

TEKHARF Çalışması Orijinal Kohortunun Framingham Risk Fonksiyonuna Göre Değerlendirilmesi: Halkımızın Mutlak Koroner Riskinin Yüksekliğine İlişkin Bir Ek Kanıt

Prof. Dr. Altan ONAT, Ömer UYSAL, Doç. Dr. Gülay HERGENÇ
Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul

ÖZET

TEKHARF 1990 taraması kohortunda Framingham risk fonksiyonuna göre öngörülen ve gözlemlenen KKH olay ve ölümlerinin karşılaştırılması bu çalışmada amaçlandı. Bu maksatla KKH tanısı konulan bireyleri dışlanmış "sağlıklı" arasında 30 ila 74 yaşlarında olup prospektif biçimde 10 yıl süreyle izlenen 1479 katılımcıda, öngörülen koroner risk ile meydana gelen 67 koroner ölüm ve 109 kişide yeni KKH tanısı karşılaştırıldı. Fatal veya fatal olmayan kalp krizini ve stabil angina olasılığını öngörmek üzere hazırlanan Framingham risk skorlamasına uyumlu biçimde, veritabanımızda her katılımcının başlıca risk faktörleri için teker teker puan verildi. Toplam puandan elde edilen bireysel risk yüzdesi hesaplandı. Sonuçta risk fonksiyonuna göre, toplam ölümcül veya ölüme sürüklemeyen KKH gelişmesi 110 kişide öngörülmüştü. Oysa, 10 yıllık takipte 97 erkekte, 79 kadında fatal ve nonfatal yeni koroner hastalık gelişmiş sayılıyordu. Şu halde, risk modeline kıyasla, beklenenden erkeklerde %40, kadınlarda %93 olmak üzere, toplam kohortta %60 fazla koroner olay gözlemlenmişti.

Framingham risk skoru birbirine yakın eşitlikte bireyi içeren dilimlere bölününce, bileşik koroner olayların on yıllık insidansı ile Framingham risk modeline göre beklenen risk yüzdesi her iki cinsiyette düşük riskli dilimlerde birbirine çok yakın sonuç verdi. Ancak hafif ila yüksek riskli kategorilerde öngörülenden hayli daha fazla olay gelişmişti. Riski artmış kategorilerde müşahade edilen koroner olayların fazlalığı, tanı yöntemimizle ilgili limitasyonlardan çok, bizde mutlak riskin Batılı popülasyonlardakinden fazla olması ve bunun Framingham modelince içerilmediği tarzında açıklanabilir. Mutlak riskin bizde yüksek oluşu için öne sürdüğümüz hipotez, metabolik sendrom aracılığıyla kronik inflamasyonun diğer toplumlara kıyasla yetişkinlerimizdeki aterosklerotik süreçte daha büyük rol oynadığı ve bu unsurun mutlak riskimizi yükselttiği yolundadır.

Anahtar kelimeler: Koroner kalp hastalığı riski, risk faktörleri, Türk popülasyonu

Çağımızın en önde gelen hastalığı olan koroner kalp hastalığını (KKH) ve ona bağlı ölüm riskini öngör-

me yolunda çeyrek yüzyıldır çaba sarfedilmektedir. 1976 yılında Framingham Kalp Çalışması deneyimine dayanarak bireysel riski tahmin etmek için geliştirilen bir algoritma (1), daha sonra yaygın uygulama buldu. Gerçi majör risk faktörlerinin KKH ölümü için impakt'larının aynı dönemde yapılmış çalışmalardaki orta yaşlı kişilerde benzer olduğu görüldüysede, risk faktörleriyle KKH olayları arasındaki ilişki, bir popülasyondan öbürü için öngörme konusunda izin vermek için yine de çok heterojen bulundu (2). Bununla birlikte, bu yoldaki çabalara gölge düşmedi: Bir yandan Framingham risk fonksiyonunda, LDL ve HDL kolesterolü içeren, bazı düzenlemelere gidildi (3), öte yandan bazı popülasyonlar üzerinde bu risk fonksiyonunun karşılaştırmaları yapıldı. Örneğin, yeni yayınlanan bir çalışma (4) KKH mortalitesiyle ilgili Framingham risk modelini, ABD popülasyonundaki iki ulusal örnekleminde karşılaştırmış, popülasyonda farklı risk düzeylerine sahip bireyleri düzen sıralamasında ("rank order") geniş ölçüde doğru bulmuş, buna karşılık mutlak riskin öngörülmesini daha az sağlıklı bulmuştur. Bu gözlem, çeşitli popülasyon gruplarının kıyaslanmasında belirli bir ya da daha fazla risk faktöründeki farklı düzeylere bağlı nisbi riskin benzer olduğu, oysa mutlak riskin çok fark gösterebileceği biçiminde ifade edilen geleneksel görüşü (5) desteklemektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği - hernekadar halen kendi popülasyonunun verilerine göre bir risk değerlendirme teşebbüsü (SCORE projesi) içinde ise de - 1993'te çıkardığı ve 1998'de yenilediği KKH'dan korunma kılavuzundaki risk tabloları (6) da, anılan dernekçe şimdilik Framingham risk verilerine dayandırıldı.

Türk erişkinlerinde KKH riskini rastgele yöntemle sağlanan bir örneklem üzerinde inceleyen TEKHARF çalışması, geçen yıl 10 yıllık takibini tamamlayarak bunlara ait bulgularını yakında yayınlamıştı

Alındığı tarih: 20 Şubat 2001
Yazışma adresi: Prof. Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul Faks: (0212) 351 4235

(7). Bildirilen KKH ölümü ve olayları henüz yeterli sayılara kavuşmuş sayılamasa da, risk değerlendirilmesi konusunda karşılaştırmaya ilk yaklaşım için elverişli sayılabilir. Bu düşünceyle, eldeki çalışmada TEKHARF 1990 taraması kohortunun KKH tanısı konulan bireyleri dışlanmış bölümünde Framingham risk fonksiyonunun uygulaması ile gerçekleşen KKH olay ve ölümlerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca, orijinal kohorttaki ortalama KKH riski ile 2000 yılı kohortunun risk karşılaştırması da bazı yararlı bilgiler sağlayabilecektir. Nihayet bu inceleme, TEKHARF çalışmasının belki beş yıl sonraki verilerini de içerecek bulgularla birlikte, halkımız için bir risk fonksiyonu hesaplanması konusuna ışık tutabilecektir.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Katılımcılar ve risk puanlaması

Bu inceleme çerçevesinde yalnız başlangıçtaki ölçümler ve müteakip 10 yıllık izlemedeki KKH morbidite ve mortalitesiyle ilgili bilgiler dikkate alınacaktır. 1990 yılındaki taramaya katılan kohorttan, o zaman KKH tanısı konan kişiler çıkarıldı. Geri kalan yaklaşık 3500 kişiden, o sırada yaşları 20-29 ve 75 ve üzerinde olan kişiler de, Framingham risk skorunun yalnız 30-74 yaşındakiler için sağlandığından, tasfiye edildi. Geri kalan yaklaşık 2250 kişiden 10 yıl takip süresi içinde izlemeden kaybolmuş, ya da son taramada kendisi hakkında bilgi edinildiği halde muayeneye gelmemiş 769 kişi dikkate alınmayınca, çalışmaya 30-74 yaş kesimindeki 1481 kişi (%66) alındı. Bunların 748'i erkek, 731'i kadındı.

Çalışmaya alınanlardan 117 erkek ile 77 kadın bu arada (%13.1) ölmüştü. Koroner kökenli ölüm, 39 erkek ile 24 kadın olmak üzere, toplam 63 kişide (%32.5) belirlendi. Takip süresinde ayrıca 52 erkekte (%7) ve 54 kadında (%7.4) nonfatal KKH'nın geliştiği yargısına varılmıştı. Fatal veya fatal olmayan koroner olay geçirenlerin (yeni miyokard iskemisi, angina pectoris veya ölüme sürükleyen kalp krizi) sayısı böylece 91 erkek (%12.2) ile 78 kadın (%10.7) olmaktadır.

Ölüm vakalarının belirlenmesi, fatal ve fatal olmayan koroner olay tanımı daha önceki yayımlarımızda (7-9) açıklanmıştı. Ölüm nedeni belirsiz olarak nitelendirilen 17 erkekten 6 en yüksek risklisine, 25 kadından da 9 en yüksek risklisine koroner köken, geri kalanlara koroner dışı köken tanısı konarak hesaplamalar yapıldı. Aynı şekilde KKH tanısı şüpheli olan 6 erkekten en yüksek riskli ikisine, 17 kadından da en yüksek riskli altısına KKH tanısı (skoru >0.1), diğerlerine sağlıklı tanısı konarak işlem yapıldı.

İncelemenin içerdiği risk faktörler şunlardı: a) kişinin 1990 yılındaki yaşı, b) sistolik kan basıncı (oturur konumunda Erka marka sfigmomanometre ile sağ koldan 2 dakika arayla iki kez ölçülüp ortalaması alınarak mmHg olarak ifade edilen), c) plazma total kolesterol ve d) HDL-kolesterol (çoğunlukla açlıkta Reflotron cihazıyla kuru kimya yöntemiyle ölçülen mg/dl olarak ifade edilen değer [10]),

e) sigara içme alışkanlığı (kişiden öğrenilip formda işlenen durum), f) diyabet tanısı (diyabetli olduğunu bildirme ve Dünya Sağlık Örgütü kriterleri ile Reflotron cihazıyla kanada açlık ya da postprandiyal glukoz değerine göre konan).

Çalışmaya alınan kohorta, erkek ve kadın ayrı olmak üzere, bilgisayarda Framingham risk puanlaması (3) verildi. Önce yaşa göre sıralanıp puan tahsis edildi, sonra total kolesterol değerine, bilahare HDL-kolesterol değerine göre puanlama yapıldı. Daha sonra sırasıyla sistolik kan basıncı, sigara içimi ve diyabet varlığına göre ilgili puanlar verildi. Toplam skor ve buna karşılık gelen müteakip 10-yıldaki koroner olay olasılığı yüzde olarak her katılımcı için bilgisayarda hesaplandı. Framingham risk modeline göre bu 10 yılda tahmin edilen toplam koroner ölüm ve olayların sayısı, gerçekleştiği düşünülen koroner ölüm ve olayların sayısı ile karşılaştırıldı.

Katılımcıların herbirinden bilgilendirilmiş rıza sözlü olarak alınmıştı.

TEKHARF çalışmasının 10-yıllık takibi süresince ortaya çıkan koroner kökenli ölüm ve yeni koroner kalp hastalığının bağımsız öngördürücülerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde 1990 yılında koroner kalp hastalığı tanısı alanlar dışlanmıştı ve 2000 yılı takibinde muayene edilen katılımcılar dahilildi. Diyabet tanısını hem başlangıçta, hem de takip süresince alan bireyler ve ilk taramada ölçülmeyen HDL-kolesterolün 1997/98 değeri başlangıçtaki TK/HDL-K oranı için kullanıldı. Multivariye modele şu 11 parametre alındı: yaş, aile geliri, sistolik ve diyastolik kan basıncı, beden kitle indeksi, total kolesterol, HDL-kolesterol, TK/HDL-K oranı, sigara içimi (hiç içmemiş, bırakmış ve içen kategorileri), fizik aktivite derecesi, diyabet varlığı.

İstatistik değerlendirme: Veriler ortalama \pm standart sapma (SD), olay sıklığı yüzde olarak özetlendi. Koroner ölüm ve olayların bağımsız öngördürücülerini saptama, çokdeğişkenli lojistik regresyon analiziyle Windows için STATA 5-0 paketiyle gerçekleştirildi.

BULGULAR

TEKHARF 1990 yılı "sağlıklı" kohortunun 30-74 yaş bireylerinden bu arada öldüğü bilinen ve 2000 yılında muayene edilen tüm kişilerin başlangıçtaki ortalama verileri (\pm SD) Tablo 1'de özetlenmiştir. Genelde total kolesterol ve HDL-kolesterol değerlerinin düşük olduğu dikkat çekmektedir. Cinsiyetler arasında yaş farkı olmadığı halde, erkeklere kıyasla, kadınların kan basıncının ortalama 7.4/2.4 mmHg, total kolesterol düzeyinin 6 mg/dl, glukoz değerinin 3 mg/dl yüksek olduğu gözlemlenmektedir.

Erkekler, ortalama 4.16 puan almak suretiyle, toplam 3144 puan sağladı. Puanların 1453'ü (%46) yaştan, 880'i (%28) sigaradan, 577'si (%18) HDL-kolesterolde, eksi 396'sı (%-13) total kolesterolde, 560'ı (%18) sistolik kan basıncından, 70'i (%2) de diyabetten geldi. Kadınlar, ortalama 2.3 puan almak su-

Tablo 1. TEKHARF 1990 kohortu 30-74 yaş "sağlıklı"larından 10 yıl takip sonunda muayene edilen veya ölen katılımcıların başlangıçtaki risk faktör durumu

	Erkek		Kadın	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Yaş	46.6	11.1	46.7	11.5
Sistolik KB (mmHg)	124.9	22.6	132.3	26.7
Diastolik KB (mmHg)	79.2	12.5	81.6	14.3
Total kolesterol (mg/dl)	180.2	41.4	186.1	39.4
HDL-kolesterol (mg/dl)*	38	12.4	45.7	13.2
Glukoz (mg/dl)	88.1	24.8	91.2	24.8
Trigliseridler (mg/dl)	144.1	90.1	125	75.6

*1997/98 değeri

retiyle, toplam 1784 puan sağladı. Puanların 800'ü (%45) yaştan, 174'ü (%10) sigaradan, 718'i (%40) HDL-kolesterolden, eksi 113'ü (%-6) total kolesterolden, 5'i (%0.3) sistolik kan basıncından, 200'ü (%11) de diyabetten geldi.

Framingham risk fonksiyonuna göre, toplam ölümcül veya ölüme sürüklemeyen KKH gelişmesi erkeklerde 69 kişide, kadınlarda 41 kişide öngörülmüyordu. Oysa erkek ve kadınlarda tanı konan koroner ölüm sırasıyla 42 ve 25, nonfatal koroner hastalık 55 ve 54

kişideydi. Böylece, 10 yıllık takipte 97 erkekte, 79 kadında yeni koroner hastalık gelişmiş sayılıyordu. Şu halde risk modelindeki kıyasla, erkeklerde %40, kadınlarda %93 olmak üzere, toplam kohortta %60 daha fazla koroner olay gözlemlenmişti.

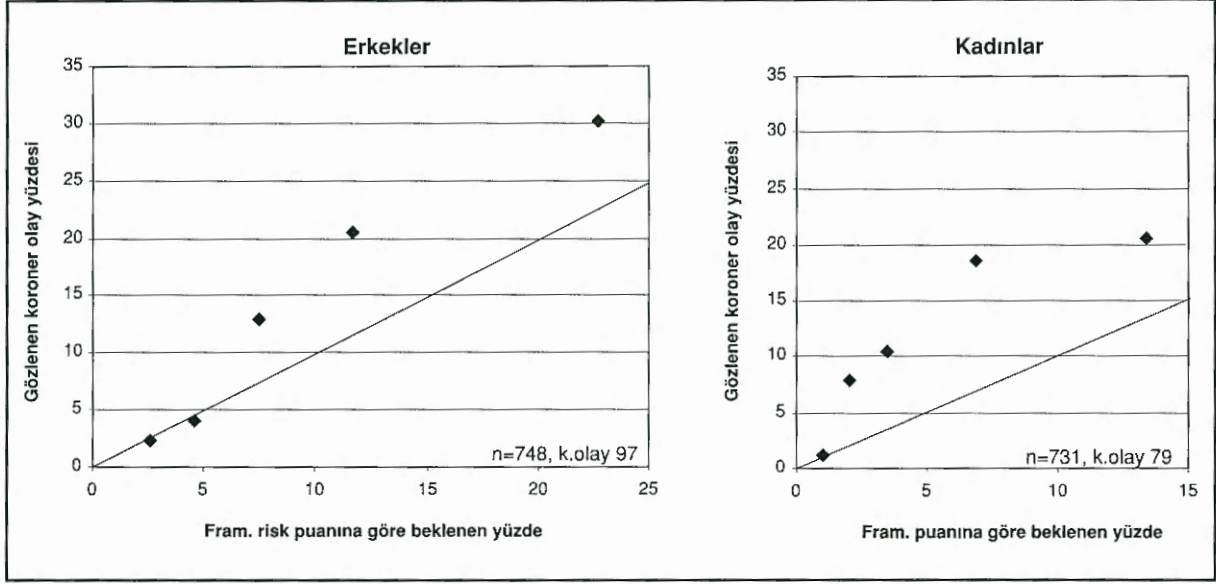
Framingham risk skoru birbirine yakın eşitlikte bireyi içeren dilimlere bölündü. Erkeklerde <0.04; 0.04-0.05; 0.06-0.09; 0.10-0.14 ve ≥0.15 dilimleri, kadınlarda 0.01; 0.02; 0.03-0.04; 0.05-0.09 ve ≥0.10 dilimleri yaratıldı. Herbir dilimde gerçekleşen koroner ölüm ve olayların sayısı ile sağlıklı kalan örneklemin yüzde dağılımı Tablo 2'de sunulmaktadır.

KKH ile koroner ölümün onyıllık insidansı ile Framingham risk modeline göre beklenen risk yüzdesi Tablo 2 ve grafik biçimde Şekil 1'de izlenebilmektedir. Görüldüğü gibi, erkeklerde düşük riskli (<%6) iki dilimde her iki yöntem birbirine fevkalade yakın sonuç vermektedir. Ancak hafif, orta ve yüksek riskli kategorilerde öngörülenden yarı yarıya daha fazla olay geliştiği düşünüldü.

Kadınlarda da esas itibarıyla benzer, ama daha abartılı bir farklılaşma gözlemlendi. Kadınların üçtebirini oluşturan en düşük riskli kümede hesaplanan ve gözlemlenen risk aynı çıktı. Ama riski artmış kadınlarda gözlemlenen olaylar hesaplanan riskin yaklaşık iki katıydı.

Tablo 2. TEKHARF 1990 kohortu 30-74 yaş "sağlıklı"larından risk skorlaması ile 10 yılda gelişen gerçek koroner ölüm ve olayların karşılaştırılması

Risk puan kümesi	n	Sağlıklı		Koroner olay		Koroner ölüm		Kor.olay ve ölüm %	Toplam ölüm	
		n	%	n	%	n	%		n	%
<i>Erkek</i>										
>0,15	126	76	60.3	26	20.6	12	9.5	30.2	39	31.0
0,10-0,14	136	97	71.3	12	8.8	16	11.8	20.6	24	17.6
0,06-0,09	163	119	73.0	12	7.4	9	5.5	12.9	9	5.5
0,04-0,05	145	116	80.0	3	2.1	3	2.1	4.1	1	0.7
<0,04	178	168	94.4	2	1.1	2	1.1	2.2	4	2.2
	748	576	77.0	55	7.4	42	5.6	13.0	77	10.3
<i>Kadın</i>										
>0,10	146	95	65.1	12	8.2	18	12.3	20.5	39	26.7
0,05-0,09	151	106	70.2	21	13.9	7	4.6	18.5	24	15.9
0,03-0,04	123	101	82.1	13	10.6	0	0.0	10.6	9	7.3
0.02	64	58	90.6	5	7.8	0	0.0	7.8	1	1.6
0.01	247	240	97.2	3	1.2	0	0.0	1.2	4	1.6
	731	600	82.1	54	7.4	25	3.4	10.8	77	10.5

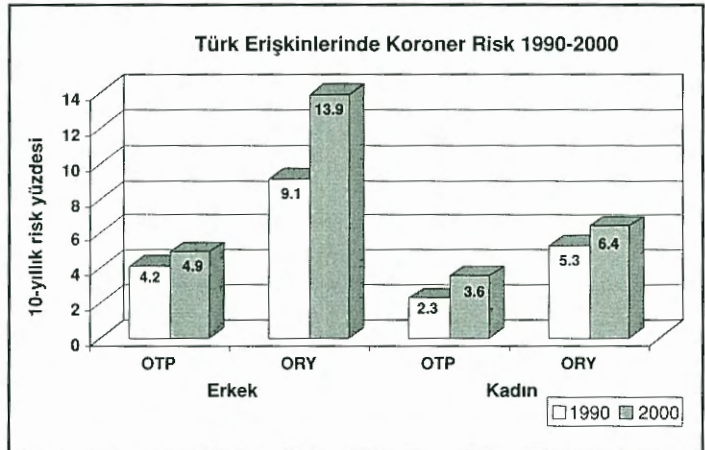


Şekil 1. TEKHARF çalışması orijinal kohortunda risk skoru ile gözlemlenen koroner ölüm ve olayların karşılaştırılması. Apsiste Framingham risk modeline göre öngörülen yüzdelere, ordinatta gözlemlenen yüzdelere beş kümede grafik biçimde resmedilmiştir.

TEKHARF kohortunda nisbi koroner riski belirlemek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi sonucu, gelecekteki koroner ölüm ve KKH olaylarından oluşan bileşik hedef noktasını öngördüren bağımsız değişkenler Tablo 3'de özetlenmiştir. Erkek ve kadınlar bir arada tutulunca, sistolik kan basıncı ile TK/HDL-K oranı gelecekteki olayları örneklemede en iyi öngördüren iki parametre olmaktadır. Bunların nisbi riski sistolik basınçta 10 mmHg'lık fark için %23 risk farkı, oranda 4'ten 6'ya fark için %68'lik risk farkı boyutundadır. Bu nisbi risk inkrementleri Batılı toplumlardakinden çok değişik değildir. Diyabet varlığı, yokluğuna kıyasla, riskleri %43 artırmaktadır. Sigara içenlerin değil ama, içmiş olanların içmeyenlere kıyasla %70 oranında artan koroner ölüm ve olay riskine maruz kaldığı anlaşılmaktadır.

2000 yılı kohortunun risk faktör durumu ve Framingham risk skoru kategorileri 1990 değerleriyle Tablo 4'te karşılaştırılmaktadır. Hazırlanan tabloda 2000 yılında muayene edilen katılımcılardan yalnız 30-74 yaş kesimindekiler dikkate alındığı gibi, koroner hastalık tanısı konanlar dışlanmıştır; çünkü Framingham risk modeli primer korunma bazı için geçerlidir ve 1990 yılı için de aynı işlem yapılmıştır. On yıl sonrasında erkek ve kadınlar sırasıyla 1.4 ve 1 yaş kadar daha yaşlıydılar.

Erkeklerin ortalama toplam puanı 4.16'dan 4.93'e yükselirken, hesaplanan on-yıllık riskleri %9.1'den %13.9'a çıkmıştı (Şekil 2). Kadınların ortalama toplam puanı 2.30'dan 3.58'e çıkarken, hesaplanan on-yıllık riskleri %5.3'den %6.4'e yükselmişti. Risklerdeki bu farklılaşmanın altında yatabilecek risk parametre değişiklikleri şöylece özetlenebilir. Ortalama kan basıncı erkekte 2.8/2.5 mm, kadında 3.6/2.6 mmHg yükseldi, total kolesterol düzeyleri değişmedi, trigliserid ortalama değeri erkekte 8.7, kadında 8.5 mg/dl yükseldi; HDL-kolesterol düzeyleri sırasıyla 1.7 ve 0.7 mg/dl düştü. Anılan değişikliklerle



Şekil 2. TEKHARF çalışması 1990 ve 2000 yılları kohortunda Framingham risk modeline göre erkek ve kadınlarda ortalama koroner riskin karşılaştırılması. OTP= ortalama toplam puan, ORY= ortalama risk yüzdesi (10 yılda öngörülen koroner ölüm ve olaylar). Türk halkında gözlenen risk fazlalığı ayrıca dikkate alınmalıdır.

Tablo 3. TEKHARF çalışmasında 10 yılda gelişen koroner ölüm ve koroner hastalık için 1990 yılındaki bağımsız öngördürücüler

Değişken	p	Eksp β	95% CI	
Erkek n= 684				
Yaş (yıl)	0.001	1.044	1.018;	1.071
Sistolik basınç (mmHg)	0.023	1.024	1.003;	1.045
Sigarayı bırakmış (içmemişlere karşı)	0.023	1.759		
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	0.039	1.087	1.004;	1.177
Total/HDL kolesterol	0.071	1.295	0.978;	1.714
Diyabet varlığı ('90-'00)	0.100	1.428	0.934;	2.183
Kadın n= 713				
Yaş (yıl)	0.000	1.060	1.031;	1.090
Total/HDL kolesterol	0.050	1.295	1.001	1.676
Diyabet varlığı ('90-'00)	0.071	1.521	0.965;	2.398
Sistolik basınç (mmHg)	0.156	1.014	0.995;	1.034
Erkek ve kadın n= 1397				
Yaş (yıl)	0.000	1.049	1.030;	1.069
Sistolik basınç (mmHg)	0.003	1.021	1.007;	1.035
Total/HDL kolesterol	0.006	1.296	1.076;	1.560
Diyabet varlığı ('90-'00)	0.020	1.429	1.058;	1.930
Sigarayı bırakmış (içmemişlere karşı)	0.014	1.703		

Lojistik regresyon modelinde ayrıca başlangıçta şunlar içeriliyordu: Total kolesterol, HDL-K, diyastolik basınç, fizik aktive derecesi ve aile geliri. Modele birleşik hedef noktalı 122 kişi dahildi (erkek 64, kadın 58). CI: güven aralığı

ilişkili olarak erkeklerdeki risk puanı yükselmesi, yaş, HDL-kolesterol ve kan basıncındaki kötüleşmelerden kaynaklanıyordu. Kadınlardaki risk puanı yükselmesinin yarısı HDL-kolesterol'den, geri kalanı yaş, kan basıncı ve sigara içimindeki kötüleşmelerden kaynaklanıyordu.

TARTIŞMA

Bu araştırma, TEKHARF çalışması örnekleminin temsil ettiği Türk erişkinlerinde gözlemlenen koroner kökenli ölüm ve koroner olayların, Framingham modelinden hesaplanan risk öngörülerine uyup uymadığına yönelikti. Bilindiği gibi, bu modeller birbirine yakın toplumlar için geçerlidir, etnik ve kültür farkları gösteren popülasyonlar için ayrı modellere dayanmak gerekir. Prospektif verilere dayanan ana bulgumuz, anılan modelin erişkinlerimizde en alçak riskli erkek ve kadınlar için geçerli olduğu, oysa hafif, orta ve yüksek riskli bireylerde her iki cinsiyette de riskleri az gösterdiği yolundadır. Bu önemli ve

çarpıcı bulguyu irdelemeden önce, Framingham risk fonksiyonunun uygulandığı diğer toplumlardaki sonuçları kısaca gözden geçirmekte yarar vardır.

Liao ve ark. (4) KKH mortalitesiyle ilgili Framingham risk modelini, ABD popülasyonundaki iki ulusal örnekleme (yaklaşık 6 biner kişilik ve 20 veya 15 yıl izlemeli NHANES I ve NHANES II taramalarıyla) yeni olarak karşılaştırmıştır. Risk fonksiyonunun bireysel riski sıralama yeteneğini farklı kohortlarda benzer bulmuşlardır. Framingham denkleminde öngörünün gözlenen birikimli KKH mortalitesine kadınlarda uyduğunu, erkeklerde biraz yüksek gösterdiğini bildirmişlerdir. Özellikle, mutlak riskin öngörülmesini daha az sağlıklı bulmuşlardır. İngiltere'de 1700 kişinin 20 yıl izlemesine dayanan bir incelemede (11), 10-yıllık KKH morbiditesinin %15'ten yüksek olduğu bireylerde Framingham modelince öngörülenle gözlemlenen olayların iyi uyum sağladığını, daha düşük olaylı popülasyon kesimlerinde modelin alçak tahminlere yol açtığı bildirildi. Menotti ve ark (5) ise, Yedi Ülke Çalışmasına dahil, ilkin 1960'da muayene edilip 25 yıl izlenen 1656 erkek içeren bir İtalyan kohortunda Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Framingham risk fonksiyonuna dayalı risk tablosunu kendi türettikleri risk fonksiyonuyla yeni olarak karşılaştırdılar. Avrupa koroner risk tablosunun - düşük koroner olay insidansına sahip ülkelerde - mutlak koroner riski fazla tahmin ettiği sonucuna vardılar. İki modelin farklı performans göstermesinin sebeplerini, muhtemelen popülasyon çalışmalarında incelenmemiş ya da bilinmeyen etkenlere bağlı olduğunu öne sürdüler. Bir veya daha fazla risk faktörüne ilişkin farklı düzeylere bağlı nisbi riskin kültürler arasında benzer olduğu, buna karşılık mutlak riskin çok farklı olabileceğine dair görüşün altını çizdiler.

İsveçli erkeklerde yapılan Göteborg çalışmasında (12) 47-55 yaşındaki 7130 erkeğin 20-yıllık izlemesinde, KKH ölümü yılda binde olarak ifade edilince düşük riskli grupta 1.5, orta risklilerde 4.7, erkeklerin %11'ini oluşturan yüksek risklilerde 10.2 olarak bildirildi. Prospektif çalışmamızdaki benzer yaştaki

Tablo 4. 1990 ve 2000 yılı 30-74 yaş "sağlıklarında" cinsiyete göre risk parametrelerindeki ortalama değerler ve Framingham risk puanları

	2000		1990	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
n	794	862	46.6	46.7
Yaş	48	47.7		
Sigara kademesi	1.87	0.46		
Fizik aktivite derecesi		2.14		
Sistolik KB (mmHg)	127.7	135.9	124.9	132.3
Diyastolik KB (mmHg)	81.7	84.3	79.2	81.6
Total kolesterol (mmdl)	180.3	185.5	180.2	186.1
HDL kolesterol (mmdl)	36.3	45.0	38#	45.7#
LDL kolesterol (mmdl)	112.9	114.6		
Trigliserid (mmdl)	152.8	133.5	144.1	125.0
Şeker (mmdl)	101.8	101.0	88.1	91.2
Yaş puanı	1750	1206	1542*	869*
Total kol. puanı	-428	-136	-420	-123*
HDL puanı	967	1278	612*	780*
Kan basıncı puanı	687	299	594*	5*
DM puanı	88	140	74*	200*
Sigara puanı	848	298	934*	189*
Toplam ort. puanı	4.93	3.58	4.16	2.3
Ortalama risk yüzdesi	13.9	6.4	9.1	5.3

1997/98 değeri; KB= kan basıncı

* Risk faktör puanları 2000 yılı katılımcı sayısına ayarlanmış biçimde bildirilmiştir.

erkeklerin %35'inde %10-11 oranında koroner ölüm bulmamız, mutlak riskimizin İsveçli erkeklerden de fazla olduğunu düşündürmektedir. Oysa İsveçli araştırmacılar, primer korunma kapsamındaki erkeklerinin mutlak riskinin Avrupa Derneği tavsiyelerinde kullanılan risk tablolarına kıyasla, daha düşük olduğunu (16) açıkladılar.

Bu bilgiler ışığında anabulgumuzu değerlendirmek üzere iki olasılık vardır: a) koroner ölüm ve olayla ilgili gözlemlerimizin tanı fazlalığı içermesi, b) halkımızdaki koroner ölüm ve olaya ilişkin risk kalıbında, mutlak riskin iyi yansıtılmadığı Framingham denkleminden yüksek olması. Tanı kriterlerimizin daha etraflı açıklandığı ve irdelendiği önceki yayınlarımızda (7-9), kriterlerin hata payının daha büyük olabileceği kadınlarda özellikle dar tutulduğu, bu tutumun sonucunda tanı fazlalığının büyük boyutta olamayacağı ileri sürülmüştü. Her iki cinsiyette tanıya iskemik tipte EKG bulgularının çoğunlukla

eşlik ettiği dikkate alınırsa, özellikle erkeklerdeki gözlemlerimizin gerçeğe yakın olduğu yargısına varılabilir. Prospektif olarak 10 yılda gelişen toplam 176 koroner olayın 67'si (%38'i) fatalite idi. Hata payının büyük olmadığına ilişkin güçlü bir kanıt, düşük riskli yetişkinlerimizde gözlemlenen koroner ölüm ve olayların Framingham risk fonksiyonundan öngörülene neredeyse aynen uymasıydı. Riski artmış kategorilerde müşahade edilen koroner olayların fazlalığı, bizde mutlak riskin Batılı popülasyonlardakinden fazla olmasıyla ve bunun Framingham modelince içerilmediği tarzında açıklanabilir.

İncelediğimiz risk parametrelerinden nisbi riski prospektif biçimde en iyi öngördüren değiştirilebilir iki parametreden biri sistolik basınç, diğeri TK/HDL-K oranı idi. Ayrıca diyabet bağımsız bir öngördürücü olarak ortaya çıktı. Bunlara eşlik eden nisbi risk Batılı toplumlardaki nisbi riskten büyük farklar göstermedi. Bu nedenle TEKHARF kohortunda görülen risk fazlalığını, incelenen risk faktörleri ile açıklamanın yeterli olmadığı kanısındayız.

Mutlak riskin toplumumuzda fazlalığını açıklayabilecek bize özgü unsurlar biliniyor mu? Akla hemen HDL-kolesterol özelliğimiz gelmekle birlikte, bunu Framingham modeli içer-

diğinden, olsa olsa bunun etkisinin bizde daha büyük olması varsayımı ilave edilebilir. Üzerinde daha çok durulması gereken hipotez, inflamasyonun diğer toplumlara kıyasla yetişkinlerimizdeki aterosklerotik süreçte daha büyük rol oynadığı ve bu unsurun mutlak riskimizi yükselttiğine ilişkindir. Bunu destekleyen bir gözlem tam veya inkomplet metabolik sendromun halkımızda daha sık görüldüğü (13) ve bu insülin rezistans sendromunun altında düşük düzeyli bir kronik inflamatuvar durumun yattığı (14) yolundaki bilgidir. İnflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein düzeylerimizin, koroner riskimizi total kolesterol/HDL-kolesterol oranından bile çok daha iyi bir ayrımcılıkla belirleyebilmesi (15) bu hipotezi desteklemektedir. KKH'ndan korunma ve tedaviyle ilgili alanda çok önemli rolü olabilecek bu hipotezin gerçeğe uyum derecesi kanımızca ileride yoğun bir şekilde araştırılmalıdır.

Mutlak koroner riskimizin Framingham risk fonksiyo-

nunda öngörülenden fazla olduğuna ilişkin bilgi, sosyal güvenlik kuruluşlarımızın reçete geri ödemesi konusunda, hekimlerimizin risk faktörleriyle ilgili ilaç uygulamalarında rasyonel karara varması için de yararlıdır. İngiltere'de bir süredir uygulandığı gibi ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzu ile Türk Kardiyoloji Derneği koroner hastalık kılavuzunda (16) önerildiği üzere, örneğin statinlerle yapılacak lipid düşürücü tedavinin primer korunma kapsamında belirli bir risk düzeyiyle sınırlı kalması görüşünün, doğru bir dayanağa baze edilmesi kritiktir. Framingham modelinden elde edilecek risk öngörüsünün bizde tahminen 1.4 katsayısıyla çarpılmasının uygun olacağı makul görünmektedir. Halkımıza özgü bir risk fonksiyonu TEKHARF çalışmasının 5-10 yıl sonraki takibinin de katılmasıyla tasarlanabilir.

Çalışmamızın bir yan bulgusu, 2000 yılı "sağlıklı" kohortumuzun aynı yaş kesimindeki orijinal "sağlıklı" kohortla kıyaslandığında, gerek ortalama toplam risk puanı, gerek öngörülen ortalama risk yüzdesi itibarıyla daha yüksek riskte görüldüğünün tescil edilmesidir. Bu da çeşitli risk faktörlerimize ilişkin kötüleşme olduğuna dair yıllardır vurguladığımız yayınları destekler niteliktedir. Bu risk kötüleşme boyutunun risk modelince %30-40 olması, gerçekte belki iki kata yaklaştığını düşündürür ki, bu kaygı verici bir yolda olduğumuzu bir başka açıdan gözler önüne sermektedir.

Sonuç olarak, TEKHARF kohortuna Framingham risk fonksiyonunun uygulanması, riski artmış kategorilerde gözlemlenen koroner ölüm ve olayların fazlalığını ortaya koydu. İncelenen bireysel parametrelerin nisbi riskinin diğer toplumlara benzer oluşu, anılan risk fazlalığına mutlak riskte yüksekliğin yol açtığını düşündürdü. Bunu açıklayabilecek bir hipotez öne sürüldü.

Teşekkür: TEKHARF Çalışmasının 1990 yılından beri gerçekleştirilen taramalarına sağladıkları kısmi destekten ötürü Türk Kardiyoloji Derneği'ne, çeşitli ilaç ve besin şirketlerine ve T.C. Sağlık Bakanlığına teşekkür ederiz. Taramaya yönetici olarak katılan Prof. G.Ş. Avcı ve Prof. V. Sansoy ile ekip elemanı çeşitli meslektaşlarımıza şükran borçluyuz.

KAYNAKLAR

1. Kannel W, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol 1976; 38:46-51

2. Chambless LE, Dobson AJ, Patterson CC, et al: On the use of a logistic risk score in predicting risk of coronary heart disease. Stat Med 1990; 9:385-96

3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97:1837-47

4. Liao Y, McGee DL, Cooper RS, Sutkowski MBE: How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. Am Heart J 1999; 137:837-45

5. Menotti A, Puddu PE, Lanti M: Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. Eur Heart J 2000; 21:365-70

6. Joint European Societies Recommendations on Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Summary of Recommendations by the Second Joint Task Force. Eur Heart J 1998; 19:1434-503

7. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Arş 2001; 29:8-19

8. Onat A, Şenocak MŞ, Şurdum-Avcı G, Örnek E: Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. Int J Cardiol 1993; 39:23-31

9. Onat A, Keleş İ, Aksu H ve ark: Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8-yıllık takip verileri. Türk Kardiyol Arş 1999; 27:8-14

10. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y: Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. J Epidem Commun Health 1992; 46:470-6

11. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH: Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom. BMJ 2000; 320:676-7

12. Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L: Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends. Data from Göteborg population studies. Eur Heart J 2001; 22:136-44

13. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. Int J Cardiol 1998; 63:295-303

14. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102:42-47

15. Onat A, Erer B, Çetinkaya A, ve ark: Batı bölgelerimiz erişkinlerinde kanda C-reaktif protein ile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. Türk Kardiyol Dem Arş 2001; 29:72-9

16. Türk Kardiyoloji Derneği: Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu. Türk Kardiyol Dem Arş 1999; 27:259-316