

TEKHARF Çalışması Kohortu Koroner Hastalarının 4 Yıllık Takip Sonuçları

Prof. Dr. Altan ONAT ve Dr. Dursun DURSUNOĞLU

Türk Kardiyoloji Derneği ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

1990 yılı yazında Türkiye çapında rastgele yöntemle, 3689 erişkinden oluşan bir örneklem üzerinde düzenlenen TEKHARF taramasında belirli kriterlerle koroner kalp hastalığı (KKH) ve KKH şüphesi saptanan (83'ü kadın) toplam 173 kişilik kohort, ölüm ve yeni koroner olaylar gelişmesi açısından 1993-94 yıllarında izlemeye alındı. Kohortu oluşturan hastaların 43'ünden muayene ile, 81'inden mektup yanıtından bilgi edinildi. Toplamın %28'inden bilgi alınamadı. İzlenmemiş hastaların, ölüm ve yeni koroner olaylara daha yüksek risk gösteren bir grubu temsil etmediği, demografik, klinik ve risk etmenlerinin kıyaslanmasından anlaşıldı. Hastalar ortalama 39.7±5.2 ay süresince izlendi.

Bu dönemde toplam 11 kişinin (%8.9) hayatını kaybettiği, iki hastada nonfatal miyokard infarktüsü, birer hastada unstable anjina ve yine miyokard iskemisi geliştiği, beşinin (%4) koroner bypass ameliyatına tabi tutulduğu kaydedildi. Yüz hasta başına yılda 1.2 fatal olmayan yeni koroner olay, 2.0 yeni kardiyovasküler olay ve 2.7 ölüm (1.5 koroner kökenli ölüm) meydana geldiği hesaplandı. Ölüm ve tüm yeni koroner olay insidansının geniş tarama takip verileri ile uyum sağladığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, Türkiye'de koroner kalp hastalığı, yeni koroner olaylar

Risk faktörleri taşıyan veya klinik olarak koroner kalp hastalığına yakalanmış kişilerin uzun vadeli prognozunu iyi bilmek önemlidir. Bunu da herhangi bir şekilde seçilmiş bir hasta grubundan değil, rastgele bir örneklemin izlenmesinden öğrenmek en uygun yoldur.

Bu amaçla, 1990 yazında Türk Kardiyoloji Derneği'nce gerçekleştirilen ülke çapındaki TEKHARF Çalışması'nda belli kriterlerle saptanan kesin ve şüpheli koroner kalp hastalarının (1) 1994 yılına kadar izlenme sonuçları araştırılmıştır. Komple olmaktan

Alındığı tarih: 31 Ocak 1995

uzak da olsa, bu takibin ölüm, yeni koroner olaylar, yeni miyokard revaskülarizasyonu işlemleri ve bazı diğer klinik durumlar açısından sonuçları bu yazıda incelenmektedir.

MATERYEL ve METOD

TEKHARF Çalışmasında ülkenin 7 coğrafi bölgesindeki 59 yerleşim biriminde rastgele yöntemle taranan 3689 kişi arasında toplam 173 kişi belirli kriterlerle (1) koroner kalp hastası olarak nitelenmişti. Bunlardan 59 erkek ve 45 kadın kesin, 31 erkek ve 38 kadın şüpheli koroner kalp hastası teşhisini almıştı. Bu 173 kişi eldeki çalışmanın kohort'unu oluşturmaktadır.

Takiple bilgi edinme yöntemi

Hastalardan kısmen mektupla, kısmen Cerrahpaşa Tıp Fakültesine davet edilerek muayene ile, kısmen de 1994 yazında yapılan takip taraması aracılığı ile bilgi edinildi. Hastaların bilinen adreslerine ilk mektup 1993 Mayıs ayında postalandı. Buna 51 hastadan cevap alındı. Yanıtlanmayanlara Temmuz, Kasım 1993 ile Ocak ve Mart 1994'de aynı form postalandı. 1993 sonunda 91 kişiden, 1994 Nisan'ında 107 ve Kasım'ında 124 kişiden bilgi edinilmişti.

Bilgi formunda yazı muhatabının değil, yakınının eline geçmişse, hastanın son sağlık durumu veya yeni adresi isteniyordu ve ayrıca aşağıdaki beş soru soruluyordu: Sağlığını nasıl bulduğunu, tarama tarihinden sonra bir hekime başvurup vurmadığını, tansiyon düşürücü ilaç kullanıyorsa adını, kanda şeker ve yağlar bakımından değişiklik olup olmadığını ve, nihayet, yeni bir elektrokardiyogramın çekilip çekilmediğini ve nasıl değerlendirildiğini.

Ölüm ve yeni koroner olayların tanımlanması

End-point olarak iki unsur araştırıldı: ölüm ve yeni koroner olay. Ölüm mektupla veya telefonu olanlarda telefonla bir yakın akrabasından, ikisinde postacının zarf üzerine yazdığı iade şerhinden anlaşıldı. Ölümün yaklaşık tarihi, şekli ve nedeni konusunda mümkün mertebe bilgi alınmaya çalışıldı.

Fatal olmayan yeni koroner ve kardiyovasküler olaylar

Yeni koroner olay terimi 1990'daki tarama tarihinden son-

ra gelişen miyokard infarktüsü, unstable angina veya yeni miyokard iskemisi için kullanıldı. EKG bulgularının desteğinde, anginada çok belirgin progresyona ait anamnez de bu kriterlere dahil edilebilirdiyse de, buna uyan vaka bulunmadı. Yeni kardiyovasküler olay terimi koroner anjiyoplasti veya koroner bypass ameliyatı geçirme durumunu da kapsıyordu.

1990 yazındaki tarama tarihinden sonra aşağıdaki **tanımlamalara** uyan durumlar, yeni koroner olay olarak kabul edildi.

1. Yeni miyokard infarktüsü (AMİ): Anamnezde uzun süreli yatırılma ile tedavi edilen kalp krizi, ya da önceki EKG'ında bulunmayan infarkt sekelinin son kontrolde varlığı.

2. Unstable angina: Göğüs ağrısının haftalarca süren bir dönemde istirahatte de geldiği, bu nedenle hekim tarafından istirahatli tedaviye alındığı durum.

3. Yeni miyokard iskemisi: Önceki trasesinde bulunmadan, son EKG'ında 4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodlarının (2) varlığı.

4. Koroner bypass: İlk kontrolle ilgili tarihten sonra geçirildiği hasta tarafından belirtilen, muayenede anlaşılan, veya raporla belgelenen koroner cerrahi.

Bu tanımlamalardan anlaşıldığı gibi, daha önce şüpheli sayılan anginanın sonradan tipik veya kesin olması, tipik anginanın şiddetinin zaman dilimi içerisinde hafif ile orta şiddette artması, yeni gelişen bir atriyal fibrilasyon yeni koroner olay halinde nitelenmedi. Hastalarımız içinde, ayrıca, koroner anjiyoplasti uygulanmış biri yoktu.

Bununla birlikte, uzun vadeli takip ve prognozda anlam taşıyabilecek bazı klinik ve elektrokardiyografik unsurlar ayrıca saptanıp belirlendi; bunlar arasına yeni gelişen kalp yetersizliği, atriyum fibrilasyonu ve Minnesota 5.3 kodu girmektedir. Angina pektorisite basit artma ve atipik anginanın daha sonra tipikleşmesi, yeni bir koroner olay niteliğinde sayılmadıysa da, sıklıkları ayrıca incelendi.

Koroner kalp hastalığı olmadığı belirlenenler

İlk taramada şüpheli koroner kalp hastalığı bulunanlardan bazıları takip muayenesinde yeni anamnez, egzersiz stress testi ve diğer tetkiklerle koroner hastası olmadığı anlaşılınca, bu kişiler bundan sonraki takip için koroner kalp hastalığı kapsamı dışına çıkarıldı.

Kohort'un yaş, cinsiyet ve risk faktörleri dağılımı
İlgili dağılım Tablo 1 ve 2'de sunulmaktadır.

BULGULAR

Hastaların takibinde bilgi edinilebilme oranları

Kohortu oluşturan 173 hastanın 23'ü klinikte muayene edildi, 20'si 1994 Marmara bölgesi taramasında yerinde muayene edildi, 79'undan mektup yanıtı ile toplam 122 hastadan bilgi edinildi, ikisinin

Tablo 1. 173 koroner kalp hastasının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

	Erkek		Kadın	
	Kesin KKH	Şüpheli KKH	Kesin KKH	Şüpheli KKH
Toplam hasta sayısı	59	31	45	38
20-29 yaş grubu	0	1	0	2
30-39 yaş grubu	3	7	4	4
40-49 yaş grubu	8	3	2	4
50-59 yaş grubu	18	4	17	6
60-59 yaş grubu	29	12	15	17
> 70 yaş grubu	1	4	7	5

Tablo 2. İzlenmiş 124 ve izlenmemiş 49 olmak üzere, 173 koroner kalp hastasının takip dönemi başındaki temel demografik, klinik ve risk etmenlerinin kıyaslanması

	İzlenmiş		İzlenmemiş		p<
	KKH	%	KKH	%	
Ortalama yaş (±SD)	56.7 ± 11.8		58.7 ± 11.7		0.12
Kesin KKH	78 ± 63		26 ± 53		0.12
Şüpheli KKH	46 ± 37		23 ± 47		AD
iskemik EKG (*) olanlar	37 ± 30		17 ± 35		AD
Geçirilmiş m.infarktüsü	26 ± 21		6 ± 12		AD
Atriyum fibrilasyonu	5 ± 4		3 ± 6		AD
Kalp yetersizliği	4 ± 3		2 ± 4		AD
Hipertansiyonlu	60 ± 48		20 ± 41		AD
Sigara içen	65 ± 52		17 ± 35		0.05
Hiperkolesterolemi (>240mg/dl)	22 ± 18		6 ± 12		AD
Hipertrigliseridemi (>200mg/dl)	20 ± 16		8 ± 16		AD
Diyabetliler	8 ± 6		5 ± 10		AD
Obez hastalar	28 ± 23		11 ± 22		AD

* Minnesota kodu 1.1-3.4.1-2.5.1-2.7.1

ise öldüğü zarf üzerindeki şerhten anlaşıldı. Yirmidört erkek ve 25 kadın hastanın, diğer bir tanımla 25 kesin ve 24 şüpheli koroner hastasının oluşturduğu toplam 49 kişiden (%28) bilgi alınamadı.

Yüzyirmidört koroner hasta **toplam 410 hasta-yılı (ortalama 39 ay 20 gün±5.2 ay) süresince izlendi.**

İzlenen ve izlenemeyen hastaların demografik ve klinik nitelikleri ile risk etmenleri Tablo 2'de sunulmuştur. Görüldüğü gibi, takibi yapılamamış hastalar 59 yaş ile diğerlerinden 2.2 yıl daha yaşlı idiyse de, bu fark anlamlı değildi.

İzlenemeyen bireylerin içinde kesin KKH, anlamlı düzeye erişmemekle beraber, daha seyrek ve de sigara içenlerin oranı daha düşüktü. İncelenen diğer klinik durumlar, EKG parametreleri ve risk etmenleri ile anlamlı fark göstermemekteydi. Ayrıca,

Tablo 3. Ölen hastalar ve izleme başlangıcındaki durumları

	Erkek	Kadın
Toplam ölen	6	5
Kesin KKH	3/46=6.5	5/32=15.6
Şüpheli KKH	3/20=15	0/26=0
Başlangıç yaşı (ort.)	61.67	65.6
Kalp yetersizliği	0/0	1/6
İskemik EKG	2/33	1/28
Geçirilmiş m.infarktüsü	1/20	0/6
Sigara içen	4/69	0/13
Hipertansiyonlu	3/34	3/46

izlenmemiş kadınlarda, diyabetli oranı anlamlı biçimde daha düşüktü. Böylece, izlenmemiş hastaların, ölüm ve yeni koroner veya kardiyovasküler olaylara daha yüksek risk gösteren bir grubu temsil etmediği ileri sürebilir.

Ölüm: Bu dönemde toplam 11 kişinin hayatını kaybettiği (%8.9) öğrenildi. Tablo 3'de görüldüğü gibi, erkeklerle (%9.2) kadınlar (%8.5) arasında ölüm oranı anlamlı farklılık sergilemedi. Kesin KKH olarak nitelenen 78 kişiden 8'i (%10.3), şüpheli KKH olarak nitelenen 46 kişiden üçü (%6.5) öldü. Ölenler ortalama 63.5 yaşıyla, hayatta kalanlardan (56.0) 7.5 yıl daha yaşlı bir gruptu. Ölüm nedeni beş hastada bilinmezken, 6 hastanın kardiyak nedenle öldüğü anlaşıldı. Bunların üçünde fatal olay ani ölüm biçimindeydi.

Miyokard infarktüsü delili, ikisi kadın, üç hastada (%2.4) gözlemlendi (Tablo 3); bunların birinde anterolateral, diğerinde subendokardiyal infarktla bağdaşan anamnez ve EKG bulguları olup ikisi de daha sonra koroner bypass'a tabi tutulmuşlardı. Üçüncüsünün ise, eşinden izlemenin 12nci ayında evinde kalp krizinden ani biçimde (bir saatten az bir sürede) öldüğü öğrenildi.

Unstable angina tanımı, indeks yaşı 63 olan kesin KKH kadında (%0.8) düşünüldü. 5.3 koduyla bağdaşan yeni T değişikliği eşlik etti.

Yeni miyokard iskemisi bir hastada kaydedildi.

Koroner bypass ameliyatına bu dönemde hastalardan beşi (%4) tabi tutulmuştu; bunların ikisi kadın olmak üzere, dördü kesin KK hastasıydı, şüpheli koroner hastası sayılan bir erkek ise, ameliyatı müteakiben felçle vefat etmişti. Bu beş hastanın or-

Tablo 4. 124 koroner hastasının takibinde gelişen ölüm, kardiyovasküler olaylar ve bunların yıllık oranı

	Sayı	%	Yıllık yüzdesi
Ölüm	11	8.9	2.7
Yeni miyokard infarktüsü	3	2.4	0.7
Unstable angina	1	0.8	0.2
Yeni miyokard iskemisi	1	0.8	0.2
Koroner bypass ameliyatı	5	4.0	1.2
Toplam yeni kardiyovasküler olay	8	6.5	2.0
Ölüm ve yeni kardiyovasküler olay	17	13.7	4.1

Tablo 5. İzlenen 124 hastadaki bazı klinik ve elektrokardiyografik değişimler

	Hasta sayısı	%
Atriyal fibrilasyon	2	1.6
Yeni hafif repolarizasyon bozukluğu (Mn 5.3)	2	1.6
Anginada artma	4	3.2
Atipik anginanın tipikleşmesi	2	1.6
Kalp yetersizliği gelişenler	6	4.8
KKH tanısında revizyon	11	8.9

talama indeks yaşları 54.4 olup ameliyatı taramadan ortalama 19 ay sonra geçirmişlerdi. Hastalardan ikisi yeni Mİ geçirmeleri nedeniyle, üçü ise, kronik KKH esnasında ameliyat edilmişlerdi.

Toplam yeni kardiyovasküler olay böylece 8 hastada (%6.5) oluştu; bunların beşi spontan olay (ve/veya cerrahi), üçü ise tek başına koroner bypasstan ibaretti (Tablo 4). Bu 8 hastanın ikisi bilahare öldüğü için, toplam **ölüm veya yeni kardiyovasküler olay** 17 kişide (izlenenlerin %13.7'sinde) gelişti. Yüz hasta başına yılda toplam 1.2 yeni koroner olay, 2.0 toplam yeni kardiyovasküler olay, 2.7 ölüm, 4.2 ölüm veya yeni kardiyovasküler olay bulundu.

Prognozda anlam taşıyabilecek diğer unsurlar

Tablo 5'te özetlenen durumlar arasında kalp yetersizliği 6 hastada, atriyum fibrilasyonu 2 hastada, Minnesota 5.3 koduyla bağdaşan yeni hafif repolarizasyon kusuru iki hastada gözlemlendi. Dört hastada angina eşliğinde düşme kaydedildi, 2 hastada ise 1990 taramasında atipik olarak nitelenmiş angina, tipik vasfa bürünmüştü. Kalp yetersizliğine iki erkek ile dört kadında rastlandı; birer kadın ve erkekte ölümle sonuçlanmıştı. Kalp yetersizliği tablosu tanısına, hastaların anket formuna cevapta nefes darlığı, ayaklarda şişlik ve digital kullanım tarifine ve,

ya hastanede yatışına ya da tedavi eden hekimin bu tanıyı bildirmesine dayanarak varıldı.

Büyük çoğunluğu ilk taramada şüpheli koroner kalp hastası kapsamına alınmış hastalardan oluşan 11 kişi, yeni anamnez ve EKG'ya göre KKH ihtimali yeni değerlendirmede çok düşük görününce, müteakip izleme dönemleri için KKH kapsamından çıkarıldı. Bunların yedisinde yapılan çift Master testi negatif idi; dördünde ise istirahatteki EKG'nın normal oluşu, anamnezin yeni ve ayrıntılı değerlendirilmesini desteklemekteydi. Anılan grupta eski taramada 10 kişi şüpheli koroner kalp hastası, bir kişi ise kesin KKH sınıfına dahil edilmişti.

TARTIŞMA

Eldeki izleme çalışmasının ana bulgusu, koroner kalp hastası erişkinlerimizde yılda %2.7 ölüm kaydedilmesiydi. Bu gözlemi geniş sayıda koroner hastasının takibinden elde edilen literatür verileriyle karşılaştırmakta yarar var. İskandinav Simvastatin Sürvi Çalışması (3), her grupta 2220'yi aşan hastanın ortalama 5.4 yıl takibinde plasebo grubunda yılda %2.1, lipid düşürücü ilaç uygulanan grupta yılda %1.5 ölüm kaydedildiğini bildirdi. Gerçi büyük çoğunluğu infarkt geçirmiş ve ortalama yaşı 60 olan bir seri idiyse de, 70 yaşının üstündeki kişilerin ve özellikle kalp yetersizlikli vakaların bu çalışmaya alınmamış oluşu, yıllık mortalitenin biraz düşük olmasına sürüklemiştir.

Koroner bypass cerrahisinin ömür beklentisine etkisini metaanalizle değerlendiren (National Institutes of Health'den) Yusuf ve ark.'nın makalesinde (4), tıbbi tedavi ile cerrahi tedavi arasında randomizasyon uygulanan ve uzun süreli takibi bulunan çalışmalar birleştirildi. Her iki grupta 1320'şer sayı üzerinde hastanın 10 yıl süreli izlenmesinde, ortalama yıllık mortalite tıbbi tedavi grubunda %3.05 (cerrahi grubunda yılda %2.64) olarak bildirildi. Bu çalışmalara 15-20 yıl önce başlanmıştı ve günümüzün bazı ilaçları daha az kullanılmaktaydı, ama ortanca yaş 51 olduğu için, kendi örneklemimizden daha genç bir gruptu. Bu iki izlemeden çıkan sonuç, halen tıbbi tedaviye tabi tutulan koroner kalp hastalarında ortalama yıllık mortalitenin %2.5 ile %4 arasında beklenmesidir, ki elde ettiğimiz %2.7'lik oran, bu sınırlar içindedir.

Bulgularımızı karşılaştıracığımız bir diğer çalışma Framingham takibidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Framingham çalışması verilerine (5) dayanarak düzenlediği koroner risk şemasına (6) göre, 56 yaşındaki koroner hastalardan yarısı sigara içen, ortalama sistolik basıncı 139 mmHg, kanda kolesterolü 189 mg/dl olan bir erkeğin on-yıllık koroner olay riski %20 ile %40 arasındadır. Aynı yaşta sigara içmeyen, ortalama sistolik basıncı 156 mmHg, kanda kolesterolü 202 mg/dl olan bir kadın hastanın koroner olay riski keza %20-40 dilimindedir.

Koroner hasta kohortumuza uyan bu niteliklere sahip kişilerin 40 aylık dönemdeki (ölüm dahil) koroner olay riskinin, böylece %10 (%7-13) olduğu hesaplanabilir. İzlememizde en az 6 koroner kökenli ölüm, iki nonfatal miyokard infarktüsü, birer unstable angina ve yeni miyokard iskemisi vakasını içeren toplam 10 yeni koroner olay kaydedildi. Bu gözlem, Framingham çalışmasından beklenen koroner olay sayısına yakinen uymaktadır.

İzlemeden çıkan hastaların, izlenen hasta grubuna göre daha yüksek riskli bir grubu temsil etmemesi gerçeği de, bulduğumuz yıllık ölüm oranına nisbi güven vermektedir.

1990 Ağustosuna ile 1993 sonu arasında geçen 40 ayda ülkemizde mevcut yaklaşık 1.1 milyon koroner kalp hastasına 19.500 koroner bypass ameliyatı ve 8.900 koroner anjiyoplasti uygulanmıştı (7-9'den hesaplanarak). Bu sayılar izlenen 124 hastamıza orantılanırsa, aynı izleme döneminde 2 ile 3 bypass ile 1 anjiyoplasti yapılmış olması beklenirdi. Fiili olarak 5 koroner bypass ile sıfır anjiyoplasti uygulamasına rastlanması, eldeki örneklemin Türk koroner kalp hastasını temsil ettiğine ilişkin bir göstergedir.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Şenocak MŞ, Avcı GŞ, Örnek E: Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. *Int J Cardiol* 1993; 39:23-31
2. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ: Cardiovascular Survey Methods. 2nd ed. N, Geneva, WHO 1982; 124-127
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9

4. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al: Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet 1994; 344:563-70
5. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB: An update coronary risk profile: a statement for health professionals. Circulation 1991; 83:356-62
6. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Re-

- commendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15:1330-1331
7. Onat A: Türkiye'de kardiyak girişimler: 1991 sayısal durumu. Türk Kardiyol Dern Arş 1993; 21:10
8. Bayazit K: Türkiye'de koroner arter cerrahisinin niceliği. Türk Kardiyol Dern Arş 1993; 21:382-5
9. Payzın S, Altıntaş A, Can L, ve ark: Türkiye'de invazif kardiyoloji. Türk Kardiyol Dern Arş 1995; 23:56-60

BOEHRINGER INGELHEIM

KARDİYOLOJİ ARAŞTIRMA BURSUSU

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş., Türk Kardiyoloji Derneği ile işbirliği içerisinde, her yıl bir kişiye 30.000 DM tutarında bir "**Araştırma Bursu**" verecektir.

Kardiyoloji dalındaki bu araştırma, yurtdışında, araştırmacının belirleyeceği ve Burs Komitesi tarafından onaylanan bir merkezde ya da üniversitede yürütülecektir. Burs süresinin en az 1 ayı Boehringer Ingelheim Araştırma Laboratuvarlarında geçirilecektir.

Başvurular **30 Nisan 1995** tarihine kadar yapılmalıdır.

İlgilenen adayların, detaylı bilgi ve başvuru için, yukarıda belirtilen tarihe kadar, **Türk Kardiyoloji Derneği**'ne başvurmaları rica olunur.