

T.C.  
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**PRİMER AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ TANILI  
HASTALARDA DİYET TEDAVİSİNİN  
BÜYÜME, BÜYÜMENİN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ  
VE KALP DAMAR SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TUĞÇE KARTAL**

**DOKTORA TEZİ**

**GAZİANTEP - 2023**

T.C.  
HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**PRİMER AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ TANILI  
HASTALARDA DİYET TEDAVİSİNİN  
BÜYÜME, BÜYÜMENİN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ  
VE KALP DAMAR SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TUĞÇE KARTAL**

Hasan Kalyoncu Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin  
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı'nın  
Doktora Programı İçin Öngördüğü

**DOKTORA TEZİ**

Olarak hazırlanmıştır.

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. GÜLDEN KÖKSAL**

**GAZİANTEP - 2023**

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Doktora tezi olarak sunduğum “Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanın tarafımca, bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu ve bunlara atıf yapılarak yararlanmış olduğumu belirtir ve onurumla doğrularım.

### **DECLARATION PAGE**

I stated that the study titled "Evaluation of the Effects of Diet Therapy on Growth, Biochemical Markers of Growth and Cardiovascular Health in Patients Diagnosed with Primary Familial Hypercholesterolemia", which I submitted as my doctoral thesis, was written by me without resorting to any assistance that would contradict scientific morals and traditions, and that the works I benefited from consisted of those shown in the bibliography and I state that I have benefited by referring to them and I confirm with honor.

Tuğçe KARTAL

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana her zaman destek olan, bilgi birikimi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörüsüyle aktaran, öneri ve katkılarıyla hep yanımda olan kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Gülden Köksal'a,

Çalışma hayatına başladığım ilk günden bu yana her konuda desteği ve varlığı ile beni güçlendiren, tüm zorlukların aşılmasında bana yol gösteren, bir anne bir abla gibi bizleri sonsuz sevgisiyle kucaklayan ve akademik yolda ilerlememi her daim teşvik eden Prof. Dr. Neslihan Önenli Mungan'a

Pediyatri Diyetisyenliği Derneği'nin çatısı altında bizleri toplayan ve bu alanda sunulan kıymetli işlerin bir paydaşı olma fırsatı sunan ve mesleki gelişimimizde hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Hülya Gökmen Özel'e,

Çalışma hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri Doç. Dr. Deniz Kor ve Dr. Öğretim Üyesi Fatma Derya Bulut'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan ağabeyim Mehmet Bilge Özakçaoğlu'na,

Her konuda yanımda olan ve varlığı ile güçlü hissettiren lisans hayatımın bana kazandırdığı canım dostum Dr. Öğretim Üyesi Çiğdem Bozkır'a,

Mesleki gelişimimde desteklerini esirgemeyen Çukurova Üniversitesi Hastanesi diyetisyenleri Filiz Parlatır, Özgen Arı, Funda Güvel'e ve birlikte pediatriye çalışmaktan mutlu olduğum mesai arkadaşlarım Süleyman Gönkek, Ebru Çiçek, Fatmanur Yavuz ve Sema Üveyik'e,

Diyabetli çocukları kucakladığı gibi beni de her konuda ablalığı ile kucaklayan kıymetli Gülcan Delidağ'a,

Tezimin veri toplama sürecinde destek olan Hemşire Halime Kara'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme ailesine,

Hayatımın her aşamasında ve her konuda desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde tarifsiz emek harcayan, aile olmanın mutluluğunu yaşatan canım anneme ve rahmetli babama,

Bu süreçte gösterdiği özveri ve anlayış için yol arkadaşım eşim Hüseyin Kartal'a ve kıymetli ailesine,

Doğumları ile hayatıma ışık saçan, varlıkları ile güç veren canım çocuklarım Yiğit Kartal ve Sare Kartal'a,

Çok teşekkür ederim.

Tuğçe KARTAL

**HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**PRİMER AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ TANILI  
HASTALARDA DİYET TEDAVİSİNİN BÜYÜME, BÜYÜMENİN  
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ VE KALP DAMAR SAĞLIĞI  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tuğçe KARTAL**

**DOKTORA TEZİ**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Gülden KÖKSAL**

**ÖZET**

Primer ailesel hiperkolesterolemi (AH) tanılı hastalarda diyet tedavisinin büyüme, büyümenin biyokimyasal belirteçleri ve kalp damar sağlığı üzerine etkisini saptamak amacı ile planlanan ve yürütülen bu araştırma, Çukurova Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen 5-10 yaş aralığında 30 AH tanılı çocuk ile Şubat 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın başında (0. ay), araştırmaya katılan tüm olguların sosyodemografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları sorgulanmış, antropometrik ölçümleri alınmış ve beden kütle indeksi Z-skorları ile boy uzunluğu Z-skorları hesaplanmıştır. Araştırmanın başında veri toplama süreci tamamlandıktan sonra olgulara özgü diyet tedavileri düzenlenmiş ve ayrıntılı diyet eğitimi verilmiştir. Araştırmanın başında, 3. ayında ve sonunda (6. ay), tüm olguların 3 gün boyunca 24 saatlik besin tüketim kayıtları alınmış ve beraberinde kolesterol içeren besinlerin tüketim sıklıkları sorgulanmıştır. Olguların genel fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirmek amacıyla Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu (IPAQ-Kısa Form) kullanılmıştır. Ailesel hiperkolesterolemili olguların izleminde değerlendirilen biyokimyasal parametreler, radyolojik ve kardiyolojik incelemeler araştırmacı tarafından araştırmanın 0. ve 6. ayında kaydedilmiştir. Başvuru IGF-1 Z-skor değeri ile karbonhidrat karşılama yüzdesi arasında orta düzey negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Altıncı ay LDL-K düzeyleri ile toplam yağ alımı arasında orta düzey negatif yönlü; doymuş yağ asitleri ile arasında ise orta düzey pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çocuklarda diyet tedavisi standart kalıplara indirgenemeyeceği için aile bireylerinin de katıldığı, bireyin

fiziksel, sosyal ve kültürel özelliklerinin dikkate alındığı bir diyet tedavisinin düzenlenmesi ve bu tedavinin sık izleminin sağlanması çocukların diyetle uyumunu artıracaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer ailesel hiperkolesterolemi, IGF-1, diyet tedavisi, büyüme



**HASAN KALYONCU UNIVERSITY  
GRADUATE EDUCATION INSTITUTE  
DEPARTMENT of NUTRITION AND DIETETICS**

**EVALUATION OF THE EFFECT OF DIET THERAPY ON GROWTH,  
BIOCHEMICAL MARKERS OF GROWTH AND CARDIOVASCULAR  
HEALTH IN PATIENTS WITH PRIMARY FAMILIAL  
HYPERCHOLESTEROLEMIA**

**Tuğçe KARTAL**

**PHD THESIS**

**Advisor  
Prof. Dr. Gülden KÖKSAL**

**ABSTRACT**

This study, which was planned and conducted to determine the effect of dietary treatment on growth, biochemical markers of growth and cardiovascular health in patients with primary familial hypercholesterolaemia (FH), was carried out between February 2022 and May 2023 with 30 children aged 5-10 years with FH who were followed up in the Paediatric Metabolism Department of Çukurova University Hospital. At the beginning of the study (month 0), sociodemographic characteristics, dietary habits, anthropometric measurements were taken and body mass index Z-scores and height Z-scores were calculated. At the beginning of the study, after the data collection process was completed, dietary treatments specific to the subjects were organised and detailed dietary education was given. At the beginning, 3rd month and at the end of the study (6th month), 24-hour food consumption records of all subjects were taken for 3 days and the frequency of consumption of foods containing cholesterol was questioned. The International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-Short Form) was used to evaluate the general physical activity levels of the subjects. Biochemical parameters, radiological and cardiological examinations evaluated in the follow-up of patients with familial hypercholesterolaemia were recorded by the investigator at the 0th and 6th months of the study. There was a moderate negative correlation between admission IGF-1 Z-score value and carbohydrate coverage percentage ( $p<0.05$ ). There was a moderate negative correlation between total fat intake and six-month LDL-C levels and a moderate positive correlation between total fat intake and saturated fatty acids ( $p<0.05$ ). Since diet therapy in children cannot be reduced to standard patterns, organising a diet therapy in which family members are also involved, taking

into account the physical, social and cultural characteristics of the individual, and providing frequent follow-up of this therapy will increase the compliance of children with the diet.

**Keywords:** Primary familial hypercholesterolemia, IGF-1, diet therapy, growth



## İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Konunun Önemi ve Sorunun Tanımı .....	1
1.2. Araştırmanın Amacı .....	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	2
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanımı .....	3
2.2. Ailesel Hiperkolesterolemi Klinik Bulgu ve Belirtileri .....	3
2.3. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanı Ölçütleri .....	4
2.4. Ailesel Hiperkolesterolemi Sınıflaması .....	6
2.4.1. Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi .....	7
2.4.2. Heterozigot Hiperkolesterolemi.....	8
2.5. Ailesel Hiperkolesterolemi Patogenezi .....	8
2.5.1. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör Geni.....	8
2.5.2. Apolipoprotein B Geni .....	8
2.5.3. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Kexin-9 Enzim Geni.....	9
2.5.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü Adaptör Protein 1 Geni.....	9
2.6. Ailesel Hiperkolesterolemi Tedavisi .....	9
2.6.1. Farmakolojik Tedavi .....	10
2.6.1.1. Statinler .....	10
2.6.1.2. Ezetimib .....	10
2.6.1.3. Safra Asidi Sekestranları .....	10
2.6.1.4. Diğer Ajanlar .....	10
2.6.2. Aferez Tedavisi .....	11
2.6.3. Karaciğer Nakli .....	11
2.6.4. Yaşam Tarzı Değişikliği.....	11

2.6.4.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi .....	12
2.6.4.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz .....	15
2.7. Ailesel Hiperkolesterolemi İzlemi .....	16
2.8. Büyüme .....	17
2.9. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi .....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	20
3.1. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Tipi .....	20
3.2. Araştırmanın Etik Yönü .....	20
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi .....	20
3.3.1. Araştırmanın Evreni .....	20
3.3.2. Araştırmanın Örneklemi .....	20
3.4. Araştırmanın Genel Planı .....	21
3.5. Veri Toplama Araçları .....	22
3.5.1. Antropometrik ölçümler .....	22
3.5.2. Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi .....	23
3.5.3. Besin Tüketim Sıklığı .....	23
3.5.4. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu (IPAQ Short Form) .....	24
3.5.5. Biyokimyasal Parametreler .....	24
3.5.6. Kan Basıncı Ölçümü .....	24
3.5.7. Radyolojik Değerlendirme .....	25
3.5.8. Kardiyolojik Değerlendirme .....	25
3.5.9. Verilerin İstatiksel Analizi .....	25
4. BULGULAR .....	26
4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Primer Ailesel Hiperkolesterolemiye İlişkin Bulguları .....	26
4.2. Olguların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular .....	28
4.3. Olguların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulgular .....	29
4.4. Olguların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	34
4.5. Olguların Kardiyolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi .....	38
4.6. Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	39
5. TARTIŞMA .....	41
5.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Primer Ailesel Hiperkolesterolemiye İlişkin Bulguları .....	41
5.2. Olguların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular .....	43
5.3. Olguların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulgular .....	45
5.4. Olguların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	49

5.5. Olguların Kardiyolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi .....	52
5.6. Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
6.1. Sonuçlar.....	54
6.2. Öneriler .....	57
6.3. Sınırlılıklar .....	58
KAYNAKLAR .....	59
EKLER.....	87
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	87
EK-2. Araştırma İzni.....	88
EK-3. Veri Toplama ve Gönüllüleri Bilgilendirme Formu .....	91
EK-4. İntihal Raporu.....	102
EK-5. Kısa Özgeçmiş .....	103

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Çizelge No

### Sayfa No

Şekil 2.1. Beslenme Önerileri Piramidi .....	14
Şekil 2.2. Çocukluk Çağı Hiperkolesterolemi Yönetimi .....	16



# ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge No</u>	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1. Çocuklar ve Ergenler İçin Kabul Edilebilir, Sınırdaki ve Yüksek Lipit Düzeyleri.....	5
Çizelge 2.2. Japon Ateroskleroz Derneği Ailesel Hiperkolesterolemi Tanı Kriterleri (<15 yaş) .....	5
Çizelge 2.3. Çocuklarda ve Ergenlerde AH tanısı .....	5
Çizelge 2.4. Hollanda Lipit Klinik Ağı (DLCN) Kriterleri .....	6
Çizelge 2.5. İtalyan Pediatrik Beslenme Derneği Hiperkolesterolemili Çocuklarda Beslenme Önerileri .....	13
Çizelge 3.1. Araştırma Döneminde Toplanan Veriler ve Sıklıkları .....	22
Çizelge 3.2. Boy Uzunluğu ve BKİ-Z Skorlarının Değerlendirilmesi .....	23
Çizelge 3.3. Fiziksel Aktivite Skoru ve Kategorileri.....	24
Çizelge 4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Primer Ailesel Hiperkolesterolemiye İlişkin Bulguları .....	27
Çizelge 4.2. Olguların Boy Uzunluğu ve BKİ Z-Skor Değerlerinin Sınıflandırılması...28	
Çizelge 4.3. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi .....	29
Çizelge 4.4. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bilgilerin Değerlendirilmesi .....	30
Çizelge 4.5. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Hastaların Enerji ve Makro-Mikro Besin Öğelerinin Alımlarının Değerlendirilmesi.....	31
Çizelge 4.6. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Protein Alımlarının Değerlendirilmesi.....	32
Çizelge 4.7. Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Olguların Bazı Biyokimyasal Bulguları ile Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Öğeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	32
Çizelge 4.8. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların LDL-K Düzeylerinin Yağ, Kolesterol ve Posa Alımları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. ....	33
Çizelge 4.9. Patojenik Varyantlara Göre Olguların Enerji ve Makro Besin Öğesi Alımları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. ....	33

Çizelge 4.10. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	34
Çizelge 4.11. Patojenik Varyantlara Göre Ailesel Hiperkolesterolemili Olgularda Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	35
Çizelge 4.12. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ile Antropometrik Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. ....	36
Çizelge 4.13. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların IGF-1 ve IGFBP-3 Z-Skorları ile Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	37
Çizelge 4.14. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların LDL-K ile IGF-1 ve IGFBP-3 Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	37
Çizelge 4.15. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Protein Alım Değişimi ile İlgili Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. ....	38
Çizelge 4.16. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Kardiyolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi.....	39
Çizelge 4.17. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	39
Çizelge 4.18. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	40

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AH</b>	Ailesel Hiperkolesterolemi
<b>ALP</b>	Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>APOB</b>	Apolipoprotein B
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>AY</b>	Aort yetmezlik
<b>CK</b>	Kreatin Kinaz
<b>cm</b>	Santimetre
<b>ÇDYA</b>	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
<b>DYA</b>	Doymuş Yağ Asitleri
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>EMA</b>	Avrupa İlaç Ajansı
<b>FDA</b>	Gıda İlaç Dairesi
<b>HbA1c</b>	Glikozillenmiş Hemoglobin
<b>HDL</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HeAH</b>	Heterozigot Ailesel Hiperkolesterolemi
<b>HoAH</b>	Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi
<b>IGF-1</b>	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IGF-1R</b>	IGF-1 Reseptörü
<b>IGFBP3</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3
<b>IPAQ</b>	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>kg</b>	Kilogram
<b>KIMK</b>	Karotis İntima Media Kalınlığı
<b>KKH</b>	Koroner Kalp Hastalığı
<b>KV</b>	Kardiyovasküler
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>KZYA</b>	Kısa Zincirli Yağ Asidi
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

<b>LDL-A</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Aferezi
<b>LDL-K</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
<b>LDLR</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü
<b>LDLRAP 1</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü Adaptör Protein 1
<b>m<sup>2</sup></b>	Metrekare
<b>MY</b>	Mitral Yetmezlik
<b>NICE</b>	İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
<b>PCSK9</b>	Proprotein Konvertaz Subtilisin/Kexin-9 Enzim
<b>RDW</b>	Eritrosit Dağılım Genişliği
<b>TDYA</b>	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>TK</b>	Total Kolesterol
<b>UIBC</b>	Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi
<b>VLDL</b>	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Konunun Önemi ve Sorunun Tanımı

Aterosklerozis, batılı ülkelerde kalp-damar hastalıklarının başlıca nedenlerinden biridir. Oluşumunda LDL-kolesterolün (LDL-K) damar duvarı üzerindeki etkisi ve bunu izleyen endotel hücrelerde oluşan inflamatuvar kaskad anahtar rol oynamaktadır. İskemik kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığı gibi hastalıkların mortalitesi ve insidansı 20. yüzyılın ortalarından bu yana azalmış olsa da, kardiyovasküler hastalık hala küresel olarak başlıca ölüm nedeni olarak bilinmektedir<sup>1,2</sup>.

Ailesel hiperkolesterolemi (AH), düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) ve bununla ilgili genlerdeki patojenik varyantların neden olduğu ve yüksek LDL-K düzeyleri ile sonuçlanan kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Kişinin yaşam boyu yüksek LDL-K'ye maruz kalması sonucu aterosklerozis riski artmakta ve bu nedenle erken tanı ve müdahale önemli hale gelmektedir<sup>3</sup>. Yapılan çalışmalarda AH prevalansının 500 kişide 1 olduğu bildirilirken, son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da prevalansının fazla olduğu saptanmıştır<sup>4</sup>. Böyle bir prevalans ile dünya çapında 35 milyon hasta olduğu ve bunların yaklaşık %20-25'ini çocuk ve ergenlerin oluşturduğu düşünülmektedir<sup>5</sup>.

Ailesel hiperkolesteroleminin, yüksek LDL-K düzeyleri, ailede ve bireyde erken koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü gibi klinik özellikleri hakkında artan bilgiye rağmen, çoğu AH olgusunun halen tanı alamadığı veya yetersiz tedavi edildiği düşünülmektedir<sup>6</sup>. Çocuklarda kesin tanı, tanı için altın standart olan AH'ye neden olan patojenik varyantın saptanması ile konulmalıdır. Genetik testlere ulaşamadığı durumda, çocuklarda artmış LDL-K düzeyi, ailede erken kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü veya AH ile uyumlu yüksek LDL-K düzeylerinin varlığı ile tanı koyulabilmektedir<sup>7,8</sup>. Ailesel hiperkolesterolemili çocuk ve ergenlerde tanı ve tedaviye yönelik tüm yeni kılavuzlar, çocuklarda lipit düşürücü statin tedavisinin kullanılmasını önermektedir<sup>5,6</sup>. Statin tedavisi ile birlikte yaşam tarzı değişiklikleri (kolesterolden fakir diyet ve fiziksel aktivite) şiddetle önerilmektedir<sup>9</sup>.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), yapısal olarak proinsüline benzeyen bir polipeptit hormondur. IGF-1, büyüme hormonu tarafından uyarıldığında karaciğerde sentezlenmekte ve birçok hücre ve dokuda, büyüme ve diğer anabolik aktiviteler için

anahtar rol oynamaktadır<sup>10,11</sup>. Yaş, cinsiyet, genetik gibi etkenler, beslenme durumu ve çok çeşitli diğer etkenler serum IGF-I konsantrasyonlarını etkilemektedir<sup>12</sup>. IGF-I'in yetersiz beslenme durumunda serum konsantrasyonlarının düştüğü iyi bilinmektedir<sup>13</sup>. Hem patolojik fazlalık hem de IGF-1 eksikliği, glukoz intoleransı, insülin direnci ve artan tip 2 diyabet ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir<sup>10,11</sup>. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, lipit metabolizmasında da önemli bir rol oynamaktadır<sup>14</sup>. Yapılan bir araştırmada, IGF-1 eksikliği olan farelerde, lipit metabolizması ile ilişkili ve karaciğerde kolesterol sentezinde yer alan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunda düzensizlik olduğu görülmüştür<sup>15</sup>. Önceki çalışmalar, IGF-1 ve LDL-K arasında tartışmalı bir ilişki olduğunu göstermiş, ancak çocuk ve ergenlere ilişkin literatürde yeterli bilgiye yer verilmemiştir<sup>16</sup>.

## **1.2. Araştırmanın Amacı**

Bu çalışma, primer ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastalarda diyet tedavisinin büyüme, büyümenin biyokimyasal belirteçleri ve kalp damar sağlığı üzerine etkisini saptamak amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür.

## **1.3. Araştırmanın Hipotezleri**

- Ailesel primer hiperkolesterolemi tanılı olgularda 6 ay boyunca uygulanan diyet tedavisi serum LDL-K düzeylerini %10 oranında azaltabilir.
- Ailesel primer hiperkolesterolemi tanılı olgularda uygulanan diyet tedavisi ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri artar.
- Ailesel primer hiperkolesterolemi tanılı olgularda uygulanan diyet tedavisi ile büyümenin devamlılığı sağlanır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanımı

Ailesel hiperkolesterolemi, erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık ve ölümlerle sonuçlanan kalıtsal bir metabolik hastalıktır<sup>17</sup>. Tarihte ilk kez 1938 yılında Carl Müller tarafından serum kolesterol düzeyinde yükseklik, tendon ksantomları ve koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunmuştur<sup>18</sup>. Erken koroner kalp hastalıkları (anjina pectoris, miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı) ve yaşam boyu yüksek LDL-K düzeyleri ile seyreden LDLR eksikliği veya işlevsel yetersizliği sonucu gelişen bir bozukluktur<sup>6,19</sup>. Tedavi edilmemiş AH'li bireylerin %50'sinin erken bir kardiyovasküler olay geçireceği ve sadece %70'inin 70 yaşına kadar hayatta kalabileceği tahmin edilmektedir<sup>20,21</sup>. Bir araştırmada, 8-17 yaş arası çocukların %7,8'inin serum total kolesterol (TK) düzeyinin 200 mg/dL'den yüksek olduğu ve 12-19 yaşındaki ergenlerin %7,4'ünün yüksek LDL-K seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>22</sup>.

### 2.2. Ailesel Hiperkolesterolemi Klinik Bulgu ve Belirtileri

Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında kardiyovasküler risk, hem LDL-K düzeyi hem de diğer risk faktörleri tarafından belirlenmektedir. Homozigot patojenik varyantlı olgularda, yaşamın ilk on yılında miyokard enfarktüsü de dâhil olmak üzere erken başlangıçlı ateroskleroz görülmektedir ve yaşamın ilk 20 yılında koroner arter hastalığı ile ilişkili ölüm riskinin fazla olduğu bilinmektedir<sup>23</sup>. Ek olarak, homozigot ailesel hiperkolesterolemili (HoAH) olgularda, aort darlığına ve bazen de mitral yetersizliğe yol açabilen kolesterol ve kalsiyum birikimleri gelişebilmektedir<sup>24</sup>. Heterozigot patojenik varyanta sahip AH'li olguların, 30-60 yaşları arasında erken başlangıçlı koroner arter hastalığı (KAH) için yüksek risk altında olduğu bilinmektedir<sup>25</sup>.

Heterozigot AH'li çocukların, etkilenmemiş kardeşler ve sağlıklı kontrollere oranla, aterosklerozla ilişkilendirilen karotis intima media kalınlığının (KIMK) daha fazla olduğu görülmüştür<sup>26,27</sup>.

Ailesel hiperkolesterolemiye çoğunlukla LDL reseptörünü kodlayan *LDLR*, *APOB* (apolipoprotein B) ve *PCSK9* (proprotein konvertaz subtilisin/kexin-9) genlerindeki patojenik varyantlar neden olmaktadır<sup>6</sup>. Bu protein ve reseptörlerle ilişkili bozukluklarda LDL partiküllerin klirensi bozulmaktadır. LDL partiküllerinin

makrofajlarda birikmesi ile yağ hücreleri oluşmakta ve aterosklerotik plak gelişmektedir<sup>28</sup>.

Ailesel hiperkolesterolemi, bazı durumlarda tendon ksantomları ve/veya arcus senilis (yaşlılık halkası) olmak üzere yüksek LDL-K ile karakterize edilmektedir<sup>20,21</sup>. Tendon ksantomları sıklıkla aşıl tendon ve el bileğinin sırt bölümünde görülmektedir. Tuberöz ksantomlar tipik olarak diz ve dirseklerin ekstensör yüzlerinde görülürken, plantar ksantomlar avuç içi ile ayak tabanlarında görülebilir ve çoğunlukla ağrılı olabilmektedir<sup>29</sup>. Bu komplikasyonların önlenmesinde erken tanı ve tedavi çok önem taşımaktadır<sup>20,21</sup>.

### **2.3. Ailesel Hiperkolesterolemi Tanı Ölçütleri**

Tarihsel süreçte AH taraması ile ilgili yoğun bir çalışma olmadığı görülmüştür. Ailesel hiperkolesterolemi taraması olan Hollanda ve Norveç gibi ülkelerde, herhangi bir resmi tarama programı olmayan ülkelere göre çok daha fazla hasta olduğu bilinmektedir. Slovenya'da, erken tanı için >5 yaş çocuklar için AH tarama programı başlatılmıştır, ancak uygulanabilirliğinin ve maliyet etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır<sup>30</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde 9-11 yaş aralığındaki çocukların kolesterol değerlerinin taranması, Amerikan Pediatri Akademisi ve Ulusal Lipit Derneği (National Lipid Association=NLA) tarafından onaylanmıştır<sup>5</sup>. Ailesel hiperkolesterolemi tanılı olguların yakın aile bireylerinin kademeli olarak taranması, yeni AH olgularını belirlemek için en iyi ve en uygun maliyetli yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Yakın aile bireylerinin AH konusunda uzman ekiplerin yer aldığı ünitelerde AH açısından incelenmesi gerekmektedir<sup>31</sup>.

Klinik uygulamada, AH tanısını belirleyen evrensel bir LDL-K eşiği bulunmamaktadır. Çizelge 2.1.' de çocuklar ve ergenler için kabul edilebilir, sınırda ve yüksek lipit düzeyleri verilmiştir<sup>24</sup>.

**Çizelge 2.1. Çocuklar ve Ergenler İçin Kabul Edilebilir, Sınırdaki ve Yüksek Lipit Düzeyleri (24)**

Lipit	Normal	Sınırdaki Yüksek	Yüksek
Total Kolesterol (mg/dL)	<170	170-199	>200
LDL Kolesterol (mg/dL)	<110	110-129	>130
Non-HDL Kolesterol (mg/dL)	<120	120-144	>145
Trigliserit (0-9 yaş) (mg/dL)	<75	75-99	>100
Trigliserit (10-19 yaş) (mg/dL)	<90	90-129	>130
HDL kolesterol (mg/dL)	>45		

Çocuklarda kesin tanı için AH'ye neden olan patojenik varyantların saptanması gerekmektedir<sup>7,8</sup>. Fakat genetik incelemenin mümkün olmadığı durumlarda tanı koymak için; yüksek LDL-K düzeyi, aile öyküsü ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) varlığı değerlendirilmektedir<sup>29</sup>. Son kılavuzlarda önerildiği gibi, pozitif aile öyküsü olmayan olgularda tekrarlayan ölçümlerde LDL-K düzeyinin  $\geq 190$  mg/dL olması AH tanısını düşündürmektedir. Pozitif aile öyküsü veya erken ASKVH öyküsü olan ve LDL-K düzeyi  $\geq 160$  mg/dL olan olgular AH ile uyumlu kabul edilmektedir<sup>6,19</sup>. Çizelge 2.2.'de Japon Ateroskleroz Derneği 15 yaş altı çocuklarda AH tanı ölçütleri ve Çizelge 2.3'de Avrupa Ateroskleroz Derneği çocuk ve ergenlerde AH tanı ölçütleri verilmiştir<sup>3,32</sup>.

**Çizelge 2.2. Japon Ateroskleroz Derneği Ailesel Hiperkolesterolemi Tanı Ölçütleri (<15 yaş)<sup>(3)</sup>**

<ul style="list-style-type: none"><li>Hiper-LDL kolesterolemi (tedavi edilmemiş LDL-K düzeyi <math>\geq 140</math> mg/dL, tekrarlayan ölçümler)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Pozitif aile öyküsü (Ebeveynler veya kardeşler)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Ebeveynlerin en az birinde LDL-K <math>\geq 180</math> mg/dL veya ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü</li></ul>

**Çizelge 2.3. Çocuklarda ve Ergenlerde AH Tanı Ölçütleri <sup>(33)</sup>**

<ul style="list-style-type: none"><li>Erken KKH için pozitif aile öyküsü ve yüksek LDL-K düzeyleri olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Serum kolesterol düzeyi ölçümü tanı için yapılmalı<ul style="list-style-type: none"><li>Başlangıçta ve beslenme ve yaşam tarzı değişikliği sonrasında yapılan iki farklı kan örneğinde LDL-K <math>\geq 190</math> mg/dL olması</li><li>Birinci derece akrabada erken yaşta KKH aile öyküsü ve LDL-K <math>\geq 160</math> mg/dL olması</li><li>LDL-K <math>\geq 130</math> mg/dL ve genetik olarak AH tanısı almış bir ebeveyn olması</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Hiperkolesteroleminin ikincil nedenlerinin dışlanmış olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Genetik inceleme ile patojenik varyant saptanmış olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Bir ebeveynin KKH nedeniyle kaybedilmiş olması durumunda, AH için genetik çalışma yapılmalı ve lipoprotein(a) düzeyleri ölçülmeli</li></ul>

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1998 yılında kabul edilen Hollanda Lipit Klinik Ağının (DLCN-Dutch Lipid Clinic Network) tanı ölçütleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. DLCN tanı ölçütlerinde (Çizelge 2.4) hastanın sadece kolesterol

düzeylelerine bakılmamakta ek olarak fizik muayene bulguları, aile öyküsü ve serum LDL-K düzeyleri bir puanlama sistemi ile değerlendirilmektedir<sup>32</sup>.

**Çizelge 2.4. Hollanda Lipit Klinik Ağı (DLCN) Kriterleri<sup>32</sup>**

	<b>Skor</b>
<b>Aile Öyküsü (Birinci derece akraba)</b>	
• Bilinen Erken koroner ve/veya vasküler hastalık (erkek<55 yaş, kadın<60 yaş)	1
• LDL-K >95.persentil (yaş ve cinsiyete göre)	1
• Tendon ksantomu veya korneal arkus varlığı	2
• <18 yaş çocuk ve ergenlerde yaş ve cinsiyete göre LDL-K>95. persentil	2
<b>Klinik Öykü</b>	
• Erken iskemik kalp hastalığı (erkek<55 yaş, kadın<60 yaş)	2
• Erken vasküler ve/veya serebrovasküler hastalıklar (erkek<55 yaş, kadın<60 yaş)	1
<b>Fizik Muayene</b>	
• Tendon ksantomu	6
• Korneal arkus (<45 yaş)	4
<b>LDL-Kolesterol Düzeyleri</b>	
• >325 mg/dL	8
• 251-325 mg/dL	5
• 191-250 mg/dL	3
• 155-190 mg/dL	1
<b>DNA Analizi</b>	
• LDLR, PCSK9 veya APOB geninde patojenik varyantı kanıtlayan genetik test	8
<b>Toplam Skor</b>	
≥8: Kesin Tanı	
6-7: Olası Tanı	
3-5: Düşük Olası Tanı	

## 2.4. Ailesel Hiperkolesterolemi Sınıflaması

Uluslararası Ailesel Hiperkolesterolemi Birliği (International Familial Hypercholesterolemia Foundation) çocuk hastaların tanısında kullanılmak üzere 2014 yılında bir kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuza göre ikincil nedenlerin dışlandığı iki yaşından büyük çocuklarda;

- Homozigot AH tanısı için:
  - Açlık serum LDL-K düzeyinin en az iki ölçümde >500 mg/dL olması ve 10 yaşından önce tendon ksantomlarının varlığı
- Heterozigot AH tanısı için:
  - Ailede hiperlipidemi/erken koroner hastalık öyküsü olmadan açlık serum LDL-K düzeyinin en az iki ölçümde >190 mg/dL olması,

- Ailede hiperlipidemi/erken koroner hastalık öyküsü olması durumunda, açlık serum LDL-K düzeyinin en az iki ölçümde  $>160$  mg/dL olması kullanılmaktadır<sup>5,34,35</sup>.

#### 2.4.1. Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi

Homozigot ailesel hiperkolesterolemi, AH'nin nadir görülen şiddetli formu olup, çok yüksek LDL-K düzeylerine neden olmakta ve tedavi edilmediğinde yaşamın ilk on yılında ciddi aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa yol açmaktadır<sup>36-38</sup>. Tahmini prevalansı 1/300.000-360.000 arasında değişmektedir<sup>38</sup>.

Çoğunlukla *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* ve *LDLRAP1* genlerinin AH'ye neden olduğu bildirilmiştir<sup>36,39</sup>. Olguların çoğunda ( $>90\%$ ), *LDLR* geninde biallelik patojenik varyantlar bulunur ve bu hastalarda tipik olarak LDL-K düzeyleri 400 mg/dL'yi ( $>10$  mmol/L) aşmaktadır<sup>36,38,39</sup>.

Erken ASKVH'nin önlenmesi için HoAH'li olgularda erken tanı ve etkili lipit düşürücü tedavi (LDT) büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda, tedavi sırasındaki LDL-K düzeylerinin sağ kalımın en iyi göstergesi olduğu ve tedaviye ne kadar erken başlanırsa kardiyovasküler hastalık riskinin o kadar düşük olduğu gösterilmiştir<sup>40</sup>. Bununla birlikte, HoAH'li birçok olgu, LDL-R upregüle ederek LDL-K artmış klirensine yol açan geleneksel tedavilere direnç göstermektedir. Geleneksel olarak LDT'ye yanıt, rezidüel LDL-R aktivitesi ile belirlenmektedir. LDL-R aktivitesi  $<2\%$  olan hastalar, statinler, ezetimib ve *PCSK9* inhibitörlerinin de dâhil olduğu geleneksel LDT seçeneklerine yanıt vermemektedir. Ancak, benzer lipit profiline sahip olmalarına rağmen *LDLR* geninde patojenik varyant saptanan hastalarda, bu tedavilere yanıt optimal olmamaktadır<sup>38</sup>. LDL-R aktivitesi olsa bile bu olguların LDL-K düzeylerinde çok büyük düşümlere gereksinim olması nedeniyle, bu tedavilerin sağladığı LDL-K azalması tedavi hedeflerine ulaşmak için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle, bu olguların klinik yönetimi zor olmakla birlikte, LDL-aferezi (LDL-A) en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir<sup>41</sup>. Bununla birlikte, aferezin pahalı, yarı invazif ve zaman alıcı olması, olgularda yaşam kalitesinin düşmesine, depresyon riskinin artmasına ve zihinsel bozukluklara neden olarak çoğunlukla tedavinin reddine ve uyumsuzluğa yol açmaktadır<sup>42,43</sup>.

## 2.4.2. Heterozigot Hiperkolesterolemi

Heterozigot hiperkolesteroleminin (HeAH) tahmini prevalansının 1:200-500 olduğu bildirilmiştir, ancak son raporlarda 1:100-250 gibi daha da yüksek bir prevalans olduğu gösterilmiştir. Bu prevalans ile Avrupa'da 4,5 milyondan çok olgu olduğu düşünülmektedir<sup>5,44</sup>.

Heterozigot AH olgularında serum kolesterol düzeylerinin yüksek olması nedeniyle koroner arter hastalığı riski bulunmaktadır ancak, KAH gelişme riskinin çocukluk çağında düşük olduğu bildirilmiştir<sup>28</sup>. Olgularda yirmi yaşından sonra tendon ksantomları görülebilmektedir<sup>24</sup>. Yapılan çalışmalarda, HeAH'li olguların çok küçük yaşlarda karotis intima media kalınlığında artış olduğu ve buna bağlı olarak ateroskleroz riskinde artış görülebildiği bildirilmiştir<sup>45,46</sup>.

## 2.5. Ailesel Hiperkolesterolemi Patogenezi

Ailesel hiperkolesterolemi çoğunlukla *LDL-R* patojenik varyantları sonucu oluşurken, *APOB*, *PCSK9* ya da *LDLRAP1* patojenik varyantları sonucu da ortaya çıkabilmektedir<sup>5</sup>.

### 2.5.1. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör Geni

Ailesel hiperkolesterolemili olguların yaklaşık %90'ında, *LDLR* geninde patojenik varyantlar görülmektedir<sup>6,47</sup>. Tanımlanmış 1.700'den fazla farklı *LDLR* patojenik varyantı bulunmaktadır<sup>48,49</sup>. Bu patojenik varyantlar, LDL-K katabolizmasının azalmasına yol açarak yüksek serum LDL-K düzeyleri ile sonuçlanabilmektedir<sup>50</sup>.

### 2.5.2. Apolipoprotein B Geni

*APOB* varyantları temel olarak 26 numaralı bir ekzonda bulunmaktadır<sup>51</sup>. Bu gendeki patojenik varyantlar, LDL-K'ün LDL-R'üne bağlanmasını engelleyerek LDL-K düzeyinin dolaşımında artmasına neden olmaktadır<sup>52</sup>. Ailesel hiperkolesterolemilerin yaklaşık %5'i *APOB* patojenik varyantlarından kaynaklanmaktadır<sup>50</sup>. *LDLR* patojenik varyantların neden olduğundan daha az şiddetli bir AH formuna neden olmaktadır<sup>51</sup>.

### 2.5.3. Proprotein Konvertaz Subtilisin/Kexin-9 Enzim Geni

Ailesel hiperkolesterolemili olguların yaklaşık %1'inde *PCSK9* patojenik varyantları görülmektedir. *PCSK9*, karaciğer tarafından salgılanan ve LDL reseptörlerinin lizozoma yönlendirilerek yıkılmasından sorumlu bir proteindir<sup>5,39,50</sup>. Kolesterol metabolizmasında hücre yüzeyinde LDL-R sayısını düzenleme görevi bulunmaktadır<sup>52,53</sup>. Olguların klinik şiddetinin *APOB* patojenik varyantlarına benzer şekilde daha hafif olduğu bilinmektedir<sup>5,50</sup>.

### 2.5.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü Adaptör Protein 1 Geni

Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün hücre içinde kalan kısmı ile *LDLRAP1* bağlantılıdır ve LDL-LDLR kompleksinin hücre içine alınması için elzemdir<sup>54</sup>. Heterozigot patojenik varyant olduğundan daha çok akraba evliliği sonucu görülmektedir. Bu patojenik varyanta sahip olguların LDL-K düzeyinin HoAH'li bireylere benzer olduğu, ancak bu hastalarda HDL-K düzeyinin daha yüksek olması sonucu aterosklerotik hastalıkların daha geç olduğu görülmüştür<sup>50</sup>.

## 2.6. Ailesel Hiperkolesterolemi Tedavisi

Pediyatrik AH'li olguların tedavisi, bir pediyatrik metabolizma uzmanı, genetik uzmanı, pediyatrik diyetisyen ve tercihen bir psikolog dâhil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Ailesel hiperkolesterolemi tanısı alan olgularda, fiziksel aktivite, diyet tedavisi ve farmakolojik tedavinin birlikteliğinde uzun vadede olumlu sonuç alınmakta ve kardiyovasküler risk azalabilmektedir<sup>55</sup>. Genç olgularda, ailenin tüm fertleri sürece dâhil edilerek hastalığa uyumun sağlanması gerekmektedir<sup>19,56</sup>.

Ailesel hiperkolesterolemi fenotipli olgularda tedaviye başlama yönergeleri, yaş, LDL-K yüksekliğinin şiddeti, aile öyküsü ve tıbbi öykülere dayanmaktadır. LDL-K düzeyleri  $\geq 130$  mg/dL olan tüm çocuk ve ergenler için yaşam tarzı tedavisi önerilmektedir<sup>29</sup>. Ana tedavi hedefi, LDL-K serum düzeyini %50 oranında azaltmak veya LDL-K'yi 130 mg/dL'nin altına düşürmektir<sup>19,56</sup>.

## **2.6.1. Farmakolojik Tedavi**

### **2.6.1.1. Statinler**

Çocuklarda ve ergenlerde AH farmakoterapisinin en önemli ajanı, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA(HMG-CoA) redüktaz enzimini baskılayan ve karaciğerde kolesterol biyosentezini azaltan statinlerdir<sup>5,57</sup>.

Terapötik etkiler statin tedavisinin başlamasından 2 hafta sonra başlamakta ve tam etkinin yaklaşık %90'ına 6 hafta sonra ulaşmaktadır<sup>55,58</sup>. Statin tedavisi uygulanmadan önce kreatin kinaz (CK) ve hepatik aminotransferazlar kontrol edilmelidir<sup>5,59</sup>. Statinler, pediatrik olgularda genellikle iyi tolere edilmektedir, ancak bazen gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, yorgunluk ve çok nadiren nöropati ve rabdomiyoliz gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ajana ve doza bağlı olarak değişken oranlarda lipit düşürücü etkinlik göstermektedir<sup>60</sup>.

### **2.6.1.2. Ezetimib**

Ezetimib, ince bağırsakta kolesterol emilimini azaltmaktadır. Tedavi sonucu AH'li olgularda TK, LDL-K, Apo-B ve TG düzeylerinin azaldığı ve HDL-K düzeylerinin arttığı görülmektedir. Etki mekanizması HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden farklı olduğu için statin tedavisi ile etkili bir şekilde kombine edilebilmekte ve bu da serum LDL-K düzeyinin %10-15 daha azalmasını sağlamaktadır<sup>61</sup>. Bu hastalarda en sık kullanılan ikinci basamak lipit düşürücü ajandır<sup>62</sup>.

### **2.6.1.3. Safra Asidi Sekestranları**

Kolestiramin gibi safra asidi sekestranları, yıllardır çocukluk çağındaki hiperkolesteroleminin tek olası farmakolojik tedavisi olmuştur. Bu ilaçlar, safra asitlerini uzaklaştırma etkisi göstermektedir. Sistemik yan etkilere neden olmazlar, ancak sıklıkla ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkilere neden olduğu için hasta uyumunu sağlamak zordur<sup>34</sup>.

### **2.6.1.4. Diğer Ajanlar**

Lomitapid, mikrozomal trigliserit transfer proteinini baskılamaktadır. Mipomersen, LDL ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ana bileşeni olan bir protein olan ApoB-100'ü kodlayan messenger RNA'ya bağlanan deri altı bir ilaçtır.

*PCSK9* inhibitörleri (alirocumab, evolocumab ve bococizumab) olarak bilinen yeni bir anti-kolesterol ilaç grubunu temsil etmektedir<sup>5</sup>.

Uygun dozlarda farklı ilaç kombinasyonları ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda kullanılabilir. Statin grubu ilaç kullanan hastalarda fitosterol içeren besinler ya da bitkisel tabletler serum LDL-K düzeylerini düşürmede etkili olabilmektedir<sup>9</sup>.

### **2.6.2. Aferez Tedavisi**

LDL aferezi (LDL-A), özellikle HoAH olgularında, farmakoterapinin genellikle plazma LDL-K'yi istenen düzeye düşürmek için yeterli olmadığı durumlarda etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Aferez tekniği, LDL partiküllerinin dekstran sülfat veya poliakrilamid filtre membranına bağlanarak kan dolaşımından seçici olarak uzaklaştırılmasından oluşur ve işlem den hemen sonra LDL-K düzeyinde %70'e varan azalma görülmektedir<sup>63,64</sup>. Etkili olmasına karşın, aferez zaman alıcı ve pahalıdır ve kısa süreli etki gösterdiği için her 1-2 haftada bir tekrarlanması gerekmektedir<sup>65</sup>. Pediatrik olgularda LDL-A'nın uzun vadeli etkilerine ilişkin yalnızca sınırlı veri bulunmaktadır<sup>66-68</sup>. Bununla birlikte, şimdiye kadar bildirilen olgularda, yöntemin büyüme ve ergenlik üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı ve dikkate değer derecede verimli ve güvenli olduğu bir tedavi seçeneği olduğu kanıtlanmıştır. Aferez tedavisinin AH'li olgularda en erken 5 yaşında düşünülmesi ve en geç 8 yaşında başlanması önerilmektedir<sup>35</sup>.

### **2.6.3. Karaciğer Nakli**

Ailesel hiperkolesteroleminin ana patojenik nedenleri, LDL-R'yi etkileyen patojenik varyantlar veya LDL-R metabolizması ile ilgili yolaklardır. LDL reseptörlerinin yaklaşık %75'i karaciğerde bulunduğundan<sup>69</sup>, karaciğer transplantasyonu, HoAH'li hastalarda disfonksiyonel hepatik LDL reseptörlerinin yerini alarak normale yakın lipoprotein metabolizması ile sonuçlanmaktadır. Gen terapisi veya hücre transplantasyonu gibi normal LDL metabolizmasını sağlamayı amaçlayan ileri yaklaşımlar olmasına karşın, karaciğer transplantasyonu şu anda AH'de hepatik anormal kolesterol metabolizmasını düzeltmenin tek yolu olarak kabul edilmektedir<sup>70</sup>.

### **2.6.4. Yaşam Tarzı Değişikliği**

Ailesel hiperkolesterolemi tanısı alan bireylerde tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite ve egzersiz önerilerini içeren yaşam tarzı değişikliği rehberliğine

mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır<sup>71</sup>. Çocuk ve ergenlerde LDL-K düzeyleri  $\geq 130$  mg/dL ise yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir<sup>24</sup>.

Yaşam tarzı değişikliği müdahalesinin yetersiz olduğu durumlarda;

- >10 yaş çocuklar
- Yüksek riskli hastalar
- >8 yaş çocuklarda çok yüksek riskli aile öyküsü varlığı ile farmakolojik tedavi düşünülmelidir.

10-21 yaş arası sağlıklı çocuk ve ergenlerde de, LDL-K $\geq 130$  mg/dL ise yaşam tarzı değişikliği önerilmeli, yaşam tarzı değişikliğinin 6 aydan fazla uygulanmasına karşın LDL-K $\geq 190$  mg/dL olduğu durumlarda ise olgular farmakolojik tedaviye yönlendirilmelidir. Ailede erken aterosklerotik hastalık öyküsü varsa ve yaşam tarzı değişikliğine yeterince yanıt vermeyen LDL-K düzeyi $\geq 160$  mg/dL olan olgularda ilaç tedavisi başlanması uygundur<sup>24</sup>.

#### **2.6.4.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Sağlıklı bir yaşam tarzının benimsenmesi, çocukluk çağındaki hiperkolesterolemi tedavisinin en önemli basamağıdır. Beslenme tedavisinde amaç, çocuğa ve ailesine yetişkinlik ve sonrasında devam edebilecek doğru beslenme alışkanlıklarını kazandırmaktır<sup>7</sup>.

Büyüme ve gelişmenin sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için olguların yeterli enerji alımı sağlanmalıdır. İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence) önerilerine göre enerjinin  $\leq 30$ 'unun yağlardan (en az %20), %10'dan azının doymuş yağ asitlerinden,  $\leq 10$ 'unun çoklu doymamış yağ asitlerinden sağlanmasını ve kolesterol alımının  $\leq 300$  mg/gün olmasını önermektedir<sup>72</sup>. İtalyan Pediatrik Beslenme Derneği (SINUPE) ise hiperkolesterolemili olgulara, 1. aşama diyet uygulamasından 3-6 ay sonra istenilen kolesterol düzeylerine ulaşamazlarsa, 2. aşama diyetinin uygulamasını önermektedir<sup>73</sup> (Çizelge 2.5.).

**Çizelge 2.5. İtalyan Pediatrik Beslenme Derneği Hiperkolesterolemili Çocuklarda Beslenme Önerileri<sup>73</sup>**

<b>1.Aşama Diyet</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Toplam enerjinin<ul style="list-style-type: none"><li>- ≤ %30'u yağ (en az %20)</li><li>- &lt; %10'u doymuş yağlar</li><li>- ≤ %10'u çoklu doymamış yağlar</li></ul></li><li>• Kolesterol ≤ 300 mg/gün</li></ul>
<b>2.Aşama Diyet</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Toplam enerjinin<ul style="list-style-type: none"><li>- ≤ 30'u yağ (en az %20)</li><li>- &lt; 7'si doymuş yağlar</li><li>- ≤ %10'u çoklu doymamış yağlar</li></ul></li><li>• Kolesterol ≤ 200 mg/gün</li></ul>

Aterosklerotik Hastalığı Önleme Kılavuzunda (2017), dislipidemi durumunda, toplam enerji alımının %20-25'inin yağlardan, %50-60'ının karbonhidratlardan ve <%7'sinin doymuş yağ asitlerinden sağlanmasını ve günlük kolesterol alımının <200 mg olmasını önermektedir<sup>3,5</sup>. Lipit ve kolesterol yeterli büyüme ve nörogelişim için elzem olduğundan, iki yaşın altındaki çocuklar için lipit kısıtlaması önerilmemektedir<sup>7</sup>.

Doymuş yağ asitleri serum kolesterol düzeylerinde artışa neden olduğundan, doymuş yağ asitleri açısından zengin besinlerin alımının sınırlandırılması önerilmektedir. Yeterli sebze, meyve ve baklagillerin tüketilmesi önerilmektedir<sup>5</sup>.

Akdeniz diyeti, yüksek düzeyde sebze, meyve, tam tahıl, kuru baklagiller ve zeytinyağı, orta düzeyde balık ve deniz ürünleri ve düşük miktarda kırmızı et ve doymuş yağ alımı ile karakterize edilen bir beslenme modeli olduğundan hiperkolesterolemili çocuklar için idealdir. Bu modelde, buğulanmış ve fırınlanmış yiyeceklerin alımı önerilirken, kızartılmış yiyeceklere güçlü bir sınırlama getirilmektedir<sup>7</sup>.

İdeal tıbbi beslenme tedavisi aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır<sup>74,75</sup>:

- Hayvansal/bitkisel protein oranı 1:1 olmalı ve günlük toplam enerjinin %12-14'ü proteinlerden sağlanmalı,
- Toplam enerji alımının %55-60'ı karbonhidrat, kompleks/basit karbonhidrat oranı 3:1 olmalı,
- Doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerini içerecek şekilde günlük toplam enerjinin %25-30'u yağlardan gelmeli,
- Doymuş yağ asitleri tarafından sağlanan ideal enerji alımı, günlük toplam enerji alımının <%10'undan olmalı,

- Tekli doymamış yağ asitleri toplam günlük enerji alımının %10-15'ini ve çoklu doymamış yağ asitleri %5-10'unu sağlamalı,
- Besin alımı ideal olarak 5 öğüne bölünmelidir: kahvaltı, kuşluk, öğle yemeği, ikindi ve akşam yemeği şeklinde olmalı,
- Günlük enerji alımı şu şekilde bölünmelidir: %20 kahvaltı ve kuşluk, %40 öğle yemeği, %10 ikindi ve %30 akşam yemeği.
- Haftada 3 kez beyaz et, 4 kez balık, 4 kez kurubaklagiller, 1-2 kez peynir ve bir kez yumurta önerilmeli,
- Somon, morina, ton balığı, lüfer gibi omega-3 yağ asitleri yönünden zengin balıklar tercih edilmelidir.



Şekil 2.1. Beslenme Önerileri Piramidi<sup>74,76</sup>

Ton balığı gibi büyük balıkların, yüksek düzeyde civa içerebilecekleri için haftada iki kereden fazla tüketimi önerilmemektedir<sup>75</sup>. Bununla birlikte, hem aşırı hem de yetersiz beslenme alışkanlıklarından kaynaklanan malnütrisyonu önlemek için doğru beslenme alışkanlıklarını yaşamın erken dönemlerinde öğretmek önem taşımaktadır<sup>7</sup>.

Henüz pediatrik yaşta kullanımı için kanıt bulunmasa bile nutrasötikler, tıbbi beslenme tedavisi ile birlikte kısa bir süre için düşünülebilir. Psyllium, glukomannan, guar gum ve yulaf gibi besleyici posaların TK ve LDL-K düzeylerini düşürebildiği kanıtlanmıştır<sup>77,78</sup>. Posa alımının LDL-K düzeylerini düşürücü etkisi Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi tarafından onaylanmıştır<sup>79</sup>.

Fitosterollerin (1-2 g/gün) kullanımının, hafif hiperkolesterolemili ve AH'li çocuklarda TK düzeylerini azaltabildiği görülse de<sup>80,81</sup>, uzun vadeli güvenliliği bilinmemektedir<sup>82</sup>.

Kırmızı maya pirincinin, hepatic kolesterol metabolizmasını baskılayarak LDL-K düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır<sup>83,84</sup>. Omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle dokosaheksaenoik asit, HDL-K'nin kantitatif düzeyini iyileştirici ve TG düzeylerini düşürücü etki göstermektedir<sup>85</sup>.

Soya proteininin lipit düşürücü etkisi, safra asidinin blokajı ve/veya kolesterol emiliminin inhibisyonu ve ayrıca LDL-R'nin uyarılması sonucu oluşmaktadır<sup>86,87</sup>.

Kolesterol biyosentezine müdahale edebilen kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi ve safra asitlerinin atılımını artırma yolu gibi çeşitli mekanizmalarla, probiyotiklerin serum kolesterol düzeylerini azaltabildiği bilinmektedir<sup>88</sup>.

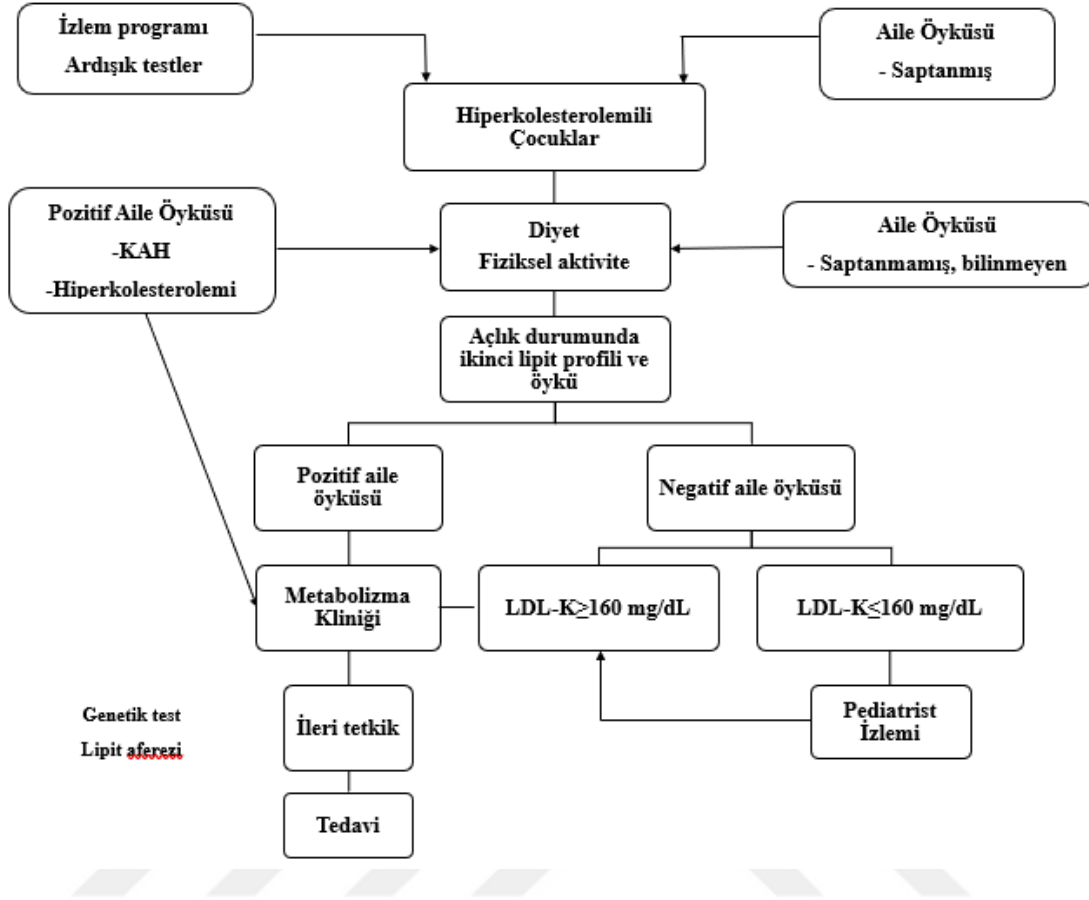
#### **2.6.4.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz**

Düzenli fiziksel aktivite, metabolik risk etkenleri üzerinde olumlu bir etki sağladığından genellikle dislipidemilerin genel yönetiminin bir parçası olarak kullanılmaktadır<sup>89,90</sup>. Homozigot AH ve şiddetli HeAH olgularında egzersiz önerisi, bir kardiyak ultrason ve KAH için ayrıntılı bir muayeneden sonra verilmelidir. Egzersiz tedavisi, çocuklarda glukoz ve lipit metabolizmasını geliştirmekte ve adipositokinleri en iyi düzeye getirdiği için diyet rehberliği kadar önemlidir<sup>91</sup>. Özellikle şişman çocuklar ve egzersiz sürekliliği olmayan çocuklar bu konu ile ilgili ayrıntılı bilgilendirilmelidir<sup>71</sup>.

Yapılan çalışmalarda, fiziksel aktivitenin ateroskleroz ve oksidatif strese karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve özellikle LDL-R eksikliği olan farelerde erken dönem endotel işlev disfonksiyonunu önlediği gösterilmiştir<sup>92</sup>. Ek olarak altta yatan hemodinamik durumu bozma riski nedeniyle yerleşik arter stenozu (ostial veya aortik) olan AH hastalarında dikkatli olunması önerilmektedir<sup>35</sup>. Bu gibi durumlarda, güvenli kabul edildiğinde düşük yoğunluklu egzersiz programı önerilebilir<sup>93</sup>.

Yetişkinlerde önerildiği gibi çocuklarda da, ağırlıklı olarak orta veya daha yüksek yoğunlukta aerobik egzersizin düzenli olarak (günde toplam en az 30 dakika, haftada en az 3 gün hedefle) yapılması önerilmektedir. İlköğretim çağında ana odak noktası olarak, açık hava oyunlarını teşvik ederek fiziksel aktivite düzeyini artırmak etkili bir çözüm olarak düşünülebilir<sup>94</sup>.

Şekil 2.2.'de çocukluk çağı hiperkolesterolemi yönetimi özetlenmiştir<sup>7</sup>.



Şekil 2.2. Çocukluk Çağı Hiperkolesterolemi Yönetimi

## 2.7. Ailesel Hiperkolesterolemi İzlemi

Pediyatrik AH'de lipit düşürücü ilaçların güvenilirliğini ve kabul edilebilirliğini izlemeye yönelik öneriler yetişkinler ile benzerdir. Statinler, önerilen en düşük dozda başlatılmalı ve LDL-K düşürücü yanıt ve kabul edilebilirlik düzeyine göre dozu ayarlanmalıdır. Ayrıca tedaviye başlamadan önce karaciğer aminotransferazları (AST ve ALT), CK ve kreatinin düzeyleri değerlendirilmeli ve statin başlandıktan sonraki ilk değerlendirme bir ay içinde yapılmalıdır. Kas-iskelet belirtileri ortaya çıkarsa, CK düzeyleri izlenmelidir. Çocuklar çok fazla egzersiz yaptıkları için sıklıkla CK düzeylerinde artış gözlenmektedir ancak, CK yüksekliğinin statin kullanımına bağlı olup olmadığını belirlemek önem taşımaktadır<sup>95</sup>.

Ayrıca ağırlık izlemi ve büyümenin yanı sıra fiziksel ve cinsel gelişimin de izlenmesi gerekmektedir. Statinlerin erişkinlerde diyabet gelişme riskini artırdığı

bildirildiğinden, yüksek doz statin kullanan çocuklarda açlık plazma glukozu ve/veya glikolize hemoglobin düzeyleri ölçülmelidir<sup>96</sup>.

Ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastaların izleminde elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) mutlaka uygulanmalıdır<sup>95</sup>. Ailesel hiperkolesterolemi, erken ASKVH'nin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir ve karotis ultrasonografisi, AH'li pediatrik hastalar arasında ateroskleroza değerlendirmek için en popüler ve invaziv olmayan yöntemlerden biri olarak kullanılmaktadır. Karotis intima media kalınlığı, yalnızca genel popülasyonda değil, aynı zamanda AH'li pediatrik hastalarda da sistemik ateroskleroz için vekil bir belirteç olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca, koroner arterdeki plak birikiminden ayrı olarak erken subklinik ateroskleroza değerlendirmek için koroner ve/veya aortik kalsiyum skorları kullanılmaktadır<sup>97,98</sup>.

Ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, çocukluk döneminde başlatılan uzun süreli statin tedavisi, yaşlanma sırasında KIMK ilerlemesinin normalleşmesi ile ilişkilendirilmiştir<sup>97</sup>. Yakın tarihli bir çalışmada, rosuvastatin ile tedavi edilen 6 yaşındaki HeAH'li çocuklar 2 yıl sonra KIMK ilerlemesinde yavaşlama gösterirken, literatürdeki bulgulara bakıldığında tedavi edilmeyen AH'li çocuklarda bu süre içinde belirgin ilerleme görülmüştür<sup>99</sup>.

Literatürde yer alan bilgilere göre, AH'li hastalarda ASKVH gelişiminin ergenlik döneminde başladığı görülmektedir. Bu nedenle, pediatrik AH'nin erken tanısı, tedavi ve izlemini sağlayan bir tarama sisteminin oluşturulması önem taşımaktadır. Tarama iki yaş sonrası yapılmalı ve gereken tedavi önlemleri erken alınmalıdır<sup>28</sup>.

Karmaşık olmayan ve iyi kontrol edilen AH'li olan pediatrik olgular, deneyimli birinci basamak pratisyen hekimler tarafından yönetilebilir. Ancak ciddi şekilde yükselmiş LDL-K düzeyleri, çoklu kardiyovasküler risk faktörleri veya farmakolojik tedavinin komplikasyonları olan veya HoAH'li olguların, hem pediatrik kardiyolog hem de pediatrik metabolizma hekimleri tarafından izlenmesi önerilmektedir<sup>5</sup>.

## **2.8. Büyüme**

Vücut gelişimi ve büyüklüğündeki artış olarak kabul edilen büyüme, çocukluk ve ergenlik dönemindeki temel sağlık göstergelerinden birisidir<sup>100</sup>. Büyüme aşaması, insanların en büyük biyo-psikososyal savunmasızlığı deneyimledikleri bir süreçtir. Genetik, çevresel, metabolik, hormonal ve psikoaktif etkenler ve beraberinde beslenme durumu ve fiziksel aktivite düzeyi gibi etkenler çocuğun büyümesini doğrudan veya

dolaylı olarak etkilemektedir<sup>101</sup>. Bu nedenle çocuğun genetik olarak belirlenen büyüme hedefine ulaşması sağlanmalıdır<sup>102</sup>.

Çocukluk çağında doğrusal büyüme, ağırlıklı olarak, çok sayıda doku ve organ üzerinde metabolik etkiler uygulayan büyüme hormonu (BH) tarafından düzenlenmektedir. Büyüme hormonu, büyüme plaklarındaki reseptörlere bağlanarak doğrudan veya IGF-1 yoluyla dolaylı olarak büyümeyi etkilemektedir<sup>103</sup>. Hem BH etkisinin ana aracısı hem de BH'den bağımsız bir büyüme faktörü olan IGF-1, hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarmakta ve hücreleri apoptozdan korumaktadır<sup>104</sup>. IGF'ler, IGF peptitlerinin serum yarı ömrünü uzatan, hedef hücrelere taşıyan ve yüzey zarına bağlı reseptörler ile etkileşimini modüle eden spesifik insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlere (IGFBP) sıkıca bağlı olarak plazmada dolaşmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3), kan dolaşımındaki ana IGFBP'dir ve dolaşımdaki IGF-1'in yaklaşık %90'ını bağlayarak, IGF-1'i ve aside duyarlı üçüncü bir proteini içeren kararlı bir kompleks oluşturmaktadır<sup>105</sup>.

Yetersiz beslenen çocukların BH tedavisine iyi yanıt vermediği ve en iyi yanıtı elde etmek için yeterli beslenmenin gerekli olduğu bilinmektedir<sup>106</sup>. Büyüme hormonu ve IGF-1 serum düzeylerinin değişen beslenme durumuna yanıt verdiği bilinmesine karşın, IGFBP-3 üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır<sup>105,107,108</sup>.

## **2.9. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi**

Bir büyüme faktörü olarak IGF-1, lipid metabolizmasında önemli rol oynamaktadır<sup>109</sup>. IGF-1'in, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etkisi<sup>110,111</sup> ve anjiyogenezin uyarılması dâhil olmak üzere birçok yolla vasküler işlevi ve ateroskleroza etkilediği<sup>112,113</sup> ve kardiyak gelişimi teşvik ettiği, kardiyak debiyi, atım hacmini, kontraktiliteyi ve ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirdiği bilinmektedir<sup>114</sup>. IGF-1'in insülin duyarlılığını artırarak kardiyovasküler sistem üzerinde dolaylı etkileri olduğunu gösteren kanıtlar da bulunmaktadır<sup>115</sup>. Yapılan çalışmalarda, yüksek IGF-1 düzeyleri ile azalmış KAH prevalansı veya insidansı arasındaki ilişki doğrulanmıştır<sup>116-118</sup>.

Ita ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, IGF-1 eksikliği olan farelerde, lipid metabolizması ile ilişkili genlerin ve karaciğerde kolesterol sentezinde yer alan enzimleri kodlayan genlerin düzensiz olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>. Literatürde, düşük IGF-1 düzeylerinin metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>119</sup>. Ek olarak, bir müdahale çalışması, rekombinant insan büyüme hormonu ile kısa süreli tedavinin lipid metabolizmasını iyileştirdiğini göstermiştir<sup>120</sup>. Bu bulgular, IGF-1'in ilgi çekici tıbbi gücüne işaret

etmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar, düşük serum serbest veya toplam IGF-1 düzeylerini artmış KV ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilendirmektedir<sup>14</sup>. Önceki çalışmalar, IGF-1 ile LDL-K arasında tartışmalı bir ilişki olduğunu göstermiştir<sup>16</sup>.



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Tipi**

Bu araştırma Şubat 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen 5-10 yaş aralığında 30 (erkek=14, kız=16) AH tanılı çocuk ile gerçekleştirilmiştir. Kesitsel ilişkisel tanımlayıcı bir araştırmadır.

#### **3.2. Araştırmanın Etik Yönü**

Çalışmaya başlamadan önce "Hasan Kalyoncu Üniversitesi (HKÜ) Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan" 10.01.2022 tarihli 2022/006 sayılı etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). AH'li olgular ve ebeveynleri çalışma öncesinde "Helsinki Deklarasyonu'na" uygun bir şekilde araştırmaya ilişkin bilgilendirilmiştir. Araştırmaya dâhil olmayı kabul eden ebeveynlerden Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu'nu okuyup imzalamaları istenmiştir. Araştırmaya dâhil olmayı kabul eden çocuklar 12 yaşın altında olduğundan çocuklar için Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu ebeveynleri tarafından imzalanmıştır (Ek-2).

#### **3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

##### **3.3.1. Araştırmanın Evreni**

Araştırmanın evrenini, Çukurova Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen 5-10 yaş aralığındaki AH'li çocuklar oluşturmuştur.

##### **3.3.2. Araştırmanın Örneklemi**

Çukurova Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen 5-10 yaş aralığında AH'li araştırmaya dâhil edilme kriterlerini sağlayan 39 çocuğun (22 erkek, 17 kız) ailelerine ulaşılarak çalışma hakkında bilgi verilmiş, 33 aile çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Araştırmaya katılan 2 olgu araştırmanın 1. ve 2. ayında çalışmaya devam etmek istemediklerini belirtmiş ve ayrılmıştır. Bir olgu ise 06 Şubat depremi sonrası şehir değişikliği nedeniyle takiplerine devam edemediği için çalışmanın 3. ayında çalışmadan ayrılmıştır. Çalışma 5-10 yaş aralığındaki 30 (erkek=14, kız=16) AH tanılı çocuk ile gerçekleştirilmiştir.

### **Araştırmaya dâhil olma ölçütleri;**

- Genetik olarak kanıtlanmış primer ailesel hiperkolesterolemi tanısı almış olmak,
- 5-10 yaş aralığında olmak,
- Vücut kütle indeksinin yaşa göre %5-95 persentil aralığında olması,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olma.

### **Araştırma dışı kalma ölçütleri;**

- Lipid aferez tedavisi almak,
- Diyet veya ilaç kullanımını gerektiren başka bir kronik rahatsızlığı olmak,
- Sekonder hiperlipidemi tanısı almak,
- Dâhil edilme kriterlerini karşılamama

## **3.4. Araştırmanın Genel Planı**

Araştırmanın dâhil edilme ölçütlerini karşılayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan 30 çocuk araştırmaya dâhil edilmiştir. Araştırmanın başında (0. ay), araştırmaya katılan tüm olguların sosyodemografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumları bir soru kâğıdı formu ile sorgulanmış (Ek-3) ve araştırmacı tarafından vücut ağırlıkları ve boy uzunluğu alınmıştır. Araştırmanın başında veri toplama süreci tamamlandıktan sonra olgulara özgü diyet tedavileri düzenlenmiş ve ayrıntılı diyet eğitimi verilmiştir. Olgulara diyet tedavisi düzenlenirken yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite gibi özellikler göz önünde tutulmuştur. Araştırmaya dâhil edilen 13 olguya 1. aşama diyet tedavisi düzenlenirken, 17 olguya 2. aşama diyet tedavisi düzenlenmiştir. Birinci aşama diyet tedavisi düzenlenirken olguların günlük toplam enerjinin alımının  $\leq 30\%$ 'unun yağlardan gelmesi sağlanmış, doymuş yağ alımları sınırlandırılmış ( $< 10\%$  toplam enerji) ve diyet kolesterol miktarının  $\leq 300$  mg olmasına dikkat edilmiştir. İkinci aşama diyet tedavisi ise olguların toplam yağ alımları ( $\leq 30\%$ ) ve doymuş asitleri alımları ( $\leq 7\%$  toplam enerji) ve diyet kolesterol miktarı  $\leq 200$  mg olacak şekilde sınırlandırılarak düzenlenmiştir. Diyet eğitimleri araştırma süresince her ay tekrarlanmış ve detaylı telefon görüşmeleri ile olgular takip edilmiştir.

Araştırmanın başında, 3. ayında ve sonunda (6. ay), tüm olguların 3 gün boyunca 24 saatlik besin tüketim kayıtları alınmış ve beraberinde kolesterol içeren besinlerin tüketim sıklıkları (Ek-3) sorgulanmıştır. Olguların antropometrik ölçümleri araştırmanın

3. ayında ve 6. ayında da alınmıştır. Araştırmaya katılan olguların genel fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirmek amacıyla araştırmanın başında, 3. ayında ve sonunda (6. ay) Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu (IPAQ-Kısa Form) (Ek-3) kullanılmıştır. Ailesel hiperkolesterolemili olguların izleminde değerlendirilen biyokimyasal parametreler (Ek-3) ve radyolojik ve kardiyolojik incelemeler (Ek-3) araştırmacı tarafından araştırmanın başında (0.ay) ve sonunda (6. ay) kaydedilmiştir.

Araştırma sürecinde toplanan veriler ve sıklığı ise aşağıda verilen Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.1. Araştırma Döneminde Toplanan Veriler ve Sıklıkları**

	Başlangıç	3. Ay	6. Ay
<b>Onam formu</b>	X		
<b>Anket formu</b>	X		
<b>Besin Tüketim Kaydı (24 saatlik-3 gün)</b>	X	X	X
<b>Kolesterol İçeren Besin Tüketim Sıklığı</b>	X	X	X
<b>Uluslararası Kısa Fiziksel Aktivite Anket Formu</b>	X	X	X
<b>Antropometrik veriler</b> (Vücut ağırlığı, Boy uzunluğu, BKİ-Z skor)	X	X	X
<b>Biyokimyasal parametreler</b> (TK, HDL, LDL, TG, IGF-1, IGFBP-3)	X		X
<b>Radyolojik Değerlendirme</b> (Batın USG, Karotis USG, Sol El Bilek Grafisi)	X		X
<b>Kardiyolojik Değerlendirme</b> (EKO, EKG)	X		X

### 3.5. Veri Toplama Araçları

#### 3.5.1. Antropometrik ölçümler

Araştırmaya katılan olguların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu araştırmacı tarafından alınmıştır.

**Vücut ağırlığı:** Olguların vücut ağırlığı 0,1 kg hassasiyetli SECA 769 boy ölçerli dijital terazi ile alınmıştır. Olgular aç karnına, ayakkabısız ve hafif giysiler ile tartılmıştır<sup>121</sup>.

**Boy uzunluğu:** Çalışmaya katılan olguların ayakları yanyana ve kulak deliği ile göz çukurunun en alt noktasındaki hat yere paralel olacak şekilde (Frankfort düzlemi) iken 1 mm’ye duyarlı SECA 769 boy ölçerli dijital terazi ile ayakkabısız ölçülmüştür<sup>121</sup>.

**Beden kütle indeksi (BKİ):** Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğuna (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile hesaplanmıştır. BKİ-Z skorları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Anthro Plus (5-19 yaş) programı kullanılarak hesaplanmıştır<sup>122</sup>.

Yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ-Z skorları “WHO 2007 Büyüme Referans Değerleri’ne” göre değerlendirilmiştir (Çizelge 3.2.)<sup>123</sup>.

**Çizelge 3.2. Boy ve BKİ-Z Skorlarının Değerlendirilmesi**

Z Skor	Yaşa göre boy	BKİ
<-2SD	Bodur	Çok zayıf
≥-2SD - <-1SD	Kısa	Zayıf
≥-1SD - <+1SD	Normal	Normal
≥+1SD - <+2SD	Uzun	Fazla kilolu
≥+2SD	Çok uzun	Şişman

### 3.5.2. Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi

Olguların besin tüketimlerini değerlendirmek için çalışmanın başlangıcında, 3.ayında ve 6.ayında 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmış ve Besin Tüketim Kayıt Formu’na<sup>121</sup> kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan olgulara besinlerin porsiyonlanmasında ölçülendirme yaparken su bardağı, çay bardağı, kahve fincanı, kupa, silme/tepeleme yemek kaşığı, kâse, tatlı kaşığı, küçük boy, büyük boy vb. ölçüleri kullanabileceği belirtilmiştir. Tutulan besin tüketim kayıtları ‘Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu’<sup>124</sup> bireyle birlikte incelenerek değerlendirmeye alınmıştır. Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS 9.0) kullanılarak bireylerin enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları hesaplanmıştır. Bu veriler doğrultusunda Türkiye Beslenme Rehberi (TUBER)-2022 kullanılarak olguların yaş ve cinsiyete göre enerji gereksinimlerini karşılama yüzdeleri bulunmuştur<sup>125</sup>.

### 3.5.3. Besin Tüketim Sıklığı

Kolesterol içeren besinlerin tüketim sıklığı araştırmaya katılan olguların beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi amacıyla çalışmanın başlangıcında, 3. ayında ve 6. ayında sorgulanmıştır. Elde edilen veriler besin tüketim kayıtlarına dâhil edilerek değerlendirilmiştir. Bu form; tam/yarım yağlı süt ve süt ürünleri, kremalı yiyecekler, dondurma, tereyağ, margarin, yumurta sarısı, yağlı etler, sakatatlar, unlu mamuller ve paketli besin gruplarını içermektedir.

### 3.5.4. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu (IPAQ Short Form)

Olgulara son 7 gün içerisinde en az 10 dakika ve daha fazla zaman alan fiziksel aktivite ve harcadıkları zamanın sorulduğu 7 sorudan oluşan anket formu uygulanmıştır. Ülkemizde geçerliliği 2005 yılında<sup>126</sup> yapılan bu anketin uluslararası geçerliliği 2003 yılında Craig ve arkadaşları<sup>127</sup> tarafından yapılmıştır.

Araştırmaya katılan olgulara uygulanan bu ankette hafif, orta ve şiddetli aktivite sıklığı ve süresi sorulmaktadır. Elde edilen veriler ile standart MET değeri hesaplanmaktadır. Aktivite türlerine göre standart MET değerleri oturma, yürüme, orta şiddetli fiziksel aktivite ve şiddetli fiziksel aktivite için sırasıyla; 1,5 MET, 3,3 MET, 4,0 MET ve 8,0 MET'dir. Buna göre elde edilen skorlar olguların fiziksel aktivite düzeyini göstermektedir<sup>126</sup>. Çizelge 3.3.'de fiziksel aktivite skoru ve kategorileri verilmiştir.

**Çizelge 3.3. Fiziksel Aktivite Skoru ve Kategorileri**

Kategoriler	IPAQ-SF Skoru
Aktif değil	<600 MET-dk/hafta
Az aktif	600-3000 MET-dk/hafta
Aktif	>3000 MET-dk/hafta

### 3.5.5. Biyokimyasal Parametreler

Araştırmaya katılan tüm olguların; 'Glukoz (mg/dL), HbA1c (mmol), HbA1c (%), Total kolesterol (mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), HDL kolesterol (mg/dL), Total protein (g/L), Trigliserit (mg/dL), Albumin (g/L), Aspartat Aminotransferaz (U/L), Alanin aminotransferaz (U/L), Alkalen Fosfataz (U/L), Kalsiyum (mg/dL), İnorganik Fosfor (mg/dL), Demir (µg/dL), UIBC (µg/dL), IGF-1 (ng/mL), IGFBP3 (ug/mL), Ferritin (ng/mL), Folat (ng/mL), B12 vitamini (pg/mL), 25-OH-Vit D3 (ng/mL) ve Hemogram' değerleri araştırmanın başında (0. ay) ve 6. ayında sorumlu doktorun isteği doğrultusunda Çukurova Üniversitesi Hastanesi laboratuvarlarında ölçülmüştür. Olguların onamı alınarak kaydedilen laboratuvar sonuçlarına hastane bilgi sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

### 3.5.6. Kan Basıncı Ölçümü

Araştırmaya katılan olguların kan basıncı, 5-15 dakika dinlenme sonrası oturur pozisyonda, sağ kol kalp düzeyinde midsternal düzeyde tutularak<sup>128</sup> araştırmanın başlangıcında ve 6. ayında ölçülmüştür.

### **3.5.7. Radyolojik Değerlendirme**

Sol El Bilek Grafisi, Karotis Vertebral Arter Renkli Doppler Ultrasonografi ve Batın Ultrasonografi'yi içeren radyolojik değerlendirme araştırmanın başlangıcında ve 6. ayında radyoloji hekimi tarafından yapılmış ve hastane bilgi sisteminden olguların onamı alınarak kaydedilmiştir.

### **3.5.8. Kardiyolojik Değerlendirme**

Rutin kardiyolojik değerlendirmede EKO ve EKG araştırmanın başlangıcında ve 6. ayında uzman pediatrik kardiyoloji hekimi tarafından yapılmıştır. Kardiyak parametre sonuçları olguların onamı ile hastane bilgi sisteminden yararlanılarak kaydedilmiştir.

### **3.5.9. Verilerin İstatiksel Analizi**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. İkili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Olguların 0., 3. ve 6. ay ölçüm değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemede Repeated measures test kullanırken, başlangıç ve altıncı ay ölçümleri arasındaki farklılığın belirlenmesinde Paired sample t-testine başvurulmuştur. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman's rho korelasyon kullanılmıştır. Delta ( $\Delta$ ) değeri hesaplanmasında; olguların 6. ay ile 0. ay verileri arasındaki farka bakıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Bu araştırma Şubat 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen 5-10 yaş aralığındaki 30 AH tanılı çocuk ile gerçekleştirilmiştir.

### 4.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Primer Ailesel Hiperkolesterolemiye İlişkin Bulguları

Araştırmaya katılan olguların yaş ortalaması, cinsiyete göre dağılımları, okul durumu, anne ve babaların eğitim durumu ve meslekleri ile ilgili dağılımlar Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen olgulardan %53,3'ünün (n=16) kız, %46,7'sinin (n=14) erkek olduğu saptanmıştır. Olguların yaş ortalamaları  $92,93 \pm 19,89$  ay iken; kız olguların yaş ortalamalarının  $96,31 \pm 18,39$  ay, erkek olguların yaş ortalamalarının  $89,07 \pm 21,49$  ay olduğu saptanmıştır. Kız ve erkek olguların yaş ortalamaları birbirine benzer olup bu benzerlik istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya dâhil edilen olguların okul durumları değerlendirildiğinde %13,3'ünün (n=4) herhangi bir okula gitmediği, %3,3'ünün kreş-anaokuluna ve %83,3'ünün ilkokula gittiği saptanmıştır.

Annelerin eğitim durumları incelendiğinde annelerin %3,3'ünün (n= 1) okur-yazar olmadığı, %56,7'sinin (n=17) ilköğretim mezunu, %26,7'sinin (n=8) ortaöğretim mezunu olduğu görülmüştür. Babaların eğitim durumlarına bakıldığında ise %63,3'ünün (n=19) ilkokul mezunu, %13,3'ünün (n=14) lisans mezunu oldukları belirlenmiştir.

Olguların anne ve babalarının meslekleri incelendiğinde annelerin %93,3'ünün herhangi bir işte çalışmadığı görülürken, babaların ise %46,7'sinin serbest meslek ile uğraştığı görülmüştür.

Çalışmaya dâhil edilen olguların %90 (n=27)'inde pozitif aile öyküsü olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

Demografik özellikler		Ort±SS	Medyan (Min-Maks)
Yaş (ay)		92,93±19,89	60-120
	Erkek	89,07±21,49	60-119
	Kız	96,31±18,39	60-120
		N	%
Aile öyküsü	Var	27	90
	Yok	3	10
Ailedeki çocuk sayısı	1	4	13,3
	2	10	33,3
	3	8	26,7
	4 ve üzeri	8	26,7
Okul durumu	Gitmiyor	4	13,3
	Kreş-Anaokulu	1	3,3
	İlköğretim	25	83,4
Anne eğitim durumu	Okuryazar değil	1	3,3
	İlköğretim	17	56,7
	Ortaöğretim	8	26,7
	Lisans	1	3,3
	Lisansüstü	3	10
Baba eğitim durumu	Okuryazar değil	-	-
	İlköğretim	19	63,3
	Ortaöğretim	6	20
	Lisans	4	13,3
	Lisansüstü	1	3,4
Anne meslek	Ev hanımı	28	93,3
	Memur	1	3,3
	Serbest Meslek	1	3,4
Baba meslek	İşsiz	2	6,7
	Memur	4	13,3
	İşçi	10	33,3
	Serbest Meslek	14	46,7
Ekonomik durum	Gelir giderden az	7	23,3
	Gelir gidere eşit	12	40,0
	Gelir giderden fazla	11	36,7

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Olguların %43,3 (n=13)'ünde homozigot, %56,7 (n=17)'sinde ise heterozigot patojenik varyant saptanmıştır. Araştırmaya katılan olguların %80 (n=24)'ünün kolesterol düşürücü ilaç kullandığı saptanmıştır. Araştırmaya dâhil edilen olguların %33,3 (n=10)'ünde ksantom varlığı gözlenirken, %66,7'sinde gözlenmemiştir. Besin destek ürünü kullanan olguların (n=9), %88,9 (n=8)'unun omega-3, %11,1 (n=1)'inin ise çinko kullandığı saptanmıştır. Olguların %43,3 (n=13)'üne  $\leq 200$  mg, %56,7 (n=17)'sine ise  $\leq 300$  mg kolesterol içeren diyet tedavisi önerilmiştir. Olguların çalışmaya katıldığı süre boyunca hastane yatışına neden olacak herhangi bir rahatsızlık yaşamadığı ve ilaç/doz değişiminin olmadığı görülmüştür (Veriler tablo ile gösterilmemiştir).

## 4.2. Olguların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.2’de olguların yaşa göre boy uzunluğu Z-skor ve BKİ Z-skor değerlerinin sınıflandırılması verilmiştir. Olguların yaşa göre boy uzunluğu Z-skorlarına göre başvuru anında %53,4’ünün, 3.ayda %63,3’ünün ve 6. ayda %66,6’sının normal aralıkta olduğu görülmüştür. Başvuru, 3. ay ve 6. ay BKİ Z-skorlarına göre ise olguların sırasıyla %40,0’ının, %46,7’sinin ve %46,7’sinin normal aralıkta yer aldığı saptanmıştır.

**Çizelge 4.2. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Boy Uzunluğu Z-Skor ve BKİ Z-Skor Değerlerinin Sınıflandırılması**

Z-Skor	0. ay N (%)	3. ay N (%)	6. ay N (%)
<b>Yaşa göre boy uzunluğu</b>			
Bodur	-	-	-
Kısa	7 (23,3)	6 (20,0)	5 (16,7)
Normal	16 (53,4)	19 (63,3)	20 (66,6)
Uzun	7 (23,3)	5 (16,7)	5 (16,7)
<b>BKİ</b>			
Çok Zayıf	-	-	-
Zayıf	5 (16,6)	6 (20,0)	5 (16,6)
Normal	12 (40,0)	14 (46,7)	14 (46,7)
Fazla Kilolu	13 (43,4)	10 (33,3)	11 (36,7)
Şişman	-	-	-

Primer ailesel hiperkolesterolemili olguların antropometrik ölçümleri Çizelge 4.3’de incelenmiştir. Yapılan incelemeye göre olguların ağırlık ve boy uzunluğundaki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanırken (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ); Çizelge 4.3’de yer alan diğer parametrelerdeki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

Kız ve erkek olguların başvuru, 3. ay ve 6. ay antropometrik ölçümleri arasındaki ağırlık ve boy uzunluğu değerlerinde görülen değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p<0,001$  ve  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ) ve diğer parametrelerde görülen farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 4.3. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi**

Parametreler	Başvuru Ort±SS	3. ay Ort±SS	6. ay Ort±SS	p
<b>Toplam hasta (n=30)</b>				
Ağırlık (kg)	27,7±9,1	28,6±9,5	29,4±9,9	<0,001**
Ağırlık Z-skor	0,10±1,3	0,12±1,3	0,11±1,3	0,922
Boy uzunluğu (cm)	126,4±12,5	128,0±12,6	129,6±12,8	<0,001**
Boy uzunluğu Z-skor	-0,13±1,1	-0,06±1,03	-0,001±1,01	0,119
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	16,8±2,8	16,9±2,8	16,9±2,9	0,479
BKİ Z-skor	0,23±1,4	0,20±1,3	0,19±1,4	0,710
<b>Erkek (n=14)</b>				
Ağırlık (kg)	25,6±7,6	26,6±8,0	27,4±8,5	0,001**
Ağırlık Z-skor	-0,20±1,3	-0,16±1,2	-0,13±1,3	0,506
Boy uzunluğu (cm)	125,8±12,1	127,3±12,6	128,8±13,1	<0,001**
Boy uzunluğu Z-skor	-0,09±1,0	-0,035±0,9	-0,005±1,0	0,454
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	15,8±2,5	16,0±2,4	16,2±2,4	0,167
BKİ Z-skor	-0,25±1,6	-0,22±1,5	-0,15±1,4	0,606
<b>Kız (n=16)</b>				
Ağırlık (kg)	29,5±10,1	30,4±10,5	31,1±10,9	0,002**
Ağırlık Z-skor	0,38±1,3	0,37±1,3	0,33±1,4	0,644
Boy uzunluğu (cm)	126,9±13,1	128,7±12,9	130,4±12,9	<0,001**
Boy uzunluğu Z-skor	-0,16±1,2	-0,07±1,1	0,001±1,1	0,168
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	17,7±2,8	17,7±3,0	17,7±3,2	0,763
BKİ Z-skor	0,65±1,0	0,58±1,1	0,48±1,3	0,245

BKİ: Beden Kütle İndeksi; \* p<0,05, \*\*p<0,01, p: Paired Sample t-test

**4.3. Olguların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulgular**

Çalışmaya dâhil edilen olguların ana öğün sayıları incelendiğinde %33,3 (n=10)'ünün 2, %66,7 (n=20)'sinin ise 3 olduğu gözlenmiştir. Hastaların %6,7 (n=2)'sinin ara öğün yapmadıkları saptanırken; %16,7 (n=5)'sinin 1, %36,7 (n=11)'sinin 2, %40 (n=12)'inin ise günde 3 defa ara öğün yaptıkları saptanmıştır.

Araştırmaya katılan olguların %53,3 (n=16)'ünün ana öğün atladıkları saptanmıştır. Ana öğün atlayan olguların %43,8 (n=7)'inin kahvaltısı, %56,2 (n=9)'sinin ise öğle öğünlerini atladıkları anlaşılmıştır. Olgulardan %6,7 (n=2)'sinin ise ara öğün atlamadıkları gözlenmiştir.

Olguların ara öğünde tükettikleri besinler incelendiğinde %40 (n=12)'inin süt ve süt ürünleri; %36,7 (n=11)'sinin kuruyemiş; %80 (n=24)'inin meyve; %80,0 (n=24)'inin de şekerli yiyecek tükettikleri saptanmıştır.

Olguların %66,7 (n=20)'sinin hafta içi, %50 (n=15)'sinde ise hafta sonu öğünlerinin düzenli olduğu tespit edilmiştir.

Araştırmaya katılan olguların %80 (n=24)'inin en az bir öğünü okulda tükettikleri gözlenmiştir. Okulda öğün tüketenlerin sırasıyla %79,2 (n=19)'sinin evden yemek götürdükleri saptanmıştır. Okulda öğün tüketimi olan olguların sırasıyla %8,2 (n=2)'sinin kahvaltı, %29,2 (n=7)'sinin kuşluk, %50,2 (n=12)'sinin öğle, %8,2 (n=2)'sinin kuşluk ve öğle, %4,2 (n=1)'inin ise kahvaltı ve öğle öğünlerini okulda tükettikleri tespit edilmiştir (Çizelge 4.4).

**Çizelge 4.4. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular**

Parametreler		N	%
Ana öğün atlama durumu	Hayır	14	46,7
	Evet	16	53,3
Ana öğün atlayanlarda atlanan öğün (n=16)	Kahvaltı	7	43,8
	Öğle	9	56,2
Ara öğün atlama durumu	Yok	28	93,3
	Var	2	6,7
Ara öğünde süt&süt ürünleri tüketimi	Yok	18	60,0
	Var	12	40,0
Ara öğünde kuruyemiş tüketimi	Yok	19	63,3
	Var	11	36,7
Ara öğünde meyve tüketimi	Yok	6	20,0
	Var	24	80,0
Ara öğünde şekerli yiyecek tüketimi	Yok	6	20,0
	Var	24	80,0
Hafta içi öğün tüketimi düzenli mi?	Hayır	10	33,3
	Evet	20	66,7
Hafta sonu öğün tüketimi düzenli mi?	Hayır	15	50,0
	Evet	15	50,0
Okulda öğün tüketiyor mu?	Hayır	6	20,0
	Evet	24	80,0
Okulda hangi öğünü tüketiyor? (n=24)	Kahvaltı	2	8,2
	Kuşluk	7	29,2
	Öğle	12	50,2
	Kahvaltı, öğle	1	4,2
	Kuşluk, öğle	2	8,2
Okulda öğün tüketenler yemekleri nereden getiriyor (n=24)	Evden götürme	19	79,2
	Evden götürme/kantinden alma	5	20,8

Primer ailesel hiperkolesterolemili olguların enerji ve makro-mikro besin ögesi alımlarının başvuru, 3. ay ve 6. ay arasındaki değişim Çizelge 4.5'de incelenmiştir. Anlamlı farklılık saptanan parametreler incelendiğinde olguların 6. ayda karbonhidrat, karbonhidrat karşılama % ve çoklu doymamış yağ asidi enerji % değerlerinin, başvuru anında elde edilen değerlerine göre daha düşük olması (sırasıyla p=0,018; p=0,003; p<0,001); protein, protein karşılama %, kalsiyum, çinko ve fosfor değerlerinde ise

başvuru anında elde edilen değerlerine göre daha yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,023; p=0,014; p=0,038; p=0,001; p=0,004).

**Çizelge 4.5. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Hastaların Enerji ve Makro-Mikro Besin Öğelerinin Alımlarının Değerlendirilmesi**

Parametreler	Başvuru	3. ay	6. ay	p
	(n=30) Ort±Ss	(n=30) Ort±Ss	(n=30) Ort±Ss	
Enerji (kcal)	1520,6±212,9	1468,6±239,3	1518,9±247,8	0,959
Enerji karşılama % <sup>†</sup>	102,3±15,4	99,7±16,5	103,0±18,9	0,824
Protein (g)	51,4±15,7	52,7±13,5	58,2±14,2	<b>0,023*</b>
Protein %	13,6±2,5	14,7±2,6	15,6±3,1	<b>0,014*</b>
Karbonhidrat (g)	192,3±40,9	172,8±34,6	174,7±38,7	<b>0,018*</b>
Karbonhidrat %	51,1±6,9	47,9±5,0	46,6±6,8	<b>0,003**</b>
Yağ (g)	60,9±15,7	61,9±14,1	65,5±20,6	0,089
Yağ %	35,3±6,5	37,4±5,0	37,9±6,6	0,065
TDYA (g)	20,1±5,6	20,9±6,2	21,4±6,4	0,252
TDYA %	11,9±3,2	12,8±2,8	12,8±3,3	0,238
ÇDYA (g)	12,3±4,0	12,1±4,5	12,2±5,1	0,905
ÇDYA %	11,9±3,2	7,46±2,7	7,16±2,6	<b>&lt;0,001**</b>
DYA (g)	22,4±6,0	24,4±7,2	25,5±8,1	0,138
DYA %	13,4±3,6	14,3±3,5	13,9±3,7	0,518
Kolesterol (g)	213,2±84,9	240,5±131,2	239,8±100,0	0,211
Posa (g)	15,8±5,1	14,3±5,0	15,2±5,5	0,389
A vitamini (mcg)	988,8±745,9	888,1±548,9	984,8±843,8	0,982
E vitamini (mg)	12,0±4,1	12,3±4,5	11,9±4,5	0,968
C vitamini (mg)	93,8±52,2	96,8±55,9	94,3±54,1	0,939
Kalsiyum (mg)	594,9±181,2	669,6±220,9	685,8±219,6	<b>0,038*</b>
Demir (mg)	6,41±1,9	7,04±2,9	7,30±2,9	0,069
Çinko (mg)	6,08±1,9	6,56±1,9	7,33±2,2	<b>0,001**</b>
Fosfor (mg)	796,8±239,2	841,3±218,9	908,6±237,7	<b>0,004**</b>

TDYA: Tekli doymamış yağ asidi, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, DY A: Doymuş yağ asidi, <sup>†</sup>TUBER referans alınmıştır<sup>125</sup> \* p<0,05, \*\*p<0,01, p: Paired Sample t-test

Olguların başvuru, 3. ay ve 6. ay protein alımları değerlendirildiğinde toplam protein (g/kg) alımlarının, bitkisel protein alımlarının (g/kg) ve bitkisel protein (% enerji) alımı arasındaki değişimin anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Çizelge 4.6).

**Çizelge 4.6. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Protein Alımlarının Değerlendirilmesi**

	0.ay Ort±SS	3.ay Ort±SS	6.ay Ort±SS	p
Toplam protein (g/kg)	1,96±0,58	1,95±0,53	2,16±0,76	0,084
Toplam protein (% enerji)	13,56±2,48	14,66±2,58	15,63±3,13	<b>0,015*</b>
Hayvansal protein (g/kg)	1,00±0,45	1,08±0,40	1,07±0,42	0,596
Hayvansal protein (% enerji)	7,15±2,78	8,36±3,03	8,10±2,89	0,133
Hayvansal protein (%)	51,35±15,51	55,15±13,99	50,25±11,29	0,245
Bitkisel protein (g/kg)	0,95±0,43	0,87±0,36	1,08±0,47	<b>0,019*</b>
Bitkisel protein (% enerji)	8,10±2,89	6,41±2,22	7,53±2,11	<b>0,015*</b>
Bitkisel protein (%)	48,64±15,51	44,84±13,99	49,74±11,29	0,246

\*  $p < 0,05$  \*Repeated measures anova test

Çizelge 4.7’de primer ailesel hiperkolesterolemi tanılı olguların bazı biyokimyasal bulguları ve diyetle aldıkları besin öğeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde parametreler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Çizelge 4.7. Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Olguların Bazı Biyokimyasal Bulguları ile Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Öğeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Değişken 1	Değişken 2	Başvuru anı		6. ay	
		r	p	r	p
Kan albümin düzeyi (g/dL)	Diyetle alınan enerji (kcal/gün)	0,150	0,429	0,274	0,144
Kan albümin düzeyi (g/dL)	Diyetle alınan protein	0,182	0,336	0,335	0,071
Kan total protein düzeyi (g/dL)	Diyetle alınan protein (gr/gün)	0,086	0,652	0,122	0,520
Kan hemoglobin düzeyi (g/dL)	Diyetle alınan demir (mg/gün)	0,200	0,289	0,113	0,553
Kan kalsiyum düzeyi (mg/dL)	Diyetle alınan kalsiyum (mg/gün)	0,154	0,416	-0,104	0,586
Kan fosfor düzeyi (mg/dL)	Diyetle alınan fosfor (mg/dL)	0,110	0,561	0,047	0,806

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , Spearman’s rho korelasyon

Olguların başvuru LDL-K düzeyleri ile toplam yağ ve tekli doymamış yağ asidi alımı ile arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki (korelasyon) olduğu saptanmıştır ( $r = -0,495$ ;  $r = 0,394$ ). LDL-K 6. ay düzeyleri ile toplam yağ alımı ile arasında negatif (ters) yönlü orta düzey; doymuş yağ asitleri ve kolesterol alımı ile arasında ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $r = 0,513$ ;  $r = 0,463$ ) (Çizelge 4.8).

**Çizelge 4.8. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların LDL-K Düzeylerinin Yağ, Kolesterol ve Posa Alımları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Parametreler	LDL-K Başvuru		LDL-K 6. ay	
	r	p	r	p
Yağ	-0.495**	<b>0.005</b>	-0.372*	0.047
Yağ %	-0.230	0.221	0.046	0.813
TDYA	-0.394*	<b>0.031</b>	-0.049	0.801
TDYA %	-0.148	0.435	0.283	0.137
ÇDYA	-0.183	0.333	-0.108	0.576
ÇDYA %	-0.148	0.435	0.096	0.622
DYA	-0.298	0.110	0.513**	<b>0.004</b>
DYA %	-0.076	0.690	0.001	0.995
Kolesterol	0.218	0.247	0.463*	<b>0.011</b>
Posa	-0.192	0.309	-0.120	0.536

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , Spearman's rho korelasyon

Heterozigot patojenik varyantlı olguların enerji alımının, homozigot patojenik varyantlı olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p=0,014$ ). Çizelge 4.9'da yer alan diğer parametreler ile patojenik varyant grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Çizelge 4.9. Patojenik Varyantlara Göre Olguların Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Parametreler	Homozigot	Heterozigot	p†
	(n=13)	(n=17)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Yaş (ay)	91,0±17,4	94,4±21,9	0,476
Enerji (kcal)	1426,6±236,4	1592,4±165,9	<b>0,014*</b>
Enerji karşılama %	96,6±12,2	106,7±16,4	0,098
Protein (g)	50,9±17,8	51,9±14,4	0,660
Protein %	14,1±2,8	13,2±2,2	0,373
Karbonhidrat (g)	178,1±40,6	203,1±38,8	0,090
Karbonhidrat %	50,6±7,1	51,5±6,9	0,585
Yağ (g)	57,3±17,6	63,6±13,9	0,107
Yağ %	35,2±6,7	35,5±6,7	0,785
TDYA (g)	19,2±5,5	20,7±5,7	0,414
TDYA %	12,2±3,0	11,8±3,4	0,660
ÇDYA (g)	11,8±4,0	12,6±4,1	0,660
ÇDYA %	12,2±3,0	11,8±3,4	0,660
DYA (g)	19,6±4,3	24,6±6,3	0,075
DYA %	12,5±2,9	14,1±4,1	0,414
Kolesterol (mg)	182,7±94,5	165,9±79,1	0,601
Posa (g)	15,4±6,1	16,1±4,4	0,621

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , †: Mann Whitney U

#### 4.4. Olguların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Olguların biyokimyasal bulguları incelendiğinde 6.ay HbA1c ve magnezyum değerlerinin başvuru anı ölçümlerine göre daha yüksek olduğu (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ); LDL, TK düzeylerinin ise başvuru anı ölçümlerine göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ). Çizelge 4.10'da yer alan diğer parametrelerde başvuru anı ile 6. Ay değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastaların başvuru ve 6. ay CK düzeylerinin erkek hastalarda, kız hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p=0,013$ ). Diğer parametrelerde cinsiyet grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Veriler tabloda gösterilmemiştir).

**Çizelge 4.10. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Parametreler	Referans aralıkları	Başvuru	6. Ay	p†
		(n=30) Ort±Ss	(n=30) Ort±Ss	
Açlık kan şekeri (mg/dL)	60-100	84,1±10,0	82,4±9,2	0,564
HbA1c (%)	<%5,7	5,33±0,3	5,54±0,3	<b>0,001**</b>
Total kolesterol (mg/dL)	<170	470,1±259,4	389,8±225,2	<b>&lt;0,001**</b>
HDL-K (mg/dL)	<40	71,9±30,6	63,3±24,8	0,124
LDL-K (mg/dL)	<110	374,8±232,8	322,0±201,0	<b>0,002**</b>
Trigliserit (mg/dL)	<75	88,3±57,6	85,2±42,8	0,705
AST (U/L)	0-40	29,0±9,1	30,5±11,5	0,236
ALT (U/L)	8-39	19,4±14,8	19,5±15,0	0,991
CK (U/L)	38-277	100,9±39,8	104,5±49,0	0,724
Total protein (g/L)	43-77	69,3±12,5	72,1±4,3	0,504
Albumin (g/L)	27-48	39,9±7,2	41,2±7,6	0,090
HGB (g/dL)	11,2-13,5	12,5±0,7	12,5±1,0	0,614
HCT (%)	34-40	36,5±2,3	36,8±2,9	0,600
MCV (fL)	75-87	79,4±4,6	79,3±4,9	0,846
RDW (%)	11,8-13,4	19,3±24,9	16,8±7,1	0,120
Demir (µg/dL)	50-120	54,8±29,1	59,7±29,6	0,572
UIBC (µg/dL)	112-346	315,4±61,7	318,3±53,3	0,789
TIBC (µg/dL)	250-450	370,2±52,6	378,0±50,7	0,191
Transferrin saturasyonu (%)	15-50	15,1±8,2	15,9±8,1	0,734
Ferritin (ng/mL)	24-336	26,9±16,2	30,2±23,1	0,280
Kalsiyum (mg/dL)	8,9-10,3	9,73±0,5	9,90±0,6	0,116
Fosfor (mg/dL)	4,41	4,79±0,6	4,85±0,5	0,861
ALP (U/L)	110-341	248,8±60,1	250,3±51,5	0,984
Magnezyum (mg/dL)	1,8-2,5	2,00±0,3	2,20±0,3	<b>0,003**</b>
D vitamini (ng/mL)	10-60	16,2±9,8	17,7±9,8	0,502
B12 vitamini (pg/mL)	126-505	302,7±131,4	317,9±115,8	0,821
Folik asit (ng/mL)	3,1-19,9	11,9±3,9	10,8±3,7	0,061
IGF-1 <sup>+</sup> (ng/mL)		158,92±75,6	162,25±97,4	0,776
IGF-1 Z-skor		1,18±2,4	0,85±2,58	0,525
IGFBP-3 <sup>+</sup> (ug/mL)		3,98±1,6	4,30±1,2	0,060
IGFBP3 Z-skor		-3,19±1,3	-3,53±0,6	0,441

<sup>+</sup>IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin sınıflandırılmasında Güven ve arkadaşlarının (2013) çalışması baz alınmıştır<sup>129</sup>.

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , †: Wilcoxon-signed rank

Çizelge 4.11'de olguların patojenik varyantlarına göre biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Başvuru anında heterozigot patojenik varyantlı

olguların, homozigot varyantlı olgulara oranla HDL-K, LDL-K, TK, IGFBP-3 Z-skor ve UIBC düzeylerinin daha düşük olduğu (sırasıyla p=0,013; p<0,001; p<0,001; p=0,017; p=0,013); IGFBP-3, demir ve transferrin saturasyonu düzeylerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,016; p=0,017; p=0,006).

Altıncı ay bulgularında heterozigot patojenik varyantlı olguların, homozigot patojenik varyantlı olgulara göre LDL, TK ve RDW değerlerinin daha düşük olduğu gözlenirken (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p=0,021); 6. Ay HbA1c, IGFBP-3 ve albumin değerlerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla p=0,012; p=0,004; p=0,047). Çizelge 4.11’de yer alan diğer parametrelerde ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

**Çizelge 4.11. Patojenik Varyantlara Göre Ailesel Hiperkolesterolemili Olgularda Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi**

Parametreler	Başvuru Anı		p†	6. ay		p†
	Homozigot (n=13)	Heterozigot (n=17)		Homozigot (n=13)	Heterozigot (n=17)	
	Ort±Ss	Ort±Ss		Ort±Ss	Ort±Ss	
Açlık kan şekeri (mg/dL)	85,6±9,1	82,9±10,8	0,438	80,0±6,8	84,4±10,5	0,209
HbA1c (%)	5,3±0,2	5,4±0,3	0,469	5,4±0,2	5,7±0,3	<b>0,012*</b>
Total kolesterol (mg/dL)	711,1±209,5	285,9±76,0	<b>&lt;0,001**</b>	569,9±216,9	243,4±77,1	<b>&lt;0,001**</b>
HDL-K (mg/dL)	90,7±37,7	57,5±11,3	<b>0,013*</b>	70,7±29,8	57,4±18,8	0,334
LDL-K (mg/dL)	596,2±181,5	205,5±56,8	<b>&lt;0,001**</b>	511,7±136,1	167,9±64,1	<b>&lt;0,001**</b>
Trigliserit (mg/dL)	88,0±34,9	88,6±71,3	0,250	87,3±41,2	83,4±45,3	0,539
AST (U/L)	30,4±11,8	27,9±6,4	0,529	32,6±15,7	28,9±7,1	0,660
ALT (U/L)	23,6±21,8	16,2±3,7	0,950	22,9±20,9	16,8±7,9	0,584
CK (U/L)	96,7±44,0	104,1±37,4	0,148	93,8±33,7	112,7±57,8	0,315
Total protein (g/L)	72,2±3,9	67,0±16,1	0,464	71,3±3,9	72,7±4,7	0,439
Albumin (g/L)	40,8±2,5	39,3±9,4	0,818	41,1±2,6	41,3±9,9	<b>0,047*</b>
HGB (g/dL)	12,4±0,9	12,6±0,5	0,769	12,5±1,3	12,6±0,8	0,818
HCT (%)	36,2±3,1	36,7±1,6	0,464	36,5±3,9	36,9±1,9	0,675
MCV (fL)	78,3±5,5	80,3±3,7	0,250	78,8±5,9	79,7±4,2	0,706
RDW (%)	26,6±37,5	13,6±1,2	0,167	17,3±6,6	16,5±7,6	<b>0,021*</b>
Demir (µg/dL)	39,3±18,8	66,6±30,4	<b>0,017*</b>	56,5±31,3	62,2±28,9	0,502
UIBC (µg/dL)	349,9±62,9	289,0±47,1	<b>0,013*</b>	330,2±67,7	309,1±38,8	0,241
TIBC (µg/dL)	389,2±64,9	355,6±36,5	0,126	386,7±62,3	371,4±40,5	0,785
Transferrin saturasyonu (%)	10,2±4,3	18,9±8,6	<b>0,006**</b>	14,9±9,6	16,6±6,9	0,267
Ferritin (ng/mL)	26,1±16,9	27,6±16,1	0,769	24,8±14,4	34,3±27,7	0,276
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,5	9,8±0,5	0,180	10,1±0,6	9,7±0,5	0,069
Fosfor (mg/dL)	4,76±0,5	4,81±0,7	0,933	4,79±0,4	4,89±0,6	0,675
ALP (U/L)	247,4±68,1	249,9±55,4	0,818	250,8±53,2	249,9±51,8	0,950
Magnezyum (mg/dL)	2,00±0,1	2,00±0,3	1,000	2,07±0,1	2,31±,4	0,072
D vitamini (ng/mL)	16,1±10,6	16,2±9,4	0,802	19,9±13,3	16,0±5,9	0,660
B12 vitamini (pg/mL)	309,1±99,4	297,7±154,4	0,426	346,4±123,6	296,2±108,0	0,180
Folik asit (ng/mL)	12,6±3,1	11,5±4,4	0,249	10,2±4,3	11,2±3,3	0,180
IGF-1 <sup>+</sup> (ng/mL)	170,8±102,3	150,9±55,2	0,983	164,1±113,2	160,9±90,7	0,687
IGF-1 Z-skor	1,40±2,7	1,07±1,5	0,967	-0,48±1,9	0,23±2,2	0,249
IGFBP-3 <sup>+</sup> (µg/mL)	2,79±1,28	4,55±1,4	<b>0,016*</b>	3,63±1,15	5,04±1,2	<b>0,004**</b>
IGFBP3 Z-skor	-2,62±1,7	-3,63±0,6	<b>0,017*</b>	-3,34±0,6	-3,67±0,6	0,213

<sup>+</sup>IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin sınıflandırılmasında Güven ve arkadaşlarının (2013) çalışması baz alınmıştır<sup>129</sup>.

\* p<0,05, \*\*p<0,01, †: Mann Whitney U.

Olguların 6. ay IGFBP-3 Z-skorları ile BKİ Z-skorları arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptanmıştır (r=-0,460).

Kız olguların başvuru IGFBP-3 Z-skorumları ile BKİ Z-skorumları arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu gözlenmiştir ( $r=-0,539$ ). Ayrıca kız olguların 6. ay IGFBP-3 düzeyleri ile ağırlık Z-skor ve BKİ Z-skorumları arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu belirlenmiştir (sırasıyla  $r=-0,639$ ;  $r=-0,678$ ). Çizelge 4.12’de yer alan diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 4.12. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların IGF-1 ve IGFBP-3 ile Antropometrik Ölçümleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

Parametreler	IGF-1 Z-skor				IGFBP-3 Z-skor			
	Başvuru (n=30)		6.ay (n=30)		Başvuru (n=30)		6.ay (n=30)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Ağırlık Z-skor</b>	-0,214	0,256	-0,177	0,349	-0,036	0,851	-0,349	0,059
<b>Boy uzunluğu Z-skor</b>	-0,281	0,132	-0,055	0,771	0,074	0,699	-0,195	0,303
<b>BKİ Z-skor</b>	-0,249	0,184	-0,175	0,356	-0,174	0,357	-0,460*	<b>0,010</b>
<b>Erkek (n=14)</b>								
<b>Ağırlık Z-skor</b>	-0,161	0,583	-0,066	0,822	0,305	0,289	0,292	0,312
<b>Boy Z-skor</b>	-0,409	0,146	-0,055	0,852	0,476	0,085	0,438	0,117
<b>BKİ Z-skor</b>	-0,055	0,852	0,084	0,776	-0,002	0,994	0,095	0,747
<b>Kız (n=16)</b>								
<b>Ağırlık Z-skor</b>	-0,215	0,424	-0,185	0,494	-0,361	0,170	-0,639**	<b>0,008</b>
<b>Boy uzunluğu Z-skor</b>	-0,252	0,347	-0,021	0,939	-0,271	0,311	-0,428	0,098
<b>BKİ Z-skor</b>	-0,285	0,284	-0,317	0,231	-0,539*	<b>0,031</b>	-0,678**	<b>0,004</b>

\*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , Spearman’s rho korelasyon

Olguların başvuru IGF-1 Z-skor değeri ile karbonhidrat karşılama yüzdesi arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ( $r=-0,417$ ) bir ilişki (korelasyon) olduğu saptanmıştır. Çizelge 4.13’de yer alan diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 4.13. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların IGF-1 ve IGFBP-3 Z-Skorları ile Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Parametreler	IGF-1 Z-skor				IGFBP-3 Z-skor			
	Başvuru		6. ay		Başvuru		6. ay	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Enerji	-0,138	0,467	-0,096	0,615	-0,295	0,113	-0,124	0,515
Enerji %	0,042	0,824	-0,114	0,550	0,007	0,969	0,113	0,552
Protein	0,114	0,548	0,120	0,529	-0,258	0,169	-0,249	0,184
Protein karşılama %	0,195	0,301	0,289	0,122	-0,199	0,292	-0,115	0,545
Karbonhidrat	-0,300	0,108	-0,259	0,166	-0,217	0,250	-0,115	0,547
Karbonhidrat karşılama %	-0,417*	<b>0,022</b>	-0,307	0,099	-0,130	0,494	0,013	0,946
Yağ	0,146	0,442	0,164	0,386	-0,023	0,905	-0,085	0,656
Yağ %	0,280	0,134	0,220	0,243	0,149	0,431	0,061	0,748

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , Spearman's rho korelasyon

Çizelge 4.14'de olguların başvuru ve 6.ay LDL-K ve IGFBP-3 düzeyleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey (sırasıyla  $r = -0,426$ ,  $r = -0,526$ ) bir ilişki (korelasyon) olduğu saptanmıştır. Çizelge 4.14'de yer alan diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Çizelge 4.14. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların LDL-K ile IGF-1 ve IGFBP-3 Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

Parametreler	LDL-K			
	Başvuru		6.ay	
	r	p	r	p
IGF-1	-0,016	0,934	-0,276	0,147
IGF-1 Z-skor	0,029	0,879	-0,207	0,282
IGFBP-3	-0,426	<b>0,019</b>	-0,526	<b>0,003</b>
IGFBP3 Z-skor	0,335	0,071	0,191	0,321

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , Spearman's rho korelasyon

Çizelge 4.15'de yapılan hesaplama ışığında Delta ( $\Delta$ ) protein değeri ile Delta ( $\Delta$ ) hayvansal protein, Delta ( $\Delta$ ) bitkisel protein ve Delta ( $\Delta$ ) IGF-1 değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $r = 0,693$ ;  $r = 0,392$ ;  $r = 0,356$ ). Delta ( $\Delta$ ) IGF-1 Z-skor, Delta ( $\Delta$ ) IGFBP-3, Delta ( $\Delta$ ) IGFBP-3 Z-skor, Delta ( $\Delta$ ) boy Z-skor, Delta ( $\Delta$ ) ağırlık Z-skor ve Delta ( $\Delta$ ) BKİ Z-skor değerlerindeki değişim ile Delta ( $\Delta$ ) Protein değeri arasındaki değişim arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Çizelge 4.15. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Protein Alım Değişimi ile İlgili Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

	Delta ( $\Delta$ ) Protein	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Delta ( $\Delta$ ) Hayvansal protein	0,693**	<0,001
Delta ( $\Delta$ ) Bitkisel protein	0,392*	0,032
Delta ( $\Delta$ ) IGF-1	0,356*	0,044
Delta ( $\Delta$ ) IGF-1 Z-skor	0,245	0,192
Delta ( $\Delta$ ) IGFBP-3	0,126	0,508
Delta ( $\Delta$ ) IGFBP-3 Z-skor	-0,208	0,271
Delta ( $\Delta$ ) Boy Z-skor	-0,300	0,107
Delta ( $\Delta$ ) Ağırlık Z-skor	-0,126	0,506
Delta ( $\Delta$ ) BKİ Z-skor	0,056	0,770

Delta( $\Delta$ ): 6. Ay değer ile 0. Ay değer arasındaki değişim, \*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  Spearman's rho korelasyon

#### 4.5. Olguların Kardiyolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen olguların hiçbirinde hipertansiyon bulgusuna rastlanmamıştır. Olguların 6. ay sistolik, diastolik, sistolik Z-skor ve diastolik Z-skorlarının, başvuru anı ölçümlerine göre daha yüksek olduğu, ancak aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ) (Veriler tabloda gösterilmemiştir).

Olguların karotis intima media ölçümünün başvuru anında %83,3 (n=25)'ünde; 6. ayda ise %76,7 (n=23)'sinde normal olduğu gözlenmiştir. Olguların %6,7 (n=2)'sinde başvuru anında karotis intima media kalınlığında artma görülürken, 6.ayda olguların %10,0 (n=3)'unda görülmüştür. Plak ve kalınlaşma ise sırasıyla olguların %10 (n=3)'unda başvuru anında, %13,3 (n=4)'ünde ise 6. ayda tespit edilmiştir.

Olguların EKO sonuçlarına göre başvuru anında sırasıyla %6,7 (n=2)'sinde aort yetmezlik (AY) ve mitral yetmezlik (MY), %26,6 (n=8)'sında eser AY, %10 (n=3)'unda eser MY gözlenmiştir. Çalışma sonundaki EKO bulguları incelendiğinde ise sırasıyla %10 (n=3)'unda AY+MY, %20 (n=6)'sinde eser AY, %10 (n=3)'unda eser MY olduğu saptanmıştır. Olguların hiçbirinde hiperkolesterolemiye ait EKO bulgusu saptanmamıştır.

Başvuru anı ve 6.ay batın USG sonuçlarına göre olguların %6,7 (n=2)'sinde karaciğer yağlanması görülmüştür.

Olguların başvuru ve 6. ay sol el bilek grafisi-kemik yaşı yıl ortalama değerlerinin benzer olduğu saptanmıştır ( $p = 0,311$ ) (Çizelge 4.16).

**Çizelge 4.16. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Kardiyolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi**

Parametreler	Başvuru (n=30) n(%)	6. Ay (n=30) n(%)
<b>Karotis intima media ölçümü</b>		
Normal	25 (83,3)	23 (76,7)
Kalınlaşma	2 (6,7)	3 (10)
Plak+kalınlaşma	3 (10)	4 (13,3)
<b>EKO</b>		
Normal	17 (56,7)	18 (60)
Eser AY	8 (26,6)	6 (20)
Eser MY	3 (10)	3 (10)
AY+MY	2 (6,7)	3 (10)
<b>Batın USG</b>		
Normal	28 (93,3)	28 (93,3)
KC yağlanması	2 (6,7)	2 (6,7)
<b>Sol El Bilek Grafisi-Kemik yaşı (yıl) (Ort±Ss)</b>	7,45±1,9	7,96±1,9*

**4.6. Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Primer ailesel hiperkolesterolemili hastaların fiziksel aktivite düzeyleri Çizelge 4.17’de incelendiğinde başvuru, 3. ay ve 6. ay IPAQ skorlarındaki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ( $p>0,05$ ).

**Çizelge 4.17. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Parametreler	Başvuru	3. ay	6.ay	p
	(n=30) Ort±Ss	(n=30) Ort±Ss	(n=30) Ort±Ss	
<b>IPAQ skor</b>	1430,5±925,1	1390,4±637,2	1368,9±588,3	0,640
<b>IPAQ sınıflama (n (%))</b>				
<b>İnaktif</b>	1 (3,3)	1 (3,3)	-	
<b>Az aktif</b>	27 (90)	28 (93,4)	28 (93,3)	
<b>Aktif</b>	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	

IPAQ:Uluslararası Fiziksel Aktivite Anket Formu \*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , p: Paired Sample t-test

Başvuru anında karotis intima kalınlığında artma gözlenen 5 olgudan 4 (%80)’ünün az aktif olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın 6. ayında ise karotis intima kalınlığında artma görülen 5 (%100) olgunun tamamının az aktif olduğu tespit edilmiştir.

Başvuru anında EKO bulguları anormal olan 13 olgunun tamamının az aktif olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın 6. ayında ise EKO bulguları anormal olan 12 olgudan 11 (%91,7)’inin az aktif olduğu saptanmıştır (Veriler tabloda gösterilmemiştir).

Olguların başvuru IPAQ skorları ile başvuru HDL-K değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki (korelasyon) olduğu saptanmıştır ( $r=-0,387$ ). IPAQ 6. ay

skorlarının LDL-K ve TK düzeyleri arasında ise negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $r=-0,539$ ;  $r=-0,588$ ) (Çizelge 4.18).

**Çizelge 4.18. Primer Ailesel Hiperkolesterolemili Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Parametreler	IPAQ başvuru		IPAQ 6. ay	
	r	p	r	p
TK	-0,129	0,497	-0,588**	<b>0,001</b>
HDL-K	-0,387*	<b>0,035</b>	-0,152	0,433
LDL-K	-0,058	0,760	-0,539**	<b>0,003</b>
TG	-0,165	0,385	-0,046	0,814

IPAQ:Uluslararası Fiziksel Aktivite Anket Formu \*  $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , Spearman's rho korelasyon.

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında uygulanan farmakolojik tedavi sonucu AH'li olguların LDL-K düzeylerinde sağlanan azalma ile kardiyovasküler hastalık (KVH) risk azalmaktadır<sup>130</sup>. Farmakolojik tedavi LDL-K düzeylerinde önemli azalma sağlanmasına karşın, KVH riskinin devam etmesi nedeniyle, olgulara yaşam tarzı değişikliği de mutlaka önerilmelidir<sup>131</sup>.

Primer ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastalarda diyet tedavisinin büyüme, büyümenin biyokimyasal belirteçleri ve kalp damar sağlığı üzerine etkisinin değerlendirildiği bu araştırmadan elde edilen bulgular 6 ana başlıkta incelenmiştir. Bunlar; bireylerin demografik özellikleri ve primer ailesel hiperkolesterolemiye ait bulguları, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi, besin tüketim bulgularının değerlendirilmesi, kardiyolojik bulguların değerlendirilmesi ve IPAQ-kısa form skorlarının değerlendirilmesidir.

### 5.1. Olguların Demografik Özellikleri ve Primer Ailesel Hiperkolesterolemiye İlişkin Bulguları

Ailesel hiperkolesterolemi prevalansının 1:500 olduğu ve ABD ve Avrupa'da görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>4</sup>. Dünya çapında 35 milyon hasta olduğu ve bunların yaklaşık %20-25'ini çocuk ve ergenlerin oluşturduğu tahmin edilmektedir<sup>5</sup>. Araştırmamıza katılan yaşları 60-120 ay arasında değişen olguların %53,3'ünün (n=16) kız, %46,7'sinin (n=14) erkek olduğu saptanmıştır. Olguların yaş ortalamaları 92,93±19,89 ay iken; kız olguların yaş ortalamaları 96,31±18,39 ay, erkek olguların yaş ortalamaları 89,07±21,49 olduğu saptanmıştır. Kız ve erkek olguların yaş ortalamaları birbirine benzer olup bu benzerlik istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (p>0,05). Diyet danışmanlığının 5-18 yaş aralığındaki olgularda lipid profili üzerine etkisinin incelendiği bir araştırmada da çalışmamızla benzer şekilde kız hastaların (%57) erkek hastalardan (%43) fazla olduğu saptanmıştır<sup>132</sup>. Kardiyovasküler riskin azaltılmasında diyet ve fiziksel aktivite birlikteliğinde farmakolojik tedavinin de uygulandığı randomize kontrollü bir araştırmada da cinsiyetlerin benzer oranda olduğu görülmüştür<sup>133</sup>. Yapılan araştırmalarda, AH'li kadınların erkeklerden daha düşük yoğunlukta lipit düşürücü tedavi aldıkları ve koroner kalp hastalığı riskinin daha az

olduğu bildirilmiştir<sup>134,135</sup>. Bizim çalışmamızda da erkeklerin %64'ünün (n=9), kızların ise %93,75'inin (n=15) lipit düşürücü tedavi aldığı saptanmıştır.

Ailesel hiperkolesterolemili olgularda yaşam boyu kardiyovasküler riskin fazla olduğu ve yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavi ile bu riskin azaltılabileceği bilinmektedir<sup>130</sup>. Yapılan araştırmalarda eğitim, sosyoekonomik faktörler, çalışma durumu gibi bazı göstergelerin hiperkolesterolemili olgularda kardiyovasküler risk üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır<sup>136</sup>. Düşük sosyoekonomik düzeyin sağlık hizmetlerine ve önleyici bakıma ulaşmada sınırlı erişimle ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>137</sup>. Heterozigot patojenik varyanta sahip AH'li çocuklarda yapılan bir araştırmada çocukların TK ve LDL-K düzeyleri ile ebeveyn eğitim düzeyinin ilişkili olduğu belirlenmiştir<sup>138</sup>. Yapılan bir diğer araştırmada ise, primer ailesel hiperkolesterolemili çocukların ebeveynlerinin yalnızca %2,2'sinin lise mezunu ve %97,8'inin üniversite/lisansüstü mezunu olduğu görülmüştür<sup>139</sup>. Araştırmamızın sonucuna göre ise, annelerin eğitim durumları incelendiğinde annelerin %56,7'sinin (n=17) ilköğretim mezunu, babaların eğitim durumlarına bakıldığında ise %63,3'ünün (n=19) ilköğretim mezunu oldukları görülmüştür. Anne ve baba eğitim düzeyi ile başvuru LDL-K ve TK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Yapılan çalışmalarla heterozigot patojenik varyant görülme sıklığının 1:100-250 olduğu, homozigot patojenik varyant görülme sıklığının ise 1:1.000.000 olduğu görülmüştür. Bazı popülasyonlarda akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeniyle homozigot patojenik varyant görülme sıklığının on kat daha yüksek olduğu tespit saptanmıştır<sup>140</sup>. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde heterozigot patojenik varyant (%56,7) görülme sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Homozigot patojenik varyant görülme sıklığının literatüre kıyasla daha çok olmasının bölgemizde yoğun bir şekilde görülen akraba evliliklerinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Genetik tanı ile doğrulanmış AH'li olgularda LDL-K düzeyleri  $\geq 130$  mg/dL ve doğrulanmamış olgularda  $\geq 160$  mg/dL olduğunda farmakolojik tedavinin başlanması önerilmektedir<sup>141</sup>. Farmakolojik tedavinin temelini statinler oluşturmaktadır<sup>142</sup>. Heterozigot AH'li çocuklarda rosuvastatinin, LDL-K düzeylerinde %35-45'lik bir azalma sağladığı ve karotis intima-media kalınlaşmasını engellediği görülmüştür<sup>99</sup>. Statinlerin tek başına kullanımı ile beklenen LDL-K düzeylerinin elde edilemediği durumlarda farklı ikinci basamak ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlardan en sık tercih edilenin ezetimib grubu ilaçlar olduğu bilinmektedir<sup>62</sup>. Araştırmamızın verileri değerlendirildiğinde, olguların

24'ünün (%80) farmakolojik tedavi aldığı 5'inin (%16,7) kombine tedavi aldığı ve LDL-K düzeylerinde yaklaşık %14'lük bir düşüş sağlandığı tespit edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen olgulara farmakolojik tedaviye ek olarak yağ ve kolesterolden fakir diyet önerilmesine karşın LDL-K düzeylerinde görülen azalmanın yeterli olmaması, olgulardan bazılarının takip dönemlerinin yaşanılan 06 Şubat depremine denk gelmesi nedeniyle hem beslenme alışkanlıkları hem de fiziksel aktivite alışkanlıklarının değişmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Besin destek ürünü kullanan (n=9) olguların %30'unun balık yağı kullandığı görülmüştür. Yapılan araştırmalarda n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin LDL-K düzeyleri üzerindeki etkisi ile ilgili tartışmalı sonuçlar bulunduğu<sup>143</sup>, TG düzeylerinde azalma sağladığı, ancak kardiyovasküler riski azaltmada etkin rol oynamadığı olmadığı bildirilmiştir<sup>144,145</sup>.

Tendon ksantomları, makrofajlarda biriken kolesterol nedeniyle tendonların kalınlaşması olarak tanımlanmaktadır ve ailesel hiperkolesterolemide ayırıcı tanı için yardımcıdır<sup>146</sup>. AH'li bireylerin yaklaşık %50'sinde tendon ksantomları görülebilmektedir<sup>147</sup>. Bizim araştırmamızda da olguların %33,3 (n=10)'ünde tendon ksantom varlığı saptanmıştır.

Ailesel hiperkolesterolemili çocuk ve ergenlerde beslenme müdahalesi sadece lipit profilinin iyileşmesini sağlamakla kalmamalı, aynı zamanda yeterli büyüme ve nöro-gelişimlerini sağlamayı da hedeflemelidir<sup>73</sup>. Günlük diyet kolesterol alımının 1. aşama diyet tedavisinde  $\leq 300$  mg/gün ve 2. aşama diyet tedavisinde  $\leq 200$  mg/gün'ü geçmemesi önerilmektedir<sup>145</sup>. Bizim araştırmamızda da 17 olguya 1. aşama diyet tedavisi önerilirken, 13 olguya 2. aşama diyet tedavisi önerilmiştir.

## **5.2. Olguların Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular**

Literatürde yer alan farklı araştırmalarda, AH'li çocuk ve ergenlerde büyüme ile ilgili çelişkili bulgular olduğu görülmüştür. Farklı olgu sunumlarında, diyet tedavisi uygulanan AH'li bireylerin büyümede yetersizlik yaşaması sonucu bireylerin büyüme ilişkili kaygı yaşamalarına neden olduğu bildirilmiştir. Ancak bu büyüme yetersizliğinin, olguların diyet danışmanlığı almaksızın bireysel müdahaleler ile yanlış diyet tedavisi uygulaması sonucu olduğu saptanmıştır<sup>148,149</sup>. Ailesel hiperkolesterolemi tanılı 8-10 yaş arası 663 olgunun 3 ve 5 yıllık izlemleri sonucu olgulara uygulanan düşük yağ içeren diyet tedavisinin büyüme açısından etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir<sup>150,151</sup>. Bir diğer

araştırmada, toplam yağ alımı ve doymuş yağ asidi alımının sınırlandırıldığı 261 AH tanılı çocuk 1 yıl boyunca izleminde çocukların ağırlık, boy uzunluğu, deri kıvrım kalınlığı ölçümleri değerlendirilmiş ve sağlıklı çocuklara kıyasla büyümede bir farklılık olmadığı saptanmıştır<sup>152</sup>.

Çocuğun genel sağlık ve beslenme durumunu gösteren en duyarlı parametrenin büyüme olduğu bilinmektedir<sup>153</sup>. Çocuk ve ergenlerde büyümenin değerlendirilmesinde yaşa göre vücut ağırlığı (5-10 yaş), yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü-2007 referans değerlerine göre 5-10 yaş grubu çocuklarda büyüme atakları farklılıkları nedeniyle yaşa göre vücut ağırlığının kullanımı da önerilmiştir. Çocuk ve ergenlerde antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde birey için persentil, toplum değerlendirmesi için özellikle Z-skor ve gerektiğinde persentil kullanımı önerilmektedir<sup>121,123</sup>. Bu araştırmada Dünya Sağlık Örgütü'nün Multicentre Growth Centre Study (MGRS) 2007 referans değerlerine göre AH'li bireylerin boy Z-skor ile BKİ Z-skor değerleri sınıflandırılmıştır<sup>122</sup>. Araştırmamızda olguların yaşa göre boy uzunluğu Z-skorlarına göre başvuru anında %53,4'ünün, 3.ayda %63,3'ünün ve 6. ayda %66,6'sının normal aralıkta olduğu görülmüştür. Başvuru, 3. ay ve 6. ay BKİ Z-skorlarına göre ise olguların sırasıyla %40,0'ının, %46,7'sinin ve %46,7'sinin normal aralıkta yer aldığı saptanmıştır. Yapılan incelemeye göre olguların başvuru, 3. ay ve 6. ay antropometrik ölçümleri arasında ağırlık ve boy uzunluğu artışının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanırken (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ); BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), boy uzunluğu Z-skor, ağırlık Z-skor, BKİ Z-skor arasındaki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Çalışmamıza dâhil edilen olguların 6 aylık izlemlerinde ağırlık ve boy uzunluklarında artış olduğu ( $p<0,05$ ), ve BKİ Z-skorlarında azalma olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). BKİ Z-skorlarındaki azalmanın boy uzamasının ideal şekilde devam etmesinden ve ağırlığa oranla daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen bazı olguların diyet ile takip dönemlerinin önemli bir kısmının fiziksel olarak daha aktif oldukları yaz aylarına denk gelmesi, ağırlık artışlarının boy uzamasına oranla daha az olması ile ilişkilendirilebilir.

Hiperlipidemi tanılı 318 çocuğun (72 HeAH) 9 yıllık izlemi sonucu yapılan değerlendirmede, yaşa göre BKİ'lerinin normal sınırlar içinde olduğu ve kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir<sup>154</sup>. Ailesel hiperkolesterolemi tanısı genetik olarak kanıtlanan/kanıtlanmayan LDL-K $>190$  mg/dL olan yetişkin hastalar arasındaki farklılıkların değerlendirildiği bir araştırmada ise, gruplar arasında ağırlık ve

BKI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ )<sup>155</sup>. Statin kullanımının bir yıl boyunca izlendiği bir araştırmada ise, statin tedavisi alan ve almayan olgular karşılaştırıldığında ağırlık veya boy uzunluğu artışı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla,  $p=0.91$  ve  $p=0.73$ )<sup>156</sup>. Yaşları 6-17 arasında değişen Akdeniz diyeti uygulayan HeAH'li olguların 12 hafta boyunca takibinin yapıldığı bir araştırmada, çalışma sonunda olguların BKI'lerinde azalma olduğu görülmüştür<sup>157</sup>. Lipit düşürücü tedavi almayan 0-19 yaş aralığındaki AH'li olguların dâhil edildiği bir araştırmada da, 5-9 yaş aralığındaki olguların BKI ortalamalarının 16.3 (15.3-18.0)  $\text{kg/m}^2$  olduğu, cinsiyetler arasında BKI açısından bir farklılık olmadığı saptanmıştır<sup>158</sup>.

Bir müdahale çalışmasında, 3 yıl boyunca yağdan fakir diyet uygulayan 8-10 yaş aralığındaki ailesel hiperkolesterolemili çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla büyüme açısından herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır<sup>159</sup>. Bizim çalışmamızda da, olguların büyümesinin sağlıklı çocuklara benzer şekilde devam ettiği görülmüştür. Yeterli protein ve esansiyel amino asit alımı çocukların büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır<sup>160</sup>. Bu noktadan hareketle çalışmaya dâhil edilen olguların, protein alımlarının yeterli düzeyde olmasının büyümenin devamlılığında etkin rol oynayabileceği düşünülmüştür.

### **5.3. Olguların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulgular**

Mevcut kılavuzlara göre AH'li olguların tedavisinde, farmakolojik tedavi ile diyet tedavisinin birlikte kullanımı önerilmektedir<sup>6,8</sup>. Toplam yağ, doymuş yağ asidi ve beraberinde kolesterol alımının sınırlandırılması diyetin temel ilkelerini oluşturmaktadır<sup>19,59</sup>. Yapılan bir çalışmada, hiperkolesterolemili olmayan bireylerde diyet tedavisinin düzenlenmesi yoluyla serum TK düzeylerinde %10-30'luk bir azalmanın elde edilebileceği gösterilmiştir<sup>138</sup>.

Beslenme ve yaşam tarzı müdahaleleri, pediatrik metabolizma ekibi tarafından yönetilen, ebeveynlerin de dâhil olduğu ve mümkün olan en kısa sürede başlanması gereken ilk basamak tedavilerdir. Beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıkları, çocukluk çağından yetişkinliğe kadar bireye eşlik edeceğinden, bu çağda kazandırılan doğru alışkanlıkların kardiyovasküler riskin azaltılmasında büyük rol oynadığı bilinmektedir<sup>76</sup>.

Normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve vücut ağırlığının korunabilmesi için primer ailesel hiperkolesterolemili çocuk ve ergenlerin diyetle enerji alımının yeterli düzeyde olması sağlanmalıdır. Değişen koşullar göz önüne alınarak diyet tedavisi ve

fiziksel aktivite önerileri düzenli aralıklarla güncellenmelidir<sup>161</sup>. Diyet bileşenlerinin lipid metabolizmasını etkilediği ve yaşam tarzı değişikliklerinin genel olarak toplumda TK düzeylerini %15-30 oranında azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>132,162,163</sup>.

Yaşa göre günlük enerji alımının yeterli düzeyde sağlanmasının yanı sıra, toplam enerjinin %45-60'ının karbonhidratlardan, %12-14'ünün proteinlerden, %25-30'unun yağlardan alım olacak şekilde diyet tedavisi düzenlenmelidir. Ayrıca çocuklarda 1000 kcal enerji başına 8,4 g posa alımı sağlanmalıdır<sup>164</sup>.

Çocuk ve ergenlerde, öğünlerin düzenli olması ve makro-besin öğelerinin her öğünde yeterli düzeyde alınmasının sağlanması önerilmektedir. Bu beslenme modeli ile yeterli düzeyde mikro-besin ögesi alınmasının da sağlanacağı bilinmektedir. Gün boyunca enerji dağılımının benzer düzeylerde olması, yeterli bir büyümeyi desteklemek için önem taşımaktadır<sup>76</sup>. Bizim çalışmamızda da, olguların %33,3 (n=10)'ünün 2, %66,7 (n=20)'sinin ise 3 ana öğün yaptığı saptanmıştır. Olguların %6,7 (n=2)'sinin ara öğün yapmadıkları saptanırken; %16,7 (n=5)'sinin 1, %36,7 (n=11)'sinin 2, %40 (n=12)'inin ise günde 3 defa ara öğün yaptıkları saptanmıştır. Çocuk ve ergenlerde yeterli büyümenin sağlanmasında düzenlenen diyet tedavisi katı kurallar çerçevesinde yönetilmemeli, bireyin alışkanlıkları göz önünde bulundurularak öğün planlaması yapılmalıdır.

Ailesel hiperkolesterolemi tanılı 5-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde diyet danışmanlığının lipid profili üzerine etkisinin incelendiği bir araştırmada toplam enerji alımının ortalama 1737 (1481-2077) kcal/gün olduğu saptanmıştır<sup>132</sup>. Soya ile zenginleştirilmiş düşük yağ içeren diyet tedavisinin etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmada da soya kullanan grupta enerji alımlarının ortalama 1487.03 ( $\pm$ 475.29) kcal/gün olduğu görülmüştür<sup>86</sup>. Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama enerji alımlarının sırasıyla başvuru, 3. ay ve 6.ayda 1520,6 $\pm$ 212,9 kcal/gün, 1468,6 $\pm$ 239,3 kcal/gün, 1518,9 $\pm$ 247,8 kcal/gün olduğu saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu enerji alımındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Yapılan araştırmalarda ortalama günlük enerji alımında görülen farklılıkların, çalışmaya dâhil edilen bireylerde yaş faktörünün heterojenitesinden kaynaklı olduğu söylenebilir. Bu noktadan hareketle, değişen yaş, cinsiyet ve fiziksel aktivite vb. durumlar göz önünde bulundurularak bireye özgü diyet tedavisi planlanmalıdır.

Diyet karbonhidratları temel olarak serum TG ve HDL-K düzeylerini etkilerken, TK ve LDL-K seviyeleri üzerinde nötr bir etkiye sahip oldukları bilinmektedir<sup>165</sup>.

Kılavuzlara göre, günlük karbonhidrat alımının, günlük toplam enerji alımının %45- 55'i arasında olması önerilmektedir<sup>145</sup>. Ateroskleroz riskinin değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmaların yer aldığı bir meta-analizde, günlük karbonhidrat alımının toplam günlük enerji alımının %40'ından az veya %70'inden fazla olduğunda mortalite oranında bir artış olduğu gösterilmiştir<sup>166</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların %16,7 (n=5)'sinde başvuru anında, %26,7 (n=8)'sinde 3. ayda, %43,3 (n=13)'ünde ise 6. ayda karbonhidrat alımlarının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Yağdan fakir diyet uygulayan bireylerde, 25-40 g/gün posa ve %7-13 oranında çözünür posa alımının genellikle iyi tolere edildiği ve serum kolesterol hedeflerine ulaşmada yardımcı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir<sup>76</sup>. Posa alımları değerlendirildiğinde ise, hastaların %46,7 (n=14)'sinde başvuru anında, %73,3 (n=22)'ünde 3. ayda, %63,3 (n=19)'ünde ise 6. ayda posa alımlarının yetersiz olduğu gözlenmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, diyetle 7 g/gün fazla posa alımı ile kardiyovasküler hastalık ve koroner kalp hastalığı riskinin ters orantılı olduğu bildirilmiştir<sup>167</sup>. Rutin klinik değerlendirmelerde çocuk ve ergenlerin diyet tedavileri düzenlenirken, kardiyovasküler riski azalttığı bilinen posadan zengin tam tahıllar, sebzeler, meyveler ve baklagiller gibi besinler diyetle eklenmelidir. Olguların kendi beslenme modellerinin seçimine aktif bir şekilde katılımı sağlanarak aşamalı bir şekilde oluşturulması, diyet tedavilerine uyumu arttıracak ve olgularda büyüme gelişmenin devamlılığını sağlayacaktır.

Diyetle sağlanan proteinlerin hayvansal veya bitkisel besinlerden kaynaklı olduğu bilinmektedir. Bitkisel besinler ile karşılaştırıldığında, hayvansal kaynaklı besinlerin daha fazla protein içermesi ve esansiyel aminoasit içeriğinin daha fazla olması nedeniyle daha kaliteli protein olarak kabul edilmektedirler<sup>168</sup>. Yetersiz protein alımı, büyümede gecikmeye, kas kütlelerinde azalmaya ve immün yetmezliğe neden olmaktadır<sup>169</sup>. Diyetle protein alımının (özellikle süt proteini) dolaşımdaki IGF-I düzeylerini arttırabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte, farklı protein kaynakları, diğer makro besin öğeleri ve posa ile olan ilişkiler literatürde yeterince tanımlanmamıştır<sup>170</sup>. Bizim çalışmamızda Delta ( $\Delta$ ) toplam protein alımı ile Delta ( $\Delta$ ) hayvansal protein (g/kg), Delta ( $\Delta$ ) bitkisel protein (g/kg) ve Delta ( $\Delta$ ) IGF-1 değerleri arasında orta düzey pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $r=0,693$ ;  $r=0,392$ ;  $r=0,356$ ,  $p<0,05$ ). Olguların toplam protein (g/kg/gün), hayvansal protein (g/kg/gün) ve bitkisel protein (g/kg/gün) alımlarının arttığı gözlenmiştir. Bunlar arasında bitkisel protein alımındaki artışın anlamlı olduğu görülmüştür. Diyetle bitkisel kaynaklı proteinlerin arttırılması ile olgularımızın ağırlık,

boy uzunluğu ve BKI ölçümleri sağlıklı çocuklarla benzer şekilde arttığı saptanmıştır. Ayrıca büyümenin en önemli biyokimyasal parametrelerinden olan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde de artış gözlenmiştir. Olguların toplam yağ alımlarının sınırlandırılması, diyetle hayvansal kaynaklı besinlerin sınırlandırılmasını gerektirmektedir. Sonuç olarak, esansiyel aminoasit içeriğinin fazla olması nedeniyle büyüme gelişmede daha etkin rol oynadığı düşünölen hayvansal besin kaynaklı proteinlerin yerine bitkisel kaynaklı proteinlerin diyetle kullanılması ile olguların büyümesinde herhangi bir olumsuzluk yaşanmadığı görölmüştür.

Bireyin beslenme durum değeriendirilmesinde serum albümin ve prealbumin kullanılmaktadır<sup>171</sup>. Aynı zamanda yetersiz beslenme durumunda serum total protein düzeylerinin düştüğü bilinmektedir<sup>172</sup>. Çalışmamızın sonunda olguların toplam protein ve enerji alımlarının yeterli düzeyde olması sonucu serum total protein ve albümin düzeylerinin referans aralıkta kaldığı düşünölmüştür.

Primer ailesel hiperkolesterolemili hastalarda doymuş yağ asidi alımının toplam enerjinin <math><7\%</math>si ve günlük kolesterol alımının <math><200</math> mg ile sınırlandırılması dâhil olmak üzere yağdan fakir bir diyet önerilmektedir. Toplam günlük enerjinin %25-30'u kadar yağ alımı sağlanırken, tekli doymamış yağ asidi alımının %10-15 ve çoklu doymamış yağ asidi alımının ise %5-10 aralığında olması önerilmektedir<sup>73,173</sup>. Diyetin doymuş yağ asitleri açısından zengin olması, LDL-K düzeylerinin artmasına neden olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı düşünölmektedir<sup>174</sup>. Yapılan bir araştırmada, beslenme durumu değeriendirilen 5-9 yaş aralığındaki olgularda önerilenden daha fazla enerji, yağ ve kolesterol alımı olduğu ve olguların diyetle yeterince bağı kalmadıkları görölmüştür<sup>175</sup>. Randomize kontrollü 8 çalışmanın değeriendirildiği bir derlemede, olguların diyet tedavisinde doymuş yağ asidinin çoklu doymamış yağ asitleri ile değerişiminin mortalite açısından bir üstünlük sağlamadığı ancak 2 çalışmada kardiyovasküler olaylarda azalma sağladığı bildirilmiştir<sup>176</sup>. Hayvansal kaynaklı besinler (süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri vb.), işlenmiş besinlerin içerisinde bulunan palm yağı diyetle alınan temel doymuş yağ asidi kaynaklarıdır ve Batılı toplumlarda işlenmiş besin tüketiminin artması sonucu diyetle alınan doymuş yağ asidi miktarının da dramatik bir şekilde arttığı bilinmektedir<sup>177</sup>. Çalışmamızın verileri değeriendirildiğinde, tüm olguların toplam yağ alımlarının başvuru, 3. ay ve 6. ayda hastaların %50'sinden fazlasında önerilenden fazla olduğu görölmüştür. Doymuş yağ asidi alımlarının ise neredeyse hastaların tamamında başvuru, 3. ay ve 6. ayda fazla olduğu görölmüştür (sırasıyla, n=26,

n=29, n=29). Doymuş yağ asitleri, plazma LDL-K düzeylerini en çok etkileyen diyet bileşenleridir ve DYA'dan üretilen enerjide her %1'lik artış, plazma LDL-K düzeylerinde ortalama 0,8 ila 1,6 mg/dL artışa neden olmaktadır<sup>165,178</sup>. Literatür ile benzer şekilde araştırmamızda, 6.ay verilerinde DYA alımı ile LDL-K arasında pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (r=0,463, p=0,04). Çalışmaya dâhil edilen olguların takip dönemlerinin deprem dönemine denk gelmesi ile hızlı-hazır yemek ve paketli yiyeceklerin tüketiminin artması sonucu doymuş yağ alımlarının arttığı düşünülmektedir. Diyet tedavisine uyumun arttırılabilmesi adına, olgu ve ebeveynlerinin de dâhil olduğu beslenme eğitimleri sık aralıklarla düzenlenmeli ve olguların beslenme durumunun daha sık izlemi sağlanmalıdır.

#### **5.4. Olguların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Ailesel hiperkolesterolemi, dolaşımda yüksek LDL-K düzeyleri ile karakterize, yaygın kalıtsal bir lipit metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Dolaşımdaki yüksek LDL-K düzeylerine sürekli maruziyet, erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın gelişmesine yol açmaktadır<sup>179</sup>. Kardiyovasküler hastalık riskini en aza indirmek için çocuklarda farmakolojik tedavi ve yaşam tarzı değişikliği önerileri hemen uygulanmalıdır<sup>34</sup>.

Farmakolojik tedaviye başlamadan önce plazma aminotransferazları, CK, glukoz ve kreatinin ölçülmesi önerilmektedir<sup>56,96,180</sup>. Tedaviye başlandıktan sonra ağırlık, büyüme ve fiziksel gelişim rutin olarak değerlendirilmelidir. Plazma aminotransferazları ve diyabet için risk faktörleri varsa glukoz ve HbA1c her başvuruda değerlendirilmelidir<sup>34,181</sup>.

IGF-I konsantrasyonu, beslenme durumundaki akut ve kronik değişikliklere duyarlıdır ve serum IGF-I düzeylerinin yorumlanması, çocuğun beslenme durumu hakkında bilgi vermektedir<sup>182</sup>. Aynı zamanda bazı kesitsel ve prospektif çalışmalar, IGF-1 ile aterogenez arasında pozitif bir ilişki olduğunu düşündürmektedir<sup>183</sup>, ancak bazı çalışmalarda da, düşük IGF-1 düzeylerinin, iskemik kalp hastalığı ve mortalitenin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir<sup>184</sup>.

Olguların biyokimyasal bulguları incelendiğinde 6.ay HbA1c ve magnezyum düzeylerinin başvurudaki ölçümlerine göre daha yüksek olduğu (sırasıyla p=0,001; p=0,003); LDL-K, TK düzeylerinin ise başvuru anı ölçümlerine göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0,002; p<0,001; p=0,009; p=0,005).

Çalışma sonunda LDL-K, TK düzeylerinin düşük olmasının, olguların farmakolojik tedavi ve/veya beraberinde yaşam tarzı değişikliklerine uyumundan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde, diyet tedavisi alan primer ailesel hiperkolesterolemili çocuk olgularda antropometrik ölçümler ile büyümenin biyokimyasal göstergeleri olan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın 6. ayında olgularımızın IGF-1 düzeylerinin başlangıca göre arttığı görülmüştür. Olguların başvuru ve 6. aydaki IGF-1 Z-Skorları ve boy uzunluğu Z-skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Çalışma süresinin 6 ay olması nedeniyle IGF-1 Z-skorlarında anlamlı bir değişim olması beklenmemiştir. Altıncı ay IGFBP-3 Z-Skorları ile BKİ Z-Skorları arasında orta düzey negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=-0,460$ ). Bu durum, ağırlık kontrolünün büyüme üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürmüştür. Ancak, literatürde benzer bir ilişkiye rastlanmadığı için daha sonraki çalışmalarda bu konunun araştırılması planlanmıştır.

Başvuru anında heterozigot patojenik varyantlı hastaların, homozigot patojenik varyantlı hastalara kıyasla HDL-K, LDL-K, TK, IGFBP-3 Z-skor ve UIBC düzeylerinin daha düşük olduğu (sırasıyla  $p=0,013$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,017$ ;  $p=0,013$ ); IGFBP-3, demir ve transferrin saturasyonu değerlerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,016$ ;  $p=0,017$ ;  $p=0,006$ ). Olguların 6. ay bulgularında heterozigot patojenik varyantlı olguların, homozigot patojenik varyantlı olgulara göre LDL-K, TK ve RDW değerlerinin daha düşük olduğu gözlenirken (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,021$ ); HbA1c, IGFBP-3 ve albumin değerlerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $p=0,012$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,047$ ). Literatürde, HoAH'li olguların HeAH'li olgulara kıyasla LDL-K ve TK düzeylerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu tanımlanmıştır<sup>6</sup>. Bizim çalışmamızda da başvuru ve 6. ay LDL-K ve TK düzeylerinin HoAH'li olgularda daha yüksek olması bu durum ile açıklanabilir.

Literatürde serum IGF-1 düzeyleri ile boy uzunluğu Z-skor arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çocuklarda büyüme ve beslenme durumunun değerlendirilmesinde IGF-I serum konsantrasyonu ile boy uzunluğu Z-skor güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir<sup>185</sup>. Boy kısalığı görülen popülasyonlarda IGF-1 düzeylerinin normal referans aralığının altında olduğu bilinmektedir<sup>186</sup>. Yapılan bir çalışmada boy kısalığı olan olgularda IGF-1 ile boy uzunluğu Z-skoru arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı görülmüştür<sup>187</sup>. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, hastaların başvuru ve 6. ay IGF-1 Z-skor ve boy uzunluğu Z-skor arasında

anlamli bir ilişki olmadığı ( $p>0,0$ ), yalnızca 6. ay IGFBP-3 Z-skorları ile BKİ-Z skorları arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=-0,460$ ). Çocuklarda BKİ ve IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada ise, aşırı düşük veya yüksek BKİ değerlerinin, düşük IGF-1 seviyeleri ile sonuçlanabileceği, normal IGF-1 seviyeleri için normal bir BKİ aralığını korumanın önemli olduğu bulunmuştur<sup>188</sup>. Hiperkolesterolemili olgularımızda diyet tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği önerileri ile, yaş ve cinsiyete uygun olmayan ağırlık artışı önlenmiş, sağlıklı çocuklarla benzer şekilde boy uzaması sağlanmış ve bu şekilde BKİ normal aralıklarda tutulabilmiştir. Dolayısıyla 6 aylık takip süresinde olgularımızdaki IGF-1 düzeylerinde düşme olmamış, aksine sağlıklı çocuklarda beklenildiği şekilde bir artış izlenmiştir.

Enerji alımının kısıtlanması ile IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği insan çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir<sup>189</sup>. Posanın ise, bağırsak mikrobiyotası yoluyla Lactobacillus ve Bifidobacterium aracılığıyla kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üreterek IGF-I düzeylerini etkileyebileceği düşünölmektedir<sup>190</sup>. Bazı araştırmalarda ise, farelerde KZYA takviyesi ile serum IGF-1 düzeylerinin artabileceği gösterilmiştir<sup>191</sup>. Çalışmamızın verilerine göre, hastaların başvuru ve 6.ay IGF-1 Z-skor değeri ile enerji, protein, yağ ve lif alımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, yalnızca başvuru IGF-1 Z-skor ve karbonhidrat karşılama yüzdesi ile arasında negatif (ters) yönlü orta düzey ( $r=-0,417$ ) bir ilişki (korelasyon) olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu durumun, hiperkolesterolemili olgularda diyet tedavisi planlanırken KH enerji yüzdesinin daha dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiğini düşöndürmüştür.

Boy kısalığı görölen çocuk ve ergenlerde LDL-K düzeylerinde artış görölmüştür<sup>186</sup>. Yapılan bir araştırmada boy uzunluğu Z-skorunun her 1 SD'lik artışı, LDL-K'yi 0,049 mg/dL düşördüğü saptanmıştır ( $p<0,0001$ )<sup>192</sup>. Farklı bir araştırmada da, yetişkin bireylerde görölen boy kısalığının lipit profilinde bozulmaya neden olabildiği tespit edilmiştir<sup>193</sup>. Elde ettiğimiz veriler değerlendirildiğinde, literatür ile benzer şekilde olguların başvuru ve 6. ay boy Z-skor ve LDL-K arasında zayıf negatif yönlü bir ilişki olduğu görölmüştür (sırasıyla  $r=-0,278$ ,  $r=-0,342$ ). Boy uzunluğu ve dislipidemi arasındaki bağlantıyı destekleyen mekanizmalar net olarak açıklanamamaktadır. Kemik gelişiminde belirleyici olarak büyüme ve tiroid hormonları rol oynamaktadır ve her ikisinin de lipit profillerinin gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir<sup>194</sup>. Olgularda yeterli ve dengeli beslenme tedavisi ile boy uzunluğunda artmanın sağlanması, serum LDL-K düzeylerini düşörererek aterosklerotik olayların azalmasına katkı sağlayabilir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in serum düzeylerinin düşük olmasının endotel işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>114</sup>. Yapılan bir araştırmada büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda büyüme hormonu replasman tedavisi sonucunda LDL-K seviyelerinin düştüğü ve IGF-1 Z-skor ve LDL-K düzeyleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (p=0,06)<sup>186</sup>. Yetişkin bireylerde yapılan farklı bir çalışmada ise, hiperlipidemik bireylerde serum IGF-1 düzeylerinin normolipidemik bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>195</sup>. Farklı araştırmalarla, IGF-1'in LDL-K ve TG ile negatif, IGFBP-3'ün ise pozitif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir<sup>196,197</sup>. Bizim çalışmamızda da, olguların başvuru ve 6.ay LDL-K ve IGF-1 düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmazken (p>0,0), IGFBP-3 düzeyleri ile negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla r=-0,426, r=-0,526).

### **5.5. Olguların Kardiyolojik ve Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi**

Artmış karotis intima-media kalınlığı ve bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ile koroner arter kalsifikasyonunun saptanması erken aterogenezin doğrulanmış belirteçleridir<sup>198</sup>. Sistematik bir derlemede, fenotipik AH hastalarında (10 yaşından itibaren) KIMK'in normolipidemik kontrol grubundan daha yüksek olduğunu ve bu farkın doğrudan LDL-K seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>199</sup>. Hastaların izleminde kapak hastalıkları ve kardiyak fonksiyonlar EKO ile değerlendirilmektedir. Eforlu EKG de izlemede kullanılabilir, ancak kapak hastalığı varlığı EKO ile değerlendirilmeli ve sonuca göre dışlanmalıdır<sup>96</sup>.

Çalışmamızın hem başlangıcında hem de 6. ayında EKO ve EKG değerlendirmelerinde AH ilişkili kardiyolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Ancak, koroner anjiyografi ve/veya efor testi gibi invaziv işlemler yapılamamıştır. Literatürde de AH tanılı çocuklarda invaziv kardiyolojik değerlendirmeye rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda diyetle doymuş yağ, trans yağ asitleri ve kolesterol alımı KIMK ile pozitif ilişkili bulunmuştur<sup>200-202</sup>. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerde, meyve, tam tahıllar ve çözümlü lif içeren ve doymuş yağ alımının azaltıldığı bir diyet tedavisi ile karotis intima media kalınlığında artışın engellendiği tespit edilmiştir<sup>203,204</sup>. Yapılan bir çalışmaya göre doymuş yağ alımının her 10 g/gün artışının KIMK'da 0,03 mm artmaya neden olduğu bildirilmiştir<sup>205</sup>. Diyet kalıpları ile KIMK arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir araştırmada, işlenmiş besinler, kırmızı ve işlenmiş et, alkollü içecekler vb. besinlerden zengin Batı tarzı bir diyet modelinin KIMK'i artırdığını ve meyveler, sebzeler, tam tahıllar ve baklagiller açısından zengin sağlıklı bir diyet

modelinin ise KIMK'de azalma sağladığını saptamıştır<sup>206</sup>. Bizim çalışmamızın başlangıcında olguların radyolojik değerlendirmesinde 2 olguda karotis intima media kalınlığında artış olduğu, 6. ayda ise 3 olguda artış olduğu görülmüştür. Karotis intima media ölçümleri detaylı değerlendirilemeyen olguların sonraki izlemlerinde bu konuda daha deneyimli bir radyolog tarafından ayrıntılı değerlendirme yapılması planlanmıştır.

### 5.6. Olguların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Diyet tedavisi ve fiziksel aktivite, AH'li bireyler için KVH riskini yönetmenin temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Ancak bu popülasyonda davranış değişikliklerini teşvik etmek için en iyi yaklaşım henüz belirlenmemiştir<sup>207</sup>. Yapılan bir araştırmada hastaların %66,7'sinin diyet tedavisini uyguladığı ve yarısından azının fiziksel aktivite ile uğraştığı görülmüştür<sup>208</sup>. Çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde, primer ailesel hiperkolesterolemili hastaların başvuru, 3. ay ve 6. ay IPAQ skorlarındaki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ( $p>0,05$ ).

Günlük 25-30 dakikalık yürüyüş, serum TG düzeylerinde azalma ve serum HDL-K düzeylerinde 3,1-6 mg/dL artma ile ilişkilendirilmiştir. Fiziksel aktivitenin LDL-K azalması üzerinde ise hafif bir etkisi olduğu düşünülmektedir<sup>209,210</sup>. Fiziksel aktivitenin artışı LDL düzeylerinde <%5 azalma sağlayabilmektedir<sup>145</sup>. Bizim çalışmamızda, hastaların başvuru IPAQ skorları ile başvuru HDL değerleri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki (korelasyon) olduğu saptanmıştır ( $r=-0,387$ ). IPAQ 6. ay skorlarının LDL-K ve TK düzeyleri arasında ise negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişkisi (korelasyon) olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $r=-0,539$ ;  $r=-0,588$ ). Bu azalmanın, bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinde artış ile sağlandığı ve bu artışın devamlılığının sağlanması ile bireylerin kardiyovasküler risk belirteçlerinde iyileşme gözleneceği düşünülmüştür.

Başvuru anında karotis intima kalınlığında artma gözlenen 5 hastadan 4 (%80)'ünün, EKO bulguları anormal olan 13 hastanın ise tamamının minimal aktif olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın 6. ayında ise karotis intima kalınlığında artma görülen 5 (%100) hastanın tamamının, EKO bulguları anormal olan 12 hastadan 11 (%91,7)'inin minimal aktif olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasını engellemek adına diyet tedavisinin ve düzenli fiziksel aktivitenin bireylerin yaşamına mutlaka dâhil edilmesi teşvik edilmelidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Bulguların değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

1. Bu araştırma, primer ailesel hiperkolesterolemi tanılı hastalarda diyet tedavisinin büyüme, büyümenin biyokimyasal belirteçleri ve kalp damar sağlığı üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk araştırmadır.
2. Araştırmaya katılan olguların %53,3'ü kız, %46,7'si ise erkektir.
3. Olguların yaş ortalamaları  $92,93 \pm 19,89$  ay iken; kız olguların yaş ortalamaları  $96,31 \pm 18,39$  ay, erkek olguların yaş ortalamaları  $89,07 \pm 21,49$  olduğu tespit edilmiştir. Kız ve erkek olguların yaş ortalamaları birbirine benzer olup bu benzerlik istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).
4. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin okul durumları değerlendirildiğinde %13,3'ünün ( $n=4$ ) herhangi bir okula gitmediği, %3,3'ünün kreş-anaokuluna ve %83,3'ünün ilkokula gittiği saptanmıştır.
5. Annelerin eğitim durumları incelendiğinde annelerin %3,3'ünün ( $n=1$ ) okur-yazar olmadığı, %56,7'sinin ( $n=17$ ) ilköğretim mezunu, %26,7'sinin ( $n=8$ ) ortaöğretim mezunu olduğu görülmüştür.
6. Babaların eğitim durumlarına bakıldığında ise %63,3'ünün ( $n=19$ ) ilkokul mezunu, %13,3'ünün ( $n=4$ ) lisans mezunu oldukları belirlenmiştir.
7. Bireylerin anne ve babalarının meslekleri incelendiğinde annelerin %93,3'ünün herhangi bir işte çalışmadığı görülürken, babaların ise %46,7'sinin serbest meslek ile uğraştığı görülmüştür.
8. Çalışmaya dâhil edilen olguların %90 ( $n=27$ )'ında pozitif aile öyküsü olduğu görülmüştür.
9. Olguların %43,3 ( $n=13$ )'ünde homozigot, %56,7 ( $n=17$ )'sinde ise heterozigot patojenik varyant tespit edilmiştir.
10. Araştırmaya katılan olguların %80 ( $n=24$ )'inin kolesterol düşürücü ilaç kullandığı saptanmıştır.

11. Olguların başvuru, 3. ay ve 6. ay ölçümleri arasındaki ağırlık (kg) ve boy uzunluğu (cm) değerlerindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ).
12. Kız ve erkek olguların başvuru, 3. ay ve 6. ay ölçümleri arasındaki ağırlık (kg) ve boy uzunluğu (cm) değerlerindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $p=0,009$ ;  $p<0,001$ ).
13. Olguların 6. ay IGFBP-3 Z-skor düzeyleri ile BKİ Z-skor düzeyleri arasında orta düzey negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=-0,460$ ).
14. Kız olguların başvuru ve 6.ay IGFBP-3 Z-skor düzeyleri ile BKİ-Z skor düzeyleri arasında orta düzey negatif yönlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir (sırasıyla  $r=-0,539$ ,  $r=-0,678$ ).
15. Olguların biyokimyasal bulguları incelendiğinde 6.ay HbA1c ve magnezyum değerlerinin başvuru anı ölçümlerine göre daha yüksek olduğu (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ); LDL ve TK düzeylerinin ise başvuru anı ölçümlerine göre daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ).
16. Heterozigot patojenik varyantlı olguların enerji alımının, homozigot patojenik varyantlı olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,014$ ).
17. Başvuru anında heterozigot patojenik varyantlı olguların, homozigot patojenik varyantlı olgulara kıyasla HDL, LDL, TK, IGFBP-3 Z-skor ve UIBC düzeylerinin daha düşük olduğu (sırasıyla  $p=0,013$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,017$ ;  $p=0,013$ ); IGFBP-3, demir ve transferrin saturasyonu değerlerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,016$ ;  $p=0,017$ ;  $p=0,006$ ).
18. Heterozigot patojenik varyantlı olguların homozigot patojenik varyantlı olgulara göre 6. ay bulgularında, LDL, TK ve RDW değerlerinin daha düşük olduğu gözlenirken (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,021$ ); HbA1c, IGFBP-3 ve albumin değerlerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla  $p=0,012$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,047$ ).
19. Başvuru ve 6. ay Batın USG bulguları incelendiğinde olguların %6,7 ( $n=2$ )'sinde karaciğer yağlanması görülmüştür.
20. Olguların başvuru ve 6. ay Sol el bilek grafisi-kemik yaşı(yıl) ortalama değerlerinin benzer olduğu saptanmıştır ( $p=0,311$ ).
21. Olguların başvuru, 3. ay ve 6. ay arasındaki protein (g), protein % enerji , karbonhidrat (g), karbonhidrat % enerji, çoklu doymamış yağ asidi % enerji,

kalsiyum, çinko ve fosfor değerlerindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,016$ ;  $p=0,009$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,040$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,005$ ).

22. Olguların enerji gereksinimi karşılama yüzdeleri ortalamalarının (ss) sırasıyla başvuru anında  $102,3\pm 15,4$ ; 3. ayda  $99,7\pm 16,5$ ; 6. ayda ise  $103,0\pm 18,9$  olduğu saptanmıştır.
23. Olguların başvuru, 3. ay ve 6. ay protein alımları değerlendirildiğinde toplam protein (g/kg) alımlarının, bitkisel protein alımlarının (g/kg) ve bitkisel protein (% enerji) alımı arasındaki değişimin anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
24. Delta ( $\Delta$ ) protein değeri ile Delta ( $\Delta$ ) hayvansal protein, Delta ( $\Delta$ ) bitkisel protein ve Delta ( $\Delta$ ) IGF-1 değerleri arasında orta düzey pozitif yönlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir (sırasıyla  $r=0,693$ ;  $r=0,392$ ;  $r=0,356$ ).
25. Olguların başvuru ve 6.ay LDL-K ve IGFPB-3 düzeyleri ile orta düzey negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (sırasıyla  $r=-0,426$ ,  $r=-0,526$ ).
26. Olguların başvuru IGF-1 Z-skor değeri ile karbonhidrat karşılama yüzdesi arasında orta düzey negatif yönlü ( $r=-0,417$ ) bir ilişki olduğu saptanmıştır.
27. Olguların başvuru LDL-K düzeyleri ile toplam yağ ve tekli doymamış yağ alımı ile arasında orta düzey negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=-0,495$ ;  $r=0,394$ ).
28. 6. ay LDL-K düzeyleri ile toplam yağ alımı arasında orta düzey negatif yönlü; doymuş yağ asitleri ile arasında ise orta düzey pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $r=0,513$ ;  $r=0,463$ ).
29. İlaç tedavisi alan olguların enerji karşılama yüzdesinin (%), ilaç kullanmayan olgulara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p=0,034$ ).
30. Başvuru, 3. ay ve 6. ay IPAQ skorlarındaki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ( $p>0,05$ ).
31. Olguların başvuru IPAQ skorları ile başvuru HDL-K değerleri arasında orta düzey negatif yönlü bir ilişkisi olduğu saptanmıştır ( $r=-0,387$ ).
32. IPAQ 6. ay skorlarının LDL-K ve TK arasında ise orta düzey negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0,539$ ;  $r=-0,588$ ).

## 6.2. Öneriler

Ailesel hiperkolesteroleminin tedavisinde olguların farmakolojik tedaviye ek olarak, yaşam tarzı değişikliğini (diyet tedavisi+fiziksel aktivite) uygulaması önerilmektedir. Tıbbi tedavi ve teknolojilerde görülen ilerlemelere karşın, yaşam tarzı değişikliği tedavinin en önemli bileşeni olmaya devam etmektedir. Çoğunlukla statin grubu ilaçların olgularda kullanımının yanı sıra istenilen düzeylerde LDL-K azalması sağlanamazsa ezetimib grubu ilaçların tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Bunların yanı sıra yeni nesil ajanların da kullanımı gündeme gelmektedir. Ailesel hiperkolesteroleminin diyet tedavisi, temel makro besin ögesi olan yağ alımının total enerjinin  $\leq 30\%$  u olacak şekilde sınırlandırılması üzerine kuruludur. Tedavi ile serum lipit düzeylerinde azalmanın sağlanması ile çocuk ve ergenlerde ilerleyen yaşla birlikte ateroskleroz gelişimini engellemek amaçlanmaktadır. Çalışmamızda primer ailesel hiperkolesterolemili olgulara önerilen diyet tedavisi ile LDL-K düzeylerinde azalma sağlanmıştır. Olguların toplam protein (bitkisel protein g/kg/gün) alımlarının arttığı gözlenmiştir. Primer ailesel hiperkolesterolemili olgularda büyüme sağlıklı çocuklara benzer şekilde devam ettiği ve BKİ'de azalma olduğu saptanmıştır. Buna paralel olarak IGF-1 düzeyleri artmıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda bazı öneriler sıralanabilir;

- Ailesel hiperkolesterolemili çocuk ve ergenlerde diyet tedavisi, tedavinin temel amaçlarından biridir ve bireye özgü değerlendirmeler göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir.
- Primer ailesel hiperkolesterolemi tanılı çocuklarda büyümenin yeterli düzeyde olabilmesi için diyet tedavisi planlanırken protein miktarı ve içeriği ile beraber KH karşılama yüzdesi de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.
- Olguların diyetle uyumları besin tüketim kayıtları ile sık aralıklarla izlenmeli ve fiziksel aktivite önerilerine uyması teşvik edilmelidir.
- Beslenmenin değerlendirilmesinde bireylerin yalnızca besin tüketimleri değil, uyguladıkları diyet kalıpları, sosyo-ekonomik durumu, fiziksel aktivite durumları ve psikolojik durumları da göz önünde bulundurulmalıdır.

- Olgulara dzenli aralıklarla beslenme eğitimleri verilmeli ve beslenme açısından bireylerin davranışlarının olumlu yönde değiştirilmesi hedeflenmelidir.
- Olguların izleminde multidisipliner ekibin bir parçası olarak deneyimli uzman bir pediatrik metabolizma diyetisyeni bulunması gerekmektedir.

### **6.3. Sınırlılıklar**

Primer ailesel hiperkolesterolemi tanılı olgularda diyet tedavisinin büyüme, büyümenin biyokimyasal belirteçleri ve kalp damar sağlığı üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bu araştırmada, bazı olguların izlem dönemleri 6 Şubat 2023'te gerçekleşen Kahramanmaraş merkezli depremi sonrasında devam etmiştir. Bu dönemde olguların yaşam koşullarının değerışmesi sonucu beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının olumsuz yönde değerıştiği grlmştr. Araştırma sırasında 2 olgu çalışmanın farklı dönemlerinde takiplere devam etmek istemediklerini belirterek, 1 olgu ise deprem nedeniyle Şehir değerışikliği sonucu araştırmaya devam edememiş ve araştırmadan ayrılmıştır. Büyüme hızının benzer olması nedeniyle çalışmaya alınan olguların 5-10 yaş aralığında olmasının istenmesi örneklem sayımızın az olmasına neden olmuştur. Araştırmanın 3. ayında da birbirini izleyen 3 gün 24 saatlik besin tüketim kayıtları alınmış ancak 3. ayda biyokimyasal parametreler değerlendirilememiştir.

## KAYNAKLAR

1. Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, *118*(4), 535–546. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
2. Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., Ahmed, M., Aksut, B., Alam, T., Alam, K., Alla, F., Alvis-Guzman, N., Amrock, S., Ansari, H., Ärnlöv, J., Asayesh, H., Atey, T. M., Avila-Burgos, L., Awasthi, A., ... Murray, C. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>
3. Harada-Shiba, M., Ohtake, A., Sugiyama, D., Tada, H., Dobashi, K., Matsuki, K., Minamino, T., Yamashita, S., & Yamamoto, Y. (2023). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. <https://doi.org/10.5551/jat.cr006>
4. Benito-Vicente, A., Uribe, K. B., Jebari, S., Galicia-Garcia, U., Ostolaza, H., & Martin, C. (2018). Familial hypercholesterolemia: The most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113426>
5. Wiegman, A., Gidding, S. S., Watts, G. F., Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., Cuchel, M., Ose, L., Aversa, M., Boileau, C., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A. L., Defesche, J. C., Descamps, O. S., Hegele, R. A., Hovingh, G. K., Humphries, S. E., Kovanen, P. T., Kuivenhoven, J. A., ... Stroes, E. S. (2015). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European Heart Journal*, *36*(36), 2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
6. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Aversa, M., Borén, J., ... Tybjaerg-Hansen, A. (2013). Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European*

- Heart Journal*, 34(45), 3478–3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh273>
7. Pederiva, C., Capra, M. E., Viggiano, C., Rovelli, V., Banderali, G., & Biasucci, G. (2021). Early prevention of atherosclerosis: Detection and management of hypercholesterolaemia in children and adolescents. *Life*, 11(4), 1–16. <https://doi.org/10.3390/life11040345>
  8. De Jesus, J. M. (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics*, 128(SUPP.5), 213–256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
  9. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Ž., Riccardi, G., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., & Zamorano, J. L. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the Europea. *Atherosclerosis*, 253, 281–344. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>
  10. Hannon, A. M., Thompson, C. J., & Sherlock, M. (2017). Diabetes in Patients With Acromegaly. *Current Diabetes Reports*, 17(2). <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>
  11. Lombardi, G., Di Somma, C., Grasso, L. F. S., Savanelli, M. C., Colao, A., & Pivonello, R. (2012). The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35(11), 1021–1029. <https://doi.org/10.3275/8717>
  12. Yu, H., Mistry, J., Nicar, M. J., Khosravi, M. J., Diamandis, A., van Doorn, J., & Juul, A. (1999). Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I, and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 13(4), 166–172. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2825\(1999\)13:4<166::aid-jcla5>3.3.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2825(1999)13:4<166::aid-jcla5>3.3.co;2-o)
  13. Livingstone, C. (2013). Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clinical Science*, 125(6), 265–280. <https://doi.org/10.1042/CS20120663>
  14. Aguirre, G. A., Ita, J. R., Garza, R. G., & Castilla-Cortazar, I. (2016). Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0762-z>

15. Ita, J. R., Castilla-Cortázar, I., Aguirre, G. A., Sánchez-Yago, C., Santos-Ruiz, M. O., Guerra-Menéndez, L., Martín-Estal, I., García-Magariño, M., Lara-Díaz, V. J., Puche, J. E., & Muñoz, U. (2015). Altered liver expression of genes involved in lipid and glucose metabolism in mice with partial IGF-1 deficiency: An experimental approach to metabolic syndrome. *Journal of Translational Medicine*, *13*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0684-9>
16. HoogerbruggeLinden, V. D. N., Jansen, H., Hulsmann, W. C., & Birkenhager, J. C. (1989). Relationship between insulin-like growth factor-I and low-density lipoprotein cholesterol levels in primary hypothyroidism in women. *Journal of Endocrinology*, *123*(2), 341–345. <https://doi.org/10.1677/JOE.0.1230341>
17. *Familial Hypercholesterolemia | The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease | OMMBID | McGraw Hill Medical*. (n.d.). Retrieved May 4, 2023, from <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709&sectionid=225539965>
18. Müller, C. (1938). Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Medica Scandinavica*, *95*(S89), 75–84. <https://doi.org/10.1111/J.0954-6820.1938.TB19279.X>
19. Goldberg, A. C., Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J., Robinson, J. G., Daniels, S. R., Gidding, S. S., de Ferranti, S. D., Ito, M. K., McGowan, M. P., Moriarty, P. M., Cromwell, W. C., Ross, J. L., & Ziajka, P. E. (2011). Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, *5*(3 Suppl), S1–S8. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2011.04.003>
20. Austin, M. A., Hutter, C. M., Zimmern, R. L., & Humpries, S. E. (2004). Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A HuGE association review. *American Journal of Epidemiology*, *160*(5), 421–429. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh237>
21. Marks, D., Thorogood, M., Neil, H. A. W., & Humphries, S. E. (2003). A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, *168*(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00330-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00330-1)
22. Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Curry, S. J., Davidson, K. W., Epling, J. W., García, F. A. R., Gillman, M. W., Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Seth Landefeld, C., LeFevre, M., Mangione, C. M., Phillips, W. R., Phipps, M. G.,

- Pignone, M. P., & Siu, A. L. (2016). Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, *316*(6), 625–633. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.9852>
23. Naoumova, R. P., Thompson, G. R., & Soutar, A. K. (2004). Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Current Opinion in Lipidology*, *15*(4), 413–422. <https://doi.org/10.1097/01.MOL.0000137222.23784.2A>
24. *Familial Hypercholesterolemia - Endotext - NCBI Bookshelf*. (n.d.). Retrieved May 17, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395572/>
25. Ose, L. (2002). Familial hypercholesterolemia from children to adults. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, *16*(4), 289–293. <https://doi.org/10.1023/A:1021773724477>
26. Wiegman, A., De Groot, E., Hutten, B. A., Rodenburg, J., Gort, J., Bakker, H. D., Sijbrands, E. J. G., & Kastelein, J. J. P. (2004). Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet (London, England)*, *363*(9406), 369–370. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15467-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15467-6)
27. Tonstad, S., Joakimsen, O., Stensland-Bugge, E., Leren, T. P., Ose, L., Russell, D., & Bønaa, K. H. (1996). Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *16*(8), 984–991. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.8.984>
28. Tada, H., Takamura, M., & Kawashiri, M. A. (2021). Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vascular Health and Risk Management*, *17*, 59–67. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S266249>
29. Berberich, A. J., & Hegele, R. A. (2020). Familial Hypercholesterolemia. *Nature Reviews Cardiology*, *16*(1), 9–20. <https://doi.org/10.1038/S41569-018-0052-6>
30. Kusters, D. M., De Beaufort, C., Widhalm, K., Guardamagna, O., Bratina, N., Ose, L., & Wiegman, A. (2012). Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Archives of Disease in Childhood*, *97*(3), 272–276. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>
31. Kerr, M., Pears, R., Miedzybrodzka, Z., Haralambos, K., Cather, M., Watson, M., & Humphries, S. E. (2017). Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *European Heart Journal*, *38*(23), 1832.

- <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHX111>
32. *Familial hypercholesterolaemia (FH) : report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998.* (n.d.). Retrieved May 20, 2023, from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>
33. Banderali, G., Capra, M. E., Biasucci, G., Stracquadaio, R., Viggiano, C., & Pederiva, C. (2022). Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Italian Journal of Pediatrics, 48*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01257-y>
34. Watts, G. F., Gidding, S., Wierzbicki, A. S., Toth, P. P., Alonso, R., Brown, W. V., Bruckert, E., Defesche, J., Lin, K. K., Livingston, M., Mata, P., Parhofer, K. G., Raal, F. J., Santos, R. D., Sijbrands, E. J. G., Simpson, W. G., Sullivan, D. R., Susekov, A. V., Tomlinson, B., ... Kastelein, J. J. P. (2014). Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *International Journal of Cardiology, 171*(3), 309–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025>
35. Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H. N., Raal, F. J., Santos, R. D., Hegele, R. A., Kuivenhoven, J. A., Nordestgaard, B. G., Descamps, O. S., Steinhagen-Thiessen, E., Tybjaerg-Hansen, A., Watts, G. F., Averna, M., Boileau, C., Borén, J., Catapano, A. L., Defesche, J. C., Hovingh, G. K., Humphries, S. E., ... Chapman, M. J. (2014). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal, 35*(32), 2146–2157. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHU274>
36. Tokgozoglu, L., & Kayikcioglu, M. (2021). Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Current Cardiology Reports, 23*(10), 1–13. <https://doi.org/10.1007/S11886-021-01565-5/TABLES/4>
37. Kayikçioğlu, M., Kismali, E., Can, L., & Payzin, S. (2014). [Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia; 13-year experience of a university hospital lipid clinic]. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir, 42*(7), 599–611. <https://doi.org/10.5543/TKDA.2014.09633>
38. Bajaj, A., & Cuchel, M. (2022). Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 29*(8),

- 1125–1135. <https://doi.org/10.5551/JAT.RV17065>
39. Chemello, K. V., García-Nafría, J., Gallo, A., Martín, C., Lambert, G., & Blom, D. (2021). Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research*, *62*. <https://doi.org/10.1016/J.JLR.2021.100062>
40. Thompson, G. R., Blom, D. J., Marais, A. D., Seed, M., Pilcher, G. J., & Raal, F. J. (2018). Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal*, *39*(14), 1162–1168. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHX317>
41. Kayikcioglu, M., Tokgozoglu, L., Yilmaz, M., Kaynar, L., Aktan, M., Durmuş, R. B., Gokce, C., Temizhan, A., Ozcebe, O. I., Akyol, T. K., Okutan, H., Sag, S., Gul, O. O., Salcioglu, Z., Yenercag, M., Altunkeser, B. B., Kuku, I., Yasar, H. Y., Kurtoglu, E., ... Ilhan, O. (2018). A nation-wide survey of patients with homozygous familial hypercholesterolemia phenotype undergoing LDL-apheresis in Turkey (A-HIT 1 registry). *Atherosclerosis*, *270*, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.034>
42. Kuman Tunçel, Ö., Kayıkçıoğlu, M., Pırıldar, Ş., Yılmaz, M., Kaynar, L., Aktan, M., Durmuş, R. B., Gökçe, C., Temizhan, A., Özcebe, O. İ., Karaağaç Akyol, T., Okutan, H., Sağ, S., Öz Gül, Ö., Yenerçağ, M., Altunkeser, B. B., Kuku, İ., Yılmaz Yaşar, H., Kurtoğlu, E., ... Tokgözoğlu, L. (2020). Mental status and physical activity in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A subgroup analysis of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *Journal of Clinical Lipidology*, *14*(3), 361-370.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2020.04.006>
43. Kayikcioglu, M., Kuman-Tunçel, O., Pirildar, S., Yılmaz, M., Kaynar, L., Aktan, M., Durmuş, R. B., Gökçe, C., Temizhan, A., Özcebe, O. I., Akyol, T. K., Okutan, H., Sağ, S., Oz Gul, O., Salcioglu, Z., Yenercag, M., Altunkeser, B. B., Kuku, I., Yasar, H. Y., ... Tokgozoglu, L. (2019). Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *Journal of Clinical Lipidology*, *13*(3), 455–467. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2019.02.001>
44. Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E., Ginsberg, H. N., Masana, L., Descamps, O. S., Wiklund, O., Hegele, R. A., Raal, F. J., Defesche, J. C., Wiegman, A., Santos, R. D., Watts, G. F., Parhofer, K. G., Hovingh, G. K., Kovanen, P. T., Boileau, C., Averna, M., Borén, J., ... Tybjaerg-Hansen, A. (2013).

- Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, 34(45). <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHT273>
45. Martin, A. C., Coakley, J., Forbes, D. A., Sullivan, D. R., & Watts, G. F. (2013). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(4). <https://doi.org/10.1111/JPC.12036>
46. Kusters, D. M., Wiegman, A., Kastelein, J. J. P., & Hutten, B. A. (2014). Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation Research*, 114(2), 307–310. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>
47. Benn, M., Watts, G. F., Tybjaerg-Hansen, A., & Nordestgaard, B. G. (2012). Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(11), 3956–3964. <https://doi.org/10.1210/JC.2012-1563>
48. Vrablik, M., Tichý, L., Freiburger, T., Blaha, V., Satny, M., & Hubacek, J. A. (2020). Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Frontiers in Genetics*, 11, 1183. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2020.574474/BIBTEX>
49. Leigh, S., Futema, M., Whittall, R., Taylor-Beadling, A., Williams, M., den Dunnen, J. T., & Humphries, S. E. (2017). The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. *Journal of Medical Genetics*, 54(4), 217–223. <https://doi.org/10.1136/JMEDGENET-2016-104054>
50. Henderson, R., O’Kane, M., McGilligan, V., & Watterson, S. (2016). The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *Journal of Biomedical Science*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12929-016-0256-1>
51. Myant, N. B. (1993). Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 104(1–2), 1–18. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90171-P](https://doi.org/10.1016/0021-9150(93)90171-P)
52. Hovingh, G. K., Davidson, M. H., Kastelein, J. J. P., & O’Connor, A. M. (2013). Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*, 34(13). <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHT015>
53. Sharifi, M., Rakhit, R. D., Humphries, S. E., & Nair, D. (2016). Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart (British Cardiac Society)*,

- 102(13), 1003–1008. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2015-308845>
54. Garg, A. (2015). Dyslipidemias: Pathophysiology, evaluation and management. *Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and Management*, 1–525. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-424-1/COVER>
55. Myśliwiec, M., Walczak, M., Małecka-Tendera, E., Dobrzańska, A., Cybulska, B., Filipiak, K., Mazur, A., Jarosz-Chobot, P., & Szadkowska, A. (2013). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. *Pediatric Endocrinology*, 12(3), 85–94. <https://doi.org/10.18544/EP-01.12.03.1461>
56. Daniels, S. R., Gidding, S. S., & De Ferranti, S. D. (2011). Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 5(3 Suppl). <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2011.03.453>
57. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., ... Wolpert, C. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 33(13), 1635–1701. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHS092>
58. Arambepola, C., Farmer, A. J., Perera, R., & Neil, H. A. W. (2007). Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 195(2), 339–347. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2006.09.030>
59. Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O., Agewall, S., Alegria, E., Chapman, M. J., Durrington, P., Erdine, S., Halcox, J., Hobbs, R., Kjekshus, J., Filardi, P. P., Riccardi, G., Storey, R. F., & Wood, D. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 32(14), 1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
60. Anagnostis, P., Vaitis, K., Kleitsioti, P., Mantsiou, C., Pavlogiannis, K., Athyros, V. G., Mikhailidis, D. P., & Goulis, D. G. (2020). Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review

- and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine*, 69(2), 249–261.  
<https://doi.org/10.1007/S12020-020-02302-8>
61. van der Graaf, A., Cuffie-Jackson, C., Vissers, M. N., Trip, M. D., Gagné, C., Shi, G., Veltri, E., Avis, H. J., & Kastelein, J. J. P. (2008). Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(17), 1421–1429. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2008.09.002>
62. Hammersley, D., & Signy, M. (2017). Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 8(1), 4–11. <https://doi.org/10.1177/2040622316672544>
63. Maliachova, O., & Stabouli, S. (2018). Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 24(31), 3672–3677. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181010145807>
64. Thompson, G. R. (2008). Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 198(2), 247–255.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009>
65. Stefanutti, C., & Julius, U. (2013). Lipoprotein apheresis: State of the art and novelties. *Atherosclerosis Supplements*, 14(1), 19–27.  
<https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSISSUP.2012.10.021>
66. Palcoux, J. B., Atassi-Dumont, M., Lefevre, P., Hequet, O., Schlienger, J. L., Brignon, P., & Roussel, B. (2008). Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Therapeutic Apheresis and Dialysis : Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 12(3), 195–201. <https://doi.org/10.1111/J.1744-9987.2008.00574.X>
67. Græsdal, A., Bogsrud, M. P., Holven, K. B., Nenseter, M. S., Narverud, I., Langslet, G., Brekke, M., Retterstol, K., Arnesen, K. E., & Ose, L. (2012). Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(4), 331–339. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2012.03.004>
68. Luirink, I. K., Hutten, B. A., Greber-Platzer, S., Kolovou, G. D., Dann, E. J., de Ferranti, S. D., Taylan, C., Bruckert, E., Saheb, S., Oh, J., Driemeyer, J., Farnier, M., Pape, L., Schmitt, C. P., Novoa, F. J., Maeser, M., Masana, L., Shahrani, A., Wiegman, A., & Groothoff, J. W. (2020). Practice of lipoprotein apheresis and

- short-term efficacy in children with homozygous familial hypercholesterolemia: Data from an international registry. *Atherosclerosis*, 299, 24–31.  
<https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2020.01.031>
69. Bilheimer, D. W., Goldstein, J. L., Grundy, S. M., Starzl, T. E., & Brown, M. S. (1984). Liver Transplantation to Provide Low-Density-Lipoprotein Receptors and Lower Plasma Cholesterol in a Child With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, 311(26), 1658.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198412273112603>
70. Ishigaki, Y., Kawagishi, N., Hasegawa, Y., Sawada, S., Katagiri, H., Satomi, S., & Oikawa, S. (2019). Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 26(2), 121.  
<https://doi.org/10.5551/JAT.RV17029>
71. Kinoshita, M., Yokote, K., Arai, H., Iida, M., Ishigaki, Y., Ishibashi, S., Umemoto, S., Egusa, G., Ohmura, H., Okamura, T., Kihara, S., Koba, S., Saito, I., Shoji, T., Daida, H., Tsukamoto, K., Deguchi, J., Dohi, S., Dobashi, K., ... Yokote, K. (2018). Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(9), 846–984. <https://doi.org/10.5551/JAT.GL2017>
72. *Familial hypercholesterolaemia: identification and management Clinical guideline Your responsibility*. (2008). [www.nice.org.uk/guidance/cg71](http://www.nice.org.uk/guidance/cg71)
73. Giovannini, M.; De Carlis, S. (2000). Raccomandazioni per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi. *Riv. Ital. Pediat.*, 26, 13–28.
74. Capra, M. E., Pederiva, C., Viggiano, C., De Santis, R., Banderali, G., & Biasucci, G. (2021). Nutritional Approach to Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease in Childhood. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/NU13072359>
75. Filippini, T., Malavolti, M., Cilloni, S., Wise, L. A., Violi, F., Malagoli, C., Vescovi, L., & Vinceti, M. (2018). Intake of arsenic and mercury from fish and seafood in a Northern Italy community. *Food and Chemical Toxicology*, 116, 20–26. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2018.04.010>
76. Capra, M. E., Biasucci, G., Crivellaro, E., Banderali, G., & Pederiva, C. (2023). REVIEW Open Access Dietary intervention for children and adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Italian Journal of Pediatrics*, 49, 77.  
<https://doi.org/10.1186/s13052-023-01479-8>
77. Martino, F., Martino, E., Morrone, F., Carnevali, E., Forcone, R., & Niglio, T.

- (2005). Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 15(3), 174–180. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2004.04.004>
78. Shinozaki, K., Okuda, M., Sasaki, S., Kunitsugu, I., & Shigeta, M. (2015). Dietary Fiber Consumption Decreases the Risks of Overweight and Hypercholesterolemia in Japanese Children. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 67(1), 58–64. <https://doi.org/10.1159/000434634>
79. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. (2016). *EFSA Journal*, 8(3). <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2010.1462>
80. Ribas, S. A., Sichieri, R., Moreira, A. S. B., Souza, D. O., Cabral, C. T. F., Gianinni, D. T., & Cunha, D. B. (2017). Phytosterol-enriched milk lowers LDL-cholesterol levels in Brazilian children and adolescents: Double-blind, cross-over trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(11), 971–977. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.09.010>
81. Gylling, H., Plat, J., Turley, S., Ginsberg, H. N., Ellegård, L., Jessup, W., Jones, P. J., Lütjohann, D., Maerz, W., Masana, L., Silbernagel, G., Staels, B., Borén, J., Catapano, A. L., De Backer, G., Deanfield, J., Descamps, O. S., Kovanen, P. T., Riccardi, G., ... Chapman, M. J. (2014). Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 232(2), 346–360. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2013.11.043>
82. Assmann, G., Cullen, P., Erbey, J., Ramey, D. R., Kannenberg, F., & Schulte, H. (2006). Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 16(1), 13–21. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2005.04.001>
83. Pirro, M., Vetrani, C., Bianchi, C., Mannarino, M. R., Bernini, F., & Rivellese, A. A. (2017). Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 27(1), 2–17. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2016.11.122>

84. Guardamagna, O., Abello, F., Baracco, V., Stasiowska, B., & Martino, F. (2011). The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *21*(6), 424–429. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.10.015>
85. Del Bo, C., Deon, V., Abello, F., Massini, G., Porrini, M., Riso, P., & Guardamagna, O. (2019). Eight-week hempseed oil intervention improves the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and the omega-3 index, but does not affect the lipid profile in children and adolescents with primary hyperlipidemia. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, *119*, 469–476. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2018.12.045>
86. Helk, O., & Widhalm, K. (2020). Effects of a low-fat dietary regimen enriched with soy in children affected with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clinical Nutrition ESPEN*, *36*, 150–156. <https://doi.org/10.1016/J.CLNESP.2019.09.009>
87. Weghuber, D., & Widhalm, K. (2008). Effect of 3-month treatment of children and adolescents with familial and polygenic hypercholesterolaemia with a soya-substituted diet. *The British Journal of Nutrition*, *99*(2), 281–286. <https://doi.org/10.1017/S0007114507807999>
88. Guardamagna, O., Amaretti, A., Puddu, P. E., Raimondi, S., Abello, F., Cagliero, P., & Rossi, M. (2014). Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *30*(7–8), 831–836. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2014.01.014>
89. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report - PubMed*. (n.d.). Retrieved May 22, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485966/>
90. Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., Guerin, C. K., Bell, D. S. H., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Wyne, K., Smith, D., Brinton, E. A., Fazio, S., & Davidson, M. (2017). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, *23*(Suppl 2), 1–87. <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>

91. *Food-based dietary guidelines - Japan*. (n.d.). Retrieved May 22, 2023, from <https://www.fao.org/nutrition/education/food-based-dietary-guidelines/regions/countries/japan/en/>
92. Guizoni, D. M., Dorighello, G. G., Oliveira, H. C. F., Delbin, M. A., Krieger, M. H., & Davel, A. P. (2016). Aerobic exercise training protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. *Journal of Translational Medicine*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/S12967-016-0972-Z>
93. Barry, A. R., O'Neill, D. E., & Graham, M. M. (2016). Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Adults. *The Canadian Journal of Cardiology*, *32*(9), 1074–1081. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2016.01.032>
94. Kinoshita, M., Yokote, K., Arai, H., Iida, M., Ishigaki, Y., Ishibashi, S., Umemoto, S., Egusa, G., Ohmura, H., Okamura, T., Kihara, S., Koba, S., Saito, I., Shoji, T., Daida, H., Tsukamoto, K., Deguchi, J., Dohi, S., Dobashi, K., ... Yokote, K. (2018). Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *25*(9), 846. <https://doi.org/10.5551/JAT.GL2017>
95. Harada-Shiba, M., Arai, H., Ishigaki, Y., Ishibashi, S., Okamura, T., Ogura, M., Dobashi, K., Nohara, A., Bujo, H., Miyauchi, K., Yamashita, S., & Yokote, K. (2018). Guidelines for Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *25*(8), 751–770. <https://doi.org/10.5551/JAT.CR003>
96. Harada-Shiba, M., Ohta, T., Ohtake, A., Ogura, M., Dobashi, K., Nohara, A., Yamashita, S., & Yokote, K. (2018). Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *25*(6), 539. <https://doi.org/10.5551/JAT.CR002>
97. Kusters, D. M., Avis, H. J., De Groot, E., Wijburg, F. A., Kastelein, J. J. P., Wiegman, A., & Hutten, B. A. (2014). Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*, *312*(10), 1055–1057. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.8892>
98. Kusters, D. M., Wiegman, A., Kastelein, J. J. P., & Hutten, B. A. (2014). Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Circulation Research*, *114*(2), 307–310. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>

99. Braamskamp, M. J. A. M., Langslet, G., McCrindle, B. W., Cassiman, D., Francis, G. A., Gagne, C., Gaudet, D., Morrison, K. M., Wiegman, A., Turner, T., Miller, E., Kusters, D. M., Raichlen, J. S., Martin, P. D., Stein, E. A., Kastelein, J. J. P., & Hutten, B. A. (2017). Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*, *136*(4), 359–366.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025158>
100. *Child growth standards*. (n.d.). Retrieved May 23, 2023, from <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards>
101. da Silva, C. C., Lederer Goldberg, T. B., dos Santos Teixeira, A., & Marques, I. (2004). Does physical exercise increase or compromise children's and adolescent's linear growth? Is it a myth or truth? *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, *10*(6), 520–528. <https://doi.org/10.1590/s1517-86922004000600009>
102. Guilherme, J., Alves, B., & Alves, G. V. (2019). Effects of physical activity on children's growth. *J Pediatr (Rio J)*, *95*(S1), 72–78.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.11.003>
103. Wu, S., Yang, W., & De Luca, F. (2015). Insulin-Like Growth Factor-Independent Effects of Growth Hormone on Growth Plate Chondrogenesis and Longitudinal Bone Growth. *Endocrinology*, *156*(7), 2541–2551.  
<https://doi.org/10.1210/EN.2014-1983>
104. *Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth - PubMed*. (n.d.). Retrieved May 24, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8402902/>
105. Crowe, F. L., Key, T. J., Allen, N. E., Appleby, P. N., Roddam, A., Overvad, K., Grønbaek, H., Tjønneland, A., Halkjær, J., Dossus, L., Boeing, H., Kröger, J., Trichopoulou, A., Dilis, V., Trichopoulos, D., Boutron-Ruault, M. C., De Lauzon, B., Clavel-Chapelon, F., Palli, D., ... Kaaks, R. (2009). The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *18*(5), 1333–1340. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0781>
106. Maes, M., Ketelslegers, J. M., & Underwood, L. E. (1986). Low circulating

- somatomedin-C/insulin-like growth factor I in insulin-dependent diabetes and malnutrition: growth hormone receptor and post-receptor defects. *Acta Endocrinologica. Supplementum*, 279(279), 86–92.  
<https://doi.org/10.1530/ACTA.0.112S086>
107. *Differential catch-up in body weight and bone growth after short-term starvation in rats - PubMed*. (n.d.). Retrieved May 24, 2023, from  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8971552/>
108. Mosier, H. D., & Jansons, R. A. (1976). Growth hormone during catch-up growth and failure of catch-up growth in rats. *Endocrinology*, 98(1), 214–219.  
<https://doi.org/10.1210/ENDO-98-1-214>
109. Aguirre, G. A., De Ita, J. R., De La Garza, R. G., & Castilla-Cortazar, I. (2016). Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*, 14, 3. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0762-z>
110. Higashi, Y., Sukhanov, S., Shai, S. Y., Danchuk, S., Tang, R., Snarski, P., Li, Z., Lobelle-Rich, P., Wang, M., Wang, D., Yu, H., Korthuis, R., & Delafontaine, P. (2016). Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Deficiency in Macrophages Accelerates Atherosclerosis and Induces an Unstable Plaque Phenotype in Apolipoprotein E Deficient Mice. *Circulation*, 133(23), 2263.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021805>
111. Li, Y., Higashi, Y., Itabe, H., Song, Y. H., Du, J., & Delafontaine, P. (2003). Insulin-like growth factor-1 receptor activation inhibits oxidized LDL-induced cytochrome C release and apoptosis via the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(12), 2178–2184. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000099788.31333.DB>
112. Hutter, R., Sauter, B. V., Reis, E. D., Roque, M., Vorchheimer, D., Carrick, F. E., Fallon, J. T., Fuster, V., & Badimon, J. J. (2003). Decreased reendothelialization and increased neointima formation with endostatin overexpression in a mouse model of arterial injury. *Circulation*, 107(12), 1658–1663.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000058169.21850.CE>
113. Nakao-Hayashi, J., Ito, H., Kanayasu, T., Morita, I., & Murota, S. (1992). Stimulatory effects of insulin and insulin-like growth factor I on migration and tube formation by vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 92(2–3), 141–149.  
[https://doi.org/10.1016/0021-9150\(92\)90273-J](https://doi.org/10.1016/0021-9150(92)90273-J)
114. Macvanin, M., Gluvic, Z., Radovanovic, J., Essack, M., Gao, X., & Isenovic, E. R.

- (2023). New insights on the cardiovascular effects of IGF-1. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1142644>
115. Burgos, J. I., Yeves, A. M., Barrena, J. P., Portiansky, E. L., Vila-Petroff, M. G., & Ennis, I. L. (2017). Nitric oxide and CaMKII: Critical steps in the cardiac contractile response To IGF-1 and swim training. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 112, 16–26. <https://doi.org/10.1016/J.YJMCC.2017.08.014>
116. Ruidavets, J. B., Luc, G., Machez, E., Genoux, A. L., Kee, F., Arveiler, D., Morange, P., Woodside, J. V., Amouyel, P., Evans, A., Ducimetière, P., Bingham, A., Ferrières, J., & Perret, B. (2011). Effects of insulin-like growth factor 1 in preventing acute coronary syndromes: The PRIME study. *Atherosclerosis*, 218(2), 464–469. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2011.05.034>
117. De Lorenzo, A., Moreira, A. S. B., Souza, E. G., & Oliveira, G. M. M. (2016). Insulin-like growth factor-1 in early-onset coronary artery disease: Insights into the pathophysiology of atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*, 202, 1–2. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2015.04.032>
118. Janssen, J. A. M. J. L., Stolk, R. P., Pols, H. A. P., Grobbee, D. E., & Lamberts, S. W. J. (1998). Serum Total IGF-I, Free IGF-I, and IGFBP-1 Levels in an Elderly Population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(2), 277–282. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.2.277>
119. Lam, C. S., Chen, M.-H., Lacey, S. M., Yang, Q., Sullivan, L. M., Xanthakis, V., Safa, R., Smith, H. M., Peng, X., Sawyer, D. B., & Vasan, R. S. (2010). Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and its Binding Protein-3: Metabolic and Genetic Correlates in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(7), 1479–1484. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.203943>
120. Kubo, T., Furujo, M., Takahashi, K., Hyodo, Y., Tsuchiya, H., Hattori, M., Fujinaga, S., & Urayama, K. (2018). Effects of Growth Hormone Treatment on Lipid Profiles. *Indian Journal of Pediatrics*, 85(4), 261–265. <https://doi.org/10.1007/S12098-017-2509-8/METRICS>
121. Pekcan, G. (2008). Beslenme durumunun saptanması. In *T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı*.
122. De Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. املقالة لهذه الكامل النص نهاية يف الخالصه لهذه العربية الترجمة. *Bulletin of the*

- World Health Organization*, 85(9), 660–667.  
<https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497>
123. *Growth reference data for 5-19 years*. (n.d.). Retrieved May 7, 2023, from <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>
124. Rakıcıoğlu, N., Tek, N., Ayaz A., Pekcan, A. G. (2012). *Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu Ölçü ve Miktarlar*. Ata Ofset Matbaacılık.
125. Pekcan, A. G., Şanlıer, N., Baş, M., Acar Tek, N., & Gökmen Özel, H. (2022). Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022. In *T.C. Sağlık Bakanlığı*. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Rehberler/Türkiye Beslenme Rehber \(TÜBER\) 2022.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Rehberler/Türkiye%20Beslenme%20Rehber%20(TÜBER)%202022.pdf)
126. Savcı, S., Öztürk, M., Arıkan, H., İnal İnce, D., & Tokgözoğlu, L. (2006). Physical activity levels of university students. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 34(3), 166–172.
127. Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381–1395.  
<https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
128. Gökmar, N., & Çalışkan, S. (2020). *Derleme / Review Güncel kılavuzlar eşliğinde çocukluk çağı hipertansiyonu New guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of pediatric hypertension*.  
<https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.92679>
129. Guven, B., Can, M., Mungan, G., & Acı-Kgoz, S. (2013). Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 73(2), 135–140.  
<https://doi.org/10.3109/00365513.2012.755739>
130. Alonso, R., de Isla, L. P., Muñiz-Grijalvo, O., & Mata, P. (2020). Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Vascular Health and Risk Management*, 16, 11.  
<https://doi.org/10.2147/VHRM.S192401>
131. Broekhuizen, K., Van Poppel, M. N. M., Koppes, L. L., Kindt, I., Brug, J., & Van Mechelen, W. (2012). No significant improvement of cardiovascular disease risk indicators by a lifestyle intervention in people with Familial Hypercholesterolemia

- compared to usual care: results of a randomised controlled trial. *BMC Research Notes*, 5, 181. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-181>
132. Torvik, K., Narverud, I., Ottestad, I., Svilaas, A., Gran, J. M., Retterstøl, K., Ellingvåg, A., Strøm, E., Ose, L., Veierød, M. B., & Holven, K. B. (2016). Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 252, 21–27. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2016.07.913>
133. Kinnear, F. J., Lithander, F. E., Searle, A., Bayly, G., Wei, C., Stensel, D. J., Thackray, A. E., Hunt, L., & Shield, J. P. H. (2020). Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*, 10(12). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2020-044200>
134. Noda, H., Iso, H., Irie, F., Sairenchi, T., Ohtaka, E., & Ohta, H. (2010). Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Journal of Internal Medicine*, 267(6), 576–587. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2796.2009.02183.X>
135. Zamora, A., Ramos, R., Comas-Cufi, M., García-Gil, M., Martí-Lluch, R., Plana, N., Alves-Cabrato, L., Ponjoan, A., Rodríguez-Borjabad, C., Ibarretxe, D., Roman-Degano, I., Marrugat, J., Elosua, R., Martín-Urda, A., & Masana, L. (2023). Women with familial hypercholesterolemia phenotype are undertreated and poorly controlled compared to men. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-023-27963-Z>
136. Fujiyoshi, N., Arima, H., Satoh, A., Ojima, T., Nishi, N., Okuda, N., Kadota, A., Ohkubo, T., Hozawa, A., Nakaya, N., Fujiyoshi, A., Okamura, T., Ueshima, H., Okayama, A., & Miura, K. (2018). Associations between Socioeconomic Status and the Prevalence and Treatment of Hypercholesterolemia in a General Japanese Population: NIPPON DATA2010. *J Atheroscler Thromb*, 25, 606–620. <https://doi.org/10.5551/jat.42531>
137. Fitzpatrick, A. L., Powe, N. R., Cooper, L. S., Ives, D. G., Robbins, J. A., & Enright, E. (2004). Barriers to Health Care Access Among the Elderly and Who Perceives Them. *American Journal of Public Health*, 94(10), 1788. <https://doi.org/10.2105/AJPH.94.10.1788>
138. Tonstad, S., Leren, T. P., Sivertsen, M., & Ose, L. (1995). Determinants of Lipid

- Levels Among Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Norway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(8), 1009–1014. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.8.1009>
139. Eichberger, L., Wang, L., Kern, L., Eichberger, L., Wang, H., Lin, T., & Rhee, K. E. (2020). Parental Knowledge and Attitudes About Universal Lipid Screening Among Children Aged 9 to 11 Years. <https://doi.org/10.1177/0009922820903043>
140. Izar, M. C., Machado, V. A., & Fonseca, F. A. (2010). Genetic screening for homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *The Application of Clinical Genetics*, 3, 147. <https://doi.org/10.2147/TACG.S13490>
141. Mainieri, F., Tagi, V. M., & Chiarelli, F. (2022). Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051043>
142. Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., & Mammen, A. L. (2018). Statins: pros and cons. *Medicina Clínica*, 150(10), 398–402. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2017.11.030>
143. Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., Deane, K. H. O., Summerbell, C. D., Worthington, H. V., Song, F., & Hooper, L. (2020). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.PUB5>
144. Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., Doyle, R. T., Juliano, R. A., Jiao, L., Granowitz, C., Tardif, J.-C., & Ballantyne, C. M. (2019). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*, 380(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMOMA1812792>
145. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskina, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., ... Patel, R. S. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 290(1), 140–205. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2019.08.014>
146. Vaezi, Z., & Amini, A. (2022). Familial Hypercholesterolemia. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/>

147. Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., & Rader, D. J. (2011). Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 5(3 Suppl), S9.  
<https://doi.org/10.1016/J.JACL.2011.03.452>
148. Olson, R. E. (1995). The dietary recommendations of the American Academy of Pediatrics. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(2), 271–273.  
<https://doi.org/10.1093/AJCN/61.2.271>
149. *Growth failure. A complication of dietary treatment of hypercholesterolemia - PubMed*. (n.d.). Retrieved July 16, 2023, from  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2718985/>
150. Obarzanek, E., Hunsberger, S. A., Van Horn, L., Hartmuller, V. V., Barton, B. A., Stevens, V. J., Kwiterovich, P. O., Franklin, F. A., Kimm, S. Y. S., Lasser, N. L., Simons-Morton, D. G., & Lauer, R. M. (1997). Safety of a fat-reduced diet: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*, 100(1), 51–59.  
<https://doi.org/10.1542/PEDS.100.1.51>
151. Obarzanek, E., Kimm, S. Y. S., Barton, B. A., Van Horn, L., Kwiterovich, P. O., Simons-Morton, D. G., Hunsberger, S. A., Lasser, N. L., Robson, A. M., Franklin, F. A., Lauer, R. M., Stevens, V. J., Friedman, L. A., Dorgan, J. F., & Greenlick, M. R. (2001). Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*, 107(2), 256–264.  
<https://doi.org/10.1542/PEDS.107.2.256>
152. Tershakovec, A. M., Jawad, A. F., Stallings, V. A., Zemel, B. S., McKenzie, J. M., Stolley, P. D., & Shannon, B. M. (1998). Growth of hypercholesterolemic children completing physician-initiated low-fat dietary intervention. *The Journal of Pediatrics*, 133(1), 28–34. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70173-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70173-8)
153. Nazlı Gönç, E., Alev Özön, Z., Alikasıfoğlu, A., & Kandemir Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü, N. (n.d.). *Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım*.
154. Benekos, T., Kosmeri, C., Vlahos, A., & Milionis, H. (2020). Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*,

- 33(4), 533–538. <https://doi.org/10.1515/JPEM-2019-0250>
155. De Lorenzo, A., Lopes Da Silva, J. D., James, C. E., Pereira, A. C., Seixas, A., & Moreira, B. (n.d.). *Original Article Clinical, Anthropometric and Biochemical Characteristics of Patients with or without Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20180005>
156. Humphries, S. E., Cooper, J., Dale, P., & Ramaswami, U. (2018). The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: Statin-related safety and 1-year growth data. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(1), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.11.005>
157. Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Giovannini, M., Bove, M., Debellis, G., & Borghi, C. (2019). Effect of quantitative and qualitative diet prescription on children behavior after diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia. *International Journal of Cardiology*, 293, 193–196. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2019.05.069>
158. Holven, K. B., Narverud, I., van Lennep, J. R., Versmissen, J., Øyri, L. K. L., Galema-Boers, A., Langslet, G., Ulven, S. M., Veierød, M. B., Retterstøl, K., & Bogsrud, M. P. (2018). Sex differences in cholesterol levels from birth to 19 years of age may lead to increased cholesterol burden in females with FH. *Journal of Clinical Lipidology*, 12(3), 748-755.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2018.02.021>
159. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. (1995). *JAMA*, 273(18), 1429–1435. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1995.03520420045036>
160. Koletzko, B., Demmelmair, H., Grote, V., Prell, C., & Weber, M. (2016). High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(2), 303–304. <https://doi.org/10.3945/AJCN.115.128009>
161. *Overview of the Dietary Reference Intakes for Japanese (2020) 1. Purpose of Development Dietary Reference Intakes for Japanese propose reference values for the intake of energy and nutrients, in the*. (n.d.).
162. Shafiq, N., Singh, M., Kaur, S., Khosla, P., & Malhotra, S. (2010). Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database of Systematic*

- Reviews, 1.*  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001918.PUB2/INFORMATION/EN>
163. Connor, W. E., & Connor, S. L. (1993). Importance of diet in the treatment of familial hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*, 72(10), D42–D53. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90010-A](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90010-A)
164. SINU, Società di Nutrizione Umana (2014) LARN—Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la popolazione Italiana. IV Revisione. Coordinamento editoriale SINU-INRAN. SICS, Milano. - References - Scientific Research Publishing. (n.d.). Retrieved July 24, 2023, from [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkozje\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1597412](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkozje))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1597412)
165. Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D. M., & Katan, M. B. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(5), 1146–1155. <https://doi.org/10.1093/AJCN/77.5.1146>
166. Seidelmann, S. B., Claggett, B., Cheng, S., Henglin, M., Shah, A., Steffen, L. M., Folsom, A. R., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Solomon, S. D. (2018). Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet. Public Health*, 3(9), e419–e428. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X)
167. *Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis.* (n.d.). <https://doi.org/10.1136/bmj.f6879>
168. Richter, C. K., Skulas-Ray, A. C., Champagne, C. M., & Kris-Etherton, P. M. (2015). Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk? *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(6), 712–728. <https://doi.org/10.3945/AN.115.009654>
169. Lassi, Z., Moin, A., & Bhutta, Z. (2017). Nutrition in Middle Childhood and Adolescence. *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 8): Child and Adolescent Health and Development*, 133–146. [https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0423-6\\_CH11](https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0423-6_CH11)
170. Watling, C. Z., Kelly, R. K., Tong, T. Y. N., Piernas, C., Watts, E. L., Tin Tin, S., Knuppel, A., Schmidt, J. A., Travis, R. C., Key, T. J., & Perez-Cornago, A. (2021). Associations of circulating insulin-like growth factor-I with intake of dietary

- proteins and other macronutrients. *Clinical Nutrition*, 40(7), 4685–4693.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2021.04.021>
171. Evans, D. C., Corkins, M. R., Malone, A., Miller, S., Mogensen, K. M., Guenter, P., & Jensen, G. L. (2021). The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutrition in Clinical Practice*, 36(1), 22–28.  
<https://doi.org/10.1002/NCP.10588>
172. Abdullahi, S. M., Yakubu, A. M., Bugaje, M. A., & Akuyam, S. M. (2018). Serum total protein and albumin levels among malnourished children aged 6- 59 months in Zaria. *Nigerian Journal of Paediatrics*, 45(1), 15.  
<https://doi.org/10.4314/njp.v45i1.4>
173. Gidding, S. S., Dennison, B. A., Birch, L. L., Daniels, S. R., Gilman, M. W., Lichtenstein, A. H., Rattay, K. T., Steinberger, J., Stettler, N., & Van Horn, L. (2005). Dietary Recommendations for Children and Adolescents. *Circulation*, 112(13), 2061–2075. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169251>
174. Maki, K. C., Dicklin, M. R., & Kirkpatrick, C. F. (2021). Saturated fats and cardiovascular health: Current evidence and controversies. *Journal of Clinical Lipidology*, 15(6), 765–772. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.09.049>
175. *View of Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia.* (n.d.). Retrieved July 24, 2023, from <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543/1785>
176. Dubroff, R., & De Lorgeril, M. (2021). Fat or fiction: the diet-heart hypothesis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(1), 3–7. <https://doi.org/10.1136/BMJEBM-2019-111180>
177. Lee, J. H. (2013). Polyunsaturated Fatty acids in children. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 16(3), 153–161.  
<https://doi.org/10.5223/PGHN.2013.16.3.153>
178. Forouhi, N. G., Krauss, R. M., Taubes, G., & Willett, W. (2018). Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K2139>
179. Lui, D. T., Lee, A. C., & Tan, K. C. (2021). Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *Journal of the Endocrine Society*, 5(1), 1–14. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa122>
180. Descamps, O. S., Tenoutasse, S., Stephenne, X., Gies, I., Beauloye, V., Lebrethon,

- M. C., De Beaufort, C., De Waele, K., Scheen, A., Rietzschel, E., Mangano, A., Panier, J. P., Ducobu, J., Langlois, M., Balligand, J. L., Legat, P., Blaton, V., Muls, E., Van Gaal, L., ... Heller, F. R. (2011). Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*, 218(2), 272–280.  
<https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2011.06.016>
181. Thompson, P. D., Clarkson, P. M., & Rosenson, R. S. (2006). An Assessment of Statin Safety by Muscle Experts. *The American Journal of Cardiology*, 97(8), S69–S76. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2005.12.013>
182. Hawkes, C. P., & Grimberg, A. (n.d.). *Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State*.
183. Ruotolo, G., Båvenholm, P., Brismar, K., Eféndic, S., Ericsson, C. G., De Faire, U., Nilsson, J., & Hamsten, A. (2000). Serum insulin-like growth factor-I level is independently associated with coronary artery disease progression in young male survivors of myocardial infarction: beneficial effects of bezafibrate treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3), 647–654.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00591-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00591-4)
184. Von Der Thüsen, J. H., Borensztajn, K. S., Moimas, S., Van Heiningen, S., Teeling, P., Van Berkel, T. J. C., & Biessen, E. A. L. (2011). IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype. *American Journal of Pathology*, 178(2), 924–934.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.007>
185. *Effects of iodine deficiency on insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding protein-3 levels and height attainment in malnourished children - PubMed*. (n.d.). Retrieved July 12, 2023, from  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8796142/>
186. Zhao, Q., Jiang, Y., Zhang, M., Chu, Y., Ji, B., Pan, H., & Ban, B. (2019). Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with insulin-like growth factor-1 in short-stature children and adolescents: A cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1062-z>
187. Balcı Sezer, O. B. S., & Buluş, D. (2016). Boy kısalığı, yetersiz boy uzaması ve kemik yaşı geriliği birlikteliği: Nutrisyonel boy kısalığı mı büyüme hormonu

- eksikliği mi? *Journal of Contemporary Medicine*, 6(4), 4–9.  
<https://doi.org/10.16899/ctd.30784>
188. Li, Y., Zong, X., Zhang, Y., Guo, J., & Li, H. (2023). Association of Body Mass Index with Insulin-like Growth Factor-1 Levels among 3227 Chinese Children Aged 2–18 Years. *Nutrients*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/NU15081849>
189. Kazemi, A., Speakman, J. R., Soltani, S., & Djafarian, K. (2020). Effect of calorie restriction or protein intake on circulating levels of insulin like growth factor I in humans: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 39(6), 1705–1716. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2019.07.030>
190. Yan, J., & Charles, J. F. (2018). Gut Microbiota and IGF-1. *Calcified Tissue International*, 102(4), 406–414. <https://doi.org/10.1007/S00223-018-0395-3/METRICS>
191. Yan, J., Herzog, J. W., Tsang, K., Brennan, C. A., Bower, M. A., Garrett, W. S., Sartor, B. R., Aliprantis, A. O., & Charles, J. F. (2016). Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(47), E7554–E7563. [https://doi.org/10.1073/PNAS.1607235113/SUPPL\\_FILE/PNAS.201607235SI.PDF](https://doi.org/10.1073/PNAS.1607235113/SUPPL_FILE/PNAS.201607235SI.PDF)
192. Lilly, L., Mullett, C. J., Polak, E. S., Elliott, E. M., & Neal, W. A. (2017). LDL cholesterol level in fifth-grade schoolchildren associates with stature. *Journal of Lipid Research*, 58. <https://doi.org/10.1194/jlr.P078816>
193. Nelson, C. P., Hamby, S. E., Saleheen, D., Hopewell, J. C., Zeng, L., Assimes, T. L., Kanoni, S., Willenborg, C., Burgess, S., Amouyel, P., Anand, S., Blankenberg, S., Boehm, B. O., Clarke, R. J., Collins, R., Dedoussis, G., Farrall, M., Franks, P. W., Groop, L., ... Samani, N. J. (2015). Genetically determined height and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 372(17), 1608–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1404881>
194. Oh, N.-K., Song, Y.-M., Kim, S.-H., & Jung, M. (n.d.). *Short Stature is Associated with increased Risk of Dyslipidemia in Korean Adolescents and Adults*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50524-2>
195. Malík, J., Štulc, T., Wichterle, D., Melenovský, V., Chytilová, E., Lacinová, Z., Marek, J., & Češka, R. (2008). *Hyperlipidemia is Associated with Altered Levels of Insulin-Like Growth Factor-I*. [www.biomed.cas.cz/physiolresPhysiol.Res.57:919-925,2008](http://www.biomed.cas.cz/physiolresPhysiol.Res.57:919-925,2008)

196. Colangelo, L. A., Liu, K., & Gapstur, S. M. (2004). Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and cardiovascular disease risk factors in young black men and white men: the CARDIA Male Hormone Study. *American Journal of Epidemiology*, *160*(8), 750–757. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWH289>
197. Saydah, S., Ballard-Barbash, R., & Potischman, N. (2009). Association of metabolic syndrome with insulin-like growth factors among adults in the US. *Cancer Causes & Control : CCC*, *20*(8), 1309–1316. <https://doi.org/10.1007/S10552-009-9351-X>
198. Narverud, I., Retterstøl, K., Iversen, P. O., Halvorsen, B., Ueland, T., Ulven, S. M., Ose, L., Aukrust, P., Veierød, M. B., & Holven, K. B. (2014). Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: A literature review. *Atherosclerosis*, *235*(2), 299–309. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2014.05.917>
199. Masoura, C., Pitsavos, C., Aznaouridis, K., Skoumas, I., Vlachopoulos, C., & Stefanadis, C. (2011). Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, *214*(1), 129–138. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2010.10.008>
200. Merchant, A. T., Kelemen, L. E., De Koning, L., Lonn, E., Vuksan, V., Jacobs, R., Davis, B., Teo, K. K., Yusuf, S., & Anand, S. S. (2008). Interrelation of saturated fat, trans fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *87*(1), 168–174. <https://doi.org/10.1093/AJCN/87.1.168>
201. Markus, R. A., Mack, W. J., Azen, S. P., & Hodis, H. N. (1997). Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *65*(4), 1000–1004. <https://doi.org/10.1093/AJCN/65.4.1000>
202. Ma, J., Folsom, A. R., Lewis, L., & Eckfeldt, J. H. (1997). Relation of plasma phospholipid and cholesterol ester fatty acid composition to carotid artery intima-media thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *65*(2), 551–559. <https://doi.org/10.1093/AJCN/65.2.551>
203. Wu, H., Dwyer, K. M., Fan, Z., Shircore, A., Fan, J., & Dwyer, J. H. (2003). Dietary fiber and progression of atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis

- Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(6), 1085–1091.  
<https://doi.org/10.1093/AJCN/78.6.1085>
204. Ellingsen, I., Hjerkin, E. M., Seljeflot, I., Arnesen, H., & Tonstad, S. (2008). Consumption of fruit and berries is inversely associated with carotid atherosclerosis in elderly men. *The British Journal of Nutrition*, 99(3), 674–681.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114507832521>
205. Petersen, K. S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2014). The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 24(5), 495–502.  
<https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2013.10.024>
206. Kesse-Guyot, E., Vergnaud, A. C., Fezeu, L., Zureik, M., Blacher, J., Péneau, S., Hercberg, S., Galan, P., & Czernichow, S. (2010). Associations between dietary patterns and arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and atherosclerosis. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation : Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 17(6), 718–724. <https://doi.org/10.1097/HJR.0B013E32833A197F>
207. Kinnear, F. J., Hamilton-Shield, J. P., Stensel, D. J., Bayly, G., Searle, A., Thackray, A. E., & Lithander, F. E. (n.d.). *Nutrition and physical activity intervention for families with familial hypercholesterolaemia: protocol for a pilot randomised controlled feasibility study*. <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00584-3>
208. Razali, S., Yap, B. W., Chua, Y. A., & M Nawawi, H. (2020). Physical Activity and Healthy Diet in Patients with Familial Hypercholesterolaemia. *Journal of ASIAN Behavioural Studies*, 5(17), 27–39. <https://doi.org/10.21834/jabs.v5i17.374>
209. Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., Bales, C. W., Henes, S., Samsa, G. P., Otvos, J. D., Kulkarni, K. R., & Slentz, C. A. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *The New England Journal of Medicine*, 347(19), 1483–1492.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA020194>
210. Batsis, J. A., Gill, L. E., Masutani, R., Adachi-Mejia, A. M., Blunt, H. B., Bagley, P. J., Lopez-Jimenez, F., & Bartels, S. J. (2017). Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005 HHS Public Access. *J Am Geriatr Soc*, 65(2), 257–268.

<https://doi.org/10.1111/jgs.14514>



## **EKLER**

### **EK-1. Etik Kurul Kararı**

**T.C.**  
**HASAN KALYONCU ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri**  
**Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Kararı**

**Karar No : 2022/006**  
**Karar Tarihi : 10.01.2022**

**Sayın Tuğçe KARTAL,**

**“Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” konulu çalışmanızın girişimsel olmayan araştırmalar etik kurul kararı uyarınca uygun olduğuna;**

Oy birliği ile karar verilmiştir.

## **EK-2. Araştırma İzni**

### **Araştırma İzni Dilekçesi**

*05.01.2022*

#### **Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı'na**

Hasan Kalyoncu Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü doktora öğrencisiyim. "Primer Ailesel Hiperlipidemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" konusunda Çukurova Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda yürütecek olduğum tez çalışması için kurumunuzda takipli 5-10 yaş aralığındaki ailesel primer hiperkolesterolemi tanılı gönüllü hastalar ile çalışmak için izninizi talep etmekteyim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Uzm. Dyt. Tuğçe KARTAL

<b>TOPLANTI SAYISI</b>	<b>KARAR SAYISI</b>	<b>TOPLANTI TARİHİ</b>
<b>2</b>	<b>2</b>	<b>07.01.2022</b>

Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı Akademik Kurulu Olağan Toplantısı, aşağıda belirtilen gündem ile 07.01.2022 tarihinde saat 15:00'te Prof. Dr. H.Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN başkanlığında, Bilim Dalı Başkanlığı odası'nda yaptığı toplantıda gündem maddeleri görüşüldükten sonra aşağıdaki kararlar alınmıştır.

**Gündem:**

2- Diyetisyen Tuğçe KARTAL'ın Doktora Tezi Hk.

**Karar No 2)** Çukurova Üniversitesi Hastanesi bünyesinde Çocuk Beslenme ve Diyet biriminde çalışan Tuğçe KARTAL'ın 'Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi' konulu doktora tez çalışmasının Çocuk Metabolizma Polikliniğinde Primer Ailesel Hiperkolesterolemi tanısı ile takip edilen hastalarda yürütülmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. H. Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN

Doç.Dr. Deniz KOR

## EK-3. Veri Toplama ve Gönüllüleri Bilgilendirme Formu

### Veri Toplama Formu

**Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**

---

Sayın Katılımcı,  
Elinizdeki anket Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Doktora programında; *“Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi”* üzerine planlanmış bir çalışmaya aittir. Elde edilen bilgiler yalnızca araştırmacı tarafından akademik araştırma amaçlı kullanılacak ve kesinlikle paylaşılmayacaktır. Katılımcıların tüm bilgileri kesinlikle gizli tutulacaktır. Katkılarınız için teşekkür ederiz.

---

#### I. SOSYODEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLER

1. Cinsiyet:

Kadın Erkek

2. Yaş (ay):

.....

3. Boy uzunluğu (cm): .....

4. Vücut Ağırlığı (kg): .....

5. Beden Kütle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>):.....

6. Anne boy uzunluğu:.....cm      Baba boy uzunluğu ..... cm

Hedef boy uzunluğu ..... cm

7. Çocuk herhangi bir eğitim kurumuna gidiyor mu?

A) Hayır B) Kreş-anaokulu C) İlköğretim

8. Annenizin eğitim durumu:

Okuryazar değil  Okuryazar  İlköğretim

Ortaöğretim  Önlisans  Lisans

Lisans üstü

9. Annenizin mesleği

a. Ev Hanımı b. Memur c. İşçi d. Serbest meslek e. Emekli f. Diğer (yazınız)

**10. Babanızın eğitim durumu:**

- Okuryazar değil  Okuryazar  İlköğretim  
 Ortaöğretim  Önlisans  Lisans  
 Lisans üstü

**11. Babanızın mesleği**

- Memur  İşçi  Serbest meslek  Emekli  
 İşsiz  Diğer (yazınız)

**12. Ailenizin ekonomik durumuna en uygun seçeneği işaretleyiniz.**

- Kazancımızla ayın sonunu rahat bir şekilde getiriyoruz.  
 Kazancımızla ayın sonunu büyük bir sıkıntı yaşamadan getiriyoruz.  
 Kazancımızla ayın sonunu zor getiriyoruz.  
 Kazancımızla ayın sonunu getiremiyoruz.

**13. Ailedeki çocuk sayısı kaçtır?**

- 1  2  3  4 ve üzeri

**I. HASTALIK ile İLGİLİ BİLGİLER**

**1. Aile öyküsü a) Var, kimlerde (.....)**

**b) Yok**

**2. Hastalık tipi.....**

**3. Patojenik varyant .....**

**4. Kullandığı ilaçlar ve dozları .....**

**5. Önerilen diyet tedavisi (Protein–gr/kg, Kalori–Kcal/kg, İçerik)**

.....

**6. Kullanılan besin destek ürünü (varsa) .....**

**7. Ksantom sayısı ve büyüklüğü:.....**

**8. Kan basıncı:.....**

## II. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

1. Çocuğunuz günde kaç öğün yemek yer?  
a) Ana öğün:..... b) Ara öğün:.....
2. Çocuğunuz ana öğünleri (kahvaltı, öğle, akşam) atlar mı?  
a) Hayır b) Evet c) Bazen
3. 2.soruya cevabınız 'Evet' veya 'Bazen' ise; Genellikle hangi öğünü atlar?  
a) Kahvaltı b) Öğle c) Akşam
4. Çocuğunuz öğün aralarında ne tür besinler tercih eder?  
a) Ara öğün yapmaz.  
b) Süt/yoğurt  
c) Kuru yemişler (fındık, fıstık, ceviz vs.)  
d) Meyve  
e) Şekerli yiyecekler (kek, kurabiye, çikolata vs.) e) Diğer.....  
.....
5. Çocuğunuzun genellikle öğün saatleri düzenli midir? Hafta içi: a) Evet  
b) Hayır  
Hafta sonu: a) Evet b) Hayır
6. Çocuğunuz okul saatlerinde öğün tüketiyor mu?  
a) Hayır b) Evet c) Bazen
7. 6.soruya cevabınız 'Evet' ise; Hangi öğünü tüketiyor?  
a) Kahvaltı b) Kuşluk (Beslenme saati) c) Öğle d) İkinci kahvaltısı
8. 6.soruya cevabınız 'Evet' ise; Öğünde ne tüketiyor?  
a. Evden bir şeyler götürüyor.  
b. Okul yemekhanesinden yiyor.  
c. Okul kantininden satın alıyor.  
d. Diğer.....

## 24 SAATLİK GERİYE DÖNÜK BESİN TÜKETİM KAYDI (3 GÜN)

Öğün	Besin Adı	İçindekiler	Porsiyon ölçüsü
Sabah Saat:			
Kuşluk Saat:			
Öğle Saat:			
İkinci Saat:			
Akşam Saat:			
Gece Saat:			

Aşağıdaki yiyecekleri ne sıklıkla ve ne miktarda tüketiyorsunuz?

	Hiç	Ayda Bir	Haftada Bir	Haftada 2-4	Her Gün	Miktar
Yağlı etler						
Yağlı peynirler						
Sakatatlar (KC, beyin, böbrek						
Kuyruk yağı						
İşlenmiş et ürünleri (Sucuk, salam vb.)						
Deniz ürünleri (balık, karides vb.)						
Yumurta sarısı						
Tereyağ						
Margarin						
Süt ve süt ürünleri (tam yağlı)						
Süt ve süt ürünleri (yarım yağlı)						
Krema						
Dondurma						
Paketli yiyecekler (çikolata, bisküvi, cips vb.)						
Fast food yiyecekler						
Unlu mamuller (kek, poğaç vb.)						

## Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa Form)

Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

**Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.**

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada \_\_\_ gün

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → ( 3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde \_\_\_ saat

Günde \_\_\_ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

**Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.**

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada \_\_\_ gün

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

**4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?**

Günde \_\_\_ saat

Günde \_\_\_ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

**Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.**

**5. Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?**

Haftada \_\_\_ gün

Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

**6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?**

Günde \_\_\_ saat

Günde \_\_\_ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

**Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dâhildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.**

**7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?**

Günde \_\_\_ saat

Günde \_\_\_ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim

### Biyokimyasal Bulgu Kayıt Formu

Parametre	Sonuç
Glukoz (mg/dL)	
HbA1c (%)	
HDL (mg/dL)	
LDL (mg/dL)	
Trigliserit (mg/dL)	
Total kolesterol (mg/dL)	
IGF-1 (ng/mL)	
IGFBP-3 (ng/mL)	
AST (IU/L)	
ALT (IU/L)	
ALP (IU/L)	
Tam kan sayımı (Htc, Hb, MCV, RDW)	
Demir (µg/dL)	
Ferritin (µg/L)	
TIBC (µg/dL)	
TS (%)	
Kalsiyum (mg/dL)	
Fosfor (mg/dL)	
Çinko (mg/dL)	
Magnezyum (mg/dL)	
A vitamini (µg/dL)	
D vitamini (ng/mL)	
E vitamini (mg/L)	
B 12 vitamini (pg/mL)	
Folik asit (ng/mL)	
Total protein (g/dL)	
Albumin (g/dL)	

## Radyolojik-Kardiyolojik Bulgu Kayıt Formu

### 1. Karotis intima kalınlığı

.....

### 2. Ekokardiyografi-Elektrokardiyogram

.....

### 3. Batın USG

.....

### 4. Sol El-bilek grafisi

.....



## GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME VE OLUR (RIZA) FORMU

Sayın katılımcı,

Elinizdeki anket Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Doktora programında; **“Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi”** üzerine planlanmış bir çalışmaya aittir. Elde edilen bilgiler yalnızca araştırmacı tarafından akademik araştırma amaçlı kullanılacak ve kesinlikle paylaşılmayacaktır. Katılımcıların tüm bilgileri kesinlikle gizli tutulacaktır. Katılarınız için teşekkür ederiz.

**YUKARIDAKİ BİLGİLERİ OKUDUM, BUNLAR HAKKINDA BANA YAZILI VE SÖZLÜ AÇIKLAMA YAPILDI. BU KOŞULLARDA SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA KENDİ RIZAMLA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMASIZIN KATILMAYI KABUL EDİYORUM.**

Gönüllünün Adı, Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon numarası)

Araştırmayı yapan  
sorumlu:

Araştırmacının Adı,  
Soyadı:

Tuğçe KARTAL

İmzası:

## AİLELERİ BİLGİLENDİRME VE OLUR (RIZA) FORMU

Sayın Veliler, Sevgili Anne-Babalar,

Elinizdeki anket Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Doktora programında; *“Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi”* üzerine planlanmış bir çalışmaya aittir. Elde edilen bilgiler yalnızca araştırmacı tarafından akademik araştırma amaçlı kullanılacak ve kesinlikle paylaşılmayacaktır. Katılımcıların tüm bilgileri kesinlikle gizli tutulacaktır. Katkılarınız için teşekkür ederiz.

**YUKARIDAKİ BİLGİLERİ OKUDUM, BUNLAR HAKKINDA BANA YAZILI VE SÖZLÜ AÇIKLAMA YAPILDI. BU KOŞULLARDA SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA KENDİ RIZAMLA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN ÇOCUĞUMUN KATILMASINI KABUL EDİYORUM.**

Veli/Anne/Baba Adı-Soyadı: .....

İmza: .....

Araştırmayı yapan  
sorumlu:

Araştırmacının Adı,  
Soyadı:

Tuğçe KARTAL

İmzası:

## EK-4. İntihal Raporu



### LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ TEZ / DÖNEM PROJESİ BENZERLİK (İNTİHAL) RAPORU

#### LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

**TEZ BAŞLIĞI:** Primer Ailesel Hiperkolesterolemi Tanılı Hastalarda Diyet Tedavisinin Büyüme, Büyümenin Biyokimyasal Belirteçleri ve Kalp Damar Sağlığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın giriş, ana bölümler ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 63 sayfalık kısmına ilişkin, 27/07/2023 tarihinde enstitü sekreterliği ve/veya tez danışmanı tarafından intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporu ekte (Orijinal TURNİTİN raporu eklenecektir\*) olup, projenin benzerlik oranı alıntılar dâhil %11'dir.

**Not:** Benzerlik oranı; alıntılar dâhil **en çok %20** olarak kabul edilmektedir. Bu değeri geçen durumlarda öğrenci ve/veya danışman tarafından açıklama-gerekçeli ek rapor sunulması gerekmektedir.

**Uygulanan filtrelemeler:**

- Kaynakça hariç  
 Alıntılar dâhil

**Açıklama / Taahhüt**

Hasan Kalyoncu Üniversitesi TURNİTİN adlı intihal tespit programı sonucunda; azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim (31/07/2023)

Öğrenci İmza

**Adı Soyadı:** :Tuğçe KARTAL

**Öğrenci No:** :

**Anabilim Dalı:** : Beslenme ve Diyetetik

**Programı:** : Doktora

**Statüsü:** :  Dönem Projesi  Yüksek Lisans  Doktora

**\*TURNİTİN Programı Orijinal Raporu ektedir.**

#### DANIŞMAN ONAYI

Danışmanlığında bulunan ve kimlik bilgileri yukarıda belirtilen öğrenciye ait lisansüstü tez/dönem çalışması intihal programında taranmış ve benzerlik raporu kontrol edilmiştir. Bu yönüyle çalışma,

UYGUNDUR.

İmza

Unvan, Adı ve Soyadı

## EK-5. Kısa Özgeçmiş

### ÖZGEÇMİŞ

#### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı :** Tuğçe KARTAL

**Uyruğu :** T.C.

#### EĞİTİM

Derece	Adı	Bitirme Yılı
Lisans	Erciyes Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2009
Yüksek Lisans	Çukurova Üniversitesi Gıda Mühendisliği	2019
Doktora	Hasan Kalyoncu Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2023

#### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2009-2019	Çukurova Üniversitesi Hastanesi	Diyetisyen
2019-Halen	Çukurova Üniversitesi Hastanesi	Uzman Diyetisyen