

Korunma Kılavuzu Doğrultusunda Çokmerkezli Riskyük Çalışmasının Ara Sonuçları: Hesaplanan Kardiyovasküler Olay Riski %38 Azaltılıyor

Prof. Dr. Altan ONAT, Riskyük Çalışma Grubu* adına

*Lipid Çalışma Grubu üyeleri ile çalışmaya katılan merkezler ve sorumluları metnin sonunda bildirilmektedir.

ÖZET

Koroner kalp hastalığı (KKH) riski yüksek ya da hastalığa yakalanmış kişilerde "Koroner Kalp Hastalığından Korunma Kılavuzu" doğrultusunda alınan önlemlerle ülkemiz koşullarında KKH riskini azaltmayı gösterme amacıyla, 26 birimin katıldığı çokmerkezli bir çalışma başlatıldı. Bu bildiriye çalışmaya alınan 1930 gönüllüden ilk 3 aylık takibi sonlanan 889 ve 6 aylık uygulamayı tamamlayan 437 bireyin sonuçları sunulmaktadır. Çalışmaya girmek için bireylerin, başlangıçta Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin KKH risk skalasına göre, önlerindeki 10 yıl içinde kardiyovasküler olay riski en az %20-40 düzeyinde olan kişilerin alınması koşulu benimsendi. Çalışmaya alınanlardan, gerek primer ve sekonder korunma kapsamına girenlerin, gerekse erkek ve kadınların sayısı rastlantı sonucu yaklaşık olarak eşitti. Laboratuvar tahlilleri her merkezin bünyesinde yapıldı. Hedef nokta olarak, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin KKH risk skalasına göre belli periyodlardaki risk azalmasının boyutu ele alındı ve bunun belirleyicileri incelendi. Risk kategorilerinde başlangıçta 2. ve 3. ziyaret arasında meydana gelen dağılım farklarının anlamlılığı Wilcoxon ve Mann-Whitney U istatistik testleriyle değerlendirildi. Ayrıca, her bireyin verilerinden Framingham risk skorları hesaplanarak, koroner riskteki ortalama azalma saptanmaya çalışıldı. Risk azalmasını belirleyen bağımsız etkenlerin varlığı, çokdeğişkenli regresyon analiziyle incelendi.

Primer hedef noktası olan ortalama koroner risk yükü başlangıçta %26 iken, mutlak olarak 3 ay sonunda %7, altı ay sonunda %10 azaltıldı ($p<0.001$). Birçok risk etmeninde düşüşün ikinci 3 ayda sürdüğü gözlemlendi. Altı ay sonunda risk kategorisinde azalmanın bağımsız etkenleri olarak 1) tedaviye uyumun yüksekliği, 2) KKH yokluğu, 3) kadın cinsiyet ve 4) başlangıç HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyinin yüksekliği belirlendi. Kardiyovasküler olay riskinde 6 ay sonunda kadınlarda erkeklerden fazla düşüş kaydedildi ($p=0.002$). Koroner hastalarında ikinci ve üçüncü ziyaretlerde %6 ve %8 risk azalması gelişirken, primer korunma kapsamında %8 ($p<0.001$) ve %11 ($p<0.001$) azalma ortaya çıktı. Sigara içenlere kıyasla, içmeyenlerde risk azalması daha belirgindi ($p=0.008$). Diyet, risk indirimi kısıtlayacak bir faktör olarak belirlenmedi. En sık görülen risk faktörü olan hipertansiyonu olmayanlarda 6 ay sonunda sadece %5 düşen koroner risk, hipertansiyonlularda %11 düzeyinde düştü ($p<0.001$).

Primer koruma çerçevesinde lipid düşürücü tedavi gerekemeyenlerde %9 mutlak risk azalması elde edilirken, bu tedavinin uygulandığı kişilerde %14 azalma sağlandı. Riskteki bu düşümlere 6 ay sonunda LDL-kolesterol (LDL-K)'de %20.6 azalma, HDL-K'de %11.5 artış, sistolik kan basıncında 14 mmHg düşme eşlik ediyordu. Sigara içenlerin sadece alında biri terketmeyi başardı.

Sonuç olarak, eşit sayıda yüksek riskli erkek ve kadın bireyler ile koroner hastalarından oluşan 1000 kişinin Kılavuz doğrultusunda tedavi edilmesi sonucu, gelecek on yılda 100 kişide kardiyovasküler olayların gelişmesinin önlenileceği yargısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler olay riski, kılavuzlar, kılavuz uygulaması, koroner risk azaltımı, koruyucu kardiyoloji, optimal tedavi

Koroner arter hastalığına yolaçan ve ilerlemesine neden olan çeşitli risk faktörlerinin giderilmesi veya azaltılmasının koroner kalp hastalığına (KKH) bağlı morbiditeyi azalttığına ve hayatı uzattığına ilişkin bilimsel kanıtlar dolgundur (1). Bu kanıt ve bilgiler ışığında hekimlerce yaygın uygulamanın kolay ve doğru yapılabilmesine yönelik kitasal (2), uluslararası veya ulusal (3) kılavuzlar geçtiğimiz on yılda uzman kurullar tarafından yayınlanmıştır. Buna rağmen ülkelerin büyük çoğunluğunda KKH sıklığında azalma sağlama bir kenara, ünlü global hastalık yükü çalışmasının (4) ortaya koyduğu gibi, kardiyovasküler hastalık 1990'lı yıllarda ilk kez olarak küremizde ölüm sebepleri arasında baş köşeye yerleşti. Bu olgu dünyanın Ortadoğu ve Çin ile Hindistan'ı da içeren birçok bölgesinde, enfeksiyon ve enfestasyona bağlı hastalıklardan ölüm oranının giderek düşmesi ve ortalama ömür süresinin uzamasından ötürü kalp-damar hastalıklarının artması sonucu ortaya çıktı. Gelişmekte olan bu epidemik kriz müvacehesinde dünyadaki kardiyovasküler uzmanlık derneklerinin eyleme geçmeleri için (5) 1997 Haziran'ında Montreal'de bir sempozyum düzenlendi ve bu yıl Rio'da tertiplenen Dünya Kardiyoloji Kongresi'nde de tekrarlandı. Amaç vasküler hastalık riski yüksek

Alındığı tarih: 17 Temmuz, kabul tarihi 28 Temmuz 1998
Yazışma adresi: Prof. Dr. Altan Onat, Türk Kardiyoloji Derneği, Ortaklar Cad. 4/7, 80290 Mecidiyeköy, İstanbul
Tel.: (0 212) 288 44 55

kişi ve hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin tanıma ve tedavisinin düzeltilmesi yolunda çabaları kolaylaştırmaktı. Varolan kılavuzların uygulama düzeyinin ("implementation") araştırılması ve alınan sonuçların değerlendirilmesi, anılan çabanın önemli birer ögesi idi.

Sigara tüketimi yüksek, fiziksel aktivite alışkanlığı az olan toplumumuzda, muhtemelen yıllardır görülen sağlıksız beslenme alışkanlığının giderek yerleşmesi, trigliserid düzeylerini yükseltmiştir (6). Ortalama HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyinin düşük olduğu bilinen (7,8) ülkemizde obezite (9), hipertansiyon (10) ve tip 2 diabetes mellitus'un (9,11) görülme sıklığı yüksektir. Bu nedenlerle toplumumuzun önemli bir kesimi KKH riski altındadır. Bu riski azaltmaya yönelik girişimlerin uygulanmasından, KKH bulunan hastaların yanında, henüz herhangi bir belirti vermemiş, fakat yüksek risk altında bulunan kişilerin de yarar göreceği açıktır.

Erişkin halkımızın kalp hastalıkları ve risk faktörlerine ilişkin TEKHARF çalışmasını lonjitudinal biçimde sürdüren Türk Kardiyoloji Derneği, üç yıl önce KKH'dan korunma ve tedavi kılavuzu (3) çıkarmış, daha sonra sıra "implementation" ve sonuç değerlendirmesine gelmişti. İşte bu amaçla, TKD Lipid Çalışma Grubu ülkemizin 26 kliniğinde Riskyük* Çalışmasını başlattı. Çalışmanın amacı, Ulusal Koroner Kalp Hastalığından Korunma Kılavuzu önerilerinin uygun olarak yerine getirilmesinin, hesaplanan bireysel KKH riskini azaltma yönündeki etkilerini Türkiye'nin çeşitli kardiyoloji, iç hastalıkları ve endokrinoloji kliniklerinde incelemektir.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Çalışma Türkiye'nin değişik bölgelerindeki 26 kardiyoloji, iç hastalıkları ve endokrinoloji merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan merkezler ve çalışmacıların adları yazının sonunda belirtilmiştir.

Türk Kardiyoloji Derneği Lipid Çalışma Grubu'nun baş üyesi veri güvenliği ve gözden geçirme komitesini oluşturdu. Çalışmanın istatistik analizi Ankara'da yerleşik bağımsız ve deneyimli bir kuruluşa yaptırıldı. Verilerin monitörizasyonu Merck, Sharp ve Dohme İlaçları Ltd. Şti.'nin desteğiyle 6-8 haftada bir yapıldı; bağımsız kuruluşça incelenen verilere ilişkin ara analiz raporları 3 ayda bir baş araştırmacıya sunuldu.

Çalışmaya Alınma Kriterleri: Çalışmaya 40-70 yaş ara-

* Bireydeki ve toplumdaki global risk yükünün hangi düzeyden, hangi düzeye çekilebileceğinin araştırılması

sındaki koroner arter hastalığı bulunan veya plazma total kolesterol düzeyi 200 mg/dl üstünde olan, birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden en az ikisi bulunan ve KKH risk tablosuna (2) göre risk düzeyi %20'nin üzerinde olan kişiler alındı.

Risk faktörleri:

1. Yaş: ≥ 45 erkek ve ≥ 55 yaş veya 45 yaşından önce menopoz girmiş kadın olmak,
2. Sigara içmek (günde 1 sigara ve daha fazla)
3. Hipertansiyon (140/90 mm/Hg'dan yüksek olan kan basıncı veya antihipertansif tedavi altında olmak)
4. Diabetes mellitus
5. Düşük HDL-kolesterol düzeyi (erkeklerde < 35 mg/dl, kadınlarda < 40 mg/dl)
6. Aile öyküsü: Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktüs ya da ani ölüm bulunması.

Çalışmaya alınma için gerekli risk düzeyini ve müteakiben gelişen risk kategorisi değişimlerini belirlemede KKH risk şemasında (12) doğrudan yer almayan durumlar için şöyle davranıldı: klinik vasküler hastalık (arterioskleroz obliterans, serebrovasküler olay gibi) durumunda kişinin risk yük kategorisi Avrupa Kılavuzu'nun tavsiyesi doğrultusunda bir üst sınıfa yükseldi. Erken yaşta klinik vasküler hastalık aile öyküsü, diyabet, ailevi hiperlipidemi, düşük HDL kolesterol, yüksek (> 200 mg/dl) trigliserid değerlerinden ikisine sahip kişilerin riskleri keza şemadakininden bir üst sınıfa yükseltildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri: NYHA II-IV kalp yetersizliği, girişim gerektiren aritmisi, kısa sürede (5 yıla kadar) morbidite ve mortaliteyi etkileyecek maliny hastalığı, karaciğer veya böbrek yetersizliği, kronik inflamatuvar hastalığı, NIDDM dışında hiperlipideminin sekonder sebepleri (IDD, NIDDM, hipotirodizm, nefrotik sendrom, Frederickson tip II ve IV dışındaki ailesel hiperlipidemiler vb.), santral sinir sistemi bozuklukları, psikososyal uygunsuzluğu bulunan kişiler çalışmaya alınmadı.

Yöntem

Çalışma merkezlerinde belirlenen çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri çerçevesinde seçilen gönüllü kişiler 10 yıl içindeki KKH riski açısından değerlendirildi; risk durumları Avrupa Kardiyoloji Derneği risk skalasından, çalışma için özel olarak hazırlanmış olan bilgisayar programı ile belirlendi ve yüksek riskli birincil ve ikincil koruma olguları bilgilendirilmiş onay alındıktan sonra çalışmaya alındı. Olguların izlenme süresi 1 yıl olarak belirlendi. Olgu rapor formu ve izleme formu, sağlık durumu ile bulguların kaydedilmesi ve her vizitte risk tayini için kullanıldı. Her merkezde elde edilen tüm veriler öncelikle olgu rapor formu ve izleme formuna işlendikten sonra bilgisayar programına kaydedildi. Her kontrolde risk düzeyi ilgili bilgisayar programı yardımıyla yeniden saptandı.

Çalışma boyunca risk azaltılması için "Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Kılavuz"daki (3) önerilerin tamamının uygulanmasının sağlanması gerektiği çalışmanın başında yapılan bir toplantıda

tüm araştırmacılara bildirildi. Bu öneriler içinde katılan tüm olguların ideal kilosuna getirilmesi, fiziksel aktivitele-
rinin artırılması, alkol tüketiminin makul düzeylerde tu-
lması (haftada 1-2 gün 30 gramı geçmemesi), sigaranın
bırakılması ve diyet uygulaması vardı. Hiperlipidemi ve
hipertansiyon tedavisinde ilenecek yolda da kılavuzun
esas alınması gerektiği tüm araştırmacılara anlatıldı.

Çalışmanın başındaki ve kontrollerdeki kan basıncı ölçüm-
lerinde en az iki kez ölçülen kan basıncı ortalaması temel
alındı. Ölçüm hasta otururken ve 5 dakika istirahat ettikten
sonra kol kalp hizasında tutularak yapıldı. Her iki koldan
da ölçüm yapılıp yüksek olan değer kullanıldı.

Çalışmaya alınan kişilerde plazma TK, HDL-K, LDL-kole-
sterol (LDL-K), alkalin fosfataz, AST, ALT, kreatin kin-
naz, albumin, globulin, ürik asit, kan şekeri, kanda üre ve
kreatinin, tam kan sayımı değerleri çalışmanın başında ve
3. ve 6. aylar sonunda tayin edildi. Ölçümler çalışmaya ka-
tılan merkezlerin laboratuvarlarında 12 saatlik açlık duru-
munda sağlandı. Aynı zamanlarda fizik muayeneleri yapıldı,
kilo ve boyları ölçüldü, 12 derivasyonlu EKG'leri kay-
dedildi. Her kontrolde hastadan diğer hastalıklar ve uygu-
lanan tedaviler (ilaç, cerrahi vb.) hakkında bilgi alınıp bu
bilgiler kaydedildi.

Çalışmaya 26 merkezden toplam 1930 kişi alındı*, mer-
kezlerde alınan kişi sayısı 11 ile 122 arasında değişiyordu.
1930 olgudan 966'sı (%50) erkek, 964'ü (%50) kadındı.
Yaş ortalaması erkeklerde 56.2±8.3, kadınlarda 59.3±7.2
olarak bulundu. 966 erkekte 543'ünde (%56), 964 kadın-
dan 412'sinde (%43) KKH vardı. Çalışmaya katılan gönül-
lülerin başlangıçtaki demografi, risk faktörü ve risk kate-
gorilerine dair bilgileri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Primer koruma uygulanacak 975 kişiden 552'si (%57) ka-
dındı, bunlardan 464'ü (%84) %20-40, 88'i (%16) >%40
risk kategorisinde yer aldı. Bu gruptaki 423 erkekte 268'i
(%63) %20-40, 155'i (%37) >%40 risk kategorisindeydi.
KKH olan 412 kadının ise 297'si (%72) %20-40 kategori-
sinde, 92'si (%22) >%40 kategorisindeydi. KKH'li 543 er-
keğin 179'u (%33) %20-40, 364'ü (%67) >%40 risk kate-
gorisindeydi. Primer korumaya alınan kişiler özellikle
yüksek risk grubundan seçilmişlerdi.

KKH bulunmayan 975 kişinin 403'ü (%41); KKH bulunan
955 kişinin ise 357'si (%37) sigara içiyordu. KKH bulun-
mayanların %84'ünde (823/975) hipertansiyon, %35'inde
(332/950) obezite, %44'ünde (429/975) diyabet vardı. Ko-
roner kalp hastalarının ise hipertansiyon %63'ünde
(604/955), obezite %26'sında (239/923), diyabet %28'inde
(270/955) belirlenmişti.

KKH bulunmayan kadınlarda ortalama TK 289.1±42.2
mg/dl, LDL-K 192.1±41.4 mg/dl, trigliserid 257.9±141.8
mg/dl, HDL-K 42.7±11.1 mg/dl düzeyindeydi. KKH bulu-
nan kadınlarda ise bu değerler sırasıyla 267.4±40.4 mg/dl,
177.3±37.3 mg/dl, 218.2±127.6 mg/dl ve 45.6±11.7 mg/dl
idi. KKH bulunmayan erkeklerde ortalama TK 273.5±57.3
mg/dl, LDL-K 183.7±52.2 mg/dl, trigliserid 247±137.8
mg/dl, HDL-K 40.8±10.6 mg/dl olarak bulundu. KKH'li

*1998 yılı Aralık ayında sonlanması beklenen çalışmaya
hasta alınımının durdurulduğu 27 Ocak tarihinde katılımcı
sayısı 2030'a ulaşmışsa da, eldeki ara sonuçlar Aralık
1997 tarihindeki verilere kısıtlı kalmaktadır.

Tablo 1. Çalışmaya katılan gönüllülerin başlangıçtaki demografi, risk faktörü ve risk kategorilerine ilişkin nitelikleri

Değişken	Ortalama veya %	SD veya %
Merkez başına katılan gönüllü	74	
Yaş	57.8	8.0
Cinsiyet (E - K)	50	50
Koroner kalp hastalığı varlığı	49.5	50.5
Hipertansiyon varlığı	74	26
Sigara içen	39.4	60.6
Düşük HDL-kol. (E<35, K<40)	35.3	64.7
Diyabet varlığı	36.2	63.8
Pozitif aile öyküsü varlığı	39.4	60.6
Total kolesterol (mg/dl)	272	48
LDL-kolesterol (mg/dl)	181	44
HDL-kolesterol (mg/dl)	42	11
Trigliserid (mg/dl)	240	13
T. Kol./HDL-K oranı	6.92	2.30
Risk kategorisi dağılımı (% 1.2 / % 10-20)	62.6 (%20-40)	36.2 (>%40)

erkeklerde bu değerler sırasıyla 255.4±43.2 mg/dl, 170±42.8 mg/dl, 232.5±133.3 mg/dl ve 39.2±10.8 mg/dl idi.

Gerek KKH olan (213/404) gerekse olmayan (283/530) kadınların %53'ü menopoza girmişti. KKH bulunan ve bulunmayanlarda hipertansiyon oranları da Tablo 2'de gösterilmiştir. KKH bulunmayan ve bulunan kadınlarda TK/HDL-K sırasıyla 7.2±2 ve 6.2±1.9 bulunurken, KKH bulunmayan erkeklerde 7.1±2.3, bulunanlarda 7.0±2.7 idi. LDL-K / HDL-K KKH bulunmayan kadınlarda 4.8±1.6, bulunanlarda 4.1±1.4, KKH bulunmayan erkeklerde 4.8±2.0, bulunanlarda 4.7±2.3 olarak saptandı. Çalışma boyunca toplam risk düzeyinin, lipid ve kan basıncı düzeylerinin değişimi, sigarayı bıraktırma başarısı gibi parametreler değerlendirildi. Çalışma, halen geçerli olan, yeniden gözden geçirilmiş (Hong-Kong, 1989) Helsinki Deklarasyonu ve ulusal yasa ve yönetmeliklere uygun olarak yürütüldü.

İstatistik değerlendirme: İzlenen parametreler 3. ve 6. ayın sonunda varyans analizi, t-testi, ki-kare ve altbirimleri Wilcoxon istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak başlangıç durumlarıyla karşılaştırıldı. Bir altgrupta belli bir vizitte diğer bir risk faktörü olan ve olmayanlar arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile, bir altgrupta başlangıç viziti ile bir sonraki vizitteki koroner risk kategorisi değişimleri arasındaki fark Wilcoxon testi ile değerlendirildi (12). SPSS 7.5 for Windows, 1997 programı kullanıldı.

Framingham risk skorlaması: Risk kategorisi değişimleri dışında, belli altgrupların başlangıçtaki ve sonraki vizitelere ait ortalama risk yüklerindeki farklar Framingham risk skorlaması yöntemiyle (13) değerlendirildi. Framingham formülünde bireyin önündeki 10 yılda koroner arter hastalığı risk yüzdesi, önce sistolik kan basıncı, sigara, total kolesterol/HDL-kolesterol oranı ve EKG'da sol ventrikül hipertrofosine ilişkin verilere, sonra cinsiyet, yaş ve diyabet varlığına dayalıdır. Bu yöntem ile, protokolde gönüllü alımı için uygulanan asgari risk kategorisi ve risk kategorisinde vizitler arasındaki değişikliklerin analizinin yaratacağı farklar Tartışma bölümünde irdelenecektir.

Tablo 2. Koroner kalp hastalığı olanlarda ve olmayanlarda hipertansiyon varlığı ve başlangıç risk kategorisi ile 2. viziit risk kategorisi değişimleri

KKH	HT	1. VİZİT		2. VİZİT RİSK KATEGORİSİ				Toplam	
				% 5-10	% 10-20	% 20-40	> %40		
YOK	YOK	1. VİZİT	%20-40	Sayı	2	10	27	6	45
				Yüzde	4.4	22.2	60.0	13.3	100.0
			> %40	Sayı		2	15	11	28
				Yüzde		7.1	53.6	39.3	100.0
			Toplam	Sayı	2	12	42	17	73
				Yüzde	2.7	16.4	57.5	23.3	100.0
VAR	VAR	1. VİZİT	%20-40	Sayı	14	126	178	28	346
				Yüzde	4.0	36.4	51.4	8.1	100.0
			> %40	Sayı	2	11	51	38	102
				Yüzde	2.0	10.8	50.0	37.3	100.0
			Toplam	Sayı	16	137	229	66	448
				Yüzde	3.6	30.6	51.1	14.7	100.0
VAR	YOK	1. VİZİT	% 10-20	Sayı		1	1		2
				Yüzde		50.0	50.0		100.0
			% 20-40	Sayı		6	47	23	76
				Yüzde		7.9	61.8	30.3	100.0
			> % 40	Sayı		1	25	28	54
				Yüzde		1.9	46.3	51.9	100.0
Toplam	Sayı		8	73	51	132			
	Yüzde		6.1	55.3	38.6	100.0			
VAR	VAR	1. VİZİT	% 10-20	Sayı		1	2		3
				Yüzde		33.3	66.7		100.0
			% 20-40	Sayı		17	82	11	110
				Yüzde		15.5	74.5	10.0	100.0
			> % 40	Sayı		6	58	61	125
				Yüzde		4.8	46.4	48.8	100.0
Toplam	Sayı		24	142	72	238			
	Yüzde		10.1	59.7	30.3	100.0			

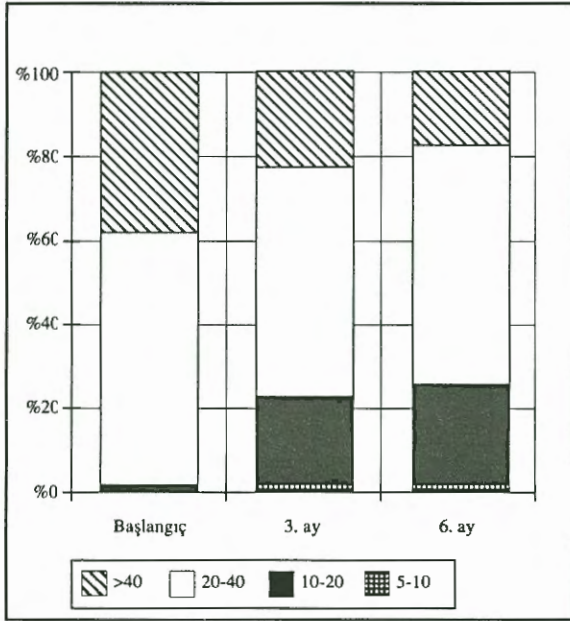
BULGULAR

Risk Kategorisinde Değişimler

Riskyük çalışmasına giren 966 erkek ve 964 kadın iştirakçinin başlangıçtaki risk kategorisi dağılımı Tablo 3'te görülmektedir. Aynı bireylerden ikinci vizite gelen toplam 891 ve üçüncü vizite gelen toplam 435 hastanın risk kategorilerine dağılımı da aynı tabloda ve Şekil 1'de bildirilmiştir. Sadece ikinci vizite gelen hastaların, erkek ve kadın ayrı olmak üzere, hem başlangıçtaki, hem de ikinci vizitteki risk dağılımları farklı olduğu gibi ($p<0.001$) (Şekil 2), üçüncü vizite gelen 207 erkek ve 228 kadında başlangıç risk kategorisiyle üçüncü vizit risk kategorisi arasındaki değişimler de farklı olup ($p<0.001$, Wilcoxon testi) Tablo 4'de özetlenmiştir.

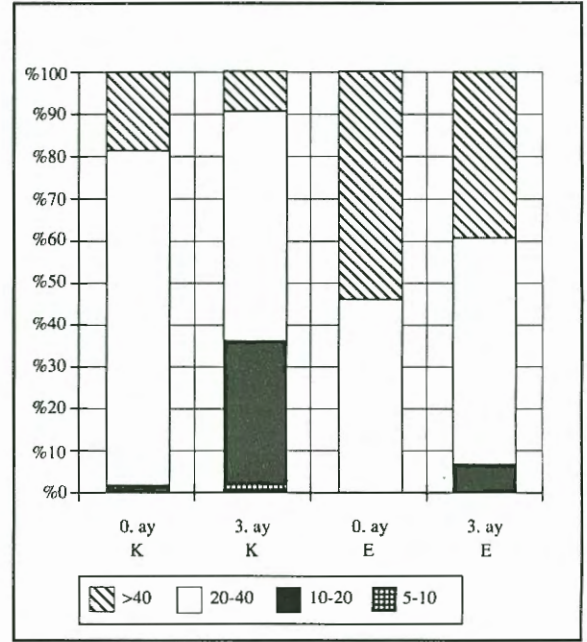
Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki, 2. vizitteki ve 3. vizitteki risk kategorilerine göre dağılımları

RİSK KATEGORİSİ		1. VİZİT Sayı	2. VİZİT Sayı	3. VİZİT Sayı
<10	Sayı		18	13
	Yüzde		2.0	3.0
10-20	Sayı	23	181	104
	Yüzde	1.2	20.3	23.9
20-40	Sayı	1208	486	241
	Yüzde	62.6	54.5	55.4
>40	Sayı	699	206	77
	Yüzde	36.2	23.1	17.7
Toplam	Sayı	1930	891	435
	Yüzde	100.0	100.0	100.0



Şekil 1. Hastaların başlangıçta, 3. ayda ve 6. ayda risk kategorisine göre dağılımları

Erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla risk kategorisi indirimi sağlandı (Mann-Whitney U testi, $p=0.002$). Ortalama koroner risk kadınlarda başlangıçta %25'ten ilk üç ay sonunda %7, altıncı ay sonunda %10 azaldı; erkeklerde başlangıçtaki %26'lık ortalama risk sırasıyla %7 ve %9 ölçüsünde azaldı. Kadınlarda ortalama risk KKH varlığında, %7 düştüğü halde, primer korunma kapsamında bu %12 ölçüsündeydi ($p<0.001$). Erkeklerde risk indirimi ilgili durumlarda sırasıyla %8 ve %10 bulundu, yani aradaki fark daha azdı ve anlamlılığı ancak sınırda idi



Şekil 2. Erkek ve kadınların başlangıçta ve 3. ay ziyaretinde risk kategorisine göre dağılımları

($p=0.08$).

Framingham risk skorlamasına göre bireylerin önündeki 10 yılda ortalama koroner olay riski başlangıç muayenesinde %26 iken, ikinci vizite gelenlerde %19, üçüncü vizite gelenlerde %18 bulundu. İkinci vizitte %7, üçüncü vizitte %10'luk risk azalması saptandı (Tablo 5, Şekil 3).

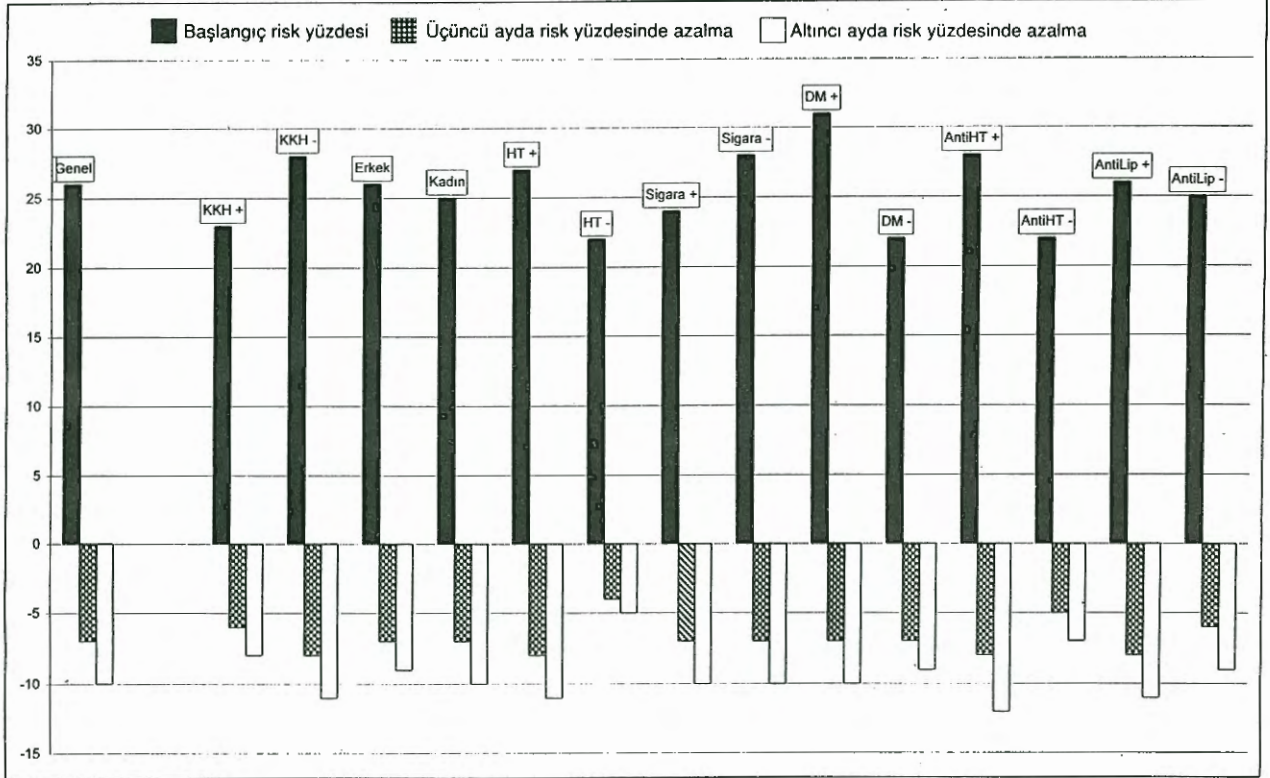
Koroner kalp hastalığının (KKH) varlığı veya yokluğuna bağlı olarak erkek ve kadınlarda başlangıç risk

Tablo 4. Erkek ve kadınlarda başlangıç risk kategorisi ile 3. vizit risk kategorisi değişimleri

Cinsiyet	1. VİZİT	Risk Kategorisi	3. VİZİT RISK KATEGORİSİ				Toplam	
			%5-10	%10-20	%20-40	> %40		
E	1. VİZİT	%20-40 Sayı		15	63	14	92	
		Yüzde		16.3	68.5	15.2	100.0	
	>%40 Sayı		10	54	51	115		
		Yüzde		8.7	47.0	44.3	100.0	
	Toplam	Sayı		25	117	65	207	
		Yüzde		12.1	56.5	31.4	100.0	
K	1. VİZİT	% 10-20 Sayı		1	1		2	
		Yüzde		50.0	50.0		100.0	
	%20-40 Sayı		11	66	95	7	179	
		Yüzde	6.1	36.9	53.1	3.9	100.0	
	>%40 Sayı		2	12	28	5	47	
		Yüzde	4.3	25.5	59.6	10.6	100.0	
	Toplam	Sayı		13	79	124	12	228
		Yüzde		5.7	34.6	54.4	5.3	100.0

Tablo 5. Ortalama Framingham risk yüzdesinin tüm kohortta ve koroner kalp hastalığı (KKH) olan ve olmayanlarda ilk üç vizitteki durumu ve vizitlerarası değişimi

	Toplam			KKH Yok			KKH Var		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
1. Vizit	1831	0.26	0.11	936	0.28	0.11	895	0.23	0.11
2. vizit	889	0.19	0.10	521	0.20	0.10	368	0.17	0.10
3. Vizit	437	0.18	0.09	265	0.19	0.09	172	0.16	0.09
2.vizitte değişim	853	0.07	0.08	506	0.08	0.08	347	0.06	0.08
3. vizitte değişim	418	0.10	0.09	259	0.11	0.09	159	0.08	0.09



Şekil 3. Risk skorunun başlangıçtaki ve ilk altı aydaki durumu

kategorisiyle üçüncü vizit risk kategorisi arasındaki değişimler istatistiki açıdan çok anlamlı ($p < 0.001$) bulundu. Ortalama risk azalması primer korunmada (KKH olmayanlarda) %28'den ilk üç ay sonunda %20'ye, altı ay sonunda %19'a indi. KKH varlığında ortalama risk %23'ten sırasıyla %17 ve %16'ya düşürüldü (Tablo 5) (primer korunmaya kıyasla iki vizitte de $p < 0.001$).

KKH ve/veya hipertansiyon varlığına bağlı olarak risk kategorisinin ikinci vizitte azalmasına ilişkin veriler Tablo 6'da yer almaktadır. Hipertansiyonsuz KK hastalarında ilk üç aylık dönemde anlamlı fark oluş-

madı. Buna karşılık diğer üç sık durumundaki farklar hep $p < 0.001$ düzeyinde anlamlıydı. Ortalama risk hipertansiyonlu koroner hastasında başlangıçta %25 iken, ikinci vizitte %18'e, üçüncü vizit sonunda %16'ya indi. Hipertansiyonsuz koroner hastasında başlangıçtaki %20'lik ortalama riskten müteakip vizitlerde sırasıyla %3 ve %5 oranında düştüğü belirlendi. KKH'na yakalanmamış hipertansiyonlulara risk azalması ilgili dönemlerde %8 ve %12, ne KKH ne de hipertansiyonu olan kişilerde risk azalması her iki dönemde %5 düzeyinde kaldı.

Tablo 6. Koroner kalp hastalığı olanlarda ve olmayanlarda hipertansiyon varlığı ve başlangıç risk kategorisi ile 2. viziit risk kategorisi değişimleri

KKH	HT	1. VİZİT			2. VİZİT RİSK KATEGORİSİ				Toplam
					%5-10	%10-20	%20-40	> %40	
YOK	YOK	1. VİZİT	%20-40	Sayı	2	10	27	6	45
				Yüzde	4.4	22.2	60.0	13.3	100.0
			> %40	Sayı		2	15	11	28
				Yüzde		7.1	53.6	39.3	100.0
			Toplam	Sayı	2	12	42	17	73
				Yüzde	2.7	16.4	57.5	23.3	100.0
VAR	VAR	1. VİZİT	%20-40	Sayı	14	126	178	28	346
				Yüzde	4.0	36.4	51.4	8.1	100.0
			> %40	Sayı	2	11	51	38	102
				Yüzde	2.0	10.8	50.0	37.3	100.0
			Toplam	Sayı	16	137	229	66	448
				Yüzde	3.6	30.6	51.1	14.7	100.0
VAR	YOK	1. VİZİT	%10-20	Sayı		1	1		2
				Yüzde		50.0	50.0		100.0
			%20-40	Sayı		6	47	23	76
				Yüzde		7.9	61.8	30.3	100.0
			> %40	Sayı		1	25	28	54
				Yüzde		1.9	46.3	51.9	100.0
Toplam	Sayı		8	73	51	132			
	Yüzde		6.1	55.3	38.6	100.0			
VAR	VAR	1. VİZİT	%10-20	Sayı		1	2		3
				Yüzde		33.3	66.7		100.0
			%20-40	Sayı		17	82	11	110
				Yüzde		15.5	74.5	10.0	100.0
			> %40	Sayı		6	58	61	125
				Yüzde		4.8	46.4	48.8	100.0
Toplam	Sayı		24	142	72	238			
	Yüzde		10.1	59.7	30.3	100.0			

Antihipertansif ilaca ihtiyacı olmayanlarda ortalama risk azalması 2. ve 3. vizitte sırasıyla %5 ve %7 iken, bu tür ilaç tedavisi uygulanan kişilerde risk indirimi %8 ve %12 boyutundaydı ($p<0.001$).

Sigara içen 143 ve içmeyen 292 kişide başlangıçla üçüncü viziit arasındaki risk kategorisi değişiklikleri Tablo 7'de görülmektedir. Bu dönemde gerçekleşen risk kategori farkları gerek sigara içen, gerekse içmeyenlerde Wilcoxon testi ile $p<0.001$ düzeyinde anlamlıydı. Ancak sigara içenlere kıyasla sigara kullanmayanlarda daha fazla risk kategorisi azalımı gerçekleşti. (Mann-Whitney U testi, $p=0.008$). Bununla birlikte, ortalama koroner risk başlangıçta sigara içmeyenlerde %24, içenlerde %28 iken, her iki grupta da ilk üç ay sonunda %7, altı ay sonunda %10'luk

risk azalması kaydedildi.

Diyabeti olan 199 ve olmayan 236 kişide başlangıç risk kategorisi ile 3. viziit risk kategorisi değişimleri Tablo 8'de sunulmaktadır. Ortalama risk başlangıçta diyabeti olmayanlarda %22, diyabetlilerde %31 düzeyindeydi. İlk üç ay sonunda %7'lik, altı ay sonunda da diyabeti olmayanlarda %9, diyabetiklerde %10'luk risk gerilemesi görüldü. Diyabeti olan ve olmayanlar arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.20$).

Risk Faktörlerinde Değişim Oranları

Kategori değişikliğine yolaçan risk faktörlerinden lipid ve lipoprotein düzeylerinin üçüncü viziite katılan kişilerdeki mutlak ve yüzde değişimleri Tablo 9'da sunulmaktadır. Erkeklerde ortalama olarak total ko-

Tablo 7. Sigara içenlerde ve içmeyenlerde başlangıç risk kategorisi ile 3. viziit risk kategorisi değışimleri

Sigara			3. VİZİT RİSK KATEGORİSİ				Toplam	
			% 5-10	% 10-20	% 20-40	> %40		
YOK	1. VİZİT	% 10-20	Sayı	1			1	
			Yüzde	100.0			100.0	
		% 20-40	Sayı	8	63	116	8	195
			Yüzde	4.1	32.3	59.5	4.1	100.0
	> % 40	Sayı	1	17	54	24	96	
		Yüzde	1.0	17.7	56.3	25.0	100.0	
	Toplam	Sayı	9	81	170	32	292	
		Yüzde	3.1	27.7	58.2	11.0	100.0	
VAR	1. VİZİT	% 10-20	Sayı	1			1	
			Yüzde	100.0			100.0	
		% 20-40	Sayı	3	18	42	13	76
			Yüzde	3.9	23.7	55.3	17.1	100.0
	> % 40	Sayı	1	5	28	32	66	
		Yüzde	1.5	7.6	42.4	48.5	100.0	
	Toplam	Sayı	4	23	71	45	143	
		Yüzde	2.8	16.1	49.7	31.5	100.0	

Tablo 8. Diabetes mellitusu olanlarda ve olmayanlarda başlangıç risk kategorisi ile 3. viziit risk kategorisi değışimleri

DM			3. VİZİT RİSK KATEGORİSİ				Toplam	
			% 5-10	% 10-20	% 20-40	> %40		
YOK	1. VİZİT	% 10-20	Sayı	1			1	
			Yüzde	100.0			100.0	
		% 20-40	Sayı	7	44	83	10	144
			Yüzde	4.9	30.6	57.6	6.9	100.0
	> % 40	Sayı	2	10	45	34	91	
		Yüzde	2.2	11.0	49.5	37.4	100.0	
	Toplam	Sayı	9	55	128	44	236	
		Yüzde	3.8	23.3	54.2	18.6	100.0	
VAR	1. VİZİT	% 10-20	Sayı	1			1	
			Yüzde	100.0			100.0	
		% 20-40	Sayı	4	37	75	11	127
			Yüzde	3.1	29.1	59.1	8.7	100.0
	> % 40	Sayı		12	37	22	71	
		Yüzde		16.9	52.1	31.0	100.0	
	Toplam	Sayı	4	49	113	33	199	
		Yüzde	2.0	24.6	56.8	16.6	100.0	

lesterolde (TK) % 14±15, LDL kolesterolde % 17±23, TK/HDL kolesterolde %15±25 azalma, HDL kolesterolde %8±37 artma; kadınlarda ortalama olarak TK'de %13±14, LDL kolesterolde %16±20, TK/HDL kolesterolde %15±21.5 azalma, HDL kolesterolde %5±21 artma saptandı. Bu değeriilerin iki viziit arasındaki mutlak değışimleri istatistiki açıdan (Student t ve Wilcoxon testleri ile) çok anlamlı bu-

lundu; sadece kadınlarda HDL kolesterol ortalamaları arasındaki fark sınırdan anlamlı (p=0.056) çıktı.

Altıncı ay sonunda viziite gelip lipid düşürücü ilaç tedavisi alan ve almayanlarda başlangıçtaki ve üçüncü viziitteki lipid ve lipoprotein ortalama düzeyleri Tablo 10'da özetlenmiştir. LDL-kolesterolde ilaç tedavisi görmeyenlerde ortalama %18 azalma saptan-

Tablo 9. Üçüncü vizite gelen erkek ve kadınlarda lipid değerlerinde 3. vizitte başlangıç vizitine göre mutlak ve yüzde değişme değerleri

	Erkek			Kadın		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
TK'de azalma	207	43	44	225	52	46
TK'de yüzde azalma	207	15	15	225	17	15
LDL'de azalma	205	37	42	227	44	42
LDL'de yüzde azalma	205	19	22	227	21	24
HDL'de artma	203	3	11	219	4	10
HDL'de yüzde artma	203	12	39	219	11	27
Total K/HDL-K'de azalma	202	1.64	2.23	216	1.75	1.83
Total K/HDL-K'de yüzde azalma	202	18.6	23.7	216	21.7	22.4

Tablo 10. Üçüncü vizite gelen lipid düşürücü tedavi alanlarda ve almayanlarda lipid değerlerinde 3. vizitte başlangıç vizitine göre mutlak ve yüzde değişme değerleri

	Tedavi yok			Tedavi var		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
TK'de azalma	246	38	39	186	61	49
TK'de yüzde azalma	246	14	14	186	20	15
LDL'de azalma	248	34	37	184	51	47
LDL'de yüzde azalma	248	18	21	184	24	25
HDL'de artma	244	2	9	178	4	12
HDL'de yüzde artma	244	9	25	178	15	42
Total K/HDL-K'de azalma	241	1.36	1.71	177	2.16	2.33
Total K/HDL-K'de yüzde azalma	241	16.9	21.5	177	24.8	24.4

mışken, ilaç alanlarda %24 azalma sağlandı ($p<0.001$). İlaç alan ve almayanlar arasında HDL-kolesterolde artışta anlamlı fark görülmedi (%15'e karşılık %9). Bununla birlikte iki grup arasında total kolesterol / HDL-kolesterol oranında (%25'e karşılık %17) anlamlı düşüş gözlemlendi.

KKH olup lipid düşürücü ilaç alanların oranı başlangıçta %54'ten üçüncü vizitte sadece %51'e düştüğü halde, primer koruma kapsamındakilerde bu yüzde başlangıçta 52'den 37'ye inmiştir. Kullanılan antilipidemik ilaç vakaların %62'sinde Zocor10 (simvastatin)* idi. Bu ilaç da primer koruma çerçevesindekilerde ilk vizitte bireylerin %34'ünden 3. vizitte %21'inde kullanılır duruma geldi.

* Protokol gereği olarak, çalışmaya katılan merkezler istedikleri lipid düşürücü ilacı kullanmakta serbest bırakılmışlardı.

Çalışmaya katılan gönüllü olguların risk kategorileri hem Framingham skorlamasıyla hem de Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzundaki risk şemasına göre ayrı ayrı belirlendi ve bu iki ayrı değerlendirmenin ne derece uyduğu araştırıldı. Fertlerin çapraz tabülasyonunda, özdeş sınıflama %39.3 oranında bulundu; genelde başlangıçtaki risk Framingham skorlamasında hafifçe daha düşük çıktı. Spearman yöntemiyle korelasyon katsayısı gönüllülerin tümü için $r = 0.199$ olup anlamlıydı ($p<0.001$). Aynı düzeydeki anlamlılığın eşlik ettiği korelasyon katsayıları altgruplar için şöyleydi: KKH varlığı ve yokluğunda 0.30 ve 0.20, erkek ve kadında 0.17 ve 0.22, diyabet varlığı ve yokluğunda 0.20 ve 0.23, hipertansiyon varlığı ve yokluğunda 0.22 ve 0.17, sigara içen ve içmeyenlerde 0.18 ve 0.20, antihipertansif tedavi alan ve almayanlarda 0.21 ve 0.20, lipid düşürücü tedavi gören ve görmeyenlerde 0.21 ve 0.18 idi.

Tablo 11. Üçüncü vizitte koroner risk kategorisinde azalma olmasının çokdeğişkenli lojistik regresyon analizinde bağımsız öngördürücü değişkenleri

Değişken	B	S.E.	anlam (p)	r
Cinsiyet	-0.9080	0.2827	0.0013	-0.1207
KKH varlığı	-1.3534	0.3053	0.0000	-0.1758
Hastanın uyumu	-0.1491	0.0263	0.0000	0.2298
HDL-K	-0.0339	0.0137	0.0129	0.0856

Çalışmaya alınan 1930 kişiden, 50'si erkek ve 49'u kadın olan toplam 99 kişinin HDL-K değerleri belirlenememiş olduğu için, bu bireylerin risk yükünü Framingham yöntemiyle belirleme olanağı bulunamadı. Bu küçük grupla 1831 kişilik büyük grup arasında risk faktörleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Yalnızca, 99 olguluk küçük grupta sigara içenlerin sıklığı sınırdan anlamlı ölçüde ($p<0.075$) daha yüksekti.

İki yöntem arasında kadında ve sigara içimi ile ilgili farklı bulgular

Başlangıç risk kategorisine kıyasla müteakip vizitlerde meydana gelen risk kategori değişimleri ile aynı dönemlerde ortalama Framingham risk yüzdesinde ortaya çıkan bulgular tüm kohortta ve altgruplarda birbirini tutmaktaydı. Sadece iki altgrupta, cinsiyet ve sigara içiminde anılan iki değerlendirme yöntemi farklı çıktı.

Başlangıç ile 2. ve 3. vizitteki koroner risk kategorisi indirimleri (Mann-Whitney U testi ile) kadınlarda erkeklerdekine kıyasla ($p=0.002$) daha fazla idi. Oysa, Framingham risk hesaplamasına göre, risk azalımı her iki cinsiyette benzer orandaydı (ikinci vizitte hep %7, üçüncü vizitte %10'a karşılık %9).

Başlangıç ile 2. vizitteki koroner risk kategorisi indirimleri (Mann-Whitney U testi ile) gerek erkeklerde ($p<0.003$), gerek kadınlarda ($p<0.001$) sigara içenlere kıyasla içmeyenlerde daha fazla olduğu gibi, erkek ve kadınlarda 3. vizitte de daha fazla ($p=0.008$) idi. Oysa, Framingham risk hesaplamasına göre, risk azalımı sigara içenlerle içmeyenlerde benzer orandaydı (ikinci vizitte hep %7, üçüncü vizitte hep %10).

Risk Azalmasının ve Lipid Düzeylerindeki Azalmanın Çokdeğişkenli Analizi

İkinci vizitte koroner risk kategorisinde azalmayı etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile de-

lendirildiğinde, ve modelin cinsiyet, yaş, KKH varlığı, hipertansiyon varlığı, diyabet varlığı, sigara içiminin varlığı, lipid düşürücü tedavi verilmiş olması, antihipertansif tedavi verilmiş olması, hastanın önerilere uyumu, başlangıç viziti total kolesterol değeri, başlangıç viziti LDL kolesterol değeri, başlangıç viziti HDL kolesterol değeri ve tedavi merkezini içermesi durumunda, şu altı etkenden ibaretti: 1. KKH yokluğu, 2. kadın cinsiyet, 3. uyum skorunun yüksekliği, 4. sigara içmeme, 5. diyabet yokluğu, 6. tedavi merkezi.

Üçüncü vizitte koroner risk kategorisinde azalmayı etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, ve modelin yukarıda sayılan faktörleri aynen içermesi durumunda şu dört etkenden ibaretti: 1. uyum skorunun yüksekliği, 2. KKH yokluğu, 3. kadın cinsiyet, 4. HDL kolesterol düzeyinin yüksekliği (Tablo 11).

Çok değişkenli regresyon analizi ile ikinci vizitte total kolesterol düzeyinde yüzde azalma değerlendirildiğinde ve modelin cinsiyet, yaş, KKH varlığı, hipertansiyon varlığı, diyabet varlığı, sigara içiminin varlığı, lipid düşürücü tedavi verilmiş olması, hastanın önerilere uyumu, başlangıç viziti total kolesterol değeri içermesi halinde şu üç etken bağımsız olumlu belirleyiciler (ayarlı $r^2=0.24$) olarak ortaya çıktı: 1. başlangıç total kolesterol değeri, 2. uyum skoru, 3. lipid düşürücü tedavinin uygulanmış olması.

Aynı etkenleri içeren modelde ikinci vizitte LDL-kolesterol düzeyinde yüzde azalmayı pozitif yönde belirleyen (ayarlı $r^2=0.21$) bağımsız faktörler 1. başlangıç LDL-kolesterol değeri, 2. uyum skoru, 3. lipid tedavisi verilmiş olması, 4. hipertansiyon varlığı idi.

Yine aynı modelde üçüncü vizitte HDL-kolesterol düzeyinde yüzde artmayı belirleyen ($r^2=0.31$) şu dört etken saptandı: 1. başlangıç HDL-kolesterol değeri-

Tablo 12. Lipid düşürücü tedavi alanlarda ve almayanlarda başlangıç risk kategorisi ile 3. viziit risk kategorisi değışimleri

Tedavi			3. VİZİT RİSK KATEGORİSİ				Toplam	
			% 5-10	% 10-20	% 20-40	> %40		
YOK	1. VİZİT	% 10-20	Sayı	1			1	
			Yüzde	100.0			100.0	
		% 20-40	Sayı	8	43	98	14	163
			Yüzde	4.9	26.4	60.1	8.6	100.0
		> % 40	Sayı	1	14	40	30	85
			Yüzde	1.2	16.5	47.1	35.3	100.0
	Toplam		Sayı	9	58	138	44	249
			Yüzde	3.6	23.3	55.4	17.7	100.0
	VAR	1. VİZİT	% 10-20	Sayı	1			1
				Yüzde	100.0			100.0
		% 20-40	Sayı	3	38	60	7	108
			Yüzde	2.8	35.2	55.6	6.5	100.0
		> % 40	Sayı	1	8	42	26	77
			Yüzde	1.3	10.4	54.5	33.8	100.0
Toplam			Sayı	4	46	103	33	186
			Yüzde	2.2	24.7	55.4	17.7	100.0

nin düşüklüğü, 2. uyum skoru, 3. yaşlılık, 4. hipertansiyon varlığı.

Lipid düşürücü tedavi alan ve almayanlarda 6. ay sonunda başlangıca göre gelişen risk kategorisi değışimlerine Tablo 12'de yer verilmiştir. Gerek lipid düşürücü tedavi uygulananlarda gerekse böyle bir tedavi uygulanmayanlarda bu dönemde risk kategorisi dağılımında azalma yönünden farklar Wilcoxon testi ile çok anlamlı (<0.001) idi. Ortalama koroner risk tedaviye tabi tutulmayanlarda başlangıçta %22'den ikinci vizitte %5, üçüncü vizitte de %7 ölçüsünde azaltıldı; oysa lipid düşürücü tedavi alanlarda ortalama risk (%28'den) ilgili dönemlerde %8 ve %12 oranında indirildi. Bu grubun Zocor 10 mg kullananlarında da risk indirimi aynı orandaydı.

Gerek lipid düşürücü tedavi gören gerekse görmeyenlerde, KKH'nın bulunduğu ve bulunmadığı koşullarda, 3. ay sonunda risk kategorilerinde, başlangıca göre ortaya çıkan değışikliklerin tümü istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu. Şöyle ki, KKH'nın varlığı durumunda lipid düşürücü tedavi uygulanmayanlarda ikinci vizitte %5, üçüncü vizitte %7 azalma gözlenmişken, bu tedavinin uygulandığı olgulardaki risk azalması, sırasıyla, %6 ve %8'i buldu (Tablo 13). Primer korunma kapsamında ise, risk azalması hayli daha yüksek çıktı; ihtiyaç görülmediği için lipid düşürücü tedaviye tabi tutulmayanlarda altı ay

sonunda riskte %9, tedavi alanlarda %14 düşme elde edildi.

TARTIŞMA

Bu çokmerkezli prospektif koruyucu tedavi çalışmasının hedef noktası, primer ve sekonder korunmaya muhtaç yüksek riskli bireylerde Ulusal Korunma Kılavuzu doğrultusundaki önlemlerle, hesaplanan koroner riski anlamlı ölçüde azaltabilmenin gösterilmesi idi. Toplam olgu ve takip süresinin yaklaşık beşte birini içeren eldeki ara bildiriye, mutlak KKH gelişme riskinde her iki cinsiyette ikinci vizitte %7, üçüncü vizitte %9-10'luk azalmaya ulaşıldı. Başlangıç risk yüküne kıyasla göreceli olarak ifade edilirse, ilk 3 ay sonunda erkek ve kadınlarda %28 oranında azalma sağlandı, bu azalma giderek artıp ilk 6 ay sonunda başlangıç risk yüküne kıyasla her iki cinsiyette %35-40 düzeyine erişti. İkinci üç aydaki risk düşüşünün kan basıncı, TK ve beden kitle indeksindeki azalmaya ve HDL-K'de artışa eşlik ettiği belirtilmelidir.

Hesaplamaların dayandırıldığı Framingham risk skorlamasının Türk popülasyonu için aynen geçerli olacağını beklemek zorunlu değildir. Örneğin PROCAM Çalışması sonucunda Orta Avrupa'nın orta yaşlı erkekleri için geçerli olan yeni bir skorlama (CERCA) geliştirilmiştir (11). Ancak popülasyonu-

Tablo 13. Lipid düşürücü ilaç alan ve almayanlarda koroner kalp hastalığı (KKH) varlığına göre çeşitli ziyaretlerdeki ortalama risk yüzdesinin dağılımı ve değişimi

Antilipid İlaç		KKH yok			KKH var		
		n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
Yok	1. ziyaret	446	0.27	0.10	414	0.23	0.11
	2. ziyaret	272	0.22	0.10	163	0.17	0.09
	3. ziyaret	166	0.19	0.10	84	0.16	0.10
	2. ziyarette değişim	263	0.06	0.08	155	0.05	0.09
	3. ziyarette değişim	163	0.09	0.07	78	0.07	0.11
Var	1. ziyaret	490	0.29	0.11	481	0.23	0.11
	2. ziyaret	249	0.19	0.10	205	0.17	0.10
	3. ziyaret	99	0.18	0.09	88	0.15	0.09
	2. ziyarette değişim	243	0.10	0.08	192	0.06	0.08
	3. ziyarette değişim	96	0.14	0.10	81	0.08	0.08
Toplam	1. ziyaret	936	0.28	0.11	895	0.23	0.11
	2. ziyaret	521	0.20	0.10	368	0.17	0.10
	3. ziyaret	265	0.19	0.09	172	0.16	0.09
	2. ziyarette değişim	506	0.08	0.08	347	0.06	0.08
	3. ziyarette değişim	259	0.11	0.09	159	0.08	0.09

muz için daha uygun bir risk hesaplama formülü bulununcaya kadar ve de *Riskyük* çalışmasına giren katılımcıların yüksek risk sahibi bireyler olması nedeniyle, Framingham skorlamasından yararlanmanın eldeki çalışmada risk değişimi boyutunu iyi yansıttığı düşünülebilir. Burada, hesaplanan risk azalmasının 6 aylık bir uygulamada hemen sağlanmamış olacağı ve elde edilen risk değişimi tablosunun 10 yıl boyunca sürmesi varsayımına dayandırıldığını vurgulamak isteriz.

Framingham risk yüzdesiyle, protokolde gönüllü alımı için Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzundaki risk şemasına göre uyarlanan başlangıç risk kategorisi dağılımı arasında kaydedilen farklar şu sebeplere bağlıdır: a) vakaların %5'i, HDL-kolesterol ölçülmediğinden, risk yüzdesi hesaplarına girmemiştir; b) (arterioskleroz obliterans, serebrovasküler olay gibi) klinik vasküler hastalık varlığı, erken yaşta klinik vasküler hastalığa ilişkin aile öyküsü ve yüksek trigliserid düzeyleri Framingham skorlamasını etkilemediği halde, protokolde bunun gerektirebileceği bir ayarlama getirilmiştir; c) risk kategorisi belli bir sınır (örneğin %20-40) içindeki kesimi belirlerse de tam yüzdeyi yansıtmada durumundadır.

Yukarıda açıklanan farklara rağmen, her iki yöntemle ele alınan risk dağılımı arasındaki bağıntı çok anlamlı ve sonuçlar tutarlıydı. Yalnızca sigara içen ve içmeyenlerde ve kadınlarda risk değişiminde sonuçlar iki yöntemde farklı çıktı.

Çokdeğişkenli analizden risk azalmasını belirleyen bağımsız etkenler arasına, cinsiyetin dışında, KKH yokluğu, (tüm) tedaviye uyum ve HDL-kolesterol düzeyinin başlangıçtaki yüksekliğinin girdiği anlaşıldı. Daha çok olgunun daha kısa, yani 3 ay süreli takibinde elde edilen risk azalmasının bağımsız etkenleri arasında ise, önce sayılan ilk üç etkenin yanı sıra, sigara içmeme, diyabet varlığı ve de tedavi merkezindeki farklılık gibi faktörlerin bulunduğu saptandı.

Koroner riskte erkeklere kıyasla kadınlarda (gerek 2., gerekse 3. ziyarette) anlamlı biçimde daha fazla düşüş elde edilmesi CARE çalışmasının (18) sınırdan anlamlı sonuçlarıyla uyumlu idi. Bu gözlem risk azaltma çabalarından kadında belki erkektekinden fazla semere beklenebileceğini vurgulamaktadır.

Risklerin *KKH yokluğunda*, yani primer korunma kapsamında daha büyük oranda düşmesi irdelenebilir değer. Çalışmaya alınma kriteri olarak en az %20-40

düzeyindeki risk kategorisi şart koşulduğundan, bir yandan primer korunma çerçevesinde hayli yüksek riskli bireyler dahil edilmiş ve bunlarda daha yüksek düzeyde mevcut risk faktörlerinde (özellikle kan basıncı ile LDL-K düzeyinde) büyük oranda düşme olanağı doğmuştur; öte yandan koroner hastasında bireysel değiştirilebilir risk parametreleri daha ılımlı seviyede bulunduğundan düşürülme oranı ve de sağlanan fayda biraz daha sınırlı kalmıştır.

Primer koruma kapsamında ortalama risk yüzdesi başlangıçta ve 3. vizitte belirlenen 259 erkek ve kadında risk mutlak olarak %11, göreceli olarak %39 indirildi. Bu gözlem WOSCOPS çalışmasında (15) koroner olayların %31 indirilme oranından az yüksek, AFCAPS/TextCAPS çalışmasında (16) elde edilen ilk akut koroner olayın %36'lık indirimine neredeyse eşittir. *Riskyük* çalışmasında ortalama LDL-kolesterol değeri 181 mg/dl ile WOSCOPS (192 mg/dl) ve AFCAPS/TextCAPS çalışmalarındaki (150 mg/dl) düzeylerin arasında bulunuyordu ve karşılaştırma, tüm risk faktörlerini azaltmaya yönelik olup başlangıç durumuyla idi. Bununla birlikte, risk azalmasının benzer oranda olduğu dikkat çekmektedir. KKH bulunup 6 ay izlenen grupta göreceli koroner risk azalması %33 olmuştur. Bu rakam 4S çalışmasında (17) majör koroner olaylarda sağlanan %34'lük ve CARE çalışmasında (18) fatal KKH ya da nonfatal miyokard infarktüsünde sağlanan %24'lük oranlarla karşılaştırılabilir.

Tedaviye uyum skorunun yüksekliğinin risk azalmasını olumlu yönde etkilemesi beklenebilecek bir olgudur. Burada sözü edilen uyumun, antihipertansif, antilipidemik ilaç uygulamaları kadar, diyabetin kontrolü, sigaranın bırakılması ve diyetin uygulanmasını da kapsadığını vurgulamakta yarar görüyoruz. Nitekim, sigara içmeyen ve normal tansiyonlu kişilerde ilk altı ayda %5 (göreceli olarak %33) oranında azalma kaydedilmiş, lipid düşürücü tedavi gereksinimi olmayanlarda aynı dönemde risk %8 oranında (Tablo 13) azalmıştır. Bu grup, doğaldır ki, antihipertansif tedavi, zayıflama ile diyabet kontrolü ve sigarayı bırakma gibi önlemlerden risk indirme açısından yararlanmışlardır. Risk kategorisinde azalmayı belirleyen etkenler arasında tedaviye uyumun 3. vizitte en başa geçmesi, hastalara verilecek bir mesaj olduğu kadar, hekimlerin bu uyumu sağlamalarındaki hünerinin ne denli kritik olduğunu bilmeleri açısından önem taşır.

Bu çalışmada *sigara içimi* risk yükünde azalmayı negatif yönde belirlemektedir. Hatta bu özellik, ikinci vizitte bağımsız bir değişken niteliğinde ortaya çıkmıştır. Bu gözlem, sigara içmeyenlerdeki risk etmenlerinin tedaviyle azaltılmasının daha kolay olmasına karşılık, sigara içenlerin taşıdığı toplam riskte önemli bir pay sahibi olan sigaranın bırakılmasının oldukça güç olduğundan kaynaklanıyor olabilir. Nitekim, başlangıçta sigara alışkanlığı olanlar toplam katılımcıların %39.4'ünü oluştururken, bunların 3. vizite katılanlar arasındaki sıklığı hala %33'ü oluşturmaktaydı. Diğer bir deyimle 100 sigara içenin ancak 17'si terketmeyi başardı. Primer ve sekonder korunma kapsamında, sigaranın bırakılması konusunda fark bulunmadığını da belirtmek isteriz. Avrupa'nın 9 ülkesinde 4000 koroner hastasını izleyen EuroAspire taraması (19) koroner olay öncesinde %34 olan sigara tiryakilerinin %47'sinin, olaydan 1-2 yıl gibi bir süre sonra hala sigara içtiğini açıkladı. Çalışmamızda sigarayı terketme yolunda sağlanan başarı, Avrupadakinin hayli altında gibi görünmektedir.

Koroner riskin azalmasını belirlemede, *diyabet* sadece 3 ay sonunda ve o da zayıf ($r=0.073$) bir bağımsız negatif etken olarak anlam ($p<0.005$) taşıdı. Altı ay sonunda diyabet bağımsız niteliğini tümüyle kaybetti. Bunun bir yansıması olarak, koroner risk, diyabeti olan ve olmayanlarda, başlangıca kıyasla aynı oranlarda (%7 ve %9-10) azaldı. Bu saptama, diyabetiklerin KKH riski düşürülmeye çalışılırken, bu kişilerin de çeşitli koruyucu tedavi önlemlerinden diğer bireyler ölçüsünde yararlanabileceğini ortaya koyması bakımından önemlidir.

Hipertansiyon bu çalışmada koroner kalp hastalığının *bağımsız* bir belirleyicisi olarak görünmedi. Bunun, hipertansiyonun ($>140/90$ mmHg) bu kohortta en yaygın risk faktörü oluşuyla ilgili olabileceği düşünülebilir. Karşılaştırma yapmak üzere bu oranın genel popülasyonun aynı yaş grubunda %50 dolayında olduğu (20) belirtilebilir. İkinci ve 3. vizite katılanların sadece %23'ü normal ya da yüksek normal kan basıncına sahipti. Üstelik hipertansiyon hem LDL-kolesterol düzeyinde azalmayı, hem de HDL-K düzeyinde artışı belirleyen bir faktör olarak bulunduğu için, KKH üzerindeki etkisini dolaylı olarak ta gerçekleştirmekteydi. Tekdeğişkenli değerlendirme bu görüşü desteklemekteydi. Şöyle ki, hipertansiyonu bulunmayan kimselerde risk azalması 2. vizitte

%4 dolayında iken, hipertansif bireylerde %8 oranındaydı. Bu azalmanın ilgili gruplarda sistolik kan basıncında ortalama 157 mmHg'dan 143 mmHg'ya 14.5 mmHg düşmeye eşlik ettiği eklenebilir (Bulgular bölümünde bildirilmedi).

HDL-K ikinci viziti tamamlayanlarda ortalama 40.6 mg/dl düzeyindeyken, 43 mg/dl'ye çıktı, bu düzey üçüncü viziti tamamlayanlarda başlangıçta 39.9 mg/dl'den 44.5 mg/dl'ye yükseldi. Bu arada cinsiyet farkı gözetmeksizin beden kitle indeksi (BKİ)'nin, başlangıçta ortalama 28.5 kg/m²'den, 3. vizitte 27.6 kg/m²'ye gerilediğini de vurgulamak isteriz.

Altı ay süresince izlenen bireylerde *TK/HDL-K oranı* 7.06 gibi yüksek bir düzeyde idi. Bu oran 5.36 düzeyine indirilebilirdiyse de, optimal orandan (<3.5) henüz uzaktı. Tedaviyi her ferte optimal yapabilmekle, toplam risk yükünün daha azalabileceği kuşkusuzdur. Ortalama LDL-K değerinin 6 ay sonunda henüz 141 mg/dl düzeyinin altına çekilmemiş olması bunu desteklemektedir. Ulusal kılavuzumuzdaki önerilere göre, yarı yarıya koroner hastalardan oluşan kohortta bu değer optimal olarak en az 20 mg/dl daha indirilmesi gerekliydi. Primer koruma kapsamında lipid düşürücü ilaca başlangıçta gereksinim duyulan yaklaşık on bireyin üçünde 6'ncı ayda ilaca devam edilmediği dikkate alınır, hedef düzeyle aradaki etkinlik açığı kısmen açıklanabilir. Olası bir ek etken de, ilaç tedavisinin bazı olgularda optimal doza çıkılmaksızın sürdürülmesi olabilir. Uygulamada rastlanan bu ve benzeri sınırlamalar olmasa, hesaplanan risk indirimi biraz daha büyük boyutlara ulaşabilmesi beklenebilir. Ne var ki, bu tür geniş çaplı uygulamalarda insan doğası veya hekim alışkanlıkları bu tür sınırlayıcı etkenlerin tümüyle sıfırlanmasına olanak vermemektedir. Bu yurtdışında da böyledir (21).

Ulusal Kılavuzun uygulanmasına ilişkin bir örnek teşkil eden *Riskyük* çalışmasına katılan kohortun yük düzeyine sahip erkek ve kadın 1000 kişinin başlangıçtaki risk yükü, Framingham risk skorlamasına göre (13), önlerindeki 10 yıl içinde 260 kardiyovasküler olayın gelişeceği biçiminde hesaplanabilir. *Riskyük* uygulamasında ilk üç aylık tedavi ile sağlanan %7'lik risk düşüşünün 1000 kişiden 70'inde bu klinik olayların gelişmesini, 6 aylık tedavi ile sağlanan %10'luk risk indiriminin de 1000 bireyin 100'ünde kardiyovasküler olayların gelişmesini ön-

leyeceği öngörülebilir (doğal olarak, söz konusu risk azalışının 10 yıl boyunca sürmesi koşuluyla). Ülkemizde, taşıdığı risk yükü bu çalışmadaki olgulara uyan ve sekonder korunma kapsamına girebilecek 1.2 milyon koroner kalp hastası ile bir o kadar da primer korunma kapsamına girebilecek bireyin bulunduğu varsayılmaktadır. Ulusal Korunma Kılavuzu'ndaki önlemlerin *-Riskyük* çalışmasında olduğu gibi- yukarıda sözü edilen bu gruplara uygulanmasıyla her yıl 24 bin kişinin koroner olaylardan korunabileceği öne sürülebilir ki, bu değerlendirme optimal tedavinin ne ölçüde yararlı olabileceğini yansıtmaktadır.

Altı ay boyunca izlenen katılımcıların "sadece" %43'ünde lipid düşürücü tedavi, %77'sinde de anti-hipertansif ilaçlar sürdürülmüş, erkek ve kadınların üçte biri ise sigara içmeğe devam etmiştir. Bu veriler, "amaçlanan" ile "gerçekleştirilebilen" arasındaki farkın daha somut biçimde anlaşılmasına olduğu kadar, gelecekteki "maliyet-yararlılık" hesaplamalarına da yararlı olacaktır.

Riskyük çalışması henüz tamamlanmış değildir; tüm katılımcıların 1 yıl izlenmesi sonundaki verilerin toplanması önümüzdeki sonbaharda bitecektir. Burada sunulan ara bildiri önsonuçları kapsamaktadır. Buna rağmen, Ulusal Kılavuz doğrultusunda gerçekleştirilen bu ilk uygulamanın ön sonuçları bile, koruyucu kardiyoloji veya "optimal tedavi" (22) yöntemleriyle *yüksek riskli birey ve koroner kalp hastalarında global kardiyovasküler olay riskinin göreceli olarak %38 oranında azaltılabileceğini* ülkemizde ilk kez ortaya koymuştur.

Riskyük Çalışma Grubu Üyeleri

Çalışmanın sorumluluğunu taşıyan T.K.D. Lipid Çalışma Grubu Üyeleri:

Prof. İnan Soydan, Prof. Lale Tokgözoğlu, Prof. Nevres Koylan, Doç. Vedat Sansoy

Çalışmaya katılan merkezler ile araştırmacılar (hasta katkısı sırasıyla): GATA Endokrinoloji Abd (Dr. Arif Yöner), Osmangazi Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji Abd (Prof. Bilgin Timuralp ve Dr. Yüksel Çavuşoğlu), Ankara Nüme Hastanesi Dahiliye Bölümü (Dr. Selma Karaahmetoğlu ve Dr. Nisbet Yılmaz), İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Dahiliye Bölümü (Dr. Hüseyin Arı, Dr. Dilek Soysal, Dr. Ender Uçar, Dr. Levent Kurşun), İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü (Prof. Deniz Güzelsoy, Doç. Vedat Sansoy, Prof. Se-

zer Karcier, Prof. Hüsnüye Yüksel, Dr. Zerrin Yiğit), Erciyes Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Doç. Ali Ergin), Ondokuz Mayıs Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Olcay Sağkan, Dr. Kenan Durna), Çukurova Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Esmeray Acartürk, Dr. Ferit Akgül), Ege Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. İnan Soydan ve Dr Meral Kayıkçıoğlu), Celal Bayar Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Doç. Bülent Kılıçcıoğlu, Doç. Bilgin Özmen, Dr. Timur Parıldar, Dr. Gamze Göksel), Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Jale Cordan, Dr. Kani Gemici, Dr. Dilek Yeşilbursa, Dr. Sümeyye Güllülü), GATA Haydarpaşa Kardiyoloji AbD (Prof. Muharrem Coşkun ve Dr. Mehmet Uslu), Haseki Devlet Hastanesi (Doç. Mustafa Yenigün ve Dr. İbrahim Hatemi), Hacettepe Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Lale Tokgözoğlu, Doç. Giray Kabakçı, Dr. Aylin Yıldırım, Dr. Nejla Özer), S. Ersek GKDC Merkezi (Dr. Tezer Ulusoy, Dr. Haldun Akgöz), Hacettepe Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Olcay Gedik, Doç. Alper Gürlek, Dr. Neslihan Başçıl), Cerrahpaşa Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Nergiz Domaniç), Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Bölümü (Doç. Hatice Şaşmaz, Dr. Yücel Balbay, Dr. Ramazan Atak), Şişli Etfal Hastanesi Dahiliye Bölümü (Dr. Hilmi Şenli, Dr. Çiğdem Yazıcı-Ersoy), Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Doç. Ömer Kozan, Dr. Burhan Tancı), Gazi Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD (Prof. Halis Dörtlemeç, Prof. Övsev Dörtlemeç, Doç. Rıdvan Yalçın), Ankara Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji AbD İbn-i Sina Cebeci Kalp Merkezi (Prof. Güneş Akgün, Dr. Oben Döven), Başkent Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları AbD (Doç. Haldun Müderrisoğlu, Dr. Sema Topçuoğlu, Dr. Arif Ertürk), İ. Ü. İstanbul Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Ergin Sencer, Dr. Ekrem Algül), Gazi Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Metin Aslan, Dr. Ayhan Karakoç), Ankara Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji AbD (Prof. Gürbüz Erdoğan).

Teşekkür: Çalışmanın monitörlük işlerini titizlik ve sorumlulukla yürüten ve Lipid Çalışma Grubu ile irtibatı sağlayan Dr. Ebru Carılı'ya çok değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz. Çalışmanın gerçekleştirilmesinde yararlı olan bilgisayar desteğini merkezlere sağlayan ve her türlü lojistik desteği esirgemeyen Merck Sharp-Dohme Ltd. Şti.'ne takdir ve şükranlarımızı sunarız.

KAYNAKLAR

1. **Wood D:** European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A12-A19
2. **Pyörälä K, De Backer G, Graham I, PooleWilson P, Wood D:** Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31
3. **Türk Kardiyoloji Derneği:** Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedaviye İlişkin Ulusal Kılavuz. İstanbul, Türk Kardiyoloji Dern, 1995
4. **Murray CJL, Lopez AD:** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504
5. **Pearson TA, Smith SC Jr, Poole-Wilson P:** Cardiovascular Specialty Societies and the emerging global burden of cardiovascular disease: a call to action. *Circulation* 1998; 97: 602-604
6. **Onat A, Sansoy V, İnce E ve ark:** Türk erişkinlerinde kanda kolesterolde istikrar, trigliseridde yükselme. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24: 392-98
7. **Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al:** Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-59
8. **Onat A, Büyükbese MA, Ural E ve ark:** Marmara bölgesi hakkında HDL-kolesterol ile fibrinojen düzeyleri ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 1997; 25: 520-5
9. **Onat A, Örnek E, Şenocak M ve ark:** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Diyabet ve obesite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19: 178-85
10. **Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark:** Türk erişkinlerinde kan basıncında yeni eğilimler: TEKHARF çalışması 1990 ve 1995 verilerinin analizi. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 1996; 24: 73-81
11. **Onat A, Ökçün B, Dursunoğlu D, et al:** TEKHARF kohortu 5-yıllık takibine göre Türk erişkinlerinde diyabet prevalansında değişimler. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24: 264-69
12. **Dawson-Saunders B, Trapp RG:** Basic and Clinical Biostatistics, 1990, Prentice-Hall International Inc, Appleton & Lange, New Jersey, USA
13. **Cupples LA, D'Agostino RB:** Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: the Framingham Study. 30-year follow-up. NHLBI, NIH Publ. No. 87-2703. National Technical Information Service, Springfield, VA, 1987
14. **Institute for Arteriosclerosis Research, U. Münster:** Coronary events risk calculator (CERCA). Parke-Davis and Pfizer Inc., 1998

15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7

16. Beere PA, Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro Dr, Stein EA, Watson DJ, Gotto AM: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study: primary prevention of coronary heart disease in risk factor subgroups. *XIII Int Symp Drugs Affecting Lipid Metabolism*, June 1, 1998, Firenze, p. 78

17. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9

18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001-9

19. Van Berkel DTFM, De Bacquer G, Deckers JW, on behalf of Euroaspire Working Group: Motivation to change smoking behaviour in patients with coronary artery disease in Europe. *Congr Eur Soc Cardiol*, Vienna, 23 Aug 1998 (abstr 778).

20. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark: Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dem Arş.* 1991; 19: 169-177

21. EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82

22. Swan HJ, Gersh BJ, Graboyes TB, Ulliyot DJ: Task Force 7. Evaluation and management of risk factors for the individual patient (case management). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1030-9