44	83,02%	48	90,57%	0,251+
	Var	9	16,98%	5	9,43%	
Anne sütü alma süresi (ay)		17,01±9,74		15,61±9,98		0,468*

Bağımsız t testi +Ki Kare testi1:Body Mass Indeks (Vücut Kitle İndeksi)*

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **annenin doğumda boyu** (p=0,746), **annenin doğumda total ağırlığı** (p=0,779), **annenin doğumda BMI** (p=0,859), **annede gestasyonel diyabet varlığı** (p=0,251) ve **anne sütü alma süresi** (p=0,468) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

4.2 BİYOKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma ve kontrol grubunun hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, platelet, demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin B12, vitamin 25-hidroksi D düzeyleri ve açlık durumunda verdikleri öğrenilen kan şekeri, insülin, insülin direnci, lipid profilleri (yüksek dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli olmayan lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, total kolesterol, trigliserit), tiroid fonksiyon testleri düzeyleri değerlendirildi. Laboratuvar bulgularına ait veriler Tablo 4.7’de sunulmaktadır.

Tablo 4.7: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53	Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53	p*
Hemoglobin (g/dl)	13,40±1,04	13,21±0,99	0,329
Hematokrit (%)	39,98±2,97	39,15±2,72	0,138
WBC¹ (10³/uL)	6625,09±1578,44	7216,98±1615,04	0,059
Platelet (10³/uL)	303169,81±65472,17	304018,87±70750,24	0,949
Fe² (µg/dl)	90,43±35,22	77,02±38,46	0,064
TDBK³ (µg/dl)	360,66±44,71	365,06±45,98	0,619
Ferritin (µg/L)	40,1±20,98	36,87±15,37	0,368
Vitamin B12 (ng/L)	443,23±203,66	493,11±298,56	0,317
Vitamin D (µg/L)	20,09±12,57	16,76±6,26	0,087
TSH⁴ (mIU/L)	2,02±0,82	2,20±1,06	0,350
T4⁵ (ng/dl)	1,27±0,17	1,25±0,14	0,617
T3⁶ (ng/L)	4,36±0,53	4,24±0,52	0,225
Bazal İnsülin Düzeyi (mU/L)	10,08±9,28	8,99±4,53	0,443
İnsülin Direnci	2,02±1,24	1,99±1,11	0,879
Trigliserid (mg/dl)	70,25±25,53	77,38±36,38	0,245
HDL⁷ (mg/dl)	59,87±13,45	56,81±12,43	0,227
LDL⁸ (mg/dl)	80,13±24,43	90,64±32,15	0,061
Total Kolesterol (mg/dl)	154,06±28,71	162,92±38,15	0,179
Non-HDL⁹ (mg/dl)	94,21±25,17	105,42±35,40	0,063
Kan Şekeri (mg/dl)	89,23±8,04	87,42±8,82	0,272

*Bağımsız t testi

¹:Beyaz Kan Hücreleri ²:Demir ³:Total Demir Bağlama Kapasitesi ⁴:Tiroid Stimulan Hormon ⁵:Serbest tiroksin ⁶:Serbest triiyodotironin ⁷:Yüksek Dansiteli Lipoprotein ⁸:Düşük Dansiteli Lipoprotein ⁹:Yüksek Dansiteli Olmayan Lipoprotein

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **hemoglobin (g/dl)** (p=0,329), **hematokrit (%)** (p=0,138), **WBC (10³/uL)** (p=0,059), **platelet (10³/uL)** (p=0,949), **Fe (µg/dl)** (p=0,064), **TDBK (µg/dl)** (p=0,619), **ferritin (µg/L)** (p=0,368), **vitamin B12 (ng/L)** (p=0,317), **vitamin D (µg/L)** (p=0,087), **TSH (mIU/L)** (p=0,350), **T4 (ng/dl)** (p=0,617), **T3 (ng/L)** (p=0,225), **bazal insülin düzeyi (mU/L)** (p=0,443), **insülin direnci** (p=0,879), **trigliserid**

(mg/dl) (p=0,245), **HDL(mg/dl)** (p=0,227), **LDL (mg/dl)** (p=0,061), **total kolesterol (mg/dl)** (p=0,179), **non-HDL (mg/dl)** (p=0,063) ve **kan şekeri (mg/dl)** (p=0,272) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

4.3 EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma ve kontrol gruplarına ait ekokardiyografik özellikler değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol gruplarının kardiyak fonksiyonlarının karşılaştırılması (Tablo 4.8), kardiyak fonksiyonların tek ebeveyn veya her iki ebeveyn sigara içiciliği ile karşılaştırılması (Tablo 4.8), ebeveynlerin günlük sigara miktarı ve çocukların yanında içilen sigara miktarı değerleri ile karşılaştırılması (Tablo 4.14), günlük uyku saati, annenin doğumda BMI değeri ve anne sütü alma süresi değerleri ile karşılaştırılması (Tablo 4.9) ve fiziksel aktivite değerleri ile karşılaştırılması (Tablo 4.10) yapıldı.

Trigliserid, LDL ve total kolesterolün EAT kalınlığına (Tablo 4.9) ve CIMT etkisi (Tablo 4.11) değerlendirilip homojen olduğu görüldükten sonra trigliserid, LDL ve total kolesterolün EAT kalınlığına (Tablo 4.10) ve CIMT etkisi (Tablo 4.12) değerlendirildi.

Tablo 4.11: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

	Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53	Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53	p*
Aortik PW¹ Velosite (cm/sn)	109,48±15,44	106,6±15,96	0,347
LV² Kitle (gr)	81,98±24,6	75,54±23,8	0,174
Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)	3,81±0,92	4,30±1,08	0,014
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	1,01±0,18	1,14±0,22	0,001
IVSD³	0,63±0,10	0,62±0,10	0,561
LVIDd⁴	4,00±0,46	3,89±0,56	0,260
LVPWd⁵	0,76±0,12	0,75±0,15	0,748
IVSs⁶	0,90±0,15	0,88±0,14	0,552
LVPWs⁷	1,25±0,22	1,21±0,22	0,329
KF⁸	39,06±9,27	37,47±3,68	0,250
EF⁹	68,06±5,24	68,40±5,24	0,739

*Bağımsız t testi

¹.Aortik Arkın Nabız Dalga Hızı ².Sol Ventrikül Kitle ³.Interventriküler Septum Diyastolik Kalınlık ⁴.Sol Ventrikül Diyastol Sonu İç Kalınlık ⁵.Sol Ventrikül Posterior Duvar Diyastolik Kalınlık ⁶.Interventriküler septum sistolik kalınlık ⁷.Sol Ventrikül Posterior Duvar Sistolik Kalınlık ⁸.Kısalma Fraksiyonu ⁹.Ejeksiyon Fraksiyonu

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **aortik PWV (cm/sn)** (p=0,347), **LV kitle (gr)** (p=0,174), **IVSD** (p=0,561), **LVIDd** (p=0,260), **LVPWd** (p=0,748), **IVSs** (p=0,552), **LVPWs** (p=0,329), **KF** (p=0,250) ve **EF** (p=0,739) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Ebeveyn sigara içiciliği (+) grubunun **EAT Kalınlığı (mm)** ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği (-) grubundan istatistiksel olarak **anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,014) (şekil 4.2)**.

Ebeveyn sigara içiciliği (+) grubunun **CIMT (mm)** ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği (-) grubundan istatistiksel olarak **anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001) (şekil 4.2)**.

Tablo 4.12: Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığına Etkisi

	Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53	Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53
Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)	3,81±0,92	4,30±1,08

	Tip III Değerlerin Toplamı	df	Ortalama Değer	F	p
Grup * Trigliserid	4,766	2	2,383	2,43	0,093
Grup * LDL	1,518	2	0,759	0,77	0,464
Grup * T.Kolesterol	0,599	2	0,3	0,31	0,737

ANCOVA testi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein T.Kolesterol:Total Kolesterol

EAT (mm) değişkeni üzerinde ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının etkisi kontrol etmek üzere trigliserid (p=0,093), LDL (p=0,464) ve total Kolesterol (p=0,737) kovaryet faktör olarak kullanılmış ve **homojen** olduğu görülmüştür.

Tablo 4.13: Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığına Etki Analizi

	Tip III Değerlerin Toplamı	df	Ortalama Değer	F	p
Intercept (kesişim analizi)	36,605	1	36,605	36,953	0,0001
Trigliserid	2,398	1	2,398	2,421	0,123
LDL	1,063	1	1,063	1,073	0,303
T. Kolesterol	0,197	1	0,197	0,198	0,657
Grup	7,041	1	7,041	7,107	0,009

Regresyon Analizi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein T.Kolesterol:Total Kolesterol

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **EAT (mm)** değişkeni üzerinde trigliserid (p=0,123), LDL (p=0,303) ve total kolesterol (p=0,657) değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı etki gözlenmezken, **ebeveyn sigara içiciliği (+) grubunun EAT kalınlığı (mm) ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,009).**

Tablo 4.14: Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Karotis İntima Media Kalınlığına Etkisi

	Ebeveyn Sigara İçiciliği (-) n:53	Ebeveyn Sigara İçiciliği (+) n:53
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	1,01±0,18	1,14±0,22

	Tip III Değerlerin Toplamı	df	Ortalama Değer	F	p
Grup * Trigliserid	0,17	2	0,08	2,23	0,113
Grup * LDL	0,14	2	0,07	1,85	0,163
Grup * T.Kolesterol	0,16	2	0,08	2,18	0,119

ANCOVA Testi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein T.Kolesterol:Total Kolesterol

CIMT (mm) değişkeni üzerinde ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının etkisi kontrol etmek üzere trigliserid (p=0,113), LDL (p=0,163) ve total kolesterol (p=0,119) kovaryet faktör olarak kullanılmış ve **homojen** olduğu görülmüştür.

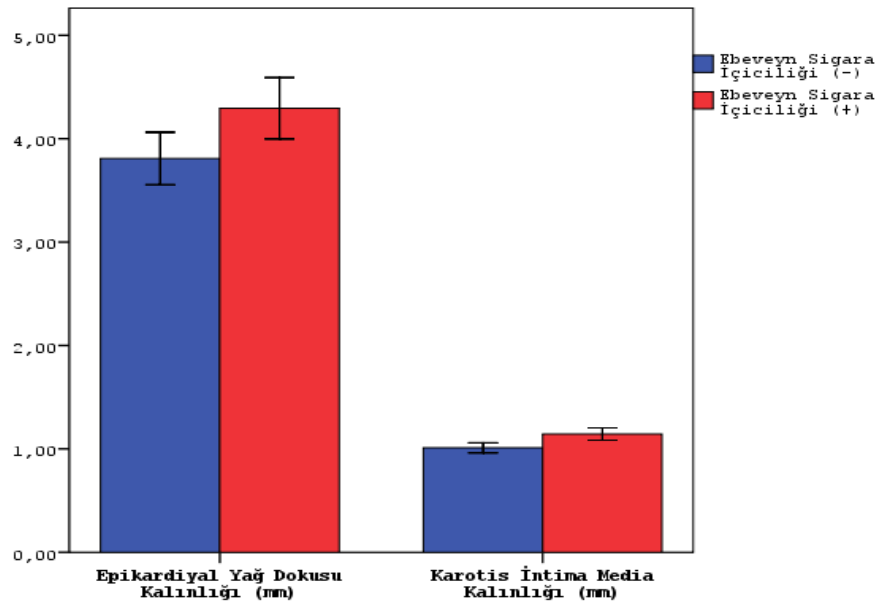
Tablo 4.15: Trigliserid, LDL ve Total Kolesterolün Karotis İntima Media Kalınlığına Etki Analizi

	Tip III Değerlerin Toplamı	df	Ortalama Değer	F	p
Intercept (kesişim analizi)	2,39	1	2,39	60,40	0,0001
Trigliserid	0,02	1	0,02	0,42	0,517
LDL	0,08	1	0,08	2,06	0,154
T. Kolesterol	0,04	1	0,04	1,05	0,307
Grup	0,54	1	0,54	13,57	0,007

Regresyon analizi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein T.Kolesterol:Total Kolesterol

Ebeveyn sigara içiciliği (-) ve ebeveyn sigara içiciliği (+) gruplarının **CIMT (mm)** değişkeni üzerinde trigliserid (p=0,517), LDL (p=0,154) ve total kolesterol (p=0,307) değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı etki gözlenmezken, ebeveyn sigara içiciliği (+) grubunun **CIMT (mm) ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,007).**



Şekil 4.2: Çalışma ve Kontrol Gruplarının EAT Kalınlığı ve CIMT Karşılaştırması

Tablo 4.16: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Günlük Uyku Saati, Annenin Doğumda BMI Değeri ve Anne Sütü Alma Süresi Değerleri ile Karşılaştırılması

		Günlük Toplam Uyku Saati	Annenin Doğumda BMI	Kaç Ay Anne Sütü Aldığı
Aortik PW Velosite ¹	r	-0,128	-0,129	0,043
	p	0,362	0,360	0,762
LV ² Kitle	r	-0,413	0,123	-0,041
	p	0,002	0,378	0,772
Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)	r	-0,325	-0,194	-0,022
	p	0,018	0,164	0,877
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	r	-0,484	0,127	-0,08
	p	0,0001	0,364	0,571
IVSD ³	r	-0,308	-0,022	0,254
	p	0,025	0,878	0,066
LVIDd ⁴	r	-0,290	0,158	-0,255
	p	0,035	0,260	0,065
LVPWd ⁵	r	-0,285	-0,038	0,028
	p	0,038	0,786	0,844
IVSs ⁶	r	-0,091	-0,092	0,364
	p	0,515	0,512	0,007
LVPWs ⁷	r	-0,131	0,100	-0,055
	p	0,351	0,474	0,694
KF ⁸	r	-0,075	0,118	0,123
	p	0,595	0,399	0,379
EF ⁹	r	-0,066	0,102	0,139
	p	0,637	0,465	0,321

Pearson Korelasyon testi

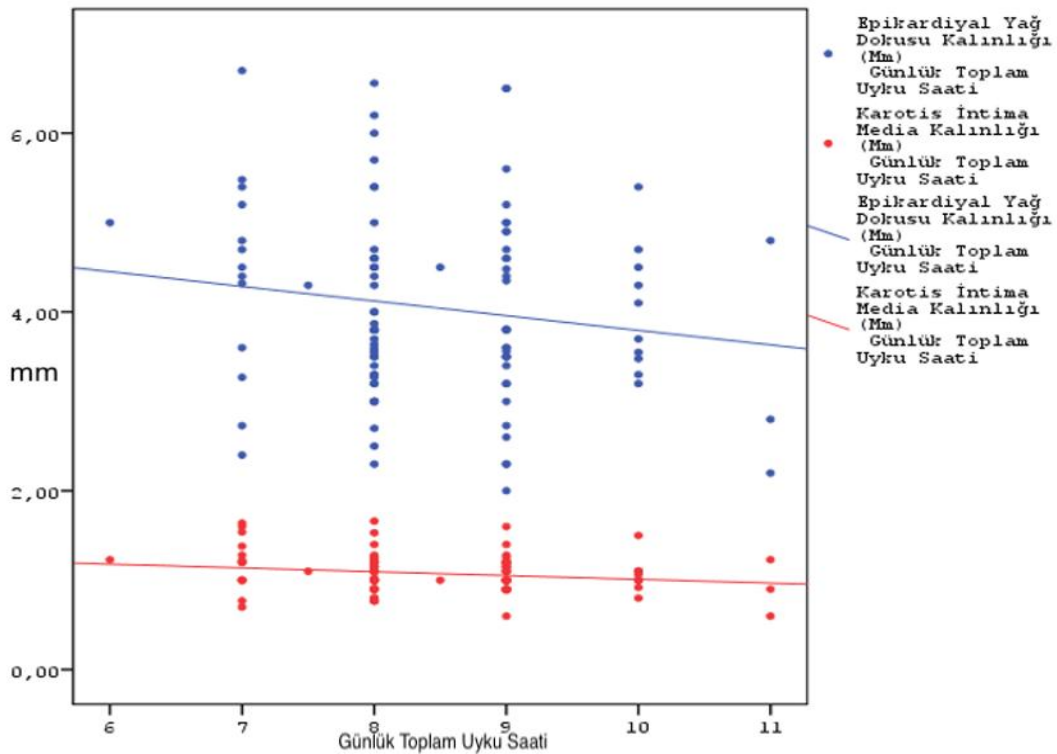
¹.Aortik Arkın Nabız Dalga Hızı ².Sol Ventrikül Kitle ³.İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlık ⁴.Sol Ventrikül Diyastol Sonu İç Kalınlık ⁵.Sol Ventrikül Posterior Duvar Diyastolik Kalınlık ⁶.İnterventriküler septum sistolik kalınlık ⁷.Sol Ventrikül Posterior Duvar Sistolik Kalınlık ⁸.Kısalma Fraksiyonu ⁹.Ejeksiyon Fraksiyonu

Günlük toplam uyku saati değerleri ile **aortik PWV** ($r=-0,128$ $p=0,362$), **IVSs** ($r=-0,091$ $p=0,515$), **LVPWs** ($r=-0,131$ $p=0,351$), **KF** ($r=-0,075$ $p=0,595$) ve **EF** ($r=-0,066$ $p=0,637$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

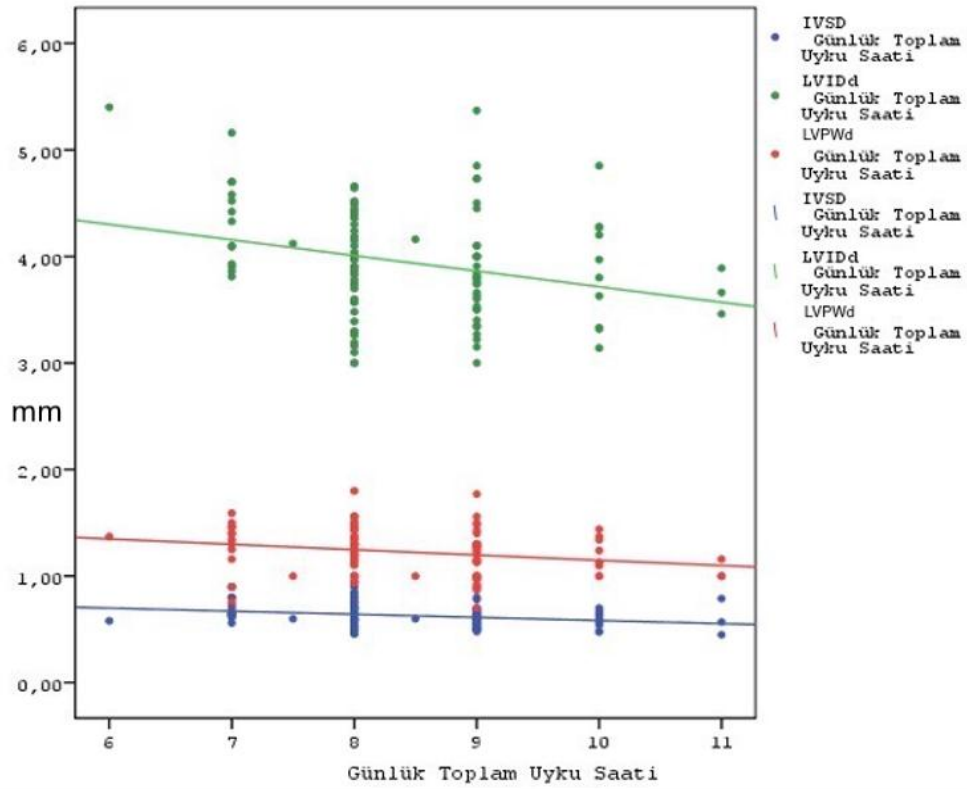
Günlük toplam uyku saati değerleri ile **EAT kalınlığı (mm)** ($r=-0,325$ $p=0,018$) ve **CIMT (mm)** ($r=-0,484$ $p=0,0001$) değerleri arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak **anlamlı korelasyon gözlenmiştir (şekil 4.3)**.

Günlük toplam uyku saati değerleri ile **IVSD** ($r=-0,308$ $p=0,025$), **LVIDd** ($r=-0,290$ $p=0,035$) ve **LVPWd** ($r=-0,285$ $p=0,038$) değerleri arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak **anlamlı korelasyon gözlenmiştir (şekil 4.4)**.

Günlük toplam uyku saati değerleri ile **LV kitle** değerleri arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak anlamlı **korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,413$ $p=0,002$)**.



Şekil 4.3: Günlük Toplam Uyku Saati ile Kardiyak Parametrelerin Karşılaştırılması-1



Şekil 4.4: Günlük Toplam Uyku Saati ile Kardiyak Parametrelerin Karşılaştırılması-2

Annenin doğumda BMI değerleri ile **aortik PWV** ($r=-0,129$ $p=0,360$), **LV kitle** ($r=0,123$ $p=0,378$), **EAT kalınlığı** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($r=-0,194$ $p=0,164$), **CIMT** ($r=0,127$ $p=0,364$), **IVSD** ($r=-0,022$ $p=0,878$), **LVIDd** ($r=0,158$ $p=0,260$), **LVPWd** ($r=-0,038$ $p=0,786$), **IVSs** ($r=-0,092$ $p=0,512$), **LVPWs** ($r=0,512$ $p=0,100$), **KF** ($r=0,118$ $p=0,399$) ve **EF** ($r=0,102$ $p=0,465$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Anne sütü alma süresi (ay) değerleri ile **aortik PWV** ($r=0,043$ $p=0,762$), **LV kitle** ($r=-0,041$ $p=0,772$), **EAT Kalınlığı** ($r=-0,022$ $p=0,877$), **CIMT** ($r=-0,08$ $p=0,571$), **IVSD** ($r=0,254$ $p=0,066$), **LVIDd** ($r=-0,255$ $p=0,065$), **LVPWd** ($r=0,028$ $p=0,844$) **LVPWs** ($r=-0,055$ $p=0,694$), **KF** ($r=0,123$ $p=0,379$) ve **EF** ($r=0,139$ $p=0,321$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Anne sütü alma süresi (ay) değerleri ile **IVSs** değerleri arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak **anlamlı korelasyon gözlenmiştir** ($r=0,364$ $p=0,007$).

Tablo 4.17: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Ebeveynlerin Günlük Sigara Miktarı ve Çocukların Yanında İçilen Sigara Miktarı Değerleri ile Karşılaştırılması

		Günlük Sigara Miktarı	Evinizde Çocuğun Yanında Toplam Kaç Adet Sigara İçiliyor
Aortik PW Velosite¹ (cm/sn)	r	0,126	0,572
	p	0,370	0,235
LV² Kitle (gr)	r	-0,06	-0,338
	p	0,672	0,512
Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)	r	0,039	0,631
	p	0,781	0,179
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	r	-0,049	0,522
	p	0,726	0,288
IVSD³	r	-0,012	-0,018
	p	0,930	0,973
LVIDd⁴	r	0,018	-0,523
	p	0,896	0,287
LVPWd⁵	r	0,054	0,470
	p	0,701	0,347
IVSs⁶	r	0,093	-0,56
	p	0,510	0,247
LVPWs⁷	r	-0,064	0,401
	p	0,650	0,431
KF⁸	r	0,160	-0,574
	p	0,254	0,234
EF⁹	r	0,180	-0,556
	p	0,196	0,252

Pearson Korelasyon testi

1.Aortik Arkın Nabız Dalga Hızı **2.**Sol Ventrikül Kitle **3.**Interventriküler Septum Diyastolik Kalınlık **4.**Sol Ventrikül Diyastol Sonu İç Kalınlık **5.**Sol Ventrikül Posterior Duvar Diyastolik Kalınlık **6.**Interventriküler septum sistolik kalınlık **7.**Sol Ventrikül Posterior Duvar Sistolik Kalınlık **8.**Kısalma Fraksiyonu **9.**Ejeksiyon Fraksiyonu

Günlük sigara miktarı değerleri ile **aortik PWV (cm/sn)** ($r=0,126$ $p=0,370$), **LV kitle (gr)** ($r=-0,061$ $p=0,672$), **EAT kalınlığı (mm)** ($r=0,039$ $p=0,781$), **CIMT (mm)** ($r=-0,049$ $p=0,726$), **IVSD** ($r=-0,012$ $p=0,930$), **LVIDd** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($r=0,018$ $p=0,896$), **LVPWd** ($r=0,054$ $p=0,701$), **IVSs** ($r=0,093$ $p=0,510$), **LVPWs** ($r=-0,064$ $p=0,650$), **KF** ($r=0,160$ $p=0,254$) ve **EF** ($r=0,180$ $p=0,196$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Evinizde çocuğun yanında toplam sigara içilme değerleri ile **aortik PWV (cm/sn)** ($r=0,572$ $p=0,235$), **LV kitle (gr)** ($r=-0,338$ $p=0,512$), **EAT kalınlığı (mm)** ($r=0,631$ $p=0,179$), **CIMT (mm)** ($r=0,522$ $p=0,288$), **IVSD** ($r=-0,018$ $p=0,973$), **LVIDd** ($r=-0,523$ $p=0,287$), **LVPWd** ($r=0,470$ $p=0,347$), **IVSs** ($r=-0,560$

p=0,247), **LVPWs** (r=0,401 p=0,431), **KF** (r=-0,574 p=0,234) ve **EF** (r=-0,556 p=0,252) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 4.18: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kardiyak Fonksiyonlarının Fiziksel Aktivite Değerleri İle Karşılaştırılması

Fiziksel Aktivite	<1 Saat/Hafta n:19	1-2 Saat/Hafta n:13	>2 Saat/Hafta n:21	p†
Aortik PW Velosite¹ (cm/sn)	103,9±13,5	107,88±17,4	108,26±17,49	0,661
LV² Kitle (gr)	72,1±23,38	76,05±25,3	78,34±24,02	0,715
Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)	4,13±1,16	4,49±1,12	4,33±1	0,641
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	1,15±0,26	1,21±0,21	1,09±0,18	0,315
IVSD³	0,63±0,11	0,62±0,11	0,62±0,1	0,913
LVIDd⁴	3,73±0,52	3,89±0,69	4,03±0,49	0,259
LVPWd⁵	0,75±0,14	0,75±0,19	0,75±0,15	0,999
IVSs⁶	0,92±0,15	0,83±0,11	0,87±0,15	0,262
LVPWs⁷	1,19±0,2	1,13±0,2	1,26±0,24	0,244
KF⁸	37,68±4,53	36±3,16	38,19±2,96	0,233
EF⁹	68,95±6,89	66,46±4,31	69,1±3,77	0,313

†Tek Yönlü Varyans Analizi

¹.Aortik Arkın Nabız Dalga Hızı ².Sol Ventrikül Kitle ³.Interventriküler Septum Diyastolik Kalınlık ⁴.Sol Ventrikül Diyastol Sonu İç Kalınlık ⁵.Sol Ventrikül Posterior Duvar Diyastolik Kalınlık ⁶.Interventriküler septum sistolik kalınlık ⁷.Sol Ventrikül Posterior Duvar Sistolik Kalınlık ⁸.Kısalma Fraksiyonu ⁹.Ejeksiyon Fraksiyonu

Fiziksel aktivite <1 Saat/Hafta ve 1-2 Saat/Hafta ve >2 Saat/gruplarının **aortik PWV (cm/sn)** (p=0,661), **LV Kitle (gr)** (p=0,715), **EAT kalınlığı (mm)** (p=0,641), **CIMT (mm)** (p=0,315), **IVSD** (p=0,913), **LVIDd** (p=0,259), **LVPWd** (p=0,999), **IVSs** (p=0,262), **LVPWs** (p=0,244), **KF** (p=0,233) ve **EF** (p=0,313) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.19: Çalışma Grubu Kardiyak Fonksiyonlarının Tek Ebeveyn veya Her İki Ebeveyn Sigara İçiciliği ile Karşılaştırılması

	Tek Ebeveyn n:36	Her İki Ebeveyn n:17	p*
Aortik PW¹ Velosite (cm/sn)	104,9±14,34	110,21±18,91	0,262
LV² Kitle (gr)	76,5±24,93	73,51±21,78	0,673
Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı (mm)	4,48±0,98	3,91±1,19	0,077
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	1,2±0,19	1,03±0,23	0,007
IVSD³	0,63±0,1	0,61±0,1	0,684
LVIDd⁴	3,87±0,61	3,93±0,44	0,727
LVPWd⁵	0,76±0,16	0,73±0,14	0,477
IVSs⁶	0,89±0,14	0,85±0,14	0,307
LVPWs⁷	1,22±0,21	1,18±0,23	0,480
KF⁸	37,44±3,89	37,53±3,3	0,938
EF⁹	68,25±5,72	68,71±4,18	0,771

***Bağımsız t testi**

¹.Aortik Arkın Nabız Dalga Hızı ².Sol Ventrikül Kitle ³.Interventriküler Septum Diyastolik Kalınlık ⁴.Sol Ventrikül Diyastol Sonu İç Kalınlık ⁵.Sol Ventrikül Posterior Duvar Diyastolik Kalınlık ⁶.Interventriküler septum sistolik kalınlık ⁷.Sol Ventrikül Posterior Duvar Sistolik Kalınlık ⁸.Kısalma Fraksiyonu ⁹.Ejeksiyon Fraksiyonu

Sigara içen ebeveyn tek ebeveyn ve her iki ebeveyn gruplarının aortik PWV (cm/sn) (p=0,262), **LV kitle (gr)** (p=0,673), **EAT kalınlığı (mm)** (p=0,077), **IVSD** (p=0,684), **LVIDd** (p=0,727), **LVPWd** (p=0,477), **IVSs** (p=0,307), **LVPWs** (p=0,480), **KF** (p=0,938) ve **EF** (p=0,771) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Sigara içen ebeveyn tek ebeveyn ve her iki ebeveyn grubunun CIMT (mm) (p=0,007) ortalamaları tek ebeveyn grubundan istatistiksel olarak **anlamlı derece düşük** bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda ebeveyn sigara içiciliğinin çocuk ve adölesanlarda kardiyak fonksiyonlar ve erken aterosklerotik değişiklikler üzerinde etkilerini araştırdık.

Bu çalışmada pasif sigara dumanına maruz kalan, ebeveyn sigara dumanı maruziyeti dışında geleneksel aterosklerotik risk faktörlerine sahip olmayan (dislipidemi, hiperkolesterolemi, HDL düşüklüğü, HT, DM, obezite, fiziksel aktivite, sosyoekonomik düzey gibi) tüm hastalarımızın vücut kitle indekslerinin normal sınırlarda olduğu (<24,9 m²), 53 çalışma ve 53 kontrol vakasının yer aldığı 6-16 yaş aralığındaki çocuk ve adölesanlar bulunmaktadır. Tüm geleneksel aterosklerotik risk faktörleri ekarte edilerek yapılan ekokardiyografik incelemelerde ebeveyn sigara içiciliği olan çalışma hastalarının CIMT ve EAT kalınlık ölçümlerinde anlamlı derecede yükseklik bulunmuştur. Çalışmamız ebeveyn sigara içiciliği olan çocuk ve adölesanlarda, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak erken aterosklerotik değişimlerin araştırıldığı literatürdeki ilk klinik çalışmadır.

Sigara içiciliği kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Sigara dumanı maruziyetinin bir sonucu olarak meydana gelen kardiyovasküler hasar erken yaşlardan itibaren görülebilmektedir. Bugüne kadar yapılan epidemiyolojik, gözlemsel ve deneysel çalışmalar, çocuklarda SDM'nin zararlı kardiyovasküler sonuçları olduğunu göstermektedir (10). SDM endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca sigara kan basıncı ve kalp hızında yükselmeye neden olarak, periferik damar direnci ve katekolamin salınımını artırmaktadır. Sigara dumanı koroner arterlerde akıma bağlı dilatasyonu

azaltırken, kanda pıhtılaşma eğilimini artırmaktadır. İn hale edilen dumanda bulunan reaktif oksijen radikalleri LDL'yi okside eder ve ox-LDL, arterlerin intimasından damar duvarına monosit adezyonu ile enflamatuvar süreci başlatır ve sonucunda ateroskleroz meydana gelir (29,72).

Subklinik aterosklerozun noninvaziv olarak tanınması, çocukluk çağı kardiyovasküler sağlığın korunmasında ve taranmasında çok önemlidir. CİMT'da meydana gelen artış koroner aterosklerozun şiddetiyle korele olup ölçümlerinde yüksek kardiyovasküler riski tanımlayabilir (86).

Çocukluk çağı CİMT'nin ileride yol açabileceği kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki prediktif değeri büyük ölçüde bilinmemekle birlikte çocuklukta kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile yetişkin vasküler hastalığı arasındaki güçlü bağlantı, çocukluk döneminde CİMT'nin artmasının klinik olarak önemli olabileceğini göstermektedir (94). Geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız yaptığımız çalışmamızda Ebeveyn Sigara İçiciliği olan grubunun CİMT (mm) ortalamaları ebeveyn sigara içiciliği olmayan grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Sadece ebeveyn sigara içiciliğinin erken ateroskleroz ve kardiyak ölçümleri üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda pozitif korelasyon bulgularına yer verilmemiştir. Bu nedenle BMI $>24,9 \text{ m}^2$ (fazla kilolu) hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Çalışmamıza benzer şekilde Geerts ve ark. ebeveyn sigara içiciliği ve vasküler hasar üzerine yaptıkları çalışmada ESM'nin çocuk ve adölesanlarda erken yaşlardan itibaren başlayan kalıcı vasküler hasara yol açabileceğini ve hem annelerin gebelikte sigara içmelerinin hem de pasif içiciliğe maruziyetin önemli olabileceğini ayrıca maruziyet arttıkça daha fazla damar hasarına yol açtığını ve CİMT değerlerinin diğerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir (2). Bulgularımız, ebeveyn sigara içiciliğinin önemli olabileceğini ve maruziyet arttıkça çocuk ve adölesanlarda daha fazla vasküler hasara yol açtığını desteklemektedir.

Çalışmamızla uyumlu olarak, West ve ark. (13) genç Finli'lerde yaptıkları çalışmada çocuklukta ebeveyn sigara dumanına maruz kalmanın yetişkinlikte artan karotis aterosklerotik plak riskiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bulgularımızla benzer nitelikte olan Raghuveer ve ark. (10) intrauterin ve çocukluktaki sigara dumanı maruziyetinin, endotel disfonksiyonu, artan CIMT, artan arteriyal sertlik, geç başlangıçlı aritmi ve otonomik disfonksiyona sebep olabileceği sonucuna varmışlardır.

ARIC çalışmasında (95) SDM'nin ateroskleroz progresyonu üzerindeki etkisini gösterilmiştir.

Çalışmamızdan farklı olarak Lamotte C. ve ark. (86) yaptıkları sistematik incelemelerde obezite, DM, dislipidemi, HT ve kronik böbrek yetmezliğinin CIMT ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızın aksine erken aterosklerotik lezyonların yaygınlığı arasında kan basıncı, kolesterol düzeyleri BMI ve bozulmuş glukoz toleransı arasında pozitif korelasyon varlığını vurgulamışlardır.

Risk faktörlerinin bulunduğu, geniş kapsamlı otopsi incelemelerinin yer aldığı Bogalusa Kalp Çalışmasında (41) BMI, kan basıncı, serum LDL, total kolesterol, trigliserid ve sigara gibi spesifik antemortem risk faktörlerinin, gençlerdeki aterosklerotik lezyonların yaygınlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bulgularımızdan farkı olarak Kallio ve ark. (72) SDM'nin, kısmen ApoB metabolizması üzerindeki etkilerle ateroskleroza teşvik edebileceğini belirtmişler fakat, standart istatistiksel yöntemlerle saptanan SDM ile IMT arasındaki ilişki için mekanik bir açıklama bulamamışlardır. Çalışmamızda ise ebeveyn sigara içiciliği ile CIMT arasındaki ilişki geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak istatistiksel analizlerle gösterilmiştir.

Ayer ve ark.(96) Geerts ve ark. da çalışmamızın aksine gebelikte sigara içen ve/veya içmeyen annelerin çocuklarında CIMT'da fark olmadığı sonucuna varmışlardır.

EAT, dolaşımdaki biyobelirteçlerin plazma konsantrasyonundan ve hastanın geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak meydana gelen kardiyovasküler olayların önemli bir prediktif faktörüdür. Ayrıca EAT kalınlığı kardiyak ve visseral yağlanmayı temsil ettiği için yeni bir kardiyometabolik risk faktörü olarak öne sürülmüştür. EAT, miyokard ile doğrudan temas halindedir ve metabolik olarak oldukça aktiftir. Epikardiyal adipositler, serbest yağ asitleri, IL-6, TNF- α , anjiyotensin II ve plazminojen

aktivatör inhibitörü dahil olmak üzere çok sayıda sitokin ve vazoaaktif peptit salgılayabilir (90,92,97).

EAT, miyokard için acil bir ATP kaynağı olan, adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuar bileşikler üreten, serbest yağ asitlerinin (FFA) donörü olarak hizmet eder. Bununla birlikte, patolojik koşullar altında, EAT resistin ve leptin gibi inflammatuar adipokinleri serbest bırakır. Ayrıca KVH riskinin artmasına katkıda bulunan olumsuz bir lipotoksik etkiye sahiptir (98).

Çalışmamızdaki bulgulara EAT Kalınlığı (mm) değişkeni üzerinde trigliserid ($p=0,093$), LDL ($p=0,464$) ve total kolesterol ($p=0,737$) kovaryet faktör olarak kullanılmış ve homojen olduğu görülmüştür. Ebeveyn sigara içiciliği olanlarda EAT kalınlığı (mm) ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,009$).

Yang Lu et al. (99) koroner arter hastalığı olmayan hastalarda hem büyük EAT hacminin hem de yüksek EAT yoğunluğunun kardiyak yapı ve fonksiyon ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Bu bulgular doğrultusunda literatürde yer alan çalışmalarda, Jeong JW. ve ark. (100) yetişkin 203 hastada yaptıkları değerlendirmede ekokardiyografi ile ölçülen EAT kalınlığı ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon saptamışlar ve koroner arter hastalığı olanlarda risk sınıflamasında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bulgularımıza benzer şekilde yetişkinlerde yapılan çalışmada Monti ve ark. (101) aktif olarak sigara içen hastalarda sigara içiciliğinin, artmış epikardiyal yağ hacminin ve daha yüksek kalsiyum skoru olarak ifade edilen koroner damarlardaki daha ileri değişikliklerin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu öne sürmüştür.

Literatürde yer alan ve çalışmamıza paralellik gösteren Y. Li ve ark. (3)Çin’li çocuklarda yaş, cinsiyet, ergenlik, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik faktörler, ebeveynlerin BMI ve aile öyküsü dışlanarak yaptıkları çalışmada ebeveyn sigara içiciliğinin hipertansiyon ve MetS ile ilişkilerini göstermişlerdir. Benzer şekilde risk faktörlerinin yer almadığı çalışmamızda ebeveyn sigara içiciliğinin EAT kalınlığında artışa neden olduğu gösterilmiştir fakat hipertansiyon ile ilişkisi bulunamamıştır.

Birçok adipokin proinflamatuardır ancak bir alt grubu adiponektin gibi antiinflamatuvar fonksiyonlara sahiptir. Önemli olarak aşırı yağlanmanın neden olduğu pro ve anti-inflamatuvar adipokinlerin dengesizliği, metabolik işlev bozukluğuna katkıda bulunur. Adipokin seviyelerindeki değişikliklerin, çocuklarda pasif sigara içimi ile kardiyometabolik bozukluklar arasındaki ilişkiye aracılık edebileceğini düşünülmektedir. BMI'nin ana yağlanma göstergesi olduğu ve ESM'nin çocuklarda yağlanma ile korele olduğuna dair bulguları desteklemiştir. Sonuç olarak, Çin kohort çalışmasında, ESM'nin sadece yağ depolanmasıyla değil, aynı zamanda artan leptin ve RBP4 dahil olmak üzere plazma adipokinlerindeki değişikliklerle ve azalmış adiponektin ve FGF21 ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Böylelikle çocuklarda ESM yüksek MetS riski ile ilişkilendirilmiştir (3). Çalışmamızda ESM'nin EAT kalınlığını MetS ilişkisi olmadan arttırarak erken ateroskleroza yol açtığı gösterildi.

Ek olarak Nagel ve ark. (19)Almanya'da yaptıkları çalışmada pasif sigara dumanına maruz kalan çocuklarda obezite riskinde artış olduğunu ve kardiyometabolik biyobelirteçlerin olumsuz konsantrasyonları ile ileriki dönemde KVH riskine katkıda bulunabilecek bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir.

Bildiğimiz kadarıyla, çocuklarda pasif sigara içiciliğinin EAT kalınlığı üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız ebeveyn sigara içiciliğinin diğer kardiyometabolik risk faktörleri olmadan EAT kalınlığında anlamlı olarak artışa sebep olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Diğer çalışmalardan farklı olarak MetS olmadan da yalnızca ebeveyn sigara kullanımının erken ateroskleroz üzerindeki önemini vurgulamak istedik.

Çalışmamızda ebeveyn sigara içiciliğinden ve geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak çocuk ve adolesanlarda uyku süresinin erken ateroskleroza yol açabileceği bulunmuştur.

Benzer şekilde, Kong ve ark. (103) Hong Kong'daki okul çocukları üzerinde yapılan başka bir araştırmada, uyku süresinin azalması ile aterosklerotik dislipidemi arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.

Navarro-Solera ve ark. (102) risk faktörlerinin yer aldığı obez çocuklarda uyku süresinin kardiyovasküler risk faktörleri, diyet ve fiziksel aktivite

üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, önerilenden daha az saat uyuyan çocukların daha fazla yağlanmaya ve daha geniş bel çevresine sahip olduklarını ve bunun da artan metabolik riskle bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Kısa uyku süresinin çocukluk çağında ateroskleroz ve kardiyovasküler risk ile ilişkili diğer mekanizmaları etkileyebildiğini vurgulamışlardır.

Grandner ve ark. (104) pediatrik popülasyonlardaki uyku bozukluklarının kardiyovasküler riskler taşıyabildiği ve yetersiz uyku süresinin kilo alımı, obezite, inflamasyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda yaptığımız istatistiksel analizlere göre çalışma ve kontrol gruplarında ebeveyn sigara içiciliğinden ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak günlük toplam uyku saati değerleri ile CIMT ve EAT kalınlığı değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Bu konudaki literatürdeki ilk çalışmadır. Diğer çalışmalarda uyku ile kardiyometabolik sendromlar arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız bu çalışmaları destekler niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle uyku saati ile CIMT ve EAT kalınlığı artışı arasındaki ilişkiyi göstermiş olduk.

Housberg ve ark. (105)'nin pasif sigara dumanı maruziyetinin kalp hızı ve kan basıncı üzerine etkilerini araştıran çalışmalarında kan basıncı ve kalp hızında artmaya neden olmaksızın yalnızca kas sempatik sinir aktivitesinde hafif artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda sistolik ve diastolik kan basınçları her iki grupta da eşit dağılımda bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, sistolik ve diastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamıza benzer şekilde ABD'de Weitzman ve ark. (106) çalışmasında, pasif sigara içiciliğinin daha yüksek MetS prevalansı ile ilişkili olduğunu, ancak MetS'in bileşeni olan yüksek kan basıncı ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır.

Literatürde yer alan diğer çalışmalarda; Zhang ve ark. (65) Çin'de 7-18 yaş arasında 42745 çocuk ve adölasanda yaptıkları çalışmalarında ebeveyn sigara dumanı maruziyeti ile kızlarda artan kan basıncı ve daha yüksek hipertansiyon prevalansı ile ilişkili bulunmasına rağmen erkeklerde saptanmamıştır.

Simonetti ve ark. (107) Almanya’da 4236 okul öncesi çocuğu üzerinde yapılan başka bir çalışmada, sigara içen ebeveynlerin çocuklarında hem SKB hem de DKB daha yüksek saptanmıştır.

Geerts ve ark. (77) erken çocukluk döneminde, sigara içen annelerden doğan bebeklerin, doğum ağırlığından bağımsız olarak, maternal sigara dumanına maruz kalmayan bebeklere göre 5,4 mm Hg daha yüksek SKB’na sahip olduğu göstermişlerdir.

Dünya’da yapılan çalışmalarda özellikle düşük gelirli grupların sigarayı daha çok kullandığı tespit edilmiştir (108).

Çalışmamızda ebeveyn sigara içiciliği olan grubun baba mesleği dağılımlarında emekli ve işçi varlığı ($p=0,017$), anne öğrenim durumu dağılımları arasında ise ilkokul varlığı yüksek saptanmıştır ($p=0,049$).

Kaneita ve ark.(109) yaptıkları çalışmada Japonya’ da anne ve babalar arasındaki sigara içme oranı %17.1 ve %63.5 olarak saptanmıştır. Evde sigara içen anne ve baba oranı %12.1 ve %36.2’dir. Anne ve/veya babanın sigara içtiği ev oranı ise %37.5’dir. Bu çalışmada sigara içen annelerin bebeklerini daha az emzirdiği, bu ailelerin daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olduğu ve çocuklarında daha sık sağlık sorunu olduğunu bildirmiştir. Bulgularımızda annelerin bebeklerini emzirme oranlarında farklılık bulunmamıştır.

İran’da Kelishadi ve ark. (110) yaptığı CASPIAN-III çalışmasında anne mesleği ile sigara içiciliğinin önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda farklı olarak anne mesleği ile değil anne öğrenim durumu ile ebeveyn sigara içiciliği ilişkili bulunmuştur.

5.2 SONUÇ

- Ebeveyn sigara içiciliğinin EAT Kalınlığı (mm) ve CIMT (mm) ortalamalarında anlamlı derecede artışa neden olduğu saptandı.
- Erken aterosklerotik değişikliklerin belirlenebilmesi için özellikli hastalık gruplarında, tanımlayıcı çalışmalar bulunmaktadır fakat yaptığımız bu çalışma çocuk ve adölesan yaş gruplarında ebeveyn sigara kullanımının geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak CIMT ve EAT kalınlığında artışına neden olarak erken ateroskleroza yol açtığını gösteren ilk çalışmadır.
- Günlük toplam uyku saatinin LV kitle, EAT kalınlığı (mm) CIMT (mm), IVSD, LVIDd ve LVPWd değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon varlığı tespit edildi. Çalışmamız geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden ve ebeveyn sigara içiciliğinden bağımsız olarak uyku süresinde azalmanın erken ateroskleroza yol açtığını gösterdi. Çocuk ve adölesanlarda düzenli ve yeterli uyku süresinin büyüme ve gelişmedeki yeri kadar diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KVVH riskine yol açtığını gösterdik.
- Ebeveyn sigara içiciliği olan grupta baba mesleği dağılımında emekli ve işçi varlığı, anne öğrenim durumu dağılımında ise ilkökul varlığı yüksek bulundu.
- Çocuklarda ve adölesanlarda ateroskleroza ve ilişkili olduğu risk faktörlerini erken belirlemek, ileriye yönelik kardiyovasküler riskleri azaltmaya faydalıdır.

Kaynaklar

1. Jaddoe VWV, de Ridder MAJ, van den Elzen APM, Hofman A, Uiterwaal CSPM, Witteman JCM. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: A 27-years follow-up study. *Atherosclerosis*. 2008 Jan;196(1):42–8.
2. Geerts CC, Bots ML, Grobbee DE, Uiterwaal CSPM. Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: Is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008 Dec;28(12):2296–302.
3. Li Y, Wang D, Wang Y, Zhao Y, Han L, Zhong L, et al. Impact of parental smoking on adipokine profiles and cardiometabolic risk factors in Chinese children. *Atherosclerosis*. 2020 May 1;301:23–9.
4. Somm E, Schwitzgebel VM, Vauthay DM, Camm EJ, Chen CY, Giacobino JP, et al. Prenatal Nicotine Exposure Alters Early Pancreatic Islet and Adipose Tissue Development with Consequences on the Control of Body Weight and Glucose Metabolism Later in Life. *Endocrinology*. 2008 Dec 1;149(12):6289–99.
5. Thomas C, Hyppönen E, Power C. Prenatal Exposures and Glucose Metabolism in Adulthood Are effects mediated through birth weight and adiposity? *Diabetes Care*. 2007 Apr 1;30(4):918–24.
6. Gülel, O. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Kardiyovasküler risk faktörleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013 Feb 6;29(3s):107–16.
7. Birli, A. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri , 2019. 2020;7–12.
8. Kayıkcıoğlu M, Oto A. Control and Management of Cardiovascular Disease in Turkey. *Circulation*. 2020;141(1):7–9.

9. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007 Oct;58(5):513–22.
10. Raghuveer G, White DA, Hayman LL, Woo JG, Villafane J, Celermajer D, et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Oct 18;134(16):e336–59.
11. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. REVIEW Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2008;32:201–10.
12. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 Dec 1;3(12):958–67.
13. West HW, Juonala M, Gall SL, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2015;131(14):1239–46.
14. Gall S, Huynh QL, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JSA, Kähönen M, et al. Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *European Heart Journal*. 2014 Sep 21;35(36):2484–91.
15. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Gall S, Kähönen M, Laitinen T, et al. Clinical and Population Studies Parental Smoking in Childhood and Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation in Young Adults The Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. 2012

16. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, et al. Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2017;81(7):920–8.
17. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease.
18. Pardo IMCG, Geloneze B, Tambascia MA, Barros AA. Inverse relationship between cord blood adiponectin concentrations and the number of cigarettes smoked during pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(2):144–7.
19. Nagel G, Arnold FJ, Wilhelm M, Link B, Zoellner I, Koenig W. Environmental tobacco smoke and cardiometabolic risk in young children: results from a survey in south-west Germany.
20. Kiliç A, Yıldız İ, Eker Ömeroğlu R, Ünüvar E, Cantez T. Pasif Sigara İçiciliğinin Çocuklarda Aterosklerotik Risk Faktörlerine Etkisi Klinik Araştırma Pasif Sigara İçiciliğinin Çocuklarda Aterosklerotik Risk Faktörlerine Etkisi. *Çocuk Dergisi.* 2012;12(1):24–9.
21. Holman, R.L., Mcgrill, H.C., Strong, J.P., Geer, J.C. The Natural History of Atherosclerosis: The Early Aortic Lesions as Seen in New Orleans in the Middle of the 20th Century. *The American Journal of Pathology.* 1958 Mar;34(2):209.
22. Strong JP, McGill HC. The pediatric aspects of atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis Research.* 1969 May 6;9(3):251–65.
23. Zengin, H. Ateroskleroz patogenezi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2013 Feb 6;29(3s):101–6.
24. Tanriverdi B, Savaş Tetik Ş, Üniversitesi M, Fakültesi E, Dalı BA. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal.* 2017;21:1–9.
25. Avcı, M.E., (2021), Gestasyonel Diyabeti ve Maternal Obezitesi Olan Anne Çocuklarında Subklinik Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İstanbul.

26. Li, H., Förstermann, U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *Journal of Pathology*. Pathol 2000;190: 244-254.
27. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8 Suppl).
28. Yaylalı, Y.T., Küçükarslan, M. Endotel Disfonksiyonu. *Pam Tıp Derg* 2011;4(3):152-157
29. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004 Oct;84(4):1381-478.
30. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
32. Değirmenci, U., Yıldırım, M., Yalın, S. Ateroskleroz patofizyolojisinde Kruppel Benzeri Faktör 14'ün rolü. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*. 2020;13(2):241-8.
33. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J*. 2002;66(6):529-33.
34. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*. 2000 Feb 1;83(2):247.
35. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2006 Nov;45(6):466-86.
36. Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunol Rev*. 2007 Oct;219(1):187-203.
37. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006 Jul;6(7):508-19.
38. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75.

39. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Korean Circ J. 2010 Jan;40(1):1-9.
40. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis. 1988;72(2-3):143-56.
41. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998 Jun 4;338(23):1650-6.
42. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott J v., Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(8):1998-2004.
43. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):93-111.
44. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, & National Heart, Lung, and Blood Institute (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics, 128 Suppl 5(Suppl 5), S213-S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
45. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019 Mar 26;139(13):E603-34.

46. Mosca S, Araújo G, Costa V, Correia J, Bandeira A, Martins E, et al. Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *J Nutr Metab*. 2022 Feb 21;2022:4782344.
47. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1056–62.
48. Bayram, F., Satman, İ., Sabuncu, T., Sönmez, A., Cesur, F.M., Şahin, İ., ... Koca, A.O. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2021. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
49. Fuad Elshamaa M. Hypertension and hypertensive heart disease in children and adolescents. *Clinical Case Reports and Reviews Clin Case Rep Rev*. 2018;4(1):1–12.
50. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–920.
51. Bouhanick B, Sosner P, Brochard K, Mounier-Véhier C, Plu-Bureau G, Hascoet S, et al. Hypertension in Children and Adolescents: A Position Statement From a Panel of Multidisciplinary Experts Coordinated by the French Society of Hypertension. *Frontiers in Pediatrics*. 2021 Jul 7;9:680803.
52. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1(Suppl 1).
53. Çayır A, Turan Mİ. Diabetes Mellitusla İlişkili Kardiyak Bozukluklar. *Ankara Medical Journal*. 2015 Nov 26;15(4):231–4.
54. Deleş, B. Çocukluk Çağı Obezitesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*. 2019 Apr 26;6(1):17–31.
55. Report of the commission on ending childhood obesity | Health and Education Resource Centre.
56. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1307–17.

57. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010 May;33(5):386–93.
58. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. *European Journal of Pediatrics*. 2013 Jan;172(1):59.
59. Öztürk A, Çiçek B, Mazıcıoğlu MM, Zararsız G, Kurtoglu S. Wrist Circumference and Frame Size Percentiles in 6-17-Year-Old Turkish Children and Adolescents in Kayseri. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017 Dec 1;9(4):329.
60. Sabuncu, T., Bayram, F., Kıyıcı, S., Satman, İ., Yumuk, İ., İzol, A.N., ...Erbay, L.G. Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2019. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. ISBN: 978-605-4011-31-5
61. Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res*. 2000;88(1):26–33.
62. Lipoprotein (a) Metabolizması ve Lipoprotein (a) Düzeyleri Yüksek Olan Hastaya Yaklaşım | Makale | Türkiye Klinikleri.
63. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of Nonlipid Risk Factors on Atherosclerosis in Youth With a Favorable Lipoprotein Profile. *Circulation*. 2001 Mar 20;103(11):1546–50.
64. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731–7.
65. Zhang Z, Ma J, Wang Z, Dong Y, Yang Z, Dong B, et al. Parental smoking and blood pressure in children and adolescents: A national cross-sectional study in China. *BMC Pediatrics*. 2019 Apr 18;19(1).
66. Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's Report: Commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and Updating the Evidence on the Health Consequences of Cigarette Smoking. *American Journal of Epidemiology*. 2014 Feb 15;179(4):403–12.

67. Bush PJ, Zuckerman AE, Theiss PK, Taggart VS, Horowitz C, Sheridan MJ, et al. Cardiovascular risk factor prevention in black schoolchildren: two-year results of the "Know Your Body" program. *Am J Epidemiol.* 1989;129(3):466–82.
68. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA.* 1998 Jan 14;279(2):119–24.
69. Moskowitz WB, Mosteller M, Schieken RM, Bossano R, Hewitt JK, Bodurtha JN, et al. Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children. The MCV Twin Study. *Circulation.* 1990;81(2):586–92.
70. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. Epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation.* 1991;83(1):1–12.
71. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996 Jan 18;334(3):150–5.
72. Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, Hämäläinen M, Siltala M, Volanen I, et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children. *Circulation.* 2007 Jun 26;115(25):3205–12.
73. Kramer' MS, Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis 4828 663. Vol. 65, *Bulletin of the World Health Organization.* 1987.
74. Blake K v., Gurrin LC, Evans SF, Beilin LJ, Landau LI, Stanley FJ, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Human Development.* 2000 Feb 1;57(2):137–47.

75. Brion MJA, Leary SD, Smith GD, Ness AR. Similar associations of parental prenatal smoking suggest child blood pressure is not influenced by intrauterine effects. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1422–8.
76. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, George F, et al. Associations of Parental, Birth, and Early Life Characteristics With Systolic Blood Pressure at 5 Years of Age Findings From the Mater-University Study of Pregnancy and Its Outcomes. 2004
77. Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, de Jong BM, van der Zalm MM, van Putte-Katier N, et al. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension*. 2007 Sep;50(3):572–8.
78. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, et al. Increased Aortic Intima-Media Thickness Is Related to Lipid Profile in Newborns with Intrauterine Growth Restriction. *Hormone Research in Paediatrics*. 2006 Jun;65(6):269–75.
79. Elliot J, Vullermin P, Robinson P. Maternal Cigarette Smoking Is Associated with Increased Inner Airway Wall Thickness in Children Who Die from Sudden Infant Death Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:802–6.
80. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Matturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2008;24(2):137.
81. Genbacev O, McMaster MT, Zdravkovic T, Fisher SJ. Disruption of oxygen-regulated responses underlies pathological changes in the placentas of women who smoke or who are passively exposed to smoke during pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2003 Sep 1;17(5):509–18.
82. Andersen MR, Walker LR, Stender S. Reduced endothelial nitric oxide synthase activity and concentration in fetal umbilical veins from maternal cigarette smokers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2004 Jul 1;191(1):346–51.

83. Sekhon HS, Proskocil BJ, Clark JA, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure increases connective tissue expression in foetal monkey pulmonary vessels. *Eur Respir J*. 2004;23(6):906–15.
84. Hutchison SJ, Glantz SA, Zhu BQ, Sun YP, Chou TM, Chatterjee K, et al. In-utero and neonatal exposure to secondhand smoke causes vascular dysfunction in newborn rats. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov 1;32(5):1463–7.
85. Levent, E. Carotis Intima Media Thickness in Childhood. *The Journal of Pediatric Research*. 2014;1(3):127–36.
86. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*. 2011 Jun;170(6):719–29.
87. Charakida M, Tousoulis D, Stefanadis C. Early atherosclerosis in childhood: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Int J Cardiol*. 2006 May 10;109(2):152–9.
88. 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 Jan;23(1):75–80.
89. 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(6):1399–406.
90. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2008 Jul;40(7):442–5.
91. Akyol B, Boyraz M, Aysoy C. Relationship of Epicardial Adipose Tissue Thickness with Early Indicators of Atherosclerosis and Cardiac Functional Changes in Obese Adolescents with Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013;5(3):156.

92. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5163–8.
93. Falkner, B., Daniels, S.D., Flynn, J.T., Gidding, S., Green, L.A., Ingelfinger, J.R.,, Urbina, E. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004 Aug 1;114(Supplement_2):555–76.
94. Dratva J, Breton C v., Hodis HN, MacK WJ, Salam MT, Zemp E, et al. Birth Weight and Carotid Artery Intima-Media Thickness. *J Pediatr.* 2013;162(5):906.
95. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Med Assoc.* 1998 Jan 14;279(2):119–24.
96. Ayer JG, Belousova E, Harmer JA, David C, Marks GB, Celermajer DS. Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(19):2446–53.
97. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Sep 1;20(7):481–90.
98. Gać P, Czerwińska K, Poręba M, Macek P, Mazur G, Poręba R. Environmental Tobacco Smoke Exposure Estimated Using the SHSES Scale and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Hypertensive Patients. *Cardiovasc Toxicol.* 2021 Jan 1;21(1):79–87
99. Lu Y, Wang T, Zhan R, Wang X, Ruan X, Qi R, et al. Effects of epicardial adipose tissue volume and density on cardiac structure and function in patients free of coronary artery disease. *Jpn J Radiol.* 2020 Jul 1;38(7):666–75.

100. Jeong JW, Myung HJ, Kyeong HY, Seok KO, Eun MP, Yun KK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71(4):536–9.
101. Monti M, Monti A, Murdolo G, di Renzi P, Pirro MR, Borgognoni F, et al. Correlation between epicardial fat and cigarette smoking: CT imaging in patients with metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2014 Oct 1;48(5):317–22.
102. Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Pin-Arboledas G, González-Carrascosa R, Soriano JM, Codoñer-Franch P. Short Sleep Duration Is Related to Emerging Cardiovascular Risk Factors in Obese Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Oct 27;61(5):571–6.
103. Kong AP, Wing YK, Choi KC, Li AM, Ko GTC, Ma RC, et al. Associations of sleep duration with obesity and serum lipid profile in children and adolescents. *Sleep Med*. 2011 Aug;12(7):659–65.
104. Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, Shetty S, Shenoy S, Combs D. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016 Sep 1;31(5):551–65.
105. Hausberg, M., Mark, A.L., Winniford, M.D., Brown, R.E., Somers, V.K. Sympathetic and vascular effects of short-term passive smoke exposure in healthy nonsmokers. 1997 Jul 1;96(1):282–7.
106. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):862–9.
107. Simonetti GD, Schwertz R, Klett M, Hoffmann GF, Schaefer F, Wühl E. Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):292–8.
108. Özcan, B.M. Sosyo Ekonomik Durum ve Sigara İçme Davranışı Arasındaki İlişki. *Ekev Akademi Dergisi* Yıl: 22 Sayı: 75 (Yaz 2018)
109. Kaneita Y, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Asai T, Tsutsui T, et al. Epidemiological study on passive smoking among Japanese infants and smoking behavior of their respective parents: a nationwide cross-sectional survey. *Prev Med (Baltim)*. 2006 Mar;42(3):210–7.

110. Kelishadi R, Noori A, Qorbani M, Rahimzadeh S, Djalalinia S, Shafiee G, et al. Are active and passive smoking associated with cardiometabolic risk factors in adolescents? The CASPIAN-III Study. 2016 Jul 2;36(3):181-8.
111. Basic Pathology, Altıncı Edisyon, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Çeviren: Çevikbaş, U. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KA EK-64) KARAR FORMU

Tarih: 24.06.2020

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ebeveyn Sigara Kullanımının Pediatrik Yaş Grubunda Erken Aterosklerotik Değişiklikler Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Öykü İsal Tosun				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Kardiyoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1				☐
		FAZ 2				☐
		FAZ 3				☐
FAZ 4					☐	
Gözlemsel ilaç çalışması					☐	
Tıbbi cihaz klinik araştırması					☐	
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları					☐	
İlaç dışı klinik araştırma					☒	
Retrospektif					☐	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0408	Tarih: 24.06.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı:  Sadık ÖNER
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

Tarih: 24.06.2020

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ebeveyn Sigara Kullanımının Pediatrik Yaş Grubunda Erken Aterosklerotik Değişiklikler Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

**ÇALIŞMA
FORMATI- ANKET**

**EBEVEYN SİGARA KULLANIMININ PEDIATRİK YAŞ GRUBUNDA ERKEN ATEROSKLEROTİK
DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ**

EBEVEYN SİGARA İÇİCİLİĞİ:

TARİH:

AD-SOYAD:

PROTOKOL NO:

CİNSİYET:

E:

K:

YAŞ (AY):

DOĞUM TARİHİ:

BOY:

KİLO:

BMI:

DOĞUM KİLOSU:

DOĞUM HAFTASI:

GEBELİKTE SİGARA
KULLANIMI (Adet/Gün):

1. Yok:

2. Var:

KARIN ÇEVRESİ (CM):

KOL ÇEVRESİ (CM):

EL BİLEĞİ ÇEVRESİ (CM):

KAN BASINCI (mmHg):

KTA (/dk):

AKTİF SİGARA
KULLANIMI:

FİZİKSEL AKTİVİTE: <1 saat/hafta
1-2 saat/hafta
>2 saat/hafta

Günlük Toplam Uyku saati:

AKRABA EVLİLİĞİ:	1. Yok:	2. Var:	Kaçıncı Derece:
AİLEDE KKH ÖYKÜSÜ:	1. Yok:	2. Var:	Hastalık Adı:
AİLEDE HT:	1. Yok:	2. Var:	
AİLEDE DM:	1. Yok:	2. Var:	

ANNE MESLEĞİ:

BABA MESLEĞİ:

ANNE ÖĞRENİM DURUMU:

BABA ÖĞRENİM DURUMU:

KARDEŞ: **1. Yok:** **2. Var:**

AYLIK GELİRİNİZ:

ANNE SİGARA KULLANIMI (Adet/Gün):

1. Evet **2. Hayır**

BABA SİGARA KULLANIMI (Adet/Gün):

1. Evet **2. Hayır**

Evinizde çocuğun yanında günde toplam kaç adet sigara içiliyor? (Adet/Gün)

1. Evet **2. Hayır**

Evde sigara içilen alanlar neresidir?

1. Kapalı alanlarda (pencere açık/pencere kapalı)
2. Kapalı balkon
3. Açık balkon
4. Bahçe
5. Üstü açık teras
6. Yatak odası dahil her yerde
7. Evin içinde içilmiyor

Evde sigara kullanan başka birileri var mı? (Kişi/Adet)

1.Evet

2. Hayır

ANNENİN DOĞUMDA

BOY:

KİLO:

BMI:

ANNEDE GESTASYONEL DİYABET VAR MI:

EVET

HAYIR

KAÇ AY ANNE SÜTÜ ALDI:

HEMOGRAM:			
Hb:	Htc:	Wbc:	Plt:

BİYOKİMYA:			
Fe:	TDBK:	Ferritin:	Vit B-12:
VİT-D:	TSH	T4:	T3:
BAZAL İNSÜLİN DÜZEYİ:	İNSÜLİN DİRENCİ:	LİPİD PROFİLİ:	AÇLIK KAN ŞEKERİ:

EKOKARDİYOĞRAFİ:	
AORTİK PW VELOSİTE:	(cm/sn)
LV KİTLE :	(gr)
EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI:	(mm)
KAROTIS INTIMA MEDIA KALINLIĞI:	(mm)
IVSD:	
LVIDd:	
LVPWd:	
IVSs:	
LVPWs:	
KF:	
EF:	