

Türk Koroner Hastalarında Risk Faktörleri Sıklığı, Kümelenmesi ve Bunların Yol Açtığı Nisbi Risk

Prof. Dr. Altan ONAT ve Prof. Dr. Mustafa Ş. ŞENOCAK

İÜ.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Türk Kardiyoloji Derneği

ÖZET

Yirmi yaş ve üzerindeki 3689 Türk'ü içeren bir kesitsel, nüfusa dayalı taramada, 101 erkek ve kadında kesin koroner kalp hastalığı (KKH), 72 kişide de şüpheli KKH teşhis edilmişti. Araştırılan risk faktörlerinin anılan hastalardaki prevalansı ile bu faktörlerin kümelenmeleri ve hastalığa yönelik ihtimal oranı ('odds ratio') incelendi.

Hastaların % 13'ü hariç hepsinde en az bir risk etkeni, % 46'sında da birden fazla risk faktörü vardı. Hipertansiyon 72 hastada, hiperkolesterolemi (≥ 240 mg/dl) 25 hastada bulundu, ve 86 erkekle kadın ya sigara içmekteydi ya da geçmişte sigara içip bırakmıştı. Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 95 mmHg veya tanısının ilaçla normalleşmesi olarak tanımlanan hipertansiyon, bu örnekte her iki cinsiyette en önemli risk faktörünü oluşturdu. Yaş-düzeltilmeli topyekün ihtimal oranı 2.86 idi; ve bunu 2.02 ile hipertrigliseridemi izledi. Genel HDL-kolesterol düzeyi düşük varsayılan halkımızda, kanda yüksek trigliseridlerin genelde tahmin edilenden daha önem taşıdığı inancındayız. ≥ 30 kg/m²'lik beden kitle indeksi ile tanımlanan obesite, yalnız kadınlarda (1.76'lık ihtimal oranına sahip) bir risk faktörüyüdü. Kadınlarda ilave anlamlı etkenler 20-59 yaş grubunda hiperkolesterolemi ve diyabet, 30-59 yaş grubunda da sigara içimi idi. Erkeklerde KKH için sigara 30 yaş ve üzerindekiilerde sınırda anlam kazanırken, hiperkolesterolemi anlamlı bir etken olarak ortaya çıkmadı.

Anahtar kelimeler: Koroner kalp hastalığı, nisbi risk, risk faktörleri, Türk halkı

Koroner kalp (KK) hastalarının çoğunun, barındırdıkları risk faktörleri ile açıklanabileceği günümüzde kabul gören bir görüştür. Ancak, Türk halkında meydana gelen KK hastalığında hangi risk faktörlerinin ağırlık kazandığını güvenilir verilere dayanarak ciddi biçimde inceleyen çalışmalar yoktur. Bu eksikliği kısmen gidermek amacıyla, Türk Kardiyoloji

Derneği'nin öncülüğünde yapılmış TEKHARF Çalışması verileri ele alınarak, kesin ya da muhtemel olarak teşhis edilmiş KK hastalarında incelenen başlıca risk faktörlerinin sıklığı, birbirleriyle kümelenmeleri ve bu etkenlerin yarattığı risk oranlarını saptamak eldeki çalışmada amaçlanmaktadır.

KİŞİLER ve YÖNTEM

1990 yılı yazında yürütülen TEKHARF Çalışması'nın KK hastalığına ilişkin bulguları (1), serum kolesterol ile trigliserid düzeyleri (2), hipertansiyon ve sigara içimi verileri (3), diyabet ile obesitenin (4) cinsiyet ve yaş gruplarına dağılımı daha önce yayınlanmıştı. Bu verilerden yararlanarak KK hastalığı veya şüphesi bulunan kişiler dışındaki örnek popülasyonun cinsiyet ve yaş gruplarına dağılımı hesaplandı.

KK hastalığı kesin tanısı konan 102 birey ile şüphesi bulunan 71 kişiye ilişkin tüm veriler bilgisayara Quattro Pro programında yeniden titizlikle yedirildi ve bu fertlerdeki risk faktörlerinin sıklığı, diğer risk etkenleriyle birlikte bulunuşu kaydedildi. Genel örneklemden, belirli yaş gruplarında risk faktörlerinden birini barındıran kişi sayısı düşülerek KK hastalığı veya şüphesi bulunmayan popülasyondaki risk faktörlü kişi sayısı ortaya çıkarıldı (Tablo 1).

Risk faktörleri arasında trigliserid düzeyi ile kan basıncının özellikleri nedeniyle şu şekilde davranıldı: Serum trigliserid seviyesi yalnız kanı aç karnına alınan kişilerde tayin edildiği için, genel örneklemin % 65'inde belirlenmişti. Dağılımına ve ≥ 200 mg/dl düzeyine sahip birey sayısına Tablo 2'de yer verilmektedir.

Hipertansiyonlu kişilerde KK hastalığı riskini belirlemek için, "sağlıklı" popülasyon grubundan hipertansif kalp hastalığı tanısı tarafımızdan konmuş olan 77 kişi de çıkarıldı. Kalan 1750 erkek ile 1686 kadındaki yaş grubu dağılımı ile hipertansiyonlu birey sayısı Tablo 3'de özetlendi.

Risk etkenlerinin hastalık konusunda nedenselliğinin denetimi için, kesitsel bir çalışma olması sebebiyle, ihtimal oranı ('odds ratio') değerinden yararlanıldı. Her olası

Türk Koroner Hastalarında Risk Faktörleri Sıklığı, Kümelenmesi ve Bunların Yol Açtığı Nisbi Risk

Prof. Dr. Altan ONAT ve Prof. Dr. Mustafa Ş. ŞENOCAK

İÜ.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Türk Kardiyoloji Derneği

ÖZET

Yirmi yaş ve üzerindeki 3689 Türk'ü içeren bir kesitsel, nüfusa dayalı taramada, 101 erkek ve kadında kesin koroner kalp hastalığı (KKH), 72 kişide de şüpheli KKH teşhis edilmişti. Araştırılan risk faktörlerinin anılan hastalardaki prevalansı ile bu faktörlerin kümelenmeleri ve hastalığa yönelik ihtimal oranı ('odds ratio') incelendi.

Hastaların % 13'ü hariç hepsinde en az bir risk etkeni, % 46'sında da birden fazla risk faktörü vardı. Hipertansiyon 72 hastada, hiperkolesterolemi (≥ 240 mg/dl) 25 hastada bulundu, ve 86 erkekle kadın ya sigara içmekteydi ya da geçmişte sigara içip bırakmıştı. Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 95 mmHg veya tanısının ilaçla normalleşmesi olarak tanımlanan hipertansiyon, bu örnekte her iki cinsiyette en önemli risk faktörünü oluşturdu. Yaş-düzeltilmeli topyekün ihtimal oranı 2.86 idi; ve bunu 2.02 ile hipertrigliseridemi izledi. Genel HDL-kolesterol düzeyi düşük varsayılan halkımızda, kanda yüksek trigliseridlerin genelde tahmin edilenden daha önem taşıdığı inancındayız. ≥ 30 kg/m²'lik beden kitle indeksi ile tanımlanan obezite, yalnız kadınlarda (1.76'lık ihtimal oranına sahip) bir risk faktörüyüdü. Kadınlarda ilave anlamlı etkenler 20-59 yaş grubunda hiperkolesterolemi ve diyabet, 30-59 yaş grubunda da sigara içimi idi. Erkeklerde KKH için sigara 30 yaş ve üzerindekiilerde sınırda anlam kazanırken, hiperkolesterolemi anlamlı bir etken olarak ortaya çıkmadı.

Anahtar kelimeler: Koroner kalp hastalığı, nisbi risk, risk faktörleri, Türk halkı

Koroner kalp (KK) hastalarının çoğunun, barındırdıkları risk faktörleri ile açıklanabileceği günümüzde kabul gören bir görüştür. Ancak, Türk halkında meydana gelen KK hastalığında hangi risk faktörlerinin ağırlık kazandığını güvenilir verilere dayanarak ciddi biçimde inceleyen çalışmalar yoktur. Bu eksikliği kısmen gidermek amacıyla, Türk Kardiyoloji

Derneği'nin öncülüğünde yapılmış TEKHARF Çalışması verileri ele alınarak, kesin ya da muhtemel olarak teşhis edilmiş KK hastalarında incelenen başlıca risk faktörlerinin sıklığı, birbirleriyle kümelenmeleri ve bu etkenlerin yarattığı risk oranlarını saptamak eldeki çalışmada amaçlanmaktadır.

KİŞİLER ve YÖNTEM

1990 yılı yazında yürütülen TEKHARF Çalışması'nın KK hastalığına ilişkin bulguları (1), serum kolesterol ile trigliserid düzeyleri (2), hipertansiyon ve sigara içimi verileri (3), diyabet ile obesitenin (4) cinsiyet ve yaş gruplarına dağılımı daha önce yayınlanmıştı. Bu verilerden yararlanarak KK hastalığı veya şüphesi bulunan kişiler dışındaki örnek popülasyonun cinsiyet ve yaş gruplarına dağılımı hesaplandı.

KK hastalığı kesin tanısı konan 102 birey ile şüphesi bulunan 71 kişiye ilişkin tüm veriler bilgisayara Quattro Pro programında yeniden titizlikle yedirildi ve bu fertlerdeki risk faktörlerinin sıklığı, diğer risk etkenleriyle birlikte bulunuşu kaydedildi. Genel örneklemden, belirli yaş gruplarında risk faktörlerinden birini barındıran kişi sayısı düşülerek KK hastalığı veya şüphesi bulunmayan popülasyondaki risk faktörlü kişi sayısı ortaya çıkarıldı (Tablo 1).

Risk faktörleri arasında trigliserid düzeyi ile kan basıncının özellikleri nedeniyle şu şekilde davranıldı: Serum trigliserid seviyesi yalnız kanı aç karnına alınan kişilerde tayin edildiği için, genel örneklemin % 65'inde belirlenmişti. Dağılımına ve ≥ 200 mg/dl düzeyine sahip birey sayısına Tablo 2'de yer verilmektedir.

Hipertansiyonlu kişilerde KK hastalığı riskini belirlemek için, "sağlıklı" popülasyon grubundan hipertansif kalp hastalığı tanısı tarafımızdan konmuş olan 77 kişi de çıkarıldı. Kalan 1750 erkek ile 1686 kadındaki yaş grubu dağılımı ile hipertansiyonlu birey sayısı Tablo 3'de özetlendi.

Risk etkenlerinin hastalık konusunda nedenselliğinin denetimi için, kesitsel bir çalışma olması sebebiyle, ihtimal oranı ('odds ratio') değerinden yararlanıldı. Her olası

Tablo 1. Koroner kalp hastalığı veya şüphesi bulunmayan popülasyonda cinsiyet ve yaş dağılımı ve bunlarda bazı risk faktörlerini barındıranlar sayısı

	"Sağlıklı" popülasyon		Hiperkolesterol.		Sigara		Obesite		Diyabet	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
20-29 yaş	600	582	10	12	429	162	16	39	0	0
30-39 yaş	414	403	20	14	308	109	36	77	4	5
40-49 yaş	285	283	32	27	221	54	41	117	14	16
50-59 yaş	235	228	28	36	173	11	43	90	12	16
60-69 yaş	166	168	14	30	118	14	20	58	11	19
70 ve üstü	77	72	5	5	51	8	6	17	5	11
Toplam	1777	1736	109	124	1300	358	162	398	46	67

Tablo 2. Koroner kalp hastalığı veya şüphesi bulunmayıp kanda trigliseridi belirlenmiş popülasyonda cinsiyet ve yaş dağılımı ile yüksek trigliserid düzeyine sahip katılımcı ve koroner hasta sayısı

	"sağlıklı" Hipertriglis.		KKH Hipertriglis.		Erk.	Kad.
	Erk.	Kad.	Erk.	Kad.		
20-29 yaş	315	371	19	12	1	
30-39 yaş	261	267	48	18	1	2
40-49 yaş	193	223	43	26	1	1
50-59 yaş	157	173	29	21	4	4
60-69 yaş	119	117	17	25	6	5
70 ve üstü	54	44	4	7	1	2
Toplam	1099	1195	160	109	14	14

Tablo 3. Koroner veya hipertansif kalp hastalığı veya şüphesi bulunmayan popülasyonda cinsiyet ve yaş dağılımı ile hipertansiyonlu katılımcı sayısı ve koroner hastalardaki hipertansiyonlu sayısı

	"sağlıklı" Hipertansiyonlu		KKH Hipertansiyonlu		Erk.	Kad.
	Erk.	Kad.	Erk.	Kad.		
20-29 yaş	600	582	4	9	0	0
30-39 yaş	412	400	12	23	3	3
40-49 yaş	283	281	32	39	3	3
50-59 yaş	226	217	48	64	10	13
60-69 yaş	159	147	35	49	16	14
70 ve üstü	70	59	14	26	1	6
Toplam	1750	1686	145	210	33	39

risk etkeni (hipertansiyon, obesite, diyabet vs.) için, cinsiyet ve 6 yaş grubuna göre katmanlama (stratifikasyon) yapılarak (12 katman) çözümlenmeye gidildi. Bu yöntemle aynı zamanda ikincil etkenlere (cins ve yaşa) bağlı değişimlerin gözlemlenmesi imkanı sağlanmaktadır.

Her katmanın ihtimal oranıtısı değerlerinden sonra, Woolf yöntemi ile toplama ilişkin risk faktörü- koroner kalp hastalığı bağlantısını belirleyecek olan nihai ihtimal oranıtısı hesaplandı. Tüm ihtimal oranıtılarının istatistik

Tablo 4. Koroner kalp hastalığı veya şüphesi bulunan fertlerde cinsiyet ve yaş dağılımı

	Kesin KKH		Şüpheli KKH	
	Erk.	Kad.	Erk.	Kad.
Toplam	57	45	33	38
20-29 yaş			1	2
30-39 yaş	3	4	7	4
40-49 yaş	8	2	3	4
50-59 yaş	18	18	5	6
60-69 yaş	27	14	13	17
70 ve üstü	1	7	4	5

geçerliliği Mantel-Haenszel ki kare yöntemiyle (serbestlik derecesi 1) denetlendi (5). Risk etkeninin geçerli olduğu durumlar için, katman ihtimal oranıtı değerleri arasındaki uyum (serbestlik derecesi = katman sayısı -1) Woolf testi ile denetlendi (5). Böylece genelde geçerli bulunan, ancak yaş ve/veya cinsiyet açısından katmanlar arasında fark gösteren etkenler için başka değerlendirmeler yapma imkanı da bulundu.

Taranan örneklemin "sağlıklı" grubunda cinsiyet ve yaşa göre düzeltilmeli risk parametresi ortalama değerleri şu tarzda hesaplandı: Tablo 4'de yer alan kesin ve şüpheli hasta arasında her yaş grubundaki erkek (veya kadın) adedinin toplam erkek (veya kadın) sayısına oranı, o yaş grubu için daha önce yayınladığımız (2-4) cinsiyete-özümlü ortalama değer ile çarpımlarının toplanması suretiyle cinsiyete-özümlü yaş-düzeltilmeli ortalama değer elde edildi.

Risk faktörlerinin rolünü belirlemek için, faktörü barındıran kişideki (bireysel) etyolojik fraksiyon (EF_e) ve toplumun bütünü için geçerli olan (toplumsal) etyolojik fraksiyon (EF_t) nicelikleri (5) hesaplandı. Taramaya ilişkin geçmiş yayınlarda genel örnek popülasyonda sigara içimini terkedenlerin sayısı bildirilmemişti. Bu rakamlar bilgisayardaki veritabanından alındı: 20-29 yaş grubundan itibaren gittikçe ilerleyen her yaş grubunda erkeklerde 27, 33, 55, 67 ve 27 birey (toplam 262, genel örneklemin % 14'ü, sigara içenlerin % 19.1'i), kadınlarda 8, 7, 5, 8, 7 ve 3 kişi (toplam 38, genel örneklemin % 2.1'i, sigara içenlerin % 10.2'si) sigara içmeyi bırakmıştı.

Risk faktörlerinden sigara içimi konusunda, halen sigara içmekte olanlarla geçmişte kısa veya uzun bir süre içip bırakmış olanlar- bazı diğer çalışmalardakine (6) benzer biçimde- birarada tutulup hepsi risk faktörlü sayıldı. Çünkü, bilindiği gibi, birçok koroner hastası hastalanınca sigara içmeyi terketmektedir. Nitekim taramamızda saptanan KK hastalarından sigara içen ve içmiş fertler arasında % 44'ü sigarayı bırakmış bulunuyordu.

Ele alınan diğer risk faktörlerinin tamamında aşağıdaki kriterler uygulandı: Plazma total kolesterol değeri ≥ 240 mg/dl, açlık plazma trigliserid düzeyi ≥ 200 mg/dl, beden kitle indeksi gerek erkek, gerek kadında ≥ 30.0 kg/m², sistolik kan basıncı ≥ 160 ya da diyastolik basıncı ≥ 95 mmHg bulunan ya da muayene sırasında normotensif olmakla beraber anamnezinde hipertansiyonlu olduğu ve ilaçla tedavi gördükleri öğrenilenler; açlık kan şekeri > 130 mg/dl veya 1.5 ila 2.5 saatlik postprandiyal dönemde alınan kan şekeri > 170 mg/dl bulunan ya da diyabetli olduğu kendilerine daha önce hekim tarafından bildirilmiş olanlar.

BULGULAR

Taranan 3689 kişi içinde toplam 102 kişide koroner kalp hastalığı (KKH), 71 kişide de KKH şüphesi bulunmuştu. Bu iki hasta grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Kesin ve şüpheli hastaları karakterize eden yaş, kanda kolesterol, trigliserid (yalnız belirlenenlerde) konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, beden kitle indeksi, kanda açlık şekeri (yalnız belirlenenlerde) gibi parametrelerin ortalama değerleri Tablo 5'de sunulmaktadır. Hasta yaşları ile uyumlu bir dağılım varsayımı halinde, "sağlıklı" popülasyondaki parametrelere ilişkin ortalama değerler de aynı tabloda yer almaktadır.

Şüpheli KK hastalarına kıyasla, kesin KK hastaları yalnız 2.5 yıl yaşlıydı. Gerçi serum kolesterol orta-

lama değeri erkeklerde 15.1 mg/dl, kadınlarda 7.1 mg/dl daha yüksek ($p>0.10$) bulunduğu gibi, erkeklerde sistolik kan basıncı 8.1 mmHg, kadınlarda beden kitle indeksi 1.8 kg/m², diyastolik kan basıncı da 3.1 mmHg daha yüksekti ($p>0.3$) ancak farklar istatistiksel anlam taşıymıyordu. Karşılaştırmada kesin hasta grubunda erkeklerde açlık kan şekeri 7.8 mg/dl daha yüksek, kadınlarda trigliseridler 38.7 mg/dl daha düşük bulundu.

Hasta ve şüpheli hastaların cinsiyet ve yaş dağılımına uyarlanmış bir "sağlıklı" örneklemde tahmin edilen bazı risk parametrelerine ilişkin ortalama değerlere de Tablo 5'de yer verilmiştir. KK hastası ve "sağlıklı" gruplar arasında ortalama değer açısından kadınlarda istatistiki anlam taşıyan fark bulunmazken, erkeklerde yalnız serum trigliseridleri ile kan basıncı, hastalarda anlamlı yüksekti.

Erkek ve kadınlarda çeşitli risk faktörlerinin kesin ve şüpheli KK hastalarındaki sıklıkları Tablo 6'da, iki kategoride ayrı ayrı kümelenmeleri de Tablo 7'de görülmektedir.

Bu çalışmada incelenen altı risk faktörü her KK hastasında ortalama 1.66, şüpheli KK hastasında da 1.43 adet bulundu. Diğer bir açıdan bakılırsa, anılan risk faktörlerine 173 kesin ve muhtemel KK hastasından yalnız 23'ünde (% 13) rastlanmadı, geri kalan büyük çoğunluğunda en az bir minör faktör tesbit edildi. Hastaların yalnız % 8'inde tek minör RF, üçte birinde tek majör RF saptanmışken, yarısına yakın (% 46) bir bölümünde bir veya birden fazla majör RF'nün dahil olduğu multipl etkenler bulundu.

Tek tek ele alınırsa, hasta ve şüpheli hastaların

Tablo 5. Kesin ve şüpheli KK hastalarında ve geri kalan örnekleme bazı parametrelere ait yaş-düzeltilmi ortalama değerler

	Kesin ve şüpheli KKH		Geri kalan örnekleme		KKH vs. "Sağlıklı"	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek p değeri	Kadın
Yaş (yıl)	56.5	55.7	(56.3)	" (57.8)	A D	A D
Serum kolesterol (mg/dl)	188.6±43	202.2±40	183.7±41	196.9±41	A D	A D
Serum trigliseridleri (mg/dl)	158.2±93	156.2±83	137.4±81	135±84	<0.05	A D
Sistolik kan basıncı (mmHg)	138.6±29	145.7±29	131.7±23	142.6±26	<0.001	A D
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	85	85.2	80.7	84.6		
Kanda açlık şekeri (mg/dl)	91.84	92.47	?	?		
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	24.99	28.42	25.17	28.06	A D	A D

A D= anlamlı değil; ?= diyabet prevalansı düşük olduğundan hesaplanmadı, " = yaş grup ortalamalarından elde edilen değer.

Tablo 6. Koroner kalp hastalığı veya şüphesi bulunanlarda cinsiyet ve yaş dağılımı ve risk faktör prevalansı

	Hiperkolesterolemi		Sigara		Obesite		Diyabet	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
20-29 yaş	1	2			1	1		
30-39 yaş	10	8	1	1	8	1		1
40-49 yaş	11	6	2		7	1	4	1
50-59 yaş	23	24	3	8	19	9	3	15
60-69 yaş	40	31	4	4	33	3	1	12
70 ve üstü	5	12		2	4		4	
Toplam	90	83	10	15	72	15	6	37
								6
								9

Tablo 7. Kesin ve şüpheli KKH hastalarında yaş-düzeltilmeli risk faktörleri sıklığı ve kümelenmesi

	Kesin KKH	Şüpheli KKH
	57 E+45K	33E+38K
Risk faktörsüz	14	9
Tek major RF'lu	32	25
Multipl major RF'lu	30	13
Tek major multipl RF'lu	21	16 (2 minör)
Tek minor RF'lu	5	8
Hipertansiyon (HT) 7Ob, 1Tg	14	15 (5Ob, 1 Tg)
HT + Sig (3Ob, 1 Tg)	17	10 (3 Ob)
HT + TC (1Ob, 2 Tg)	5	1
HT + TC + Sig (1Ob)	4	1
HT + Diabet (1 Tg, 2Ob)	3	1 Ob
HT + TC + Diab.	1	
Hiperkolest. (TC) (2Ob, 3 Tg)	4	3 (1 Tg)
TC + Sig	2	2 Ob + Tg
TC + Sig + Diab + Tg	1	
TC + Diab + Tg + Ob	1	
Sigara (Sig) (1 Tg, 2 Ob)	28	17 (2Ob, 3 Tg)
Sig + Diab	3	1
Diabet (Diab)	1	3 (2Ob, 2 Tg)
Obesite (Ob)	3	6
Hipertrigliseridemi (Trg)	1	2

yanısı sigara içiyordu veya içip terketmişti (87 erkek ve kadın); 72'sinde (% 42) hipertansiyon, 25'inde (% 15) hiperkolesterolemi, 43'ünde (dörtte birinde) obesite, 28'inde (% 25) hipertrigliseridemi, 15'inde (% 9) de diyabet mevcuttu.

Sigara içimi bir tarafa bırakıldığında, risk faktörleri arasında sık kombinasyonlar hipertansiyon-kolesterol (12 kişide), hipertansiyon-obesite (15 kişide), kolesterol-trigliserid yüksekliği (11 kişide) idi. Dördünde yalnız sigara riski ilave olunan diyabetli hastalarda, üçünde kolesterol ile trigliserid, beşinde hipertansiyon eşlik ediyordu.

Serum *trigliseridleri* açısından kesin KKH hastası olup ≥ 200 mg/dl düzeyine sahip 17 bireyde serum kolesterol (12 kişide), hipertansiyon (10 kişide) ve diyabet (4 kişide) sıklıkla eşlik eden risk faktörleriydi. Buna karşılık obesitenin hipertrigliseridemiye hastalarda eşlik ettiği iki cinsiyette açık fark sergilemekteydi: 9 erkeğin hiçbiri şişman değilken, 8 kadının 6'sında obesite de kümeleniyordu. Hipertrigliseridemi şüpheli KKH grubunda da benzer prevalansa sahipti, ama birlikteki risk faktörleri daha seyrekti. Bu grupta 6 kadın ile 5 erkekte rastlanan bu risk faktörü, iki kadında tek başına, iki erkekte de yalnız sigara eşliğinde görüldü. Kolesterol yüksekliği iki kişide, diyabet, obesite ve hipertansiyon tek başlarına birer kişide birlikte bulundu. Geri kalan iki obes kadının birinde diyabet, öbüründe hiperkolesterolemi de vardı.

"Tehlikeli" bir kombinasyon sayılan *obesite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyona* (7) 60-65 yaşlarında kesin teşhisli iki kadın hastamızda rastlandı. Ayrıca, bir erkek hastada BKİ'nin 29.4 kg/m^2 olması dışında tablo bütünüyle bir aradaydı. Tanının kuşkulu olduğu bir kadın hastada serum trigliserid düzeyi belirlenmemişken, diğer üç risk faktörü mevcuttu. Kesin teşhisli kadın hastalarımızın ikisinde yalnız trigliserid yüksekliği, ikisinde de yalnız glukoz intoleransı eksikti; şüpheli koroner hastası bir kadında ise, hipertansiyon dışındaki üç faktör mevcuttu.

Böylece, insülin rezistansı ve/veya hiperinsülinizmin altta yattığı düşünülen (7) 4 risk faktör kümelenmesinden en az üçünü barındıranlar, taranan örneklem hastaları içinde erkeklerde % 1 (1:90), kadınlarda % 10 (8:83) sıklığında saptandı. Diğer

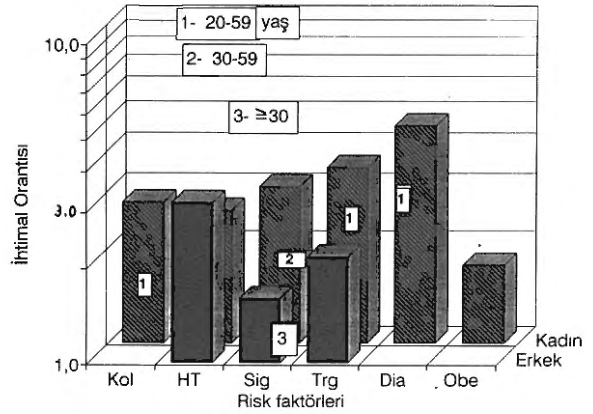
Tablo 8. Kesin ve şüpheli koroner kalp hastası 173 erişkin Türk erkek ve kadında bulunan risk faktörlerinin hastalığa dair yaş-düzeltilmeli ihtimal oranları

	Erkeklerde				Kadında			
	Yaş kesimi	Odds R	Ki ²	P değeri	Yaş kesimi	Odds R	Ki ²	P değeri
Hipertansiyon (≥ 160/95, tedavi)	≥ 20	3.16	19.3	0.00002	≥ 20	2.6	13.67	0.0003
Hiperkolesterolemi (≥ 240 mg/dl)	≥ 20	1.51	0.93	0.33	20-59	2.76	5.59	0.02
Sigara içen / terkeden	≥ 30	1.59	3.5	0.061	30-59	3.07	5.01	0.03
Hipertrigliseridemi (≥ 200 mg/dl)	≥ 20	2.15	4.77	0.03	20-59	3.52	5.75	0.02
Diyabet (130, pp> 170, bilinen)	20-49	5.23	2.6	0.1	20-59	4.74	5.68	0.017
Obesite (K & E ≥ 30 kg/m ²)	≥ 20	0.72	2.02	0.15	≥ 20	1.76	4.94	0.03

bir açıdan bakışla, kesin ve şüpheli KK hastası 15 diyabetlinin neredeyse yarısında (7' sinde) hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve obesiteden en az iki etken eşlik etmekteydi.

"Sağlıklı" örneklemdaki yaş gruplarına özgü risk verilerinden hesaplanan yaş-düzeltilmeli ihtimal oranları ('odds ratio') Tablo 8 ve Şekil 1'de görülmektedir. Toplumumuzda KKH için nisbi riskin hipertansiyonlu erkek ve kadınlarda en yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Sistolik veya diyastolik kan basınçlarından biri yüksek olan ya da antihipertansif tedavi görenlerden, "sağlıklı" bireylere göre, erkekler 3.2, kadınlar 2.6 hastalık odds ratio'suna sahiptiler (Şekil 1). İstatistik analizde ayrıca kadınlarda obesitenin (OR 1.76) tüm erişkin yaşlar için geçerli biçimde, erkeklerde de kanda trigliseridlerin yüksek düzeyde oluşunun (OR 2.15) anlamlı olduğu anlaşılmaktadır.

Erkeklerimizin çok yaygın olarak kullandığı sigaranın 30 yaşın üzerindeki için sınırda anlam taşıdığı ve ilgili ihtimal oranısının 1.59 olduğu bulundu. 30-59 yaşlarındaki kadınlarda sigara içme KKH için anlamlı bir faktör olarak ortaya çıktı; ihtimal oranısı 3'ün üstündeydi. 60 yaşından genç erişkin kadınlarda kanda hem kolesterol yüksekliği, hem trigliserid yüksekliği, hem de diyabet varlığı KKH için anlamlı birer risk faktörüydü; ilk iki etkenle ilgili ihtimal oranısı 3 dolayında, diyabette bu 4.7 bulundu. Diyabet erkeklerde sadece gençler için, o da sınırda anlamlı olmaktan öteye geçmeyen



Şekil 1. Türk koroner hastalarında nisbi risk.

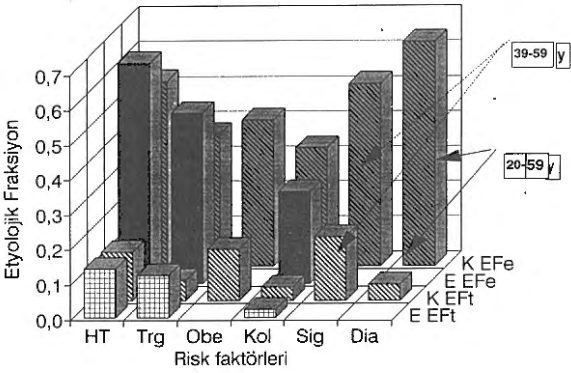
bir görüntüdeydi. Yine genç erkeklerde yüksekçe bir odds ratio (2.5) arzeden hiperkolesterolemi ise, istatistiki değerlendirmede anlamlı düzeye erişmedi (p= 0.18).

Etyolojik fraksiyon olarak değerlendirme

Tüm erişkin örneklem nüfusu için geçerli bir istatistik anlama sahip risk faktörlerinden hipertansiyonun KKH için etyolojik fraksiyon (EFe) erkeklerde 0.626, kadınlarda 0.527 gibi çok yüksek düzeylerde bulundu (Tablo 9). Toplumdaki etyolojik fraksiyon (EFT) ise sırasıyla 0.14 ve 0.136 düzeylerinde olup yine yüksekti. Diğer bir ifade ile, hipertansiyonu bulunan erkek koroner hastalarında, hipertansiyon o

Tablo 9. İncelenen risk faktörlerinin kadın ve erkek örneklemimizde bireysel (EFe) ve toplumsal (EFt) etyolojik rolleri

	Erkek		Kadın	
	EFe	EFt	EFe	EFt
Hipertansiyon	0.626	0.14	0.527	0.136
Hipertrigliseridemi	0.484	0.12	0.376	0.056
Obesite			0.417	0.146
Hiperkolesterolemi	0.26	0.023	0.336	0.038
Sigara içme			0.519	0.18 (30-59 y)
Diyabet			0.638	0.047 (20-59 y)



Şekil 2. Türk koroner hastalarında etyolojik rol.

birey için 5/8 oranında (= 0.626) nedensellik taşır; tüm erişkin Türk erkek hastalarının % 14'ü hipertansiyona bağlıdır.

Hipertrigliseridemi için EFe erkeklerde 0.48, kadınlarda 0.38, EFt ise erkeklerde 0.12 iken, kadınlarda bunun takriben yarısı kadardı (0.056). Yalnız kadınlarda anlam taşıyan obesitenin KKH'lı kadınların % 42 oranında nedenselliği saptandı (Şekil 2). Kadınlarda EFt'nin 0.146 olmasından anlaşılmaktadır ki, koroner hastası kadınlarımızda söz konusu hastalığın % 15 kadarı obesiteye bağlıdır. Hiperkolesterolemi ile ilgili etyolojik fraksiyon değerleri örneklemimizde, öncelikle bu etken prevalansının ülkemizde düşüklüğü yüzünden, toplum açısından düşüktü (Tablo 9). Sigara içen orta yaşlı (30-59) kadınlardaki koroner hastalıkta sigara % 52 oranında, diyabetli genç ve orta yaşlı kadınlarımızdaki koroner hastalıkta da diyabet % 64 nisbette nedensellik arz etmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmadaki bulguları irdelemeden önce, çalışma türü ve ele alınışı ile ilgili iki sınırlama üzerinde durmak yararlıdır.

1) Çalışma, bir süre izlenen kişilerde risk faktörlerine eşlik eden nisbi koroner riskini değerlendirmekte, belli bir andaki kesit çalışmasında hastalıklı ve sağlıklı gruplarda bulunan risk faktörlü kişilerde hastalık ihtimali oranlarını (odds ratio) karşılaştırmaktadır.

2) Odds ratio'ların bulunmasında, örneklem büyüklüğünü geniş tutmak amacıyla, şüpheli KK hastaları kesin hastalarla birlikte ele alınmıştır. Bu tutum bazı etkenlerin bir ölçüde dilüe olmasına yol açmış olabilir. Ancak, anılan ihtimali azaltmak üzere, incelememizde iki hasta grubunda risk faktörleri prevalansı ve terkindeki farkların anlamlı olup olmadığı dikkate alındı.

KK hastası katılımcılarımız ile bunların dışındaki sağlıklı örneklemde yaş düzeltilmesi yapılmış risk faktörlerinin prevalansı dikkate alınırsa, erkeklerde sırasıyla, hipertansiyonda % 37 ve % 18, kolesterol yüksekliğinde % 11 ve % 9, trigliserid yüksekliğinde % 16 ve % 9, obesitede % 7 ve % 13, diyabette % 7 ve % 5, sigara içiminde de % 80 ve % 73 idi. Bu prevalanslar PROCAM Çalışmasındaki⁽⁸⁾ verilerle karşılaştırılırsa, aynı yaşlara uyumlu, 40-65 yaşındaki Alman erkeklerinde KKH bulunmayan grupta beden kitle indeksi, diyabet ve sigara içimi alanlarında benzerdi. Halbuki hipertansiyon bakımından yarıya yakın azdı; hiperlipidemi açısından bizde Alman erkeklerin prevalansının yarısından azdı.

Çalışmamızdan çıkan bir sonuç, toplumumuzda koroner hastalık için en önemli etkenin gerek erkek, gerek kadında hipertansiyon olduğudur. Odds ratio'su (ihtimal oranı) 3'e yakındır. Kan basıncında yüksekliğin KKH için kudretli bir etken olduğu öteden beri bilinip, Framingham Çalışmasında, tansiyonu sınırda olarak sınıflanan kişilerin kalp-damar morbidite ve mortalite riskinin iki kata vardığı, ve 105 ile 195 mmHg arasındaki basınç farklarında diğer etkenler sabit tutulmak kaydıyla - üç kata ulaştığı⁽⁹⁾ gösterilmiştir.

Peşinen beklenmeyen bir bulgu, plazma trigliserid düzeylerinde yüksekliğin halkımızda anlamlı bir

risk faktörü olduğu yolunda ($p < 0.025$) görünmüyordu. Altmış yaşından genç kadınlar ile tüm erişkin erkekler için geçerli olan bu görüntüyle ilgili odds oranı 2 idi. Hastalarımızda kolesterol yüksekliği, hipertansiyon, obesite ve diyabetin sıklıkla eşlik ettiği hipertrigliseridemi, 28 kişinin sadece 6'sında bu etkenlerle birlikte değildi. Bu gözlem, plazma trigliserid yüksekliğinin, gelişmiş ülkelerdeki gibi, bağımsız bir risk faktörü olmaktan ziyade, bağımlı bir etmeni temsil edebileceğini düşündürmektedir. Verilerimize göre, hiperkolesteroleminin büyük çoğunlukta eşlik etmesi nedeniyle kadınlarımızda bu sözkonusu olabilirse de, Türk erkeklerinde bulgularımız bağımsız bir unsurun bulunduğu ihtimalini desteklemektedir.

Plazma trigliserid düzeyinin, sağlıklı erkeklerle kıyasla, KK hastası erkeklerde anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu PROCAM Çalışmasında gösterilmiştir (8). Prediktif değeri nisbeten düşük kabul edilmekle beraber, bu çalışma trigliserid düzeyini KKH riski için önemli saymıştır. Daha önemlisi, Framingham Çalışmasında (10) hipertrigliseridemi kadınlarda KKH riskinin çok anlamlı bağımsız bir etkeni bulunmuş, HDL-kolesterolü düşük erkeklerde de aynı etken önemli görülmüştür.

AHA başkanı Brown'a göre (11), yeni kanıtlar birçok KK hastalarının şilomikron remnant (bakiye)lerini temizlemede gecikme arzettiğini, bu gecikmenin -LDL-kolesterol düzeyi çoğu kez normal olduğu halde- düşük HDL seviyesiyle eşlik ettiğini göstermiştir. Şilomikron remnant'ları, bilindiği gibi, trigliserid zengin lipoproteinlerin metabolize edilmeleri sırasında oluşurlar. Genel HDL-kolesterol düzeyinin düşüklüğüne ilişkin izlenimin birçok hekimimizce edinilmiş olduğu toplumumuzda, hipertrigliseridemini başta gelen kardiyovasküler riskler arasına girer görünmesi böylece açıklanabilir. Bu gözlemin önemine inanıyor ve ileride serum HDL-kolesterol seviyesinin de belirlendiği yeni bir taramada desteklenmesinin araştırılmasını öneriyoruz.

Erkeklerde sigara içmenin koroner hastalık için etken olduğuna dair ipucu çalışmamızda tartışmalı çıktı: istatistiki anlam yüzde 6.1 düzeyiyle sınırdı idi. Sigaranın infarktsız angina pektoris için riski önemli ölçüde arttırmadığı, Mİ ve ani koroner ölüm

riskini yükselttiği, her tür KKH'da prognozu kötüleştirdiği (12) bilinmektedir. Eldeki incelemede erkeklerin bile çoğunluğunun KKH'nın infarktsız angina pektoris formuna sahip olması, gözlemimiz için bir açıklama sayılabilir. Ayrıca, erkek hastaların % 80'inin, sağlıklı erkeklerin de % 73'ünün sigara kullanmış veya içmekte olması, yani bu etkenin prevalansının genel popülasyonda aşırı yüksek oluşu, etkenin ayrıricılığının ortaya çıkması ihtimalini azaltma eğilimindedir. Orta yaşlı Türk kadınlarında sigaranın risk faktörü olduğuna ilişkin bulgumuz dikkat çekici olup son on yılda A.B.D.'de elde edilen verilerle uyum halindedir.

1980 yılına kadar kadınlarda sigara içiminin KKH ile birlikte gitmediğine inanılırdı (13). Halbuki yakın zamanlarda öldürmeyen Mİ (14) ve öldürücü koroner hastalıkla pozitif bağıntılar hem vaka-kontrol çalışmalarında (15,16), hem de prospektif kohort incelemelerinde (6) gözlenmiştir. 30-55 yaşlarındaki 119, 404 kadın hemşire içeren bir kohortun 6 yıllık izlenmesinin prospektif analizinde, örneğin günde 25'ten fazla sigara içen kadınlarda nisbi riskin öldürmeyen Mİ'de 5.8, angina pektoris'te 2.6 olduğu (15) saptanmıştır.

Buna paralel olarak Beard ve ark. (6) Minnesota eyaletinin Rochester şehri kadın sakinleriyle ilgili bir nüfusa-dayalı vaka-kontrol çalışmasında, orta yaşlı kadınlarda yeni gelişen infarkt ve ani ölüm olayları açısından şu etkenleri kudretli risk faktörü buldular: şöyle ki, düzeltilmiş topyekun ihtimal orantısı (odds ratio) sigara içenlerde 5.1, hipertansiyonlularda 4.8, diyabetlilerde 8.4 olarak gözlemlendi. Anılan orantılar angina açısından daha zayıf ama yine anlamlı bulundu: sırasıyla 2.77, 3.05 ve 6.12.

Obesite, erkeklerde değil, ama 20 yaş üzerindeki tüm Türk kadınları için anlamlı bir risk faktörüdür. İhtimaller orantısının nisbeten düşük (1.76) olmasından, bireyde katkısının hafiften öteye gitmediği öne sürülebilse dahi, kadınlarda şişmanlık prevalansının yüksekliği, ülkemizde toplum sağlığında taşınması gereken önemi vurgulamaktadır. Literatürde obesitenin KKH insidansı ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. U.S. Pooling Project (ABD Havuzlama Projesi)'ndeki 8 kohort çalışması çelişkili bireysel sonuçlar vermişse de, veriler birarada incelenince, hastalık riski ile obesite arasında

pozitif bir ilişki mevcuttu (17). KKH'nı obesitenin öngördüğünü bildiren çalışmalar, genellikle obesitenin standart risk faktörlerinden bağımsız bir etken olmadığını saptamıştır (18). Oysa, Framingham Çalışması son yıllarda, diğer mutad risk faktörlerinden bağımsız şekilde, obezite artmasıyla koroner hastalık riskinin arttığını göstermiştir (19).

7735 orta yaşlı erkeği ortalama 7.5 yıl süresince izlemeyi içeren British Regional Kalp Çalışması (20) verilerine göre, yaş ve sigara içimi için standardize ettikten sonra da, majör KKH olayları beden kitle indeksi yükseldikçe artmaktaydı. Beden kitle indeksi 5 kg/m²'lik farkla ilgili nisbi odds'un 1.43 olduğu (p=0.0004) (hipertansiyonlularda 1.3) bildirildi.

İnsüline bağımsız *diyabet* ise, KKH için prevalansı düşük de olsa, genç ve orta yaşlı kadın (ve sınırda bir ölçüde de genç erkek)'lerde kudretli bir etmen hüviyetinde görünmektedir. Bu da Rochester şehrinin 40-59 yaşlarındaki kadın sakinlerini kapsayıp yukarıda anılan çalışmadaki (6) bulgular paralelindedir: Diyabet yeni gelişen Mİ ve ani ölüm açısından 8.4'lük, angina açısından 6.12'lik bir ihtimal orantısı sergilemişti.

Sonuç olarak, gelişmiş ülkelerdekinden temel fark olarak düşük bir hiperkolesterolemi prevalansına sahip halkımızda, koroner kalp hastalığının nedenelliği dağılımında farklar gözlemek doğaldır. Hipertansiyon ile, taramamızda incelenmemiş olan HDL-kolesterol düzeyinin düşüklüğü ile çok defa birlikte giden obezite ve yüksek trigliserid düzeyinin toplumumuzda daha fazla nisbi önem taşıdığına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, et al: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 19:26, 1991
2. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, et al: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. Türk Kardiyol Dern Arş 19:88, 1991
3. Onat A, Şenocak M, Örnek E, et al: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyol Dern Arş 19:159, 1991

4. Onat A, Örnek E, Şenocak M, et al: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obezite. Türk Kardiyol Dern Arş 19:178, 1991
5. Kleinbaum D, Kupper LL, Morgenstern H: Epidemiologic Research. Lifetime Learning Publications, Belmont, 1982
6. Beard CM, Kottke TE, Annegers JF, Ballard DJ: The Rochester Coronary Heart Disease Project: Effect of cigarette smoking, hypertension, diabetes and steroidal estrogen use on coronary heart disease among 40- to 59-year-old women, 1960 through 1982. Mayo Clin Proc 64:147, 1989
7. Kaplan N: The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Int Med 149:1514, 1989
8. Assmann G, Schulte H: Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In: G Assmann (ed). Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease. München, MMV Medizin Verlag, 1989. p 96
9. Kannel WB: Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. In: Hypertension: Physiopathology and Treatment. J Genest, E Koiw, O Kuchel (eds). New York, McGraw-Hill, 1977. pp 888-910
10. Castelli WP: The triglyceride issue: A view from Framingham. Am Heart J 112:432, 1986
11. Brown WV: Lipoproteins: What, when, and how often to measure. Heart Dis Stroke 1:20, 1992
12. Wilhelmsen L: Smoking as a cardiovascular risk factor. In Symposium on Smoking as a cardiovascular risk factor- New strategies for smoking cessation. XIIth Congr Eur Soc Cardiol, Sept 19, 1991, Stockholm
13. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al: Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Engl J Med 317:1303, 1987
14. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Miller DR, Stolley PD, Shapiro S: Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. JAMA 253:3003, 1985
15. Slone D, Shapiro S, Rosenberg L, et al: Relation of cigarette smoking to myocardial infarction in young women. N Engl J Med 298:1273, 1978
16. Dawber (Framingham) 1980. Willett ve ark. ca (16) site edilmiştir.
17. The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormality to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. J Chron Dis 31:2201, 1978
18. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Health implications of obesity. Ann Intern Med 103 (Suppl pt 2):1073, 1985
19. Hubert HB, Feinleib M, McNamara P, Castelli W: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 67:968, 1983
20. Phillips A, Shaper AG: Relative weight and major ischaemic heart disease events in hypertensive men. Lancet 1:1005, 1989