TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ

YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Halis YERLİKAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Teslime ATLI

ANKARA
2010

KABUL VE ONAY

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Yaşlılarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile Mortalite Arasındaki İlişki" başlıklı, Dr.Halis Yerlikaya'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 22 /06 / 2010

Prof.Dr.Selim KARAYALÇIN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Rıfat EMRAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Teslime ATLI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Geriatri Bilim Dalı
Tez Danışmanı

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Selim Karayalçın olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimi dönemimde, özellikle bu tezin hazırlık ve diğer her aşamasında görüş ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Teslime Atlı'ya sonsuz teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım ve destekleriyle bana güç katan Dr. Sadık Çayan Mullamahmutoğlu, Dr A. Şiyar Ekinci, Dr. Buket Yılmaz, Dr. Özlem Karaarslan Cengiz, Dr Sabahattin Güleç ve Dr Onur Keskin başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve Geriatri bilim dalı başhemşiresi Gülhan Özdemir başta olmak üzere birlikte hizmet ürettiğimiz tüm yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hayatımın her anında güç, moral ve motivasyon kaynağım olan aileme teşekkür ederim.

Sevgi ve Saygıyla

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. ATEROSKLEROZ 5
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 5
2.1.2. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri 5
2.1.2.1 Diabetes Mellitus 6
2.1.2.2 Sigara 8
2.1.2.3 Hipertansiyon 9
2.1.2.4 Lipoproteinler 12
2.1.2.5 Aile Öyküsü 14
2.1.2.6 Yaş 15
2.1.2.7 Cinsiyet 16
2.1.2.8 Metabolik Sendrom 16
2.1.3 Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı İçin Diğer Risk Faktörleri 18
2.1.3.1 Kronik Böbrek Hastalığı 18
2.1.3.2 Yaşam Tarzı Faktörleri 19
2.1.3.2.1 Egzersiz 19
2.1.3.2.2 Diyet 19
2.1.3.2.3 Ilımlı Alkol Alımı 20
2.1.3.2.4 Psikososyal Faktörler 21

2.1.3.2.5 Östrojen Eksikliği 22
2.1.3.2.6 Hava Kirliliği 23
2.1.4 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri 23
2.2. ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ 24
2.2.1 C-reaktif Protein 25
2.3. ARTERYEL SERTLİK 27
2.4 KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN MUHTEMEL RİSK FAKTÖRLERİ 28
2.4.1 Asimetrik Dimetilarjinin 28
2.5 YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 32
3.2 HASTA ALIM VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 32
3.3 İSTATİKSEL ANALİZ 32
3.4 ETİK KURUL ONAYI 33
4. BULGULAR 34
4.1 KATILIMCILARIN GENEL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ 34
4.2 KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ 35
5. TARTIŞMA 38
6. ÖZET 44
7. SUMMARY 46
8. KAYNAKLAR 48
9. EK - Etik Kurul Onayı 73

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ADMA	Asimetrik dimetil arginin
AF	Atriyal fibrilasyon
AKS	Akut koroner sendrom
AMI	Akut miyokard infarktüsü
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
HT	Hipertansiyon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKH	Koroner kalp hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler sistem hastalıkları
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
MS	Metabolik sendrom
NDH	Nabız dalga hızı
NO	Nitrik oksit
RAAS	Renin – anjiyotensin - aldosteron sistemi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SKB	Sistolik kan basıncı
SVO	Serebrovasküler olay
TG	Trigliserit
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Ateroskleroz için klasik risk faktörleri 6

Tablo 2.2. Kan basıncı seviyelerinin sınıflandırılması 12

Tablo 2.3. Metabolik Sendrom tanısı için risk faktörleri 17

Tablo 2.4. Yeni aterosklerotik belirteçler 24

Tablo 4.1. Tüm olguların bazal özellikleri ve laboratuvar verileri 34

Tablo 4.2. Ölen ve yaşayan olguların bazal özellikleri 36

1. GİRİŞ

Altmış beş yaş ve üzerindeki yaşlı nüfus tüm dünyada, özelikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Altmış beş yaş üzerindeki nüfusun toplam nüfusa oranı ABD'de 1950 yılında %8, 1990'da %12,6 iken 2020 yılında %17,7 ye ulaşılacağı tahmin edilmektedir. Dünya genelindeki yaşlı nüfusun 2020'de nüfusun %12'sini, 2050'de nüfusun %20'sini oluşturacağı tahmin edilmektedir. Yaşlı nüfustaki bu artışlar son yüzyıl içinde yaşam beklentisindeki dramatik artışı yansıtmaktadır (1). Hayat kurtarıcı major girişimlerin etkisi, yaşamı tehdit eden risk faktörlerinden korunma ve yaşam biçimi değişikliklerinin yaygınlaşması bu gelişmeyi sağlayan önemli faktörlerdir. Eskiden toplumların önde gelen sağlık sorunları, bulaşıcı ve salgın hastalıklar, aşırı doğurganlık, çok sayıda çocuk ve bebek ölümleri iken bilim ve teknolojideki gelişmeler sonucu çevre koşullarında sağlanan iyileşmeler, antibiyotikler başta olmak üzere yeni ilaçların ve tedavi yöntemlerinin bulunması, toplum sağlığını tehdit eden bu sorunların çözümünde önemli başarıların kazanılmasını sağlamıştır. Bu başarıların toplumların demografik yapısına yansıması, insan ömrünün uzaması şeklinde olmuştur. Bu sayede daha çok sayıda insan ileri yaşlara kadar ulaşma şansına kavuşmuştur. Böylelikle, toplumlarda ileri yaşlardaki kişi sayısı artmış, toplumlar yaşlanmaya başlamıştır. Eski yıllarda 100 kişinin ancak 4-5 kadarı 65 yaşına ulaşabilirken, günümüzde gelişmiş ülkelerde 100 kişinin 10-15 kadarı 65 yaşının ötesine kadar yaşayabilir olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde de 65 yaşına ulaşanların oranı % 5'ler dolayına yükselmiştir. Bugün itibariyle 600 milyon dolayında olan yaşlı kişi sayısının da 2050 yılında 2 milyara ulaşacağı ve yaşlı nüfustaki artışın daha çok gelişmekte olan ülkelerde meydana geleceği tahmin edilmektedir (2).

Ülkemizde yaşlı bireylerin sayısı 1990 yılı nüfus sayımına göre 2,5-3 milyon civarında iken 2010 yılında 5 milyona ulaşmış olup, 2020 yılında 7-8 milyon ve 2050 yılında da 12 milyon dolayına yükseleceği hesaplanmaktadır (3). Bu gelişmelerin sonucu olarak uzun yaşayan kişilerde, yetişkin ve yaşlıların başlıca sağlık sorunları olan kronik ve dejeneratif hastalıklar toplumlarda daha çok görülür hale gelmiştir. Böylelikle, toplumlardaki önde gelen sağlık konuları da; bulaşıcı hastalıklar, çocuk

ve kadın sağlığı konularından yetişkin ve yaşlı sağlığı konuları yönünde değişim göstermiştir. Kronik hastalıkların yoğun olarak görüldüğü ileri yaştaki hastalar önümüzdeki yıllarda daha çok görülecektir. Bu kronik hastalıkların başında kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) yer almaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve atriyal fibrilasyon (AF) yaşlı nüfusta en sık görülen hastalıklardandır. Akut miyokard infarktüslerinin (AMI) % 80'i ve KKY hastalarının %75'i bu yaş grubunda görülür. Kardiyovasküler sistemde yaşlanma ile birlikte çok sayıda anatomik ve fizyolojik değişiklikler oluşur. Yaşlanmanın kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda veri vardır (2).

Kardiyovasküler hastalıklar erişkin yaş grubunda en önemli ölüm nedenidir. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı doğrudan KAH ile ilgilidir. Son 30 yılda KAH'ın mekanizmasını açıklamaya ilişkin çabalar hızla artmıştır. Koroner arter hastalığı patofizyolojisinde ateroskleroz önemli rol oynamaktadır. Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakasında gelişen kronik bir süreçtir. Ateroskleroz yaygındır, fakat bütün arter yatağı aterosklerozdan eşit düzeyde etkilenmez. Bu patolojik olayın koroner arterleri, karotisleri, abdominal aortu, renal arterleri ve alt ekstremite arterlerini daha çok tuttuğu gözlenmektedir. Ateroskleroz kan akımını engelleyecek boyutlara ulaştığında klinik bulgular vermeye başlar ve akut koroner sendrom (AKS), serebrovasküler olay (SVO) ve ani ölüm gibi komplikasyonlara yol açar. Aterosklerozla ilişkili klinik durumlar özellikle yaş ile birlikte artış göstermektedir. Mortalite ve morbiditede gelişmiş ülkelerde ilk sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında dünya üzerindeki tüm ölümlerin % 36'sı KVH'a bağlı olarak gerçekleşecektir (2).

Koroner kalp hastalığı dünya ile paralel olarak ülkemizde de önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'nın 10 yıllık izlem verilerinde, ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası olduğuna işaret edilmiştir. Ülkemizde her yıl ölen 390.000 insanın 120.000'e yakınının kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak kaybedildiği tahmin edilmektedir. Aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan

ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin % 43'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde önümüzdeki 10 yılda koroner kalp hastası sayısının iki kat artış göstermesi beklenmektedir (4). Ülkemizde yapılan ve 1990-2002 yılları arasındaki dönemi içeren bir çalışmada da, Türkiye'deki erişkin nüfusta KAH prevalansı %3.8 bulunmuştur. Ancak, hastalığın klinik bulgular vermeye başladığı yaş gruplarına bakıldığında, özellikle 60-69 yaş grubunda, prevalansın %14'ü aştığı gösterilmiştir (5).

Bugün KAH bulunanlarda koroner kan akımını düzeltmeye yönelik olarak intrakoroner stent ve bypass operasyonu gibi oldukça sofistike tedaviler dünya genelinde başarıyla uygulanmaktadır. Ancak bu tedaviler hastaların yaşam sürelerini uzatmaktan ziyade yaşam kalitelerini artırmaya yönelik olarak gerçekleştirilmektedir. Bu da hastalıkların doğal seyrinde büyük bir değişiklik oluşturmamakta, hasta olacak kişiler yine hasta olmakta, ölecek kişiler de büyük oranda ölmeye devam etmektedirler. Bu açıdan bakınca hastalığın ortaya çıkmasını engellemek veya en azından geciktirmek, hasta kişide ise hastalığın ilerleme hızını yavaşlatarak sağ kalım süresini uzatmak son derece önemli bir hedef olarak göze çarpmaktadır. Bu durum risk faktörleriyle mücadelenin önemini ortaya çıkarmaktadır. Ateroskleroz için bilinen klasik risk faktörlerinin kardiyovasküler hastalıkları öngörmede yetersiz kaldığı, kardiyovasküler olay geçiren bazı bireylerde bu risk faktörlerin bulunmadığı bilinmektedir. Konvansiyonel risk faktörlerinin dışında yeni risk faktörleri saptanarak morbidite ve mortaliteyi daha iyi öngörmek mümkün olacaktır. Eldeki veriler risk faktörleriyle bir bütün olarak etkin biçimde mücadele edildiğinde KVH'ların gelişiminin % 80 oranında azaltılabileceğini göstermektedir. Erken saptanan kardiyovasküler risk ile hastaların önleyici tedavi açısından değerlendirilmesi, kardiyovasküler hastalık açısından morbidite ve uç organ hasarının önlenmesini sağlayabilir.

Ateroskleroz için öncül belirteçlerin geliştirilmesi önemini halen korumaktadır. Bir popülasyonda kardiyovasküler riskin en yüksek olduğu grubun 65 yaş ve üzerindekiler olduğu düşünülürse, bu risk faktörlerinin öncelikli olarak yaşlı grupta değerlendirilmesinin önemi görülecektir. Bu çalışmada yaşlı popülasyonda

konvansiyonel risk faktörleri ve bazı yeni saptanabilen kardiyovasküler risk faktörleri ile 28 aylık takip sonrası mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Arter intimasında aterojenik lipoprotein birikmesine bağlı olarak gelişen bir inflamatuvar/fibroproliferatif hastalıktır. Neredeyse tüm koroner kalp hastalığı (KKH) vakalarından sorumludur. Bu sinsi proçes, ilk olarak adelosan dönemde görülen yağlı çizgilenmelerle başlar, erken yetişkinlikte bu lezyonlar plaklara progresyon olur, orta yaş ve sonrasında trombotik oklüzyonlar ve koroner olaylar ile sonuçlanır (6).

Başta KAH olmak üzere iskemik vasküler (kardiyovasküler, serebrovasküler, renovasküler vb.) olayların temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesinin yanında toplumsal maliyeti de oldukça yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle koroner arter hastalığına bağlı ölümler, tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumlu bulunmuş ve her iki cinsiyette de bir numaralı ölüm sebebi olduğu saptanmıştır (6). Ülkemiz için Türk Kardiyoloji Derneği'nin (TKD) 2000 yılında yayınladığı rapora göre, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümler, tüm ölüm nedenlerinin % 43'ünü oluşturmaktadır (4).

2.1.2. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmaların çok değişkenli analizlerinde risk olarak belirlenen faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, HT, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus (DM) ve HDL

kolesterol düşüklüğü major risk faktörleri olarak bildirilmişlerdir (7) (Tablo 2.1). Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa, tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (8).

Tablo 2.1. Ateroskleroz için klasik risk faktörleri

- DM varlığı
- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon (Kan basıncı ≥140/90 mmHg)
- Kolesterol yüksekliği (Total kolesterol ≥200 mg/dl, LDL kolesterol ≥130 mg/dl)
- HDL kolesterol düşüklüğü (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl olması)
- Ailede erken KAH öyküsü
- Yaş (erkeklerde ≥45, kadınlarda ≥55)
- Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci varlığı

2.1.2.1. Diabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda KVH'lar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hiperglisemi vasküler hastalıklarla ilişkili olsa da hastalarda artmış iskemik vasküler olay riskinin en önemli belirleyici özelliği, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profilidir. İnsüline bağımlı olmayan diyabette, aşikar diyabet ortaya çıkmadan önce insülin rezistansı döneminde aterosklerozun başladığı gösterilmiştir. Bu hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır (9). Tip 2 diyabetiklerde KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların % 60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetiklerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (10). Diyabet, trombotik olayları arttırarak da ateroskleroza bağlı olay

riskine katkıda bulunabilir. Diyabette trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitor-1 düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir. Diyabetik hastalarda akut iskemik olaydan tromboz ve plak rüptüründen çok endotel erozyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (11).

TEKHARF çalışması, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerde 2 milyona vardığını, diyabetik sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler hastalıklar için kaygı verici olduğu vurgulanmıştır. Diyabetin kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetik olmayan erkek ve kadınlarda KAH için önemli bağımsız bir etken olduğu ortaya konulmuştur (5). Diyabetin KAH risk faktörlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırırken, MI riskini bağımsız olarak arttırdığı düşünülmektedir (12).

On üç binin üzerinde katılımcı ile gerçekleşen bir çalışmada, diğer KKH risk faktörlerinden bağımsız olarak Tip 2 Diabette, MI ve inme insidansı relatif riskinin iki ila üç kat artığı, ölüm riskinin iki kat artığı gösterilmiştir (13). Buna ek olarak, önemli sayıda akut MI'lı hastanın önceden tanı almamış diabetik hastalar olduğu saptanmıştır (14). Dünya çapında 52 ülkede yapılan INTERHEART çalışmasında popülasyonun önemli bir kısmında diabet varlığında MI geçirme olasılığının artığı gösterilmiştir (15). Diabetle birlikte olan tüm nedenlere bağlı mortalite riski, MI ile birlikte olan tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile benzerdir. Ek olarak diabetiklerde, non-diabetiklere göre HT, obezite, total kolesterol yüksekliği, hipertrigliseridemi ve plazma fibrinojen yüksekliğini de içeren daha fazla diğer aterojenik risk faktörleri saptanmıştır. Tüm bu risk faktörlerindeki artış nedeniyle diabetiklerde hedef LDL-kolesterolün 100 mg/dL ve hedef kan basıncının 130/80 mmHg'den daha düşük tutulması gerektiğine yönelik çok sayıda kanıt mevcuttur (16).

Gözlemsel çalışmalarda hem diabetiklerde hem de non-diabetiklerde yüksek plazma glukoz seviyelerinin kardiyovasküler risk ile korele olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (17, 18). Tip 2 diabetli hastalardan oluşan 10 prospektif çalışmanın analizinde

glikohemoglobinde (HbA1c) yükselme kardiyovasküler olaylar açısından (KKH ve inme) artmış risk ile korele bulunmuştur (17). Yapılan çalışmalarda diabetiklerde iyi glisemik kontrolün kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (19).

Diyabetiklerde dikkatlerin daha çok glukoz yüksekliği ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkisine verilmiş olmasına rağmen, düşük plazma glukoz düzeylerinin de yükselmiş kardiyovasküler risk ile beraberliği ve böylece değişen plazma glukozu ve mortalite arasında U şeklinde ilişki olduğu gösterilmiştir (20).

2.1.2.2. Sigara

Tek başına sigaranın neden olduğu hastalıklar en önemli engellenebilir hastalık ve erken ölüm nedenidir. Sigaranın KVH'lar, akciğer hastalıkları ve kanser gelişimi ile ilişkisi çok iyi bilinmektedir. Sigara ve tütün kullanımı aterosklerotik hastalıklar için güçlü bir risk faktörü durumundadır. Ayrıca sigara, diyabet gelişimi açısından da bir risk faktörüdür. İskemik vasküler olay oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır. Hiperkolesterolemi ateroskleroza yol açarken, sigara akut iskemik olay gelişimini tetikler. Sigara içimi muhtemelen sigara dumanındaki serbest radikaller yolu ile HDL kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunu arttırmaktadır (21, 22).

Framingham çalışmasında sigara kullanımının HDL kolesterolde erkeklerde 4 mg/dl, kadınlarda 6 mg/dl düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. İçilen sigara sayısı ile HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır. Puro ve pipo içenlerde ve sigara kullananlarda içimi bıraktıktan bir yıl sonra HDL kolesterol düzeyleri sigara içmeyenlere benzer bulunmuştur (21). Yapılan 54 çalışmanın meta-analizinde de sigara kullanımı ile HDL kolesterolde % 5.7 düşüklük saptanmıştır (23). TEKHARF çalışmasında sigara kullanan yetişkinlerde HDL kolesterol düzeyi kullanmayanlara göre ortalama 2.5 mg/dl daha düşük bulunmuş, yaş ve bel çevresi için ayarlama yapıldığında bu farkın % 10'a yakın HDL değişikliği yapabileceği saptanmıştır (24).

Sigara kullanımı KKH için önemli bir reversible risk faktörüdür. Miyokard infarktüsü riski hem erkeklerde hem de kadınlarda sigara kullanımı ile artmaktadır. Hiç sigara içmeyenlere kıyasla, günde en az 20 adet sigara içenlerde MI insidansı kadınlarda 6 kat, erkeklerde 3 kat artmıştır (25, 26). Diğer taraftan, MI geçiren sigara içicilerde rekürren infarktüs riski, sigara bırakılması ile ilk bir yıl içinde % 50 azalırken, iki yıl içerisinde sigara içmeyenlerle eşitlenmektedir. Sigara içiminin bırakılmasının faydası, daha önce ne kadar fazla ve ne kadar süre içildiğine bakılmaksızın görülmektedir ve KAH'ı riskini hızlı bir şekilde azaltmaktadır. Bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski bir yıl veya daha kısa sürede içmeyen bir kişinin düzeyine inmektedir (27).

Gençlerde ve yaşlılarda, tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki vardır (28, 29). TEKHARF çalışması, sigara içiciliğinin ülkemizdeki en yaygın kardiyovasküler risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. TEKHARF çalışması sonuçlarına göre ülkemizde sigara kullanımının yaygınlığı 30 yaş üstü erkek ve kadınlarda sırasıyla 1990 yılında % 55.9 ve % 15, 2003-2004 yıllarında % 45.8 ve % 17.6 olup, toplumumuzdaki sigara tüketimi gelişmiş ülkelerdeki oranlardan çok daha yüksek bulunmuştur. Altmış beş yaş üstündekilerde sigara kullanım yaygınlığı farklı çalışmalarda %12.9, %27.5 ve %25 olarak bildirilmiştir (24). TEKHARF çalışmasında da ileri yaş gruplarında sigara içme oranları genç yaştakilere göre daha düşük bulunmuştur. Yine TEKHARF çalışması sonuçlarına göre yıllar içinde sigara içme oranının Türk toplumu genelinde ve erkeklerde azaldığı, kadınlarda ise bu oranda 1990-2000 yılları arasında artış olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde kadınlarda KAH'na bağlı mortalite oranı Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyededir (5).

2.1.2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon kan basıncının sistolik ≥140 mmHg ve/veya diyastolik ≥90 mmHg olması olarak tanımlanır (30). Normalde hedef kan basıncı bu değerlerin altında olmalıdır. Ancak KAH, DM ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi klinik durumların varlığında daha düşük kan basıncı seviyelerinde, kardiyovasküler

kaynaklı mortalite azalması daha fazla gözlendiğinden bu tür hastalarda hedef kan basıncı değeri daha düşük tutulmalıdır. Koroner kalp hastalığı, DM ve KBY varlığında bu sınır 130/80 mmHg olmalıdır. Bir gr/gün ve üzeri proteinüri varlığında 120/75 mmHg ve üstü değerler yüksek kabul edilmelidir. Fakat yapılan çalışmalar göstermiştir ki, eşlik eden klinik durumdan bağımsız olarak kan basıncı artışı ile birlikte kardiyovasküler olay ve inme riski artmakta ve bu artış 140/90 mmHg üzerinde daha da belirginleşmektedir (31).

Yapılan bir çalışmada 55 yaş altındaki katılımcıların yarıdan fazlasında 10 yıl içinde HT geliştiği ve kadınlara göre erkeklerde kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler olay geçirme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32, 33). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların % 35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı hipertansiflerde, normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (34).

Dünyada bir milyara yakın insanı etkileyen hipertansiyon en sık görülen kardiyovasküler risk faktörüdür (35). Hipertansiyon aynı zamanda kalp, göz, beyin, böbrek ve vasküler yapılar üzerinde hedef organ hasarı yaparak önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Hastaların % 70'inin hastalıklarının farkında olduğu, % 59'unun antihipertansif tedavi almakta olduğu, hastaların ancak % 31'inde kan basıncı değerlerinin 140/90 mmHg ve altında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, HT'un erişkinlerde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur (5). Ülkemizde 30 yaş üzerindeki erkek ve kadınlarda HT sıklığı % 36 ve % 49'dur. Buna göre ülkemizde 5 milyon erkek ve 7 milyon kadında hipertansiyon vardır (36). Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun ve obezitenin artışı HT'u daha sık görülen bir hastalık konumuna getirmiştir (35).

Hipertansiyon sonucunda, artmış ardyük ve aktive olan nörohormonal mekanizmalara bağlı olarak gelişen miyosit hipertrofisi, intramiyokardiyal koroner arterlerde medial hipertrofi ve kollajen birikimi sonucu kardiyak fibrozis oluşur. Tüm bu değişiklikler sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertansif hastalarda morbidite ve mortalitenin bağımsız belirleyicisidir. Hastalarda

kalp yetersizliği, iskemik inme, AF, ventriküler taşikardi ve embolik inme gelişimine eğilim yaratır (37).

Hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olarak değerlendirilir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin esnekliği azaldığı için sistolik arter basıncı (SAB) yükselir ve diyastolik arter basıncı (DAB) düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı SAB ve DAB'dan daha üstündür (38). Ayrıca yapılan SHEP çalışmasında da 100 mmHg üzerindeki geniş nabız basıncının gelecekteki kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (39). Artmış kan basıncı büyük damarlarda yeniden şekillenmeye yol açar. Bu yeniden şekillenmeyi, hipertrofiyi düzenleyen genlerin ekspresyonunu arttırarak gerçekleştirir. Gen ekspresyonu sonucu vasküler düz kas hücre hipertrofisi ve ek olarak ekstraselüler matriksde kollajen ve fibronektin birikimi olur. Bunların neticesinde medya tabakasının kalınlığı ve mediya-lümen oranı artar. Tüm bu değişiklikler klinikte büyük damarlarda arteriyel sertliğin artması olarak kendini gösterir. Klinik olarak hipertansiyon, büyük arterlerde diseksiyon ve anevrizmaya yol açabilir (35).

2007 ESC/ESH Arteryel Hipertansiyon Kılavuzuna göre kan basıncı seviyeleri optimal, normal, yüksek normal, grade 1, grade 2, grade 3 ve izole sistolik hipertansiyon olarak 7 gruba ayrılmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Kan basıncı seviyelerinin sınıflandırılması (mmHg)

Kategori	**Sistolik**		**Diyastolik**
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Grade 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Grade 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Grade 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

Bu sınıflandırmaya göre sistolik ve diyastolik değerleri ayrı kategorilerde olan hastalarda tedavi yüksek olan kategoriye göre planlanmalıdır. Ayrıca hastalar için hipertansiyon eşiği hastanın total kardiyovasküler risk profiline göre tanımlanmalıdır (40).

2.1.2.4. Lipoproteinler

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi KVH (özellikle KAH) için bağımsız risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda da LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır. Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Trigliseridlerin (TG) aterosklerozla bağlantısı tartışma konusudur. Son bilgiler hipertrigliserideminin de KAH için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (35). Özellikle erken yaşlarda ortaya çıkan KAH'nda dislipidemi prevalansı yükselmiştir. Lipoprotein metabolizması bozuklukları sıklıkla aileseldir. Bir seride tüm hastaların % 54'ü ve bir lipid anomalisi olanların % 70'inin ailevi bozukluğa sahip olduğu saptanmıştır (41). En sık ailevi lipid metabolizma bozukluklarının Lp(a) fazlalığı (tek başına ya da diğer dislipidemiler ile), hipertrigliseridemi ile birlikte hipoalfalipoproteinemi ve kombine hiperlipidemi olduğu saptanmıştır (42).

Ateroskleroz oluşumu için LDL kolesterolun en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. Yüksek LDL kolesterol düzeyi, KAH açısından primer risk faktörü olarak görülmektedir ve LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı, aynı zamanda KAH'ına bağlı mortalite ve morbiditeyi de azalttığı gözlenmiştir. Kolesterol değerlendirilmesindeki değişiklikleri ele alan ve en son 2004'te güncelleştirilen, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP III) son kılavuzu dikkate alındığında, bir önceki kılavuza göre kolesterol seviyeleri anormal sayılabilecek kişilerin sayısı üçe katlanmıştır. Bu kılavuz, risk değerlendirme stratejilerini değiştirmekle kalmayıp, hiperkolesterolemide agresif tedavi yaklaşımının önemini vurgulamıştır. NCEP-ATP III'e göre LDL hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri şunlardır:

1- Yaş (erkek > 45 yaş; kadın > 55 yaş),

2- Hipertansiyon (Kan basıncı > 140/ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak),

3- Sigara kullanımı (son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak),

4- Ailede erken yaşta KAH öyküsü olması (< 55 yaşındaki birinci derece erkek akrabada ve < 65 yaşındaki birinci derece kadın akrabada KAH olması),

5- Düşük HDL kolesterol (< 40 mg/dl).

HDL kolesterolün >60 mg/dl olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve toplam risk faktörü sayısından bir risk faktörü azaltır.

NCEP ATP III'de Diyabeti olanların KAH'ı olanlar ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir.

NCEP-ATP III'ün önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde total

kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG' ten oluşan 9–12 saatlik açlık lipid profiline bakılmalı ve bu inceleme en az 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer tokluk incelemesi yapılmışsa, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir (43).

NCEP -ATP III, iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham skorlama sistemi kullanılarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir. Framingham risk skorlaması yaş, total kolesterol, SKB, HDL kolesterol ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır. Bu skorlama sistemi 10 yıllık KAH riski > %20, % 10–20 ve < %10 olanlar şeklinde olmak üzere hastaları üç gruba ayırır. En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski % 10'un altındadır. İki ve daha fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski % 20 üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır (44).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL-kolesterol oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayları en iyi predikte ettiği gösterilmiştir (5).

2.1.2.5. Aile Öyküsü

Ateroskleroza genetik yatkınlık birçok güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. Ailede veya birinci derece akrabalardan erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığı bulunması major risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aile öyküsü olan kişilerde erken kardiyovasküler hastalık (özellikle KAH) riski fazladır. Ailesinde erken KVH öyküsü bulunan kişilerde erken ateroskleroz riskinin 12 kat arttığı saptanmıştır. Aile hikayesi KAH açısından, özelliklede aile hikayesinde erken hastalık olan genç bireylerde belirgin bağımsız bir risk faktörüdür (45-49). İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda aterom plaklarının yeri de aynı olmaktadır ki bu, kalıtımla geçen aterojenik etken veya etkenlerin sadece biyokimyasal yapıda

olmadığını, arter duvarının yapısı ile ilgili kusurların da söz konusu olabileceğini göstermektedir (50).

On üç yıl takip edilen 22,071 erkek ve 6.2 yıl takip edilen 39,876 kadınla yapılan prospektif bir çalışmada ebeveyinlerinde MI hikayesi olmayanlarla kıyaslandığında; annede, babada ve hem anne hem babada MI hikayesi olanlarda, KVH relatif riskinin erkeklerde sırasıyla 1.71, 1.40 ve 1.85 ve kadınlarda sırasıyla 1.46, 1.15 ve 2.05 arttığı saptanmıştır (45).

Yaklaşık 20 yıl takip edilen 20,000 erkek ve kadından oluşan prospektif bir çalışmada, pozitif aile hikayesi olanlarda koroner hastalık gelişme riski erkeklerde 1.75, kadınlarda 1.83 kat daha yüksek olarak saptanmıştır. Konvansiyonel risk faktörleri ile ilişkisiz olarak aile hikayesinin, infarktüslerin % 15'inden sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir (46).

Framingham çalışmasında sekiz yıl takip edilen 2302 erkek ve kadından, takipte kardiyovasküler olay geçiren 243 (yüzde 11) 'ü KVH riski açısından değerlendirildiğinde, en az bir ebeveyninde doğrulanmış erken KVH olanlarda (babada 55 yaş altı ve annede 65 yaş altı), kardiyovasküler olaylar açısından erkeklerde 2.6 ve kadınlarda 2.3 kat daha belirgin artmış risk saptanmıştır (48).

2.1.2.6. Yaş

Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir (51). Miyokard infarktüsünden kaynaklanan ölümlere bakıldığında hastaların % 80'inde yaşın 65'in üstünde olduğu görülmüştür (52). Avrupa Kardiyoloji Derneği 2007 Hipertansiyon kılavuzuna göre ise bu risk faktörü erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda ise 65 yaş ve üstü olarak belirlenmiştir (53).

Kronik hastalıklar ileri yaştaki kişilerde daha sık görülmektedir. Bu kronik hastalıkların başında kardiyovasküler sistem hastalıkları yer almaktadır. Koroner arter hastalığı, HT, KKY ve AF yaşlı nüfusta en sık görülen hastalıklardır. Akut miyokard infarktüslerinin % 80'i ve KKY hastalarının %75'i ileri yaş grubunda görüler. Kardiyovasküler sistemde yaşlanma ile birlikte çok sayıda anatomik ve fizyolojik değişiklikler oluşur. Bu veriler yaşlanmanın kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (2).

2.1.2.7. Cinsiyet

Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Koroner arter hastalıklarının %60'ı erkeklerde görülür. Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörleri aynı olsa da erkeklerde KAH, kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır ve sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır (52)

2.1.2.8. Metabolik Sendrom

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre son yıllarda toplumumuzun şişmanlama eğiliminde olduğu görülmüştür. Ülkemizdeki obezite prevalansının 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43 olduğu saptanmıştır. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m^2, erkeklerde 1.29 kg/m^2 artmıştır. Bu da toplumumuzun hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (54).

Metabolik sendrom (MS), son yıllarda özellikle hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlığı nedeniyle ülkemizde ve tüm dünyada giderek yaygınlaşan önemli bir KAH risk faktörü olmuştur. Koroner kalp hastalığı riskini anlamlı ölçüde yükselten MS'un bu rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır (55). Metabolik Sendrom tanısı için Tablo 2.3'de sıralanan 5 risk faktörünün 3'ünün bir arada bulunması gerekmektedir (43).

Tablo 2.3 Metabolik Sendrom tanısı için risk faktörleri

Risk faktörü	Kadın	Erkek
Bel Çevresi (cm)	> 88 (İDF göre > 80)	>102 (İDF göre >94)
SKB (mmHg) veya DKB (mmHg)	≥130 ≥85	≥130 ≥85
HDL (mg/dl)	<40	<50
DM yada glukoz intoleransı	Varlığı	Varlığı
Trigliserid (mg/dl)	≥150	≥150

Ülkemizde MS başka ülkelere kıyasla daha yaygın bulunmuştur. Görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH gelişen bireylerin % 53'ünde aynı zamanda metabolik sendrom saptanmıştır. Ülkemizde MS bulunan hastalarda HDL-kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve kadınlarda abdominal obezite varlığının kural olduğu saptanmıştır. Ülkemizde KAH'na yakalanan hastaların çoğunluğunda MS saptanmıştır.

İnsülin direncinin MS'da diyabetik olmayan kişilerde bile önemli rol oynadığına ilişkin çok sayıda bulgu saptanmıştır (56-58). Ayrıca ülkemizde yetişkinlerde abdominal obezitenin KVH riskini bağımsız bir şekilde yükselttiği ve prevalansının giderek arttığı TEKHARF çalışmasında gösterilmiştir (56). Metabolik sendromda merkezi bir konumda sayılan abdominal obezitenin, ülkemizde dislipidemi, HDL-kolesterol düşüklüğü, HT ve DM ile güçlü korelasyon gösterdiği de bilinmektedir (59).

Obezite major bir halk sağlığı problemi olup prevalansı tüm dünyada artış göstermektedir. Koroner kalp hastalığı, ventriküler disfonksiyon, KKY, SVO ve aritmiler için önemli bir risk faktörüdür. Obezite insülin rezistansı, aterojenik

dislipidemi (hipertrigliseridemi, yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol) ve HT gibi geleneksel risk faktörleri ve artmış pıhtılaşma eğilimi, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon ile de ilişkilidir. Obez hastalarda kilo kaybı, obezite ile ilişkili KAH için bir çok risk faktörünü düzeltebilir veya önleyebilir (60, 61).

Geleneksel risk faktörlerinde düzeltme yapıldıktan sonra, obezitenin mortaliteyi belirgin olarak artırdıkları bilinen KAH ve SVO'ın ortaya çıkışını öngörebildiği 4780 erişkinin alındığı bir çalışmada gösterilmiştir (62).

2.1.3. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı İçin Diğer Risk Faktörleri

2.1.3.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olanlarda KAH'ı riski artışı iyi tanımlanmış olup, böbrek fonksiyon bozukluğunun henüz çok hafif olduğu evrelerde bile kardiyovasküler risk artışının belirgin olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı (KBY) geleneksel risk faktörlerinin yanısıra üremik toksinler, artmış oksidatif stres, inflamasyon, fosfat retansiyonu, artmış vasküler kalsifikasyon, yüksek paratiroid hormon düzeyi, miyokardial kalsifikasyon, anemi ve sol ventrikül hipertrofisi gibi faktörler nedeni ile de artmış kardiyovasküler hastalıkla birliktedir. Koroner arter hastalığı üremik hastalarda normal kişilere göre 5-20 kat fazla görülür (63). Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial (HOPE) çalışmasında serum kreatin değeri 1.4 ile 2.3 mg/dl arasında olan renal yetmezlikli 1400 hastanın kardiyovasküler olay veya mortalite açısından normal renal fonksiyona sahip hastalara göre 40 kat daha yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir (64). 2002'den sonra Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı ve 2004'ten sonra ACC/AHA yayınlarında KBY'nin KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulanmıştır. Kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalarında artmış morbidite ve mortaliteden sorumludur (65, 66). Ayrıca SDBY nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda da mortalitenin yüksek olduğu ve ölümlerin yarısından fazlasının kardiyovasküler sorunlara bağlı olduğu bildirilmiştir (67, 68). Bunlar içinde en sık nedenler, KAH, KKY ve ani ölümdür (69-71).

Mikroalbuminürinin, vasküler hasarın ve erken arteriyel hastalığın bir markırı olduğu saptanmıştır. Birçok çalışma mikroalbuminürinin, KVH ve erken kardiyovasküler mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (72, 73).

2.1.3.2. Yaşam Tarzı Faktörleri

2.1.3.2.1. Egzersiz

Hafif bile yapılsa egzersiz, KAH'na ve tüm nedenlere bağlı mortaliteye karşı koruyucu etki yapmaktadır (15,74-76). Egzersizin serum HDL-kolesterol düzeyinde artma, kan basıncında azalma, insülin direncinde azalma ve kilo kaybını da içeren çeşitli faydaları vardır. Genel olarak düzenli egzersiz yapanlarda HDL-kolesterol düzeyleri, sedanter yaşayanlara göre anlamlı olarak yüksektir. Çalışmalar egzersiz yapanlarda HDL-kolesterol düzeyinin en az % 20 daha fazla olduğunu göstermiştir (77).

Yapılan retrospektif bir çalışmada, etkin düzenli egzersiz yapan erkeklerin daha hareketsiz erkeklere göre % 23 daha az ölüm riskine sahip oldukları saptanmıştır (75). Egzersizin miktarının yanı sıra, egzersizin süresi ve maksimal oksijen alımı olarak tanımlanan kardiyovasküler fitness derecesi de KAH ve tüm KVH'lara bağlı mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur (78-82).

2.1.3.2.2. Diyet

Bireyin ve toplumun beslenme düzeni ve alışkanlıkları; iklim, coğrafi konum, nüfus yapısı, eğitim ve sanayileşme gibi sosyal, ekonomik ve kültürel durumlardan etkilenmekte ve değişmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerle birlikte, bu değişikliklerin farklı sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına ve gelişmesine neden olduğu saptanmıştır. Doymuş yağlar ve kaloriden zengin diyetin, KAH'nı predispoze

ettiği gösterilmiştir. Kilo alımının major kardiyovasküler risk faktörlerini artırdığı, bu risk faktörlerine sahip bireylerde kilo vermenin ise kan basıncı, serum kolesterol düzeyi ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Meyve ve sebze tüketiminin KAH ve inme riskine olumlu etkisinin olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (15,83-88). Yapılan 7 prospektif çalışmanın meta-analizinde her gün ek porsiyon meyve almanın SVO riskini % 11 azalttığı gösterilmiştir (88). Yüksek lif alımı da daha az alıma kıyasla, KAH ve SVO riskinde azalma ile ilişkilidir. Sağlık çalışanlarında yapılan iki çalışmada, günlük fazladan 10 g total diyet lifi almanın, MI rölatif riskini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (83,84). Okside LDL partiküllerinin ateroskleroz riskinde yükseliş ile ilişkili olması antioksidan tedavinin KVH'ı azaltabileceğini düşündürmüştür. Bu ilişkiye rağmen, vitamin E, vitamin C ve beta karoten ile yapılan çalışmalarda net bir fayda saptanmamıştır (89,90).

Son yıllarda ülkemizin sosyal, ekonomik ve mutfak kültürü yapısının giderek değiştiği (91), bu değişimin yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarına da yansıdığı; KVH, diyabet, kanser ve obezite gibi hastalıklar ile bu hastalıklara bağlı mortalite artışında rolü olduğu üzerinde durulmaktadır (92-94).

2.1.3.2.3. Ilımlı Alkol Alımı

Epidemiyolojik çalışmalar, ılımlı alkol alımının KAH'na karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermişlerdir (15, 95-98). Prospektif çalışmalar erkekler için günde iki kadeh (20-30 g), kadınlar için günde bir kadeh (10-15 g) alkol tüketiminin KAH riskini % 30-40 oranında azalttığını göstermiştir (99). Bazı çalışmalarda alkol kullanımına bağlı koruyucu etkinin % 50 oranında HDL-kolesterol düzeylerindeki artışa bağlı olduğu saptanmıştır. Ilımlı alkol alımının faydasının, HDL-kolesterolü yükseltmesi yanında, antioksidan, antitrombotik ve antiinflamatuar etkilerinin de olduğu saptanmıştır (100-101). Yapılan birkaç çalışmada alkolün trombozu önlemeye yardım eden fibrinolitik proteinlerin birbirleriyle ilişkilerini ve seviyelerini değiştirebildiği saptanmıştır. En kanıtlanmış etkisi fibrinojen seviyelerindeki

düşüştür ve orta derecede alkol tüketiminin KAH'ndan koruyucu etkilerinin % 20-30'undan fibrinojen azalmasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık olarak 30 g/gün alkol kullanımı, fibrinojeni 0.075g/l (7.5 mg/100 ml) oranında düşürür, bu da KAH riskini % 12.5 azaltır. Alkol tüketiminin insülin duyarlılığını arttırdığı da gösterilmiştir. Ancak alkolün KAH riskini azaltıcı etkilerinin % 5-10'undan insülin duyarlılığını arttırması sorumludur (102).

Alkol kullanımı KAH'na faydasının yanında başka riskleri de beraberinde getirebilir. Birçok çalışmada alkol tüketim derecesi ve KAH arasında "U" veya "J" şeklinde bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Günde 2-3 kadeh alkol tüketiminin KAH riskini azalttığı ancak daha fazla alkol tüketiminin KAH riski üzerine faydalı etkisinin olmadığı bir çok çalışma ile ispatlanmıştır (103, 104). Alkol alımının faydalarının yalnızca ılımlı içicilerde olduğu, alkol aşırı alımında fayda görülmediği aksine hemorajik inme, travmatik ölüm ve kanserin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (105-107). Hala açıklığa kavuşmamış kompleks etki mekanizmaları tam olarak anlaşılıncaya kadar alkol tüketiminin bireyselleştirilerek şekillendirilmesinin daha doğru olacağı belirtilmektedir.

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre alkol içiciliğinin KVH'lar açısından gelecekte yüklediği riskin kullanılan miktara bağlı olduğu, aşırı kullanımın diyabet ile KAH riskini ve erkeklerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranını yükselttiği, ılımlı kullanımın ise KAH riskini sınırda anlamlı, genel mortaliteyi marjinal biçimde düşürdüğü gösterilmiştir. Ilımlı içiciliğin MS riskini yalnız kadınlarda düşürdüğü saptanmıştır (108).

2.1.3.2.4. Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörlerin ateroskleroz gelişimi ile beraber, MI ve ani kardiyak ölüme de katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Psikolojik stresin ateroskleroz ile ilişkisi direkt olarak endotel hasarı ile ya da indirekt olarak sigara içimi, HT ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerini agreve etmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Depresyon, anksiyete, öfke, kronik stresli yaşam, sosyal izolasyon, sıkıntılı kişilik

yapısı ve ekonomik sorunların KVH'lara yol açarak mortaliteyi artırdığı kanıtlanmıştır (109).

2.1.3.2.5 Östrojen Eksikliği

Koroner arter hastalığı insidansı kadınlarda menopoz sonrası yükseldiğinden, bu etkinin hipoöstrojenemiye sekonder olduğu düşünülmektedir. Bir grup gözlemsel çalışma menopoz döneminde hormon replasman tedavisinin kardiyoprotektif etkisinin olabileceğini göstermiştir. İntakt uterusu olan postmenapozal kadınlarda tek başına östrojen, HDL-kolesterol düzeylerini arttırmakta, LDL-kolesterol ve total kolesterolü düşürmektedir. Ancak bu etkiler endometriyal hiperplaziyi önlemek için progestinler eklendiğinde azalmaktadır. Östrojen tedavisinin önemli bir avantajı HDL-kolesterol düzeyinin artmasıdır. Östrojene bağlı olan HDL-kolesterol ve apoA1'deki artış primer olarak sentez artışına bağlanmaktadır (110).

Bununla beraber, primer koruma için Women's Health Initiative (WHI), sekonder koruma için Heart and Estrogen Replacement Study (HERS) çalışmalarında östrojen-progesteron replasmanının kardiyak koruyucu etkisinin olmadığı ve zararlı etkisinin olabileceği gösterilmiştir (111, 112). Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) çalışmasında yalnız östrojen alanlarda HDL-kolesterol düzeyi % 9, östrojen ve mikronize progesteron alanlarda % 6.5 artmıştır (113). Heart and Estrogen Replacement Study çalışmasında ise östrojen ve medroksiprogesteron asetat alan olgularda plaseboya göre LDL-kolesterol düzeyinde % 11 azalma, HDL-kolesterol düzeyinde % 10 artış saptanmıştır. Yaklaşık 4 yıllık takip dönemi sonucunda uygulanan tedavinin KAH olan postmenapozal kadınlarda kardiyovasküler olay oranını azaltmadığı saptanmıştır. Menapoz sonrası HRT'nin KVH açısından potansiyel yararlarını ve zararlarını ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (114).

2.1.3.2.6. Hava Kirliliği

Birçok gözlemsel çalışma, hava kirliliğinin kardiyovasküler ve pulmoner hastalık gelişimini arttırdığını göstermiştir (115-122). Hava kirliliğinin kısmen, akut arteriyel vazokonstrüksiyon ve miyokardiyal iskemiye neden olarak KVH'a yol açtığı saptanmıştır (123, 124).

Postmenopozal KVH'ı olmayan 65,000'den fazla kadın ile yapılan bir çalışmada, kadınlarda uzun dönem hava kirliliği maruziyeti ile kardiyovasküler olay arasındaki ilişki araştırılmış, yaş, VKİ ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri gibi etkenler dışlandıktan sonra hava kirliliğindeki artışın KVH, KVH'lardan ölüm ve SVO riskinde belirgin yükselmeye neden olduğu saptanmıştır (115).

Yaklaşık 450,000 kişi ile gerçekleştirilen bir araştırmada da hava kirliliği verileri ile kardiyovasküler nedenlerle bağlı ölüm riski araştırılmış ve hava kirliği artıkça kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinin artığı gösterilmiştir (122). Yapılan bir başka çalışmada İrlanda'nın Dublin kentinde siyah duman konsantrasyonunda en az % 70 düşüş yapan kömür satışının yasaklanmasından 6 yıl sonra kardiyovasküler ölümlerde % 10.3 azalma olduğu saptanmış (125). Uzun dönem riske ek olarak, kısa dönem hava kirliliğine maruziyetin de akut koroner iskemik olaylar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (121, 126).

2.1.4. Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri

Aterosklerozu her hastada klasik risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığı gibi klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da iskemik vasküler olaylar görülmemektedir. Kardiyovasküler hastalıkları açıklamada klasik risk faktörlerinde ki yetersizlik ve kardiyovasküler riskin saptamasının geliştirilmesine olan önemli ihtiyaç nedeniyle, son 10 yılda çok sayıda araştırma ile yeni aterosklerotik risk faktörünün saptanması ve değerlendirilmesine odaklanılmıştır (Tablo 2.4) (127). Aterosklerotik sürecin farklı aşamalarında rol alan hsCRP, sitokinler ve çeşitli

adezyon moleküllerinin serum düzeylerinde tespit edilebilen değişikler ile risk sınıflamasında yenilikler ortaya çıkmıştır.

Tablo 2.4 Yeni aterosklerotik belirteçler

İnflamatuvar	Tromboza eğilim	Oksidatif Stres	Farklı Lipitler
hsCRP	t-PA/PAI-1	Okside LDL	Lipoprotein (a)
IL-6 / IL-18	Fibrinojen		LDL partikül boyutu
SAA	Homosistein		
Miyeloperoksidaz	D-dimer		
sCD40L			
ICAM-1			

hsCRP: high sensitif C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, IL-18: İnterlölin-18, SAA: serum amiloid A, sCD40: soluble CD40 ligand, ICAM-1: İntersellüler adezyon molekül -1, t-PA: doku plazminojen aktivatörü, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1

2.2. ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Ateroskleroz multifaktöriyel bir hastalıktır. Sistemik inflamatuvar hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, sistemik skleroz v.b) gibi inflamatuvar aktivitenin aterosklerozdakine kıyasla çok daha fazla olduğu hastalıklarda ateroskleroz ve komplikasyonlarının artmış olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. İnflamasyon ateroskleroz patogenezinde kilit role sahiptir. İnflamasyon aterosklerozun tüm aşamalarında önemlidir (128). Fibrinojen, CRP, interlökin-7, interlökin-8 gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyesi ateroskleroz varlığında yüksektir (129,130). Aterosklerozda endotelin normal homeostatik fonksiyonu bozularak bir inflamatuvar cevaba zemin hazırlamaktadır (131). Hasar görmüş endotelden salınan adezyon molekülleri, monosit dahil lökositleri uyararak intimaya geçmelerini sağlar. İnflamatuvar mediyatörler lipit alımını artırarak lipit yüklü makrofaj oluşumuna yardım eder. T lenfositler de intimaya girerek sitokin salgılanmasını artırarak

inflamatuvar cevabı güçlendirir ve intimal düz kas hücrelerinin göç ve proliferasyonuna neden olur. Sürecin geç aşamalarında, inflamatuvar mediyatörler ateromun koruyucu fibroz şapkasının zayıflamasına, çatlaması ve sonuç olarak da akut iskemik olaylara neden olabilmektedir (128, 132). Okside LDL, inflamasyonun başlaması için önemli bir risk faktörüdür. Miyeloperoksidaz, seruloplazmin ve nitrik oksit tarafından LDL oksidasyonunun modüle edildiği düşünülmektedir (133,134). Yüksek dansiteli lipoprotein kolestrolün ateroskleroza karşı koruyucu etkisinin kısmen antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yüksek dansiteli lipoprotein kolestrol, LDL'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe edip onun proinflamatuvar etkisini bloke eder. Paradoks olarak akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) varlığında HDL, makrofajların inflamatuvar cevabını uyarabilmektedir (135).

2.2.1. C-reaktif Protein

C-reaktif protein eskiden sadece bir inflamasyon belirteci olarak kabul görürken, artık vasküler inflamatuvar sürecinin bir göstergesi olduğu bilinmektedir. C-reaktif protein bir akut faz reaktanı olup primer olarak karaciğerde sitokin stimulasyonu sonrası sentezlenmektedir (136). Aynı zamanda lokal olarak aterosklerotik plaktaki makrofajlar tarafından da sentezlenebilmektedir. C-reaktif protein yüksekliği ile aterosklerotik plaktaki fibroz kılıfın kalınlığı arasında ters yönde bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (137, 138). Klasik kompleman sistemi aktivasyonunda rol oynayan immünitenin bir parçasıdır. Ayrıca CRP insan endotel hücrelerinde IL-6 ve endotelin-1 salınımını indükler ve endotelyal nitrik oksit sentezini azaltır. Dolaşımdaki monositlerin kemotaksisi ve aktivasyonunu sağlar. Makrofajların sitokin ve doku faktörü salınımını artırmasının yanında LDL'nin makrofaj tarafından alınmasını da stimule eder. Protrombotik aktivitenin artışına neden olur ve ekstrasellüler matriksin remodelingini kolaylaştırır (138). CRP'nin plazma konsantrasyonu, dolaşıma salınan sitokin konsantrasyonu ve inflamatuvar mediyatörlerin indüklemesine bağlı olarak değişir. C-reaktif protein konsantrasyonu,

beyaz küre aktivasyonu ve inflamatuvar aktivitenin doğru ve objektif bir indeksidir (136,139).

Sağlıklı bireylerde normal serum konsantrasyonu 3 mg/L'nin altında olan CRP'nin, akut faz durumlarında konsantrasyonu binlerce kat artabilir. İnflamatuvar durumun ortadan kalkmasıyla birkaç gün içerisinde normal seviyelerine döner (140). Kandaki CRP konsantrasyonunu artıran diğer durumlar aynı zamanda endotel hasarına da sebep olan sigara kullanımı, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyleri, diyabet ve insülin rezistansıdır (141). Serum CRP konsantrasyonu yüksekliğinin iskemik KVH'lar için bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalarında prognostik değeri olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Yüksek CRP düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). İskemik vasküler risk değerlendirmesi için CRP ölçümü yüksek duyarlı CRP (hsCRP) kullanılarak yapılmaktadır. Yüksek duyarlı CRP ölçümü ile 10 mg/L'nin altındaki değerler daha hassas olarak ölçülebilmektedir.

Sağlıklı bireylerde ölçülen serum hsCRP düzeylerinin uzun dönem MI, SVO ve periferik vasküler hastalık riskini öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. C-reaktif protein düzeyleri aterosklerotik plağa bağlı koroner tromboz ile ilişkili bir durum olan kararsız anjina pektorisi olan hastalarda yüksek iken vazospazma bağlı bir durum olan variant anginada yüksek bulunmamıştır (129). Yani, akut koroner sendromlu hastalarda artmış CRP düzeyleri muhtemelen iskemik miyokarttan ziyade koroner arterlerdeki inflamasyonu göstermektedir. Bütün bu bulgular dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyinin klinik prognozu göstermesi açısından önemlidir. Yüksek oranda duyarlı immunoassay ölçümleri ile saptanan orta derecede bir CRP yüksekliğinin sağlıklı insanlarda KVH'lar için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (129). Fakat bu testin asemptomatik bireylerde tarama için kullanılıp kullanılamayacağı tartışmalıdır. Bilinen KVH'ı olanlarda ise yüksek hsCRP seviyeleri yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğundan, bu hastalarda daha agresif medikal tedavi ve yakın takip gerektiği görüşü savunulmaktadır (141).

C-reaktif proteine ek olarak, sağlıklı popülasyonda diğer inflamasyon markırlarının da KVH prediktörü olduğu saptanmıştır. Sedimentasyon yüksekliği, fibrinojen, beyaz küre yüksekliği, lipoproteinlerin oksidasyonunu teşvik eden lökosit enzimi miyeloperoksidaz, interlökinler, tümör nekrozis faktör (TNF) gibi inflamasyon markırları KVH'larla ilşkili bulunmuştur (143).

2.3. ARTERYEL SERTLİK

Arteryel sertlik aterosklerozun bir göstergesi olup arteryel duvarın kalınlaşması ve elastisitesinin kaybolması sonucu oluşur. Arteryel sertlik damar yapısındaki hücresel ve yapısal elemanlarda meydana gelen stabil ve dinamik değişiklikler ile ortaya çıkan kompleks bir etkileşime bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu değişikliklere hemodinamik olaylar yol açmaktadır (144). Yine bu değişikliklere hormonlar, glukoz düzeyi ve tuz regülasyonu etki etmektedir. Arteryel sertlik tüm damar boyunca uniform olarak dağılmayıp, yayılımı segmenter tarzdadır (145, 146).

Diyabetik ve metabolik sendromlu hastalalarda, hemen her yaş grubunda arteryel sertliğin artmış olduğu gözlemlenmektedir (147). Arteryel sertlik ile insülin rezistansı arasındaki pozitif ilişki göz önüne alındığında buradaki temel suçlunun insülin direnci olduğu görülür (148, 149). Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi lokal olarak renin – anjiyotensin - aldesteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna ve vasküler dokularda anjiyotensin II reseptörlerinin ekspresyonuna (150), vasküler duvarlarda hipertrofi ve fibrozise neden olur (151,152). Hiperinsülineminin kendisinin proliferatif bir etkisi vardır (153). Bozulmuş glukoz toleransı kollajenin nonenzimatik glikolizasyonunu indükler ve arteryel yapıların mekanik özelliklerini değiştirir (154). Yüksek LDL, serbest yağ asitleri (155), endotelin I, düşük adinopektin seviyesi (156), natriüretik proteinler (157) artmış olan arteryel sertliği daha da artırırlar. Arteryel sertlik sadece aşikar diyabetin bir sonucu olmayıp insülin direncinin başladığı erken dönemlerde meydana gelen hormonal ve metabolik anormalliklerinin de bir sonucudur (149).

2.4. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN MUHTEMEL RİSK FAKTÖRLERİ

Kardiyovasküler hastalığı olan çoğu hasta, yaş ve cinsiyet dışında en az bir risk faktörünü taşımaktadır (158-160). Ancak tamamı tedavi edilebilir olmayan, önemli olabilecek başka risk faktörleri de bulunmaktadır. Bu risk faktörlerini saptamanın yararı kesin olarak gösterilememiş olsa da bu risk faktörlerine hedef terapötik müdahalenin KVH riskini azaltacağına dair kanıtlar mevcuttur (161).

Hem retrospektif hem prospektif çalışmalarda yükselmiş homosistein seviyesinin artmış KKH riskine neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle yaşlılarda artmış serum homosistein seviyesi ile kardiyovasküler olaylardaki artış arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (162).

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda hiperüriseminin, KKH'da yükselmiş insidansla ve KKH'ı olanlar ve olmayanlarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (163-167).

Hipertansiyonla olduğu gibi yaş ve obezite ile de ilişkili olan sol ventriküler hipertrofisi (LVH) KKH için bir risk faktörüdür (168, 169).

2.4.1 Asimetrik dimetil arjinin

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), Nitrik oksit (NO) sentazın endojen bir inhibitörü olup, endotel hücreleri tarafından üretilen güçlü bir vazodilatator ve anti aterojen madde olan NO için substrat oluşturan L-arginin ile rekabete girer. Asimetrik dimetilarjinin yüksekliğinin endotel disfonksiyonu ve KVH'lar açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (170). Kanda ADMA düzeyinin obez, insülin direnci olan kadınlarda yükseldiği ve kilo kaybı ile düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Cinsiyet, yaş, VKİ, sigara, insülin düzeyi ve renal fonksiyon bozukluğu serum ADMA düzeyini etkilemektedir. Asimetrik dimetilarjininin özellikle ilerlemiş

periferik arter hastalığı bulunanlarda KVH için potansiyel bir risk faktorü olduğu saptanmıştır (171). Yükselmiş serum ADMA seviyeleri olanların, daha düşük seviyeleri olanlara göre artmış akut koroner olay riski taşıdıkları gösterilmiştir (172-174). Okside LDL'nin en azından kısmen ADMA yıkımını azaltarak, hiperkolesterolemili hastalarda ADMA seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir (175). Asimetrik dimetilarjinin yüksekliğinin muhtemel mekanizmanın bu olabileceği belirtilmektedir (176). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda serum ADMA seviyeleri belirgin yüksektir ve diyaliz olanlarda kardiyovasküler mortalite açısında bir prediktör olduğu gösterilmiştir (174). Nitrik oksitin inhibisyonu ile endotelyal disfonksiyonundaki direkt etkilerine ek olarak hasarlanmış endotelin rejenerasyonunda ve aterosklerotik lezyonların formasyonunda önemli rolü olan endotelyal progenitor hücrelerin mobilizasyon, differansiyasyon ve fonksiyonunda inhibitör etkisinin de olabileceği gösterilmiştir (177).

TEKHARF çalışmasında kadınlarda serum ADMA düzeyindeki % 9'luk artış, bel çevresindeki 12 cm'lik artışa denk geldiği saptanmıştır. Serum ADMA düzeyleri kadınlarda metabolik sendrom olasılığıyla anlamlı ilişki gösterirken, KKH olasılığıyla iki cinsiyette de ilişkili görünmediği saptanmıştır. (178)

2.5. YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler sistemde çok sayıda anatomik ve fizyolojik değişiklikler oluşur. Yaşlanma kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörüdür. Yaşlılarda kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Ülkemizde önümüzdeki 10 yılda KVH'ların sayısının iki kat artış göstermesi beklenmektedir (4). Erken tanı ve tedavi için KVH'ların gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Yaşlanma ile birlikte arteryel sertlik artar. Nabız dalga hızı (NDH) arteryel sertliğin göstergesidir. Yaşlılarda artmış NDH mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yaşları 70-79

arasında değişen 2488 hastanın 4,6 yıl takip sonrası gerçekleştirilen bir çalışmada 265 (111'i KVH'lara bağlı) ölüm ve 341 kardiyovasküler olay saptanmış, yüksek NDH artmış total mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Mortalite açısından değerlendirildiğinde NDH değeri en düşük olan ilk çeyreğe göre 2., 3. ve 4. çeyrekte bulunanlarda total mortalitede sırasıyla 1.4, 1.6 ve 1.7 kat artış saptanmıştır. Kardiyovasküler mortalite açısından değerlendirildiğinde NDH değeri ilk çeyrekte olanlara göre 2., 3. ve 4. çeyrekte bulunanlarda KVH mortalitesinde sırasıyla 2.1, 3.4 ve 2.3 kat artış saptanmıştır. Artmış mortalite riskinin yaş, cins, SKB, ırk ve bilinen KVH'lardan bağımsız olduğu, arteryel sertliğin bir markırı olan NDH yüksek KVH, total mortalite ve inme ile ilişkili bulunmuştur (179).

Yapılan bir çalışmada, ortalama yaşları 76 olan 530 hastada 3 yıllık takip sonrası yaş, SKB ve cinsiyetten bağımsız olarak yüksek NDH'nın, tüm nedenlere ve KVH'a bağlı mortalitede artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm, NDH değeri düşük olan grupta % 8,3, düşük grupta ise % 3 olarak saptanmıştır (180**).**

Ortalama yaşları 87 olan 141 hastanın 30 ay süre ile takip edildiği bir başka çalışmada da kardiyovasküler mortalite için NDH'nın diğer nedenlerden bağımsız olarak (antihipertansif tedavi, kan basıncı, nabız basıncı, yaş dahil) en önemli risk belirteci olduğu saptanmış, 70-100 yaş arasında kardiyovasküler mortalite için NDH'nın güçlü ve bağımsız bir öngördürücü olduğu belirtilmiştir (181)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma, Ankara Mamak bölgesi ve çevresinde "yaşlılarda sağlık taraması" adı altında yürütülen sağlık projesinin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Bölgede yaşayan tüm yaşlılar sağlık taraması için belediye tarafından, muhtarlar, yazılı ilanlar ve anonslarla sağlık taramalarına davet edildiler. Ocak 2008-Şubat 2008 tarihleri arasında Ankara Mamak bölgesi ve çevresinde ikamet eden 55 yaş ve üstü 1200 birey sağlık taramalarına katıldı. İleri evre organ yetmezliği olanlar, ileri derecede düşkün olanlar, iletişim kurulamayanlar, yatağa bağımlı ve ileri mobilizasyon bozukluğu olanlar, laboratuar tetkiklerini eksik yaptıranlar çalışmaya alınmadılar. Toplam 234 katılımcı kriterleri karşılamaması nedeni ile analize alınmazken 966 kişi değerlendirmeye alındı. Katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Tüm katılımcılar yaş, medeni durum, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, eğitim ve gelir düzeyi, mobilizasyon durumu açısından sorgulandı. İlaç kullanan bireylerin kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Çalışma süresince kan basıncı, vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri aynı kişi tarafından, aynı tansiyon aleti, mezur ve tartı aleti kullanılarak yapıldı. Kişilerden 8–12 saatlik açlığı takiben sabah 08.30-09.30 arasında, antekübital venden kan örneklemesi yapılarak AKŞ, Total Kolesterol, TG, LDL, HDL, CRP, BUN, Kreatinin, Ürik asit ve ADMA düzeyleri çalışıldı. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü (186 x (Plazma kreatinin)$^{-1.154}$ x (yaş)$^{-0.203}$ x (0.742 kadın ise) ile bütün katılımcıların glomerüler filtrasyon hızı (GFR, ml/dak/1.73 m2) hesaplandı. C-reaktif protein düzeyi 3mg/dl altında gelen olguların plazma örnekleri hsCRP ölçümü için yeniden çalışıldı. C-reaktif protein için Siemens CardioPhase monoCRP kiti, hsCRP için Siemens CardioPhase hsCRP kiti kullanıldı. Hipertansiyon tanısı olan, hipertansiyon nedeni ile tedavi alan ve ölçümde bakılan kan basıncı değeri Sistolik ≥140 veya diyastolik ≥90 mmHg olanlar hipertansiyon hastası olarak kabul edildi. Total kolesterol değeri 200mg/dl ve üzeri, LDL değeri 130mg/dl ve üzeri olanlar ve hiperlipidemi tedavisi alanlar hiperlipidemi

hastası olarak kabul edildi. Arteriyel sertlik invasiv olmayan bir teknikle SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia) cihazı ile değerlendirildi. Hastalarda basınç kayıt noktaları olarak sağ karotid arter ve sağ femoral arter kullanıldı. Sternal çukur ile karotis arter kayıt noktası arasındaki mesafe (birinci ölçüm) ve sternal çukur ile femoral arter kayıt noktası arasındaki mesafe (ikinci ölçüm) ayrı ayrı olarak ölçüldü. İki ölçüm değeri arasındaki fark NDH mesafesi olarak belirlendi.

Ortalama 28 aylık takip sonrası mortalitenin belirlenmesi için tüm katılımcılar telefonla arandı. Ayrıca ilgili muhtarlıklardan ve belediye cenaze hizmetleri birimlerinden yardım alınarak taramaya katılanlardan ölmüş olanlar tespit edildi.

3.2 HASTA ALIM VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 55 yaş ve üstü, olur formunu kabul eden ve imzalayanlar dahil edildi. Yaşı 55'in altında olanlar, genel durumu kötü olanlar, yatağa bağımlı olanlar ve ileri evre organ yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 16 paket programında yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenler t-Test, Mann-Whitney, Anova ve Kruskall-Wallis testleri ile değerlendirildi. Sayısal olmayan değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik için yüzde/oran, ortalama± standart sapma değerleri verildi. NDH ile yaş arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Mortalite için anlamlı olan değişkenlerin bağımsız belirleyicilik ilişkisinin

saptanması için ANCOVA ve "stepwise" metoduyla çoklu regresyon analizleri yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için devamlı (sürekli) değişkenler median ve çeyreklik olarak verildi. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'na sunulmuş olup; 3 Mayıs 2010 tarih ve 10-158 karar numarası ile onay almıştır.

4. BULGULAR

4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 487'si erkek (%50,4) ve 479'u kadın (%49,6) olmak üzere toplam 966 vaka alındı. Katılımcıların ortalama yaşı 70.2±6.4 (55-101) idi. Vakaların 136'sı (%14) 55-64 yaş arası, 830'u (%85,9) 65 yaş ve üzeri idi. Tablo 4.1 de katılımcıların bazal özellikleri ve laboratuvar değerleri verilmiştir.

Tablo 4.1 Tüm olguların bazal özellikleri ve laboratuvar verileri

	Ortalama ± SD (min-max)
▪ Yaş	70.2±6.40 (55-101)
▪ SKB(mmHg)	132.94±23.5 (80-220)
▪ DKB(mmHg)	80.46±12.59 (40-140)
▪ NH(dk)	81.2±8.40 (60-146)
▪ VKİ(kg/m2)	29.3±5.1 (16.8-50.2)
▪ NDH(m/sn)	12.37±3.87 (1.4-42.2)
▪ CRP(mg/L)	6.2±15.40 (0.82-367)
▪ AKG(mg/dl)	103±37.1 (45-499)
▪ HDL(mg/dl)	54.14±5.51 (20-124)
▪ LDL(mg/dl)	128.8±37.7 (40-257)
▪ TG(mg/dl)	151.5±110 (23-1100)
▪ T. Kolesterol(mg/dl)	191.6±51.1 (44-625)
▪ GFR(ml/dak/1.73m2)	74.46±19.40 (30-199)
▪ Ürik asit(mg/dl)	3.34±0.83 (0.58-7.20)

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, NH: nabız hızı, VKİ: vücut kitlesi indeksi, GFR: glomerül filtrasyon hızı, AKG: açlık kan glukozu

Çalışmaya katılanlar kardiyovasküler riskler açısından değerlendirildiğinde sigara içiciliği %13.3 (n=128), obezite (VKİ>30kg/m2) %40.9 (n=383), HT %74.9 (n=724), DM %20 (n=193) vakada saptandı. Katılımcılardan %41.6'sı (n=401) hipertansiyon, % 7.2'si (n=70) hiperlipidemi % 8.7'si (n=84) DM tanısı ile tedavi almaktaydı.

4.2. KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Toplam 28 aylık takip sonrasında katılımcılardan 26'sı erkek ve 15'i kadın olmak üzere 41'nin (% 4,2) öldüğü tespit edildi. Yaş gruplarına göre mortalite değerlendirildiğinde, ölenlerin hepsinin 65 yaş ve üzerinde olduğu ve yaşın mortalite açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu saptandı (p=0.008).

Katılımcılardan ölenler ile yaşayanlar kan basınçları, nabız hızları, AKG, CRP, kolesterol, ürik asit, NDH ve serum ADMA düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Ölen vakaların CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, LDL, T. Kolesterol ve albumin düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). Diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Ölen ve yaşayan olguların bazal özellikleri

	Ölenler (n:41)	Yaşayanlar (n:925)	P değeri
Yaş (yıl)	75 (67-79)	70 (65-75)	**0,008**
SKB (mmHg)	140 (110-150)	130 (110-150)	0,869
DKB (mmHg)	80 (70-90)	80 (70-90)	0,458
Nabız (dk)	82 (78-87)	84 (78-88)	0,958
AKG(mg/dl)	95 (86-115)	95 (84-108)	0,463
CRP (mg/dl)	5 (1.9-10.8)	2.8 (1.4-5.8)	**0,023**
LDL (mg/dl)	115 (90-145)	127 (103-154)	**0,048**
T.Kolesterol(mg/dl)	160 (134-194)	186 (161-221)	**0,001**
Trigliserid (mg/dl)	127 (75-155)	127 (88-179)	0,283
Albumin (gr/dl)	3,9 (3,6-4,2)	4,1 (3,8-4,4)	**0,005**
NDH (m/sn)	12,5 (10,3-14,6)	11,8(9,8-14,1)	0,252
ADMA (umol/L)	0,81 (0,69-0,96)	0,79 (0,66-0,93)	0,436
Ürik asit (mg/dl)	3,2 (2,7-3,9)	3,2 (2,8-3,8)	0,770

ADMA:Asimetrik dimetil arginin, NDH:Nabız dalga hızı

Katılımcılar cinsiyet, sigara içiciliği, diyabet varlığı, HT, geçirilmiş SVO, AF varlığı, KOAH ve KBY öyküsü açısından karşılaştırıldığında ölenlerle yaşayanlar arasında bu parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (P>0,05).

Katılımcılar KKY açısından değerlendirildiğinde, KKY olmayan 918 olgunun 36'sının (%3,9), KKY olan 48 olgudan ise 5'inin (%10,4) ölmüş olduğu saptandı. Mortalite KKY olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı (P=0,048).

Katılımcılar demans açısından değerlendirildiğinde ise demansı olmayan 952 olgunun 39'unun (% 4,1), demansı olan 14 olgunun ise 2'sinin (% 14,3) öldüğü, demans tanısı olanlarda mortalitenin olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,045).

Katılımcılar obezite (VKİ>=30) açısından değerlendirildiğinde, 554 obez olmayan olgunun 29'unun (% 5,2), 383 obez olgunun ise 7'sinin (% 1,8) öldüğü, obez olmayanlarda mortalitenin obez olanlara göre daha yüksek olduğu görüldü (p=0,008).

Ayrıca katılımcılar antihipertansif, ASA ve statin kullanımı açısından karşılaştırıldığında ölenler ile yaşayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Mortalite açısından anlamlı olan parametreler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde mortaliteyi belirlemede hiç bir parametrenin tek başına belirgin etkide bulunmadığı saptandı.

Nabız dalga hızı için katılımcılar %25, %50 ve %75 persentil değerlerine göre 4 çeyrek gruba ayrılarak tekrar incelendiğinde yaş artıkça NDH değerinin yaş ile birlikte arttığı çoklu lineer regresyon analizi ile saptandı. En yüksek NDH değerine sahip çeyreklik grup ile en düşük çeyreklik grup mortalite açısından karşılaştırıldığında da mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Birçok epidemiyolojik çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonlarının en sık ve en önemli mortalite ve morbidite nedeni olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik çalışmalar KVH insidans ve mortalitesinin gelişmiş batı toplumlarında azalma eğilimi gösterirken, ülkemizde olduğu gibi serbest pazar ekonomisine yeni geçmekte olan ülkelerinde artma eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur (182). Özelikle kronik hastalıkların yoğun olarak görüldüğü ileri yaş grubunda KVH'lardan kaynaklanan mortalite ve morbidite daha fazla olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre KVH'lardan kaynaklanan mortalite ve morbiditenin 2020 yılında da günümüzde olduğu gibi 1. sırada yer almaya devam edeceği ve yılda 14 milyon olan ölüm sayısının 25 milyon kişiye çıkacağı öngörülmektedir (183). Kardiyovasküler hastalıkların ekonomik yükü de oldukça fazladır. Bu durum KVH'lara yol açan risk faktörlerinden korunmanın önemini yaşamsal boyuta çıkarmaktadır (184).

Kardiyovasküler hastalıkların başlayışı, ilerleyişi ve dağılımındaki farklılıkların yanı sıra, kardiyovasküler risk faktörü olmayan bazı kişilerde neden kardiyovasküler hastalık geliştiği sorusunun yanıtı da henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bilinen klasik risk faktörlerinin kardiyovasküler hastalıkları öngörmede yetersiz kaldığı, kardiyovasküler olay geçiren bazı bireylerde bu risk faktörlerin bulunmadığı bilinmektedir. Konvansiyonel risk faktörlerinin dışında yeni risk faktörleri saptanarak morbidite ve mortaliteyi daha iyi öngörmek mümkün olacaktır. Bu nedenle klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin yanı sıra başka risk faktörlerinin de etkili olabileceği düşünülerek yeni kardiyovasküler belirteçlerin aranması gündeme gelmiştir.

Kardiyovasküler hastalıkların epidemiyolojik özellikleri, genetik yapı özellikleri, beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzı özelliklerinden tedaviye erişim olanaklarına kadar birçok etmene bağlı olarak farklılık göstermektedir. Risk faktörleri ile KVH'lar arasında neden-sonuç ilişkisi olması ve bu risk faktörlerinin düzeltilebilir olanları

için toplum bazında yapılan girişimlerden yararlı sonuçlar elde edilebileceğinin gösterilmesi nedeniyle her toplumun kendi epidemiyolojik verilerini ortaya koyarak KVH'lardan korunma stratejileri geliştirmesi ve uygulaması son derece önemlidir.

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışması, toplumumuzda erişkinlerin hem KVH mortalitesi, hem de yeni koroner olay gelişimi oranlarının beklenenden ve komşu ülkelerinkinden her iki cinsiyette, ama özellikle kadınlarda, daha yüksek olduğunu göstermiş ve ülkemizde KVH'lardan koruyucu önlemlerin etkinleştirilmesinin önemini vurgulamıştır (182). Bu çalışmada yaşlılarda klasik kardiyovasküler risk faktörleri sayılan yaş, cinsiyet, HT, DM, hiperlipidemi, sigara içimi ve obezite ile yeni kardiyovasküler risk faktörü olabileceği öngörülen CRP, ADMA ve NDH'nın mortalite üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Yapılan birçok çalışma ile diğer faktörlerden bağımsız olarak yaşlanmanın KVH'lara yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir (185). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da diğer faktörlerden bağımsız olarak her 10 yaşın KVH'ları erkekte %6,1, kadında %6,6 yükselttiği, KVH olasılığını erkeklerde 1,8 kat, kadınlarda 1,9 kat artırdığı ve mortalite için önemli bir belirleyici olduğu saptanmıştır (182). Bu sonuçlarla benzer şekilde çalışmamızda da yaşın mortalite üzerinde önemli bir etken olduğu ve yaş artıkça mortalitenin arttığını saptadık ($p=0,008$). Ancak yaş tek başına mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulunmadı.

Çalışmamızda mortalite ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Erkek cinsiyetin önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu çok iyi bilinmekle beraber, bu çalışmada beklenenin dışında erkek cinsiyetin mortalite ile ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$). Ancak ileri yaşlarda kadın ve erkeklerde cinsiyetin belirleyici özelliğinin azaldığına dair verilerde mevcuttur (186). Bu nedenle bizim çalışmamızın ileri yaş popülasyonda yapılmış olması ve yaş ortalamasının 70 olması mortalite ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda HT, DM ve sigara içimi gibi kardiyovasküler hastalıklar için iyi tanımlanmış risk faktörleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sigara içiminin paket-yıl olarak belirlenmemiş olması ve daha önce sigarayı içip bırakmış

olanların olması, sigara ile mortalite arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmamasına yol açmış olabilir. Ayrıca, sigara içim öyküsü, DM ve HT ile mortalite arasında ilişkinin saptanmamasının nedeni vakaların takip süresinin kısa olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu risk faktörleri içerisinde HT en anlamlı değere yaklaşan risk faktörü olarak saptandı (p=0,062).

Konjestif kalp yetersizliği bir yaşlı hastalığı olup, kalp yetersizliği hastalarının büyük bir bölümünü (yaklaşık beşte dördü) 65 yaş ve üzerindekiler oluşturur (187). Özellikle 70 yaşından sonra KKY prevalansı belirgin olarak artar. En sık rastlanan nedeni KAH'ı olmasına rağmen etyolojisi multifaktöriyeldir. Kalp yetersizliği olanlarda normal popülasyona göre mortalitenin yüksek olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (188). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KKY olanlarda mortalitenin yüksek olduğunu saptadık (p=0,048).

Bilişsel işlevlerde ve motor yetilerde bozuklukla seyreden, genellikle geriye dönüşü olmayan bir sendrom olarak değerlendirilen demans 65 yaş üstünde sık görülür ve sıklığı yaşlanma ile artar. Demans varlığında birçok nedene bağlı olarak morbidite ve mortalitenin arttığı saptanmıştır (189). Biz de çalışmamızda demans varlığının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu saptadık (p=0,045)

Popülasyonda BKİ 60 yaş civarına kadar her iki cinsiyette artar. Altmış yaş sonrasında ise azalır veya aynı kalır. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalarda yaşlılarda da obezite prevalansının artmakta olduğu saptanmıştır. (190). Yaşlılarda obezitenin KVH'lara yol açarak mortaliteye neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (191-195). Ancak yaşlılarda malnütrisyonun önemli bir sağlık problemi olduğu, beslenmenin yaşlıdaki önemi ve bazı çalışmalarda obez olanların olmayanlara göre daha iyi beslendikleri ve daha uzun süre yaşadıkları da gösterilmiştir (196-198). Biz de çalışmamızda BKİ normal ve altında olan vakalarda mortaliteyi daha yüksek olarak saptadık (p=0,008)

Birçok çalışma ile hiperlipideminin erişkin yaş grubunda olduğu gibi yaşlılarda da KVH'lara yol açarak mortalite ve morbiditeye sebep olduğu ve hiperlipidemi tedavisi ile kardiyovasküler olaylarda ciddi bir azalmanın meydana geldiği gösterilmiştir (199-203). Yapılan bazı çalışmalarda yaşlı bireylerin düşük kolesterol

seviyelerine sahip oldukları tespit edilmiş ve bazı çalışmalarda 65 yaş ve üzeri popülasyonda total kolesterol seviyelerinin KAH ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (204). Bu durum, yaşlı bireylerde total kolesterol seviyelerinin, kardiyovasküler olayları predikte etme değerinin azaldığını göstermektedir (205). Bizim çalışmamızda hiperlipidemisi olan vakalarda mortalitenin daha düşük olduğu görüldü (p=0,048). Günümüzde statinlerin lipid düzeylerini düşürücü etkilerinin yanında, asıl etki mekanizmasının aterosklerotik plakların stabilleştirilmesi olduğuna inanılmaktadır. İntravasküler ultrasonografi ile yapılan bir çalışmada, plak erozyonunun genç hastalarda konstriktif, yaşlı hastalarda ise ekspansif yeniden şekillenmeye daha fazla bağlı olduğu tespit edilmiştir (206). Ekspansif yeniden şekillenme özellikle kalsifiye damarlarda ve fibrotik plaklarda geri dönüşümsüz arteryel sertlik artışı ile sonuçlanır (207). İlerlemiş ateroskleroti̇k plakların varlığında statinlerin başarısının daha az olduğu düşünülmektedir (208). Bizim vakalarımızda statin kullanımı açısından değerlendirildiğinde ölenlerle yaşayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda ortalama yaşın 70 olması, takip süresinin kısa olması mortalitede farklılığın bulunmamasının diğer nedenleri olabilir

Bir çok gözlemsel çalışmada düşük albümin düzeyleri ile MI ve angina pektoris gibi KAH ile ilgili hastalıklar (209-211) ve SVO (212) arasında anlamlı ve ters yönde ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, albümin düzeylerindeki düşme hem total mortalite, (213-215) hem de KVH'lara bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (211, 213-214). Bir meta-analizde serum albüminindeki bir standart sapma kadar azalmanın (0.26 mg/dl) KAH riskini %50, KVH riskini yaklaşık %40 (215), toplam kardiyovasküler mortaliteyi ise iki kat artırdığı bildirilmiştir (209, 213, 216). Birçok klinik çalışmada da, KVH gelişiminde antioksidan özelliğe sahip oluşu nedeniyle, serum albümininin belirgin derecede koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (211, 212). Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum albumin düşüklüğü ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptadık (p=0,005). Malnütrisyon ile ilişkili olmasının yanında, albumin düşüklüğü saptanan yaşlılarda yakın takip yapılması ve buna yol açabilecek sebeplerin araştırılarak bulunması mortalitede azalmaya neden olabilir.

Kardiyovasküler hastalıklar multifaktöriyeldir ve gelişiminde rol oynayan en önemli faktör olan ateroskleroz kronik inflamatuvar bir süreç olarak değerlendirilmektedir. CRP inflamasyonu gösteren çok iyi bir belirteçtir ve KVH'ların gelişiminde bağımsız etkisinin olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir (217). Yüksek oranda duyarlı immunoassay ölçümleri ile saptanan orta derecede bir CRP yüksekliğinin, sağlıklı insanlarda KVH'lar için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (129). Verma ve arkadaşları yüksek CRP düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkili olduğunu gösterilmişlerdir (142). Vaka-kontrollü çalışmalarda yükselmiş serum CRP düzeyinin KAH (218, 219), periferik arter hastalığı (220) ve SVO için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 30 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizinde CRP aterosklerotik hastalık varlığı ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda tekrarlayıcı kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmuş ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (221). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak CRP yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu (p=0,023) ancak mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığını saptadık. CRP konsantrasyonunu artıran diğer sebebler olarak infeksiyon varlığı, malignite, kronik sistemik hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar, sigara kullanımı, obezite, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyleri, diyabet ve insülin direnci sayılabilir (141).

Nabız dalga hızı, arteryel sertliğin bir göstergesi olup yaşlılarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (179-181). Ancak arteriyel sertlik ile mortalite arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. (222). Biz de çalışmamızda NDH'nın yaşla birlikte artış gösterdiğini ancak mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık (P>0,05). Arteryel sertliğin birçok risk faktöründen etkilenmesi, arteryel sertliğin göstergesi olan NDH'nı etkileyen SKB ve DM gibi parametreler açısından çalışmamızda mortalite için anlamlı fark saptanmaması ve katılımcıların takip süresinin kısa olması anlamlı bir ilişkinin saptanmamasında rol oynamış olabilir.

Serum ADMA düzeyinin, endotel disfonksiyonu ve KVH'lar açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (170). CARDIAC çalışmasında ADMA'nın KVH'da yeni bir belirteç olabileceği belirtilirken (223) Maas ve ark. yaptıkları bir

çalışmada KVH ile ADMA arasında direkt bir ilişki saptamamışlardır (171). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da her iki cinsiyette de serum ADMA düzeyi ile KAH ve mortalite arasında bir ilişki saptanamamış, kadınlarda metabolik sendrom olasılığı ile ilişkili bulunmuştur. (181). Biz de çalışmamızda serum ADMA düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (P>0,05).

Sonuç olarak yaşlılar giderek artan bir hızla toplumun daha büyük bir yüzdesini oluşturacaklardır. Kardiyovasküler hastalıklar bu yaş grubunda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Biz çalışmamızda yaşlı popülasyonda KVH'lara yol açan çeşitli risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdık. Yaş, yüksek CRP, düşük LDL, T. Kolesterol ve albumin düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptadık. Ancak NDH ve ADMA düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki bulamadık. Ülkemizde ve dünyada nüfus içinde oranı giderek artan yaşlılara odaklanarak yapılan kardiyovasküler risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişkiye araştıran çok az çalışma mevcuttur. Daha güçlü verilerin oluşturulabilmesi için yaşlı popülasyona odaklanan KVH'lara yol açan risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Yaşlılarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri İle Mortalite Arasındaki İlişki

Amaç: Altmış beş yaş ve üzerindeki yaşlı nüfus tüm dünyada ve ülkemizde artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve komplikasyonları bir çok epidemiyolojik çalışmalar ile tüm dünyada ve ülkemizde bu yaş grubunda en sık ve en önemli mortalite ve morbidite nedeni olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistem hastalıklarının patogenezinde ateroskleroz rol oynamaktadır. Ateroskleroz için bilinen klasik risk faktörlerinin kardiyovasküler hastalıkları öngörmede yetersiz kaldığından, konvansiyonel risk faktörlerinin dışında yeni risk faktörleri saptayarak mortalite ve morbiditeyi daha iyi öngörmek mümkün olacaktır. Eldeki veriler risk faktörleriyle bir bütün olarak etkin biçimde mücadele edildiğinde KVH'ların gelişiminin % 80 oranında azaltılabileceğini göstermektedir. Erken evrede saptanan kardiyovasküler risk ile hastaların önleyici tedavi açısından değerlendirilerek mortalite ve morbiditenin önlenmesi sağlanabilir. Bu çalışmada yaşlı popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar için konvansiyonel risk faktörleri sayılan yaş, cinsiyet, HT, DM, hiperlipidemi, sigara içimi ve obezite ile yeni kardiyovasküler risk faktörü olabileceği öngörülen serum albumin düşüklüğü, C-reaktif protein (CRP), asimetrik dimetil arginin (ADMA) ve arteriyel sertliğin göstergesi olan nabız dalga hızı (NDH) ile 28 aylık takip sonrası mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç Yöntem ve Bulgular: Yaşlılarda sağlık taraması adı altında Ankara Mamak bölgesinde 55 yaş ve üstü (% 85,6 sı 65 yaş ve üstü) 966 kişi çalışmada değerlendirildi. Katılımcıların ortalama yaşı 70.2± 6.4 idi. Katılımcılar HT, DM, hiperlipidemi, KKY, demans varlığı açısından sorgulandı. Serum CRP, ADMA ve rutin biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Nabız dalga hızı ölçümleri yapıldı. Sayısal olmayan değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mortalite ile serum CRP yüksekliği, albumin düşüklüğü, total kolesterol düşüklüğü, VKİ düşüklüğü,

KKY ve demas varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Nabız dalga hızı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada yaşlı popülasyonda mortalite ile serum CRP yüksekliği, albumin düşüklüğü, total kolesterol düşüklüğü, VKİ düşüklüğü, KKY ve demas varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. Yaşlı popülasyonda kardiyovasküler risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler risk faktörleri, ateroskleroz, NDH, ADMA, mortalite

7. SUMMARY

The relationship between cardiovascular risk faktors and mortality in the geriatric population

Background: Elderly population over 65 years old is increasing in Turkey as the same whole over the world. Epidemiologic studies showed that cardiovarscular diseases (CVD) and its complications were the most frequent and important reason of mortality and morbidity in this population. It is known that atherosclerosis has an important role in CVD. Because of the known risk factors of atherosclerosis are hardly helps predicting the CVD, it is necessary to define new risk factors for better prediction of mortality and morbidity. Available data showed that, after controlling risk factors efficiently, the development of CVD can be decrased by % 80. With early preventive therapy, cardiovascular mortality and morbidity could be decreased. In this study, we evaluated the relationship between mortality and conventional risk factors (such as age, gender, HT, DM, hyperlipidemia, smoking, obesity) with recently defined risk factors like high serum CRP levels, ADMA, PWV, as an indicator of arterial stiffness after 28 months of follow-up, in our geriatric population.

Methods and Results: Nine hundred sixty six cases (% 85,6 were 65 and older) who were located in Ankara Mamak were evaluated as a part of health screening. Mean age was 70.2 ± 6.4. The participants were questioned for HT, DM, hyperlipidemia, CHF and demantia. Serum CRP, ADMA and some other rutine biochemical parameters were evaluated. Pulse wave velocities were detected. Ki-square test was used to evalute the relationship between the non-numeral variables. $P<0.05$ value shows significant difference between the variables. High serum CRP levels, low albumin, low total serum cholesterol, low BMI, presence of CHF and demantia were significantly related with mortality ($p< 0.05$). No relationship was found between PWV and mortality.

Conclusions: This study showed significant relationship between high serum CRP , low albumin, low total cholesterol levels, low BMI, presence of CHF, demantia and mortality in elderly population. More extensive studies are needed to detect the cardiovascular risk factors and mortality in geriatric population.

Key Words: Cardiovascular risk factors, atherosclerosis, CRP, ADMA , PWV, mortality

8. KAYNAKLAR

1. US Census Bureau: Income 2001(http://www.census.gov/hhes/income.ed)

2. Schwartz JB, Zipes DP: Cardiovaskuler disease in the elderly; in Braunwald's Heart disease 7th edition, 2005, chapter 72, 1925-1927 Elsevier saunders.

3. Başbakanlık Devlet İstatistik enstitüsü Başkanlığı, htt://www.die.gov.tr

4. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Dernegi, Türk halkında kalp kökenli ölümler. Yenilik Basımevi, İstanbul 2000; 11-15.

5. Onat A. Eriskinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. Oniki Yıllık izleme Deneyimine Göre Türk Eriskinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul, ARGOS iletisim hizmetleri, 2003:15-23.

6. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:1-9

7. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002:2-22.

8. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.

9. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. JAMA 294:334,2005

10. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009. Diabetes mellitus çalışma grubu. Yenilenmiş 4. baskı. TEMD yayınları.

11. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). Hurst's The Heart. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2000:1065-1093.

12. Manson J.E., Tostesan H., Ridker P.M., Satterfiled S., Hebert P., O'Connor G.T., Buring J.E. and Hennekens C.H.: (Review) N Eng. J Med 1992; 326:1406-16.

13. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard, H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Intern Med 2004; 164:1422.

14. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction, and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study. Lancet 2002; 359:2140.

15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, . Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937.

16. Vaccaro, O, Eberly, LE, Neaton, JD, . Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25- year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 2004; 164:1438.

17. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, . Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 141:421.

18. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, . Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 141:413

19. Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY, . Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353:2643.

20. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, . Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. Circulation 2000; 101:2047.

21. Wilson PW, Garrison RJ, Abbott RD, Castelli WP: Factors associated with lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. Arteriosclerosis. 1983;3:273-81.

22. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones GT: Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation. 1980;62:IV70-6.

23. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE: Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. BMJ. 1989;298:784-8.

24. Onat A. Başar Ö, Erer B. : Yetişkinlerimizde sigara içiminin sıklığı HDL ile ilişkisi ve koroner olaylara etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:493-8. www.tekharf.org.

25. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. Circulation 1996; 93:450.

26. Prescott E, Hippe M, Schnohr P,. Smoking and the risk of myocardial infarction in women and men: Longitudinal population study. BMJ 1998; 316:1043.

27. Wilhelmsson, C, Vedin, JA, Elmfeldt, D, et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1:415.

28. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease _ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983

29. Castelli WP, Garrison RJ,Dawber TR,et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. Lancet 1981; 2: 109

30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The seventh report of the joint comitee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC / report. JAMA 2003; 289: 2560-2572

31. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Journal of American Collage of. Cardiology 2006; 47: 2130-2139

32. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Lardson MG, Kannel WB, D'Agostino RB. Residuel lifetime risk for developing hypertension in middle aged women and men. JAMA 2002; 287:1003-1010.

33. Barret-Connon E. Sex differences in coronary heart disease. Circulation 1997; 95:252-64.

34. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment JAMA 1996; 275: 1571

35. Libby P, Bonow RO. Systemic hypertension: mechanisms and diognosis. Braunwald's Heart Disease Textbook of Cardiovasculaer Medicine, eight edition, Saunders Elsevier, 2008, 1027-1046

36. Bozdemir N, Paycı S, Kurdak H. Hipertansiyonda ölçüm, tanım ve sıklık. Tıpmed, 2005; 9: 15-19

37. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. Am Heart J 2000; 140:848.

38. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). Hurst's The Heart. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2000:1065-1093.

39. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) JAMA 1991; 265: 3255-64.

40. Mancia G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2007; 28(12):1462-536

41. Genest, JJ, Martin-Munley, SS, McNamara, JR, . Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85:2025.

42. Mora S, Otvos JD, Rifai N, et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. Circulation 2009; 119:931.

43. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002

44. National Heart, Lung, and Blood Institute. The Framingham Heart Study. Available from: http://www.framingham.com/heart/

45. Sesso, HD, Lee, IM, Gaziano, JM, Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. Circulation 2001; 104:393.

46. Andresdottir, MB, Sigurdsson, G, Sigvaldason, H, Gudnason, V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. Eur Heart J 2002; 23:1655.

47. Roncaglioni, MC, Santoro, L, D'Avanzo, B, Role of family history in patients with myocardial infarction: An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. Circulation 1992; 85:2065.

48. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. JAMA 2004; 291:2204.

49. Murabito JM, Pencina MJ, Nam, BH, Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. JAMA 2005; 294:3117.

50. Holmes DR Jr, Kennel AJ, Smith HC, Gordon H, Moore SB. Coronary arter disease in Twins. Brit Heart J 1981;45:193.

51. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.

52. Dörtlemez Ö. Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı 1997; 4-18.

53. ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu. Türk kardiyoloji derneği Arşv

54. Onat A, Keleş İ, Sansoy V ve ark: Yetişkinlerimizin 10-yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:430-36

55. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001;24:683-9.

56. Onat A: Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:425-31

57. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusundabir katkı. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:274-85

58. 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

59. Onat A, Uysal Ö, Hergenç G: TEKHARF çalışması orijinal kohortunun Framingham risk fonksiyonuna göre değerlendirilmesi: halkımızın mutlak koroner riskinin yüksekliğine ilişkin bir ek kanıt. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:208-14

60. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults [see comments]. N Engl J Med 1999; 341:1097.

61. Eckel RH, York DA, Rossner S, Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. Circulation 2004; 110:2968.

62. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. Circulation 2008; 118:124.

63. Gradaus F, Ivens K, Peters AJ, Heering P, Schoebel FC, Grabensee B, Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1198-202.

64. HOPE study (Heart Outcomes Prevention Evaluation), N Engl J Med 2000;342:145-53).

65. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Antman, EM, Anbe, DT, Armstrong, PW, Am J Kidney Dis 2002; 39:S1.

66. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Available at: www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (accessed August 24, 2006).

67. Patient mortality and survival. USRDS. United State Renal Data System. Am J Kidney Dis 1997;30(2 Suppl 1):S86-106.

68. Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1994;9:1136-42.

69. Leier CV, Boudolulas H. Renal disorders and heart disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997. p. 1914-38.

70. Chazan JA. Sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Dial Transplant 1987;16:447-8.

71. Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1980;17: 811-9.

72. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1992-7.

73. Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Int J Cardiol 2006;107:147-53.

74. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Physical activity and the incidence of coronary heart disease. Annu Rev Public Health 1987; 8:253.

75. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. N Engl J Med 1993; 328:538.

76. Leon AS, Connett J, Jacobs, DR, Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA 1987; 258:2388.

77. Durstine JL, Haskell WL: Effects of exercise training on plasma lipid levels in high risk post-MI patients. Eur Heart J 1994;15:1362-67

78. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. N Engl J Med 1993; 328:533.

79. Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS Jr, Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA 1989; 262:2395.

80. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors: the LDS hospital fitness institute cohort. Circulation 2000; 102:1623.

81. Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. Arch Intern Med 2001; 161:825.

82. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346:793.

83. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. JAMA 1996; 275:447.

84. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. JAMA 1999; 281:1998.

85. Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? Eur J Clin Nutr 1998; 52:549.

86. Vanharanta, M, Voutilainen, S, Lakka, TA, Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. Lancet 1999; 354:2112.

87. Vanharanta, M, Voutilainen, S, Rissanen, TH, Adlercreutz, H. Risk of cardiovascular disease-related and all-cause death according to serum concentrations of enterolactone: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Arch Intern Med 2003; 163:1099.

88. Dauchet, L, Amouyel, P, Dallongeville, J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Neurology 2005; 65:1193.

89. Salonen, RM, Nyyssonen, K, Kaikkonen, J, Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. Circulation 2003; 107:947.

90. Kris-Etherton, PM, Lichtenstein, AH, Howard, BV, Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. Circulation 2004; 110:637.

91. Akşit BT. Sosyal, demografik ve ekonomik yapılardaki dönüşüm ve beslenme modelleri: Hızlı Hazır Yemek Sistemi. In: Türkiye Diyetisyenler Derneği Hizmet İçi Eğitim Sistemi; 17-18 Kasım 1999; Ankara. s. 15-24.

92. Baysal A. Food and nutrition policies in Turkey. In: Ferro-Luzzi A, Cialfa E, Leclercq C, editors. Proceedings of a WHO Symposium: Food and nutrition policy in Mediterranean Europe; 1990; Rome, Italy. World Health Organization Nutrition Series, No. 1; 1991. p. 131-46.

93. Pekcan G, Karaagaoglu N. State of nutrition in Turkey. Nutr Health 2000;14:41-52.

94. Arslan P, Mert İ, Azmaz A. Nutrition education and consumer awareness in Turkey. In: Inter-Country Workshop. Food and Agriculture Organization of United Nations Near-East Regional Office; November 2-6, 1997; Cairo, Egypt.

95. Fuchs, CS, Stampfer, MJ, Colditz, GA, Alcohol consumption and mortality among women. N Engl J Med 1995; 332:1245.

96. Rimm, EB, Giovannucci, EL, Willett, WC, Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. Lancet 1991; 338:464.

97. Thun, MJ, Peto, R, Lopez, AD, Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. N Engl J Med 1997; 337:1705.

98. Camargo, CA, Stampfer, MJ, Glynn, RJ, Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. Circulation 1997; 95:577.

99. Hines LM, Rimm EB: Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. Postgrad Med J 2001; 77:747-52

100. Iso H, Folsom AR, Koike KA, et al: Antigens of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1: correlates in nonsmoking Japanese and Caucasian men and women. Thromb Haemost 1993; 70:475-80

101. Suh, I, Shaten, JB, Cutler, JA, Kuller, LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: The role of high-density lipoprotein cholesterol. Ann Intern Med 1992; 116:881.

102. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ 1999; 319:1523-8

103. Rimm EB, Stampfer MJ: Alcohol abstinence: a risk factor for coronary artery disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease update series. Philadelphia: W B Saunders, Vol 2, No 3, 2000; 1-10

104. Gronbaek M: Alcohol, type of alcohol, and all-cause and coronary heart disease mortality. Ann N Y Acad Sci 2002; 957:16-20

105. Boffetta, P, Garfinkel, L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society Prospective Study. Epidemiology 1990; 1:342.

106. Ellison, RC. Cheers. Epidemiology 1990; 1:337.

107. Donahue, RP, Abbott, RD, Reed, DM, Alcohol and hemorrhagic stroke: The Honolulu Heart Program. JAMA 1986; 255:2311.

108. Altan Onat, M.D., Gülay Hergenç, M.D., Zekeriya Küçükdurmaz, M.D., Murat Uğur, M.D., Zekeriya Kaya, M.D., Günay Can, M.D., Hüsniye Yüksel, M.D. Halkımızda ılımlı ve aşırı alkol tüketimi: mortalite ve kardiyometabolik risk üzerine uzun vadeli etkiler Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37:83-90

109. J Mackay, G Mensah, Atlas of Heart Disease and Stroke. 2004 World Health Organization. Geneva

110. Bittner V: Estrogens, lipids and cardiovascular disease: no easy answers. J Am Coll Cardiol 2001;37:431-33

111. Rossouw, JE, Anderson, GL, Prentice, RL, Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321.

112. Grady, D, Herrington, D, Bittner, V, Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288:49.

113. The Writing Group for the PEPI trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995;273:199-208

114. Hulley S, Grady D, Bush T: Randomized trial of estrogen plus progestin. JAMA 1988;280:605-613

115. Kannel, WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. J Hypertens Suppl 1991; 9:S3.

116. Miller, KA, Siscovick, DS, Sheppard, L, Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med 2007; 356:447.

117. Brook, RD, Franklin, B, Cascio, W, Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Circulation 2004; 109:2655.

118. Pope CA, 3rd, Burnett, RT, Thun, MJ, Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA 2002; 287:1132.

119. Samet, JM, Dominici, F, Curriero, FC, Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. N Engl J Med 2000; 343:1742.

120. Forastiere, F, Stafoggia, M, Picciotto, S, A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1549.

121. Pope CA, 3rd, Muhlestein, JB, May, HT, Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. Circulation 2006; 114:2443.

122. Jerrett, M, Burnett, RT, Pope CA, 3rd, Long-term ozone exposure and mortality. N Engl J Med 2009; 360:1085.

123. Brook RD, Brook, JR, Urch, B, Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. Circulation 2002; 105:1534.

124. Pekkanen, J, Peters, A, Hoek, G, Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease: the Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study. Circulation 2002; 106:933.

125. Clancy, L, Goodman, P, Sinclair, H, Dockery, DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. Lancet 2002; 360:1210.

126. Ruidavets, JB, Cournot, M, Cassadou, S, Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. Circulation 2005; 111:563.

127. Braunwald Cardiovascular Medicine, 2008:1013

128. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135–1143.

129. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685-1695.

130. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. Atherosclerosis 2000;149:251-266.

131. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM, Molecular events in acute inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:727–733.

132. Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. Cardiol Clin 1999;17:271–281.

133. Carr A, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1716–1723.

134. Bloodsworth A, O'Donnell VB, Freeman BA. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1707–1715.

135. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, Reddy S, Shih D, Shi W, Watson AD, Van Lenten BJ, Vora D, Fogelman AM: HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:481–488.

136. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein: In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. Oxford Textbook of Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995:1527–1533.

137. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, Jahrbeck B, Sievers HH, Steinhoff J, Bartels C. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. Circulation 2003;108:1428 –1431.

138. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaque. Am J Pathol 2001;158:1039 –1051.

139. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J Clin Invest 1993;91:1351–1357.

140. Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Eng J Med 1999;340:448-50.

141. De Maat MPM, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. Ital Heart J 2001;2:189-195.

142. Verma S. C-reactive protein incites atherosclerosis. Can J Cardiol. 2004 Aug;20 Suppl B:29B-31B.

143. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1121-7.

144. Wolinsky H, Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. Circ Res. 1964;14:400–413.

145. Beattie D, Xu C, Vito R, Glagov S, Whang MC. Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. J Biomech Eng. 1998;120: 602–607.

146. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. J Vasc Surg. 1994; 19:426–434.

147. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot stiffens". Hypertension. 2004;44:22–24

148. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. Lancet. 2001;358:1400 –1404.

149. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentration are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 1995;91: 1432–1443.

150. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. Hypertension. 2001;38:429–433.

151. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. Circulation. 1998;98:2453–2460.

152. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulinresistant diabetic rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:2021–2026.

153. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D. Structural alteration in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation. 2001;103:1238 –1244.

154. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3- kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. J Clin Invest. 2000;105:311–320.

155. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med. 1988;318:1315– 1321.

156. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. J Clin Invest. 1997;100: 1230–1239.

157. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:29 –33

158. Greenland P, Knoll, MD, Stamler, J, Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. JAMA 2003; 290:891.

159. Khot, UN, Khot, MB, Bajzer, CT, Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 290:898.

160. Vasan, RS, Sullivan, LM, Wilson, PW, Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. Ann Intern Med 2005; 142:393.

161. Hackam, DG, Anand, SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. JAMA 2003; 290:932.

162. Refsum H. Ueland PM, Nygard O, Vollset SE: Homocysteine and cardiovascular disease. Annu Rev Med 1998; 49:31 –62.).

163. Fang, J, Alderman, MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 283:2404.

164. Freedman, DS, Williamson, DF, Gunter, EW, Byers, T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol 1995; 141:637.

165. Brand, FN, McGee, DL, Kannel, WB, Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. Am J Epidemiol 1985; 121:11.

166. Niskanen, LK, Laaksonen, DE, Nyyssonen, K, Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004; 164:1546.

167. Choi, HK, Curhan, G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation 2007; 116:894.

168. Benjamin, EJ, Levy, D. Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality?. Am J Med Sci 1999; 317:168.

169. Kannel, WB, Dannenberg, AL, Levy, D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 1987; 60:85I.

170. Cooke, JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?. Circulation 2004; 109:1813.

171. Maas C. Laughlin T at All. J clin Endocrinol metab. 2006;91:1896-9000

172. Valkonen, VP, Paiva, H, Salonen, JT, Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. Lancet 2001; 358:2127.

173. Schnabel, R, Blankenberg, S, Lubos, E, Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. Circ Res 2005; 97:e53.

174. Boger, RH, Sullivan, LM, Schwedhelm, E, Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. Circulation 2009; 119:1592.

175. Boger, RH, Bode-Boger, SM, Szuba, A, Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98:1842.

176. Ito, A, Tsao, PS, Adimoolam, S, Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 1999; 99:3092.

177. Thum T, Tsikas D, Stein S, Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1693.

178. Onat A., Hergenç G. , Can G. , Karabulut A. Halkımızda serum asimetrik dimetilarginin düzeyleri: Kadında metabolik sendromla ilişki ve sigara içicilerde düşük düzeylere eğilim, Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36:7-13

179. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation. 2005 Jun 28;111(25):3384-90.

180. Miyano I, Nishinaga M, Takata J, Shimizu Y, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Sugiura T, Yasuda N, Doi Y. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and 3-year mortality in community-dwelling older adults. Hypertens Res. 2010 Apr 30.

181. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Dec;21(12):2046-50.

182. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001;156:1-10. www.tekharf.org

183. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality, and disability by cause 1990-2020. Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 498-504.

184. Milner JA. Functional foods: the US perspective. Am J Clin Nutr 2000;71

185. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. [http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf]. GPE Discussion Paper No 54 Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003, pp 1-118.

186. Evangelista O, McLaughlin MA. Review of cardiovascular risk factors in women. Gend Med. 2009;6 Suppl 1:17-36

187. Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. Br J Gen Prac 1996; 46: 77-79.

188. Petrie MC. Caring for the Heart Failure Patient: A Textbook for the Health Care Caring for the older person with heart failure. In: Caring for the Heart Failure Patient Stewart S, Moser DK, Thompson DR. London & New York: Martin Dunitz publishers, 2004, pp 181-187

189. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. J Am Geriatr Soc. 2005 Jul;53(7):1101-7.

190. Arterburn DE, Crane PK, Sullivan SD. The coming epidemic of obesity in elderly Americans. J Am Geriatr Soc 2004; 52:1907-12.

191. Banerjee S, Peterson LR. Myocardial metabolism and cardiac performance in obesity and insulin resistance. Curr Cardiol Rep 2007; 9:143-9.

192. Peterson LR. Obesity and insulin resistance: effects on cardiac structure, function, and substrate metabolism. Curr Hypertens Rep 2006; 8:451-6.

193. Lean ME. Pathophysiology of obesity. Proc Nutr Soc 2000; 59:331-6.

194. Cabrera MA, Gebara OC, Diament J, Nussbacher A, RosanoG, Wajngarten M. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. Int J Cardiol 2007;114:224-9.

195. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice constituted by

representatives of nine societies and by invited experts, 2007. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 (Suppl 2):E1-40.).

196. Seidell J, Verschuren M, van Leer E Overweight, underweight and mortality. Arch Intern Med 1996; 156:958-63.

197. The World Health Report 1998. Life in the 21st Century. AVision for All.Geneva

198. Helidoro Aleman-Mateo, Julian Esparza-Romero, Rene Urquidez Romero, Humberto Astöazaran Garcia, Flavia A. Perez Flores, Blanca V. Ochoa Chacon, Mauro E. Valencia Prevalence of malnutrition and associated metabolic risk factors for cardiovascular disease in older adults from Northwest Mexico, Archıves of gerontology and geriatrics. Volume 46, Issue 3, Pages 375-385 (May 2008).

199. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360:7-22.

200. Shepherd PS, Blauw GJ, Murphy MB, on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet 2002; 360:1623- 1630.

201. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361:1149-1158.

202. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI 22) Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acutecoronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-1504.

203. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, for theTreating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352:1425- mortality in elderly individuals. J Am Coll Cardiol 2003;41:1364-1372.

204. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. Ann Epidemiol 2004;14:705-721.

205. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. Ann Epidemiol 1992;2:161-176.

206. Ehara S, Naruko T, Kobayashi Y, Comparison of clinical characteristics and arterial remodeling by intravascular ultrasonic imaging in three age groups (<or =55, 56 to 69 and > or =70 years) of Japanese patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2007;100:1713-1717.

207. Hasegawa T, Ehara S, Kobayashi Y, Acute myocardial infarction: clinical characteristics and plaquemorphology between expansive remodelling and constrictive remodeling by intravascular ultrasound. Am Heart J 2006; 151:332-337.

208. Streja D, Bhat A, Streja E. Management of hyperlipidemia in the elderly. Endocrinology of Aging, Hershman J http://www.endotext.org. February 2010.

209. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998;279:1477-82.

210. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1991;134:1266-77.

211. İncidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol 1994;140:876-88.

212. Hostmark AT, Tomten SE. Serum albumin and self-reported prevalence of stroke: a population-based, cross-sectional study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:87-90.

213. Weijenberg MP, Feskens EJ, Souverijn JH, Kromhout D. Serum albumin, coronary heart disease risk, and mortality in an elderly cohort. Epidemiology 1997;8: 87-92.

214. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. Lancet 1989;2: 1434-6.

215. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, Folsom AR, Chambless LE, Shahar E, Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol 2000;151:468-77.

216. Darne B, Ducimetiere P, Guize L. Serum albumin and mortality [Letter]. Lancet 1990;335:350-1.

217. Ridker, P.M., Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation, 2003. 107(3): p. 363-9.

218. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovasculer disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997;336:973-9

219. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, C- reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initialy healthy middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study 1984 to 1992. Circulation 1999;99:237-42

220. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral casculer disease. Circulation 1998; 97: 425-28

221. John Danesh, Peter Whincup, Mary Walker, Lucy Lennon, Andrew Thomson, Paul Appleby, J Ruth Gallimore, and Mark B Pepys Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses BMJ 2000; 321: 199-204)

222. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? Eur J Clin Invest. 2003; 33(11):949-54

223. Schulze F. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study Am Heart J 2006, 152-483.

EK – Etik Kurul Onayı

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu**
AÇIK ADRES	**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhıye/Ankara**
TELEFON	**0312 310 30 10/227**
FAKS	**0312 310 63 70**
E-POSTA	**etik@medicine.ankara.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörleri ile mortalite arasındaki ilişki			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Teslime Atlı			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Geriatri			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ				
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐			
		FAZ 2 ☐			
		FAZ 3 ☐			
		FAZ 4 ☐			
		BE/BY ☐			
		DİĞER ☐	Diğer ise belirtiniz:		
		İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☐	Belirtiniz:		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.03.2010	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		**Açıklama**
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

Hasan TUNA
A. Ü. Tıp Fakültesi
İdari Personel Bürosu Şefi

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:10-158**	**Tarih: 03 Mayıs 2010**
	Doç.Dr.Teslime Atlı'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKAN VEKİLİ UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Bülent GÜMÜŞEL	
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Mehmet Melli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☒	Derste
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Bülent Gümüşel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	----------	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Hasan TUNÇ
A. Ü. Tıp Fakültesi
İdari Personel Bürosu Şefi