

Total Kolesterol/HDL-kolesterol Oranı Koroner Hastalığın En İyi Lipid Öngördürücüsü: Trigliserid Ortalama Düzeyimiz Yılda 1 mg Yükselme Gösteriyor

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Beytullah YILDIRIM, Dr. Burak ERER, Dr. Ömer BAŞAR, Uz. Dr. Ali ÇETİNKAYA, Dr. Köksal CEYHAN, Ömer UYSAL, Doç. Dr. İbrahim KELEŞ, Prof. Dr. Vedat SANSOY

Türk Kardiyoloji Derneği, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. ve Kardiyoloji Enstitüsü, S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Mrk., İstanbul

ÖZET

TEKHARF Çalışması orijinal kohortunun 10 yıl sonraki izlenmesinde 1862 kişide (ortalama yaş 50.6 ± 14) Reflotron cihazı ile ölçülen plazma lipid fraksiyonlarındaki değişimler cinsiyet ve yaş grupları katmanlamasıyla değerlendirildi. Ayrıca eski ve yeni kohortta (2416 katılımcıda) serum lipoprotein ve apolipoprotein (apo) A1 ve B belirlendi ve bir bölümünde validasyon referans laboratuvarında yapıldı. Standart nüfusu 30-79 yaşındakilerde ortalama TK düzeyleri erkek ve kadında 180.2 ve 186.8 mg/dl, on yıl öncekine göre anlamlı fark sergilemedi. Buna karşılık ortalama Trg değerlerinin erkekte 4 mg/dl, kadında 13 mg/dl arttığına dikkat çekildi. Apo B/apo A1 oranının erkek ve kadınlarda ortalama 0.92 ve 0.82 bulunması, KKH riski açısından olumsuz sayıldı. Eldeki verilere dayanarak ülkede lipid düşürücü ilaç kullananlar 800 bin dolayında tahmin edildi ve uygulamanın sekonder değil, primer korunma ağırlıklı olduğu sonucu çıkarıldı.

Plazma trigliseridleriyle hem apo B, hem de (ters yönde) HDL-kolesterol arasında birer güçlü korelasyon gözlemlendi. 1990 yılındaki "sağlıklı" popülasyonun 10 yıllık izlenmesinde meydana gelen koroner kökenli ölümler ile KKH'dan oluşan bileşik hedef noktası için öngörü, 11 risk etmeninin dahil olduğu bir lojistik regresyon modelinde incelendi. Her iki cinsiyette de TK/HDL-K oranı tek bağımsız lipid risk faktörü, odds oranı da 1.295 saptandı. Oranın örneğin 4 yerine 6 olması, fatal ve fatal olmayan koroner olay ihtimalini %68 yükselttiğini ifade ediyordu.

Sonuç olarak, 10 yıllık izleme ve yaş-standardizasyonlu ekstrapolasyonda, yetişkinlerimizin plazma trigliserid düzeyinde her yıl yaklaşık 1 mg/dl'lik yükselme meydana gelmektedir. Prospektif değerlendirme sonunda, gelecekteki koroner ölüm ve olayları öngörme hususunda TK/HDL-K oranının, tek anlamlı bağımsız lipid değişkeni olduğu yargısına varılmıştır. Erişkinlerimizin risk değerlendirilmesinde bu parametrenin özellikle dikkate alınmasının klinik yararı olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, dislipidemi, koroner kalp hastalığı, lipid düşürücü tedavi, risk faktörleri, total kolesterol, trigliseridler

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ile total kolesterol (TK) düzeylerimizin göreceli iyi olduğu halkımızda, aterogenez için ortamın maalesef elverişli olduğu (1,2), bu durumun yalnız yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğüyle değil, aynı zamanda VLDL kalıntılarının kandan temizlenmesinde bir kusuru (3) ve santral obeziteyi içeren dislipidemi (4) ile birlikte gittiğine ilişkin kanıtlar giderek su yüzeyine çıkmaktadır. Bu itibarla, takip tarama amaçları arasına, yetişkinlerimizde plazma lipid, lipoprotein ve apolipoproteinlerin (apo) durum ve seyrini izlemenin girmesi, TEKHARF Çalışması için doğaldı. Öte yandan 10-yıllık takipte biriken koroner kökenli ölüm ve ölümle sonuçlanmayan koroner kalp hastalığı (KKH) sayıları, taramanın başlangıcındaki "sağlıklı" örneklem popülasyonunun izlenmesinde gelişen bu olayların prospektif biçimde öngörülmesine ilişkin analiz yapmağa izin verecek boyuta erişmişti.

Bu nedenle eldeki yazıda, erişkin halkımızı temsil eden bir örnekleme 1) cinsiyet ve yaş gruplarına özgü plazma lipid düzeyleri ile prevalanslarının 10 yıl içerisindeki seyrinin, lipoprotein ve apo A-I ve B seviyelerinin, 2) bu parametrelerin belirli diğer risk faktörleriyle ilişkisinin ve 3) kanda lipid ve lipoprotein fraksiyonlarının KKH'nı prospektif olarak öngörmedeki rolünün ve de aradaki bağlantının kesitsel biçimde belirlenmesi amaçlanmaktadır.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Taramanın yerleşim birimleri ve katılımcılar

İlkin 1990 yılında yurdun tüm coğrafi bölgelerine dağılan 59 yerleşim biriminde gerçekleştirilen taramanın orijinal kohortu ile, taramaya 1997/98 yılında çalışmaya yeni dahil edilen kohorttan 2000 yılı yaz başında toplam 2455 kişi

Alındığı tarih: 4 Nisan 2001

Yazışma adresi: Dr. A. Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul

(1202 erkek ile 1253 kadın) muayene edildi⁽²⁾ ve değerlendirilmeye alındı. Bunlardan 925 erkek ve 970 kadın 1990 yılından beri izlenmiş olduğundan, lipid ve lipoprotein ölçümlerinin zaman içerisindeki seyirini inceleme amacıyla kullanıldı. TEKHARF çalışması takip taramasının katılımcıları ve yöntemiyle⁽²⁾ ve de yeni kohortun nitelikleriyle ilgili ayrıntılar daha önce yayınlanmıştır.

Ölçümler ve tanımlar

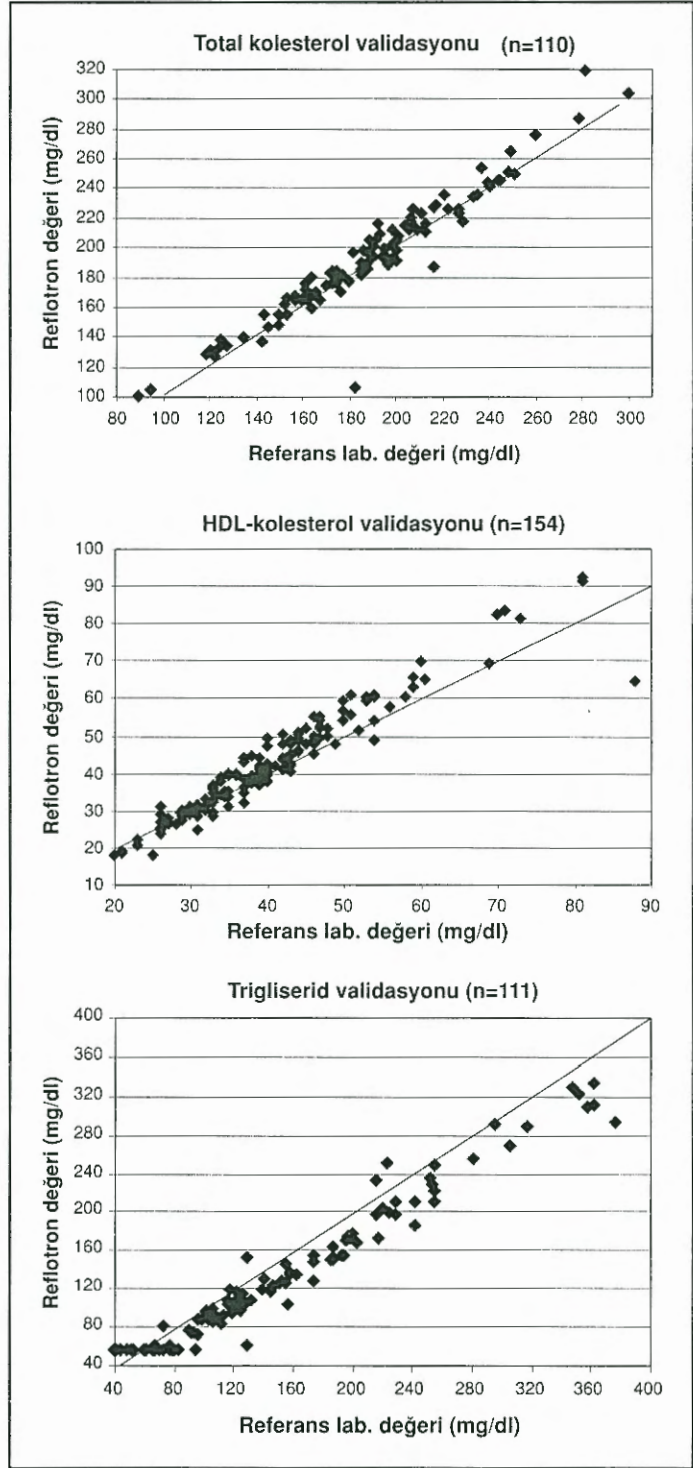
Popülasyon örnekleminde kanda total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol (HDL-K) ve glukoz konsantrasyonları enzimatik teknik (Böhringer Mannheim kiti) ve Reflotron cihazı aracılığıyla ölçüldü. Trigliserid tayini yalnız postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. Trigliserid değerleri 400 mg/dl'nin altında olan kişilerde LDL-C Friedewald yöntemi ile hesapla bulundu. Apo AI ve B sahada Behring kitleri ile Behring türbidometresi ile ölçüldü Venöz kan, kan yağları için EDTA'lı olarak alındı ve bir saat geçmeden dakikada 2000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek şekilli elemanlardan ayrıldı.

Kan basıncı hasta beş dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunda sağ koldan 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Bel çevresi ve kalça genişliği sadece iç çamaşırı ile ayakta ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m^2) hesaplandı. Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'si ile değerlendirildi.

Kesin KKH tanısı için: a) yeni miyokard infarktüsü (anamnez veya EKG sekeli), b) erkeklerde tipik angina, c) miyokard iskemisi (4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodları [5]) veya d) yeni hastalık için koroner baypas ya da intrakoroner girişim yapılmış olması; şüpheli KKH: a) menopozda ya da 45 yaş üzeri olma şartı aranan kadınlarda tekbaşına tipik angina, b) erkeklerde atipik angina, c) her iki cinsiyette eski taramalarda tipik angina öyküsü elde edilmişken, son taramada bunun yok olarak ya da atipik olarak değerlendirilmesi kriterleri alındı. Kadınlarda atipik angina varlığı (iskemik EKG değişiklikleri ile desteklenmemesi durumunda) KKH olarak sayılmadı. Çalışma örnekleminde şüpheli KKH tanısı 20 kişiye konulmuştu.

Kanda lipidlerin validasyonu ve ayarlaması

Kanda TK konsantrasyonu ölçülen bireyler arasında %4.3-6'ını oluşturan kişilerde alınan venöz kan örneklerinin, referans laboratuvarı işlevi gören V.K.V. Amerikan Hastanesi Biyokimya laboratuvarında total ve HDL-K ve trigliseridler açısından validasyonu yapıldı. Alınan kan örneklerinde Reflotron değeri total kolesterol için gözlemlenen 0.98 yerine 0.995 katsayısı ile, trigliseridler için 1.17 yerine 1.14 katsayısıyla, HDL-K için gözlemlenen 0.958 yerine 0.96 katsayısı ile çarpılarak ayarlandı; korelasyon çok yüksekti: total ve HDL-K hususunda $r = 0.96$, trigliserid bakımından $r = 0.978$) (Şekil 1 a ile c). Plazma apo A-I 420 katılımcıda, apo B 673 kişide tayin edildi. Bu örneklerin Malatya, Diyarbakır ve Trab-



Şekil 1. Ölçülen total kolesterol (sol üstte), trigliserid ve HDL-kolesterol değerlerinin (sağ üstte), referans laboratuvarınca validasyonuna ilişkin grafik. Korelasyon katsayıları sırasıyla $r = 0.956, 0.978, 0.957$ gibi yüksek değerlerdedir

zon kohortundan alınan rastgele %7-10'luk bir bölümü, Ankara'da Düzen laboratuvarında valide edildi. Aradaki korelasyon yüksekti: apo A-I ile ilgili olarak $r = 0.89$, apo B'de $r = 0.927$. Gözlemlenen fark eğrisine göre, apo A-I'de

[(Reflotron değeri * 1.17) + 18.83] formülü, apo B'de [(Reflotron değeri * 1.024) - 1.18] formülü aynen uygulanı.

Yaşlanmayla ilgili ayarlamalar

Kohortta 10 yıl yaşlanmanın total kolesterol ve trigliserid üzerine yapacağı etkiden arındırmak üzere, 1990 yılında örneğin 30-39 yaş grubunda bulunanlar, 2000 yılında 40-49 yaş grubuna dahil edildiler. Son taramada 20-29 yaş grubunda kimse kalmadığından, ilk taramada da 80 yaş ve üzerinde birey bulunmadığından, bu yaş grupları dikkate alınmadı. Geri kalan her yaş grubunun toplam katılımı içerisindeki ağırlığı sabit tutularak 30-39 yaş grubuna 0.32, sonraki gruplara sırasıyla 0.265, 0.205, 0.145 ve 0.065 ağırlık verildi. 1990 ve 2000 taramalarındaki ortalama kan basınç değerleri bu katsayılarla çarpılıp tüm 30-79 yaş kesimindeki ortalama değerler saptandı, Aradaki farka göre toplumun "yaşın sabit tutulduğu net lipid değişimi" hesaplandı.

İstatistik analiz

İlgi çeken değişkenler ortalama \pm standart sapma değerleri ya da yüzde olarak ifade edildi. Lipoprotein parametreleri ile 13 ayrı risk faktörü arasında erkekte ve kadındaki korelasyonu tekdeğişkenli analizle incelenip korelasyon katsayısı r ile anlamlılığı p saptandı. 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 dahildi. Diyabet tanısını hem başlangıçta, hem de takip süresince alan bireyler ve ilk taramada ölçülmeden HDL-kolesterol'ün 1997/98 değeri başlangıçtaki TK/HDL-K oranı için kullanıldı. Multivariye modele şu 11 parametre alındı: yaş, aile geliri, sistolik ve diyastolik KB, beden kitle indeksi, total kolesterol, HDL-kolesterol, TK/HDL-K oranı, sigara içimi (hiç içmemiş, bırakmış ve içen kategorileri), fizik aktivite derecesi, diyabet varlığı. İstatistikler Windows için SPSS-10 programı kullanılarak yapıldı.

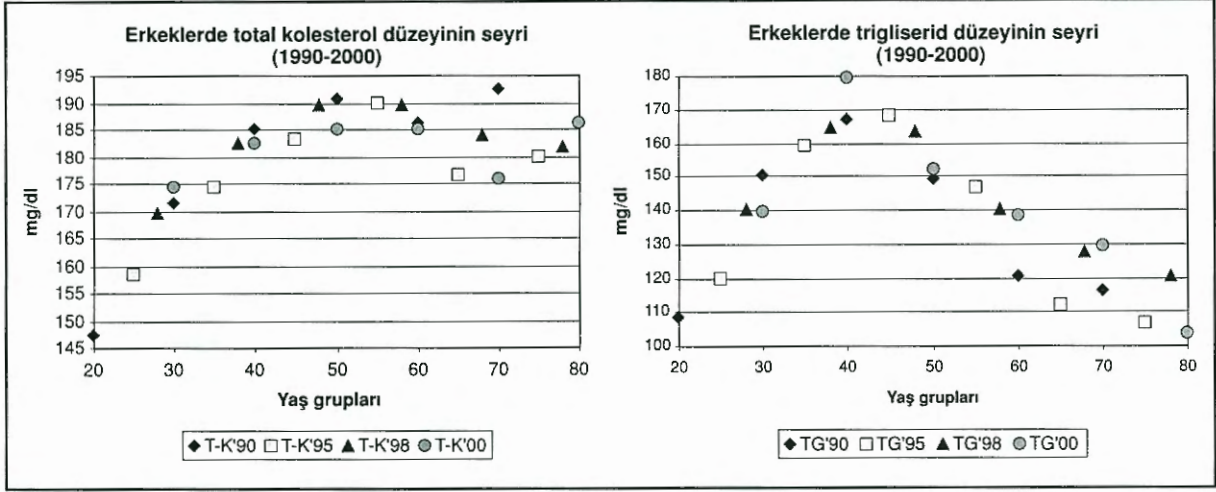
BULGULAR

Erkeklerde ortalama total kolesterol

10 yıl sürece izlenen 912 erkekte plazma total kolesterolün yaş gruplarına göre ortalama değerleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Tablodaki yaş grupları 1990 ve 2000 yıllarında gerçek yaşı temsil etmekte, 1995 ve 1998 yıllarına ait veriler 1990 yılı yaşını yansıtmaktadır. Bu, Şekil 2'de plastik biçimde görülmektedir. Yaşın sabit tutulduğu ortalamadan kolesterol düzeyinin erkeklerde 10 yılda net 2.3 mg/dl azaldığı, bu düşüşün özellikle 50-59 ve 70-79 yaş gruplarında yoğunlaştığı anlaşılmaktadır. Ağırlıklı ortalama 30-79 yaş grupları için başlangıçta 182.5 mg/dl'dan 180.2 mg/dl'ye inmiştir.

Tablo 1. TEKHARF orijinal erkek kohortunda ortalama plazma lipid değerlerinin yaş gruplarına göre son 10 yıldaki seyri

	1990			1995			1998			2000		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
Total kolesterol												
20-29	253	147.2	34.6	175	158.4	38.5	185	169.3	33.4			
30-39	240	171.3	37.4	187	174.4	40.3	184	182.3	35.4	248	174.2	34.4
40-49	172	185.1	40.4	134	183.1	38.2	140	189.3	37.9	240	182.3	35.9
50-59	151	190.7	41.5	125	189.7	39.7	119	189.6	36.3	171	184.9	33.3
60-69	82	186.3	35.7	63	176.6	45.5	66	184.0	35.1	150	185.0	36.1
70-79	25	192.2	47.1	18	179.7	41.7	21	181.6	42.3	80	175.8	39.1
80 ve üstü										23	186.0	55.9
30-79 yaş	923	182.5		702	180.5		715	185.9		889	180.2	
Trigliserid												
20-29	149	108.1	76.3	120	119.7	74.4	116	139.8	95.5			
30-39	153	150.0	102.5	124	158.9	92.1	135	164.4	95.2	124	139.6	91.2
40-49	123	166.9	95.4	93	168.1	92.4	102	163.6	98.7	147	179.2	117.3
50-59	102	148.7	80.9	98	146.5	89.5	71	139.8	86.6	105	151.7	91.7
60-69	55	120.4	77.4	45	111.8	66.5	36	127.4	67.9	97	138.3	83.1
70-79	18	115.9	40.4	15	106.8	48.9	14	120.6	52.2	47	129.0	84.0
80 ve üstü										14	103.9	55.5
30-79 yaş	600	147.7		495	148.6		474	150.9		520	151.7	



Şekil 2. TEKHARF orijinal kohortundan 912 erkekte yaş gruplarına göre ortalama total kolesterol ve trigliserid (n=534) değerlerinin seyri. X ekseninde gösterilen yaş grupları 1990 yılına ait olup örneğin 30-39 yaşındaki yaş grubu 2000 yılında 40-49 yaşında bulunmaktaydı

Kadınlarda ortalama total kolesterol

10 yıldanberi izlenen 950 kadında plazma total kolesterolün yaş gruplarına göre ortalama değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu çarpıcı biçimde Şekil 3'te görülebilmektedir. Ağırlıklı ortalamadan anlaşılmaktadır ki, başlangıçta 187.6 mg/dl olan TK, 0.8 mg/dl düşüşle 186.8 mg/dl'ye inmiştir. Hiçbir yaş grubunda anlamlı bir değişime rastlanmadığı anlaşılmaktadır.

Erkeklerde ortalama trigliseridler

Erkek kohortunun yaş gruplarına göre plazma trigliserid ortalama değerleri yine Tablo 1'de bildirilmiş olup Şekil 2'te grafik biçimde izlenebilmektedir. Ağırlıklı ortalamadan anlaşılacağı üzere, 1990 yılında 147.7 mg/dl olan trigliseridler, 4 mg/dl'lik artışla 151.7 mg/dl'ye yükselmiştir. Net artışın başlangıç yaşı 30-39 ve 60-79 yaş kesiminde yoğunlaştığı Şekil 3'den seçilebilmektedir.

Kadınlarda ortalama trigliseridler

Kadın bireylerin trigliserid konsantrasyonlarının yaş gruplarına göre ortalama değerleri yine Tablo 2'de bildirilmiştir. Ağırlıklı ortalamadan anlaşıldığı gibi, 1990 yılında 122.6 mg/dl olan kanda trigliseridler, 12.8 mg/dl artışla 135.4 mg/dl'ye yükselmiştir. Şekil 3'ün incelenmesinden artışın 30-39, 50-59 ve 70-79 yaş gruplarında yoğunlaştığı anlaşılmaktadır. Tarama yılları süresince halkımızda plazma lipid konsantrasyonlarında meydana gelen ortalama net farklar Şekil 4'te özet olarak sunulmuştur.

Tüm kohortta yaş gruplarına göre lipid, lipoprotein ve apoprotein düzeyleri

Eski ve yeni kohort birarada tutulunca, 2000 yılındaki ölçümlerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3'te özetlenmiştir. Eski kohorta kıyasla, toplam kohortta total kolesterol fark arzetmezken, trigliserid ortalaması erkeklerde 3 mg/dl yüksek, kadınlarda 2 mg/dl düşük çıktı. HDL-K düzeyleri erkek ve kadınlarda 36 ve 45 mg/dl ile, LDL-K ortalamaları 112 ve 117 mg/dl ile, eski kohortun hem 1998, hem de 2000 yılı değerlerinden fark sergilemedi.

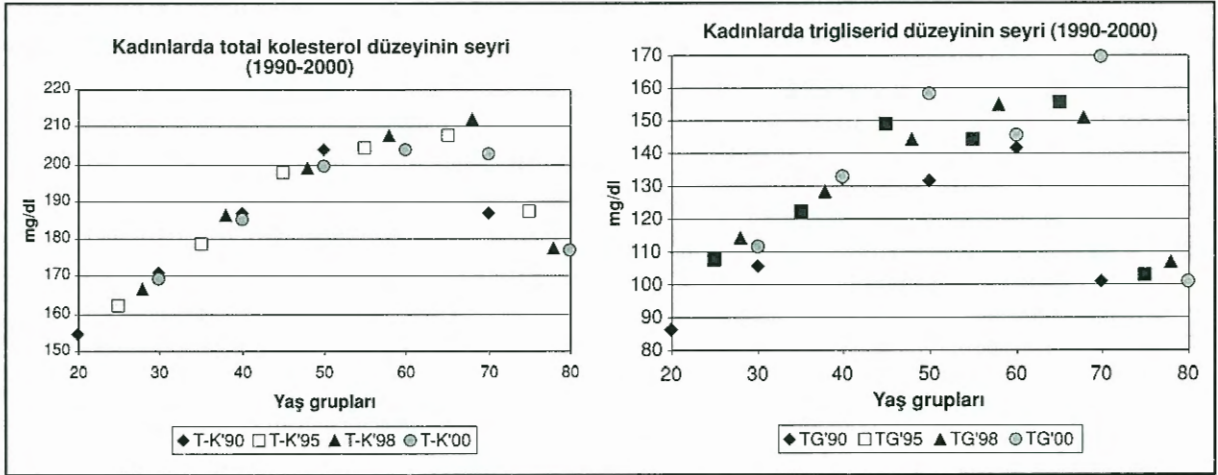
Erkek ve kadınlarda genel ortalamada 115 mg/dl'yi bulan apolipoprotein B konsantrasyonları, 40 yaşından büyük erkeklerde apo A-I değerlerine çok yakın görüldü; kadınlar genelinde apo B/apo AI oranı 0.83 bulundu (Tablo 4).

Hipertrigliseridemi prevalansı

TEKHARF orijinal kohortuna göre plazma lipidlerinden anlamlı yükselme yalnız trigliseridlerde kaydedildiği için, bu düzeyi ≥ 200 mg/dl olanların prevalansı tüm kohortta incelendi. Kanda trigliseridi ölçülmüş 705 erkeğin 158'inde ilgili değer ≥ 200 mg/dl saptandığına dayanarak hipertrigliseridemi prevalansının erkeklerde %22.4'e vardığını, böylece 10 yıl önceki taramada %14.8 prevalansa kıyasla yarı yarıya arttığı belirtilmelidir. 786 kadının 117'sinde hipertrigliseridemi kaydedilmiştir; oran daha da çarpıcı biçimde %9'dan %14.9'a çıkmıştır. Buna göre, 30 yaş ve üzerindeki nüfusta halen hipertrigliseridemi erkeklerin sayısı yaklaşık 2.8 milyon, kadınlarda

Tablo 2. TEKHARF orijinal kadın kohortunda ortalama plazma lipid değerlerinin yaş gruplarına göre son 10 yıldaki seyri

	1990			1995			1998			2000		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
Total kolesterol												
20-29	278	154.6	37.2	209	162.1	40.2	209	166.5	32.6			
30-39	252	171.0	36.4	188	178.5	36.3	192	186.2	30.2	274	169.1	31.8
40-49	186	186.5	34.3	150	197.6	43.2	136	198.5	37.0	248	185.2	33.1
50-59	147	203.8	36.9	123	204.1	42.3	120	207.2	42.0	181	199.5	37.1
60-69	83	203.5	37.6	64	207.6	37.1	61	211.8	41.0	144	203.7	40.3
70-79	21	186.7	24.7	17	187.0	24.9	15	177.2	35.9	82	202.3	37.4
80 ve üstü										21	176.7	30.9
30-79 yaş	967	187.6		751	193.6		733	196.9		929	186.8	
Trigliserid												
20-29	190	86.2	55.1	157	107.0	66.6	152	113.7	88.6			
30-39	165	105.2	60.2	130	121.8	74.9	152	127.8	76.1	164	111.6	72.3
40-49	144	131.8	79.1	109	148.9	80.9	99	143.8	75.2	169	132.8	92.8
50-59	112	131.4	75.6	81	144.1	59.5	77	154.9	83.6	120	158.0	118.8
60-69	63	141.3	77.5	39	155.3	65.3	39	150.7	73.3	88	145.2	100.0
70-79	14	100.6	42.9	12	102.4	38.0	10	106.4	32.0	51	169.4	91.1
80 ve üstü										11	100.8	55.8
30-79 yaş	688	122.6		528	137.1		529	139.5		592	135.4	



Şekil 3. TEKHARF orijinal kohortundan 950 kadında yaş gruplarına göre ortalama total kolesterol ve trigliserid (n=603) değerlerinin seyri. X ekseninde gösterilen yaş grupları 1990 yılına ait olup örneğin 30-39 yaşındaki yaş grubu 2000 yılında 40-49 yaşında bulunmaktaydı

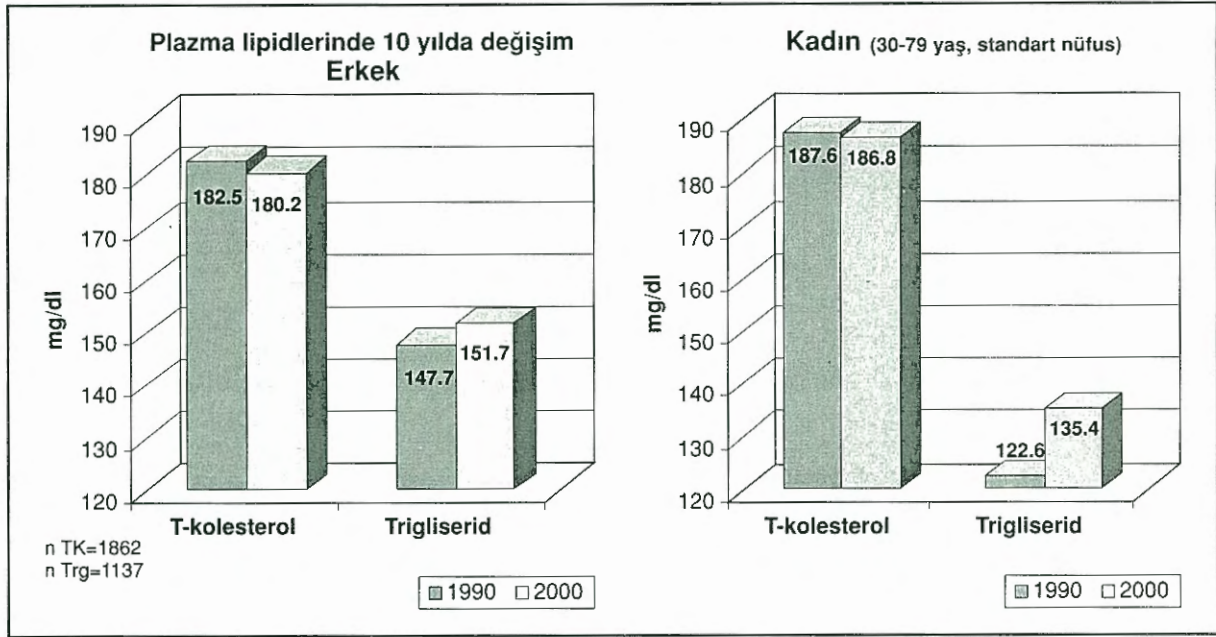
rın 1.9 milyon olmak üzere, toplam 4.7 milyon olarak tahmin edilebilir. Ayrıca, yetişkinlerin %43'ünde (yani 10.8 milyon kişide) plazma trigliseridler tam normal sayılmayacak 100-200 mg/dl sınırları arasında bulundu.

Hiperkolesterolemide ilaç uygulama ve kontrol altına alma oranları

Kohortun %3.2'si lipid düşürücü ilaç kullandığını bildirmişlerdi; bu kapsama 27 erkek ile 49 kadın gir-

mekteydi. Bunlardan 6 erkek ile 9 kadında KKH tanısı taramada konmuş olduğuna göre, amaç sekonder korunmayı kapsarken, %80'inde amaç primer koruma idi. Bu, ülkemizde geçen yıl yaklaşık 800,000 kişide lipid düşürücü ilaç kullanıldığına karşılık gelir.

Dislipidemiyinin kontrol altına alınma kriteri olarak TK/HDL-K oranının kadında <4, erkekte <4.5 oluşu alınırsa, ilaç alanlardan %32'sinde dislipidemiyinin giderildiği, %49'unda oranın <4.5 (veya <5.0) düzeyi-



Şekil 4. Türk erişkinlerini temsil eden TEKHARF orijinal kohortunda erkeklerde ve kadınlardaki total kolesterol ve trigliseridlere ilişkin 1990 ile 2000 taramalarındaki ortalama değerler

Tablo 3. 2000 yılında eski ve yeni kohortta lipid, lipoprotein ve apoprotein ortalama değerlerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

	Total kolesterol			HDL-kolesterol			LDL-kolesterol			Trigliserid			ApoA1			ApoB			
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	
Erkek																			
30-39 yaş	281	175.0	35.3	280	34.2	10.4	143	106.0	28.6	143	148.2	96.3	51	124.0	30.8	77	108.3	36.5	
40-49	344	181.8	36.7	344	34.6	12.3	207	109.6	29.6	207	175.1	114.8	97	120.2	34.2	151	110.8	35.2	
50-59	249	185.7	34.8	249	35.7	10.7	158	118.5	30.8	158	159.6	94.0	75	116.5	31.2	117	114.3	39.2	
60-69	198	181.2	35.6	198	38.5	12.6	128	115.6	28.9	128	134.9	79.3	54	120.1	38.6	80	107.6	40.0	
>70 yaş	116	179.2	44.1	116	42.3	13.0	69	116.1	34.9	69	129.2	103.9	25	120.6	25.9	43	124.5	97.2	
Genel	1188	180.2		1187	35.8		705	111.6		705	154.5		302	120.7		468	111.2		
Kadın																			
30-39 yaş	310	168.9	30.6	308	44.2	12.7	189	104.7	28.2	190	108.9	68.8	53	137.9	27.8	82	98.9	37.8	
40-49	345	185.8	33.4	346	44.5	12.5	225	116.0	29.9	225	129.0	89.6	97	130.8	32.1	161	109.1	43.0	
50-59	257	199.6	37.3	255	45.1	13.2	171	124.7	32.5	172	156.4	111.8	71	136.0	29.3	108	122.1	58.7	
60-69	209	205.8	40.8	209	46.2	12.3	137	129.7	35.9	137	147.5	92.2	51	135.1	35.4	88	121.6	49.3	
>70 yaş	110	200.0	39.9	110	47.6	13.6	65	124.3	34.8	65	168.1	103.8	16	141.3	34.8	30	131.0	67.2	
Genel	1231	187.0		1228	45.0		787	116.7		789	133.4		288	135.4		469	111.7		

ne indirildiği, grubun en az %51'inde ise lipid oranının kontrol altına alınmaması olduğu öne sürülebilir.

Lipidlerin diğer 8 risk faktörüyle korelasyonu

Yaş, vücut ağırlığı, kan basıncı ve lipoproteinleri kapsayan parametrelerle plazma lipidleri arasında her iki cinsiyetteki korelasyonların katsayıları ve anlamlılığı Tablo 5'te ayrı ayrı verilmektedir. Yaş ile

erkeklerde değil, yalnız kadında ılımlı bir korelasyon sergileyen lipidlerin ilişkisi, sistolik kan basıncı yönünden de benzerdi. Güçlü bağıntılar ($r=0.40-0.85$) total kolesterol ile LDL-K, trigliserid ve apo B arasında, trigliserid ile de ayrıca total apo C-III, apo B ve - ters yönde - HDL-K arasındaydı. Trigliserid ile diyastolik KB arasında ılımlı bağıntı bulundu. Total kolesterolden çok, trigliseridlerle ilişki içinde görü-

Tablo 4. Tüm 2000 yılı kohortunda 2000 ve 1997/98 yıllarında ölçülen apo A-I ve apoB değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Erkek			Kadın		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
Yaş						
30-39	116	36.8	2.5	123	36.9	2.3
40-49	275	44.4	2.8	283	44.7	2.8
50-59	211	54.1	3.0	214	54.6	2.9
60-69	150	64.4	2.9	179	64.4	2.9
70-79	83	73.7	4.0	66	72.9	3.7
Genel	835	48.7		865	48.9	
ApoAI						
30-39	90	123.8	25.9	94	140.0	34.9
40-49	225	123.5	31.2	225	136.7	30.7
50-59	178	127.8	30.2	181	143.8	29.9
60-69	129	128.7	31.9	147	146.8	34.0
70-79	68	122.4	24.6	53	145.0	31.1
Genel	690	125.1		700	141.2	
ApoB						
30-39	116	110.2	35.8	123	100.1	37.7
40-49	275	114.3	35.1	283	111.8	41.2
50-59	211	119.6	36.9	214	125.6	49.1
60-69	150	116.4	40.5	179	130.0	45.3
70-79	83	118.8	73.3	65	133.7	53.8
Genel	835	114.7		864	115.0	

nen vücut ağırlığı, erkeklerde bu bakımdan daha önem taşıyordu. Trigliserid konsantrasyonları <100 mg/dl iken, HDL-K değerleri ile erkek veya kadınlarda anlamlı korelasyon sergilemezken, anılan sınırın üzerindeki konsantrasyonlarda ve özellikle 100-200 mg/dl düzeyinde her iki cinsiyette de ters korelasyon gösterdi.

Koroner hastalıkla TK/HDL-K oranının ve lipoproteinlerin ilişkisi

a) Koroner olayların bağımsız öngördürücüsü olarak

1990 yılındaki "sağlıklı" popülasyonun 10 yıllık izlenmesinde meydana gelen koroner kökenli ölümler ile KKH'dan oluşan bileşik hedef noktası için öngörü, 11 risk etmeninin dahil olduğu bir lojistik regresyon modelinde incelendi (8,9). Erkeklerde sistolik basınç ile beden kitle indeksi anlamlı bağımsız öngördürücülerdi. Erkeklerde sınırda anlamlı bulunan TK/HDL-K oranı, kadınlarda en anlamlı bağımsız

öngördürücü risk faktörüydü (Tablo 6). Her iki cinsiyette de odds oranı 1.295 olup bu, kolesterol oranının örneğin 4 yerine 6 olmasının, fatal ve fatal olmayan olay ihtimalini %68 yükselttiğini ifade ediyordu.

b) Prevalan KKH'nın belirleyicisi olarak

2000 yılı kohortunun kesitsel incelemesinde yaşayarlı prevalan KKH için iki değişkenli lojistik regresyon modelinde (Tablo 7), total kolesterol ve LDL-K her iki cinsiyette anlamlı birer parametreydi. Trigliseridler yalnız erkeklerde, HDL-K ile apo B'de yükselme yalnız kadınlarda anlamlı biçimde ilişkiydi. Odds oranları tabloda sunulmuştur. LDL-K'de 40 mg/dl'lik artış KKH olasılığını %38 yükseltiyor, HDL-K'de 10 mg/dl'lik artış KKH olasılığını %16 azaltıyordu.

TARTIŞMA

Halkımızda önemli birer risk faktörü olan kanda kolesterol ve trigliserid düzeylerinin gidisini saptamak eldeki çalışmanın başlıca amaçlarından. Yaş-standardizasyonlu bir örneklem kullanmak suretiyle, kohortun 10 yıl sürece izlenmesinde, 30-79 yaş kesiminde plazma total kolesterol düzeylerinde her iki cinsiyette de anlamlı bir değişime rastlanmamıştır: erkekte ortalama 2 mg/dl azaldığı, kadında 1 mg/dl yükseldiği gözlenmiştir (Şekil 4). Bu müşahedeyi, 1999 ve 2000 yıllarında ülkemizde lipid düşürücü tedavi uygulamasında kaydedilen neredeyse 3 kat artışın ışığında yorumlamak gerekir. Halen 800 bin kişinin, yani ilaca aday yurttaş toplamının %20'sini aşan bir bölümünün, lipid düşürücü ilaç tedavisine tabi tutulduğu tahmin edilebilir. Bu uygulama total kolesterol düzeylerinin son 10 yılda yükselmeyip pratik olarak sabit kaldığı gerçeğini kısmen açıklayabilir. KKH Tedavi Kalıpları çalışmasına (6) göre, çoğunun miyokard infarktüsü geçirdiği hastane dönemindeki koroner hastalarından yaklaşık her dördünden birinin statin tedavisine tabi tutulduğu bilindiğinden, yukarıda anılan gözlemimizin gerçeğe yakın olması muhtemeldir. Güneybatı Fransa'da yapılmış WHO-MONICA projesine dahil olan ve 250 mg/dl üzerindeki düzeylerin hiperkolesterolemi olarak tanımlandığı bir çalışmada (7), anılan düzeyli her 100 yetişkinden 29'unda ilaç düşürücü tedavi uygulanmış ve tedavi görenlerin %65'inde kontrol altına alındığı (sözü geçen düzeyin altına indiği) bildirilmişti. Bu

Tablo 5. 30 yaşından büyük erkek ve kadınlarda total kolesterol ve trigliseridlerin bazı risk parametreleri ile bağlantısının anlamlılığı (p) ve korelasyon katsayıları (r)

	E r k e k			K a d ı n		
	n	r	p<	n	r	p<
<i>Total kolesterol</i>						
TK ~ Yaş	1188	0.063	0.029	1233	0.346	0.000
TK ~ LDL-K	705	0.842	0.000	788	0.872	0.000
TK ~ Apo B	468	0.724	0.000	469	0.707	0.000
TK ~ Trigliseridler	705	0.440	0.000	790	0.521	0.000
TK ~ Kilo	1183	0.151	0.000	1229	0.119	0.000
TK ~ Sistolik KB	1188	0.134	0.000	1232	0.269	0.000
TK ~ HDL-K	1187	0.087	0.003	1229	0.067	0.019
<i>Trigliseridler</i>						
Trg ~ Yaş	705	-0.095	0.011	790	0.246	0.000
Trg ~ Apo C-III	86	0.799	0.000	94	0.758	0.000
Trg ~ Apo B	308	0.419	0.000	333	0.494	0.000
Trg ~ HDL-K*	705	-0.409	0.000	787	-0.380	0.019
Trg ~ Kilo	704	0.352	0.000	787	0.227	0.000
Trg ~ Diyastolik KB	705	0.206	0.000	789	0.287	0.000
Trg ~ LDL-K	705	0.135	0.000	788	0.285	0.000
Trg ~ Sistolik KB	705	0.100	0.008	789	0.318	0.000

*Anlamlılık yalnız Trg>100 mg/dl düzeylerinde

veri, ülkemizdeki uygulamanın yaygınlığı ve etkinliğinin düşük olmadığına bir gösterge sayılabilir. Ancak, anılan ilaç tedavisinin 4/5'inin primer korunma çerçevesinde tatbik edilmesi ve ilaçlardan koroner hastalarının sadece %8 gibi küçük bir bölümünde yararlanması, hekimlerimizce çarpık bir uygulama yapıldığını ima etmektedir.

LDL-kolesterol seviyelerinde 2000 yılına öncelik eden 2-3 yılda (bulgular bölümünde bildirilmemekle birlikte) anlamlı değişim kaydedilmedi. HDL-K için de, erkeklerde 0.8 mg/dl'lik bir düşmeyi anlamlı saymıyoruz. Plazma trigliserid düzeylerimize gelince, yaş-standardizasyonundan sonra erkeklerde sınırlı (4 mg/dl), kadınlarda belirgin (13 mg/dl'lik) artışın meydana geldiği vurgulanmaya değer. Daha önceki taramalarda (8,9) da kaydedilen bu eğilim, trigliserid ortalama konsantrasyonlarının yetişkinlerimizde her yıl 1 mg/dl'ye yakın arttığı bulgusuna denk gelmektedir.

Halén kohortun çoğunluğunda apo A-I ve B konsantrasyonları ölçülmüş durumdadır. KKH riskinin bir göstergesi olan apoB/apoAI oranının erkeklerde 0.8, kadınlarda 0.7 olması beklenirken (10), bu değer-

lerin taramamızda gösterildiği gibi 0.92 ve 0.82'yi aşması, toplumun nisbi koroner riski için olumsuz yöndedir. Gerçekten apo B değerleri lojistik regresyon analizinde yaş ayarlamasından sonra kesitsel incelemedeki KKH olasılığı bakımından kadınlarda anlamlı bir etken olarak belirdi. A.B.D.'deki Kadın Sağlığı Çalışması'nın bir vaka-kontrol incelemesinde, başlangıçtaki apo B-100 düzeyinin koroner olayların müteakiben geliştiği kadınlarda anlamlı biçimde daha yüksek bulunduğu (11) bildirilmiştir.

KKH için kesitsel incelememizde, yaş için ayarlama yapılmıca, ayrıca TK ile LDL-K'ün her iki cinsiyette anlamlı birer faktör olduğu taramanın bu takibinde de anlaşılmıştır. TK, LDL-K'ün yanısıra, VLDL ve HDL gibi aterojen dislipidemi unsurlarından etkilenmektedir. Taramamızda kaydedilen en güçlü korelasyonlar arasına, plazma trigliseridlerle apo B ve (ters yönde) HDL-K arasındakiler ($r = 0.4-0.5$) girmektedir. Bu gözlem, örneklemimizdeki dislipidemide aterojen dislipideminin işgal ettiği önemli yerin altını çizmektedir.

Prospektif ve çokdeğişkenli incelemede bir öngördürücü olarak lipid ve lipoprotein bireysel parametre-

Tablo 6. 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
Kadın n= 713			
Yaş (yıl)	0.000	1.060	1,031; 1,090
Total/HDL kolesterol	0.050	1.295	1,001; 1,676
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	

Modelde ayrıca başlangıçta total kolesterol, HDL-K, diyastolik basınç, fizik aktive ve aile geliri içeriliyordu

Modelde birleşik hedef noktalı 122 kişi dahildi (erkek 64, kadın 58)

CI: güven aralığı

Tablo 7. 2000 yılı kohortunda yaş-ayarlı KKH ile anlamlı bağlantısı bulunan kan lipoprotein parametrelerinin yetişkinlerimizdeki odds oranı (n= 2453)

	Genel	Erkek	Kadın
Total kolesterol (mg/dl)	1.006	1.005	1.009
HDL-kolesterol (mg/dl)	0.986	NS	0.983
LDL-kolesterol (mg/dl)	1.008	1.008	1.008
Trigliseridler (mg/dl) (n=1494)	1.002	1.002	NS
Apolipoprotein B (mg/dl) (n=937)	1.003	NS	1.005

lerinden çok, TK/HDL-K oranı toplumumuz için en uygun lipid faktörü belirdi. Oranda 2 birimlik artışın koroner ölüm ve olayları %68 oranında arttırdığına ilişkin bulgumuzun üzerinde durulması gerekir. Bu oran Framingham çalışmasında da, gerek emin sayılabilecek KKH'nın, gerekse yüksek kolesterol değerleri eşliğindeki KKH'nın en etkin öngördürücüsü (12) idi. PROCAM çalışmasında anılan oran yerine LDL-K/HDL-K oranı üzerinde durulmuş ve bu oranın >5 olması durumunda, <5 olanlara kıyasla, 5 kat arttığı bildirilmişti (13). İngiliz derneklerinin KKH'dan korunma için ortak tavsiyelerinde (14) de, risk öngörü tablolarında TK/HDL-K oranı tek lipid parametresi

olarak ele alınmaktadır. Hernekadar Framingham modelinde risk öngörüsüne bazı pratik ve teorik nedenlerle anılan oran dahil edilmemiş (15) ise de, HDL-K seviyesi düşük olan halkımız için TK/HDL-K oranı risk değerlendirmesinde kanımızca en önde yer almalıdır. Bu konuda "total kolesterol/HDL oranının KKH riski için total kolesterol ya da LDL-kolesterolen daha üstün bir ölçüt olduğu ve güncel uygulama kılavuzlarının öncelikle LDL-K yerine bu orana dayandırılması onları daha etkin kılacağı" yolunda yargıya varan Kinoshian ve ark.na (16) katılmaktayız.

Sonuç olarak, halkımızın 10 yıl izlenmesinde yaş-standardizasyonlu LDL-K ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe rastlanmazken, plazma trigliseridleri düzeyinde erkeklerde 4, kadınlarda 13 mg/dl'lik yükselme meydana gelmiştir. Prospektif değerlendirme sonunda, gelecekteki koroner ölüm ve

olayları öngörme hususunda TK/HDL-K oranının, tek anlamlı bağımsız lipid değişkeni olduğu yargısına varılmıştır. Yetişkinlerimizde risk değerlendirilmesinde bu parametrenin özellikle dikkate alınmasının klinik yararı olacağı kanısındayız.

Teşekkür: TEKHARF Çalışması 1998 takip taramasına sağladıkları kısmi destekten ötürü Unilever, Roche, Merck-Sharp-Dohme Ltd., Pfizer İlaçları ve Bristol Myers-Squibb şirketlerine takdirlerimizi sunarız. Bilgisayar işlemlerinde anlamlı yardımı için Bn. Deniz Cörüt'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V: Relatively high coronary death and event rates in Turkish women: Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. Int J Cardiol 1997; 61:69-77
2. 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
3. Onat A, Ceyhan K, Hergenç G ve ark: Marmara bölgesi kohortunda apolipoprotein C-III düzeyleri ve diğer risk faktörleri ile ilişkileri. Türk Kardiyol Arş 2001; 29:139-45
4. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö: Erişkinlerimizin yarısında bulunan displipidemi ve me-

tabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Arş* 2001; 29:272-83

5. **Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ:** Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982. P 124-27

6. **Akgün G, Onat A, Enar R, Alp N:** Türkiye'de koroner kalp hastalığı tedavi kalıpları çalışması. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2000; 28:274-81

7. **Marques-Vidal P, Ruidavets J-B, Cambou J-P, Ferrieres J:** Trends in the prevalence, awareness, and treatment of hypercholesterolemia in Southwestern France. 1985-1997. *CVD Prevention* 2000; 3:18-25

8. **Onat A, Sansoy V, İnce E:** Türk erişkinlerinde kanda kolesterolde istikrar, trigliseridde yükselme. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1996; 24:392-98

9. **Onat A, Uysal Ö, Sansoy V ve ark:** Erkeklerde total kolesterol, kadında kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi göstergeleri: lipid düzeylerinin 8-yıllık seyri erkeklerimizde trigliseridde yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1999; 27:201-8

10. **Onat A, Sansoy V, Ural E, Ural D:** İstanbul erişkinlerinde elverişsiz plazma apolipoprotein AI ve B düzeyleri. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1998; 26:118-23

11. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N:** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43

12. **Kannel WB, Wilson PFW:** Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 1992; 124:768-74

13. **Assmann G, Cullen P, Schulte H:** The Münster Heart Study (PROCAM): Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl A): A2-A11

14. **British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association:** Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80(suppl 2):S1-S29

15. **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

16. **Kinosian B, Glick H, Garland G:** Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121:641-7