

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**PROF. DR. SELMA ÇİVİ**

**50 YAŞ VE ÜZERİNDEKİ BİREYLERDE PERİFERİK**  
**DAMAR VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. HASAN HÜSEYİN ÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**PROF. DR. SELMA ÇİVİ**

**KONYA**  
**2010**

## İÇİNDEKİLER

<b>1. İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>1</b>
<b>2. KISALTMALAR.....</b>	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ.....</b>	<b>4</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7</b>
4.1. Kalp Damar Hastalıkları Tanım.....	7
4.2. Epidemiyoloji.....	8
4.3. Ateroskleroz.....	14
4.3.1. Normal Arter Yapısı.....	16
4.3.2. Aterogenez Hipotezleri.....	16
4.3.3. Aterogenez Gelişimi.....	18
4.3.4 Ateroskleroz Morfolojisi.....	21
4.4. Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	23
4.4.1. Sigara.....	25
4.4.2. Hipertansiyon.....	26
4.4.3. Dislipidemi.....	26
4.4.4. Diyabet.....	29
4.4.5. Obezite.....	30
4.4.6. Sedanter Yaşam.....	32
4.4.7. Psikososyal Stres-Depresyon.....	32
4.4.8. Yeni Risk Faktörleri.....	33
4.5. Koroner Arter Hastalığından Korunma.....	33
4.6. Koroner Arter Hastalığı Riskinin Belirlenmesi.....	34
4.6.1. Framingham Risk Skoru.....	34
4.6.2. Ayak Bileği-Kol İndeksi (Ankle-Brachial Index).....	37
4.6.3. Karotis İntima-Media Kalınlığı.....	38
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
5.1. Araştırmanın Şekli.....	39
5.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni.....	39
5.3. Araştırmanın Örneklemi.....	39
5.4. Verilerin Toplanması.....	40

5.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	43
<b>6. BULGULAR .....</b>	<b>44</b>
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>59</b>
<b>8. ÖZET .....</b>	<b>70</b>
<b>9. ABSTRACT .....</b>	<b>72</b>
<b>10. KAYNAKLAR.....</b>	<b>74</b>
<b>11. EKLER.....</b>	<b>85</b>
Ek 1. Ankle Brachial-Index (ABI) ve kardiyovasküler risk anket formu .....	85
Ek 2. Framingham Risk Skoruna göre 10 yıllık KVH risk hesaplama cetveli.....	86
<b>12. TEŞEKKÜR.....</b>	<b>87</b>

## 2. KISALTMALAR

KAH.....	Koroner arter hastalığı
SVH.....:	Serebrovasküler hastalıklar
TEKHARF.....	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
KAH.....	Koroner arter hastalığı
DM.....	Diabetes mellitus
USG.....	Ultrasonografi
ABI .....	Ankle-Brachial Index (Ayak bileği kol indeksi)
Mİ .....	Miyokard infarktüsü
HT.....	Hipertansiyon
KDH.....	Kalp damar hastalığı
KVH.....	Kardiyovasküler hastalık
KKY .....	Konjestif kalp yetmezliği
WHO.....	World Health Organization
DSÖ .....	Dünya Sağlık Örgütü
PDGF .....	Platelet-derived growth factor
FGF .....	Fibroblast growth factor
TGF-alfa.....	Transforming Growth Factor alfa
TGF-beta.....	Transforming Growth Factor beta
LDL.....	Low density lipoprotein
HDL.....	High density lipoprotein
NCEP.....	National Cholesterol Education Program
ATP III.....	Adult Treatment Panel III= Yetişkin tedavi paneli III
ADA.....	American Diabet Assosiation=Amerikan Diyabet Birliği
HMG-KoA redüktaz.....	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz
BKİ.....	Beden kitle indeksi
KİMK.....	Karotis intima-media kalınlığı

### 3. GİRİŞ

Kalp ve damar hastalıkları bugün için tüm dünyada ve ülkemizde başta gelen ölüm nedenleridirler. Tüm dünyada yılda yaklaşık 17 milyon kişi, Avrupa Birliği'nde yılda 2 milyon kişi yaşamını kalp ve damar hastalıklarına bağlı nedenlerden kaybetmektedir. Türkiye'de kesin olmamakla birlikte bugün için bu sayıların 200 bin dolayında olduğu tahmin edilmektedir. Aterosklerotik hastalıklar (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı ve anevrizmalar) kalp damar hastalıkları içerisinde ölüme en fazla sebep olanlarıdır. Tüm dünyada ölüm sebepleri arasında koroner arter hastalığı (KAH) %12.2 ile birinci sırada, inme ve diğer serebrovasküler hastalıklar (SVH) % 9.7 ile ikinci sıradadır. Ülkemizde Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre ölümlerin % 42'si koroner arter hastalığına, %10'u serebrovasküler hastalıklara bağlıdır.

Ateroskleroz orta ve büyük boy musküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda başlayan, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen, multifaktöriyel, mortalite ve morbidite oranı yüksek, tüm arteriyel yapıları tutabilen ve etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı risk faktörleri içerisinde yaş ve erkek cinsiyet, ailede KAH öyküsü gibi değiştirilemeyenler olduğu gibi; hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus (DM), obezite, fiziksel inaktivite, aterojenik diyet gibi değiştirilebilen risk faktörleri de vardır. Bu nedenle bu hastalıklarla mücadelede tek bir risk faktörü değil, tüm risk faktörleri bir arada ele alınmalıdır. Eldeki veriler değiştirilebilir risk faktörleriyle bir bütün olarak etkin biçimde mücadele edildiğinde KAH gelişiminin %80 oranında azaltılabileceğini göstermektedir.

Koroner kalp hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri belirli olup oldukça yüksek bir maliyet getirmektedir. Böylesine önemli bir sağlık sorununda son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından

çok primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gereği açıktır. Primer korumada risk faktörlerinin gelişmesini önlemektir. Tüm hastalara ve hasta olma olasılığı olan normal popülasyona risk faktörlerinin gelişmesini önleyecek bir yaşam tarzını benimsemelerinin önemi vurgulanmalıdır. Sağlıklı bir yaşam tarzının özellikleri evrensel niteliktedir. Bunlar sigara içilmemesi, sağlıklı beslenme, vücut ağırlığının kontrolü ve uygun düzeyde egzersizdir. Hasta eğitimi tüm aileyi kapsamalıdır. Çünkü ideal korunma çocukluk yaşlarından başlamaktadır. Primer korumada hekime düşen görev, özellikle yüksek riskli kişilerle yakından ilgilenerek, bu kişileri düzenli aralarla risk faktörleri açısından izlemek ve araştırmaktır. Özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin izlenmesi ve erken müdahale edilmesi çok büyük önem taşır. Koroner kalp hastalığı tanısı konmuş olan kişilerde sekonder korumanın amacı, koroner damardaki aterosklerotik sürecin ilerlemesini ve bunun üzerine binen trombotik olayları azaltmak böylelikle gerek ölümcül olmayan majör iskemik olayların tekrarını, gerekse kardiyak ölüm oranını düşürmektir.

Hem ateroskleroza bağlı koroner kalp hastalıklarının, hem de koroner kalp hastalığı oluşma riskinin yüksek olduğu periferik damar hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Özellikle koroner kalp hastalıklarında prognozu etkileyen "hastalığın ciddiyetini" belirlemekte kullanılan invaziv (anjyografi) ve noninvaziv (Stres testi, Holter) yöntemler donanım gerektiren yöntemlerdir. Oysa periferik damar hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılabileceği gösterilmiş olan ayak bileği-kol indeksi (Ankle Brachial Index=ABI) bacadan (posterior tibiyal arter) ve koldan (brakiyal arter) ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin oranının alınması ile hesaplanan kolay ve ucuz bir yöntemdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda ultrasonografi (USG) ile ölçülen karotis arter intima media kalınlıklarının koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi gösterilmiştir ve koroner arter hastalığı varlığını öngörmede kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızın birinci aşamasında 50 yaş ve üzerindeki bireylerde kalp damar hastalıkları risk faktörlerinin yaygınlığının saptanması, Framingham risk skorunu belirleyerek koroner ateroskleroz yönünden riskli olguların ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. İkinci aşamada ABI yönünden riskli gruptaki kişilerde karotis arter intima-media kalınlıkları (KİMK) ölçölmüştür. Framingham risk skoru ile anke brachial index ve karotis arter intima-media kalınlıkları arasında ilişki araştırılarak ABI ve KİMK ölçömlerinin kardiyovasköler hastalık risk tahmininde değerini belirlemek amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. KALP VE DAMAR HASTALIKLARI TANIM

Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite ve morbidite nedenlerindedir (1,2). Kalp damar hastalıkları; koroner kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları, inme, konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar ve aritmiler gibi kalbin ve kan damarlarının tüm hastalıklarını içeren hastalıklar grubudur (3,4).

Koroner kalp hastalıkları kalbi besleyen koroner arterlerdeki daralmaya bağlı olarak gelişir. Koroner daralmalar sıklıkla ateroskleroza bağlı olup kalbin kan dolaşımının bozulmasına ve kalpte iskemi oluşmasına neden olur. Kalpte oluşan iskemi kararlı angina pektoris, kararsız angina pektoris, miyokard infarktüsüne (Mİ) veya ani ölümlere yol açabilir (5).

Periferik damar hastalıkları, alt ekstremitenin kronik tıkaçıcı arter hastalıkları olup, yaşla beraber artış gösterir ve en sık etkeni aterosklerozdur (6).

İnme, merkezi sinir sisteminin beslenmesini sağlayan damarlardaki bozukluk sonucu ortaya çıkan, 24 saat veya daha uzun süren bir kalp ve damar hastalığıdır (7). İnmenin en sık sebepleri ateroskleroz ve kalp hastalıklarıdır. Dolaşımı bozulan merkezi sinir sistemi hücrelerinde dakikalar içerisinde geri dönüşsüz değişiklikler meydana gelir (8).

Hipertansiyon, erişkin bir hastada sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması durumudur. Sistolik kan basıncı değerlerinin 120–139 mmHg ve diyastolik kan basıncı değerlerinin 80–89 mmHg arasında prehipertansiyon olarak kabul edilir (9). Hipertansiyon ateroskleroz, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp krizi, inme, göz ve böbrek gibi organlarda end organ hasarı yapması nedeniyle önemli bir hastalıktır (10).

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) kalbin organların ihtiyaçı olan kanı yeterli derecede pompalayamaması durumudur (11). Kalp yetersizliği yapan nedenler arasında koroner arter hastalığı, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları, miyokarditler, endokarditler veya kalp kasının kendi primer hastalıkları sayılabilir. Konjestif kalp yetmezliğinin en önemli sebebi koroner arter hastalığıdır (12).

Aritmiler (disritmi) anormal kalp ritimleridir. Atriyal ve ventriküler kaynaklı olup kalp hızı azalması veya artışına neden olabilirler. Atriyal fibrilasyon hastalarda ölüm riskinin 1.3–2 kat daha yüksek olması ve tedavi almayan hastalarda yıllık %5 oranında inme görülmesi nedeni ile önemlidir.

Romatizmal kalp hastalıkları, streptokokal boğaz enfeksiyonları sonrasında oluşan akut romatizmal ateşte kalp kapaklarının tutulması sonucu gelişir. Endokarditler kalbin iç kısmını döşeyen endokardiyum tabakasının veya kalp kapaklarının enfeksiyonudur. Doğumsal kalp hastalıkları doğumda var olan kalp ve damar defektlerine bağlı olarak oluşan hastalıklardır (4).

## **4.2.EPIDEMİYOLOJİ**

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedenlerindedir (1). Batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında ateroskleroz tek başına nedendir (13). Son iki yüzyıl içindeki endüstriyel ve teknolojik gelişmeler, bununla bağlantılı olan ekonomik ve sosyal geçişler ölümlerden sorumlu olan hastalıkların oranlarında önemli değişikliklere yol açmıştır. 20. yüzyıl başlarında kalp ve damar hastalıkları dünya genelinde ölümlerin % 10'undan daha azından sorumluyken, 21. yüzyıl başında gelişmiş ülkelerde ölümlerin neredeyse yarısından, gelişmekte olan ülkelerde ise %25'inden sorumludur. 21. yüzyıl başlarında olduğumuz şu günlerde kalp ve damar hastalıklarının tüm dünya genelinde sakatlık ve ölümlerin en önemli nedeni olduğu kabul edilmektedir.

Tarihte uzun yıllar boyunca insanoğlunun yaşadığı “Salgın ve Kıtık Dönemi”nde enfeksiyöz hastalıklar ve açlık ön plandayken, kalp ve damar hastalıklarından ölümler daha seyrek görülüyordu. Beslenmenin daha düzenli olması, açlığa bağlı erken ölümlerin azalması ve enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç artması ile “Pandemilerin Azaldığı Dönem” başlamıştır. Pandemilerin azaldığı dönemde hipertansiyon ve inme oranlarının artması ile kalp ve damar hastalıklarının mortalitesi %10-35'lere yükselmiştir. Ekonomik koşulların düzelmesi, şehirleşme, iş ile bağlantılı aktivitelerdeki ve hayat tarzındaki köklü değişiklikler ile birlikte “Dejeneratif ve İnsan Kaynaklı Hastalıklar Dönemi” başlamıştır. Bu dönemde mekanizasyon artışıyla bedensel aktiviteler azalmış, günlük kalori alımı artmış ve sigara alışkanlığı yaygınlaşmıştır. Bu gelişmelerin sonucu olarak ortalama beden kitle indeksi (BKİ), kan basıncı, plazma lipid ve kan şekeri değerleri artmıştır. Ortalama yaşam süresinin yükselmesi ile birlikte kronik hastalıkların (kalp ve damar hastalıkları ilk sıradadır) ve kanserlerin oranları hızla artmış, beslenme yetersizliği ve bozukluğu ile bulaşıcı hastalıklara bağlı ölümlerin oranlarını geride bırakmıştır. Kalp ve damar hastalık prevalansının en yüksek olduğu bu dönemde diyabet, hipertansif hastalıklar, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalıklarında hızlı artışlar izlenmiştir. Bu dönemde ölümlerin yaklaşık %35-65'i kalp ve damar hastalıklarına bağlıdır. Tipik olarak koroner arter hastalığına bağlı ölümler, inmelerden çok daha yüksektir. Tüm dünyada devam eden ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin olan global geçişle birlikte 2020 yılında kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin %36 ile en sık ölüm nedeni olacağı ve bulaşıcı hastalıklara bağlı ölümlerin %15'lere gerileyeceği düşünülmektedir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2001 yılında yaklaşık 16.6 milyon insan kalp ve damar hastalıklarından yaşamını yitirmiştir. Kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin yaklaşık % 78'i gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmiştir. Tablo 1'de

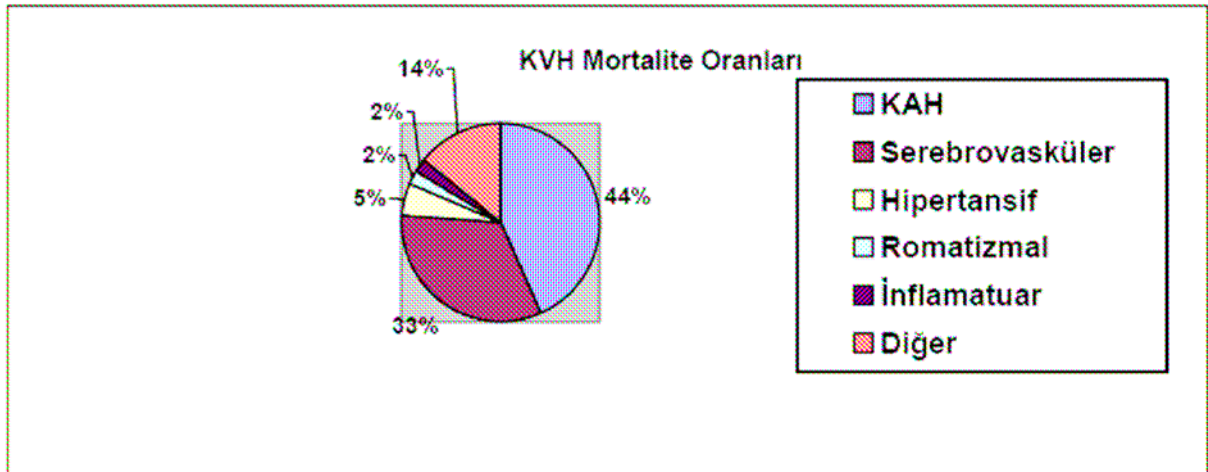
görüldüğü üzere ülkelerin kalp ve damar hastalık mortalite oranları arasında anlamlı bir değişkenlik vardır (14).

**Tablo 1. Değişik ülkelerdeki kalp ve damar hastalıklarına bağlı mortalite durumu**

KDH	Afrika	Amerika	Avrupa	G.Doğu Asya	Batı Pasifik	Doğu Akdeniz	Tüm Dünya	Türkiye
<b>MORTALİTE (x 1000)</b>								
KAH	333	967	2423	1972	963	523	7181	
Serebrovasküler	307	454	1479	1071	1926	218	5454	
HT	54	130	174	138	285	92	874	
Romatizmal	29	111	34	132	108	24	338	
İnflamatuar	34	66	87	78	81	29	375	
Diğer	227	352	845	407	380	152	2363	
Tüm KDH	985	1980	5042	3797	3745	1037	16585	

KAH: Koroner arter hastalığı  
HT: Hipertansiyon  
KDH: Kalp ve damar hastalıkları

**Şekil 1. Kalp damar hastalıkları mortalite oranları**



## DSÖ 2004 EN SIK ÖLÜM SEBEPLERİ (15)

### • DÜŞÜK GELİRLİ ÜLKELERDE

1-ASYE(Alt solunum yolu enfeksiyonu)	%11,2
2-KAH(Koroner arter hastalığı)	%9,4
3-İshal	%6,6
4-HIV	% 5,7
5-İnme ve diğer SVH	%5,6

### • ORTA GELİRLİ ÜLKELERDE

1-İnme ve diğer SVH	%14,2
2-KAH (Koroner arter hastalığı)	%13,9
3-KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)	%7,4

### • YÜKSEK GELİRLİ ÜLKELERDE

1-KAH (Koroner arter hastalığı)	%16,3
2-İnme ve diğer SVH	%9,3
3-Trakea, bronş, akciğer karsinomu	%5,9

### • TÜM DÜNYADA

1-KAH (Koroner arter hastalığı)	%12.2
2- İnme ve diğer SVH	%9.7
3-ASYE(Alt solunum yolu enfeksiyonu)	%7.1

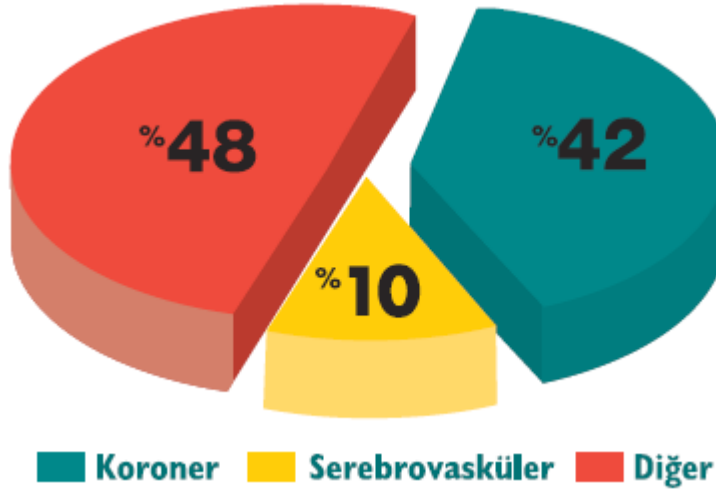
Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının verilerine göre 1990'da kalp hastalığı prevalansı Türkiye genelinde erişkinlerde % 6.7 bulundu (erkeklerde % 6.2, kadınlarda %7.3). Ülkemizde erişkinlerde kalp hastalığı Karadeniz ve Marmara bölgelerinde en yüksek oranlarda, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde en düşük oranlarda saptanmıştır. Kalp hastalığı türlerine göre dağılıma bakıldığında; koroner kalp hastalığı prevalansı % 3.8, hipertansif kalp hastalığı prevalansı % 2.2, romatizmal kalp hastalığı prevalansı % 0.5 ve diğer tüm kalp hastalıklarının prevalansı % 0.3 bulunmuştur. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının yaş gruplarına göre dağılımı; 49 yaş veya daha gençlerde %2.3 iken, 50–59 yaş grubunda %13.3, 60–69 yaş gurubunda %21.6, 70 yaş ve üzerinde %20 bulunmuştur. 2008 taramasında koroner kalp hastalığı prevalansı 45–54 yaş grubunda %6 dolayında, 55–64 yaş grubunda %17, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 düzeyinde bulunmuştur (16).

TEKHARF çalışmasının verilerine göre 2008 yılı itibariyle Türkiye'de 3.1 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 390 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların derhal fatal seyreden 90 bini çıkarılınca, 300 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 3.1 milyon koroner hastadan yaklaşık 90 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece, toplam koroner hastası halen yılda 200 bin kadar artmaktadır. TEKHARF çalışmasında erişkinlerde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5.1, kadınlarda binde 3.4 olarak bulunmuştur. Her 12 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında koroner kalp hastalığı ölümü % 40'lik bir pay ile başı çekmiş, onu % 22'lük oranda kanser ve % 10'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlemiştir (16).

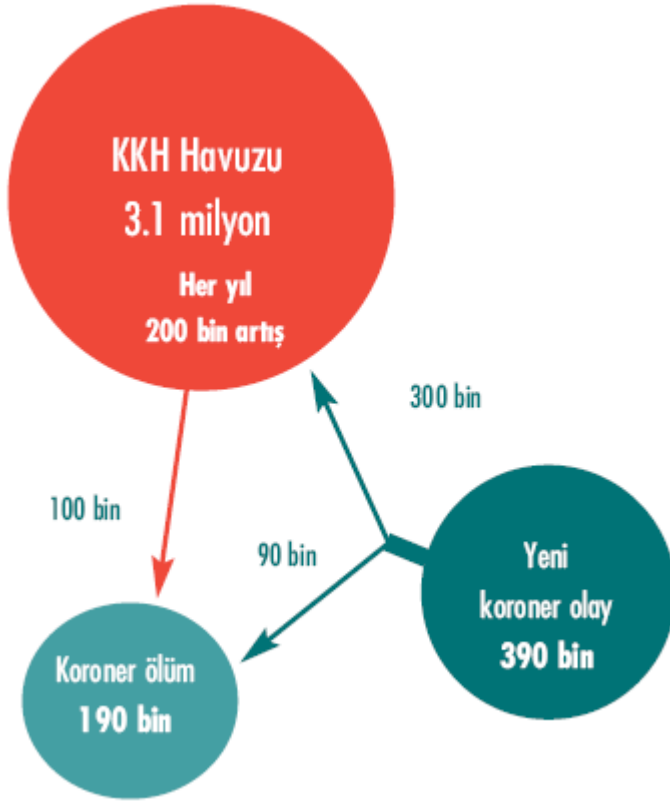
Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığından yıllık mortalitenin 45–74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Halbuki TEKHARF çalışması ülkemizde aynı yaş kesiminde koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerimizde binde 7.6, kadınlarımızda binde 3.8 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya'dan sonra ikinci sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız. Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir (16).

**Şekil 2. TEKHARF'te ölüm sebebi dağılımı (1990–2008. n:568).**



**Şekil 3. Türk yetişkinlerinde koroner kalp hasta sayısı, yıllık koroner olay ve koroner kökenli ölüm sayıları (TEKHARF 2008).**



#### **4.3. ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz orta ve büyük boy musküler arterleri etkileyen, erken yaşlarda başlayan, kronik, inflamatuvar, sistemik ve ilerleyici bir hastalıktır (17). Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöriyel, morbit ve mortal, tüm arteriyel yapıları tutabilen bir hastalıktır (18). Ateroskleroz koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı ve anevrizmaların altında yatan ana sebeptir (19). Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (20).

Ateroskleroz aort, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), arteria thoracica interna gibi bazı arterler ateroskleroza dirençlidir. Söz konusu direnç farklılığının sebebi bilinmemektedir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da, yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır. Aterosklerotik lezyonlar genelde arterlerin dallanma noktalarında, kan akımının yönlendirildiği bölgelerde meydana gelmektedir (21).

Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışına eğilimi artırmasına karşın, ateroskleroz özellikle dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin aterosklerozu miyokard infarktüsüne ve anjina pektorisine neden olmaktadır. Santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozu sıklıkla inmelere ve geçici serebral iskemiye yol açmaktadır. Periferik dolaşımdaki ateroskleroz intermittant kladikasyoya, gangrene ve extremiteler beslenmesinde tehlikeye neden olmaktadır. Splenik dolaşımın etkilenmesi sonucu mezenterik iskemi ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz böbrekleri ya doğrudan (renal arter stenozu) ya da sık olarak ateroembolik hastalığın bir parçası olarak etkilemektedir. Aterosklerozun tüm bulguları darlıktan tıkalı hastalığa uzanan bir sonuç değildir. Aortada bu hastalığın bulguları olarak ektazi ve anevrizma gelişimi sık görülen örneklerdir (22). Ateroskleroz genellikle uzun sessiz dönem sonrası klinik bulgu vermeye başlamaktadır. Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler (13,20)

### 4.3.1. NORMAL ARTER YAPISI

Normal bir arter intima, media, adventisya olmak üzere 3 tabaka içerir.

**1-İntima:** Kan ile temas eden tek tabaka endotel hücreleri ve düz kas hücreleri arasına giren ekstrasellüler matriks içerir. Endotel hücrelerinin damar permeabilitesini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama, vazoaktif maddelerin, growth faktörlerin ve konnektif dokunun yapımı gibi fonksiyonları vardır. Endotel hücre yüzeyinde LDL, growth faktörler ve birçok farmakolojik ajanlar gibi farklı molekül yapılarına ait reseptörler vardır. Ayrıca endotel LDL'yi okside ederek modifiye LDL'ye dönüştürme potansiyeline sahiptir. Endotelden geçen bu molekül (modifiye LDL) makrofajların yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla hücre içine alınır ve köpük hücreleri oluşur. Bu olay aterogeneze önemlidir (23).

**2-Media tabakası** arterin musküler duvarı olup internal ve eksternal elastik lamina ile çevrelenmiştir. Bu laminalar değişik madde ve hücrelerin her iki yönde geçişine imkan sağlayan büyüklükte çok sayıda açıklığa sahip elastik lif tabakalarından oluşurlar. Musküler arterlerin mediasında birbirine tutunmuş düz kas hücrelerinin oluşturduğu spiral tarzda tabakalar yer alır. Elastik arterler ise çok sayıda düz kas hücre lamellerine sahiptir. Bu lamellerin her biri küçük musküler arter veya arteriyollerin mediasına eşdeğerdir. Her bir lamel iç ve dış yüzeylerinde elastik lamina ile çevrelenmiştir.

**3-Adventisya** kollajen ve elastik lif demetleri ile fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi ihtiva eden yoğun kollajen yapıya sahiptir. Vasküler bir dokudur, çok sayıda sinir lifi de içerir. Ayrıca vasa vasorumları da içermektedir (23) .

### 4.3.2 ATEROGENEZ HİPOTEZLERİ

Aterosklerozun patogenezi için pek çok hipotez öne sürülmüştür. Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotez hasara karşı cevap hipotezidir (13).

### **1-Hasara Cevap Hipotezi**

Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin köşe noktasıdır. Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Endotel disfonksiyonu tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur (13).

### **2-Monoklonal Hipotez**

Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücrelidir. Virüsler, kimyasal ajanlar ve diğer mitojenlerin etkisi ile gelişen hücre transformasyonundan oluşan benign neoplaziler aterosklerotik lezyonu oluşturmaktadırlar (24).

### **3-Lipid Hipotezi**

Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olabilir. Endotelial plazma membranında kolesterol/ fosfolipid oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artar. Daha visköz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, retraksiyonlarına neden olur. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit-endotel adezyonunda da değişikliğe yol açabilir. Monositler kan dolaşımından hasara uğrayan endotelin olduğu bölgelerde toplanır. LDL'yi alıp makrofaj morfolojisini alacağı subintimal bölgeye endoteli geçerek girerler. Modifiye olmamış LDL, makrofajlar tarafından ya çok yavaş alınır, ya da alınmazlar. Köpük hücre oluşumunu aktive etmeden önce bazı modifikasyonlara uğramalıdır. Yakın zamanda ilgiyi çeken modifikasyon, oksidasyondur.

Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL aterogenez oluşumuna katkıda bulunur. Hayvanlarda yağ içeriği çok yüksek diyetler vererek ya da lipid metabolizmasında genetik bozukluk olan hayvanlar kullanılarak insandaki aterosklerozun tüm bileşenleri yeniden oluşturulabilmiştir. Bu bulgu ile birlikte insanlarda yüksek lipid düzeylerinin aterosklerozun majör risk faktörü olduğunu gösteren çok güçlü epidemiyolojik kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın lipid birikiminin arter duvarında yol açtığı harabiyete karşı bir yanıt olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (13,24,25).

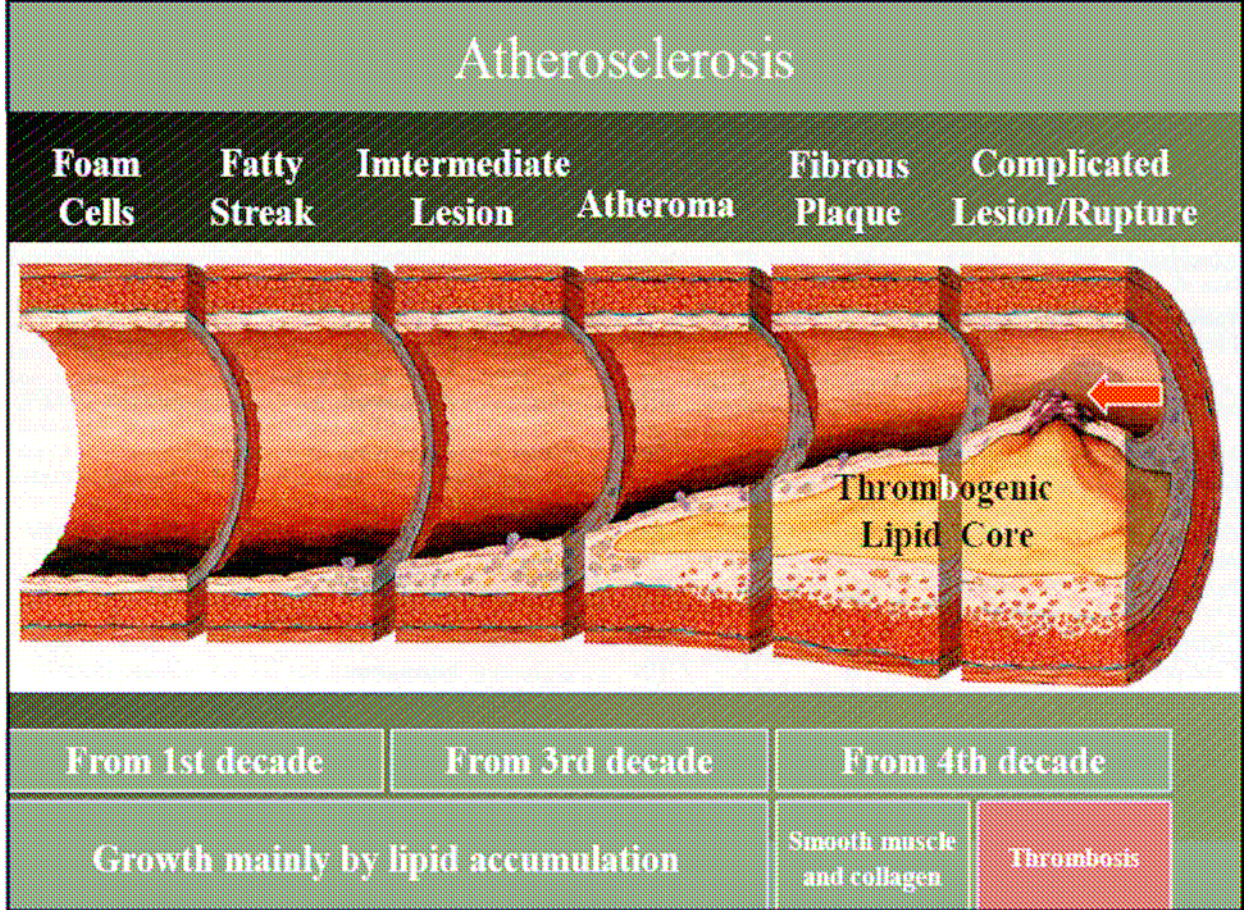
### **4.3.3. ATEROGENEZ GELİŞİMİ**

Ateromatöz plakların oluşumunda kronik inflamasyondakine benzer bir dizi kompleks hücresel olay yer alır. Aterogenez arter endotelinin zedelenmesi ile başlar (13). Endotel damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir, endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar. Normalde sağlıklı endotel kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak bütün risk faktörleri oksidatif stres, mekanik, hemodinamik veya şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozar (26,27). Farklı biçimlerde oluşan endotel hasarından sonra, monositler endotel hücrelerinin arasından kemotaktik yolla subendotelyal bölgeye migrasyon gösterirler, burada scavenger (çöpçü) hücreler olan makrofajlara değişim gösterirler. Makrofajlar çöpçü reseptörleri ile modifiye ve okside LDL'yi alırlar. Lipidlerin makrofajlar tarafından alınması ile köpük hücreleri oluşur. Eğer hasar endotelyal soyulma şeklinde ise trombositler de endotele tutunurlar. Lezyonun gelişiminin erken döneminde bir kısmı media kökenli düz kas hücreleri intimaya göç ederler ve orada birikirler, çoğalırlar ve bazıları lipidleri alarak köpüksü hücrelere dönüşürler. Hiperkolesterolemi devam ettiği sürece monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin subendotelyal göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi sürer ve en sonunda makroskobik

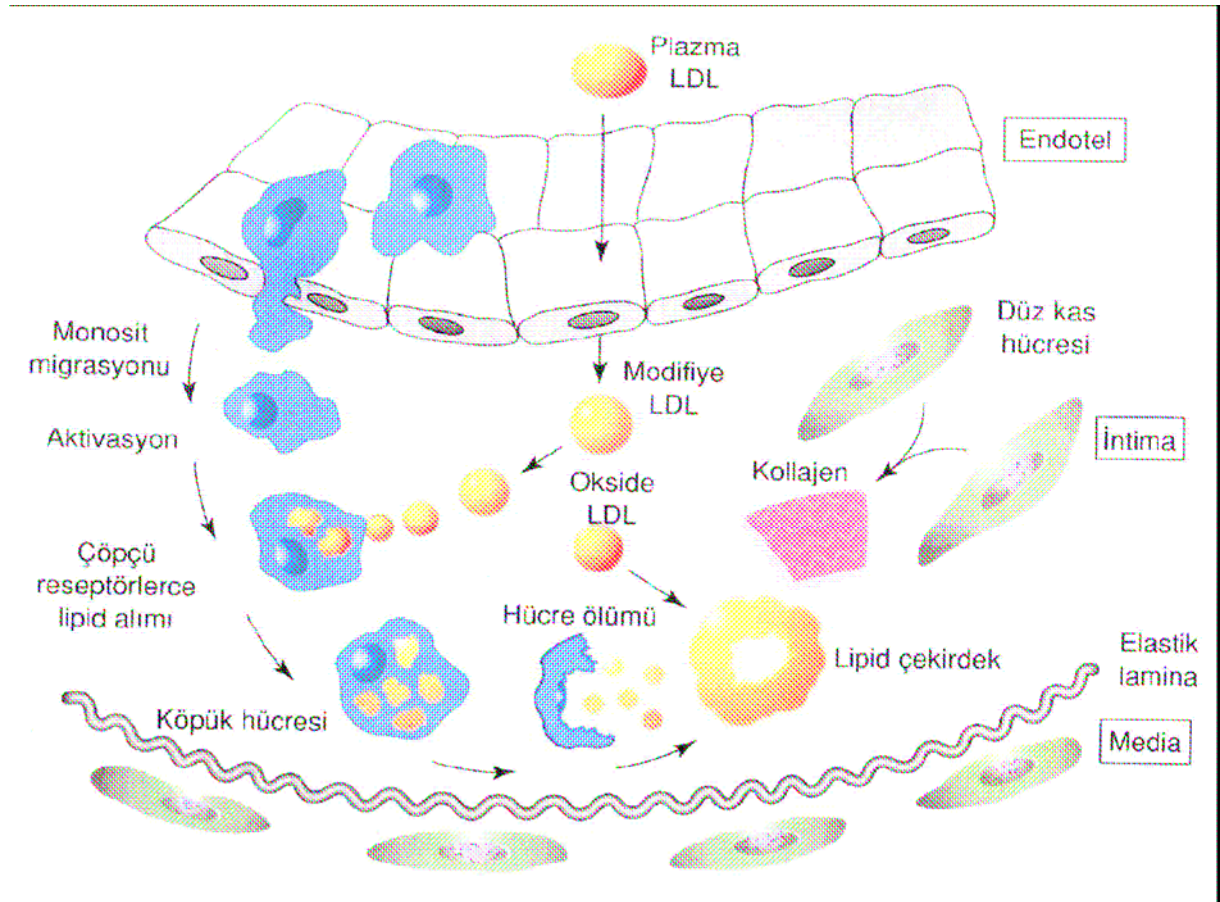
olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde olan intimada köpüksü hücre agregatları ile sonuçlanır. Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler ile adezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir. Sonuçta aterosklerotik plak oluşumunun yanısıra gelişen intimal hiperplazi de damar lümenini daraltmakta ve tıkamaktadır (13). Normalde düz kas hücreleri kontraktıl özellik taşır. Halbuki aterosklerozda düz kas hücreleri sentezleyici özelliğe sahiptir. Aterosklerozda arteriyel düz kas hücreleri kollajen, elastin ve glikoproteinleri sentezleyebilirler. Kolesterolde zengin hale gelip büyüyen erken lezyona mediadan intimaya düz kas hücre migrasyonu başlar, sonuçta hücre proliferasyonu olur, kollajen, elastin ve mukopolisakkarit salgılanması artar; bu arada platelet-derived growth factor (PDGF) bağ dokusu proliferasyonunun tetiğini çekmektedir. Subendotelyal lipid depolanması ile lezyon giderek büyür ve arter lümenini kısmen tıkamaya başlar (fibröz plak gelişimi). Bu aşamada klinik olayları başlatacak plak rüptürü henüz yoktur (28,29). Düz kas hücrelerinin çoğalmasına bazı büyüme faktörleri karışmaktadır ki en önemlileri endotel hasarı olan odağa tutunan trombositlerden salınan fakat yanı sıra makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından da yapılan PDGF'dir. Diğer aday mitojenler ise fibroblast growth factor (FGF) ve transforming growth factor alpha (TGF- $\alpha$ )'dır. Farklı büyüme inhibitörleri düz kas proliferasyonunu denetler. Bunlar endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde mevcut heparin benzeri moleküller ya da endotel hücreleri veya makrofajlardan köken alan transforming growth factor beta'dan (TGF-beta) oluşur. Gelişmekte olan aterosklerotik hücre adezyonu, lokomasyonu ve replikasyonunda rol alabilen çeşitli sitokinleri eksprese eden ya da oluşumuna katkıda bulunan aktive T hücreleri, monosit-makrofajları, endotelyal hücreleri ve düz kas hücreleri ile kronik inflamatuvar reaksiyona benzer (13). Tipik bir aterosklerotik dört değişikliğe uğrayabilir ve sonuçta komplike plaklar denilen durumlara yol açarlar. Bu

değişiklikler; odaksal veya masif kalsifikasyon, luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü, fissürleşmiş veya ülser lezyonların üzerine trombus gelişmesi, plak içine kanamadır (13)

Şekil 4. Temel ateroskleroz süreci.



**Şekil 5. Ateroskleroz gelişim şeması**

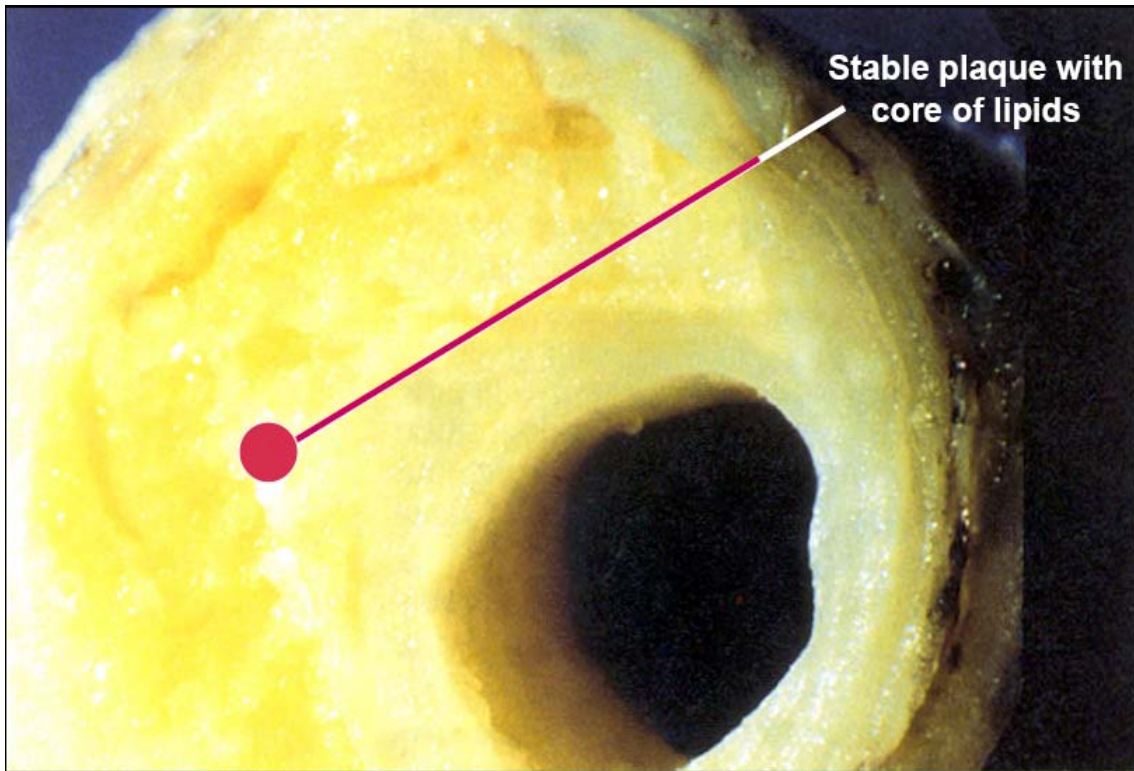


**Şekil 5. Ateroskleroz gelişimi.** Plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar.

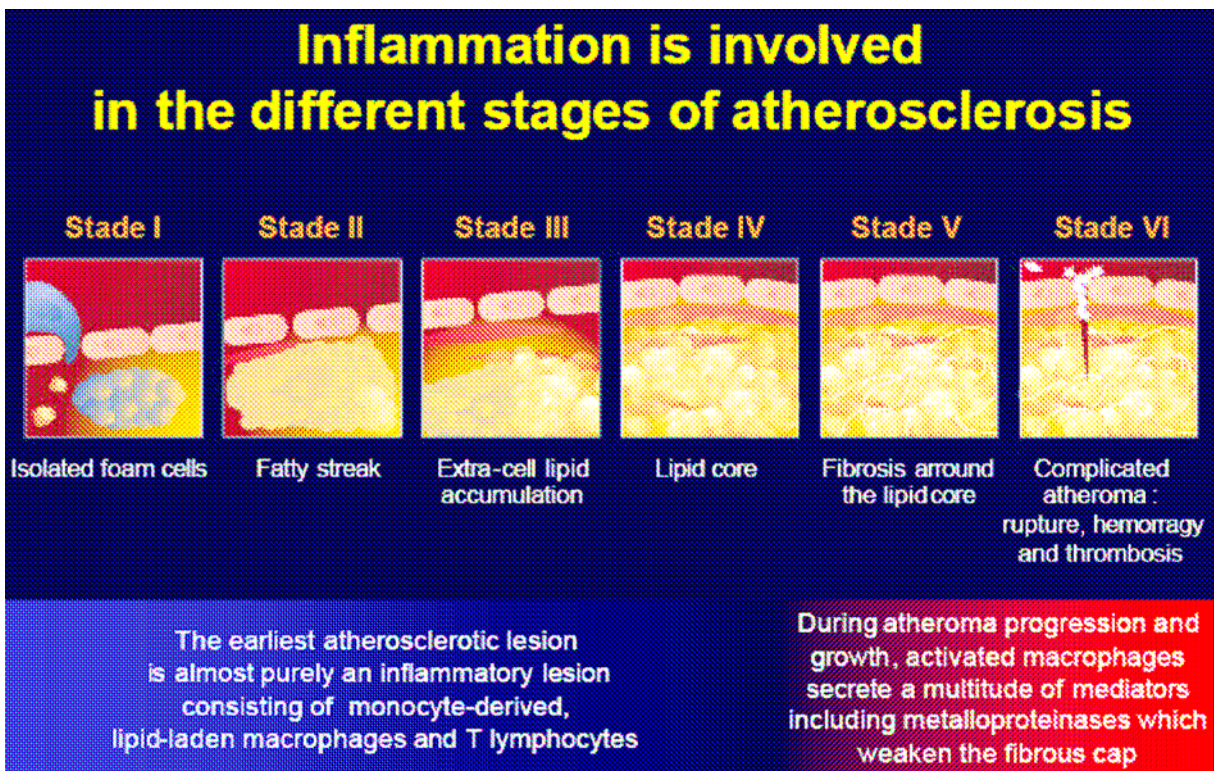
#### 4.3.4. ATEROSKLEROZ MORFOLOJİSİ

Ateromatöz plak aterosklerozun belirleyici lezyonudur. Lipidden zengin, daha sık olarak yağlı-fibröz bir lezyon şeklindedir ve bazen hemen tamamen hücreden zengin, solid ve fibrotik yapıdadır. Plakların en büyük çapı birkaç santimetreye ulaşır ve lipid içeriklerine göre parlak sarıdan griye değişen renkte, çevre intimal yüzeyden birkaç milimetre kabarık, intimal lezyonlardır (13)

Şekil 6. Ateromatöz plak



Şekil 7. Ateroskleroz evreleri



Aterosklerozda klinik, plak içeriğine bağlıdır. Plak ne kadar lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı (kapsülü) ince ise rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimli demektir (30).

#### **4.4. ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ**

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (Adult Treatment Panel III=ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (31).

##### **Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)**

**1. Lipid risk faktörleri** (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol yüksekliği, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

**2. Nonlipid risk faktörleri**

**A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

**B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

### **Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)**

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  )
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon ( Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı )
5. Düşük HDL kolesterol ( HDL  $< 40$  mg/dl )
6. Yüksek LDL kolesterol ( LDL  $\geq 130$  mg/dl )

\*HDL  $> 60$  mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

\*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

**Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri aşağıda yer almaktadır (32).**

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, LDL-kolesterol  $\geq 130$  mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri ( $< 40$  mg/dl)
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

#### **4.4.1. SİGARA**

Halen koroner arter hastalığı için düzeltilebilen en önemli risk faktörüdür. Her iki cinsiyette, gençlerde, yaşlılarda sigaraya başlama yaşı ve içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Sigarayla ilişkili ölümlerin % 35-40'ını iskemik kalp hastalıkları oluşturmaktadır (33). Sigara içmeyen insanların pasif olarak sigara, puro, pipo dumanına maruz kalması endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır (34). Son 50 yıldır yapılan çalışmaların sonucuna göre, günde 20 ve daha fazla sigara içen insanlarda içmeyenlere göre koroner arter hastalığının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. Sigara kullanımı aynı zamanda ani ölüm, aortik anevrizma oluşumu, periferik damar hastalığı, iskemik ve hemorajik inme riskini artırmaktadır (4). Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur. Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (35). Sigara kullanan hastalarda KDH komplikasyonları daha genç yaşlarda görülür. Sigaranın bırakılması kişileri primer korumada en önemli girişim ve hedef olmalıdır. Sigarayı bırakan bireylerde, bırakmayanlara göre kalp ve damar hastalığına bağlı mortalite % 36 oranında azalır (4).

#### **4.4.2. HİPERTANSİYON**

Hipertansiyon total kalp ve damar mortalitesini ve iskemik inmeyi artırır (4). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (36). Framingham

çalışmasında, prehipertansiyon düzeyindeki kan basıncı değışikliklerinin bile KDH riskini iki kat artırdığı gösterilmiştir (4). Hipertansiyonu olan ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner by-pass operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır. Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluştundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel katılığın (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, koroner kalp hastalığını düşündüren bir faktör olarak önem kazanmaktadır (37). Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi, obezite ile sıklıkla birlikte ve izole olarak popülasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (38). Kan basıncı düzeylerindeki 4–5 mmHg gibi minimal azalmalar bile inme, vasküler mortalite, KKY ve total KAH oranlarında klinik olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır. Sistolik kan basıncının 20 mmHg ve diyastolik kan basıncının 11 mmHg düşürülmesi inme riskinde % 63 ve KAH riskinde % 46 azalma sağlar (4).

#### **4.4.3. DİSLİPİDEMI**

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Birçok çalışma LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (19). Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü normal değerlere indirmeyi primer hedef olarak belirlemiştir (31). Diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına yüksek LDL seviyelerinin aterojenik

olduğunu saptanmıştır. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur. Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır (39,40). Okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulur ve bunun sonucunda nitrik oksid üretimi azalır. Farklı popülasyonlarda koroner kalp hastalığı riski serum total kolesterol seviyeleri ile pozitif ile ilişkilidir, total kolesterol seviyeleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir. Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (41). Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ile yapılan çalışmalar LDL düşürülmesi ile majör koroner olaylarda ve total mortalitede belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (42,43). Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır (44). LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır (31). Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL kolesterol seviyelerini düşürerek koroner kalp hastalığı riskini azaltır (45). Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri esas olarak 3 temel yaklaşımdan oluşur. Bunlar sature yağlar ve kolesterol alımının azaltılması, fizik aktivitenin artırılması ve kilonun kontrolüdür (31).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (46). Koroner kalp hastalığı için düşük (<40mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (31).

Çalışmalar koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin birlikte etkisini hesaba katmanın önemini ve koroner arter hastalığı riskinin önceden

kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir. TEKHARF çalışması, total kolesterol / HDL kolesterol oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipid öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir (16).

Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (47).

Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterosjenik dislipidemi olarak tanımlanır. Aterosjenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinde önemlidir.

**Tablo 2. Normal ve patolojik lipit değerleri (31)**

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

#### 4.4.4. DİABETES MELLİTUS (DM)

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir (31). Diyabetli hastaların kardiyovasküler atak geçirme riski diyabetik olmayanlara göre 5 kat fazla olup, bu hastalarda ölümlerin yaklaşık 3/4'ü koroner arter hastalığı sonucunda olmaktadır. Diyabetik hastaların majör arterlerinde ve mikro vasküler dolaşımında ateroskleroz gelişimi artmıştır (47). Diyabetin sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında artırdığı prospektif olarak gösterilmiştir (48).

##### **Diabetes Mellitus tanısında ADA Kriterleri**

1. Diyabet semptomlarının (poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile birlikte açıklanamayan kilo kaybı) yanı sıra rastgele plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde olması
2. Açlık plazma glukozunun 126 mg/dl üzerinde olması
3. Oral glukoz tolerans testi esnasında 2. saat kan şekeri değerinin 200 mg/dl veya üzerinde bulunması (49).

Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı ADA tarafından DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp (a)(lipoprotein a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir. Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi

kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseridleri kapsamına almaktadır (50). Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair kanıt yoktur (51). Diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü ise koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır (31). Aynı şekilde diyabetik olgularda vasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir. Bu olgularda hipertansiyon erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır (52).

#### **4.4.5. OBEZİTE**

Obezite prevalansı bütün dünyada giderek artan, birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (53). Obezite tanısında beden kitle indeksi (BKİ) kullanılmaktadır. BKİ 25.0 ile 29.9 arasında ise fazla kilolu,  $\geq 30$  ise obez olarak tanımlanır (54). Abdominal obezite kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir, artmış göreceli risk erkeklerde  $\geq 102$  cm ve kadınlarda  $\geq 88$  cm bel çevresi ile belirtilir (55).

Obezite insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 DM, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, artmış protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir (56). İnsüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuvar hiperinsülineminin koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu durum insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır. NCEP ATP III raporunda metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki kriterler verilmiştir (31).

## 2005 NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

1-Abdominal obezite (bel çevresi)

Erkek  $\geq 102$  cm

Kadın  $\geq 88$ cm

2-Trigliserid  $\geq 150$  mg/dL

3-HDL

Erkek  $< 40$  mg/dL

Kadın  $< 50$  mg/dL

4-Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg

5-Açlık plazma glikozu  $\geq 100$  mg/dL

Metabolik Sendrom tanısı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü birliktelik gösterir. Multivaryant analizlerde, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi risk faktörleri kontrol edildikten sonra obezitenin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, obezitenin pek çok kötü etkisinin çeşitli metabolik risk faktörleri üzerinden oluştuğuna işaret eder (57). Bütün obez kişilerde koroner risk aynı değildir. Abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve koroner arter hastalığı için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir (58). Çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (59). Kilo kaybı insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c (Hemoglobin A1c) seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseridleri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltir (16).

#### **4.4.6. SEDANTER YAŞAM**

Sedanter yaşam kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin ortaya çıkmasında önemli bir sebeptir. Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz yağlanmayı engelleyerek, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler inflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstererek kalbi korur. Egzersiz ayrıca endotel disfonksiyonunu iyileştirir, insulin duyarlılığı ve endojen fibrinolizi artırır. Bir meta-analizde düzenli egzersizin hipertansif hastalarda ortalama 5 mmHg'lık sistolik kan basıncı düşüşü sağladığı, HDL düzeylerinde artış ve trigliserid düzeylerinde azalma oluşturduğu, diyabetik hastalarda glisemik kontrolü kolaylaştırdığı, C-Reaktif Protein düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalarda bedensel aktivite dereceleri ile kalp ve damar mortalite ve morbidite oranlarının azalması arasında güçlü bir ilişki bulunmuş. Haftada 5 kere, 30'ar dakikalık egzersizin kalp ve damar olaylarını anlamlı oranda azalttığı bildirilmiştir (60,61).

#### **4.4.7. PSİKOSOSYAL STRES – DEPRESYON**

Psikososyal stres ve depresyon kalp ve damar hastalığı riskini artırır. Son çalışmalarda, psikososyal stres ile trombosit ve endotel disfonksiyonu, metabolik sendrom ve ventrikül aritmileri arasında bağlantılar bulunmuştur. Akut streslerin koroner olay gelişiminde önemli bir faktör olduğu uzun zamandan bu yana bilinmektedir. Son zamanlarda iş hayatına bağlı stresin de Mİ ve inme riskini yaklaşık 2 kat artırdığı bulunmuştur. Yapılan bir meta analizde, klinik depresyon ve depresif duygu durumu tanısıyla izlenen hastalarda takipler sırasında koroner arter hastalığı gelişim riskinin arttığı gözlenmiştir. Depresyon aynı zamanda hipertansiyon, sigara kullanımı ve bedensel inaktivite ile yakın ilişki içindedir (62).

#### 4.4.8. YENİ RİSK FAKTÖRLERİ

**C-Reaktif protein (CRP):** İnflamasyon, aterotrombozun bütün evrelerinde etkin olan bir süreçtir. İnflamasyonun basit bir belirteci olan ve bir akut evre reaktanı olan CRP yüksekliği artık bir kalp ve damar risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı birçok epidemiyolojik çalışmada CRP'nin yüksek duyarlılıkları olarak ölçüldüğü takdirde (hsCRP) sağlıklı bireylerde bile Mİ, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ölçümlerde 3 mg/L'den daha yüksek hsCRP düzeyi olan hastalar kalp ve damar yönden yüksek riskli kabul edilmektedir. Yeni bulunan kalp ve damar hastalık risk faktörleri içerisinde prediktif değeri en yüksek olan belirteç "hsCRP"dir (63,64).

**Fibrinojen:** Fibrinojen, CRP gibi bir akut evre reaktanıdır. Birçok çalışmada, fibrinojen düzeylerinin ileride olabilecek kalp ve damar olayları ile sıkı bağlantısı olduğunu görülmüştür.

**Lipoprotein (a):** Birçok retrospektif ve kesitsel çalışmada Lp (a) düzeyleri ile kalp ve damar olayları arasında bir ilişki bulunmuştur. Ancak öteki risk faktörleri ile birlikte olduğunda daha fazla anlam kazanır (65,66).

#### 4.5. KORONER ARTER HASTALIĞINDAN KORUNMA

Türk kardiyoloji derneğinin hazırladığı koroner kalp hastalığından korunma ve tedaviye ilişkin ulusal kılavuzda koroner kalp hastalığından korunmada aşağıda belirtilen noktaların önemi vurgulanmıştır.

**1-**Halen toplumumuzda çok yaygın olan sigara kullanımının yoğun halk eğitimi ve caydırıcı politikalarla azaltılması, hem önemli bir risk faktörünü ortadan kaldırmak, hem de HDL-kolesterol düzeyini yükseltmek açısından önem taşır.

2-Toplumda, çocukluktan başlayarak sağlıklı bir diyetin uygulanması ve daha az hayvansal yağ, daha az et (kırmızı) ve daha fazla sebze-meyve içeren bir beslenme alışkanlığının kazanılması, lipid profilini olumlu yönde etkileyecektir. Diyet düzenlenirken, kalori fazlalığından daima kaçınılmalıdır.

3-Her yaşta fizik aktivitenin artırılması ve spor yapılmasının desteklenmesi, ideal kiloya ulaşma ve HDL- kolesterol seviyesini yükseltme açısından önemlidir.

4-Halk eğitimi ve kişilerin kendi lipid ve kan basıncı değerlerini bilmeleri ve belirli aralıklarla kontrol ettirmeleri, ileri yaşlardaki hiperlipidemi ve hipertansiyonun kontrolüne olanak sağlayacaktır.

5-Toplumda yüksek risk altında bulunan kişilerin saptanması ve bunların yoğun bir şekilde tedavisi koroner kalp hastalığı sıklığının azalmasını sağlayacaktır (67).

## **4.6. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

### **4.6.1. FRAMİNGHAM RİSK SKORU**

Risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu faktörlerin KDH gelişimindeki katkı paylarının bilinmesi orta vadedeki (10 yıl) KDH gelişim riskinin tahmin edilmesini mümkün hale getirmiştir. Bu konuyu ilk gündeme getiren Framingham grubu olmuştur. Bu grup onlarca yıl takip ettikleri topluluğun verilerinden yola çıkarak sağlıklı bireylerin 10 yıllık koroner arter hastalığı riskini (fatal-nonfatal miyokard infarktüsü, stabil-anstabil angina pektoris) öngörebilen bir risk cetveli oluşturmuştur. Araştırmacılar hazırladıkları risk hesap cetveliyle 10 yıllık koroner arter hastalığı riskini gerçeğe çok yakın oranda tahmin edebildiklerini bildirmişlerdir. Kadınlar ve erkekler için ayrı ayrı hazırlanan bu cetvelde yer alan risk faktörleri total kolesterol, sigara, HDL-kolesterol ve sistolik kan basıncıdır. Kadın ve erkekte farklı tabloların kullanılmasının nedeni her risk faktörünün iki cinsiyette farklı derecede etki gösterebilmesidir. Örneğin sigaranın etkisi erkeklerde daha belirginken, diyabetin getirdiği

risk kadınlarda daha yüksektir. Yapılan değerlendirmelerin Framingham'da kullanılan parametrelerin yeryüzünde gerçekleşen her 100 miyokard infarktüsünün 80–90 tanesini izah edebileceği şeklinde sonuç verdiği görülmüştür. Framingham risk cetvelinin uygulanma amacı yüksek risk altındaki bireylerin tespit edilebilmesidir. Bu kişilere uygulanacak uygun tedavi yaklaşımıyla gelecekteki kardiyovasküler olayların önlenmesi veya sayıca azalması mümkündür. Elde sınırlı mali kaynağın bulunduğu düşünülürse bu kaynağın en riskli grup için harcanması maliyet etkinlik açısından da en akılcı yöntem olacaktır (68).

**Tablo 3. Framingham risk hesap cetveli**

Erkekler için						Kadınlar için					
Yaş	Puan					Yaş	Puan				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				
Puan						Puan					
Total kolesterol (mg/dl)	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79	Total kolesterol (mg/dl)	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
<160	0	0	0	0	0	<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2
Puan						Puan					
Sigara durumu	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79	Sigara durumu	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
Sigara içmiyorsa	0	0	0	0	0	Sigara içmiyorsa	0	0	0	0	0
Sigara içiyorsa	8	5	3	1	1	Sigara içiyorsa	9	7	4	2	1
Puan						Puan					
HDL kolesterol (mg/dl)	Puan					HDL kolesterol (mg/dl)	Puan				
≥60	-1					≥60	-1				
50-59	0					50-59	0				
40-49	1					40-49	1				
<40	2					<40	2				
Puan						Puan					
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Tedavi almıyorsa		Tedavi alıyorsa			Sistolik kan basıncı (mmHg)	Tedavi almıyorsa		Tedavi alıyorsa		
<120	0		0			<120	0		0		
120-129	0		1			120-129	1		3		
130-139	1		2			130-139	2		4		
140-159	1		2			140-159	3		5		
≥160	2		3			≥160	4		6		
Puan						Puan					
Toplam puan	10 yıllık risk (%)					Toplam puan	10 yıllık risk (%)				
<0	<1					<9	<1				
0	1					9	1				
1	1					10	1				
2	1					11	1				
3	1					12	1				
4	1					13	2				
5	2					14	2				
6	2					15	3				
7	3					16	4				
8	4					17	5				
9	5					18	6				
10	6					19	8				
11	8					20	11				
12	10					21	14				
13	12					22	17				
14	16					23	22				
15	20					24	27				
16	25					≥25	≥30				
≥17	≥30										

**Framingham risk hesap cetveli:** Öncelikle cinsiyete göre tablo seçilmelidir. Yaş, total kolesterol, sigara, HDL kolesterol ve sistolik kan basıncı ile ilgili bölümlerde yaş grubuna uygun puan seçilerek puanlar toplanmalı ve en son aşamada toplanan puanın karşılık geldiği 10 yıllık koroner olay riski hesaplanmalıdır. Bu tabloda sadece koroner olay riski hesaplanır. <%10 düşük riski, %10–20 orta riski, >%20 yüksek riski gösterir.

#### **4.6.2. ABI (ANKLE BRAKIAL INDEX =AYAK BİLEĞİ KOL İNDEKSİ)**

Hem koroner kalp hastalıklarının, hem de koroner kalp hastalığı oluşma riskinin yüksek olduğu periferik damar hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Özellikle koroner kalp hastalıklarında prognozu etkileyen hastalığın ciddiyetini belirlemede kullanılan invaziv (anjiyografi) ve noninvaziv (Stres testi, Holter) yöntemler donanım gerektiren yöntemlerdir. Oysa periferik damar hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılabileceği gösterilmiş olan ayak bileği kol indeksi (ABI), bacadan (tibiyal arter) ve koldan (brakiyal arter) ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin oranının alınması ile hesaplanan kolay ve ucuz bir yöntemdir.

Hastalar sırtüstü pozisyonda iken 10 dakika dinlendirildikten sonra her iki bacak ve her iki koldan sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülür. Elde edilen her iki bacak sistolik kan basıncı ortalamasının her iki koldan elde edilen sistolik kan basınçları ortalamasına bölünmesiyle ABI (ankle brakial index) hesaplanır (69).

#### **1-Periferik damar hastalıklarında ABI**

Periferik damar hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılabileceği gösterilmiş

**ABI**  $\geq 1.2$  Rijid ve/veya kalsifiye damar yapısı

0.9–1.1 Normal ( veya olası kalsifiye)

$<0.9$  İskemi

$<0.6$  Ciddi iskemi ile ilişkilidir.

0.9'luk bir sınır değeri, anjiyografi ile karşılaştırıldığında %95 sensitif, %100 spesifik olarak belirtilmiştir.

#### **2-Koroner arter hastalığında ABI**

Yapılan çalışmalarda KAH olanlarda olmayanlara göre ABI düşük bulunmuş. KAH'da tutulan damar sayısı arttıkça ABI nin düştüğü saptanmıştır (69). Birçok çalışma ABI düşüklüğünün ilerde gelişebilecek ciddi vasküler olayların habercisi olabileceğini göstermiştir (70).

#### 4.6.3. KAROTİS İNTİMA -MEDİA KALINLIĞI

Koroner arter hastalığına (KAH) bağılı ani ölümlerden sonra yapılan çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, ultrasonografik olarak karotis intima-media kalınlığının (KİMK) ölçümü, aterosklerotik plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve arteriyel lümen çapları, asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır. İntima-media kalınlığı ilk olarak 1986'da Pignoli ve arkadaşları tarafından ölçülmüştür (71). 1990'lı yıllardan itibaren karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri ve büyüklüklerinin kolay görüntülenebilmesi nedeniyle KİMK ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (72).

USG ile her iki karotis arterden farklı seviyelerden intima başlangıcından mediaya kadar olan mesafe ölçülür. Ölçülen intima media kalınlıklarının en yüksek ve ortalama değerleri saptanır. Yapılan çalışmalarda anjiyografik olarak KAH tespit edilen hastalarda en yüksek ve ortalama KİMK (karotis intima-media kalınlığı) değerleri KAH olmayan kişilere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, ayrıca karotis intima-media kalınlığının KAH yaygınlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (73).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Araştırmanın Şekli:

Bu çalışma tanımlayıcı ve kesitsel tipte analitik bir araştırmadır. Çalışmamızın birinci aşamasında 50 yaş ve üzerindeki hastalarda kalp damar hastalıkları risk faktörlerinin yaygınlığının saptanması, ateroskleroz tanısı için fiziksel değerlendirme bulgusu olan ankle-brakial index (ABI) ile Framingham risk skorunu (FRS) belirleyerek koroner ve periferik ateroskleroz yönünden riskli olgular tespit edildi. Çalışmamızın ikinci aşamasında ABI yönünden riskli gruptaki kişilerde karotis arter intima media kalınlıkları (KİMK) ölçüldü. FRS ile ABI ve KİMK arasındaki ilişki araştırılarak bu iki ölçümün kardiyovasküler hastalık risk tahminindeki değerini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca hastaların demografik bazı özellikleri ve risk faktörleri ile ABI ve KİMK arasındaki ilişkiyi araştırdık. Konya Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2009/022 sayılı kararı ile çalışmamıza başladık.

### 5.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Çalışmaya 01.12.2009 – 31.8.2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniğine müracaat eden 50 yaş ve üzerindeki tüm gönüllü bireyler dahil edildi. Bunlar arasında her hangi bir hastalığı olmayan ve kontrol amaçlı başvuran bireylerde vardı.

### 5.3. Araştırmanın Örnekleme

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda ülkemizde periferik arter hastalığı prevalansı %5 bulunmuştur (74). Araştırmamızda evrendeki birey sayısı bilinmediği için çalışmaya alınması gereken denek sayısı  $n = t^2 \cdot p / q$  formülü kullanılarak hesaplanmıştır (75).

$n$  = Çalışmaya alınacak denek sayısı

$t$  = Evrendeki birey sayısı bilinmediği için serbestlik derecesi  $\infty$  olarak alınmıştır.  $\alpha = 0.05$  de  $\infty$  serbestlik derecesinde teorik  $t$  değeri tablodan bakılarak 1.96 bulunmuştur.

$p$  = Ülkemizde periferik arter hastalığı prevalansı %5 kabul edildi.  $p$  değeri = 0.05 alındı.

$q = \text{Periferik arter hastalığı görülme sıklığı} (1-p) 1-0.05 = 0.95$ 'dir.

$d = \text{Olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen } \pm \text{ standart sapma miktarı. } \pm\%3 \text{ sapma istediğimizden } d=0.03$  alınmıştır.

$n = (1.96)^2 (0.05 \times 0.95) / (0.03)^2 = 203$  (Çalışmaya alması planlanan birey sayısı en az 203 olmalıdır.)

Çalışmamıza bu hesap doğrultusunda 50 yaş ve üzerinde 250 birey dahil edildi.

## **5.4. Verilerin Toplanması**

### **5.4.1 Sosyodemografik verilerin anket formuna kaydedilmesi**

Araştırma için gerekli verileri toplama amacı ile ilgili literatür doğrultusunda geliştirilen ABI ve kardiyovasküler risk anket formu kullanılmıştır (Ek 1). Bu formda bireylerin yaşları, cinsiyetleri, medeni durumları, eğitim düzeyleri, meslekleri, kronik bir hastalık olup olmadığı, sigara içme durumları yer alıyordu. Katılımcılara sigara içme durumu soruldu. Günlük en az bir sigara içenler bağımlı olarak değerlendirildi ve bağımlı grubundaki bireylere kaç yıldır ve günde kaç adet sigara içtikleri soruldu ve sonuçlar kaydedildi. Kilo, boy, bel ve kalça çevreleri, dört extremiteden ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları, açlık kan şekeri, lipit profili, ankle brakiyal index, Framingham risk skoru bilgileri de bu forma kaydedildi.

Araştırmaya başlamadan önce Meram Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı. Bireylere çalışma ile ilgili bilgi verilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Alt veya üst extremitte arterlerine cerrahi girişim uygulanmış olanlar, extremitte amputasyonu yapılmış olanlar, herhangi bir sebeple (morbit obezite, periferik damarlarda kalsifikasyon, vaskülit vs.) extremitte tansiyonları ölçülemeyen hastalar, kronik hemodiyaliz hastaları ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler araştırmaya dahil edilmediler.

#### **5.4.2. Antropometrik ölçümler**

Hastaların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kalça oranı) hata oranını azaltmak için aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Boyları ayakkabıları çıkarılarak, ağırlıkları ceket ve üstteki fazla giysiler çıktıktan sonra standart baskül ve boy ölçer yardımı ile ölçüldü. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek beden kitle indeksi (BKİ) = Ağırlık (kg)/Boy<sup>2</sup>(m) formülü ile hesaplandı. BKİ değeri 18.50'nin altında olanlar zayıf, 18.50–24.99 arasında olanlar normal kilolu, 25.0–29.99 arasında olanlar fazla kilolu, 30.0 ve üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi. Hastaların bel (cm) ve kalça (cm) çevreleri ölçüldü. Bel çevresine göre erkeklerde 102cm ve üzeri, kadınlarda 88 cm ve üzeri abdominal obezite olarak kabul edildi (54).

#### **5.4.3. Kan basıncı ölçümü**

Kollardaki kan basıncı OMRON M2 otomatik sfigmomanometre cihazı ile hastalar sırtüstü pozisyonda iken 10 dakika dinlendirildikten sonra ölçüldü. Bacak kan basınçları ayak bileğine (arteria tibialis posterior) uygulanan aynı cihaz ile ölçüldü. JNC VII'ye göre kan basıncı (mmHg) <120/80 normal, 120–139/80–89 prehipertansiyon, 140–159/90–99 Evre-1 HT, 160 ve üzeri/100 ve üzeri Evre-2 HT olarak kabul edildi (56).

#### **5.4.3. Ankle brakiyal indexin hesaplanması**

Elde edilen her iki bacak sistolik kan basıncı ortalamasının her iki koldan elde edilen sistolik kan basınçları ortalamasına bölünmesiyle ABI (ankle brakiyal index) hesaplandı. ABI değeri 1.10 altında olan hastaların bilateral karotis intima-media kalınlıkları(KİMK) Doppler USG ile radyoloji uzmanı tarafından ölçüldü.

#### **5.4.4. Karotis intima-media kalınlığının ölçümü**

Karotis intima-media kalınlığı ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler aynı hekim tarafından ultrasonografi cihazı ile doğrusal prob kullanılarak görüntüledi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi ve elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu görüntülerden özel bir intima-media kalınlığı ölçüm programı ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama KİMK değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Sonuç olarak sağ ve sol ana karotis arterlerin ayrı üç noktasından ölçülen intima-media kalınlıkları kullanılarak her hasta için en yüksek ve ortalama olmak üzere iki farklı KİMK değeri hesaplandı. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK'nın  $>0.90\text{mm}$  olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (76). Bizde çalışmamızda en yüksek ve ortalama KİMK için kestirim değeri  $0.90\text{mm}$  olarak alındı.

#### **5.4.5. Laboratuvar bulguları**

Hastaların 8–10 saat açlık sonrası alınan kanlarında total kolesterol, LDL, Trigliserid, HDL ve açlık kan şekeri ölçüldü. NCEP ATP III kriterlerine göre kan lipit değerleri normal ve patolojik olarak ayrıldı. ADA kriterlerine göre AKŞ $<100$  mg/dl normal, 100–125 arası bozulmuş açlık glukozu,  $\geq 126$  aşikar diyabet olarak kabul edildi (49).

#### **5.4.6. Framingham Risk Skorlarının (1 ve 2) hesaplanması**

Otomatik risk hesaplama cetveline (Şekil 7) yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, diyabet olup olmadığı, sağ kol sistolik/diyastolik kan basıncı, HDL, total kolesterol verileri girilerek Framingham Risk Skoru–1 elde edildi. Aynı verilerde total kolesterol yerine LDL değeri kullanılarak Framingham Risk Skoru–2 elde edildi. Bu skorlar hastaların takip eden 10 yıl

içinde kardiyovasküler hastalık geçirme riskini yüzde olarak ifade etmektedir. FRS  $<10\%$  değeri düşük risk,  $10-19$  arası orta risk,  $\geq 20$  yüksek risk olarak kabul edildi (19).

**Şekil 8. Framingham Risk Skoruna göre 10 yıllık KVH risk hesaplama cetveli**

Risk Factor	Your Answer	Points	Relative Risk
Sex:	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female		
Age:	<input type="text"/> years	<input type="text"/>	
Smoker:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diabetes:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Blood Pressure:	<input type="text"/> / <input type="text"/> mm Hg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Select a Cholesterol	<input type="text"/> mg/dl	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HDL Cholesterol:	<input type="text"/> mg/dl	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="button" value="Calculate"/>			
<b>Total Points:</b> <input type="text"/> = <input type="text"/> % risk of heart disease in 10 years			
<b>Average 10-year risk</b> = <input type="text"/> % (for others in your age group)			
<b>Low 10-year risk</b> = <input type="text"/> % (for others in your age group)			

### 5.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 programı kullanıldı. Frekanslar, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler, odds ratioları hesaplandı. Ortalamaların karşılaştırılmasında Students T test uygulandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Demografik veriler

Çalışmamıza 50 yaş ve üzerinde olan 134'ü kadın (%53.6), 116'sı erkek (%46.4) olmak üzere 250 kişi dahil edildi. Yaş ortalaması  $58 \pm 7.35$  bulundu. Çalışmaya katılanların %16.0'sı okuryazar olmayan, %51.6'sı ilkokul mezunu, %7.6'sı ortaokul mezunu, %14.8'i üniversite mezunu idi. %89.6'sı evli, %4.4'ü bekâr, % 16'sı dul idi. Meslek yönünden incelendiğinde %46.4 ile en çok ev hanımı, ikinci sırada %28 ile emekli sınıfı tespit edildi (Tablo 4). Tanı konmuş herhangi bir hastalığı olanların oranı %72 idi. Bunlar içerisinde DM %17.2, hipertansiyon %14.0, hiperlipidemi %12.4, koroner arter hastalığı %4.4 idi (Tablo 5).

### 6.2. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

#### 6.2.1. Sigara İçiciliği

Sigara içiciliği genelde %26.4, kadınlarda %9.0, erkeklerde %46.9 bulundu (Tablo 4). Sigara içiciliği erkeklerde kadınlardan 8.85 kat daha yüksek bulundu [OR=8.85, %95CI; (4.41-17.76)], (p=0.000). Sigara içenlerde günlük içilen sigara sayısının ortalaması  $21.4 \pm 10.7$  bulundu ve ortalama  $35.6 \pm 9.9$  yıldır içmekte idiler.

**Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	134	53.6
Erkek	116	46.4
<b>Medeni Durum</b>		
Evli	224	89.6
Bekar	11	4.4
Dul	15	6.0
<b>Eğitim Düzeyi</b>		
Okur Yazar Değil	40	16.0
İlköğretim	129	51.6
Orta	19	7.6
Lise	25	10.0
Üniversite	37	14.8
<b>Meslek</b>		
Ev Hanımı	116	46.4
Memur	29	11.6
Emekli	70	28.0
İşçi	20	8.0
İşsiz	1	0.4
Esnaf	14	5.6
<b>Sigara içme durumu</b>		
<b>Kadın</b>		
İçiyor	12	9.0
İçmiyor	122	91.0
<b>Erkek</b>		
İçiyor	54	46.6
İçmiyor	62	52.6

**Tablo 5. Hastaların kendi bilgilerine göre hastalık durumları**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Bilinen bir kronik hastalık</b>		
Var	182	72.0
Yok	68	27.2
<b>Diyabetes Mellitus</b>		
Var	43	17.2
Yok	207	82.8
<b>Hipertansiyon</b>		
Var	35	14.0
Yok	215	86.0
<b>Hiperlipidemi</b>		
Var	31	12.4
Yok	219	87.6
<b>Koroner arter hastalığı</b>		
Var	11	4.4
Yok	239	95.6

### 6.2.2 Obezite

Beden kitle indeksi değerlerine göre obezite oranı erkeklerde %31.0, kadınlarda %64.9 olarak bulundu. Fazla kiloluluk erkeklerde %44.8, kadınlarda %24.6 idi. İdeal kiloda olma oranı ise erkeklerde %23.3, kadınlarda %9.7 olarak bulundu (Tablo 6). Kadın cinsiyette obezite oranı anlamlı derecede yüksek tespit edildi [OR=4.113, %95CI; (2.422-6.987)], p=0.000). Bel çevresine göre belirlenen abdominal obezite erkeklerde(  $\geq 102$  cm) %46.6, kadınlarda(  $\geq 88$  cm) %83.6 olarak saptandı (OR=5.8) (Tablo 6).

**Tablo 6. Beden kitle indeksi ve bel çevresine göre obezite durumu**

	n	%
<b>Erkeklerde BKİ</b>		
<18.5 (zayıf)	1	0.9
18.5–24.9 (normal)	27	23.3
25–29.9 (fazla kilolu)	52	44.8
≥30 (obez)	36	31.0
<b>Kadınlarda BKİ</b>		
<18.5 (zayıf)	1	0.7
18.5–24.9 (normal)	13	9.7
25–29.9 (fazla kilolu)	33	24.6
≥30 (obez)	87	64.9
<b>Erkeklerde Bel Çevresi</b>		
<102 cm (normal)	62	53.4
≥102 cm (obez)	54	46.6
<b>Kadınlarda Bel Çevresi</b>		
<88 cm (normal)	22	16.4
≥88 cm (obez)	112	83.6

### 6.2.3. Hipertansiyon

Yaptığımız ölçümlerde, JNC–7 kriterlerine göre yaptığımız sınıflamada hastaların %12.0'sinde normal kan basıncı, %39.6'sında prehipertansiyon, %38.0'inde Evre–1 HT, %10.4'ünde Evre–2 HT saptandı (Tablo 9). Cinsiyetler arasında kan basınçları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $\chi^2=0.038$ ,  $p=0.845$ ).

### 6.2.4. Diyabet

Tetkiklerimizde tüm bireylerde AKŞ ortalaması  $107.8\pm 34.7$  saptandı (Tablo 8). ADA kriterlerine göre yaptığımız sınıflandırmada hastaların %55.6'sında normal AKŞ, %31.6'sında bozulmuş açlık glukozu, %12.8'inde(kadınlarda %11.2, erkeklerde %14.6) aşikar diyabet tespit edildi (Tablo 9). Cinsiyetler arasında diyabet sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $\chi^2=0.087$ ,  $p=0.768$ ).

### 6.2.5.Hiperlipidemi

Açlık kan lipid düzeyi tetkiklerinde hastaların HDL, LDL, total kolesterol, TG ortalamaları mg/dl olarak sırası ile 39.2, 130.3, 196.8, 139.3 bulundu. NCEP ATP III sınıflamasına göre HDL %54.0 hastada düşük; LDL %48.0, total kolesterol %46.0, TG %18.4 hastada yüksek saptandı (Tablo 7). Kadınlarda HDL anlamlı derecede yüksek [OR=3.192, %95CI; (1.893-5.383)], (p=0.000), LDL anlamlı derecede yüksek [OR=1.541, %95CI; (0.934-2.543)], (p=0.034), total kolesterol anlamlı derecede yüksek [OR=2.032, %95CI; (1.223-3.375)], (p=0.016) tespit edildi. Trigliserid düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 10).

**Tablo 7. Lipid değerleri**

	n	%
<b>LDL (mg/dl)</b>		
<130 (normal)	130	52.0
130–159 (sınırdaki yüksek)	69	27.6
160–189 (yüksek)	39	15.6
≥190 (çok yüksek)	12	4.8
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>		
<150 (normal)	159	63.6
150–199 (sınırdaki yüksek)	45	18.0
≥200 (yüksek)	46	18.4
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>		
<200 (normal)	135	54.0
200–239 (sınırdaki yüksek)	85	34.0
≥240 (yüksek)	30	12.0
<b>HDL (mg/dl)</b>		
<40 (düşük)	135	54.0
≥40 (normal)	115	46.0

**Tablo 8. Tüm katılanların bazı özelliklerinin dağılımı**

	<b>Ortalama</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Standart Deviasyon</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Yaş</b>	58	56	7.35	50	87
<b>Diyabet Yılı</b>	7.08	4.0	5.89	1	22
<b>Sigara/Gün (Adet)</b>	21.4	20	10.75	2	50
<b>Sigara(Yıl)</b>	35.6	36	9.98	15	70
<b>AKŞ (mg/dl)</b>	107.8	98.0	34.78	59	336
<b>HDL (mg/dl)</b>	39.2	38.0	10.94	17	88
<b>LDL (mg/dl)</b>	130.3	128	34.7	36	225
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	196.8	197.0	39.64	83	307
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	139.3	115.0	80.95	21	482
<b>ABI</b>	1.13	1.13	0.12	0.80	1.96
<b>FRS-1</b>	0.151	0.130	0.086	0.03	0.53
<b>FRS-2</b>	0.158	0.140	0.085	0.03	0.56
<b>KİMK(en yüksek)(mm)</b>	0.82	0.80	0.131	0.60	1.20
<b>KİMK(ortalama)(mm)</b>	0.75	0.75	0.107	0.57	1.02

**Tablo 9. Hastalarda kan basıncı, AKŞ, ABI, FRS Değerlerinin Dağılımı**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kan basıncı (mmHg)</b>		
<120/80 (normal)	30	12.0
120–139/80–89 (prehipertansiyon)	99	39.6
140–159/90–99 (Evre-1 HT)	95	38.0
≥160 / ≥100 (Evre-2 HT)	26	10.4
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>		
<100 (normal)	139	55.6
100–125 (Bozulmuş açlık glukozu)	79	31.6
≥126 (Aşikar diyabet)	32	12.8
<b>Ankle-Brachial Index (ABI)</b>		
≤0.95 (artmış risk)	9	3.6
>0.95 (normal risk)	241	96.4
<b>Framingham Risk Skoru (FRS)-1 (Total kolesterole göre)</b>		
<10 (düşük risk )	92	36.8
10–19 (orta risk)	87	34.8
≥20 (yüksek risk)	71	28.4
<b>Framingham Risk Skoru (FRS)-2 (LDL'ye göre)</b>		
<10 (düşük risk )	70	28.0
10–19 (orta risk)	109	43.6
≥20 (yüksek risk)	71	28.4

**Tablo 10. Cinsiyet- risk faktörleri ilişkisi**

	Erkek(n:116)		Kadın(n:134)		Total(n:250)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Sigara</b>								
İçiyor	54	81.8	12	18.2	66	100	41.700	<b>0.000</b>
İçmiyor	62	33.3	122	66.7	184	100		
<b>Kan basıncı (mmHg)</b>								
<120/80 (normal)	17	56.7	13	43.3	30	100	0.038	0.845
120–139/80–89 (prehipertansiyon)	41	41.4	58	58.6	99	100		
140–159/90–99 (Evre-1 HT)	46	48.4	49	51.6	95	100		
$\geq 160 / \geq 100$ (Evre-2 HT)	12	46.2	14	53.8	26	100		
<b>Beden Kitle İndeksi (BKİ)</b>								
<18.5 (zayıf)	1	50.0	1	50.0	2	100	24.118	<b>0.000</b>
18.5–24.9 (normal)	27	67.5	13	32.5	40	100		
25–29.9 (fazla kilolu)	52	61.2	33	38.8	85	100		
$\geq 30$ (obez)	36	29.3	87	70.7	123	100		
<b>LDL(mg/dl)</b>								
<130 (normal)	67	51.5	63	48.5	130	100	4.474	<b>0.034</b>
130–159 (sınırdaki yüksek)	31	44.9	38	55.1	69	100		
160–189 (yüksek)	15	38.5	24	61.5	39	100		
$\geq 90$ (çok yüksek)	3	25.0	9	75.0	12	100		
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>								
<150 (normal)	78	49.1	81	50.9	159	100	0.331	0.560
150–199 (sınırdaki yüksek)	16	35.6	29	64.4	45	100		
$\geq 200$ (yüksek)	22	47.8	24	52.2	46	100		
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>								
<200	74	54.8	61	45.2	135	100	5.842	<b>0.016</b>
200–239 (sınırdaki yüksek)	30	35.3	55	64.7	85	100		
$\geq 240$ (yüksek)	12	40.0	18	60.0	30	100		
<b>HDL (mg/dl)</b>								
<40 (düşük)	80	59.3	55	40.7	135	100	19.513	<b>0.000</b>
$\geq 40$ (normal)	36	36.0	79	79.0	115	100		
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>								
<100 (normal)	65	46.8	74	53.2	139	100	0.087	0.768
100–125 (Bozulmuş açlık glukozu)	34	43.0	45	57.0	79	100		
$\geq 126$ (Aşikar diyabet)	17	53.1	15	46.9	32	100		

**Tablo 11. Cinsiyete göre bazı ortalama değerler**

	Erkek	Kadın	p
<b>AKŞ</b>	108.03±34.71	107.61±34.98	0.925
<b>HDL</b>	35.31±9.92	42.60±10.68	<b>0.000</b>
<b>LDL</b>	124.75±34.33	135.15±34.49	<b>0.018</b>
<b>T.Kolesterol</b>	186.61±38.78	205.70±38.35	<b>0.000</b>
<b>Trigliserid</b>	133.93±80.19	144.00±81.61	0.328
<b>ABI</b>	1.15±0.14	1.12±0.09	<b>0.038</b>
<b>FRS-1</b>	0.18±0.10	0.12±0.05	<b>0.000</b>
<b>FRS-2</b>	0.18±0.09	0.13±0.06	<b>0.000</b>
<b>KİMK en yüksek</b>	088±0.19	0.81±0.11	0.320
<b>KİMK ortalama</b>	0.75±0.11	0.75±0.10	0.977

### **6.3. ABI (Ankle Brakial Index)**

Çalışmamızda ABI ortalaması  $1.13 \pm 0.12$ , en düşük değeri 0.80, en yüksek değeri 1.96 saptandı (Tablo 6). Hastaların dokuzunda (% 3.6) ABI 0.95 ve altında tespit edildi (Tablo 9).

### **6.4. Framingham Risk Skoru (FRS)**

Framingham risk skoru (FRS)–1 ortalaması  $0.151 \pm 0.086$ , FRS–2 ortalaması  $0.158 \pm 0.085$  bulundu (Tablo 7). FRS-1'e göre hastaların %36.8'inde düşük risk, %34.8'inde orta risk, %28.4'ünde yüksek risk saptandı. FRS-2'ye göre ise hastaların %28.0'inde düşük risk, %43.6'sında orta risk, %28.4'ünde yüksek risk saptandı (Tablo 9).

### **6.5. Karotis intima-media kalınlıkları (KİMK)**

ABI değeri 1.1 veya altında olan toplam 22 hastanın en yüksek ve ortalama karotis intima-media kalınlıkları (KİMK) ölçüldü. En yüksek KİMK değerlerinin ortalaması  $0.82 \pm 0.131$  mm, ortalama KİMK değerlerinin ortalaması  $0.75 \pm 0.107$  mm bulundu (Tablo 6).

### **6.6. ABI ve risk faktörleri ilişkisi**

Çalışmamızda ankle brakial index (ABI) kestirim değerini 0.95 olarak kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisini araştırdık. ABI değerleri 60 yaş ve üzerinde 60 yaş altındakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $\chi^2=4.037$ ,  $p=0.045$ ). Sigara içiciliği ile ABI arasında anlamlı negatif ilişki saptandı ( $\chi^2=7.674$ ,  $p=0.006$ ). Kan basıncı yüksekliği ile ABI arasında da anlamlı negatif ilişki saptandı ( $\chi^2=12.720$ ,  $p=0.000$ ). Özellikle Evre–2 hipertansiyonu olan hastalarda ABI'nin 0.95 ve altında olma olasılığının diğer gruplara (normotansif, preHT, Evre–1 HT) göre belirgin artmış olduğu saptandı. ABI ile cinsiyet, beden kitle indeksi, LDL, HDL, T.Kolesterol, Trigliserid ve AKŞ arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 12. ABI ile bazı risk faktörlerinin ilişkisi**

	ABI≤0.95(n:9)		ABI>0.95(n:241)		Total(n:250)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Yaş</b>								
<60	3	1.9	159	98.1	162	100	4.037	<b>0.045</b>
≥60	6	6.8	82	93.2	88	100		
<b>Cinsiyet</b>								
Erkek	5	4.3	111	95.7	116	100	0.313	0.576
Kadın	4	3.0	130	97.0	134	100		
<b>Sigara</b>								
İçiyor	6	9.1	60	90.9	66	100	7.674	<b>0.006</b>
İçmiyor	3	1.6	180	98.4	183	100		
Bırakmış	0	0.0	1	100.0	1	100		
<b>Kan basıncı (mmHg)</b>								
<120/80 (normal)	0	0.0	30	100.0	30	100	12.720	<b>0.000</b>
120–139/80–89 (prehipertansiyon)	0	0.0	99	100.0	99	100		
140–159/90–99 (Evre–1 HT)	5	5.3	90	94.7	95	100		
≥160 / ≥100 (Evre–2 HT)	4	15.4	22	84.6	26	100		
<b>Beden Kitle İndeksi (BKİ)</b>								
<18.5 (zayıf)	0	0.0	2	10.0	2	100	1.590	0.207
18.5–24.9 (normal)	3	7.5	37	92.5	40	100		
25–29.9 (fazla kilolu)	3	3.5	82	96.5	85	100		
≥30 (obez)	3	2.4	120	97.6	123	100		
<b>LDL(mg/dl)</b>								
<130 (normal)	2	1.5	28	98.5	130	100	1.679	0.195
130–159 (sınırdaki yüksek)	4	5.8	65	94.2	69	100		
160–189 (yüksek)	3	7.7	36	92.3	39	100		
≥90 (çok yüksek)	0	0.0	12	100.0	12	100		
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>								
<150 (normal)	6	3.8	153	96.2	159	100	0.162	0.687
150–199 (sınırdaki yüksek)	2	4.4	43	95.6	45	100		
≥200 (yüksek)	1	2.2	45	97.8	46	100		
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>								
<200	4	3.0	131	97.0	135	100	0.752	0.386
200–239 (sınırdaki yüksek)	3	3.5	82	96.5	85	100		
≥240 (yüksek)	2	6.7	28	93.3	30	100		
<b>HDL (mg/dl)</b>								
<40 (düşük)	7	59.3	128	40.7	135	100	2.116	0.146
≥40 (normal)	2	36.0	113	79.0	115	100		
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>								
<100 (normal)	3	2.2	136	97.8	139	100	1.864	0.172
100–125 (Bozulmuş açlık glukozu)	4	5.1	75	94.9	79	100		
≥126 (Aşikar diyabet)	2	6.3	30	93.8	32	100		

### 6.7.ABI ile Framingham risk skoru (FRS) ilişkisi

ABI ile hem Framingham Risk Skoru (FRS)-1 (Total kolesterole göre), hem de FRS-2 (LDL'ye göre) arasında anlamlı negatif ilişki saptandı (FRS-1 için  $\chi^2=13.647$ ,  $p=0.000$ , FRS-2 için  $\chi^2=12.910$ ,  $p=0.000$ ). Bu ilişkilere göre FRS arttıkça ABI'nin 0.95 ve altında olma olasılığı artıyor. Özellikle FRS %20 ve üzerinde olan yüksek riskli grupta ABI düşüklüğü ile birliktelik belirgin şekilde yüksek saptandı (Tablo 12).

**Tablo 13. ABI- Framingham Risk Skoru ilişkisi**

	ABI≤0.95(n:9)		ABI>0.95(n:241)		Total(n:250)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Framingham risk skoru (FRS)-1</b> <b>(Total kolesterole göre)</b>								
<10 (düşük risk )	0	0.0	92	100.0	92	100	13.647	<b>0.000</b>
10–19 (orta risk)	1	1.1	86	98.9	87	100		
≥20 (yüksek risk)	8	11.3	63	88.7	71	100		
<b>Framingham risk skoru (FRS)-2</b> <b>(LDL'ye göre)</b>								
<10 (düşük risk )	0	0.0	70	100.0	70	100	12.910	<b>0.000</b>
10–19 (orta risk)	1	0.9	108	99.1	109	100		
≥20 (yüksek risk)	8	11.3	63	88.7	71	100		

## 6.8. Karotis intima-media kalınlıkları(KİMK)- Risk faktörleri ilişkisi

En yüksek ve ortalama KİMK için kestirim değerini 0.90mm olarak yaptığımız araştırmada en yüksek KİMK değeri ile sağ kol sistolik KB (p=0.044), sol kol sistolik KB (p=0.006), sol kol diyastolik KB (p=0.017), sağ ayak sistolik KB (p=0.011) ve AKŞ (p=0.041) ortalamaları arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Yaş, diğer extremitelerin kan basınçları, kan lipitleri, BKİ, ABI, FRS-1 ve FRS-2 ile en yüksek KİMK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 13).

**Tablo 14. En yüksek KİMK değeri ile risk faktörleri ilişkisi**

	En yüksek KİMK<0.90 (ortalama±SD)	En yüksek KİMK≥0.90 (ortalama±SD)	p
<b>Yaş</b>	56.20±5.73	58.14±8.31	0.528
<b>Sağ kol sistolik</b>	140.13±11.97	154.00±18.14	<b>0.044</b>
<b>Sağ kol diyastolik</b>	84.33±16.58	91.42±6.62	0.293
<b>Sol kol sistolik</b>	134.33±11.36	153.42±17.43	<b>0.006</b>
<b>Sol kol diyastolik</b>	80.86±10.60	94.28±12.51	<b>0.017</b>
<b>Sağ ayak sistolik</b>	145.20±13.15	164.00±17.41	<b>0.011</b>
<b>Sağ ayak diyastolik</b>	77.33±10.28	78.71±8.80	0.763
<b>Sol ayak sistolik</b>	47.20±11.37	155.28±10.75	0.130
<b>Sol ayak diyastolik</b>	80.46±10.09	79.00±6.40	0.730
<b>AKŞ</b>	104.93±11.93	154.42±88.41	<b>0.041</b>
<b>HDL</b>	38.85±8.26	38.85±10.33	0.999
<b>LDL</b>	127.00±33.70	114.71±29.12	0.417
<b>T.Kolesterol</b>	197.40±28.34	179.28±37.09	0.220
<b>Trigliserid</b>	132.26±60.11	127.57±58.11	0.865
<b>BKİ</b>	33.87±4.83	31.60±5.80	0.347
<b>ABI</b>	1.05±0.07	1.05±0.03	0.933
<b>FRS-1</b>	13.86±5.90	15.00±7.48	0.704
<b>FRS-2</b>	14.86±6.63	17.00±9.18	0.541

Ortalama KİMK değeri ile sağ kol sistolik KB ( $p=0.011$ ), sol kol sistolik KB ( $p=0.028$ ), sol kol diyastolik KB ( $p=0.045$ ), AKŞ ( $p=0.000$ ) ve BKI ( $p=0.005$ ) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Yaş, diğer extremitelerin kan basınçları, kan lipitleri, BKI, ABI, FRS-1 ve FRS-2 ile ortalama KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14).

En yüksek ve ortalama KİMK değerlerinin ortalamaları kullanılarak yapılan tersine independent samples-T testinde en yüksek KİMK ile sigara ( $p=0.049$ ), AKŞ ( $p=0.000$ ) ve sol kol diyastolik KB ( $p=0.030$ ) arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken, BKI arasında anlamlı negatif ilişki saptandı ( $p=0.007$ ) (Tablo 15).

Ortalama KİMK ile sigara ve sol kol diyastolik KB arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, AKŞ ( $p=0.008$ ) arasında anlamlı pozitif ilişki ve BKI arasında anlamlı negatif ilişki saptandı ( $p=0.002$ ). Sol kol diyastolik KB ile Ortalama KİMK arasındaki ilişki anlamlılık düzeyine yakın bulundu (Tablo 15).

Hem en yüksek hem ortalama KİMK değerleri ile diğer üst extremitate kan basınçları arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken sağ kol diyastolik KB ile ilişki bulunmaması dikkat çekicidir. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörleri içinde olan obezite ile KİMK arasında negatif ilişki saptanmıştır (Tablo 15).

**Tablo 15. Ortalama KİMK değeri ile risk faktörleri ilişkisi**

	<b>Ortalama KİMK&lt;0.90</b> (ortalama±SD)	<b>Ortalama KİMK≥0.90</b> (ortalama±SD)	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	56.45±6.40	60.50±9.19	0.416
<b>Sağ kol sistolik</b>	142.05±11.90	169.50±28.99	<b>0.011</b>
<b>Sağ kol diyastolik</b>	85.45±14.61	98.00±2.82	0.249
<b>Sol kol sistolik</b>	138.10±12.12	163.50±37.47	<b>0.028</b>
<b>Sol kol diyastolik</b>	83.45±11.74	102.00±11.31	<b>0.045</b>
<b>Sağ ayak sistolik</b>	149.10±13.60	172.00±38.18	0.064
<b>Sağ ayak diyastolik</b>	78.05±9.32	75.00±16.97	0.681
<b>Sol ayak sistolik</b>	148.75±11.20	160.00±14.14	0.197
<b>Sol ayak diyastolik</b>	80.20±9.36	78.00±2.82	0.749
<b>AKŞ</b>	108.60±30.24	241.5±105.35	<b>0.000</b>
<b>HDL</b>	39.04±9.13	37.00±1.41	0.761
<b>LDL</b>	123.05±32.42	123.50±41.71	0.985
<b>T.Kolesterol</b>	191.30±30.50	195.00±57.98	0.879
<b>Trigliserid</b>	126.30±56.1	175.50±81.31	0.264
<b>BKI</b>	34.07±4.39	23.96±1.45	<b>0.005</b>
<b>ABI</b>	1.05±0.06	1.04±0.014	0.736
<b>FRS-1</b>	13.65±5.88	20.00±9.89	0.179
<b>FRS-2</b>	14.80±6.72	23.00±12.72	0.137

**Tablo 16. Bazı gruplarda KİMK ortalamaları**

	<b>Sigara içenler</b> (ortalama±SD)	<b>Sigara içmeyenler</b> (ortalama±SD)	<b>p</b>
En yüksek KİMK	1.00±0.28	0.81±0.10	<b>0.049</b>
Ortalama KİMK	0.84±0.16	0.74±0.10	0.265
	<b>BKI&lt;30 (Obez değil)</b> (ortalama±SD)	<b>BKI ≥ 30 (Obez )</b> (ortalama±SD)	
En yüksek KİMK	0.96±0.18	0.78±0.08	<b>0.007</b>
Ortalama KİMK	0.88±0.10	0.72±0.07	<b>0.002</b>
	<b>AKŞ&lt;126 mg/dl</b> (ortalama±SD)	<b>AKŞ ≥126 mg/dl</b> (ortalama±SD)	
En yüksek KİMK	0.78±0.08	1.06±0.15	<b>0.000</b>
Ortalama KİMK	0.73±0.08	0.90±0.15	<b>0.008</b>
	<b>Sol kol diyastolik KB&lt;90</b> (ortalama±SD)	<b>Sol kol diyastolik KB≥90</b> (ortalama±SD)	
En yüksek KİMK	0.78±0.08	0.91±0.17	<b>0.030</b>
Ortalama KİMK	0.72±0.08	0.82±0.13	0.060

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamıza alınması gereken birey sayısı periferik damar hastalığı sıklığı %5 olduğu bilgisi ile 203 olarak hesaplandı. 50 yaş ve üzerinde 134'ü kadın olmak üzere 250 bireye ulaşıldı. Tüm bireylerde kardiyovasküler hastalık riski Framingham risk skorlaması ile ölçüldü. Ayrıca bu bireylerde ankle-brakiyal index (ABI) saptandı. ABI değeri 1.1 ve altındaki kişilerde doppler ultrasonografi ile karotis intima media kalınlıkları (KİMK) ölçüldü.

### 7.1. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

#### 7.1.21. Sigara içiciliği

Çalışmamızda sigara içiciliği genelde %26.4, kadınlarda %9.0, erkeklerde %46.9 bulundu. Sigara içiciliği erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) sonuçlarına göre 15 yaş üzerinde sigara içiciliği prevalansı %27.4 (E:%43.8, K:%11.6) idi. Aynı çalışmada 45–64 yaş arası nüfusta prevalans %29.5 (E:%46.5, K:%13.1) bulunmuştur (77). On beş yaş ve üstü nüfusta sigara içme oranı Amerika Birleşik Devletlerinde %23.5 (kadınlarda % 21.5, erkeklerde % 25.7) idi (78). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılına ait verilerine göre Avrupa'da ortalama sigara içme oranı % 28.3 olarak tespit edilmiştir (79). Ögel ve arkadaşları en yüksek sigara içme oranının her iki cins için 26–35 yaş grubunda ve en düşük sigara içme oranının ise 55 yaş üstü grupta yer aldığını saptamışlardır (80). Bu bulgular Türkiye'de insanların sigarayı en fazla bedenen en sağlıklı oldukları ça da içtikleri ve en fazla da sağlık sorunlarının başladığı dönemde bıraktıklarını göstermektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar KYTA sonuçları ile uyumludur. Hastalarımız sigara içme oranının en düşük olduğu yaş grubundadır. Erkeklerde sonuçlarımız Türkiye geneli ile uyumludur. Çalışmamızda sigara içiciliği erkeklerde 9 kat fazla olduğu için ciddi bir risk faktörü olarak dikkati çekmektedir. Bağımlılarda günlük içilen sigara miktarı ortalama bir paketten fazla (21.4) olması ve bağımlılığın ortalama 35 yıldır olması sigaranın ateroskleroza etkisinin uzun zamandır devam ettiğini düşündürmektedir.

#### 7.1.2. Obezite

### 7.1.2.1. Beden kitle indeksine göre obezite

Çalı mamızda beden kitle indeksine göre obezite oranı erkeklerde %31.0, kadınlarda %64.9 olarak tespit edildi. Fazla kiloluluk erkeklerde %44.8, kadınlarda %24.6 bulundu. Kadınlarda obezite erkeklere göre 4.1 kat daha fazla idi. Obezitenin dünya çapında prevalansı %8.2 olarak tahmin edilmektedir. Çin ve Japonya'da %5 olan prevalans, Samoa'da %75'e ulaşmaktadır (81). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES ) çalışması BKİ'ne göre obezite prevalansını 1994'te kadınlarda %25, erkeklerde %20 olarak açıklamıştır (82). 1994'den itibaren bildirilen yıllık oranlar obezite prevalansının arttığını göstermekte ve 2025 yılında obezite prevalansının %50 olması beklenmektedir (82). Avrupa'da obezite prevalansı konusunda yapılan en kapsamlı araştırma 1989 yılında yayınlanan WHO MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) çalışmasıdır. Buna göre Avrupa'da obezite prevalansı kadınlarda %22, erkeklerde %15 olarak bildirilmiştir (83). Yaş ilerledikçe bu oranlar kadınlarda %44, erkeklerde ise %18'e ulaşmaktadır. Ülkemizde 1999 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAM ve Sağlık Bakanlığının gerçekleştirdiği 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %30.0, erkeklerde %13.0, genelde ise %22.3 olarak tespit edilmiştir (84). Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının üçüncü dekatta arttığı, 45–65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır. TEKHARF çalışmasında Onat ve arkadaşları 1990'da obezite prevalansını 30 yaş ve üzerinde kadınlarda %25.3, erkeklerde %12.5, 2002 yılında kadınlarda %44.2, erkeklerde %32.0 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmanın 2002 verilerine göre obezite sıklığı 50–59 yaş grubunda kadınlarda %53.1, erkeklerde %41.7, 60–69 yaş grubunda kadınlarda %54.2, erkeklerde %35.2 şeklinde bulunmuştur (85). Hatemi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) araştırmasında ise BKİ'ne göre obezite insidansı kadınlarda %36,

erkeklerde %17 ve genelde %25 olarak bulunmuştur (86). Çalışmamızın sonuçları TEKHARF araştırmasında tespit edilen 50 yaş ve üzeri gruptaki sonuçlara yakındır. Çalışmamızda E/K oranı 4.1 bulunmuştur. Kadınlardaki %64.9' luk prevalans çok yüksektir, bölgesel farklılıklar göz önüne alındığında Konya ili ve çevresinde kadınlardaki obezite prevalansının Türkiye genelinden yüksek olduğu söylenebilir. Ayrıca önceki çalışmaların yapıldığı tarihler de dikkate alınırsa sonuçlarımız obezite sıklığının giderek arttığı görüşünü desteklemektedir.

#### **7.1.2.2. Bel çevresine göre obezite**

Bel çevresine göre belirlenen abdominal obezite erkeklerde ( $\geq 102$  cm) %46.6, kadınlarda ( $\geq 88$  cm) %83.6 olarak saptandı. TURDEP çalışmasında bel çevresine göre abdominal obezite prevalansı kadınlarda %49.0, erkeklerde %17.0, genelde ise %35.0 olarak saptanmıştır (85). Bel çevresine göre saptanan abdominal obezite prevalansı tüm çalışmalarda BKİ'ne göre saptanan prevalanstan yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan abdominal obezite prevalansları bu açıdan literatür ile uyumludur.

#### **7.1.3. Hipertansiyon**

Çalışmamızda hastalardan aldığımız bilgiye göre 35'inde (%14.0) tanı konmuş hipertansiyon öyküsü vardı. Yapılan ölçümlerde, JNC-7 kriterlerine göre yaptığımız sınıflamada hastaların %12.0'sinde normal kan basıncı ( $< 120/80$ ), %39.6'sında prehipertansiyon (120-139/80-89), %38.0'inde Evre-1 HT (140-159/90-99), %10.4'ünde evre-2 HT ( $\geq 160 / \geq 100$ ) saptandı. Cinsiyetler arasında kan basınçları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Toplamda %48.4 hastada (kadınlarda % 47.0, erkeklerde % 50) hipertansiyon saptandı. Bunların büyük bir kısmı bizim yeni tanı koyduğumuz hastalardı, bir haftalık takiplerinde kan basınçları yüksek seyretti ve uygun tedavileri başlandı. Hipertansiyon hakkında farkındalık oranı %28.9 bulundu. Önceden tanı almış olanlarda da büyük oranda diyetle uyumsuzluktan ve/veya optimal tedavi almadıklarından kaynaklanan kan basıncı yüksekliği tespit ettik. Yaşam tarzı değişikliği önerileri ile birlikte medikal tedavileri

düzenlendi. Hipertansiyon hastalığına aday prehipertansif hastaların oranı da çalışmamızda çok yüksek bulunmuştur (%39.6). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması verilerine göre 2003'te Türkiye'de hipertansiyon prevalansı %31.8 (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5) bulunmuştur. Hipertansiyon prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiği, 50–59 yaş arasında %56.4, 60–69 yaş arasında %70 olduğu tespit edilmiş, hipertansiyon farkındalığı %40 olarak bulunmuştur (87). Çalışmamızda ise hipertansiyon farkındalığı %28.9 olarak bulunmuştur. TEKHARF çalışmasında 1990'da Türkiye prevalansı %33.7 iken 2004'de kadınlarda %46.3, erkeklerde %37.7 bulunmuştur. Aynı çalışmanın 2004 verilerine göre hipertansiyon sıklığı 50 yaş ve üzerinde yaklaşık olarak kadınlarda %70, erkeklerde %50 tespit edilmiştir (85). Çalışmamızdaki genel prevalans her iki çalışmadaki aynı yaş grubu sonuçlarına göre daha düşüktür. İzole olarak erkek cinsiyetteki prevalans TEKHARF çalışmasındaki ile aynıdır. Sonuç olarak sadece % 12.0 oranında normal kan basıncı tespit etmemiz toplumda hem tanı almamış hipertansiyon hastalarının, hem de tanı aldığı halde kan basıncı kontrol altında olmayan hipertansif hastaların oldukça yüksek oranda olduğunu gösteriyor. Bu açıdan her aile hekiminin sorumlu olduğu nüfusta tüm bireylerde kan basıncı taraması yapması erken tanı ve optimal tedavi sağlama açısından büyük önem arz etmektedir.

#### **7.1.4. Diyabet**

Hastaların 43'ünde (%17.2) tanı konmuş diyabet vardı, iki yeni diyabet vakası tespit edildi. Tetkiklerimizde tüm bireylerde AKŞ ortalaması  $107.8 \pm 34.7$  saptandı. ADA kriterlerine göre yaptığımız sınıflandırmada hastaların % 55.6'sında normal AKŞ, % 31.6'sında bozulmuş açlık glukozu, % 12.8'inde aşikar diyabet tespit edildi. Cinsiyetler diyabet sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. TEKHARF çalışmasında 2008'da Türkiye'de DM prevalansı; 35 yaş ve üzerinde %11.3, 50–64 yaş arasında erkeklerde %19.9, kadınlarda %15.8, 65–74 yaş arasında erkeklerde %22.0, kadınlarda %21.5 şeklinde bulunmuş, yıllık artış hızı %6.7 olarak saptanmıştır (85). TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji) çalışmasının 2002 yılı

verilerine göre Türkiye’de erişkin yaş grubunda (20–79) Tip 2 DM prevalansı %7.2, bozulmuş açlık glukozu prevalansı %6.7 bulunmuştur (88). TEKHARF çalışmasında 50 yaş üzerindeki yaş gruplarında prevalans çalışmamızdakinden yüksek bulunmuştur. TEKHARF çalışmasında tip 2 DM başlangıç yaşının ortalamanın  $52.8 \pm 11$  bulunması DM prevalansında yaşın önemini göstermektedir. Çalışmamızda da cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. BAG (bozulmuş açlık glukozu) oranı çalışmamızda oldukça yüksektir (%31.6), TURDEP çalışmasında aynı tanı için AKŞ sınır değerinin 110 mg/dl alınması bu farkın muhtemel sebebidir. Önceden tanı almış diyabetli oranı %17.2 idi, ölçümlerimizde 126 mg/dl ve üzerinde AKŞ bulunma oranı %12.8 olması hastalarca diyabetin hipertansiyona kıyasla daha çok önemsendiğini ve kontrol altına alındığını göstermektedir.

#### **7.1.5. Hiperlipidemi**

Çalışmamızda açlık kan lipit düzeyi tetkiklerinde hastaların HDL, LDL, total kolesterol, TG ortalamaları mg/dl olarak sırası ile 39.2, 130.3, 196.8, 139.3 bulundu. NCEP ATP III sınıflamasına göre hastaların %54.0’ünde HDL düşüklüğü (<40 mg/dl) (erkeklerde %68.9, kadınlarda %41.0) saptandı. LDL %48.0 (E=%42.2, K=%52.9) hastada yüksek ( $\geq 130$ mg/dl), total kolesterol %46.0 (E=%36.2, K=%54.4) hastada yüksek ( $\geq 200$ mg/dl), TG %36.4 (E=%32.7, K=%39.5) hastada yüksek ( $\geq 150$ mg/dl) saptandı. Erkeklerde HDL kadınlara göre anlamlı derecede düşük, kadınlarda ise LDL ve total kolesterol erkeklere göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Trigliserid düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Türk Kalp Çalışmasında 200 mg/dl ve üzerinde total kolesterol düzeyleri erkeklerin %32’sinde, kadınların %22’sinde kaydedilmiştir. Sınırdaki yüksek ve yüksek LDL kolesterol ( $\geq 130$  mg/dl) değerleri, erkeklerin %37’sinde, kadınların %28’inde saptanmıştır (89). HDL düşüklüğü erkeklerin %74’ünde, kadınların %53’ünde tespit edilmiştir (90). TEKHARF 2001/2002 kohortunda hiperkolesterolemi oranları 50–59 yaş arasında erkeklerde % 29.0

kadınlarda %45.0, 60–69 arasında erkeklerde %27.0, kadınlarda %53.0 tespit edilmiştir (85). HDLdüşüklüğü erkeklerin %64'ünde, kadınların %35.5'inde saptanmıştır. LDL yüksekliği 50–59 yaş arasında erkeklerde %32.4 kadınlarda %44.4, 60–69 arasında erkeklerde %32.0 kadınlarda %52.0 tespit edilmiştir. TG yüksekliği ( $\geq 150$ mg/dl) 50–59 yaş arasında erkeklerde %43.7 kadınlarda %35.5, 60–69 arasında erkeklerde %32.8 kadınlarda %35.8 bulunmuştur (85). Çalışmamızdaki total kolesterol yüksekliği oranları TEKHARF çalışmasındakilere yakındır. Her iki cinsten bulduğumuz LDL yüksekliği oranları diğer çalışmalara göre daha yüksektir. Çalışmamızda total kolesterol ve LDL yüksekliği kadınlarda daha sık olması yönüyle TEKHARF çalışması sonuçlarına benzemektedir. Obezite prevalansının kadınlarda fazla olması veya bölgesel beslenme alışkanlıkları bu farkın sebebi olabilir. Saptadığımız HDL düşüklüğü oranları iki çalışmada bulunan değerlerin ortasındadır. Çalışmamızda tespit edilen TG yüksekliği sıklığı TEKHARF çalışmasında tespit edilen değerlere yakındır. Lipit risk faktörlerinden HDL düşüklüğü hastaların yarısından fazlasında olduğu için en sık görülen lipit risk faktör olarak dikkat çekmektedir. LDL ve total kolesterol yüksekliğinin kadınlarda daha çok oranda olması obezitenin de bu cinsiyette daha fazla olması ile uyumlu bir sonuçtur ve bu iki parametre üzerinde diyetin önemini göstermektedir. HDL düşüklüğü ile en fazla fizik aktivite azlığı ilişkisi bilinmektedir, ayrıca trigliserid yüksekliği, obezite, fiziksel aktivite azlığı, tip 2 diyabet, sigara kullanımı ve aşırı karbonhidrat alımı sorumlu tutulmuştur. Çalışmamızda erkeklerdeki anlamlı HDL düşüklüğünün sebebi sigara içiciliğinin daha fazla olması olabilir.

## **7.2. Ankle brakial index (ABI) ile ilgili bulgular.**

Çalışmamızda ankle brakial index (ABI) kestirim değerini 0.95 olarak kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda ABI 60 yaş ve üzerinde anlamlı derecede düşük bulundu. Sigara ve kan basıncı ile ABI arasında anlamlı negatif bir ilişki saptandı. Özellikle Evre-2 hipertansiyonu olan hastalarda ABI'nin 0.95 ve altında olma olasılığının diğer gruplara (normotansif, preHT, Evre-1 HT) göre belirgin artmış olduğu saptandı. Çalışmalarda ABI ile diğer bazı kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında ilişki saptanmıştır. Papamichael ve arkadaşları sigara ve diyabet ile ABI arasında negatif bir ilişki bulmuşlardır (69).

Yapılan birçok çalışmada ABI düşüklüğü ile KAH arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Papamichael ve arkadaşlarının elektif koroner anjiyografi endikasyonu olan 165 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 0.9'un altında ABI değeri ile KAH varlığı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (69). Aynı değer için çoklu koroner damar hastalığını tespit etmede duyarlılığı %24, özgüllüğü %92 bulunmuş, tutulan koroner damar sayısı arttıkça ABI nin 0.9'un altında olma olasılığının arttığı saptanmıştır. Uzun ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 46 hastada yaptıkları çalışmada ABI ortalamasını KAH olmayanlarda 1.13, tek damar hastalığı olanlarda 0.99, iki damar hastalığı olanlarda 0.93, üç damar hastalığı olanlarda 0.92 olarak saptamışlardır (91). Almanya'da Diehm ve arkadaşları 65 yaş üzerinde 6880 kişiyi üç yıl süreyle takip ettikleri bir çalışmada başlangıçta saptanan ABI değerleri ile 3 yıl içinde ölüm veya ciddi vasküler hastalık gelişmesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (3). Bu çalışmanın sonuçlarına göre 3 yıl içinde ölüm veya ciddi vasküler hastalık gelişme riski ABI 1.1 ve üzerinde toplumla aynı, 1.1-0.9 arasında 1.23 kat, 0.9-0.7 arasında 1.64 kat, 0.7-0.5 arasında 2.8 kat ve <0.5 değerinde 3.54 kat artmış olarak saptanmıştır. Farklı ülkelerden 11 çalışmanın analiz edildiği sistematik gözden geçirme raporunda ABI için 0.90 ve altı değerler KAH varlığı ve KAH'na bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Aynı sonuca varan bir çalışmada ABI için kestirim değeri 0.95 alınmıştır (92). Onaltı uluslararası kohort

çalışmasının dahil edildiği bir meta analiz sonuçlarına göre ABI değeri 0.90 ve altında olan hastalarda Framingham Risk Skoru anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (93). Yapılan çalışmalar ışığında ABI için kestirim değerini 0.95 alarak çalışmamızı sürdürdük. Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında üç damar hastalığında bile ABI ortalamasının 0.92 olması, tek damar hastalığında 0.99 olması bu görüşümüzü desteklemektedir.

Çalışmamızda ABI ile hem Framingham risk skoru hem FRS-1, hem de FRS-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif bir ilişki saptandı. Bu ilişkilere göre FRS arttıkça ABI'nin 0.95 ve altında olma olasılığı artıyordu. Özellikle FRS %20 ve üzerinde olan yüksek riskli grubunda ABI düşüklüğü ile birliktelik belirgin şekilde yüksek saptandı. Bu bulgulara dayanarak 0.95 ve altı ABI değerlerinin artmış KAH riski ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz ve bu değer kestirim alınarak yapılacak çalışmaların artması gerektiğini düşünmekteyiz.

### **7.3. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile ilgili bulgular**

En yüksek ve ortalama KİMK için kestirim değerini 0.90 aldığımız çalışmamızda ABI değeri 1.1 veya altında olan toplam 22 hastanın en yüksek ve ortalama karotis intima-media kalınlıkları (KİMK) ölçüldü. En yüksek KİMK değerlerinin ortalaması  $0.82 \pm 0.086$ , ortalama KİMK değerlerinin ortalaması  $0.75 \pm 0.085$  olarak bulundu. KİMK artışı birçok çalışmada KAH varlığı ve yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Altekin ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 110 hastada yaptıkları çalışmada KAH olanlarda en yüksek ve ortalama KİMK değerleri ortalamalarının KAH olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve tutulan koroner damar sayısı arttıkça KİMK değerleri ortalamasının arttığını bulmuşlardır. En yüksek KİMK için kestirim değeri 0.95mm alındığında KAH tanısı için duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %85.1 bulmuşlardır (94). Rohani ve arkadaşları yaş ortalaması  $65 \pm 10$  olan 37 kişilik hasta grubunda yaptıkları çalışmada ortalama KİMK değerleri ortalamasını  $0.87 \pm 0.21$  bulunmuşlar ve KİMK ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır

(95). Adams ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan yaş ortalaması  $60 \pm 10$  olan 350 hastada ortalama KİMK değerleri ortalamasını  $0.83 \pm 0.20$ , en yüksek KİMK değerleri ortalamasını  $1.04 \pm 0.27$  saptamışlardır. Koroner arterlerde % 70 ve üzeri darlığın KAH kabul edildiği bu çalışmada KİMK artışı KAH varlığını öngörmeye yeterince duyarlı ve özgül bulunmamış, bu yüzden klinikte rutin kullanılmasını tavsiye etmemişlerdir (96). Bots ve arkadaşları yapılmış 34 çalışmayı inceleyerek karotis intima-media kalınlığı artışı ile koroner ateroskleroz riskinin arttığına dair yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır (97).

Çalışmamızda bulduğumuz ortalamalar diğer çalışmalardakilerden düşüktür, bunun sebebi muhtemelen kıyas ettiğimiz çalışmalarda KAH açısından riskli ve koroner anjiyografi endikasyonu olan vakaların seçilmiş olmasıdır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK'nin  $>0.90$ mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (76). Geleneksel yaklaşım risk tahmini için kestirim değerini  $0.90-1.00$  arasında alınmasıdır (98,99).

Yaptığımız araştırmada en yüksek KİMK değeri ile sigara içiciliği, sağ kol sistolik KB, sol kol sistolik KB, sol kol diyastolik KB, sağ ayak sistolik KB ve AKŞ ortalamaları arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Ortalama KİMK değeri ile sağ kol sistolik KB sol kol sistolik KB, sol kol diyastolik KB, AKŞ arasında pozitif ve BKI arasında anlamlı negatif bir ilişki saptandı. Adams ve arkadaşları ileri yaş, erkek cinsiyet, LDL yüksekliği, diyabet, hipertansiyon ve sigara ile KİMK arasında anlamlı pozitif bir ilişkili saptamışlardır. BKI ile KİMK arasında ise negatif bir ilişkili saptamışlardır (96). Kieltyka ve arkadaşları yaş ile KİM'in arttığını tespit etmişlerdir (100). Bulgularımız literatür ile uyumludur. Ayrıca risk faktörlerinin en yüksek KİMK değeri ile ilişkisinin daha fazla olması bu parametrenin daha değerli olduğunu gösteriyor. BKI ile KİMK arasında tespit edilen negatif ilişki izole obezitenin anlamlı risk faktörü olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda FRS ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bazı çalışmalarda KİMK ile FRS arasında ilişki bulunmuştur. Touboul ve arkadaşları Fransa’da seçilmiş 6416 vaka üzerinde yaptığı çalışmasında FRS ile KİMK arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanmışlardır (101). Amerika’da Kieltyka ve arkadaşlarının 20–37 yaş arası 517 bireyde yaptıkları araştırmada FRS ile KİMK arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. FRS ye göre hastaları üç gruba ayırdıklarında KİMK ortalamalarının düşükten yüksek riske doğru arttığını tespit etmişlerdir (100). Touboul ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında FRS ile KİMK arasında pozitif bir ilişki bulmuşlar ve 10 yıllık KVH risk tahmininde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (102). Çalışmamızın sonucu KİMK ile KAH arasında ilişkinin olmadığını veya zayıf olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur (96).

## SONUÇ

Toplumumuzda 50 yaş ve üzerinde kardiyovasküler hastalık majör risk faktörleri prevalansları oldukça yüksektir. Sigara içiciliği ve HDL düşüklüğü prevalansı erkeklerde daha yüksek iken, obezite, total kolesterol ve LDL yüksekliği prevalansları kadınlarda daha yüksektir. Primer korunma açısından sigara kullanımının bırakılması, çocukluktan başlayarak sağlıklı bir diyetin uygulanması, düzenli fiziksel aktivite yapılması çok önemlidir. Kardiyovasküler hastalık majör risk faktörlerinin erken tanı ve tedavisi için 50 yaş ve üzerindeki bireylere tarama yapılması uygun olacaktır.

Karotis intima-media kalınlığı ile açlık kan şekeri, sol kol diyastolik hariç üst extremité kan basınçları pozitif ilişkili iken, beden kitle indeksi negatif ilişkilidir. Çalışmamızda Framingham Risk Skoru ile karotis intima-media kalınlığı arasında ilişki saptanmadı.

İleri yaş, sigara içiciliği ve hipertansiyon ABI düşüklüğü ile anlamlı derecede birlikteliği olan faktörlerdir. ABI düşüklüğü ( $\leq 0.95$ ) Framingham Risk Skoru ile negatif ilişkilidir ve koroner arter hastalığı riskini tahmin etmede kullanılabilir.

## 8. ÖZET

### 8.1. Amaç

Kalp damar hastalıkları tüm dünyada ölümün en sık sebebidir. İleri yaş, erkek cinsiyet, hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, obezite, sigara içiciliği kalp damar hastalıkları için majör risk faktörleridir. Framingham Risk Skoru kalp damar hastalıkları gelişme riskinin tahmininde güvenilir bir ölçümdür. Ankle brakiyal indeks (ABI) ölçümü koroner arter hastalığı (KAH) varlığı ve yaygınlığını öngörmeye kullanılabiliirliği gösterilmiş noninvaziv bir yöntemdir. Karotis intima-media kalınlığındaki (KİMK) artış birçok çalışmada KAH ile ilişkili bulunmuş. Biz çalışmamızda 50 yaş ve üzeri bireylerde kalp damar hastalıkları risk faktörlerinin prevalanslarını belirlemeyi, ABI düşüklüğü ve KİMK yüksekliği ile FRS arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

### 8.2. Gereç ve yöntem

Bu çalışma tanımlayıcı ve kesitsel tipte analitik bir araştırmadır. Çalışmaya 50 yaş ve üzerindeki 250 birey dahil edildi. Bireylere sosyodemografik özellikleri, mevcut hastalıkları, sigara içme durumları gibi bilgilerin yer aldığı anket formu dolduruldu. Hastaların boy, ağırlık, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Dört ekstremitte kan basınçları OMRON M2 otomatik sfigmomanometre cihazı ile ölçüldü. Bu ölçümler kullanılarak ABI (ankle-brakial index) hesaplandı. ABI değeri 1.1 ve altında olan hastaların 22' sinin bilateral karotis intima-media kalınlıkları (KİMK) Doppler ultrasonografi ile ölçüldü. Hastaların total kolesterol, LDL, Trigliserid, HDL düzeyleri ve açlık kan şekeri ölçüldü. Otomatik risk hesaplama cetveli ile Framingham Risk Skoru elde edildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 programı kullanıldı. p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. .

### 8.3. Bulgular

Sigara içiciliği erkeklerde anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Kadınlarda obezite oranı anlamlı derecede yüksek saptandı. Hastaların % 48.4'ünde hipertansiyon, % 12.8'inde diyabet tespit edildi. HDL düşüklüğü erkeklerde daha fazla, LDL ve kolesterol yüksekliği kadınlarda daha fazla saptandı. Hastaların % 3.6'sında ABI 0.95 ve altında tespit edildi. ABI ile yaş, sigara içiciliği, kan basıncı arasında da anlamlı negatif bir ilişki saptandı. ABI ile Framingham Risk Skorları arasında anlamlı negatif bir ilişki saptandı. KİMK değeri ile sigara içiciliği sağ kol sistolik KB, sol kol sistolik KB, sol kol diyastolik KB, sağ ayak sistolik KB ve AKŞ ortalamaları arasında anlamlı pozitif bir ilişki, BKİ arasında anlamlı negatif bir ilişki saptandı. FRS ile KİMK arasında ilişki bulunmadı.

### 8.4.Sonuç

Toplumumuzda 50 yaş ve üzerinde kardiyovasküler hastalık majör risk faktörleri prevalansları oldukça yüksektir. Primer korunma açısından sigara kullanımının bırakılması, çocukluktan başlayarak sağlıklı bir diyetin uygulanması, düzenli fiziksel aktiviten yapılması çok önemlidir. Kardiyovasküler hastalık majör risk faktörlerinin erken tanı ve tedavisi için özellikle 50 yaş ve üzerindeki bireylere tarama yapılması faydalıdır. Ankle-Brachial Index düşüklüğü ( $\leq 0.95$ ) koroner arter hastalığı riskini tahmin etmede kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, Framingham Risk Skoru, Ankle-Brakiyal İndeks, Karotis İntima-Media Kalınlığı.

## 9. ABSTRACT

### 9.1. Aim

Cardiovascular diseases are most common causes of death in all around the world. Old age, male gender, hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension, obesity, cigarette smoking are main risk factors of cardiovascular diseases. Framingham Risk Score (FRS) is increasingly used in early risk identification of cardiovascular diseases. Ankle-Brachial Index (ABI) has been shown to be a strong predictor of extent and severity of cardiovascular diseases. Many studies have found correlation between Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) and cardiovascular diseases. In this study we aimed to determine the prevalences of the risk factors of cardiovascular diseases in the individuals aged 50 or more. And we aimed to examine the relationships between Framingham Risk Score and both Ankle-Brachial Index and Carotid Intima-Media Thickness.

### 9.2. Method

This research is a descriptive and cross-sectional study. 250 individuals aged 50 or more were included. A questionnaire including sociodemographic factors, status of diseases, consumption of cigarette, was carried out to the participants of the research. We measured weight, length, waist and hip circumferences of patients. Blood pressures of four extremity measured with OMRON M2 sphygmomanometer. Using this measurements we calculated Ankle-Brachial Index (ABI). Bilateral carotid intima-media thickness of 22 patients having 1.1 and lower ABI measured by Doppler ultrasonography. We measured the levels of total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), triglyceride, high density lipoprotein (HDL), fasting blood glucose after fasting at least eight hours. We calculated Framingham Risk Scores of the participants using automatic calculator. We used SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 program for statistical analysis. The value of  $p < 0.005$  was expected significant.

### 9.3. Results

Cigarette smoking was significantly high in male gender. Obesity rate was higher in women. We found hypertension ratio as %40.8, diabetes ratio as % 12.8. HDL levels of men were significantly lower. Total cholesterol and LDL levels were significantly higher in women. %3.6 of patients had low ABI ( $\leq 0.95$ ). There were significantly negative correlations between ABI and age, cigarette smoking, blood pressure. Also we found significantly negative correlations between ABI and Framingham Risk Score. Cigarette smoking, fasting blood glucose, right arm systolic BP(blood pressure), left arm systolic BP, left arm diastolic BP, right leg systolic BP found negatively correlated and body mass index (BMI) found positively correlated with carotid intima-media thickness. We couldn't find any relationship between FRS and CIMT.

### 9.4. Conclusion

The prevalences of the main risk factors of cardiovascular diseases are quite high in the population. Healthful nutrition beginning from childhood, keeping away from cigarette, regular physical activity are very important as primary care. Screening the individuals aged 50 or more is useful for early diagnosis and treatment of main risk factors of cardiovascular diseases. Low Ankle-Brachial Index ( $\leq 0.95$ ) can be used to estimate the risk of subsequent cardiovascular events.

**Key Words:** Risk factors of cardiovascular diseases, Framingham Risk Score, Ankle-Brachial Index, Carotid Intima-Media Thickness.

## 10. KAYNAKLAR

- 1-Hennekens CH. Increasing Burden of Cardiovascular Disease: Current Knowledge and Future Directions for Research on Risk Factors. *Circulation* 1998; 97: 1095- 1102.
- 2-Tekbaş ÖF. Kalp Damar Hastalıkları ve Çevresel Faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2008; 7(5): 435–444.
- 3-Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, Stritzky B, Teplahl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *European Heart Journal* 2006; 27: 1743–1749.
- 4-Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) /Ulusal Kalp Sağlığı Politikası.  
<http://www.tkd.org.tr/pages.asp?pg=276> (son erişim tarihi: 20.12.2010)
- 5-Werf FV, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2003; 24(1): 28–66.
- 6-Çakmak A, Köksoy C. Alt Ekstremitelerin Kronik Arteriyel Tıkanıklıkları. *Türkiye Klinikleri Kalp Damar Cerrahi Dergisi* 2006; 2(25): 32–44.
- 7-Ay S, Koldaş Doğan Ş, Evcik D. İnmeli Hastalarda Risk Faktörleri ve Fonksiyonel iyileşme Üzerine Etkileri. *Yeni Tıp Dergisi* 2009; 26: 37–41.
- 8-Johnston SC, Fung LH, Gillum LA, Smith WS, Brass LM, Lichtman JH, et al. Utilization of Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Ischemic Stroke at Academic Medical Centers. *Stroke* 2001; 32(5): 1061–1068.
- 9-The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC–7) NIH Publication No. 03 -5233 December 2003.

- 10-Çakmak HA, Arslan E, Erdine S. Hipertansiyonda karşılanmamış gereksinimler. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2009; 37 (7): 1–4.
- 11-Iannini J.P, Spinale FG. The identification of contributory mechanisms for the development and progression of congestive heart failure in animal models. J Heart lung Transplant 1996; 15(11): 1138–1150.
- 12-Gheorghide M, Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States: A manifestation of coronary artery disease. Circulation 1998; 97: 282–289.
- 13- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6. Baskı. Ankara. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000: 283–289.
- 14-Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO Regions estimates for 2001  
[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_regional\\_2001/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2001/en/index.html)  
(son erişim tarihi 21.12.2010).
- 15-The top 10 causes of death <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>  
(son erişim tarihi 21.12.2010).
- 16- Onat A, Uğur M, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H ve ark. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2010; 38(3): 159–163.
- 17- Libby P. Inflammation in atherosclerosis Nature 2002;420:868-74.
- 18- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100:1134–1146.
- 19- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease.  
N Engl J Med 2005; 352:1685-1695
- 20-Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis Pathophysiology and the Role of Novel Risk Factors: A Clinicobiochemical Perspective. Angiology 2007; 58(5): 513–522.

- 21- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6. Baskı Türkçesi, Ankara. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000: 286.
- 22-Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
- 23-Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular Proliferation and Atherosclerosis: New Perspectives and Therapeutic Strategies. *Nat Med* 2002; 8(11): 1249–1256.
- 24-Stocker R, Keaney JF. The role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381–1478.
- 25-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.
- 26- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease *Circulation* 2001; 104: 2673–2678.
- 27- Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A): 3–8.
- 28-Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, Johnson A, Cronin J, Baron AD. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287–3293.
- 29- Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- 30- Raines EW, Ross R. Biology of Atherosclerotic Plaque Formation: Possible Role of Growth Factors in Lesion Development and the Potential Impact of Soy *J Nutr* 1995; 125(3): 624–630.
- 31- 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.
- 32-Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>. (son erişim tarihi 21.12.2010).
- 33- Bilir N. Sigara ve Kalp damar Hastalıkları. ISBN: 978-975-590-247-0- Sağlık Bakanlığı Yayın No: 731-2008.
- 34-He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340(12): 920-926.
- 35-Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133-138.
- 36-Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342: 454-460
- 37-Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360
- 38-Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275(20):1571-1576.
- 39-Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16: 831-842.

- 40-Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927–1938.
- 41-Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefits: Meta-Analysis Including Recent Trials. *Clinical Therapeutics* 2007; 29(5): 778–794.
- 42-Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- 43-Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307.
- 44- Thompson GR. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: end of an era? *Br Heart J* 1995; 74: 343–347.
- 45-National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998.
- 46-Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A):18B-25B.
- 47-Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81(4): 7B-12B.
- 48-Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229–234.

- 49-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5–10.
- 50- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–1146.
- 51-UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- 52-UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.
- 53-Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med.* 2000; 160(7): 898–904.
- 54- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51S–209S.
- 55-Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342(1): 1–8.
- 56- Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- 57- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart

Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.

58-Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001;22:10-11.

59- Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary artery disease in women. *Eur Heart J* 2001; 22: 46–55.

60-Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998;102:1-11.

61- Balas EA, Weingarten S, Garb CT, Blumenthal D, Boren SA, Brown GD. Improving preventive care by prompting physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160: 301–308.

62-Williams MA, Fleg JL, Ades PA, Chaitman BR, Miller NH, Mohiuddin SM, et al. Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in the Elderly (With Emphasis on Patients  $\geq 75$  Years of Age) *Circulation* 2002; 105: 1735-1743.

63- Yılmaz Y, Öngen Z. Lipit dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(4):7–13.

64-Calabro P, Chang DW, Willerson JT. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1112–1113.

65- Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37 Suppl 4: 1–6

66-Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 164–70.

67-Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu

<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm> (son erişim tarihi 20.12.2010).

- 68-Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. Türk Kardiyol Dern Arş Arch Turk Soc Cardiol 2009;37(2):1-10
- 69-Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. The American Journal of Cardiology 2000; 86: 615–618.
- 70- Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambles LE. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis 1997; 131: 115–125.
- 71- Pignoli P, Tremoli E, Poli A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74:1399–406.
- 72- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. Circulation 2000; 101: 16–22.
- 73-Espeland MA, Tang R, Terry JG. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. Stroke 1999; 30: 1047–1055.
- 74- Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease – results of the Heinz Nixdorf Recall Study. European Journal of Epidemiology 2006; 21: 279–285.
- 75- Sümbüloğlu K. Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. 1. Baskı. Ankara Matış yayınları, 1978: 67-69.
- 76- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–1053.
- 77-

- 77- Küresel Yetişkin Tütün Araştırması. Global Adult Tobacco Survey 2008. Türkiye İstatistik Kurumu ISBN 978-975-19-4596-9
- 78- Center for Disease Control. Cigarette Smoking Among Adults and Trends in Smoking Cessation --- United States, 2008. Weekly 2009 / 58(44); 1227-1232.
- 79-WHO, European Country Profiles on Tobacco Control 2003. (<http://data.euro.who.int/tobacco/>) (son erişim tarihi 19.12.2010)
- 80-Ögel K, Tamar D, Özmen E, Aker T, Sağduyu A, Boratav C ve ark. İstanbul Örneğinde Sigara Kullanım Yaygınlığı. Bağımlılık Dergisi 2003; 4: 105-108.
- 81-Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. Pharmacoeconomics 1994; 5 (1): 38-44.
- 82- National Institute of health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institute of health Obes Res 1998; 6: 464.
- 83- Molarius A, Seidel JC, Sans S. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. J Clin Epidemiol 1999; 52: 1213-1224.
- 84-Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman S, Uygur S, et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 551-556.
- 85- Onat A. TEKHARF Çalışması 2009. <http://tekharf.org/2009.html> (son erişim tarihi 20.12.2010)
- 86- Hatemi H, Turan N, Arık N. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinde Yönelişler Dergisi 2002; 11: 1-15.
- 87- Arıcı M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç ve ark. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği.

[.http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/Turk\\_Hipertansiyon\\_Prevalans\\_Calismasi\\_Ozeti-1.pdf](http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/Turk_Hipertansiyon_Prevalans_Calismasi_Ozeti-1.pdf)  
(son erişim tarihi 20.12.2010).

88- Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman S, Uygur S, et al and the TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics: final results of the TURDEP. *Diabetologia* 2000; 43( 1): 433.

89-Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Pepin JD, Laglois AM, Cheung V, et al: Turkish Heart Study: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839–859.

90- Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pepin GM, Palaoğlu KE. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* 2002;1:1–12.

91- Uzun Ş, Vural, Uzun M. Koroner kalp hastalığı ciddiyetinin tahmininde kolay bir fiziksel değerlendirme bulgusu olan ayak bileği-kol indeksinin kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 279–281.

92- Heald CL, Fowkes FG, Murray GD. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006; 189(1): 61–9.

93- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(2): 197–208.

94- Altekin ER, Demir İ, Başarıcı İ, Yılmaz H. Karotis intima-media kalınlığının anjiyografik koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35: 90-96.

95- Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 179( 2): 311–316.

- 96- Adams M, Nakagomi A, Keech A. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2127–2134.
- 97- Bots ML, Baldassarre D, Simon A, Groot E, O’Leary DH, Riley W. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *European Heart Journal*. 2007; 28(4): 398-406.
- 98- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–94.
- 99- O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
- 100- Kieleyka L, Urbina EM, Tang R. Framingham risk score is related to carotid artery intima-media thickness in both white and black young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2003; 170(1):125–130.
- 101- Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis* 2007; 192(2): 363–369.
- 102- Touboul PJ, Labreuche J, Vicaute E. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005; 36(8): 1741–1745.

## 11. EKLER

### Ek 1. Ankle Brachial Index (ABI) ve kardiyovasküler risk anket formu.

Adı Soyadı					
Yaş					
Cinsiyet	1-Erkek	2-Kadın			
Kilo					
Boy					
Bel çevresi					
Kalça çevresi					
Sağ kol TA					
Sol kol TA					
Sağ ayak TA					
Sol ayak TA					
Medeni durum	1-Evli	2-Bekar	2-Dul		
Eğitim düzeyi	1-Okuryazar değil	2-İlköğretim	3-Orta	4-Lise	5 -Üniversite
Meslek	1- Ev hanımı	2-Memur,	3-Emekli.	4-İşçi	5-İşsiz 6-Esnaf
Diyabet var mı?	1- Evet	2- Hayır			
Kaç seneden beri diyabet var					
Sigara içiyor mu?	1- Evet	2- Hayır			
İlk sigaraya kaç yaşta başlamış					
Günde kaç tane içiyor					
Kaç seneden beri içiyor					
Tam konmuş hastalık	1- Yok	2-Var -----	(.....)yaz		
AKŞ					
HDL					
LDL					
T.Kolesterol					
Trigliserit					
ABI					
KVR 1 (Kolesterole göre)					
KVR 2 (LDL'ye göre)					

**Ek 2. Framingham Risk Skoruna göre 10 yıllık KVH risk hesaplama cetveli**

Risk Factor	Your Answer	Points	Relative Risk
Sex:	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female		
Age:	<input type="text"/> years	<input type="text"/>	
Smoker:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diabetes:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Blood Pressure:	<input type="text"/> / <input type="text"/> mm Hg	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Select a Cholesterol	<input type="text"/> mg/dl	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HDL Cholesterol:	<input type="text"/> mg/dl	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="button" value="Calculate"/>			
<p><b>Total Points:</b> <input type="text"/> = <input type="text"/>% risk of heart disease in 10 years</p> <p><b>Average 10-year risk</b> = <input type="text"/>% <i>(for others in your age group)</i></p> <p><b>Low 10-year risk</b> = <input type="text"/>% <i>(for others in your age group)</i></p>			

## 12. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetismeme katkıda bulunan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selma Çivi ve öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ruhuşen Kutlu'ya teşekkür ederim. Rotasyon eğitimlerim süresince destek veren İç Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Psikiyatri, Genel Cerrahi, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji bölümlerindeki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Selma Çivi'ye, Sayın Doç. Dr. Ruhuşen Kutlu'ya teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca bu çalışmanın yürütülmesinde yardımcı olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, aile hekimliği polikliniği çalışanlarına, radyoloji bölümünden Yrd. Doç Dr. Ali Sami Kıvrak beye teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimin yürütülmesi için 09202077 no'lu projemize vermiş olduğu maddi destekten dolayı Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Çalışmalarında beni daima destekleyen ve yardımcı olan aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Hasan Hüseyin ÇELİK

Konya 2010