

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİGARA İÇEN VE/VEYA MARUZ KALAN
ÇOCUKLARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI
VE KAROTİS ARTER DUVAR SERTLİĞİNİN
KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özkan BOZDAĞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİGARA İÇEN VE/VEYA MARUZ KALAN ÇOCUKLARDA
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE KAROTİS
ARTER DUVAR SERTLİĞİNİN KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özkan BOZDAĞ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Özkan BOZDAĞ' a ait ''Sigara İçen Ve/Veya Maruz Kalan Çocuklarda Karotis İntima Media Kalınlığı Ve Karotis Arter Duvar Sertliğinin Kontrollerle Karşılaştırılması'' adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı:	Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ Çocuk Sağ. ve Has. Anabilim Dalı	İmza:
Üye:	Prof.Dr. Birsen UÇAR Çocuk Sağ. ve Has. Anabilim Dalı	İmza:
Üye:	Prof.Dr. Serdar KULA Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Has. Anabilim Dalı	İmza:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, başta tez danışmanım sayın profesör doktor Zübeyir KILIÇ'a ve Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım değerli araştırma görevlilerine, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik ve Biyokimya Anabilim Dallarındaki öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri'ne destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Bozdağ Ö. Sigara İçen ve/veya Maruz Kalan Çocuklarda Karotis İntima Media Kalınlığı ve Karotis Arter Duvar Sertliğinin Kontrollerle Karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Sigara içmek kadar pasif içicilik de önemli sağlık problemlerine neden olmaktadır. Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve arter duvar sertliği (ADS) ateroskleroz riskinin belirlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada sigara içen ve maruz kalan çocuklarda KİMK ve arter duvar sertliği kontrollerle karşılaştırılarak sigaranın subklinik ateroskleroz üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada yaşları 14-17 arasında değişen, 2358 adölesana anket yoluyla ulaşıldı. Çalışmaya gönüllülük esasıyla katılan 802 çocuktan idrar ve kan örnekleri alınarak, kan lipidleri, açlık kan şekeri, insülin ve idrar kotinin düzeyleri çalışıldı. Katılımcılar idrar kotinin düzeylerine göre üç gruba ayrıldı; kotinin değeri 300'ün üzerinde ölçülenler; sigara içenler (n:117), 300'ün altında ölçülenler; pasif içiciler (n:118) ve ölçülemeyecek kadar az olanlar sigaraya maruz kalmayanlar (n:120). Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra, 355 katılımcının KİMK, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi ölçüldü. Gruplar arasında, yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KİMK ve arter duvar sertliği parametreleri yaş ve cinsiyete göre değişim göstermedi ($p>0.05$). Her iki karotis arterden alınan minimum, ortalama ve maksimum KİMK değerleri ile arter duvar sertliği parametrelerinin hepsi, sigara içen grupta diğerlerine ($p<0.001$), pasif içicilerde de maruz kalmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$). Evdeki tüm bireylerin sigara içtiği ortamda yaşayan pasif içicilerin karotis intima-media kalınlıklarından sağ KİMK ortalama, sol KİMK ortalama, maksimum, minimum değerleri ve arter duvar sertliği değişkenlerinden nabız dalga hızı diğer gruplara göre anlamlı olarak artmış saptandı ($p <0,05$). Bu çalışma, sigara kullanımı ve pasif içiciliğin, çocukluk çağında subklinik ateroskleroza neden olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, Ateroskleroz, Karotis İntima-Media Kalınlığı, Arter Duvar Sertliği

Destekleyen Kurumlar: ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu

ABSTRACT

Bozdag O. Carotid Intima Media Thickness and Arterial Stiffness in Smoking and Passive Smoking Children. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2017. Cigarette smoking leads serious health problems furthermore passive smoking is also hazardous. Carotid intima media thickness (CIMT) and arterial stiffness are come into use to identify atherosclerosis risk and an early warning of myocardial infarction and stroke. In our study, CIMT and arterial stiffness in smoking and passive smoking group compare with non-smokers to clarify subclinical atherosclerosis. We reached 2358 adolescents, aged 14-17 years, by questionnaires. 802 blood and urine samples from volunteers were collected for serum cholesterols, fasting glucose, insulin and urine cotinine. Participants divided into 3 groups according to cotinine results; cotinine value above 300 grouped as smokers (n:117), under 300 as passive smokers (n:118) and immeasurable values as non-smokers (n:120). After carry out the exclusion criterias, CIMT, pulse wave velocity and augmentation index evaluated in 355 participants respectively. There's no statistically significant difference between groups by age, sex, body weight, height, BMI, systolic and diastolic blood pressures. CIMT and arterial stiffness did not differ among age and sex ($p>0.05$). CIMT measurements obtained from both left and right carotis artery, all of the mean, minimum and maximum scale assesements showed CIMT thickens in passive smokers compare to non-smokers and similar relation found between smokers to other groups ($p<0.001$). Arterial stiffness parameters also increases among groups ($p<0.001$). In passive smoking group, children have statistically significant thicker right mean, left minimum, mean and maximum CIMT if the both parents and siblings smokes compare with just one smoker in the house ($p<0.001$). These results indicate ,even in the early ages, smoking is a major risk factor for subclinical atherosclerosis and passive smoking is as vital as first hand smoking.

Key Words: Smoking, Atherosclerosis, Carotis Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness

Supported by : ESOGU Scientific Research Projects Committee

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELEK VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sigara	3
2.1.1. Dünyada Sigara Alışkanlığı	4
2.1.2. Türkiye’de Sigara Alışkanlığı	5
2.1.3. Sigaraya Bağlı Morbidite ve Mortalite	5
2.1.4. Adölesanlarda Sigara Alışkanlığı ve Nedenleri	6
2.1.5. Pasif İçicilik	7
2.1.6. Sigara Maruziyetinin Sayısal Ölçümü: Kotinin	8
2.1.7. Sigara ve Ateroskleroz	9
2.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı	10
2.2.1. Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü	11
2.2.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Ateroskleroz	11
2.3. Arter Duvar Sertliği	15
2.3.1. Arter Duvar Sertliğini Saptamada Kullanılan Yöntemler	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Olgular	18
3.2. Boy ve Ağırlık Ölçümü	19
3.3. Kan Basıncı Ölçümü	19
3.4. Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması	20
3.5. Kan ve İdrar Örneklerinin Test Edilmesi	20
3.6. Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü	21

	Sayfa
3.7. Arter Duvar Sertliği Ölçümü	21
3.8. İstatistiksel Analiz	22
4.BULGULAR	23
5.TARTIŞMA	30
6.SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADS	Arter Duvar Sertliği
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	High Density Lipoprotein
KİMK	Karotis İntima-Media Kalınlığı
LDL	Low Density Lipoprotein
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Dünyada sigara kullanımı prevalansı	4
2.2. B mod ultrason ile karotis intima-media kalınlığı	11
2.3. Framingham Risk Skorlaması	14

TABLULAR

	Sayfa
2.1. DSÖ verilerine göre dünyada sigaraya bağlı ölümler	5
2.2. DALY skoru	6
4.1. Grupların antropometrik ve klinik özellikleri	23
4.2. Ekokardiyografik bulgular	24
4.3. Grupların sistolik ve diyastolik kan basıncı özellikleri	24
4.4. Karotis intima-media kalınlıklarının değerlendirilmesi	25
4.5. Arter duvar sertliği değişkenlerinin değerlendirilmesi	25
4.6. KİMK ve ADS değişkenlerinin yaşa göre değerlendirilmesi	26
4.7. Karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi	27
4.8. Günlük sigara tüketimine göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin karşılaştırılması	28
4.9. Pasif içiciler arasında evdeki diğer bireylerin sigara tüketimine göre KİMK ve ADS değişkenlerinin karşılaştırılması	29
4.10. Kotinin düzeylerine göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin korelasyonları	29

1. GİRİŞ

Her yıl, tüm dünyada, sigara kullanımına bağlı morbidite ve mortalite, alınan önlemlere rağmen, giderek artmaktadır. Sigaranın zararlı etkileri, kaç yaşında başlandığı, toplamda ve günde kaç adet içildiği, sigaranın içeriği ve filtre yapısı, solunan duman miktarı gibi faktörlere bağlıdır (1-3).

Amerika'da sigaraya başlamanın ortalama yaşı 12 olup bu çocuklar 14 yaşında devamlı içiciler haline gelmekte ve bunların %90 'ı sigara alışkanlığını erişkin döneme taşımaktadır (4). Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda ortalama başlangıç yaşı 11-18 arasında değişmekte olup 15 yaş üstü sigara kullanımı %35 olarak saptanmıştır (5,6).

Tüm dünyada kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin %11'i sigarayla ilişkilidir (7). Sigaranın neden olduğu bilinen birçok hastalık tanımlanmıştır; kanser, iskemik kalp hastalığı, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı en çok görülenlerdir (8).

Çocuklarda sigara kullanımının yanında, çevresel sigara maruziyeti ve annenin gebelikte sigara kullanımı da önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır (9-11). Amerika'da 12 yaş altındaki çocukların %43 'ü evde en az 1 kişiden kaynaklı sigaraya maruz kalmaktadır (12). Pasif sigara içiciliği, sigara kullanımına benzer şekilde; obstrüktif uyku apnesi, C vitamin eksikliği, uyku problemleri, laringospazm, HDL kolesterol düşüklüğü, ani bebek ölümü sendromu, bronşiyolit, orta kulak iltihabı, pnömoni, persistan hışıltı ve astım etiyolojisinde önemli bir yere sahiptir (13,14).

Kalp ve damar hastalıkları açısından risk faktörü olarak sigara akut ve kronik miyokard değişikliklerine yol açar. Akut olarak sigara oksijen ihtiyacını arttırarak veya oksijen sunumunu azaltarak miyokard iskemisine yol açar. Bu değişikliklerin koroner arter spazmı ve/veya trombosit *agregasyonu ve adhezyonu* ile meydana geldiği düşünülmektedir. Ayrıca sigara özellikle *ventriküler fibrilasyon* olmak üzere ritim bozukluklarının eşliğini azaltarak ani ölüme yol açabilir. Kronik olarak, sigara içimi muhtemelen tekrarlayan endotel hasarıyla, koroner ateroskleroza; düz kas *proliferasyonunu* stimule ederek platelet *agregasyonu ve adhezyonunun* artmasına; LDL kolesterolü artırıp, HDL kolesterolü azalmasına neden olur (15-18).

Ateroskleroz dünya çapında tüm ölüm sebeplerinin ilk iki sırasını oluşturan koroner arter hastalığı ve inmenin patofizyolojik işaretidir ve yıllar boyunca klinik bir bulgu vermeden sessizce ilerlemektedir. Son zamanlarda ateroskleroza erken dönemde göstererek çocukluk çağında alınacak önlemlerle ileride oluşabilecek kalp ve damar hastalıklarını önleme konusu üzerinde durulmaktadır. Koruyucu önlemler yaşamın erken dönemlerinde endotel disfonksiyonu ya da ilk histolojik değişiklikler oluşmadan alınmalıdır (19,20).

Kalp ve damar hastalıklarının risk faktörlerinin belirlenmesi, subklinik aterosklerozun tespit edilip önlem alınması açısından 90 'lı yılların başından itibaren karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve arter duvar sertliği (ADS) birer belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (21,22). Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir (23). Dolayısıyla intima kalınlığının artışı ve damar sertliğiyle birlikte kompliyansın azalması global aterosklerozun riskini göstermekte o da kalp krizi ve inme için uyarıcı niteliği taşımaktadır (23).

Sigara kullanımı ve pasif içicilik, kalp ve damar hastalıklarının en önemli önlenilebilir sebeplerindendir. Hastalıklar açığa çıkmadan yıllar önce kalp ve damarlarda değişimler başlamaktadır. Dünyada bu konudaki çalışmalara son yıllarda giderek önem verilmeye başlanmıştır. Ülkemizde subklinik aterosklerozun belirlenmesiyle ilgili tanımlayıcı, diyabet, hiperlipidemi, obezite gibi sınırlı gruplarda çalışmalar olmasına rağmen; çocuk yaş grubunda, geniş örneklem ile sigara kullanımı ve pasif içiciliğin subklinik ateroskleroz üzerine olan etkileriyle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Dünyada çocuklarda sigara maruziyetiyle subklinik ateroskleroz ilişkisi üzerine çalışmalar bulunmasına rağmen, hem aktif sigara içenler, hem de pasif içicileri ayrı ayrı değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada, aktif sigara kullanan ve pasif içici olan, pediatrik yaş grubundaki katılımcılarda subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tütün ürünlerini, tamamen ya da bir kısmında pişmemiş tütün yaprağı bulunan; yakarak dumanını çekme, çiğneme, emme ve ya buruna çekme şeklinde kullanılan ürünler olarak tanımlamıştır. Tütün ürünleri içerisinde yüksek derecede bağımlılığa neden olan nikotin bulunmaktadır (1).

Sigara dumanı çoğu toksik, karsinojenik ve mutajenik olduğu bilinen 4.000 'den fazla kimyasal madde içermektedir (2). Sigara içicileri nikotin bağımlılığı nedeniyle sigara içme arzusu duyar ancak zararın büyük kısmı yanan tütünden çıkan katran ve gazlardaki bu diğer kimyasal maddelerden kaynaklanır. Bazı maddeler aşağıda sıralanmıştır.

- Amonyak
- Aseton
- Arsenik
- Asetik Asit
- Benzen
- Bütan
- Fenol
- Karbonmonoksit
- Kadmiyum
- Siyanür
- DDT
- Ethyl Furoate
- Kurşun
- Formaldehid
- Methoprene
- Megastigmatrienone
- Metanol
- Maltitol
- Naftalin

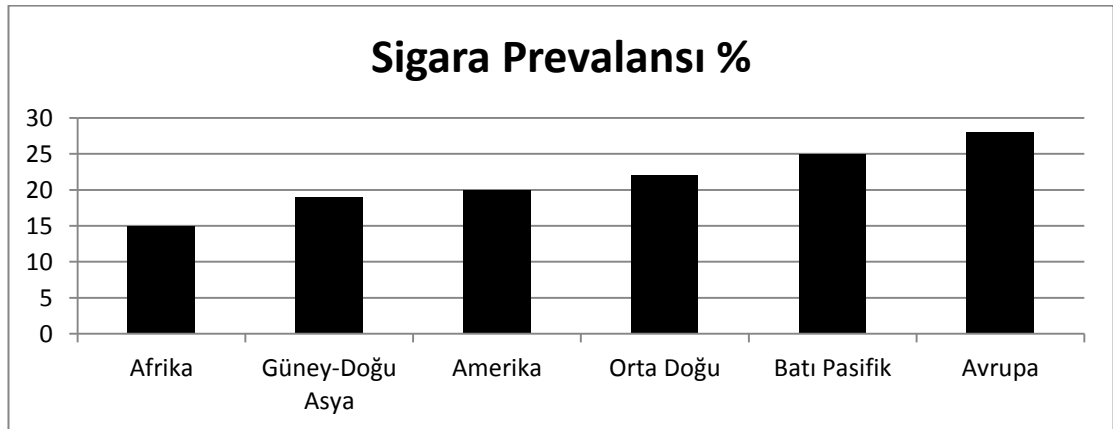
- Metil isocyanate
- Polonyum
- Toluene

Sigaranın zararlı etkileri, kaç yaşında başlandığına, günde kaç adet içildiğine, sigaranın içeriği ve filtre yapısına, sigara dumanının ne kadarının inhale edildiğine bağlı olarak değişmektedir (3).

2.1.1. Dünyada Sigara Alışkanlığı

Tüm dünyada sigara kullanım oranlarına bakıldığında %84 tüketimin az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu görülmektedir (3). Avrupa sigara kullanımında diğer bölgeler ele alındığında ilk sırada yer almaktadır (%28). Avrupa'yı sırasıyla Batı Pasifik ve Orta Doğu ülkeleri takip etmektedir. Afrika %15 ile sigara kullanımının en az olduğu bölgedir (3). Avrupa'da erkeklerin %41 'i, kadınların ise %22 'si sigara kullanmaktadır. Kadınlarda sigara kullanımı Afrika, Asya ve Orta Doğu'da %3-5 aralığındadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadınların sigara kullanımının arttığı hatta İsveç ve Norveç'te erkekleri geçtiği gösterilmiştir (4).

Resimlerle tütün ürünlerinin zararlarının gösterilmesi, tütün şirketlerine uygulanan reklam ve sponsorluk yasakları, vergilerin artırılması gibi önlemler sigaranın bırakılmasında etkinliği kanıtlanmış önlemlerdir öyle ki vergilerdeki %10' luk bir artış sigara kullanımında gelişmiş ülkelerde %4, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde %5' lik bir azalmaya neden olmaktadır (4).



Şekil 2.1. Dünyada sigara kullanımı prevalansı (3)

2.1.2. Türkiye’de Sigara Alışkanlığı

Ülkemizde de sigara kullanımı alışkanlığı giderek artmaktadır. 2013 verilerine göre yetişkin erkeklerin %39.2’ si, kadınların ise %13.7’ si, çocukluk çağında ise erkeklerin %10.2’ si, kızların ise %5.3’ ü her gün sigara kullanıyor. 252000 çocuk ve 14 milyon erişkin her gün sigara kullanmaktadır (5).

Ülkemizdeki tüm ölümlerin erkeklerde %30.8 ‘i, kadınlarda ise %12 ‘si sigara maruziyetine bağlı olarak meydana gelmektedir (5).

Ucar ve ark.nın 7-18 yaş arası 4026 çocukta yaptığı çalışmada, erkeklerin %11.4’ü; kadınların %3.8’i aktif sigara içicisi olarak saptanmıştır (6).

2.1.3. Sigaraya Bağlı Mortalite ve Morbidite

Sigara her yıl 6 milyon ölüme neden olmaktadır ve bu HIV/AIDS, tüberküloz ve malaryanın toplamından fazladır. Önlem alınmadığı takdirde bu rakamın 2030 yılında 8 milyona ulaşması öngörülmektedir (3). Avrupa’da sigara kullanımı her yıl 700000 ölüme neden olurken tek başına önlenebilir ölüm sebeplerinin ilk sırasında yer almaktadır (4). Türkiye’de her yıl ortalama 83100 kişi sigara kullanımına bağlı hastalıklardan ölmektedir 2010 verilerine göre erkek ölümlerinin %30.8 ‘i, kadın ölümlerinin %12’ si sigara kullanımına bağlı olarak gerçekleşmekte ve bu gelişmekte olan ülkelerinin ortalamasının üzerinde yer almaktadır (5,6).

Tablo 2.1. DSÖ verilerine göre dünyada sigaraya bağlı ölümler (3)

DSÖ Bölgeleri	Sigara Bağlı Ölümler (%)
Avrupa	16
Amerika	16
Batı Pasifik	13
Güney-Doğu Asya	10
Orta Doğu	7
Afrika	3

Sigara kullanımı ve pasif içicilik, neden oldukları hastalıklarla erken ölümlere neden olmaktadır. DALY skorlaması, bir durumun neden olduğu kısıtlılıkları ölçmekte kullanılmaktadır. Hastalıkların, erken ölümlerin ve iş gücü kayıplarının

insan hayatında ne kadar sene kaybına neden olduğunu ölçmektedir. DALY skoru mortalite ve morbiditeyi bir arada değerlendirme imkanı sunmaktadır. Sigara kullanımı DALY skorlarına bakıldığında 1990 'da 5. sıradayken 2005 'te 3. sırada, 2015 itibariyle ise 2. sırada yer almaktadır (7).

Tablo 2.2. DALY skoru (7).

1990	2005	2015
Yetersiz Beslenme	Hipertansiyon	Hipertansiyon
Kirli Su Kaynakları	Yetersiz Beslenme	Sigara
Hipertansiyon	Sigara	İnsülin Direnci
Hava Kirliliği	İnsülin Direnci	VKİ Yüksekliği
Sigara	Şüpheli Cinsel İlişki	Yetersiz Beslenme
Çevre Kirliliği	Çevre Kirliliği	Çevre Kirliliği
Sağlıksız Çevre	Hava Kirliliği	Kolesterol Yüksekliği
Yetersiz Emzirme	VKİ Yüksekliği	Hava Kirliliği
El Yıkamama	Kirli Su Kaynakları	Alkol Kullanımı
İnsülin Direnci	Alkol Kullanımı	Yüksek Sodyum
Alkol Kullanımı	Kolesterol Yüksekliği	Yetersiz Tam Tahıl
Kolesterol Yüksekliği	Yüksek Sodyum	Şüpheli Cinsel İlişki
VKİ Yüksekliği	Yetersiz Tam Tahıl	Yetersiz Meyve
Yüksek Sodyum	Yetersiz Meyve	Kirli Su Kaynakları
Yetersiz Tam Tahıl	Sağlıksız Çevre	Düşük GFH
Yetersiz Meyve	El Yıkamama	Demir Eksikliği
Demir Eksikliği	Demir Eksikliği	Yetersiz Tohum
Pasif İçicilik	Yetersiz Emzirme	El Yıkamama
A vitamin Eksikliği	Düşük GFH	Sağlıksız Çevre
Şüpheli Cinsel İlişki	Yetersiz Tohum	Yetersiz Sebze
Düşük GFH	Yetersiz Sebze	Yetersiz Fizik Aktivite
Yetersiz Sebze	Pasif İçicilik	Yetersiz Emzirme
Yetersiz Tohum	Yetersiz Fizik Aktivite	Yetersiz Omega-3
Yetersiz Fizik Aktivite	Yetersiz Omega-3	Uyuşturucu Kullanımı
Yetersiz Omega-3	Uyuşturucu Kullanımı	Pasif İçicilik

2.1.4. Adölesanlarda Sigara Alışkanlığı ve Nedenleri

Sigaraya bağlı mortalite ve morbidite her ne kadar genç nüfusta sık karşılaşılsa da, sigara kullanımı genellikle adölesan çağda başlamakta ve erişkin döneme aktarılmaktadır. Avrupa'da gençler arasında sigara kullanımı %30 oranındadır. Amerika ve Kanada'da erişkinler arasında prevalans düşse de gençler arasında önemli bir düşüş yaşanmamıştır. Sigara kullananların %90 'ı 18 yaşından

önce başlamaktadır. Ailenin ya da bakıcının sigara kullanması çocukluk çağında sigaraya başlama ve bağımlılığın en önemli nedenlerinden biridir (7).

Sigaraya başlamada sosyal ve kişisel özellikler önem kazanmaktadır. Sosyal olarak en önemli etken akranların davranışlarından etkilenmedir. Bir diğer önemli sosyal etken ise yaşadığı çevreye, ülkeye ve insanlara karşı düşmanca duygular beslemektir. Kişisel olarak ise sigara kullanımına karşı en koruyucu saptanan durum akademik başarıdır. Ders başarısı kötü, okul disiplini düşük ve devamsızlığı olan gençlerde sigara kullanımı artmaktadır. Kişisel faktörler arasında yaşam kalitesinin düşüklüğü ve gelecek kaygısı da önemli risk oluşturmaktadır. Macaristan, Polonya gibi post-sosyalist ve Türkiye gibi ebeveyn kontrolünün sıkı olduğu ülkelerde gençlerde sigara kullanımı Amerika ve diğer Avrupa ülkelerine göre daha azdır (7,8).

2.1.5. Pasif İçicilik

Aktif sigara içiciliği kadar, pasif sigara içiciliği de zararlıdır. Amerika'da çocukların %15-18 'i evde pasif içici durumundadır. Pasif içicilikte güvenli aralık bulunmamaktadır. Dar gelirli ailelerde pasif sigara içiciliği oranları daha da artmaktadır. Vakitlerinin büyük çoğunluğunu evde ve kapalı ortamlarda geçiren çocuklar ve yaşlı insanlar pasif içicilikten daha çok etkilenmektedir. Apartmanlarda tek bir kişinin sigara içmesi, tüm apartmanda pasif içiciliğe neden olmaktadır (9-12).

Ev başlıca kaynak olmakla birlikte, okul, hastane, lokanta, toplu taşıma, ofis gibi kapalı ve kalabalık ortamlar pasif içicilik için en riskli yerlerdir. Son zamanlarda sigara içildikten sonra çevreye sinen sigaraya maruz kalmak üçüncül içicilik olarak tanımlanmaktadır. Üçüncül içicilikten en çok kontamine yerlerde dolaşan, oynayan ve yüzeylere yakın nefes alan çocuklar etkilenmektedir. Balkonda, kapının dışında, yalnızca tek bir odada sigara içmenin pasif içiciliği engellemediği gösterilmiştir. Ev içi sigara yasağı uygulayan ailelerde sigara maruziyetinin en önemli göstergelerinden olan kotinin değerlerinde yasak öncesi döneme göre anlamlı azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca ev içi sigara yasağı adölesanların sigaraya başlama oranlarında da düşüşe neden olmaktadır (13,14).

Pasif içiciliğin her sene 379.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Pasif içicilik hayatın her aşamasına etki etmektedir. Fetal maruziyet erken doğumlara ve çeşitli konjenital hastalıklara, süt çocukluğu döneminde ani bebek ölümü

sendromuna, çocukluk çağında solunumsal hastalıklara, orta yaşlarda kalp ve damar hastalıklarına ve ileriki dönemlerde akciğer başta olmak üzere kanserlere neden olmaktadır. Dünya sağlık örgütü pasif içiciliğin, sigara kullanımında olduğu gibi; çocuklarda düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, ani bebek ölümü sendromu, davranışsal bozukluklar, pnömoni, astım, bronşit, otitis media ve RSV enfeksiyonlarına yol açtığını bildirmektedir (10-15)

2.1.6. Sigara Maruziyetinin Sayısal Ölçümü: Kotinin

Sigara kullanımı prevalansı ile ilgili çalışmalar anket yoluyla yapılmakta ve özellikle adölesan çağda sigara kullanımı sosyal nedenlerle saklanıp düşük çıkmaktadır. Sigara dumanında, bağımlılığa neden olan nikotin maddesinin %70'i, karaciğerde bulunan CYP2A6 enzimiyle inaktif bir metabolit olan kotinine parçalanmaktadır. Kotinin sigara kullanımı ve pasif sigara maruziyetini sayısal olarak belirleme de kullanılmaktadır. Kotinin saç, serum, tükürük ve gaitada çalışılabilmekte fakat duyarlılık ve özgüllüğü idrar kadar yüksek olmamaktadır. İdrar kotinini sigaradaki nikotinin vücutta metabolize olduktan sonra açığa çıkan anahtar metabolitidir. 50 ml kadar taze alınmış idrarın 1-7 °C'de transport edilip en az -30°C'de saklanması gerekmektedir. İdrar kotinin düzeyi son 2 gün içerisinde sigara dumanına maruziyeti göstermektedir. Kotininin yarılanma ömrü 19 saattir dolayısıyla haftada , ayda 1 sigara içen ya da maruz kalan bireylerde sağlıklı sonuçlar vermemektedir. Saç örnekleri daha uzun süreli sigara dumanına maruziyeti gösterebilmekte fakat örneklerin toplanmasının invaziv olması ve seçilen saç bölgesine göre değişim gösterebilmesi nedeniyle tercih edilmemektedir (16,17).

Kotinin düzeyleri uygulanan biyokimyasal yöntemle göre değişiklik gösterebilmektedir. İmmunassay yöntemiyle çalışılan kotinin çapraz reaksiyonlar nedeniyle kromatografi ve kütle spektrometrik metot ile çalışılana göre daha yüksek çıkabilmektedir. Süt çocukluğu ve yenidoğan döneminde, vücut yüzeyi düşük, ventilasyon hızlı olduğu için aynı miktarda sigara dumanına maruz kaldığı erişkine göre kotinin düzeyleri yüksek çıkabilmektedir (17).

2.1.7. Sigara ve Ateroskleroz

Sigara kullanımı ve pasif sigara maruziyeti birçok yolla kalp ve damar hastalıklarına yol açmaktadır. Bunlardan ilk olarak gösterilene trombosit agregasyonu ve adhezyonudur. Aktive olan trombositler trombüs riskini artırmakta ve arter duvarına hasar vererek ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlamaktadır (18).

Endotel, damar iç yüzünün kan ile temas eden ilk tabakasıdır. Damarın bütünlüğünü, tonusunu ve inflamatuvar süreçleri kontrol eder. Hemodinamik değişiklikler ve asetilkolin ile nitrik oksit salgılar bu da vazodilatasyona neden olur. Epinefrine cevap olarak da endotelin salgılayarak vazokonstriksiyon yapar. Endotel hasarıyla birlikte vazokonstriksiyon, proenflamatuvar ve protrombotik süreçler devreye girer. Sonuç olarak oluşan aterosklerotik plak ve trombüs kalp ve damar hastalıklarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde ve pasif içicilerde endotel nitrik oksit düzeyleri içmeyenlere göre düşük olmakta ve bu da vazodilatasyonu engellemektedir. Sigara ayrıca aktin filamanlarının yapısını bozup endotel hücrelerinin bütünlüğünü bozarak endotele direkt olarak zarar da verebilmektedir. Ayrıca nitrik oksitin azalması süperoksit radikallerinin artışıyla birlikte endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Oluşan oksidatif stresi azaltmaya yönelik salgılanan C vitamini gibi antioksidanların da hem düzensiz beslenme hem de sigaranın C vitamini metabolizması üzerine yaptığı olumsuz etkiler nedeniyle sigara kullanan ve pasif içici olanlarda düzeyleri düşmektedir. (18)

Sigara kullanımı ve pasif içicilik vazodilatasyonu ve endotel fonksiyonlarını bozduğu gibi arter sertliğini de artırmaktadır. Arter sertliğiyle yakından ilişkili arteriyel dalga refleksiyonun ölçümü olan augmentasyon indeksi, 1 saatlik bir sigara maruziyeti sonrasında dahi %15.7 oranında artmaktadır. 15 dakika içerisinde artış başlamakta ve 30. Dakikada tamamlanıp sabit bir düzeyde kalmaktadır. Arter sertliğinde oluşan bu değişiklikler klinik ortaya çıkmadan önce meydana gelmektedir. Pasif sigara içiciliğinde 1 saat içerisinde meydana gelen bu değişiklik hiç sigaraya maruz kalmamış bireyin tek bir sigara içmesinden daha fazla etkiye sahiptir (18).

HDL-kolesterol aterosklerozun öncüleri olarak kabul edilen sabunsu hücre oluşumunu engelleyip, endotel fonksiyonlarını tamir ederek devamlılığını sağlayıp, LDL-kolesterol'ün oksidatif etkilerini engelleyerek ateroskleroz oluşumunu

yavaşlatmaktadır. Sigara kullanımı ve pasif içicilik HDL düzeylerini düşürerek ateroskleroz oluşumunu hızlandırmaktadır (18).

Aterosklerozun önemli nedenlerinden biri de inflamasyondur. Sigara kullananlarda ve pasif içicilerde inflamasyon göstergeleri ve proinflamatuvar sitokinler yapılan tüm çalışmalarda anlamlı ya da anlamsız da olsa yüksek saptanmıştır. Ayrıca sigaraya bağlı oluşan bronşit, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve üriner sistem enfeksiyonları gibi kronik enfeksiyon durumları da kalp ve damar hastalığı riskini artırmaktadır (18).

Sigara kullanımı ve pasif içicilik, oluşan aterosklerozun ilerlemesinde de önemli etkilere sahiptir. Aterosklerozun en önemli göstergelerinden biri olan karotis intima-media kalınlığı sigara maruziyetiyle birlikte belirgin oranda artmakta ve aterosklerotik plak üzerinde LDL birikimi sigara kullanımı ve pasif içicilikle birlikte önemli artış göstermektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda oluşan iskemi alanının sigara dumanına maruz bırakılan deneklerde yaklaşık 2 kat daha hızlı genişlediği gösterilmiştir (18).

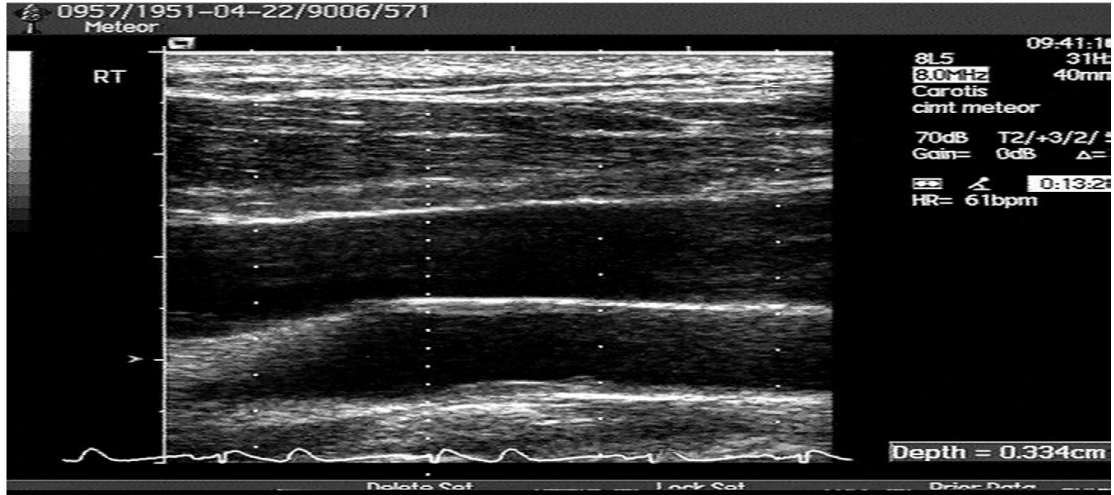
Kalp hızı değişkenliği, iki kalp atımı arasındaki hız farkı, EKG'de R-R mesafeleri arasındaki değişim, ventriküler aritmiler ve kardiyak nedenli ölümlere eğilimi gösteren önemli bir bulgudur. Sigara kullanan ve pasif içici insanlarda yapılan çalışmalarda kalp hızı değişkenliği kalp yetmezliği olan ve kalp krizi geçiren insanlarla neredeyse eşit olarak saptanmıştır (18).

İnsülin direnci ateroskleroz oluşumunda önemli bir diğer etkidir. Yapılan çalışmalarda, özellikle kadınlarda, sigaranın adrenalin benzeri etkiyle lipolizi hızlandırıp, kanda serbest yağ asitlerini arttırarak insülin direncinde diğer değişkenlerden bağımsız olarak artışa neden olduğu gösterilmiştir (18).

2.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı

Karotis intima-media kalınlığı, kalp ve damar sistemi araştırmalarında 20 seneye yakındır kullanılmaktadır. Karotis intima-media kalınlığı arter duvarının 2 paralel ekojenik çizginin bir hipoekoik boşlukla ayrıldığı karakteristik B mod görüntüsüdür. Çizgiler arasındaki mesafe intima-media kalınlığı olarak ifade edilir. (19). Karotis intima-media kalınlığı ölçümü, arter duvarındaki prelinik değişimleri

direk, noninvaziv, histolojiyle iyi bir korrelasyon halinde, tekrar ve takip edilebilir şekilde gösterebilmektedir (20-22).



Şekil 2.2. B mod ultrason ile karotis intima-media kalınlığı

2.2.1. Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü

Karotis intima-media kalınlığı ölçüm tekniğini standardize etmek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bir protokol yayımlanmıştır (23). Karotis intima-media kalınlığı ölçümü tam longitudinal planda ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü zaman, görüntünün olabildiğince büyütülmesi sonrası yapılmaktadır. Uygulama için en az 7 megahertz (MHz) frekansı olan lineer prob kullanılması önerilmektedir. Karotis intima-media kalınlığı ölçümü sadece ana karotis arterin 1 cm'lik distal arka bölümünden yapılabilirken; ana karotis arter, internal karotis arter ve karotis dallanmasının her iki tarafta, 5 farklı açıdan, hem uzak hem yakın ölçümleri ile toplam 60 farklı görüntü halinde de yapılabilir. En çok kullanılan yöntem ise sağ ve sol ana karotis arterlerin uzak duvarından yapılan minimum, maksimum ve ortalama halinde alınan değerlerdir. Yapılan çalışmalarda eğer tek bir ölçüm alınacaksa yakın duvardan alınan ölçümler faydalı olsa da, uzak duvardan yapılanların daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (23).

2.2.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Ateroskleroz

Amerikan kalp birliği (AHA) 2020 strateji planlarında ideal kalp ve damar sağlığını tanımlayarak alınabilecek önlemleri belirtmiştir. İdeal bir kalp ve damar

sağlığı için; açlık kan şekeri, kan basıncı ve kolesterol değerleri, sigara kullanımı, diyet, fiziksel aktivite ve vücut kitle indeksinin optimal olması gerekmektedir (24).

Sigara kullanımı, obezite, fiziksel aktivite azlığı, aşırı alkol tüketimi ve kötü beslenme alışkanlığı ateroskleroza neden olan en önemli önlenilebilir sebeplerdir. Adölesan dönemde bu önlenilebilir nedenlerin hepsi konusunda önlem alanlar genel popülasyonun sadece %5'ini oluşturmaktadır. Dolayısıyla yetişkin dönemde alınan önlemlere rağmen kalp ve damar hastalıklarının başlangıcına etki edilememektedir (25). Çocukluk çağında kalp ve damar hastalıklarının oluşması ve bunlara bağlı ölümler çok nadirdir. Dolayısıyla kalp ve damar hastalıklarının gösterilmesi oldukça zordur (26). Aterosklerozun öncü histolojik değişikliği, intima tabakasında sabunsu hücrelerin bir araya gelerek oluşturduğu yağlı çizgilenmedir. Çocuklarda yapılan otopsi serilerinde, bu yağlı çizgilenme değişikliği 3 yaşından sonra neredeyse tüm çocukların aortalarında görülmektedir. Dolayısıyla kalp ve damar hastalıkları klinik olarak bulgu vermese de yaşamın ilk yıllarında oluşmaya başlamaktadır (27).

Yapılan birçok çalışmada kalp ve damar hastalığı riski ve karotis intima-media kalınlığı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Karotis intima-media kalınlığı artışı direkt olarak miyokard enfarktüsü ve inme göstergesi değildir. Karotis intima-media kalınlığı ölçümlerindeki değişim, aterosklerozun zamanla nasıl ilerlediği yansıtmaktadır (27). Çocukluk çağında 9 yaş ve sonrasında yapılan ölçümlerin risk analizi açısından korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yaşa bağlı olarak fizyolojik bir artış gösterdiği (0.01-0.02 mm/yıl) fakat cinsiyete göre değişmediği gösterilmiştir (28).

Tip 1 diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve obezitesi olan çocuklarda karotis intima-media kalınlığı artışı gösterilmiştir (29).

Tüm dünyada sigara kullanımı azalmakla birlikte en çok sigara kullanılan yaş aralığı 20-40 yaşları yani ebeveyn olunan yaşlardır. Sigara kullanımının erişkinlerde yapılan çalışmalarda karotis intima-media kalınlığını artırdığı gösterilmiştir. Bu durumun oluşturduğu pasif sigara içiciliği çocukların vasküler yapısını olumsuz etkilemektedir. Pasif içiciliğin endotel fonksiyonunu bozduğu, arter sertliğini ve karotis intima-media kalınlığını artırdığı bilinmektedir (30). Yapılan son çalışmalar ve otopsi serileri gebelikte sigara kullanımının, fetüsün arterlerinde histolojik

değişikliklere yol açtığı ve ileriki dönemlerde kalp ve damar hastalığı riskinin arttığını göstermeye başlamıştır (30).

Karotis intima-media kalınlığı ölçümlerinin önceden kullanılan Framingham ya da Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi gibi risk analizlerine katkısı konusunda henüz bir rehber bulunmamaktadır. Amerikan Kalp Birliği, metabolik sendromu olan ve ailesinde erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü olan kişilerin subklinik ateroskleroz açısından taranmasını önermektedir. Yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL-kolesterol, sistolik kan basıncı, diyabet varlığı ve sigara kullanımı göz önünde bulundurularak yapılan Framingham risk skoru (Şekil 2.3.) %6-%20 arasında olan, beraberinde koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, abdominal aort anevrizması olmayan kişilerde koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesi için karotis intima-media kalınlığının ölçülmesini önermektedir (31-34).

Lorenz ve ark. (35) yapmış oldukları meta-analizde, karotis intima-media kalınlığındaki her 0.1 mm'lik artış ile miyokard enfarktüsü geçirme riski %10'dan %15'e, iskemik serebrovasküler olay geçirme riski ise %13'ten %18'e yükselmektedir. Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde miyokard infarktüsü riskinin 1.25 kat arttığı gösterilmiştir.

Çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışmada Kusters ve ark. (36) Framingham risk skorlamasına göre düşük veya orta risk grubunda olup karotis intima-media kalınlığı artmış hastalarda lipit düşürücü tedavi ile karotis intima-media kalınlığının anlamlı düzeyde azaldığını göstermişlerdir. Karotis intima-media kalınlığı ölçümü ile tedavi stratejilerini değiştirerek vasküler hasarın önlenebileceğini savunmuşlardır.

Whincup PH ve ark. (37) farklı etnik gruptan çocuklarda karotis intima-media kalınlığı ve bu kalınlığı etkileyen parametreleri araştıran bir çalışma yapmışlar. Afrika kökenli çocuklarda karotis intima-media kalınlığı diğer çocuklardan anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Tüm etnik gruplarda karotis intima-media kalınlığı yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncıyla pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlar.

FRAMİNGHAM RİSK SKORLAMASI

1. Basamak

Yaş	Puan
30-34	-1
35-39	0
40-44	1
45-49	2
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6
70-74	7

2. Basamak

LDL Kolesterol (mg/dl)	Puan
<100	-3
100-129	0
130-159	0
160-189	1
190	2

Çok yüksek Yüksek Orta Düşük Çok düşük

3. Basamak

HDL Kolesterol (mg/dl)	Puan
<35	2
35-44	1
45-49	0
50-59	0
60	-1

Çok yüksek Yüksek Orta Düşük Çok düşük

7. Basamak (1-6. basamakların toplamı)

Puanların toplanması	
Yaş	_____
LDL Kolesterol	_____
HDL Kolesterol	_____
Kan Basıncı	_____
Diyabet	_____
Sigara	_____
Toplam Puan	_____

5. Basamak

Diyabet	Puan
Hayır	0
Evet	2

4. Basamak

Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)				
	<80	80-84	85-89	90-99	100
<120	0 puan	0 puan	0 puan	0 puan	0 puan
120-129	0 puan	0 puan	0 puan	0 puan	0 puan
130-139	0 puan	0 puan	1 puan	1 puan	1 puan
140-159	0 puan	0 puan	1 puan	2 puan	2 puan
160	0 puan	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan

Not: Sistolik ve diyastolik kan basıncı farklı puanlara karşılık geldiğinde, yüksek olan puanı kullanınız.

6. Basamak

Sigara	Puan
Hayır	0
Evet	2

8. Basamak

Toplam puan	10 yıllık KKH riski
-3	%1
-2	%2
-1	%2
0	%3
1	%4
2	%4
3	%6
4	%7
5	%9
6	%11
7	%14
8	%18
9	%22
10	%27
11	%33
12	%40
13	%47
14	%56

9. Basamak (aynı yaşta erkeklerle karşılaştırma)

Yaş	Ortalama 10 yıllık KKH riski	Düşük ⁵ 10 yıllık KKH riski
30 - 34	%3	%2
35 - 39	%5	%3
40 - 44	%7	%4
45 - 49	%11	%4
50 - 54	%14	%6
55 - 59	%16	%7
60 - 64	%21	%9
65 - 69	%25	%11
70 - 74	%30	%14

⁵Düşük risk, sigara içmeyen, diyabeti bulunmayan ve düşük LDL kolesterolü ve orta düzeyde HDL kolesterolü olan aynı yaşta bir erkek için hesaplanmış risktir.

* Framingham Kalp Çalışmasına Massachusetts'in (ABD) Framingham kasabasından 30-62 yaşları arasındaki 5200 kişi katılmıştır. Hastalar, araştırmacılara uzun bir dönem içinde kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunan yaygın faktörler ve özellikleri belirlemeye yardımcı olmak amacıyla 1948 yılından beri takip edilmektedir.

Şekil 2.3. Framingham Risk Skorlaması (34)

2.3. Arter Duvar Sertliği

Arter duvar sertliği, kalp ve damar sistemi açısından önemli, çocukluk çağından itibaren değişiklik gösterebilen bir belirteçtir (38). Arter duvar sertliği, damar duvarının basınç değişikliklerine göre gevşeme ve eski haline dönebilme özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Arter duvar sertliği olarak kullanılan bu terim yerine arteryel kompliyans, distensibilite ya da elastibilite terimleri de kullanılabilir. Arter duvar sertliği ölçümü ile daha klinik bulgular gelişmeden, ileride gelişebilecek ateroskleroz riski veya mevcut aterosklerozun ilerleme derecesi tahmin edilebilir. Arteryel damarlarda basınç ve damar çapı arasındaki ilişki doğrusal olmadığı için, herhangi bir basınç değerindeki damarın esneme derecesi elastisiteyi, tam tersi ise sertliği yansıtır. Elastisite ve sertlik, her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları kompliyans ve distensibilitedir (39).

Kompliyans; kan basıncındaki yükselmeye yanıt olarak damarın hacmini artırabilme yeteneğidir. Kompliyans arter sertliğinin tersidir. Elastik arterlerin kompliyansı fazla, sert arterlerin düşüktür. Kompliyans arterin genişleyebilme yeteneğini, distensibilite ise arter duvarının gerilebilirliğini ifade etmektedir. Arteryel ap ve aynı bölgedeki basınç değişikliklerinin ölçümü doğrudan arter duvar sertliğinin ölçümüne izin vermektedir. Distal müsküler arterlerle proksimal elastik aort damarı karşılaştırıldığında sertlik farklıdır (40).

Arter sertliği, santral nabız basıncının artışına, sol ventrikül hipertrofisine ve koroner arter perfüzyon basıncının azalmasına neden olmaktadır. Sol ventrikülün sistolde kasılmasıyla birlikte bir basınç oluşurken, kanın damar ağından akışına bağlı olarak kalbe doğru yansıyan bir basınç da oluşmaktadır. Sağlıklı damarlarda bu yansıyan basınç diyastol sırasında kanın koroner arterlere doluşunu sağlamaktadır. Arter duvar sertliği nabız dalga hızının artışına dolayısıyla yansıyan basıncın erken geri dönmesine neden olmaktadır. Bu erken dönüş myokardiyumun yetersiz beslenmesine ve santral basıncın artmasına neden olmaktadır. Santral basınç artışının yüzdesi augmentasyon indeksi olarak tanımlanmaktadır (40,41).

Arter duvar sertliğinin, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonun bozulmasına neden olarak kalp ve damar hastalıklarında önemli bir yeri bulunmaktadır. Arter sertliği ana olarak yaş ve kan basıncıyla ilişkili olsa da,

fazla kilolu olmak, vücut yağının santral dağılımı, insülin direnci, dislipidemi, fiziksel aktivitenin az olmasıyla da ilişkilidir (41). Çocuklarda da dislipidemi ve obeziteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Arter sertliği düzenli egzersiz yapan insanlarda daha düşük saptanmıştır (42).

2.3.1. Arteryel Sertliği Saptamada Kullanılan Yöntemler

Arter duvar sertliği değişik tekniklerle ölçülebilmektedir. Nabız basıncı arter duvar sertliğini ölçmede kullanılan en basit ve eski yöntemdir. Sistolik ve diyastolik basınç yaşla birlikte artmaktadır. Diyastolik basıncın 50 yaşından sonra artmaması veya azalması neticesinde ilerleyen yaşla birlikte nabız basıncı artmaktadır. Nabız basıncı arter duvar sertliğini tam olarak yansıtmamaktadır. Nabız dalgasının periferde doğru gittikçe fizyolojik amplifikasyonu nedeniyle periferden (kol veya bacak) ölçülen nabız basıncı santral nabız basıncını yansıtmamaktadır (43).

Arteryel sertliğin ölçümünde kullanılan en basit noninvaziv yöntem nabız dalga hızı ölçümüdür. Nabız dalga hızı; aort ve büyük arterler boyunca ilerleyen basınç dalgasının hızının ölçülmesiyle bulunmaktadır. Bölgesel arter duvar sertliği hakkında bilgi verir. Aort sertliği ana karotis arterden ana femoral artere ilerleyen nabız dalga hızı ile hesaplanır, karotis-femoral nabız dalga hızı adını alır. İki kayıt bölgesi arası yüzey mesafesi (sağ karotis ve sağ femoral arter ölçüm noktaları arasındaki mesafe) hesaplanır. Geçiş süresi iki dalga şekli (sağ karotisten alınan dalga ile sağ femoral arterden alınan dalga) arasındaki süredir. *Nabız dalga hızı = Aradaki metre/ geçiş süresi* formülü ile hesaplanır. Nabız dalga hızı kan basıncı, kalp hızı gibi faktörden etkilenmektedir (43,44).

Arteryel sertliğin ölçümünde kullanılan diğer bir yöntem basınca karşı arterin çapı ve alanındaki değişimlerdir. Sistolde ve diyastolde oluşan damar çapı ve alanındaki değişimlerin değerlendirilmesi o kesitteki arter duvar sertliği hakkında bilgi verir ve lokal arteryel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılır. Arteryel sertliğinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilir. Arteryel sertliğin lokal olarak ölçülmesinin avantajı doğrudan değerlendirilebilmesidir. Arteryel sertliğin ultrasonografik değerlendirilmesi esnasında kan basıncının aynı anda ölçülebilmesi önemli avantajlarından. Kan damarlarının elastik özelliklerini belirtmek için ultrason ölçümlerinin kullanıldığı

pek çok tanımlama mevcuttur. Karotis sertliği lokal nabız basıncının lümen alanında meydana gelen değişime oranı ile tespit edilir. Elastik modülüs diyastolik fazdaki çapın %100 değişimini sağlayacak basınç farkını ifade etmektedir ve *elastik modülüs*: $(SKB-DKB * aort\ diyastolik\ çapı\ (AoD)) / (aort\ sistolik\ çapı\ (AoS) - AoD)$ formülü ile hesaplanmaktadır. Arteryel distensibilite basınçtaki değişikliklere karşın çapta meydana gelen değişiklik olmakla birlikte elastik modülüsün tersidir. *Arteryel distensibilite* $AoS - AoD / (SKB - DKB * AoD)$ formülü ile hesaplanmaktadır. *Aortik sertlik indeksi* $\ln(SK B / DKB) / (AoS - AoD / AoD)$ formülü ile hesaplanmaktadır. Distensibilite basınçla çapta meydana gelen relatif değişikliktir, kompliyans basınçla çapta meydana gelen mutlak değişikliktir (43-45).

Arteryel sertliğin ölçümünde kullanılan diğer bir yöntem arteryel basınç dalga şeklinin değerlendirilmesidir. Arteryel basıncın dalga şekli ventrikül kasılması ile oluşan ileri dalga ile yansıyan dalganın bileşiminden oluşur. Elastik damarlarda nabız dalga hızı düşük olduğundan yansıyan dalga aort köküne diyastolde ulaşır. Arter sertliğinin olduğu durumlarda nabız dalga hızı artar ve yansıyan dalga santral artere daha erken ulaşır, ileri dalga ile birleşerek sistolik kan basıncında artışa yol açar. Her ne kadar aort sertliği kalp ve damar sistemiyle ilgili olayları öngörmede oldukça yararlı bilgiler sağlasa da tedavi altında kalp ve damar sistemiyle ilgili olay gelişimindeki azalmanın sertlik ile ilişkisi kesin olarak ortaya konmamıştır. Yapılan çalışmalar nabız dalga hızında 1 standart sapma artış kalp ve damar hastalıklarında %42-47 arasında artışa neden olmaktadır. Nabız dalga hızı artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiş en önemli değişkenler yaş ve kan basıncıdır. Sigara kullanımı kalp ve damar hastalıklarıyla ilişkili olduğundan arter sertliğine de etki etmektedir. Bu etkinin direkt olarak arter sertliği üzerinde mi yoksa kan basıncı yoluyla dolaylı bir etki mi olduğu net değildir. Nabız dalga hızı ve/veya nabız basıncındaki azalmanın klasik kalp ve damar hastalığı risk faktörlerindeki düzelmeden bağımsız olarak kalp ve damar sistemiyle ilgili olaylarda azalmaya yol açıp açmadığının kesin olarak belirlenmesi gerekmektedir (45-50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda, 2015-2017 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada Eskişehir ilinde 14-17 yaş arası sigara kullanan ve pasif içici olan çocuklarda karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği ölçümleri yapılarak bu parametreler yardımıyla erken dönemde subklinik aterosklerozun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma protokolünün tamamlanması sonrasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 24.11.2015 tarih ve 80558721/284 sayılı Etik Kurul onayı alındı. Çalışmanın tüm laboratuvar analizleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından desteklendi.

3.1. Olgular

Çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda hazırlanarak Eskişehir İl Milli Eğitim Müdürlüğü ve Eskişehir Halk Sağlığı Müdürlüğünden gerekli izinler alındı. Lise ve dengi okullarda çalışmanın yapılması planlandı. Coğrafi konum, öğrencilerin başarı seviyesi, sosyo-ekonomik durumları, okullara ulaşılabilirlik ve öğrencilerin sınav takvimleri göz önünde bulundurularak Eskişehir ilini temsilen 5 okul seçildi. Seçim yapılırken, öğrenci başarısının ve sosyo-ekonomik durumun düşük olduğu, nüfusun fazla olduğu meslek liselerinde sigara kullanımı ve pasif içiciliğin yüksek olacağı, aksine öğrenci başarısı ve sosyo-ekonomik durumun nispeten daha yüksek olduğu Anadolu liselerinde sigara kullanımı ve pasif içiciliğin düşük olacağı düşünüldü. Bu nedenlerle katılımcıların homojen olarak dağılması için seçilen okullar; Yunus Emre Teknik ve Endüstri Meslek Lisesi, Atatürk Teknik ve Endüstri Meslek Lisesi, Cumhuriyet Anadolu Lisesi, Ahmet Kanatlı Anadolu Lisesi ve Fatih Anadolu Lisesi'dir.

Çalışmaya katılan öğrenci ve ebeveynlerine çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek gönüllü onam formu alındı. Öğrencilerle okul idareleri tarafından tahsis edilen odalarda birebir görüşme yoluyla alınan; yaş, cinsiyet, ikametgah durumu, sigara kullanımı, pasif içicilik durumu ve kronik hastalık bilgileri kayıt altına alındı.

Çalışmaya katılan öğrencilerin ailelerinden ebeveyn anket formları aracılığıyla; evdeki bireylerin sosyo-ekonomik durumu, eğitim dereceleri ve sigara kullanımları konularında bilgiler alınarak kaydedildi. Aktif sigara kullananların ne kadar zamandır kullandıkları (gün, ay, yıl) ve günde kaç adet sigara içtikleri(5 'ten az, 5-10, 11-20, 20 'den fazla) sorgulandı. Sigaraya maruz kalanların nerede maruz kaldıkları, evde aile bireylerinin ne kadar ve nerede sigara kullandığı öğrenildi.

Katılımcılar içerisinde karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği üzerine etkisi olduğu bilinen kronik hastalığı olanlar (Diyabetes mellitus, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, kalp hastalığı), sistolik kan basıncı 140 mmHg; diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olanlar, nabız basıncı 60 mmHg üzerinde olanlar, LDL/HDL oranı 3.5 üzerinde olanlar, trigliserid 200 mg/dL üzerinde olanlar, açlık glukoz düzeyi 100 mg/dL üzerinde olanlar ve vücut kitle indeksleri yaşa uygun eğrilerde 95 persentil üzerinde olanlar ilgili bölümlere yönlendirilerek çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya katılmaya uygun olan 355 çocuk, idrar kotinin değerleri ve anket formları yardımıyla aktif sigara kullananlar, pasif içiciler ve sigaraya maruz kalmayanlar olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Gruplar kendi içlerinde 14-15 yaş ve 16-17 yaş olmak üzere 2 alt gruba daha ayrılarak değerlendirildi.

3.2. Boy ve Ağırlık Ölçümü

Ağırlık ölçümü kalibre edilmiş dijital terazi ile en az 8 saatlik açlık sonrası yapıldı. Boy ölçümü duvara monte edilmiş boy ölçme skalası ile çıplak ayakla ve dik pozisyonda yapıldı. Obezite değerlendirilmesi amacı ile olguların vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2) hesaplandı. Tüm çocukların yaş, boy, ağırlık ve cinsiyet verileri kaydedildi. VKİ yaş ve cinsiyete göre 95 persentil altında olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Kan Basıncı Ölçümü

Poliklinik başvurusu sırasında KB ölçümleri, Nihon Kohden Life Scope N OPV-1500K (Nihon Kohden Corp. Shinjuku-ku, Tokyo, Japonya) marka cihaz kullanılarak osilometrik yöntemle dijital olarak alınmıştır. Her çocuğa uygun boyutta manşon seçilerek, 10 dakika dinlenmeden sonra, oturur pozisyonda, manşon kalp

hizasında iken sağ koldan kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler 3 defa tekrarlanarak ortalaması alınmıştır. Nihon Kohden Life Scope N OPV-1500K kan basıncı monitörü, osilometrik ölçüm teknolojisini kullanarak hem kan basıncını algılayabilen hem de nabız sayısını ayırabilen teknoloji ve donanıma sahiptir. Bu cihaz, kola bağlanılan manşon kısmına havayı kendisi bir motor yardımıyla doldurduktan sonra uygun basınca ulaştığında otomatik olarak keser ve yavaş yavaş otomatik boşaltma yapar. Hava boşaltma sırasında manuel tansiyon aletlerinden farklı olarak kalp atımı esnasında damar iç duvarında oluşan osilasyonu içindeki sensör yardımıyla okuyarak sistolik ve diyastolik KB değerlerini ölçmüş olur.

3.4. Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan öğrencilere önceden bilgi verilerek en az 8 saatlik açlık sağlanıp sabah 08.00 – 11.00 saatleri arasında gerekli sterilizasyonun sağlanabileceği ve okullar tarafından tahsis edilen odalarda kan ve idrar örnekleri toplandı. Hastanın kolunu omuzdan bileğe kadar düz uzatması sağlandı. Kan alınacak bölgenin çevresi, %70'lik izopropanolle doymuş gazlı bezle temizlendi. Derinin kendi kendine kuruması beklendi. Kan alma bölgesinin 5-10 cm üzerinden turnike uygulandı. Antekubital fossada kalın ve derinin yüzeyine yakın olan bazilik, antekübital ve sefalik venlerden kırmızı kapaklı jelli serum tüplerine her hastadan toplam 5 cc olacak şekilde kan örnekleri alındı. İdrar örnekleri temiz, kuru, kapaklı idrar kapları katılımcılara verilerek işlem prosedürleri anlatılarak mahremiyetin sağlanabileceği tuvaletlerde kendileri tarafından toplandı. Her kabın üzerine katılımcılara verilen numaralar işlenerek kutulara yerleştirilip 30 dakika içerisinde laboratuvara taşındı.

3.5. Kan ve İdrar Örneklerinin Test Edilmesi

Kan örnekleri aynı gün ESOGÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek (Nüve NF 800) serumlarına ayrıldı. HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile; glukoz düzeyleri enzimatik UV test yöntemi ile Roche/Hitachi cobas c 501 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim Germany), insulin düzeyleri ise elektrokemilüminesans yöntemle Roche/Hitachi cobas e 411 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim

Germany), Roche diagnostik kitleri kullanılarak 2 saat içerisinde ölçülerek kaydedildi. İdrar örnekleri sonradan toplu halde çalışılmak üzere -80 C’de saklandı.

3.6. Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar önceden alınan iletişim bilgileri kullanılarak ESOGÜ Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalına çağrıldı. Tüm olgular Vivid I marka renkli Doppler ekokardiyografi aygıtında 12 MHz’lik lineer prob kullanılarak incelendi. İnceleme için katılımcılara sırtüstü yatarken, baş hiperekstansiyonda, boyun değerlendirilen tarafın tersine 30-45° açı verilmiş şekilde pozisyon verildi. KİMK ölçümü tam *longitudinal* planda ön ve arka duvarın bir arada görüldüğü zaman, görüntünün olabildiğince büyütülmesi sonrası yapıldı. Cihazın renk ve gain değişkenleri artefakt oluşumunu engelleyecek ancak maksimum uzaklık bilgisini verecek biçimde ayarlandı. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm’lik distal bölge içinde 1 cm ’lik bir segment belirlendi ve elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu görüntülerden özel bir intima-media kalınlığı ölçüm programı ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin ortalama, maksimum ve minimum değerleri saptandı ve ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Daha sonra, bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi.

3.7. Arteryal Sertlik Ölçümü

Çocuklara osilometrik yöntem ile arteryal sertlik ölçümü için Mobil-O-Graph (IEM, Stolberg, Almanya) monitörü kullanıldı. Arteriyograf ile ölçülebilen parametreler; Nabız dalga hızı, sistolik / diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, santral nabız basıncı, augmentasyon indeksi, çevre direnci, yansıtma büyüklüğüdür. Cihaz ile kan basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon tespit edilen sistolik basınç değerinin en az 35 mmHg üstünde şişirilerek brakial arter oklüzyonu gerçekleştirilmiş ve ölçüm süresi boyunca (yalnızca 8-20 saniye, ortalama 8 saniye) kan akımı durdurulmuştur. Kan akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt; P1) ve geç (geriye akseden; P2) sistolik ve diyastolik dalgalar, oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında, atan kanın bir zara vurması gibi membranda sezilir hale gelmektedir.

Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarıp yaygın hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller *bluetooth*, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarılmaktadır. Bilgilerin işlenmesi için geliştirilen yazılım ile augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı değerleri basınç dalgalarıyla birlikte kaydedilir.

Katılımcıların monitörizasyona başlamadan önce ağır egzersiz yapmamaları, bir gün önceden kafeinli içecek veya herhangi bir medikal tedavi almamış olmaları önerildi. Olguların üst kol çevreleri ölçüldü. Üst kol çevresi 14-20 cm olanlara XS, 20-24 cm olanlara S, 24-30 cm arasında olanlara ise M boyutunda manşon bağlandı. Manşonun alt kenarı hastanın sol dirseğinin yaklaşık 2 cm üzerine, üst kolun en az 3'te 2'sini kapladığından emin olunarak yerleştirildi. Sağ dirsek sağ atriyum düzeyine kaldırılarak ölçümler yapıldı.

Cihaz için şarjlı piller ve alkalın piller kullanıldı. Her ölçüm öncesi cihazın belleği boşaltıldı, önceki olgunun verileri silindi, cihazın saat ve tarih ayarları güncellendi. Ölçümler öncesinde olgunun adı-soyadı, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, protokol numarası elektronik ortamda kaydedildi. Cihaz çocuklara bağlandıktan sonra 10 dakika oturur pozisyonda dinlenme sağlandıktan sonra üç kez ölçüm alındı. Ölçümü tamamlayan hastaların verileri *Mobil-O-Graph* cihazının *bluetooth* özelliği ile bilgisayara aktarıldı.

3.8.İstatistiksel Analiz

Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler; n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdilik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup sayılarına göre Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks Testi (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Tukey Testi) ve Mann-Whitney Rank Sum Testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki ve yönünü belirlemek amacı ile Spearman Correlation testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri SPSS 21.0 paket programları ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 14-17 arasında değişen, 2358 adölesana anket yoluyla ulaşıldı. Çalışmaya gönüllülük esasıyla katılan 802 çocuktan idrar ve kan örnekleri alındı. Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan 355 katılımcının karotis intima-media kalınlıkları ve arter duvar sertlikleri ölçüldü. İdrar kotinin değerleri ve anket formları yardımıyla katılımcılar aktif sigara kullanan 118(%33,2), pasif içici 117(%32,9) ve sigaraya maruz kalmayan 120 (%33,8) kişi olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Sigaranın subklinik ateroskleroz üzerine etkilerini tespit etmek amacıyla, karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca antropometrik özelliklerin ve kan basıncının, karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerine etkisi değerlendirildi. Grupların antropometrik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların antropometrik ve klinik özellikleri

	Grup1 n:118	Grup2 n:117	Grup3 n:120	P
Cinsiyet (kız/erkek)	57/61	54/63	60/60	0,423
Yaş (yıl)	15,80±1,15	15,49±1,02	15,31±1,11	0,980
Ağırlık (kg)	63,50±12,13	60,56±9,57	63,70±12,04	0,101
Boy (cm)	171,30±7,63	169,49±8,12	169,85±8,43	0,165
Vücut Kitle İndeksi	21,33±2,87	20,70±2,53	21,67±3,17	0,073

Grup 1’ deki hastaların 57’si (%48) kız, 61’i (%52) erkek, grup 2’ deki hastaların 54’ü (%46) kız, 63’ü (%54) erkek, grup 3’ deki hastaların 60’ı (%50) kız, 60’ı (%50) erkek olarak saptandı. Toplamda çalışmamıza katılanların 184 ‘ü erkek, 171 ‘i kızdı. Grup 1’ deki çocukların yaş dağılımlarının medyan değerinin 15.80, grup 2’ de 15.49, grup 3’ deki çocukların yaş dağılımlarının medyan değerinin 15.31 olduğu görüldü. Yaş ve cinsiyet açısından, sigara içenlerle pasif içiciler, sigara içenlerle maruz kalmayanlar ve pasif içicilerle maruz kalmayanlar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.1). Grup 1’ deki çocukların ağırlık dağılımlarının medyan değeri 63.5 kg iken, grup 2’ de 60.5 grup 3’ de çocukların ağırlık dağılımlarının medyan değeri 63.7 kg idi. Grup 1’ deki hastaların boy

dağılımlarının medyan değeri 171.3 cm, grup 2 'de 169.4 grup 3 'de hastaların boy dağılımlarının medyan değeri 169.8 cm olduğu görüldü. Vücut kitle indeksinin medyan değeri grup 1' de 21.3 grup 2' de 20.7 grup 3 'de 21.6 olduğu bulundu. Çalışma ve kontrol gruplarının ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4.1).

Çalışmamızdaki çocuklardan literatürde karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliğine etkisi gösterilmemiş minör kardiyak patolojisi olan 27 olgu saptandı. Bu patolojiler tablo 4.2 'de özetlenmiştir. Katılımcıların %92,3 'ünün (328) ekokardiyografik incelemesinde ise normal bulgular saptandı.

Tablo 4.2. Ekokardiyografik bulgular

	Grup1 n:118	Grup2 n:117	Grup3 n:120
Patent Foramen Ovale	2	4	10
Biküspid Aorta	1	5	0
Atriyal Septal Defekt	2	0	0
Hafif Mitral Yetmezlik	1	0	1
Hafif Mitral Kapak Prolapsusu	0	1	0
Hafif Triküspid Kapak Prolapsusu	0	0	1

Grupların kan basıncı değerleri Tablo 4.3' de özetlenmiştir. Sigara içenlerle pasif içiciler, sigara içenlerle maruz kalmayanlar ve pasif içicilerle maruz kalmayanlar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Grupların sistolik ve diyastolik kan basıncı özellikleri

	Grup1 n:118	Grup2 n:117	Grup3 n:120	P
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	119,61±8,48	121,97±8,22	120,80±8,48	0.081
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	70,28±6,8	69,81±7,4	71,15±7,2	0.092

Grupların sağ ve sol karotis arterden ölçülen intima-media kalınlığı değerleri Tablo 4.4 'de özetlenmiştir. Sigara içenlerle pasif içiciler ($p<0,001$), sigara içenlerle maruz kalmayanlar ($p<0,001$) ve pasif içicilerle maruz kalmayanların ($p<0,001$); sağ ve sol karotis arter intima-media kalınlığının minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Karotis intima-media kalınlıklarının değerlendirilmesi

	Grup 1 n:118	Grup 2 n:117	Grup 3 n:120	P (Çoklu Karşılaştırmalar 1-2,1-3,2-3)
Sol KİMK ort.	0,44 (0,42-0,46)	0,40 (0,39-0,42)	0,37 (0,35-0,39)	< 0,001
Sol KİMK max	0,50 (0,48-0,51)	0,46 (0,44-0,48)	0,40 (0,39-0,46)	< 0,001
Sol KİMK min	0,39 (0,38-0,41)	0,36 (0,36-0,38)	0,32 (0,32-0,34)	< 0,001
Sağ KİMK ort.	0,44 (0,42-0,48)	0,41 (0,39-0,42)	0,37 (0,35-0,39)	< 0,001
Sağ KİMK max	0,50 (0,49-0,54)	0,47 (0,44-0,49)	0,44 (0,40-0,46)	< 0,001
Sağ KİMK min	0,40 (0,38-0,42)	0,36 (0,34-0,39)	0,32 (0,32-0,34)	< 0,001

Parametreler normal dağılım göstermediğinden median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.
Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks Testi uygulanmıştır.

Grupların arter duvar sertliği değişkenlerinin dağılımları Tablo 4.5' de özetlenmiştir. Arter duvar sertliği değişkenleri olan nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksinin, sigara içenlerle pasif içiciler ($p<0,001$), sigara içenlerle maruz kalmayanlar ($p<0,001$) ve pasif içicilerle maruz kalmayanlara ($p<0,001$) göre anlamlı derecede artmış olduğu saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Arter duvar sertliği değişkenlerinin değerlendirilmesi

	Grup1 n:118	Grup2 n:117	Grup3 n:120	P (Çoklu Karşılaştırmalar 1-2,1-3,2-3)
Nabız Dalga Hızı	23,0 (18,0-26,0)	16,0 (12,0-19,0)	10,0 (7,0-12,0)	< 0,001
Augmentasyon İndeksi	4,9 (4,80-5,20)	4,70 (4,50-4,90)	4,30 (4,12-4,50)	< 0,001

Parametreler normal dağılım göstermediğinden medyan (%25-%75) şeklinde verilmiştir.
Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks Testi uygulanmıştır.

Yaş gruplarına göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.6' da verilmiştir. Tüm yaş gruplarında sigara içenlerle pasif içiciler ($p<0,001$), sigara içenlerle maruz kalmayanlar ($p<0,001$) ve pasif içicilerle maruz kalmayanların ($p<0,001$); sağ ve sol karotis arter intima-media kalınlığının minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin ve arter duvar sertliği değişkenlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.6). Grupların kendi içerisinde yaşa bağlı anlamlı bir değişim saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.6. KİMK ve ADS değişkenlerinin yaşa göre değerlendirilmesi

	Grup 1 14-15 yaş	Grup 1 16-17 yaş	Grup 2 14-15 yaş	Grup 2 16-17 yaş	Grup 3 14-15 yaş	Grup 3 16-17 yaş	P (Grup 1 Grup 2 Grup 3)
Sol KİMK ortalama	0,43 (0,41-0,45)	0,45 (0,43-0,47)	0,39 (0,38-0,41)	0,41 (0,40-0,42)	0,38 (0,36-0,40)	0,36 (0,34-0,38)	0,229 0,868 0,480
Sol KİMK max	0,51 (0,49-0,52)	0,49 (0,47-0,50)	0,45 (0,43-0,47)	0,47 (0,45-0,49)	0,39 (0,38-0,43)	0,42 (0,40-0,45)	0,719 0,307 0,454
Sol KİMK min	0,39 (0,38-0,41)	0,39 (0,38-0,41)	0,35 (0,35-0,37)	0,37 (0,37-0,38)	0,31 (0,31-0,33)	0,33 (0,33-0,34)	0,098 0,105 0,296
Sağ KİMK ortalama	0,43 (0,41-0,46)	0,45 (0,43-0,48)	0,41 (0,39-0,42)	0,41 (0,39-0,42)	0,36 (0,34-0,38)	0,38 (0,36-0,39)	0,248 0,516 0,137
Sağ KİMK max	0,51 (0,50-0,54)	0,51 (0,49-0,54)	0,46 (0,44-0,49)	0,48 (0,45-0,49)	0,44 (0,40-0,46)	0,44 (0,40-0,46)	0,535 0,535 0,265
Sağ KİMK min	0,41 (0,38-0,42)	0,41 (0,38-0,42)	0,36 (0,34-0,39)	0,36 (0,34-0,39)	0,31 (0,31-0,33)	0,33 (0,32-0,34)	0,577 0,781 0,113
Nabız Dalga Hızı	22,0 (20,0-26,0)	24,0 (21,0-27,0)	16,0 (15,2-18,0)	18,0 (17,0-20,0)	10,0 (7,0-12,0)	10,0 (7,0-12,0)	0,567 0,107 0,301
Aug. indeksi	5,0 (4,80-5,20)	5,1 (4,90-5,20)	4,40 (4,20-4,70)	4,80 (4,60-4,90)	4,10 (4,0-4,40)	4,30 (4,10-4,50)	0,208 0,939 0,302
Parametreler normal dağılım göstermediğinden medyan (%25-%75) şeklinde verilmiştir. Mann-Whitney Rank Sum Testi uygulanmıştır.							

Cinsiyete göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7' de verilmiştir. Cinsiyetler arasında, arter duvar sertliği değişkenleri ve karotis intima-media kalınlıkları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$, Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi ($p > 0,05$)

	Grup 1 Erkek	Grup 1 Kız	Grup 2 Erkek	Grup 2 Kız	Grup 3 Erkek	Grup 3 Kız	P (Grup 1 Grup 2 Grup 3)
Sol KİMK ortalama	0,45 (0,42-0,48)	0,43 (0,42-0,46)	0,4 1(0,40-0,42)	0,39 (0,36-0,41)	0,37 (0,34-0,39)	0,37 (0,34-0,39)	0,329 0,786 0,580
Sol KİMK max	0,51 (0,50-0,53)	0,49 (0,48-0,52)	0,47 (0,45-0,50)	0,45 (0,43-0,46)	0,40 (0,39-0,42)	0,44 (0,40-0,46)	0,691 0,403 0,543
Sol KİMK min	0,40 (0,39-0,42)	0,38 (0,34-0,40)	0,37 (0,35-0,38)	0,35 (0,32-0,37)	0,32 (0,32-0,33)	0,32 (0,32-0,34)	0,087 0,124 0,342
Sağ KİMK ortalama	0,45 (0,44-0,45)	0,43 (0,40-0,44)	0,41 (0,40-0,43)	0,40 (0,38-0,42)	0,37 (0,35-0,39)	0,37 (0,35-0,39)	0,234 0,412 0,234
Sağ KİMK max	0,51 (0,47-0,55)	0,50 (0,50-0,51)	0,48 (0,48-0,49)	0,46 (0,44-0,48)	0,44 (0,40-0,46)	0,44 (0,40-0,46)	0,453 0,234 0,567
Sağ KİMK min	0,41 (0,38-0,44)	0,39 (0,380,40)	0,37 (0,34-0,39)	0,36 (0,32-0,37)	0,32 (0,30-0,34)	0,32 (0,30-0,34)	0,546 0,678 0,224
Nabız Dalga Hızı	24,0 (18,0-26,0)	22,0 (20,0-24,0)	18,0 (16,0-20,0)	16,0 (15,0-18,0)	9,0 (7,00-12,00)	10,0 (7,00-12,00)	0,456 0,205 0,203
Aug. İndeksi	5,1 (4,8-5,3)	4,9 (4,7-5,0)	4,70 (4,50-4,90)	4,4 (4,2-4,5)	4,20 (4,10-4,40)	4,30 (4,20-4,50)	0,308 0,965 0,405
Parametreler normal dağılım göstermediğinden medyan (%25-%75) şeklinde verilmiştir. Mann-Whitney Rank Sum Testi uygulanmıştır.							

Günlük sigara tüketimine göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.8 'de verilmiştir. Sigara kullanan katılımcıların oluşturduğu grupta günlük sigara sayısının, karotis intima-media

kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır ($p > 0,05$, Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Günlük sigara tüketimine göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin karşılaştırılması ($p > 0,05$)

	Günlük 0-4 adet sigara	Günlük 5-9 adet sigara	Günlük 10-14 adet sigara	Günlük 14-19 adet sigara	Günlük \geq 20 adet sigara	P
Sol KİMK ortalama	0,43 (0,42-0,46)	0,43 (0,42-0,46)	0,44 (0,42-0,46)	0,45 (0,42-0,48)	0,45 (0,42-0,48)	0,934
Sol KİMK max	0,50 (0,48-0,52)	0,49 (0,48-0,52)	0,49 (0,48-0,52)	0,51 (0,50-0,53)	0,51 (0,50-0,53)	0,958
Sol KİMK min	0,38 (0,34-0,40)	0,39 (0,36-0,40)	0,38 (0,34-0,40)	0,41 (0,39-0,42)	0,40 (0,39-0,42)	0,471
Sağ KİMK ortalama	0,41 (0,40-0,42)	0,43 (0,40-0,44)	0,44 (0,40-0,46)	0,44 (0,44-0,46)	0,45 (0,44-0,45)	0,321
Sağ KİMK max	0,50 (0,50-0,51)	0,49 (0,49-0,50)	0,51 (0,50-0,51)	0,52 (0,47-0,55)	0,52 (0,47-0,55)	0,079
Sağ KİMK min	0,39 (0,38-0,40)	0,39 (0,38-0,40)	0,40 (0,39-0,40)	0,41 (0,38-0,44)	0,41 (0,38-0,44)	0,216
Nabız Dalga Hızı	21,0 (20,0-23,0)	22,0 (20,0-24,0)	23,0 (21,0-24,0)	24,0 (18,0-26,0)	25,0 (20,0-26,0)	0,359
Aug. İndeksi	4,8 (4,7-5,0)	4,9 (4,7-5,0)	4,8 (4,7- 5,0)	5,1 (4,8-5,3)	5,2 (4,9-5,3)	0,802
Parametreler normal dağılım göstermediğinden medyan (%25-%75) şeklinde verilmiştir. Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks Testi uygulanmıştır.						

Pasif içiciler arasında evdeki diğer bireylerin sigara tüketimine göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin karşılaştırılması Tablo 4.9 'da verilmiştir. Evdeki tüm bireylerin sigara içtiği ortamda yaşayan pasif içicilerin karotis intima-media kalınlıklarından sağ KİMK ortalama, sol KİMK ortalama, max, min değerleri ve aortik sertlik değişkenlerinden nabız dalga hızı diğer gruplara göre anlamlı olarak artmış saptandı ($p < 0,05$, Tablo 4.9). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Pasif içiciler arasında evdeki diğer bireylerin sigara tüketimine göre KİMK ve ADS değişkenlerinin karşılaştırılması

	Tüm aile bireyelerinin sigara içmediği pasif içiciler	Tüm aile bireyelerinin sigara içtiği pasif içiciler	P
Sol KİMK ortalama	0,40 (0,38-0,41)	0,44 (0,43-0,46)	0,016
Sol KİMK max	0,42 (0,40-0,45)	0,48 (0,47-0,50)	0,015
Sol KİMK min	0,36 (0,35-0,37)	0,40 (0,38-0,43)	0,021
Sağ KİMK ortalama	0,41 (0,39-0,42)	0,44 (0,43-0,47)	0,041
Sağ KİMK max	0,48 (0,46-0,49)	0,50 (0,49-0,52)	0,052
Sağ KİMK min	0,38 (0,35-0,39)	0,40 (0,38-0,42)	0,064
Nabız Dalga Hızı	17,0 (15,0-18,0)	23,0 (21,0-25,0)	0,039
Aug. İndeksi	4,80 (4,50-5,0)	5,0 (4,90-5,20)	0,195
Parametreler normal dağılım göstermediğinden medyan (%25-%75) şeklinde verilmiştir. Mann-Whitney Rank Sum Testi uygulanmıştır.			

Kotinin düzeylerine göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin korelasyonları Tablo 4.10 'da verilmiştir. Tüm katılımcıların kotinin düzeyleri ile KİMK ve ADS değişkenleri güçlü pozitif korelasyon içerisinde saptanırken ($p < 0,001$, Tablo 4.10), pasif içici grubun kotinin düzeyleri ile KİMK ve ADS değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p > 0,05$, Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kotinin düzeylerine göre karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenlerinin korelasyonları

	Sol KİMK ortalama	Sol KİMK max	Sol KİMK min	Sağ KİMK ortalama	Sağ KİMK max	Sağ KİMK min	Nabız Dalga Hızı	Aug. İndeksi
Tüm katılımcılar N=355	r= 0,755 p= 0.001	r=0,590 p=0.001	r=0,658 p=0.001	r=0,725 p=0.001	r=0,603 p=0.001	r=0,695 p=0.001	r=0,705 p=0.001	r=0,705 p=0.001
Pasif içiciler N=117	r=0,119 p=0,202	r=0,070 p=0,453	r=0,068 p=0,467	r=0,133 p=0,154	r=0,080 p=0,393	r=0,098 p=0,294	r=0,037 p=0,692	r=0,154 p=0,097
Parametreler normal dağılım göstermediğinden Spearman Correlation testi uygulanmıştır.								

5. TARTIŞMA

Sigara kullanımı ve pasif içicilik birçok yolla kalp ve damar hastalıklarına yol açmaktadır. Kalp ve damar hastalıkları klinik bulgu vermeden önce histolojik değişiklikler meydana gelmekte ve gereken önlemler alınmazsa yaşamın ileriki yıllarında hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Kalp ve damar hastalıkları oluştuktan sonra meydana gelen morbidite ve mortaliteyi önlemek amacıyla son yıllarda karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği ile kliniğe yansımayan değişikliklerin belirlenmesi önem kazanmıştır. Sigara kullanımının bu belirteçlerde anlamlı değişiklikler yaptığı erişkin çalışmalarında gösterilmiştir fakat çocuk yaş grubunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Pasif içicilik ve sigara kullanımıyla erken yaşlarda dahi oluşabilecek endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliği değişkenleri ile erken dönemde ortaya konması hastalığın ortaya çıkması ve progresyonunu azaltabilir.

Çalışmamızda yakın dönem sigara maruziyetini göstermesi açısından idrar kotinin değeri kullanılmıştır. Collins ve ark. (15) ile Valladolid- Lopez ve ark.nın (16) yaptığı, randomize kontrollü çalışmalarda idrar kotinin değerleri sigaraya maruziyeti göstermesi açısından altın standart olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda sigara kullanan grupta sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). Oikonen ve ark.nın (24) 5 farklı ulusal çalışmadan 5785 katılımcının verilerini analiz ederek yaptığı çalışmada, ortalama 35 yaşındaki bireylerde sigara içmeyenlerde içenlere göre KİMK anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Spring ve ark.nın (25) 18-30 yaş aralığında 3538 katılımcıyla yaptıkları çalışmada KİMK aktif sigara içiciliğiyle birlikte anlamlı olarak artmış saptanmıştır. Ceponiene ve ark.nın (33) 48-49 yaşlarında 380 erişkinde yaptığı çalışmada KİMK ve aktif sigara içiciliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yetişkinlerde geniş örneklerle yapılan tüm bu çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi aktif sigara içiciliği ile KİMK arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış fakat adolesanlarda aktif sigara içiciliği ile KİMK ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmadığından bizim çalışmamızla karşılaştırma yapılamamıştır. Dawson ve ark.nın (27) 18-34 yaş aralığında 635 katılımcı ile yaptıkları çalışmada KİMK aktif sigara kullanımıyla ilişkisiz saptanmıştır. Bu çalışmada sigara kullanımı bilgisi anket yoluyla elde edilmiş ve

herhangi bir zamanda kullanılıp kullanılmadığı sorulmuş; aktif, günlük sigara kullanımını sorgulanmamıştır. Bizim çalışmamızda anket formları, sigara kullanımında altın standart bir test olan idrar kotinin değerleriyle desteklenerek, sigara kullanımı kanıta dayalı olarak ortaya koyulmuştur.

Yun ve ark.nın (43) 24-43 yaş aralığında 945 katılımcıyla yaptıkları çalışmada aktif sigara içenlerde nabız dalga hızı içmeyenlere göre artmış olarak saptanmıştır. Boutouyrie ve ark.nın (48) ortalama 51 yaşındaki 1045 katılımcıda yaptıkları çalışmada nabız dalga hızının sigara kullanımıyla birlikte arttığı gösterilmiştir. Yetişkinlerde geniş örneklemelerle yapılan bu çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi aktif sigara içiciliği ile nabız dalga hızı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış fakat adölesanlarda aktif sigara içiciliği ile nabız dalga hızı ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmadığından bizim çalışmamızla karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda sigara kullanan grupta arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

Çalışmamızda sigara kullanan grupta arter duvar sertliği parametrelerinden augmentasyon indeksi değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). Bornoya ve ark.nın (11) yetişkinlerde yapılmış 29 farklı çalışmayı derleyerek yaptıkları meta-analizde sigara içmeyen bireylerde arter duvar sertliğinin önemli bir belirteci olan augmentasyon indeksinin içenlere göre anlamlı düzeyde az olduğu gösterilmiştir. Yetişkinlerde yapılan bu çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi aktif sigara içiciliği ile augmentasyon indeksi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış fakat adölesanlarda aktif sigara içiciliği ile augmentasyon indeksi ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmadığından bizim çalışmamızla karşılaştırma yapılamamıştır.

West ve ark.nın (13) 1578 genç erişkinde yaptıkları çalışmada kotinin ile kanıtlanmış sigara maruziyeti olan ve aktif sigara kullanmayan katılımcılarda KİMK maruz kalmayanlara göre anlamlı düzeyde artmış saptanmıştır. Gall ve ark.nın (32) genç yetişkinlerde 1375 katılımcıyla yaptıkları çalışmada evde anne ya da babası sigara içmiş olan katılımcıların KİMK değerleri maruz kalmayanlara göre artmış saptanmıştır. Çalışmamızda pasif içici grupta sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri sigaraya maruz kalmayan gruptan anlamlı derecede yüksek

saptandı ($p<0,001$). Geerts ve ark.nın (21) 5 yaşındaki 259 çocukta yaptığı çalışmada annesi gebelikte sigara içen çocuklarda KİMK anlamlı artmış saptanırken, gebelik sonrası sigara içenlerde bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada çocuklarda bizim çalışmamızda olduğu gibi kotinin ile pasif içiciliğin kanıtlanmaması araştırmacılar tarafından bir kısıtlılık olarak belirtilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda 14-17 yaşındaki katılımcılar bulunması ve 5 yaşındaki çocuklara göre daha uzun seneler sigaraya maruz kalmış olmaları, etkilenme ihtimallerinin fazla olmasını izah etmektedir.

Çalışmamızda pasif içici grupta arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı değerleri sigaraya maruz kalmayan gruptan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). Bornoya ve ark.nın (11) yetişkinlerde yapılmış 29 farklı çalışmayı derleyerek yaptıkları meta-analizde pasif içici bireylerde nabız dalga hızının maruz kalmayanlara göre anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir. Ferreira ve ark.nın (39) 13-36 yaş aralığında 373 katılımcıyla yaptıkları çalışmada pasif içici bireylerin nabız dalga hızları maruz kalmayanlara göre anlamlı düzeyde artmış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da , literatürle uyumlu olarak pasif sigara içiciliği ile nabız dalga hızının istatistiksel olarak anlamlı arttığı gösterilmiştir. Ceponiene ve ark.nın (33) 48-49 yaşlarında 380 erişkinde yaptığı çalışmada nabız dalga hızı ile pasif içicilik arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada pasif içicilik anket yoluyla sorgulanmış ve bizim çalışmamızdaki gibi idrar kotinin değeriyle desteklenmemiş olması ilişki saptanmamasını açıklamaktadır.

Yun ve ark.nın (43) genç erişkinlerde yaptıkları çalışmada pasif içicilerde augmentasyon indeksi içmeyenlere göre artmış olarak saptanmıştır. Bornoya ve ark.nın (11) yaptıkları meta-analizde pasif içici bireylerde augmentasyon indeksinin maruz kalmayanlara göre anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da , literatürle uyumlu olarak, pasif içici grupta arter duvar sertliği parametrelerinden augmentasyon indeksi değerleri sigaraya maruz kalmayan gruptan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

Çalışmamızda gruplar kendi aralarında 14-15 ve 16-17 yaş olarak 2 gruba ayrıldıklarında sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri için yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Epifanio ve ark.nın (20) 10-17 yaş aralığında 45 katılımcıyla yaptıkları çalışmada yaş ile KİMK arasında anlamlı

bir ilişki saptanmazken; Tamura ve ark.nın (22) 6-14 yaş aralığında 52 çocukta, Doyon ve ark.nın (26) 6-18 yaş aralığında 1051 çocukta, Koçyiğit ve ark.nın (28) 7-15 yaş aralığında 91 çocukta, Schmidt-Trucksäss ve ark.nın (29) 16-75 arası 69 katılımcıda, Davis ve ark.nın (38) 11-20 yaş aralığında 635 katılımcıda yaptıkları çalışmalarda yaş arttıkça KİMK 'nın arttığı belirtilmiştir. Görüldüğü üzere tüm bu çalışmalarda yaş aralığı bizim çalışmamızdan geniştir. Çalışmamızda katılımcıların 14-17 yaş aralığında bulunması, bu yaş grubunun birbirine yakın ve dar olması, yaş ile KİMK ilişkisi gösterilememesini izah etmektedir.

Çalışmamızda gruplar kendi aralarında 14-15 ve 16-17 yaş olarak 2 gruba ayrıldıklarında arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri için yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Doyon ve ark.nın (26) 6-18 yaş aralığında 1051 çocukta, Ferreira ve ark.nın (39) 13-36 yaş aralığında 373 katılımcıda yaptığı çalışmalarda nabız dalga hızının yaşla birlikte arttığı saptanmıştır. Shlomo ve ark.nın (41) 16 farklı çalışmayı derleyerek 17635 katılımcıda yaptıkları analizde augmentasyon indeksinin yaşla arttığı dolayısıyla arter elastisitesinin azaldığı belirtilmiştir. Çalışmamızda 14-17 gibi dar bir yaş aralığı olması nedeniyle, yaş ile arter duvar sertliği arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olması izah edilebilir.

Epifanio ve ark.nın (20) 10-17 yaş aralığında 45 katılımcıyla, Koçyiğit ve ark.nın (28) 7-15 yaş aralığında 91 çocukta, Núñez ve ark.nın 8-16 yaş aralığında 99 çocukta yaptıkları çalışmalarda cinsiyet ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ceponiene ve ark.nın (33) 48-49 yaşlarında 380 erişkinde yaptığı çalışmada KİMK ile kadın cinsiyet arasında ilişki saptanmış, kadınların sex hormonlarıyla ve sigaraya karşı duyarlılıklarıyla ilgili olabileceği fakat net bir yorum yapılamadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, gruplar kendi aralarında cinsiyetlerine göre ayrıldıklarında sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda gruplar kendi aralarında cinsiyetlerine göre ayrıldıklarında arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri için cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Batista ve ark.nın (38) 9-10 yaş grubunda 231 çocukla yaptığı çalışmada nabız dalga hızı ile

cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde Boutouyrie ve ark.nın (48) ortalama 51 yaşındaki 1045 katılımcıda yaptıkları çalışmada nabız dalga hızı ile cinsiyet ilişkisi gösterilememiştir. Shlomo ve ark.nın (41) 16 farklı çalışmayı derleyerek 17635 katılımcıda yaptıkları analiz ile Bornoya ve ark.nın (11) yetişkinlerde yapılmış 29 farklı çalışmayı derleyerek yaptıkları meta-analizde augmentasyon indeksinin cinsiyetle anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da cinsiyet ile nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda sigara kullanan katılımcıların oluşturduğu grupta günlük sigara sayısı ile birlikte sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$). Günlük sigara bilgisinin anket yoluyla alınmıştır. Adölesan dönemde sigara içiminin saklanması, yakalanma korkusu nedeniyle paket taşıma alışkanlığının olmayıp günlük sigara sayısının sürekli değişmesi, ekonomik nedenlerle sürekli ve düzenli sigara alınamayıp çevreden temin edilmeye çalışılması, aile ve okul yönetimi tarafından cezalandırılma korkusuyla sigara içilse bile sayısının az söylenmesi gibi nedenler günlük sigara tüketimi bilgisinin doğruluğunu etkilemektedir. İdrar kotinini kısa dönem sigara maruziyetini gösterdiği için sigara sayısı hakkında bilgi vermemektedir. Tüm bu nedenler günlük sigara sayısı ile sublinik ateroskleroz belirteçleri arasında korelasyon saptanamamasını açıklamaktadır. Literatürde sigara içen çocuklarda KİMK ve arter duvar sertliği parametrelerinin günlük sigara sayısı ile korelasyonunu araştıran bir çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Geerts ve ark.nın (21) 5 yaşındaki 259 çocukta yaptığı çalışmada hem anne hem de babası sigara kullanan çocuklarda diğerlerine göre KİMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kalın saptanmıştır. Geerts ve ark.nın (30) başka bir çalışmada 732 adölesanda, hem anne hem de babası evde sigara içen katılımcıların KİMK değerleri diğerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda pasif içici katılımcıların oluşturduğu grupta, evdeki tüm bireylerin sigara içtiği ortamda yaşayan pasif içicilerin karotis intima-media kalınlıklarından sağ KİMK ortalama, sol KİMK ortalama, maksimum, minimum değerleri tüm bireylerin sigara içmediği gruba göre anlamlı olarak artmış saptandı ($p < 0,05$).

Özellikle sol KİMK değerlerinin hepsi tüm aile bireylerinin sigara içtiği adölesanlarda diğerlerine göre artmış olması literatürde sol KİMK değerlerinin karotis bifurkasyonuna daha yakın olup basınç değişikliklerinden daha fazla etkilenmesi nedeniyle sağa göre daha erken dönemde arttığını bildiren yayınlar ile açıklanmaktadır (34,35).

Çalışmamızda pasif içicilerin oluşturduğu grupta, evdeki tüm bireylerin sigara içtiği ortamda yaşayan pasif içicilerin arter duvar sertliği değişkenlerinden nabız dalga hızı değerleri tüm bireyleri sigara içmeyen gruba göre anlamlı olarak artmış saptanırken ($p < 0,05$), augmentasyon indeksi için anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Bornoya ve ark.nın (11) 29 farklı çalışmayı derleyerek yaptıkları meta-analizde sigaraya maruziyetin meydana geldiği yer sayısı (ev, işyeri, okul, sosyal ortamlar) arttıkça nabız dalga hızının anlamlı düzeyde arttığı belirtilmiştir. Augmentasyon indeksi ve pasif içicilik derecesini karşılaştıran çalışma bulunmadığından literatürle karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda pasif içici grubun kotinin düzeyleri ile KİMK ve ADS değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p > 0,05$). Kotinin son 1 haftalık sigara maruziyetini gösteren ve yarılanma ömrü ortalama 19 saat olan bir nikotin metabolitidir (15-17). Çalışmamızda sigara içen bireylerin tüm kotinin değerleri 300 ng/ml , sigaraya maruz kalmayanların ise 5 ng/ml olarak belirlenmiş, arada kalan değerler ise pasif içiciler olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla KİMK ve ADS ile kotinin arasında bir korelasyon analizi yapılacaksa bunu pasif içici grupta yapılması daha doğru sonuç verecektir. Kotinin sigaraya akut maruziyeti gösterirken, KİMK ve ADS değerlerindeki artış sigaraya kronik maruziyet sonucu ortaya çıktığından korelasyon saptanmaması beklenen bir sonuçtur. Literatürde kotinin ile KİMK ve ADS korelasyonunu araştıran bir çalışma bulunmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Breton ve ark.nın (45) yaptıkları çalışmada KİMK ve hava kirliliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. bizim çalışmamızda hava kirliliğine yönelik bir araştırma yapılmamış fakat katılımcılar tek bir il merkezinden seçildiğinden hava kirliliğine benzer miktarlarda maruz kaldıkları düşünülmüş ve bir kısıtlılık olarak görülmemiştir. Geerts ve ark.nın (30) yaptığı çalışmada annenin gebelikte sigara kullanması ile KİMK arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda annenin gebelikte sigara kullanımı anket yoluyla sorgulanmış fakat bu soru anneler tarafından boş bırakıldığından istatistiksel değerlendirme yapılabilecek kadar veri elde edilememesi bir kısıtlılık olarak düşünülmüştür. Horta ve ark. (42) ile Ratgeber ve ark.nın(44) yaptıkları çalışmalarda adölesanlarda KİMK ve ADS'nin günlük fiziksel aktivite ile anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda katılımcıların fiziksel aktiviteleri sorgulanmamış olması önemli bir kısıtlılık olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak, adölesan yaş grubunda, sigara kullanımı ve pasif içicilik, karotis intima-media kalınlığı ve arter duvar sertliğini anlamlı derecede arttırmaktadır. Ülkemizde, subklinik aterosklerozun belirlenmesiyle ilgili sınırlı hastalık gruplarında, tanımlayıcı çalışmalar olmasına rağmen; bizim çalışmamız çocuk yaş grubunda, geniş örneklem ile sigara kullanımı ve pasif içiciliğin subklinik ateroskleroz üzerine olan etkileriyle ilgili ilk çalışmadır. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalıklar açısından en önemli risk faktörlerinden biri olan pasif sigara içiciliğinin, aynı aktif sigara kullanımında olduğu gibi çocuk yaş grubunda, subklinik ateroskleroza neden olabileceği gösterilmiştir. Subklinik aterosklerozun oluşmadan önlenmesi açısından, gençlerde aktif ve pasif sigara içiciliği, toplumsal düzeyde ele alınması, geniş kapsamlı çalışmalar yapılması ve sağlık politikaları geliştirilmesi gereken çok önemli ve öncelikli bir konudur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada yaşları 14-17 arasında değişen, 2358 adölesana anket yoluyla ulaşıp, 802 çocuktan idrar ve kan örnekleri alınarak, idrar kotinin düzeylerine göre; sigara içenler (n:117), pasif içiciler (n:118) ve sigaraya maruz kalmayanlar (n:120) olarak 3 gruba ayrıldı. 355 katılımcının KİMK, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi ölçüldü.

1-Gruplar arasında cinsiyet, yaş kilo, boy ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

2-Gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

3-Sigara kullanan grupta sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

4-Sigara kullanan grupta arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

5-Pasif içici grupta sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri sigaraya maruz kalmayan gruptan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

6-Pasif içici grupta arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri sigaraya maruz kalmayan gruptan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$).

7-Gruplar kendi aralarında 14-15 ve 16-17 yaş olarak 2 gruba ayrıldıklarında sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri için yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

8-Gruplar kendi aralarında 14-15 ve 16-17 yaş olarak 2 gruba ayrıldıklarında arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri için yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

9-Gruplar kendi aralarında cinsiyetlerine göre ayrıldıklarında sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

10-Gruplar kendi aralarında cinsiyetlerine göre ayrıldıklarında arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri için cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

11-Sigara kullanan katılımcıların oluşturduğu grupta günlük sigara sayısı ile birlikte sağ ve sol KİMK minimum, ortalama ve maksimum değerleri artsa da istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır ($p > 0,05$).

12-Sigara kullanan katılımcıların oluşturduğu grupta günlük sigara sayısı ile birlikte arter duvar sertliği parametrelerinden nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi değerleri için istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır ($p > 0,05$).

13-Pasif içici katılımcıların oluşturduğu grupta, evdeki tüm bireylerin sigara içtiği ortamda yaşayan pasif içicilerin karotis intima-media kalınlıklarından sağ KİMK ortalama, sol KİMK ortalama, maksimum, minimum değerleri tüm bireylerin sigara içmediği gruba göre anlamlı olarak artmış saptandı ($p < 0,05$).

14-Pasif içicilerin oluşturduğu grupta, evdeki tüm bireylerin sigara içtiği ortamda yaşayan pasif içicilerin arter duvar sertliği değişkenlerinden nabız dalga hızı değerleri tüm bireyleri sigara içmeyen gruba göre anlamlı olarak artmış saptandı ($p < 0,05$).

15-Pasif içicilerin oluşturduğu grupta, evdeki tüm bireylerin sigara içtiği ortamda yaşayan pasif içicilerin arter duvar sertliği değişkenlerinden augmentasyon indeksi değerleri tüm bireylerin sigara içmediği gruba karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

16-Pasif içici grubun kotinin düzeyleri ile KİMK ve ADS değişkenleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$).

KAYNAKLAR

1. Ezzati M, Lopez A. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000, *The Lancet*, 362; 9387: 847-852.
2. Murray C. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, *The Lancet*, 388; 1659–1724.
3. WHO Regional Office for Europe, European Tobacco Control Status Report; 2014,[online];http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/248418/European-Tobacco-Control-Status-Report-2014-Eng.pdf?ua=1 [13.02.2017]
4. Bertollini R, Ribeiro S, Mauer-Stender K. Tobacco control in Europe: a policy review, *Eur Respir Rev* 2016; 25: 151–157.
5. American Cancer Society, The Tobacco Atlas, Fifth Edition [online], <http://www.tobaccoatlas.org/country-data/turkey/> [13.02.2017].
6. Uçar B, Kiliç Z, Çolak Ö, Öner S. Coronary risk factors in Turkish school children: Randomized cross- sectional study. *Pediatr Int* [Internet].2000;42(3):259–67.
7. Piko B, Luszczynska A, Gibbons F. A culture-based study of personal and social influences of adolescent smoking, *European Journal of Public Health*,15; 4: 393-398.
8. Farber H J, Walley S C, Groner J A, Nelson K E. Clinical Practice Policy to Protect Children From Tobacco, Nicotine, and Tobacco Smoke, *American Academy of Pediatrics*, 136; 5:1008-1017.
9. Juonala M, Magnussen C, Venn A. 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, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1024-1031.
10. Tan C, Glantz S. Association Between Smoke-Free Legislation and Hospitalizations for Cardiac, Cerebrovascular, and Respiratory Diseases A Meta-Analysis, *Circulation*, 2012;126: 2177-2183.
11. Barnoya J, Glantz S. Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke Nearly as Large as Smoking, *Circulation*, 2005;111:2684-2698.

12. Zhang X, Martinez-Donate A, Kuo D. Trends in home smoking bans in the USA, 1995-2007: prevalence, discrepancies and disparities, *Tobacco Control*, 2012; 21: 330-336.
13. West H, Juonala M, Gall S. 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;131:1239-1246.
14. Mason J, Wheeler W, Brown M J. The Economic Burden of Exposure to Secondhand Smoke for Child and Adult Never Smokers Residing in U.S. Public Housing, *Public Health Reports* 2015, 130: 230-244.
15. Collins B N, Nair U S, Hovell M F. Reducing Underserved Children's Exposure to Secondhand Smoke: A Randomized Counseling Trial With Maternal Smokers, *Am J Prev Med*. 2015; 49(4): 534–544.
16. Valladolid-López M C, Barrientos-Gutiérrez T, Reynales-Shigematsu L M. Evaluating the validity of self-reported smoking in Mexican adolescents, *BMJ*, 2015: 007485.
17. Dempsey D A, Sambol N C, Jacob P. CYP2A6 Genotype but not Age Determines Cotinine Half-life in Infants and Children, *Clin Pharmacol Ther*. 2013 September ; 94(3): 400–406.
18. Lüdicke F, Magnette C, Baker G. A Japanese cross-sectional multicentre study of biomarkers associated with cardiovascular disease in smokers and non-smokers, *Biomarkers*, 2015; 20(6–7): 411–421.
19. Bots M L, Sutton-Tyrrell K. Lessons From the Past and Promises for the Future for Carotid Intima-Media Thickness, *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1599–1604.
20. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria E E. Ultrasound Evaluation of Carotid Intima-Media Thickness in Children, *J Atheroscler Thromb*, 2015; 22: 1141-1147 .
21. Geerts C C, Bots M L, Ent C K. Parental Smoking and Vascular Damage in Their 5-year-old Children, *Pediatrics*, 129; 1; 45-54.
22. Tamura H, Suzue T, Jitsunari F. Evaluation of Carotid Arterial Intima-Media Thickness (IMT) and Its Relation to Clinical Parameters in Japanese Children, *Acta Med. Okoyama*, 2011, 65;1: 21-25.
23. Stein J H, Korcarz C E, Hurst R T. 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, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2008; 93-111.
24. Oikonen M, Laitinen T T, Magnussen C G. Ideal Cardiovascular Health in Young Adult Populations From the United States, Finland, and Australia and Its Association With KIMC: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium, *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: 000244.
 25. Spring B, Moller A C, Colangelo L A. Healthy Lifestyle Change and Subclinical Atherosclerosis in Young Adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, *Circulation*, 2014; 130(1): 10–17.
 26. Doyon A, Kracht D, Bayazit A K. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents Reference Values and Role of Body Dimensions, *Hypertension*, 2013; 62: 550-556.
 27. Dawson J D, Sonka M, Blecha M B. Risk Factors Associated with Aortic and Carotid Intimal-Medial Thickness in Adolescents and Young Adults: the Muscatine Offspring Study, *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(24): 2273–2279.
 28. Koçyiğit A, Doğan M, Yılmaz İ. Relation of age and sex with carotid intima media thickness in healthy children, *Turk J Med Sci* 2014, 44: 422-426.
 29. Schmidt-Trucksäss A, Grathwohl D, Schmid A. Structural, Functional, and Hemodynamic Changes of the Common Carotid Artery With Age in Male Subjects, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1091-1097.
 30. Geerts C C, Bots M L, Grobbee D E. Parental Smoking and Vascular Damage in Young Adult Offspring: Is Early Life Exposure Critical? The Atherosclerosis Risk in Young Adults Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 2296-2302.
 31. Lemos S P, Passos V M A, Brant L C C. Inconsistent Correlation Between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Peripheral Arterial Tonometry Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), *Medicine*, 94(33):1403.
 32. Gall S, Huynh Q L, Magnussen C G. 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, 35: 2484–2491.

33. Ceponiene I, Klumbiene J, Tamuleviciute-Prasciene E. Associations between risk factors in childhood (12–13 years) and adulthood (48–49 years) and subclinical atherosclerosis: the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort Study, *BMC Cardiovascular Disorders*, 2015;15:89-97.
34. Davis P H, Dawson J D, Sonka M, Measurement of Aortic Intimal-Medial Thickness in Adolescents and Young Adults, *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36(4): 560–565.
35. Lorenz M W, Markus H S, Bots M L. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis, *Circulation*, 2007;115:459-467.
36. Kusters D M, Wiegman A, Kastelein A J P. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia *Circ Res*. 2014;114:307-310.
37. Whincup P, Nightingale C M, Owen C G. Ethnic Differences in Carotid Intima-Media Thickness Between UK Children of Black African-Caribbean and White European Origin, *Stroke*, 2012;43:1747-1754.
38. Batista M S, Mill J S, Pereira T S S. Factors associated with arterial stiffness in children aged 9-10 years, *Rev Saúde Pública*, 2015;49:23.
39. Ferreira I, Laar R J, Prins M H. Carotid Stiffness in Young Adults: A Life-Course Analysis of its Early Determinants The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study, *Hypertension*, 2012;59:54-61.
40. Ridha M, Nourse S E, Tierney E S S. Pediatric Interventions Using Noninvasive Vascular Health Indices, *Hypertension*, 2015;65:949-955.
41. Shlomo Y, Spears M, Boustred C. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects, *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7): 636–646.
42. Horta B L, Schaan B D, Bielemann R M. Objectively measured physical activity and sedentary-time are associated with arterial stiffness in Brazilian young adults, *Atherosclerosis*, 243 (2015); 148-154.
43. Yun M, Li S, Sun D. Tobacco Smoking Strengthens the Association of Elevated Blood Pressure with Arterial Stiffness: The Bogalusa Heart Study, *J Hypertens*. 2015; 33(2): 266–274.

44. Ratgeber L, Lenkey Z, Nemeth A. The Effect of Physical Exercise on arterial stiffness parameters in young sportsmen, *Acta Cardiol* 2015; 70(1); 59-65.
45. Breton C V, Mack W J, Yao J. Prenatal Air Pollution Exposure and Early Cardiovascular Phenotypes in Young Adults, *PLoS ONE* 11(3): 0150825.
46. Vianna C, Horta B, Gigante D. Pulse Wave Velocity at Early Adulthood: Breastfeeding and Nutrition during Pregnancy and Childhood, *PLoS ONE* 11(4): 0152501.
47. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial Stiffness as Surrogate End Point Needed Clinical Trials, *Hypertension*, 2012;60:518-522.
48. Boutouyrie P, Tropeano A I, Asmar R. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients A Longitudinal Study, *Hypertension*, 2002;39:10-15.
49. Hamilton P K, Lockhart C J, Quinn C E. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment, *Clinical Science* (2007) 113; 157–170.
50. Laurent S, Cockcroft J, Bortel L V. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications, *European Heart Journal* (2006); 27: 2588–2605.
51. Núñez F, Martínez-Costa C, Sánchez-Zahonero J. Carotid Artery Stiffness as an Early Marker of Vascular Lesions in Children and Adolescents With Cardiovascular Risk Factors. *Rev Española Cardiol*. 2010;63(11):1253–60.

