

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**B 12 VİTAMİN EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN KARDİYOVASKÜLER
RİSK FAKTÖRLERİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hamdi KÜÇÜK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Günter DİLSİZ

ZONGULDAK

2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : B12 Vitamin Eksikliği Olan Hastaların Kardiyovasküler Risk Faktörleri Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Hamdi KÜÇÜK

Tez Savunma Tarihi: 07/01/2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Günter DİLSİZ

Doç. Dr. Nejat DEMİRCAN
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Erol AKTUŒ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Günter DİLSİZ
Üye

UYGUNDUR
07/03/2014
Prof. Dr. Selçuk DESEK
Dekan Vekili

ÖNSÖZ

Aile Hekimliği ihtisasım süresince desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Nejat DEMİRCAN, Doç. Dr. Erol AKTUNÇ, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Semra DEMİR AKÇA' ya ve tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Günter DİLSİZ başta olmak üzere, biyoistatistik konusundaki desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Fûrûzan KÖKTÜRK'e, tüm aile hekimliği bölümündeki Arş. Görv. arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Hayatımın her döneminde her zaman yanımda olan aileme teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Hamdi KÜÇÜK

ÖZET

Küçük H., B 12 vitamin eksikliği olan hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Tezi. Zonguldak, 2014.

Kardiyovasküler hastalık açısından bilinen risk faktörleri olan obezite, ileri yaş, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara gibi faktörlerin yanı sıra yapılan çalışmalar B 12 vitamin eksikliğinde homosistein düzeyini artırarak koroner hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada polikliniğimize başvurmuş ve B 12 vitamin eksikliği görülmüş hastaları, B 12 düzeyi normal olan hastalara göre diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirdik ve bu hastalarda olası koroner hastalıklar için var olan risk faktörlerini göstermeye çalıştık. Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne son 1 (bir) yıl içinde başvurmuş ve B 12 vitamin eksikliği gözlemlenmiş hastaların dosyalarından sağlık bilgileri, ilaç kullanım öyküleri, sigara, kronik hastalık, aile öykülerini kullanarak, fizik muayene bulgularından kan basıncı ve VKI'lerine bakarak, istenilen laboratuvar sonuçlarından B 12 düzeyi, HDL, LDL, total kolesterol, CRP, trigliserid düzeylerine bakarak var olan kardiyovasküler riskleri belirlemeyi amaçladık. Var olan risk faktörleri bakımından her iki cinsiyet ve B 12 vitamin eksikliği olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve framingham risk skorlaması ile gelecek on yılda ki olası riskleri hesaplanmıştır. Hastaların framingham skorlamasına göre beklenen on yıllık risk faktörleri açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, B 12, Framingham risk skorlaması

ABSTRACT

Küçük H., Retrospective analysis of cardiovascular risk factors in patients with low blood levels of vitamin B12, Bülent Ecevit University School of Medicine, Family Medicine, Residency Training Program, Graduation Thesis, Zonguldak, 2014.

Besides well known risk factors for cardiovascular diseases like obesity, advanced age, hypertension, dyslipidemia, diabetes and tobacco consumption, various studies proved vitamin B12 deficiency as an independent risk factor which leads to hyper homocysteinemia.

In this study we compared coronary disease risk factors of patients with and without deficient vitamin B12 levels who applied to our out-patient clinic.

Between August 2011 and August 2012 we retrospectively evaluated the clinical records of patients who applied to the family medicine outpatient clinic of Bülent Ecevit University School of Medicine Research and Practice Hospital in means of history, medication, tobacco consumption, chronic diseases and family history. These patients also underwent a thorough physical examination, blood pressure and body mass index measurement and laboratory analyzes were performed including blood levels of vitamin B12, HDL, LDL, total cholesterol, CRP, triglyceride. Existing risk factors were separately evaluated in female and male patients with and without vitamin B12 deficiency and Framingham risk score was used to determine a ten year risk status for coronary heart disease.

Due to our analyses a statistically significant difference could not be observed among these groups.

Key words: Coronary artery disease, B 12, Framingham risk skore

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Koroner Arter Hastalıkları.....	6
2.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri, Risk Hesaplanması.....	13
2.2.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	13
2.2.2. Değiştirilemez Risk Faktörleri.....	14
2.2.3. Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri.....	14
2.3. Hipertansiyon	15
2.4. Dislipidemiler	17
2.5. Diabetes Mellitus.....	19
2.6. Sigara Kullanımı.....	22
2.7. Obezite.....	24
2.8. Yaş ve Cinsiyet.....	25
2.9. Herediter (Genetik) Faktör	25
2.10. Fiziksel İnaktivite	26
2.11. Lipoprotein(A).....	27
2.12. Oral Kontraseptif Haplar	28
2.13. Alkol Kullanımı.....	28
2.14. Psiko-Sosyal Stres	29
2.15. C-Reaktif Protein.....	29
2.16. Homosistein ve B 12	31

2.17. Transaminazlar	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER.....	60
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: American Diyabet Birliği
AHA	: American Heart Association
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
AST	: Aspartat aminotransferaz
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG-coA	: 3-Hidroksi-3 metil- glutamine KoA
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslar arası diyabet birliği
IGT	: İmpaired glucose tolerance
JNC	: Joint National Commitee
KAH	: Koroner arter hastalığı
KB	: Kan Basıncı
LDL	: Low Density Lipoprotein
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
TG	: Trigliserid
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Metiyonin sentezi.....	4

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Küresel ölüm nedenleri.....	2
Tablo 2: Türkiye’de ölüme neden olan hastalıkların yüzde dağılımının Avrupa Birliği, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere göre karşılaştırılması.....	6
Tablo 3: Türkiye de Ulusal Düzeyde ölüme Neden Olan İlk 20 Hastalığın Cinsiyete Göre % Dağılımı.....	8
Tablo 4: Türkiye’de kalp ve damar hastalıklarının insidans ve prevalans hızları	9
Tablo 5: Seçilmiş risk faktörlerinin önlenmesi ile cinsiyete göre Türkiye genelinde önlenebilecek ölüm sayıları	12
Tablo 6: Koroner Arter Hastalığı için risk faktörleri	14
Tablo 7: JNC 7’e göre 18 Yaş ve Üzerinde KB Sınıflandırılması.....	15
Tablo 8: KB Yüksekliğinin Tanımı ve Sınıflandırılması (mmHg):.....	15
Tablo 9: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması	17
Tablo 10: Serum lipitlerine yönelik tanı ve tedavi stratejisi	18
Tablo 11: Metabolik Sendrom tanısı.....	19
Tablo 12: Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri:	20
Tablo 13: Türkiye’de 15 ve üzeri yaş nüfusta sigara kullanım prevalansı	23
Tablo 14: Fiziksel aktivite yoluyla olumlu sonuca ulaşmada doğrudan etki mekanizmaları	27
Tablo 15: Framingham risk skorlaması cetveli.....	36
Tablo 16: Gruplarda cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması	38
Tablo 17: İki grup arasında sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 18: İki grup arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 19: B 12 eksikliği olan hastalarla B 12 düzeyi normal olan hastaların yaş ve VKI karşılaştırılması:	41
Tablo 20: B 12 eksikliği olan hastalarla B 12 düzeyi normal olan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması:.....	41

Tablo 21: B 12 eksikliği olan hastalarla B 12 düzeyi normal olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	42
Tablo 22: B 12 eksikliği olan bayan hastalarla, B 12 düzeyi normal olan bayan hastaların yaş ve VKI değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 23: B 12 eksikliği olan bayan hastalarla, B 12 düzeyi normal olan bayan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 24: B 12 eksikliği olan bayan hastalarla, B 12 düzeyi normal olan bayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde eğitim ve gelir düzeyindeki yükselme, beslenme alışkanlıklarının farklılaşması ve birçok bulaşıcı hastalığın kontrolünün sağlanması gibi etkenler ülkemizde ve dünyada beklenen ortalama yaşam süresinin artmasına neden olmuştur.

Yaşam süresinin uzaması istenen bir şey olmakla birlikte, insanlarda bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların artmasına neden olmuştur. Bugün insanları tehdit eden ölüm nedenleri geçmişe göre farklılık göstermektedir. O zamanlar büyük toplumsal tehdit olan enfeksiyonlar bugün için daha az ölüme yol açmakta, ama aterosklerotik hastalıklar ve maligniteler en önemli toplumsal sağlık sorunları olarak kendini göstermektedir. Bugün için toplumdaki ölümlerin büyük bir kısmı kardiyovasküler nedenlerden ötürü olmaktadır (1).

Günümüzdeki stresli yaşam, sağlıksız beslenme, çevre koşullarının bozulması kardiyak sorunların artmasına neden olmaktadır. Bu sorunları olan hastaların günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirememesi ülke ekonomisini olumsuz etkilemektedir (2).

Yapılan birçok çalışma, ülkelerin gelişmişlik düzeyine ve sosyal yapısına bakılmaksızın kronik hastalıkların her geçen gün arttığını göstermektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar (kalp-damar hastalıkları, diyabet, kanserler, kronik solunum yolu hastalıkları başta olmak üzere) küresel ölümlerin %60'ını oluşturmaktadır. Bu da dünyadaki 58,7 milyon ölümün 35 milyonuna denk gelmekte ve bunun büyük kısmı (28,1 milyon) orta ve düşük gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin 2006-2015 yılları arasında %17 oranında artacağını söylemektedir. Bu artışın Afrika'da %24, Orta Doğu'da ise %23 ile en fazla olacağı tahmin edilmektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar düşük ve orta gelir düzeyli ülkelerde ekonomik anlamda çok ağır bir yük oluşturmaktadır. Bu ülkelerde sağlık hizmeti, bakım ve tedavi masrafları giderek artmakta ve ülke ekonomilerine çok büyük bir yük olmaktadır.

Ülkemizde nüfusun yaşlandığını düşünürsek halkımızın büyük bir kısmının bulaşıcı olmayan kronik hastalığa yakalanma riskinin artması ve bunun mortalite açısından etkisi kuşkulandırıcıdır.

Bulaşıcı olmayan hastalıkların büyük bir kısmını kalp ve damar hastalıkları oluşturmaktadır ve bu hastalıklar çoğunlukla önlenebilir hastalıklardır. Dünya Sağlık Örgütü obezite, kan basıncı, kolesterol ve sigara kontrolü ile kalp ve damar hastalığı görülme sıklığının yarı yarıya azaltılabileceğini bildirmektedir.

DSÖ'ne göre iskemik kalp hastalıkları ve inme tüm dünyada en önemli ilk iki ölüm nedenidir.

Kalp ve damar hastalıkları dünyadaki en önemli ölüm sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü, 2006 yılı raporuna göre eğer uygun önlemlerle risk faktörleri azaltılmazsa tahminen 2015 yılına kadar yılda ortalama 20 milyon insan kalp ve damar hastalıklarından özellikle de kalp krizleri ve inmelerden hayatını kaybedecektir (3).

Tablo 1: Küresel ölüm nedenleri

Dünya	Ölüm sayıları (milyon kişi)	%
Koroner Kalp Hastalıkları	7.60	12.2
İnme ve diğer kardiyovasküler hastalıklar	5.71	9.7
Alt solunum yolu enfeksiyonları	4.18	7.1
KOAH	3.02	5.1
İshalle seyreden hastalıklar	2.16	3.7
HIV/AIDS	2.04	3.5
Tüberküloz	1.46	2.5
Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	1.32	2.3
Trafik Kazaları	1.27	2.2
Prematüre ve düşük doğum ağırlığı	1.18	2.0

Kaynak: Dünya Sağlık Örgütü, 2008

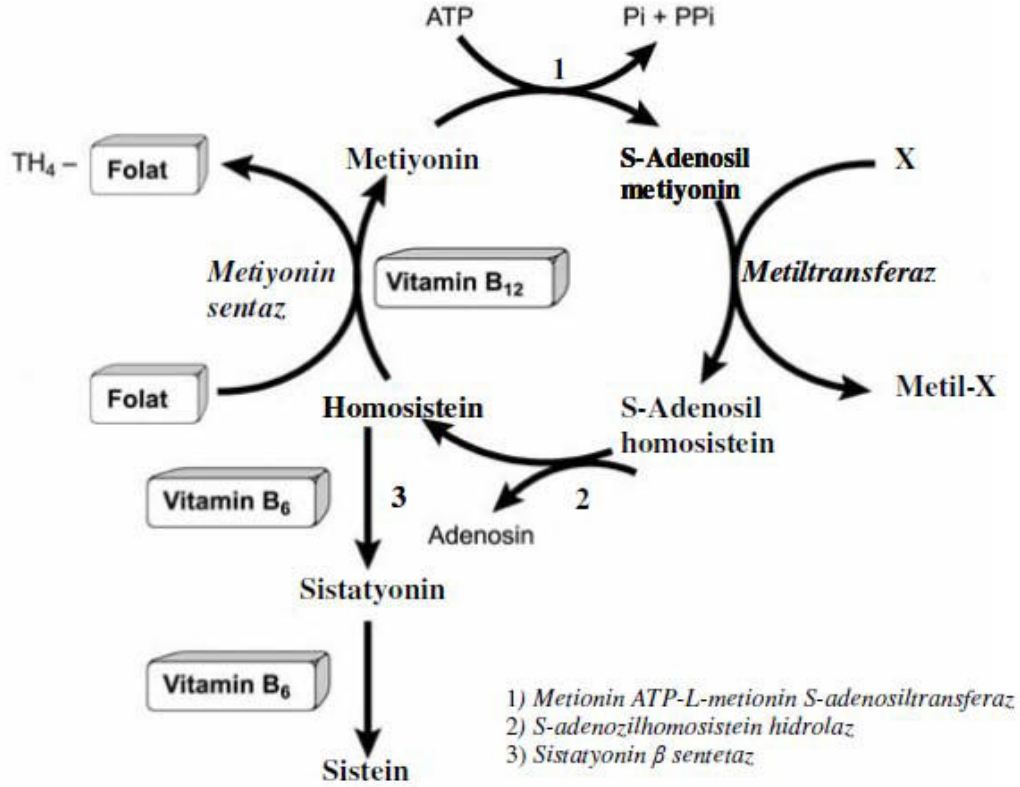
Son yıllarda kardiovasküler hastalıklardan korunma açısından önemli gelişmeler sağlanmıştır. Risk faktörleri tanımlanmış ve henüz hastalığı olmayanlarda birincil ve ikincil korunma tanımları geliştirilmiştir.

Birincil koruma, tanımlanmış risk faktörleri olan fakat henüz koroner bir hastalığa yakalanmamış olanlar için kullanılır. Burada amaç hastalardaki risk faktörlerinin tedavi edilmesi ve en aza indirilmesidir. Günümüzde önlenebilir hastalıklar ile ilgili erken ölümlerin engellenmesinde sigara kullanımının, sağlıksız ve yüksek kalorili beslenmenin, sedanter yaşamın ve alkolün engellenmesi ile bu hastalıkların azaltılabileceği bilinmektedir. Birincil korumanın sağlık, yaşam kalitesi ve süresi açısından çok önemli faydaları vardır. Birincil korumada hastanın fiziksel aktivitesinin artırılması, obeziteden korunması (BMI 18-24 arasında olacak şekilde), sigaranın bırakılması, kan basıncının normal sınırlarda (sistolik kan basıncı<120 mmHg, diyastolik kan basıncı<80mmHg) tutulması, kan şekeri düzeyinin kontrolü (açlık kan şekeri<110 mg/dl, tokluk kan şekeri<140 mg/dl) koroner arter hastalıktan korunmada çok önemlidir.

İkincil koruma ise hastalığı bir kez geçirmiş olanlarda tekrarları önlemek amaçlı tedavileri içerir.

B 12 vitamini suda eriyen ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, simetrik ve karmaşık yapıya sahip bir vitamindir. İnsanlar ihtiyacı olan B 12 vitaminini sentezleyemezler. Bunun için besinlerle almak zorundadırlar. B 12 vitaminin asıl kaynağı ise hayvansal besinlerdir. B 12 vitaminin vücutta önemli işlevleri vardır. Hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan deoksiribonükleik asit (DNA) sentezine yardımcı olur. Eksikliğine hücre çoğalma hızının yüksek olduğu sistemler daha duyarlıdır. Eksikliğinden en fazla etkilenecek sistemler hematopoitik sistem, bağırsak epitelyum hücreleri, kemik iliği gibi hızlı çoğalan hücrelerdir. B 12 vitamini santral ve periferik sinir sistemindeki normal yapının işlevinin sürdürülmesinde önemlidir. Eksikliğinde unutkanlık, el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, pernisyöz anemi gibi birçok farklı klinik bulgu ile karşımıza çıkmaktadır. B 12 vitamininin önemli bir fonksiyonuda homosisteinden metiyonin oluşurken kofaktör olarak kullanılmasıdır. Eksikliğinde homosistein düzeyinde artış olur. Yapılan çalışmalarda artan homosistein düzeyinin damarların iç yüzeyini döşeyen hücrelere zarar verdiği

gösterilmiştir. Artan homosistein arteriel ve venöz trombozis, miyokardial infarkt ve kronik renal yetmezlik gibi birçok hastalık için risk oluşturur.



Şekil 1. Metiyonin sentezi (4)

Zonguldak ve civarından Bülent Ecevit Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran birçok hastanın yapılan tetkiklerinde B 12 vitamininin düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan birçok çalışma B 12 vitamin eksikliğini koroner arter hastalığı için bilinen risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite, sigara vb.) dışında bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirmiştir. B 12 vitamin eksikliği hiperhomosisteinemi yaparak ateroskleroz oluşumunu artırıp koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Bu çalışmada amacımız, polikliniğimize başvuran B 12 eksikliği olan hastaların koroner arter hastalığı açısından risklerini belirlemek ve bu hastaların önlenilecek risk faktörlerini azaltmaktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşam süresinin artmasına ve birçok enfeksiyon hastalığına karşı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine sekonder enfeksiyona bağlı ölümler azalmıştır. Ölüm

nedenlerinin en önemli kısmını koroner arter hastalığı oluşturmaktadır ve bu hastalıklar gerekli önlemlerin alınması, risk faktörlerinin azaltılması ile en aza indirilebilir. Biz bu amaçla risk faktörlerini ortaya koyup Framingham kriterlerine göre hastalardaki olası riskleri ortaya koymaya çalıştık.

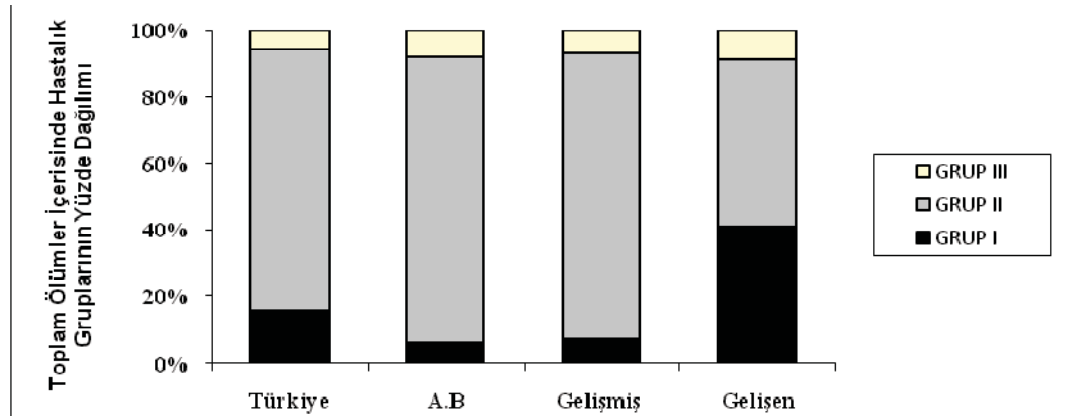
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalıkları

Koroner damarlardaki fokal daralma sonucunda miyokardın beslenmesinin bozulmasıdır. Bunun en sık sebebi koroner aterosklerozdur. Ateroskleroz vücutta sıklıkla abdominal aorta ve özellikle abdominal aortanın dallanma noktalarında. Kalp-damar hastalıkları olarak adlandırılan ve vücutta değişik belirtilerle (dispne, göğüs ağrısı, senkop, kollaps, çarpıntı, ödem, hemoptizi, aşırı yorgunluk gibi kardinal belirtilerle) kendini gösteren, gelişmiş veya gelişmekte olan birçok ülkede en önemli ölüm nedeni olan bir hastalıktır.

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, dünyadaki birçok ülkenin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik hastalıklar ülkemiz açısından da çok büyük önem taşımaktadır. Türkiye'deki kronik hastalıklar ve ölüm nedenlerine ilişkin yapılan en geniş çalışma Sağlık Bakanlığının Ulusal Hastalık Yükü-Maliyet Etkililik çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre Türkiye'de 2000 yılı için hesaplanan toplam 430.459 ölümün 305.467'si (%71) kronik hastalıklar nedeniyledir (5).

Tablo 2: Türkiye'de ölüme neden olan hastalıkların yüzde dağılımının Avrupa Birliği, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere göre karşılaştırılması



Grup I: Bulaşıcı hastalıklar, maternal ve perinatal nedenler ve beslenme yetersizliğine bağlı ortaya çıkan hastalıklar.

Grup II: Bulaşıcı olmayan hastalıklar, Kalp Damar Sistemi Hastalıkları, Solunum Sistemi Hastalıkları, Sindirim Sistemi Hastalıkları, Endokrin, Nutrisyonel Hastalıklar, Duyu Organ Bozuklukları, Genitoüriner Sistem Hastalıkları, Malign Neoplazmalar, Kas, İskelet Sistemi ve Nörolojik Bozukluklar, Nöropsikiyatrik Bozukluklar ve Ağız ve Diş Sağlığı bozuklukları.

Grup III: İstemli/İstemsiz Kaza ve Yaralanmalar.

Kaynak: UHY-ME Çalışması, Türkiye, 2004

Türkiye’de birinci grup hastalıklar (Bulaşıcı Hastalıklar, Maternal ve Perinatal Nedenler ve Beslenme Yetersizliğine Bağlı Hastalıklar) AB ve gelişmiş ülkelere göre yüksektir. Ancak kronik hastalıkların yer aldığı ikinci grup (Bulaşıcı olmayan hastalıklar, Kalp Damar Sistemi Hastalıkları, Solunum Sistemi Hastalıkları, Sindirim Sistemi Hastalıkları, Endokrin, Nutrisyonel Hastalıklar, Duyu Organ Bozuklukları, Genitoüriner Sistem Hastalıkları, Malign Neoplazmalar, Kas-İskelet Sistemi ve Nörolojik Bozukluklar, Nöropsikiyatrik Bozukluklar ve Ağız ve Diş Sağlığı bozuklukları) açısından bakıldığında ise gelişmekte olan ülkelere benzemektedir. Bu durum yaşlı nüfusun artmasına sekonder kronik hastalıkların yükselmekte olduğunu göstermektedir.

Türkiye de kalp damar hastalıkları profiline bakıldığında ölüm nedenleri arasında ilk sırayı 205.457 ölümlle kardiyovasküler hastalıklar (tüm ölümlerin %47,73’ü) almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara bakıldığında; iskemik kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, inflamatuvar ve hipertansif kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar yer almaktadır.

Tablo 3: Türkiye de Ulusal Düzeyde ölüme Neden Olan İlk 20 Hastalığın Cinsiyete Göre % Dağılımı

	Erkekler	%	Kadınlar	%	Tüm Nüfus	Toplam ölümler (%)
1	İskemik Kalp Hastalığı	20,7	İskemik Kalp Hastalığı	22,9	İskemik Kalp Hastalığı	21,7
2	Serebrovasküler Hastalıklar	14,5	Serebrovasküler Hastalıklar	15,7	Serebrovasküler Hastalıklar	15,0
3	KOAH	7,8	Perinatal Nedenler	5,9	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	5,8
4	Perinatal Nedenler	5,6	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	4,5	Perinatal Nedenler	5,8
5	Trakea, Bronş ve Akciğer Kanseri	4,4	KOAH	3,5	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	4,2
6	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	4,0	Hipertansif Kalp Hastalığı	3,3	Hipertansif Kalp Hastalıkları	3,0
7	Hipertansif Kalp Hastalığı	2,7	Diabetes Mellitus	2,9	Trakea, Bronş ve Akciğer Kanseri	2,7
8	Trafik Kazaları	2,6	Meme Kanseri	2,1	Diabetes Mellitus	2,2
9	İnflamatuvar Kalp Hastalığı	1,8	İnflamatuvar Kalp Hastalığı	2,0	Trafik Kazaları	2,0
10	Konjenital Anomaliler	1,6	İshalle Seyreden Hastalıklar	1,6	İnflamatuvar Kalp Hastalıkları	1,9
11	Diabetes Mellitus	1,6	Konjenital Anomaliler	1,5	Konjenital Anomaliler	1,6
12	İshalle Seyreden Hastalıklar	1,4	Nefrit ve Nefrozlar	1,4	İshalle Seyreden Hastalıklar	1,5
13	Mide Kanseri	1,4	Romatizmal Kalp Hastalıkları	1,3	Mide Kanseri	1,3
14	Lösemi	1,2	Trafik Kazaları	1,2	Nefrit ve Nefrozlar	1,1
15	Mesane Kanseri	1,1	Mide Kanseri	1,2	Lösemiler	1,0
16	Tüberküloz	1,0	Lenfomalar ve Multiple Myeloma	0,9	Romatizmal Kalp Hastalıkları	0,9
17	Kolon ve Rektum Kanseri	1,0	Düşmeler	0,9	Meme Kanseri	0,9
18	Peptik Ülser	1,0	Peptik Ülser	0,9	Peptik Ülser	0,9
19	Lenfomalar ve Multiple Myeloma	1,0	Over Kanseri	0,8	Lenfoma ve Multiple Myeloma	0,9
20	Düşmeler	0,9	Kolon ve Rektum Kanseri	0,8	Düşmeler	0,9

Kaynak: UHY-ME Çalışması, Türkiye

Türkiye de ulusal düzeyde toplam hastalık yüküne(10.802.494 DALY) bakıldığında birincil nedeni %19.32 ile (2.086.527 DALY) kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğu görülmektedir. Türkiye ulusal düzeyde kardiyovasküler hastalıkların hastalık yükü (DALY) dağılımında; toplam hastalık yükünün %20,5'ini erkekler, %18'ini ise kadın hastalar oluşturmaktadır.

Tablo 4: Türkiye’de kalp ve damar hastalıklarının insidans ve prevalans hızları

KALP VE DAMAR HASTALIKLARI	İNSİDANS HIZI(100.000)			PREVALANS HIZI(100.000)		
	ERKEK	KADIN	TOPLAM	ERKEK	KADIN	TOPLAM
ROMATİZMAL KALP HASTALIĞI	7.800	9.200	8.500	0.400	0.500	0.400
HİPERTANSİF KALP HASTALIĞI	21.000	31.400	26.100	15.000	28.000	22.000
ANJİNA PEKTORİS	840.000	640.000	740.000	41.200	35.000	38.000
AKUT MI	167.400	144.900	156.300	0.799	0.490	0.648
KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ	220.000	211.700	215.900	0.810	0.540	0.680
SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR	67.100	72.100	69.600	3.190	3.190	3.190
UZUN DÖNEM İNME HASTALIĞI	168.800	156.000	162.500	10.900	9.100	10.000
İNFLAMATUAR KALP HASTALIKLARI	67.600	36.300	52.200	2.000	1.100	1.600
DİĞER KARDİYOVASKÜLER	446.900	407.900	427.700	5.400	5.100	5.300

Kaynak: UYH-ME Çalışması, Türkiye, 2004.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de iskemik kalp hastalıkları ve inme en önemli ilk iki ölüm nedenidir. İskemik kalp hastalığı oranı %21.7 ve serebrovasküler hastalık oranı %15.0 ile ilk iki ölüm nedenini oluşturmaktadır. Türkiye’de ulusal düzeyde %21.7 ve tüm yaş gruplarında kadınlarda % 22.9 ve erkeklerde % 20.7 ile birinci ölüm nedeni iskemik kalp hastalığıdır.

Koroner arter hastalıklarının neredeyse hepsi, kalbe kan getiren geniş ve orta çaptaki arterlerin intima tabakaları altındaki atheromalara bağlıdır. Arterioskleroz koroner arter hastalıklarının en sık rastlanan nedenidir. Bu olay karakteristik olarak çok sinsi başlar ve çoğu zaman başka başka damarlarda ve düzensiz bir şekilde dağılmış durumdadır ve myokard bölümlerine gelen kan akımını birdenbire durdurabilme yeteneğine sahiptir. Koroner kalp hastalıklarının başlıca komplikasyonları Angina Pectoris, Myokard Enfarktüsü ve ani kardiyak ölümdür.

Koroner arter hastalığına bağlı ölümler erkeklerde olduğu kadar kadınlarda da ilk sıralarda yer almaktadır. Framingham verilerine göre bütün yaşlardaki ölüm oranları, erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de koroner arter hastalığına bağlı ölümler artmaktadır (6).

Menopozdan sonra kadınlarda da koroner arter hastalığına bağlı morbidite oranı erkeklerdekine çok yakındır (7).

Koroner arter hastalığının gelişmesini veya ilerlemesini önlemek ya da seyrini yavaşlatmak belli başlı bazı risk faktörlerini azaltmakla mümkün olabilir. Özellikle de reverzibl (değiştirilebilir) risk faktörlerinin azaltılması çok önemlidir. Bunların en önemlileri; sigara içme, hipertansiyon, obezite ve kolesterol yüksekliğidir. Özellikle genç erişkinlerde bu risk faktörünün kontrolü koroner arter hastalığının yaygınlığına karşı gelecekte oluşabilecek riskleri azaltmak açısından çok önemli etkenlerdir. Risk faktörlerinin kontrolü belirlenmiş hastalığı olan hastaların tedavisinde de önceliği almalıdır (8).

Kardiyoloji dernekleri ve çoğu klinisyen günümüze kadar daha çok risk faktörlerinin kişisel tedavisine yoğunlaşmıştır. Ancak risk faktörleri sıklıkla birlikte bulunur ve sonuçta mutlak risk bu faktörlerin birikimi ile oldukça artar. Bu durum özellikle metabolik sendrom tanısı alan hastalar için çok doğrudur ve bu sendromda insulin rezistansı, obezite, hipertansiyon ve bozulmuş lipid profili birliktedir. Diyabet varlığı kardiyovasküler hastalık varlığı ile eşdeğer bir risk taşımaktadır. Bu nedenle diyabetli hastalar daha önce kardiyovasküler hastalık geçirmiş bireyler gibi tedavi edilmelidir.

Asemptomatik kişilerde koroner arter hastalığının önlenmesi ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde olası tekrarların önlenmesi için risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavi edilmesi gerekir. Koroner arter hastalığı açısından görece risk, belirli bir risk faktörü bulunan veya bulunmayan kişilerde koroner arter hastalığı gelişme olasılığının oranıdır. Mutlak risk denilen kavram ise belirli bir zaman sürecinde koroner kalp hastalığı gelişme riskidir. Doktorlar belirli risk faktörlerinin önemini daha iyi değerlendirmekle birlikte genellikle mutlak risk ve bu riskin tedavisiyle elde edilecek yararı daha fazla önemsemektedir.

Koroner arter hastalığı açısından toplam risk, her bir risk faktörünün yol açtığı risklerin toplamıyla elde edilen mutlak risk tahminidir. Bu riskin hesaplanmasında çeşitli tablo veya puanlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu hesaplamaların çoğunda halen yalnızca major risk faktörleri kullanılmaktadır. Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association- AHA) mutlak riski hesaplamak için Framingham araştırmacıları tarafından önerilen risk faktörlerinin düzeyine göre yapılan puanlama

ile elde edilen toplam puana göre gelecek 10 yıl içindeki riskin hesaplandığı yöntemi önermektedir. Türk Kardiyoloji Derneğince hazırlanan koroner arter hastalığına (KAH) yaklaşım ve tedavi kılavuzu (9) da bu yönteme yer vermektedir. Buna göre kişiler yüksek, orta ve düşük risk grupları olmak üzere üç kategoriye ayrılır.

Gelecek 10 yılda KAH riski % 20 veya üzerinde olanlar yüksek riskli, % 10-20 arasında olanlar orta riskli, % 10'un altında olanlar ise düşük riskli gruptadır. 10 yıllık riskin % 20 veya üzerinde olması tedavi yaklaşımında önemli bir eşik değer olarak kabul edilmektedir. Lipid düşürücü tedavi veya antihipertansif tedavi için yüksek risk grubunda olanlarda bu eşik değer göz önüne alınarak ona göre önerilerde bulunulmalıdır. Puanlama için gerekli materyalin veya risk hesaplama tablolarının el altında olmadığı veya yeterli zaman bulunmadığı durumlarda daha basit olarak doğrudan majör risk faktörlerinin sayılması yoluyla da hastalarda risk gruplaması yapılabilir. Buna göre 3 veya daha fazla risk faktörü bulunanlar yüksek risk grubunda, 1-2 risk faktörü olanlar orta risk grubunda, risk faktörü bulunmayanlar ise düşük risk grubunda yer alırlar.

Hastalarda hesaplanan toplam riskin yüksek olmaması, bu hastalarda majör risk faktörlerinin tedavi edilmeyeceği anlamına gelmemelidir. Kısa vadede riski çok artırmaya da uzun vadede bu risk faktörüne maruz kalınmasına karşı bir girişimde bulunulmaması doğru bir davranış biçimi değildir. Bundan dolayı eğer toplam risk yüksek ise hastalarda ilaç dışı yöntemlerle girişimde bulunabilir. Toplam risk orta derecede olan hastalar ise gerekirse noninvaziv yöntemlerle değerlendirme yapılarak, aterosklerozun klinik belirti vermemiş bulguları normalde kullanılan ilaç düzeyi değerlerinden daha düşük değerlerde ilaç tedavisine başlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel risk faktörlerinden olan; tütün kullanımı, obezite ve fiziksel hareketsizliğin engellenmesi, tansiyon yüksekliğinin önlenmesi, sigara kullanımı, kolesterol yüksekliği, obezite gibi olumsuz faktörlerin önlenmesi ile iskemik kalp hastalığına bağlı olan ölümlerin oranı büyük oranda azaltılabilir.

Tablo 5: Seçilmiş risk faktörlerinin önlenmesi ile cinsiyete göre Türkiye genelinde önlenebilecek ölüm sayıları

Risk faktörleri	Önlenen Ölümler		
	Erkek	Kadın	Erkek+Kadın
Obezite (>30, Vücut Kitle İndeksi)	26.006	31.136	57.143
Sigara içme	52.905	1.794	54.699
Fiziksel aktivitenin yetersiz olma durumu	22.515	22.605	45.120
Düşük düzeyde meyve ve sebze tüketimi	21.668	17.066	38.734

Kaynak: UHY-ME Çalışması, Türkiye, 2004

Tablo değerlendirildiğinde, obezitenin önlenmesi ile 57.143, sigara içmenin önlenmesi ile 54.699 ölümün, fiziksel hareketliliğin artırılması ile 45.120, meyve ve sebze tüketiminin artırılması ile ise 38.734 ölümün önlenebileceği tahmin edilmektedir.

Kardiyovasküler risk faktörleri; yaş ve cinsiyet, birinci derece akrabalarda erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü, sigara kullanımı, fiziksel aktivite azlığı, aşırı kilo, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabettir. Bu risk faktörleri içinde, aile öyküsü varlığı, yaş ve cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörü olduğu için müdahale alanı içinde yer almamaktadır. Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi ve azaltılması kalp sağlığının korumasında ve olası kardiyovasküler bir olayı önlemede temel unsurdur. Değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altında tutulması ile koroner kalp hastalıkları dışında inme ve Tip 2 diyabetinde %80 oranında önlenebileceği gösterilmiştir. Risk altındaki bireyler tam olarak tanımlanabilirse ve bu risk faktörlerine karşı yeterli önlem alınabilirse bu kişilerin ve toplumun kardiyovasküler hastalık riski çok büyük oranda azaltılabilir. Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada yaklaşım tarzı, tek bir risk faktörüne odaklı değil, genel riskin düşürülmesine yönelik, çoğul risk faktörleri gözetilerek multidisipliner olmalıdır.

Farklı toplumlarda koroner arter hastalığı riskini etkileyen başka faktörler ön plana çıkabilir. Türk toplumunda HDL Kolesterol düşüklüğü önemli bir risk

faktörüdür. Tedavi endikasyonları belirlenirken HDL kolesterol düşüklüğü olan veya Total Kolesterol/HDL kolesterol oranı yüksek bulunan kişilerde önerilen düzeylerden daha düşük değerlerde ilaç tedavisine başlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Koroner arter hastalığı için bilinen değiştirilebilir ve değiştirilemez birçok faktör vardır. Bunların dışında yapılan bazı çalışmalarda B 12 vitamin eksikliğinde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. B 12 vitamin eksikliğinde homosisteyin düzeyinin vücutta artmasına sekonder olarak ateroskleroz riski artmaktadır. Folik asit eksikliği ve B 12 vitamin eksikliği metilen tetra hidro folat redüktaz aktivitesinde azalma yapar ve homosistein birikimine neden olur. Artan homosistein de damar iç yüzeyini döşeyen epitele zarar vererek arteriyel ve venöz trombozis riskini artırarak miyokard enfarktüsü olasılığını yükseltir. Poliklinliğimize gelen hastaların tetkik sonuçlarına baktığımızda Zonguldak ve çevresinden gelen hastalarda B 12 eksikliği oranının yüksek olduğunu gözlemledik. Buna bağlı olarak bu çalışmada kontrol amaçlı poliklinliğimize başvurmuş B 12 vitamin eksikliği olan hastalarda koroner arter hastalığı riskini hesaplamayı amaçladık.

2.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri, Risk Hesaplanması

2.2.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Sigara içilmesi
- Lipoprotein (a)
- Fiziksel inaktivite
- Oral kontraseptif kullanımı
- Alkol tüketimi

2.2.2. Değiştirilemez Risk Faktörleri

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Ailede prematür (< 55 yas) KAH hikayesi bulunması
- Diabetes mellitus
- Kiřilik yapısı (A tipi) (stresli yaşam)

Tablo 6: Koroner Arter Hastalığı için risk faktörleri (10) :

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ	MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ
Modifiye edilemeyen İleri yaş Ailede erkeklerde 55 yaş, bayanlarda 65'tan önce KAH hikayesi Erkek cinsiyet Postmenapoz (kadınlarda)	Obezite Fiziksel inaktivite Psikolojik stres Oral kontraseptif kullanımı Bozulmuş glikoz toleransı
Modifiye edilebilen Hipertansiyon Dislipidemi (yükselmiř LDL-kolesterol, Lp(a) ve düşük HDL-kolesterol) Diabetes Mellitus Sigara içmek	

2.2.3. Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 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 kolseterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon ve buna bağılı sorunlar tüm dünyada yaklaşık bir milyardan fazla kişiyi ilgilendirmektedir. Kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörüdür. Kan basıncı artışı insanlarda miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme ve böbrek yetmezliği olasılığı artar. Erişkinlerdeki kan basıncı sınıflandırılması JNC 7 (the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) ve ESH (the European Society of Hypertension) ve ESC (the European Society of Cardiology)'e göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

Tablo 7: JNC 7'e göre 18 Yaş ve Üzerinde KB Sınıflandırılması (11):

KB sınıflama	Sistolik KB mm Hg	Diastolik KB mm Hg
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	veya ≥100

Tablo 8: KB Yüksekliğinin Tanımı ve Sınıflandırılması (mmHg):

Kategori	Sistolik		Diastolik
<u>Optimal</u>	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve / veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve / veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve / veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve / veya	100-109
Evre 3 HT	≥ 180	ve / veya	≥ 110
İzole sistolik HT	≥ 140	ve	< 90

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür ve bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansifler de tansiyonu normal olanlara göre 2-3 kat daha fazladır. Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut MI riskini 2-3 kat artırmaktadır. Diastolik kan basıncında 15 mmHg yükselme re-enfarktüs riskini %40 veya sistolik kan basıncında 25 mmHg 'lık yükselme re-enfarktüs riskini % 37 artırmaktadır (12).

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein (a) yüksekliği gibi faktörlerinde önemi vardır (13).

Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalara bakıldığında, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacı gibi olaylar önem arz eder.

Hipertansiyonda KKH riskinin arttığını gösteren etkenler: nabız basıncındaki artış (>63 mmHg olması), dislipidemi, mikroalbuminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, diyabet, obezitenin varlığı, sol ventrikül hipertrofisi ve C-reaktif protein yüksekliğidir.

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığından korunmada kullanılabilecek bazı önlemleri şöyle sıralayabiliriz:

-Risk faktörlerini düzeltmeliyiz. Yüksek kolesterol, trigliserid, LDL-K düzeyleri diyet ve/veya ilaç tedavisi ile hedef değerlere çekilmelidir. Obezler kilo vermeli, sigara bırakılmalı, fiziksel aktivite arttırılmalıdır.

-Kan basıncı hedef değerlere indirilmelidir. Her yaş için hedef kan basıncı Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Kılavuzu'na göre <140/90 mmHg, hedef kan basıncı tip 2 diyabet varlığında <130/80 mmHg, proteinürisi günde > 1 gr olan tüm hipertansiyonlularda <125/75 mmHg olmalıdır (14).

- İlaç dışı tedavi: Yaşam tarzı değişikliği bütün hastalarda uygulanmalıdır. Tuz kısıtlanmalı, alkol tüketimi azaltılmalı, diyetle yeterli potasyum ve magnezyum olmalı, fiziksel aktivite arttırılmalı.

-Farmakolojik tedavi: Hipertansiyon tanısı olan ve yaşam tarzı değişikliği ile kan basıncı kontrol altına alınamayan her yaştaki hastalara farmakolojik tedavi başlatılmalı ve sürekli uygulanmalıdır. İlk ilaç seçimi bireysel olmalı, hastalarda monoterapi veya kombinasyon tedavisi seçilmelidir. Hastalara ilaçlarla ilgili yeterli bilgi verilmelidir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (diüretik, beta-bloker,

kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve alfa blokerler) etkili kan basıncı düşmesi sağlar.

2.4. Dislipidemiler

Dislipidemi total kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid artışı ve azalmış HDL kolesterol tablosundan oluşmaktadır. Bu bozukluklar tek başlarına bulunabileceği gibi kombine halde de olabilir (15).

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artmaktadır.

Tablo 9: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (16):

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

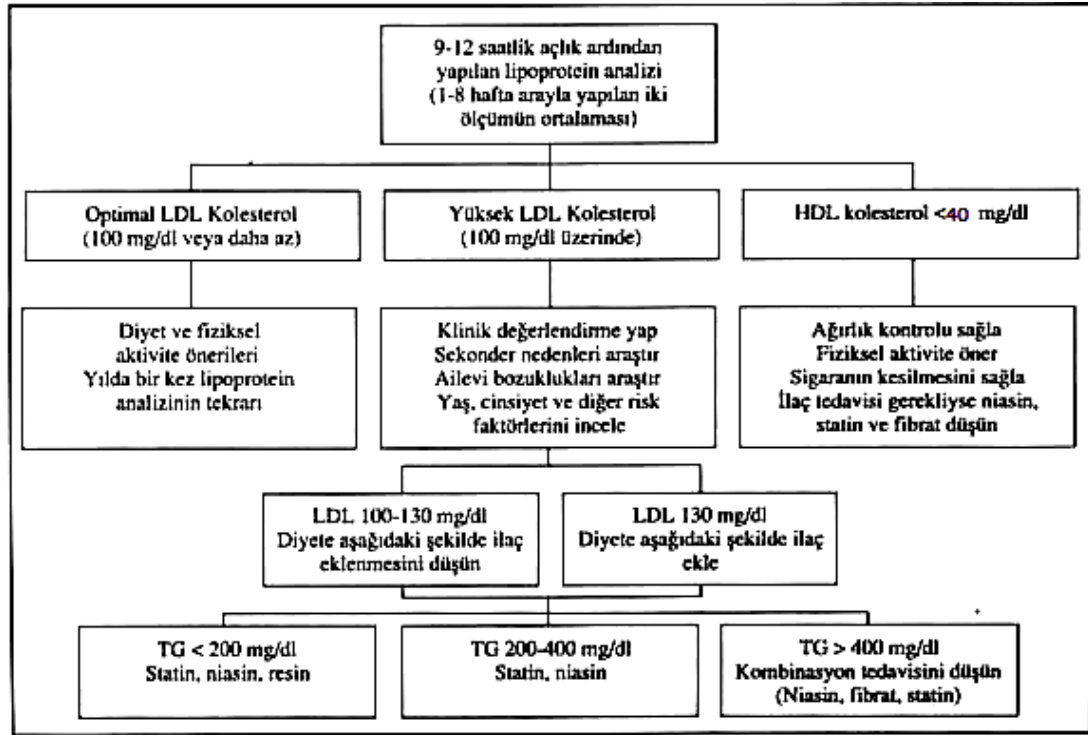
Kişilerin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesi, koruyucu hekimlik açısından çok önemlidir. Bu amaçla 20 yaşın üzerindeki erişkinlerde total kolesterol düzeylerinin 5 yılda bir kontrol edilmesi gerekir; yüksek sınırdan bulunan açlık lipoprotein profili, (Total-K, HDL-K, LDL-K ve Trigliserid) değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Obezite, fiziksel aktivite azlığı, aşırı alkol tüketimi, aşırı karbonhidratlı beslenme (toplam enerji tüketiminin %60'ından fazlası), diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar ve ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid yüksekliğine neden olur.

Trigliserid düzeyleri sınırdan yüksek olgularda, hastanın kilosunun normal sınırlara getirilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması hedeflenir, ilaç tedavisine başvurulmaz. Yüksek trigliserid değeri olan ve koroner arter hastalık açısından

yüksek riskli hastalarda öncelikli olarak LDL kolesterolünün istenen değerlere getirilmesi amaçlanır. İlaçlarla LDL-K istenen düzeylere düşürüldükten sonra, eğer halen trigliserid düzeyleri yüksek ise tedaviye trigliserid düşürücü ilaç eklenerek TG düzeyleri istenen değerlere getirilir. Trigliserid düzeylerinin çok yüksek olduğu (>500 mg/dl) olgularda ise, akut pankreatit riskinin önlenmesi için tedavi verilebilir (9). Düşük HDL kolesterolü koroner kalp hastalığı riskinin güçlü bir göstergesidir. Önceden 35 mg/dl üzeri normal kabul edilmişken, yeni kılavuzda normal HDL-K'nin alt sınırı 40 mg/dl'ye yükseltilmiştir.

Tablo 10: Serum lipitlerine yönelik tanı ve tedavi stratejisi



HDL kolesterol düşüklüğü ülkemiz için önemli risk faktörlerinden biridir. HDL kolesterolün düşüklüğünün nedenlerinden bazıları; insulin direnciyle ilgili trigliserid yüksekliği, şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı, sigara kullanımı, tip 2 diyabet, fazla karbonhidrat tüketimidir. HDL kolesterol yükseltici tedavinin koroner riski azaltacağını gösteren çalışmalar vardır fakat bir düzeyin hedeflenmesi için yeterli çalışma yapılmamıştır. Bundan dolayı HDL kolesterol değeri düşük olan hastalarda öncelikle yaşam tarzı değişikliği önerilir ve LDL kolesterol düşürücü tedavi verilir.

LDL kolesterol düşürücü tedavinin yanında diğer risk faktörlerinin değiştirilmesiyle de risk azalmasının sağlanacağına dair birçok çalışma vardır. Bu konuda metabolik kaynaklı lipid ve lipid dışı diğer risk faktörlerinin birlikte bulunduğu metabolik sendromu düzeltmek ikincil bir hedeftir. Bu sendrom insülin direncinin gelişmesi ile oluşan metabolik bozuklukla ilişkilidir. Özellikle abdominal obezite ve fiziksel inaktivite insülin direncinin gelişmesine yol açan faktörlerdir.

Metabolik sendrom LDL kolesterolden bağımsız olarak koroner arter riskini artırır. Metabolik sendrom tanısı beş tanı kriterinden üçünün olması tanı koydurur.

Tablo 11: Metabolik Sendrom tanısı (17):

1-Abdominal obezite		
Bel çevresi	erkeklerde >94 cm	kadında >88 cm
2-Trigliserid	>150 mg/dl	
3-HDL-Kolesterol	erkeklerde <40 mg/dl	kadında <50 mg/dl
4-Kan basıncı	> 130/85 mmHg	
5-Açlık kan şekeri	> 110 mg/dl	

Metabolik sendromun tedavisinde öncelikle kilonun normal sınırlarda tutulması ve fiziksel aktivitenin artırılması gerekir. Bu hastaların yaşları dikkate alınarak ait oldukları risk grubuna göre hedeflenen kolesterol ve tansiyon değerlerine ulaşılması gerekir.

2.5. Diabetes Mellitus

Diyabet hastalığı, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki herhangi bir defekten dolayı organizmanın karbonhidrat, yağ ve protein gibi yaşamsal kaynaklardan yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki şekilde isimlendirilir. Tip 1 diyabette genellikle mutlak insülin yokluğuna sebep olan beta-hücre yıkımı vardır. Tip 2 diyabette insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti mevcuttur. Tip 1 diyabet genellikle 30 yaşından önce başlar. Hastalık okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönemde üç pik gösterebilir. Bu hastalarda hiperglisemiye

ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkabilir ve hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Tip 2 diyabet çoğunlukla 30 yaş sonrasında ortaya çıkar, ancak günümüzde obezite artışının sonucu olarak son 10-15 yıldır çocukluk ve adölesan çağlarında da ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları görülmektedir. Burada genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Bu hastalar sıklıkla obez veya kiloludur (Beden kitle indeksi >25 kg/m²) (17).

Tablo 12: Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri:

	Aşikar DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(****)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(****)Standardize metotlarla ölçülmelidir.
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Diyabet ve glikoz metabolizması bozuklukları ile ilgili tanı ve sınıflamada son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterlerde küçük revizyonları kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glikozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir düzeltme daha yapılmıştır (18).

Diyabetin kalp üzerinde makrovasküler ve mikrovasküler birçok etkisi vardır. Diyabetiklerde yaşa bağlı ölüm oranları, diyabet hastalığı olmayanlara göre iki kat daha fazladır. Bu hastalarda mortalite büyük oranda koroner arter hastalığına

bağlıdır. Hiperlipidemi, hipertansiyon ve obesite gibi diğer risk faktörleri de çoğu zaman diyabete eşlik eder.

Diyabet koroner kalp hastalığı açısından bir risk faktörüdür. Bu hastalık erkek ve kadında koroner arter hastalığı riskini sırası ile iki-dört kat artırır. Geçirilmiş miyokart enfarktüsü olan hastaların %25'inde diyabet mevcuttur. Diyabetik erkekler ile diyabetik kadınlar karşılaştırıldığında tekrarlayan MI riski kadınlarda iki kat fazladır. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmalarına bakılacak olursa; düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid /artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL kolesterol, yüksek Lipoprotein(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsulinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir. Tip 2 diyabeti olan hastalarında koroner arter hastalık risklerinin çoğu mevcuttur. Diyabet toplumumuzda prevalansı kaygı verici biçimde artan bir hastalıktır ve bu hastalıkta ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Özellikle de kadınlarda yaş ve menopozdan bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır.

Diyabetik olgulardaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışının nedenleri koroner arter hastalık yaygınlığı, koagülasyon bozuklukları, fibrinoliz bozuklukları, trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır. Ayrıca hiperglisemide glikolizasyonun son ürünlerinin damar duvarında birikmesi endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Açlık kan şekerinin >126 mg/dl olması diyabet, 110-126 mg/dl bozulmuş açlık glikozu olarak tanımlanmaktadır. Bozulmuş açlık glikozu olan hastaların birçoğunda oral glikoz tolerans testi 2. saat değeri >200 mg/dl'dir ve bu durum artmış koroner arter hastalık riski ile yakın ilişkilidir. Açlık kan şekerinin 120 mg/dl ve HbA1c'nin %7 altında tutulmasında yarar vardır. HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (18).

Diyabetik hastalarda koroner kalp hastalıkları riskinin azaltılmasında diyabetin kontrolü çok önemlidir ama bu hastalarda koroner kalp hastalıkları riskinin azaltılması daha çok şişmanlık, hipertansiyon, sigara, fiziksel aktivite azlığı, kan lipid anormallikleri gibi birlikte bulunan risk faktörlerinin kontrolüne bağlıdır. Tek

başına sigaranın bırakılması bile riski yarı yarıya azaltabilmektedir. Diyabetik dislipidemide insülin direnci rol oynar.

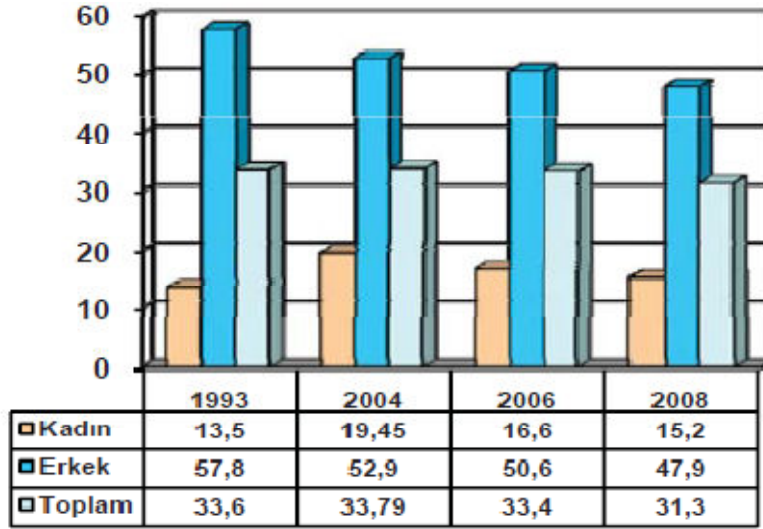
Kolesterol yüksekliğinin olduğu durumlarda HMG-coA (3-hidroksi-3 metil-glutamine KoA) Redüktaz inhibitörleri ilk seçenek ilaç olmakla beraber, diyabetiklerde sıklıkla görülen trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğünde fibratlar ilk seçenek olarak kullanılabilir. Kilo kaybı ve egzersiz de diyabete eşlik eden metabolik anormallikleri düzeltmek için çok önemlidir. Koroner kalp hastalıklarından sonra diyabetik hastalarda beta blokerler kesilmemelidir, çünkü bu ilaçlar mortaliteyi azaltmaktadır.

2.6. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı ciddi sorunları peşinden getiren küresel bir halk sağlığı sorundur. Sigara tüketiminin ve sigara dumanına maruz kalmanın birçok ölüm ve hastalığa neden olduğu, bu ürünlerin zehirli ve kanserojen oldukları bilimsel bir gerçektir. Ülkemizde de sigara içme alışkanlığı yaygındır. Türkiye Avrupa ülkeleri arasında sigara tüketiminde üçüncü sırada, dünya ülkeleri arasında ise yedinci sıradadır. Türkiye genelinde 15 yaş ve üzeri insanların % 31.3'ü sigara kullanmaktadır. Erkek cinsiyette sigara kullanım oranı % 47.9 iken, kadınlarda % 15.2 dir (Tablo 13).

Ulusal Hane halkı Araştırması 2003'e göre 18 yaş ve üzeri kişilerde sigara veya diğer tütün ürünlerini kullanmaya başlama yaşı 19.2 iken bir günde içilen sigara adedi 17 olduğu gözlenmiştir. Yanında sigara içilmesi nedeniyle sigara dumanına maruz kalan insan oranı ise %54.5 olarak bulunmuştur.

Tablo 13: Türkiye’de 15 ve üzeri yaş nüfusta sigara kullanım prevalansı



Kaynak: 1993 Sağlık Bakanlığı Araştırması, 2004 Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yükü Çalışması, 2006 Aile Araştırma Kurumu ve TÜİK Aile Yapısı Araştırması, 2008 Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (SB, TÜİK, DSÖ, CDC).

Sigara kullanımı lipid metabolizmasını değiştirmek, endotel hücre disfonksiyonuna sebep olmak, antihipertansif ajanlara yanıtı azaltmak gibi çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz gelişme riskini artırır. Sigara içimi koroner arter hastalığı riskini iki kat artırmaktadır. Sigara içenlerde miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölüm riski, içmeyen insanlara göre erkeklerde 2.7 kat, kadınlarda ise 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (19). Pasif sigara dumanına maruz kalan bireylerde de (pasif sigara içicileri) kalp hastalığı riski artmaktadır. Myokard enfarktüsü geçiren kişilerin sigaraya devamı durumunda re-enfarktüs ve ani ölüm riski yükselmektedir. Bu hastalarda sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda var olan risk yarı yarıya azalmakta ve ikinci yıl içinde de bu risk hiç içmeyenlerle aynı düzeye inmektedir (92).

Sigara HDL kolesterol düzeyini düşürmekle birlikte LDL kolesterolün oksidasyonunu artırmaktadır. Ayrıca sigara trombosit agregasyonunu artırır ve arteriyel endotelin hasarlanmasına neden olur. Hem erkek hem de kadınlarda, gençlerde ve yaşlılarda içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (20).

Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin sigara ve diğer tütün kullanımını bırakması gerekir. Ayrıca hastaların ev ve iş ortamlarında sigara dumanından kaçınmaları gerekir.

2.7. Obezite

Obezite AHA (American Heart Association) tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (21). Obezite prevalansı bütün dünyada giderek artmaktadır ve birçok ülkede yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir (22). Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır (23).

TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43 olarak bulunmuştur. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m², erkeklerde 1.29 kg/m² artmış olması toplumumuzun da hızlı bir şekilde şişmanladığını göstermektedir (24).

Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (25). Obezite artmış kardiyovasküler risk ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (26).

Vücut kitle indeksi (body mass index, BMİ); vücuttaki yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. BMİ, kilo (kg) / boyun karesi (m²) olarak hesaplanır. BMİ = 18-24.9 normal, 25-29.9 ise fazla kilolu; BMİ \geq 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (27,28). Abdominal obezitedeki varolan risklerin daha da artmasına neden olur ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. BMİ 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir (27,28,29).

Bazı ileriye dönük uzun süreli büyük gözlemsel çalışmalar obezitenin kadın ve erkekte koroner ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (29,30).

TEKHARF çalışmasının 2003 yılında yayınlanan 12 yıllık izlem verilerine göre, obezite ve abdominal obezite, ülkemizde her iki cinsiyette de sıklaşmaktadır. Halen 30 yaşını aşkın beş kadından üçü (bel çevresi ≥ 88 cm), beş erkekten biri (bel çevresi ≥ 102 cm) abdominal obezite kapsamına girmektedir. Erkeklerimizde ≥ 96 cm'lik bel çevresinin de koroner risk bakımından risk taşıdığı ortaya konmuştur. Buna göre erkeklerin yarıya yakını abdominal obezite sergilemektedir. Bel çevresi, gelecekteki koroner kalp hastalığının diğer risk faktörlerinden bağımsız öngörüsüne katkı yapmaktadır ve bu katkı erkeklerimizde daha belirgindir. Bel çevresindeki 12 cm'lik genişleme bu riski %34 yükseltir (31).

2.8. Yaş ve Cinsiyet

Konjenital kalp hastalığı insidans yaş ile artar, bu nedenle yaş en önemli kardiyovasküler risk faktörü olarak düşünülebilir. Erkeklerdeki konjenital kalp hastalığı insidansı oranları, 10 yaş daha büyük olan kadınlar ile aynıdır. Yaklaşık olarak kadınların %52'si, erkeklerin ise %46'sı aterosklerotik hastalık nedeni ile ölmektedir (32). Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri ateroskerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında myokard enfarktüsü nadirdir (33). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (34).

2.9. Herediter (Genetik) Faktör

Otuz beş (35) yaş üzerindeki kişilerde yapılan vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (35). Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın

akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1.3- 1.6 kat artırmaktadır (35,36).

Williams ve arkadaşları, erken koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede konkordant risk faktörü olmadığını saptamıştır (28). Bu bakımdan, erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır.

2.10. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ve tüm diğer risklere bağlı ölümler arasında bir ilişki mevcuttur (37).

Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır (38). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (39), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (40), insüline duyarlılık artmakta (41), kan basıncı düşmekte (42,43), endotele bağlı vazodilatasyon (44) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (45).

Yetişkinlerimizde gelecekteki koroner mortalitenin özellikle erkeklerde, prevalan koroner kalp hastalığının da özellikle kadınlarda bağımsız belirleyicileri arasına giren fiziksel etkinliğin, kronik inflamasyon sürecine, diyastolik hipertansiyon ile glikoz intoleransına karşı koyduğu, kadınlarımızda HDL kolesterolü yükseltmede ve erkeklerimizde hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu anlaşılmıştır. Fizik aktivitenin son 10 yıl içinde orta yaşlı Türk kadınlarında %8 oranında azalması kaygı verici bir gelişme olarak görülmelidir (32). Haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dans etme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardı sıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır (46).

Tablo 14: Fiziksel aktivite yoluyla olumlu sonuca ulaşmada doğrudan etki mekanizmaları (17):

Fiziksel inaktivitenin Klinik belirtisi	Günlük aktivite artisinin yararları	Yarar mekanizması
Dislipidemi	Kas kasılması sonucu kandand trigliserid, Silomikron veVLDL temizlenir.	Yag asidi alim, transfer ve oksidasyonu için gen transkripsiyonu ve protein düzeyini artırır.
Ateroskleroz	Koronar arter lümeni çapını genişletir	NO artışı vasküler düz kas hücre proliferasyonunu, trombosit agregasyonunu ve monosit yapışkanlığını inhibe eder
Hipertansiyon	Kan basıncını ve siddetli hipertansiyonlu erkeklerde sol ventrikül hipertrofisini azaltır.	NO artışı damar düz kasında gevseme sağlar.
Vasküler	Atım hacmini yükseltir, kalp hızını düşürür ve kapiller yoğunluğunu artırır.	
Kardiyovasküler Angina/MI Konjestif kalp yetersizliği	MI sonrası ölümlü riskini %20-25 Azaltır. Endotel fonksiyonunu, iskelet kasının aerob metabolizmasını düzeltir.	Endotel türevli NO komsu düz kas hücrelerinde relaksasyon meydana getirir.
Serebrovasküler inme	Kadında toplam ve iskemik inme riskini doza bağımlı biçimde azaltır.	Kan basıncını, plazma fibrinojenini, trombosit agregasyonunu ve plazma tPA aktivitesini azaltır.
Periferik vasküler hastalık Klaudikasyon	Treadmill'de maksimum yürütme mesafesini artırır.	Damarlarda NO aracılığıyla vasküler relaksasyonu ve kollateral damarların gelişmesini artırır.

2.11. Lipoprotein(A)

Lipoprotein(a)'nın plazminojen bağlanması için yarışmalı bir inhibitör olduğu ve bunun için endojen fibrinolizi engellediği öne sürülmüştür.

Lipoprotein(a) düzeyi çok büyük oranda genetik olarak belirlenir ve farklı ırklarda ve aynı ırktaki kadın ile erkek arasında dağılımı farklıdır. Çeşitli retrospektif vaka-kontrollü çalışmalar lipoprotein(a)'nın tromboembolik hastalıklar açısından

bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemiştir. Bununla birlikte bazal lipoprotein(a) konsantrasyonu ile hastaların gelecekteki koroner kalp hastalığı ve inme riskini inceleyen majör prospektif çalışmaların sonuçları tutarsızdır (47).

Nikotik asit ve östrojenin bazı hastalarda lipoprotein(a) düzeyini düşürdüğü gözlemlense de, plazma düzeyinin düşürülmesinin risk azaltma açısından herhangi bir anlamı olduğuna dair bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Lipoprotein(a)'nın lipid profilinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı açısından anlamlı bir bilgi sağlayıp sağlamadığı kesin değildir ve bu yüzden tarama için kullanılmaz. Lipoprotein(a) nın yüksek düzeyde olduğu hiperkolesterolü olan kişilerde riski artırdığı kesin olarak gösterilirse LDL kolesterol seviyeleri kılavuzların önerdiğinden çok daha agresif olarak düşürülmesi gerekebilir.

2.12. Oral Kontraseptif Haplar

Oral kontraseptifler değişik oranlarda hem östrojen, hem de progesteron içerir. Geçmişte tromboemboli geçirmiş ve mevcut koroner arter hastalık riski taşıyan, yaşı ileri olan hastalarda oral kontraseptif ilaçlar koroner arter hastalık riskini artırır (48).

2.13. Alkol Kullanımı

Fazla alkol tüketiminin kalp üzerine olumsuz etkileri vardır. Alkol lipid metabolizmasında değişiklik yapar ve kan basıncını yükseltmesinden dolayı koroner ateroskleroz gelişmesi riskini artırabilir.

Çok fazla alkol tüketimi çeşitli nedenlere bağlı olarak ölüm riskini artırır. Büyük bir halk sağlığı sorunudur. Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalar hafif veya orta düzeyde alkol alımının, alkol almayanlarla karşılaştırıldığında koroner arter hastalığında azalma olduğu gösterilmiştir.

Alkolün kötü kullanımı göz önünde tutulursa, kardiyovasküler koruma açısından alkol kullanımı önerilmesi çokta uygun değildir (36). Karaciğer hastalığı olanlarda, gebe olanlarda, idiopatik kardiyomyopatisi olanlarda, pankreatik hastalığı olanlarda, kalp yetersizliği olanlarda alkol kullanımı yasaklanmalıdır.

2.14. Psiko-Sosyal Stres

Hastalardaki depresyon, derin kaygı durumu, diğer insanlarla olan iletişim problemleri, psikososyal etkenler hastalarda hem sigara kullanımını hem de fazla alkol alımı gibi riskli davranışların artmasına neden olur. Ayrıca sempatik sinir sistemi aktivitesinide arttırarak koroner kalp hastalığı riskini arttırabilir (49). Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda daha sonrasında görülen depresyon öyküsünün gelecekteki koroner arter hastalığı riskini yaklaşık olarak altı (6) kat arttırdığı öngörülür (33). Düşmanlık veya öfke ile koroner kalp hastalığı ile ilişkisi bulunmaktadır. Sosyal yönden zayıf olan ve yeterli destek alamayan kişilerde de koroner risklerin arttığı gösterilmiştir (50).

2.15. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) insanlarda, herhangi bir enfeksiyon veya doku zedelenmesine bağlı olarak hızla yükselen bir akut faz reaktanıdır. İnflamatuar yanıt enfeksiyon, travma gibi herhangi bir uyarana karşı oluşan fizyolojik değişikliklerle karakterizedir. C-reaktif protein nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. C-reaktif proteinin enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı artar (51).

C-reaktif proteinin en önemli fonksiyonu fosfokolin bağlayabilmesi ve böylece hasar görmüş olan hücreleri tanıyabilmesidir. Kompleman sistemini aktifleyebilir, inflamatuvar sitokinleri ve monositlerdeki doku faktörlerinide indükleyebilir ve ayrıca fagositik hücrelere bağlanabilir (52).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda C-reaktif protein yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen koroner arter hastalığıyla olan ilişkisi araştırılmıştır. 1997 yılında Ridker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal C-reaktif protein düzeylerinin, oluşabilecek bir miyokard enfarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini göstermiştir (53). Araştırmacılar C-reaktif protein'in bu etkisinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmanın diğer bir sonucu ise, başlangıçta yüksek olan C-reaktif protein değerlerine sahip olan hastalarda aspirin (ASA) kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığıdır

gösterilmesidir. Yapılan başka bir çalışmada serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, fakat C-reaktif protein düzeyleri yüksek olanlarda 3- hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü (Statin) kullanan hastalarda kardiyovasküler olayların engellenebileceği gösterilmiştir. Akut koroner olayların engellenmesi için statin başlanmasında C-reaktif protein düzeyinin ölçüt olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (54).

İkonomidis ve arkadaşları kararlı anjina pektoris olan hastalarda serum C-reaktif protein ve IL-6 düzeylerini yüksek bulmuşlar ve aspirin tedavisi sonrasında bu değerlerin düştüğünü gözlemlemişlerdir (55). Toshihisa ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda, akut miyokard enfarktüsünde yüksek C-reaktif protein düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesinde anlamlı olduğunu ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir (56). Hem kararlı, hem de kararsız angina pektoris olan hastalarda C-reaktif protein düzeyleri sağlıklı kişilerden daha yüksek bulunmuştur (57).

C-reaktif protein düzeyi koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerde uzun süreli risk değerlendirmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Haverkate F. ve arkadaşlarının iki yıl boyunca takip ettikleri iki bin yüz yirmi bir (2121) anjinalı hasta üzerinde yaptıkları cohort çalışmada C-reaktif protein seviyesi 3.6 mg/dl'nin üzerinde olduğu zaman koroner arter hastalık riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir. Pek çok çalışma C-reaktif protein düzeyi yüksek olanlarda koroner arter hastalığı riskinin 2-4 kat daha fazla olduğu desteklemekte (58,59) ve bu düzeyin koroner arter hastalığı olma olasılığı değerlendirilirken olayları LDL-kolesterole göre daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (63).

C-Reaktif protein endotel disfonksiyonunun önemli bir belirtisi gibi fonksiyon görmektedir (60). Son yıllarda yapılan birçok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlıklı C-reaktif protein'in aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir (61,63).

2.16. Homosistein ve B 12

Homosistein, metiyonin metabolizmasında ortaya çıkan bir ara üründür. Metiyonin metabolizması B 6, B12 vitamini ve folik asidi gibi kofaktörleri kapsayan kompleks bir mekanizmadır.

Yapılan bir Türk Kohort çalışmasında plazma homosistein düzeyi ve bu düzeyin belirlenmesinde rol oynayan folat ve B 12 vitamini ile koroner arter hastalık arasındaki ilişki araştırılmıştır. Koroner arter hastalık tanısı konmuş 168 kişiden oluşan hastalık grubu ile 126 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda plazma homosistein, folat ve B 12 vitamini düzeyleri ile diğer risk faktörleri incelenmiştir. Koroner arter hastalığı olan grupta plazma homosistein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Plazma homosistein düzeyinin, diğer faktörleri ile analizi sonucunda bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca plazma folat ve B 12 konsantrasyonları ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ters ilişki saptanmıştır (64).

Hiperhomosisteinemi'nin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir, fakat prematür koroner arter hastalığındaki muhtemel rolü ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Prematür koroner arter hastalığı için diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, lipoprotein bozukluğu, pozitif aile öyküsü, sigara gibi bilinen risk faktörlerinin yanında bağımsız bir risk faktörüdür. Plazma homosistein düzeyi ile folik asit ve B 12 arasında ters ilişki vardır. Diğer risk faktörleri ile homosistein arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir (65).

Vücuttaki total homosistein düzeyinin genetik olarak belirleyicileri mevcuttur. Ama plazmadaki düzeyini belirleyen en önemli faktör B 6, B 12 ve folik asit miktarıdır. Orta dereceli hiperhomosisteinemisi olan hastalarda yapılan ileriye dönük çalışmalarda artmış myokard enfarktüsü ve inme riski saptanmıştır (33).

Vitamin B 12 (cobalamin) nörolojik fonksiyon ve DNA sentezinde rol oynar. Klinik olarak vitamin B 12 eksikliği hematolojik(pansitopeni, megaloblastik anemi), nörolojik (parestezi, periferik nöropati), psikolojik (demans, depresyon, psikoz), kardiyovasküler (miyokard enfarktüsü, inme) bulgular oluşturabilir (66).

Hematolojik ve nöropsikiyatrik göstergelerle ilişkili olan B 12 eksikliği indirekt kardiyovasküler etkiye de yol açar. Folik asit eksikliğine benzer şekilde vitamin B 12 eksikliğide hiperhomosisteinemiye yol açmak sureti ile aterosklerotik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü oluşturur (67).

Koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olan hiperhomosisteineminin, kardiyovasküler hastalığa yol açma mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte, homosisteinin ağırlıklı olarak endotel hücre hasarı, düz kas perforasyonu, LDL oksidasyonu ve protrombotik etkilere yol açarak ateroskleroz oluşumunda rol oynamaktadır (68,69).

Hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalığı gelişimi için ülkemizde de önemli bir risk faktörüdür. Plazma B 12 vitamini ve folat düzeyleri ise homosistein ile ters ilişkisi nedeni ile önem kazanmaktadır. Klinik uygulamada, konvansiyonel risk faktörleri ile açıklanamayan koroner arter hastalıklarında, plazma homosistein düzeyinin belirlenmesi ve yüksek olanların folik asit ve B vitamini tedavisi ile düzeltilmesi önerilmektedir (68).

2.17. Transaminazlar

Karaciğer fonksiyon testlerinden biri olan aminotransferazlar (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz) hepatosellüler hasarı gösterir. Alanin aminotransferaz (ALT) sitozolik bir enzimken, aspartat aminotransferaz (AST) hem sitozolde hem de mitokondride bulunmaktadır. ALT rölatif olarak KC'e spesifik iken, AST hepatositten başka iskelet ve kalp kası, böbrek, beyin, pankreas, ve eritrositlerde bulunmaktadır. Bu nedenle ALT yüksekliği hepatosellüler yıkımı, AST'e göre daha spesifik yansıtmaktadır. ALT ve AST'nin beraber yüksekliği karaciğere bağlı bir yüksekliği gösterir. Tek başına AST yüksekliği ekstrahepatik bir tabloyu düşündürür. İzole AST yüksekliği nedenleri; myokard enfarktüsü, perikardit, pulmoner tromboembolizm, adale hastalıkları, hemolitik anemiler, ağır fiziksel aktivitelerde görülür (70).

Yapılan son çalışmalarda karaciğer enzimleri ile santral obezite ve tip 2 DM, dislipidemi, yüksek kan basıncı gibi metabolik sendrom bileşenlerinin ilişkisini göstermiştir. Fakat koroner arter hastalığı ile ilişkisi ile ilgili çok fazla çalışma

yoktur. Kadınlarda ALT/AST oranı ciddi koroner arter hastalığı için bir risk göstergesi olabilir. ALT ve ALT/AST oranları anlamlı olarak kadınlarda anjiyografik ateroskleroz skoru ile korelasyon gösterir. Bir bayanda ALT/AST oranı yükselmesi koroner ateroskleroz açısından metabolik sendrom ve CRP konsantrasyonundan bağımsızdır. Bu çalışmada transaminazlarla kan basıncı, dislipidemi, kan glikozu ve diğer metabolik sendrom bulguları ile korelasyonu gösterildi (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Bülent Ecevit Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne Ağustos 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında kontrol amaçlı ve obezite nedeni ile başvurmuş 18 yaşın üzerinde B 12 eksikliği olan 139 hastanın ve B 12'si normal olan 93 hastanın dosyaları incelendi. Sağlık bilgileri, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, kronik hastalık (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi vb.) ve aile öyküleri açısından özgeçmişleri değerlendirildi. Hastaların fizik muayene bilgilerine bakıldı. Boy ve kilo ölçümlerine göre vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların bakılmış olan laboratuvar sonuçları (B 12, LDL, HDL, Total Kolesterol, Trigliserid vs) değerlendirildi. Bilgileri eksik olan hastalara telefonla ulaşıp gerekli bilgiler öğrenildi.

Değerlendirilen 232 hastanın 64'ü erkek, 168'i kadındı. Hastalar yaş, cinsiyet, HT, sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından irdelenerek, 10 yıl içinde mutlak multifaktöriyel KKH gelişme riskleri değerlendirildi. Bu risk değerlendirilmesi yapılırken total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, CRP, AST, trigliserid gibi bakılmış olan laboratuvar değerlerinden de yararlanıldı. Hastalar B 12 eksikliği olan ve B 12 eksikliği olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar genel olarak bu iki grupta değerlendirildikten sonra koroner arter hastalığı açısından olası riski daha net ortaya koymak için erkek hastalar ve kadın hastalar B 12 vitamin eksikliği olup olmamasına göre kendi aralarında ikiye ayrıldı ve kendi aralarında risk faktörleri değerlendirildi. Böylece B 12 eksikliği olan erkeklerde, B 12'si normal olan erkeklerde, B 12 eksikliği olan kadınlarda ve B 12'si normal olan kadınlarda olası koroner risk faktörlerinin gösterilmesi amaçlandı.

Polikliniğe başvurmuş B 12 eksikliği olan hastalar tarandı ve bu hastaların hikayelerinden yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet öyküsü, ailesel koroner hastalık öyküsü, fiziksel aktivite öyküsü, sigara kullanımı, alkol kullanımı, bayan hastalarda oral kontraseptif (OKS) kullanımı gibi sosyodemografik öykülerine ulaşıldı. Eksik bilgileri olan hastalar aranarak tekrar sorgulandı. Ayrıca bu hastaların laboratuvar sonuçları ayrı ayrı değerlendirildi ve bakılmış olan serbest T4, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, CRP, AST, kan şekeri ve trigliserid sonuçlarına bakıldı.

Bu gruplarda sosyodemografik veriler ve laboratuvar verileri ayrı ayrı değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

B 12 eksikliği olan erkek hastalar, B 12'si normal olan erkek hastalar, B 12 eksikliği olan kadın hastalar ve B 12'si normal olan hastalar olarak 4 gruba ayrıldı. Hastalarda olası risk faktörlerinden yapılan karşılaştırmalı ortalamalarda yüzdesi fazla olan riskler göz önünde bulundurularak bu 4 grubun ayrı ayrı olası koroner arter hastalığı riskleri gösterilmeye çalışıldı.

Bu hastalarda koroner arter hastalığı açısından risk skorlaması yaparken Framingham skorlaması kullanıldı:

Tablo 15: Framingham risk skorlaması cetveli

	ERKEK					KADIN				
1.ADIM Yaş	Puan					Puan				
20-34	-9 (eksi dokuz)					-7 (eksi yedi)				
35-39	-4 (eksi dört)					-3 (eksi üç)				
40-44	0 (sıfır)					0 (sıfır)				
45-49	3 (üç)					3 (üç)				
50-54	6 (altı)					6 (altı)				
55-59	8 (sekiz)					8 (sekiz)				
60-64	10 (on)					10 (on)				
65-69	11 (on bir)					12 (on iki)				
70-74	12 (on iki)					14 (on dört)				
75-79	13 (on üç)					16 (on altı)				
	ERKEK					KADIN				
2.ADIM T.kol(mg/dl)	Puan 20-39y	Puan 40-49y	Puan 50-59y	Puan 60-69y	Puan 70-79	Puan 20-39y	Puan 40-49y	Puan 50-59y	Puan 60-69y	Puan 70-79y
<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	11	8	5	3	2
>280	11	8	5	3	1	13	10	7	4	2

	ERKEK		KADIN	
3.ADIM HDL kol(mg/dl)	Puan		Puan	
>60	-1 (eksi bir)		-1 (eksi bir)	
50-59	0 (sıfır)		0 (sıfır)	
40-49	1 (bir)		1 (bir)	
<40	2 (iki)		2 (iki)	

	ERKEK		KADIN	
4.ADIM Sistolik kan basıncı (mm Hg)	Tedavisiz	Tedavi altında	Tedavisiz	Tedavi altında
<120	0 (sıfır)	0 (sıfır)	0 (sıfır)	0 (sıfır)
120-129	0 (sıfır)	1 (bir)	3 (üç)	1 (bir)
130-139	1 (bir)	2 (iki)	4 (dört)	2 (iki)
140-159	1 (bir)	2 (iki)	5 (beş)	3 (üç)
>160	2 (iki)	3 (üç)	6 (altı)	4 (dört)

5.ADIM Sigara	ERKEK					KADIN				
	Puan 20-39y	Puan 40-49y	Puan 50-59y	Puan 60-69y	Puan 70-79	Puan 20-39y	Puan 40-49y	Puan 50-59y	Puan 60-69y	Puan 70-79
İçmeyen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İçen	8	5	3	1	1	9	7	4	2	1

6.ADIM: Puanların toplanması; Bu aşamada cinsiyetinize göre aldığınız puan karşılığı toplanır ve 10 yıllık koroner kalp hastalığı (KKH) riski belirlenir.

YAŞ	-
TOTAL KOLESTEROL	-
SİSTOLİK KAN BASINCI	-
SİGARA	-
HDL KOLESTEROL	-
TOPLAM PUAN	-

7.ADIM: Koroner arter hastalık riski;

ERKEK		KADIN	
TOPLAM PUAN	10 YILLIK RİSK (%)	TOPLAM PUAN	10 YILLIK RİSK (%)
<0 (sıfır)	<1 (bir)	<9 (dokuz)	<1 (bir)
0 sıfır	1 (bir)	9 (dokuz)	1 (bir)
1 (bir)	1 (bir)	10 (on)	1 (bir)
2 (iki)	1 (bir)	11 (onbir)	1 (bir)
3 (üç)	1 (bir)	12 (oniki)	1 (bir)
4 (dört)	1 (bir)	13 (onüç)	2 (iki)
5 (beş)	2 (iki)	14 (ondört)	2 (iki)
6 (altı)	2 (iki)	15 (onbeş)	3 (üç)
7 (yedi)	3 (üç)	16 (onaltı)	4 (dört)
8 (sekiz)	4 (dört)	17 (onyedi)	5 (beş)
9 (dokuz)	5 (beş)	18 (onsekiz)	6 (altı)
10 (on)	6 (altı)	19 (ondokuz)	8 (sekiz)
11 (onbir)	8 (sekiz)	20 (yirmi)	11 (onbir)
12 (oniki)	10 (on)	21 (yirmibir)	14 (ondört)
13 (onüç)	12 (oniki)	22 (yirmiiki)	17 (onyedi)
14 (ondört)	16 (onaltı)	23 (yirmiüç)	22 (yirmiiki)
15 (onbeş)	20 (yirmi)	24 (yirmidört)	27 (yirmiyedi)
16 (onaltı)	25 (yirmibeş)	>25 (yirmibeş)	>30 (otuz)
>17 (onyedi)	>30 (otuz)	-	-

4. BULGULAR

Polikliniğimize obezite ve çeşitli başka nedenlerle gelen hastalardan B 12 eksikliği olan hastalarla, B 12'si normal olan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri ve laboratuvar değerlerinden çıkan sonuçları şöyle özetleyebiliriz. 232 olgudan B 12 eksikliği olan 139 (%59,9) hasta ve B 12 si normal olan 93 (%40.1) hasta üzerinden değerlendirme yapıldı. B 12 eksikliği olan 139 hastanın 106'sı (63.1) kadın ve 33'ü (51.6) erkekti. B 12'si normal olan 93 hastanın ise 62'si (%36.9) kadın ve 31'i (%48.4) erkekti. Cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.109).

Tablo 16: Gruplarda cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması

	B 12 eksik olan hastalar n=139		B 12 normal olan hastalar n=93		Toplam
ERKEK	33	%23.7	31	%33.3	64
KADIN	106	%76.3	62	%66.7	168
TOPLAM	139	%100	93	%100	232

Genel olarak her iki grubu karşılaştırdığımızda vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, hipertansiyon hastalığı, diyabet, kadınlarda oral kontraseptif kullanımı arasında iki grup açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat alkol kullanımında, aktivite ve ailesel öykü açısından anlamlı bir fark vardır. Değerlendirilen hastalardan 16 kişi alkol kullanmaktadır (8 erkek hasta, 8 kadın hasta alkol kullanıyor) ve bunlardan 3 hastada B 12 eksikliği bulunmakta (1 erkek hasta, 2 kadın hasta), diğer 13 hastanın B 12 si normaldir (7 erkek hasta, 6 kadın hasta). Alkol kullanımı açısından anlamlı bir fark vardır (p=0.001). Fiziksel aktivite açısından bakıldığında sedanter yaşayan 117 hastanın 79'unda B 12 eksikliği görüldü, 38 hastanın B 12 si normal sınırlarda bulundu. Fiziksel aktivite açısından fark anlamlı bulundu (p=0.017). Genetik öykü açısından bakıldığında, ailesinde koroner hastalığı olan 7 hastanın hepsinde B 12 eksikliği görüldü. Genetik öykü açısından fark anlamlı bulundu (p=0.044).

Tablo 17: İki grup arasında sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

	B 12 EKSİK OLAN HASTALAR		B 12 NORMAL OLAN HASTALAR		P
YAŞ	39.3±19.4 (Min.:18,Max.:84)		40.5±15.4 (Min.:18,Max.:78)		0.215
VUCUT KİTLE İNDEKSİ	27.2±5.7 (Min.:16,Max.:54)		26.8±5.1 (Min.:16,Max.:44)		0.724
SİGARA KULLANIMI	33	%23.7	26	%28	0.470
HİPERTANSİYON	15	%10.8	13	%14	0.600
DİYABET	9	%6.5	7	%7.5	0.964
AİLESEL ÖYKÜSÜ OLAN	7	%5	0	%0.0	0.044
ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI	2	%1.4	0	%0.0	0.515
ALKOL KULLANIMI	3	%2.2	13	%14	0.001
GENETİK	7	%100	0	%0.0	0.044

Her iki grup laboratuvar değerleri açısından değerlendirildiğinde CRP, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, AST ve kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak hastaların serbest T4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,024). Serbest T4 düzeyi yüksek olan 9 hasta vardır. B 12 eksikliği olan hastalardan 2 kişinin (%1.4), B 12'si normal olan hastalardan 7 kişinin (%77.8) serbest T4 düzeyi yüksek bulunmuştur.

Tablo 18: İki grup arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	B 12'Sİ EKSİK OLAN HASTALAR		B 12'Sİ NORMAL OLAN HASTALAR		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Serbest T4 yüksek	2	%1.4	7	%7.5	<0.001
CRP'si yüksek olan hastalar	10	%7.2	6	%6.5	1.000
Total kolesterol yüksekliği	30	%21.6	24	%25.8	0.557
LDL kolesterol yüksekliği	18	%12.9	12	%12.9	1.000
HDL kolesterol düşüklüğü	10	%7.2	8	%8.6	0.286
Trigliserid yüksekliği	27	%19.4	15	%16.1	0.642
EKG'de iskemi varlığı	1	%0.7	0	%0	0.510
AST yüksekliği	3	%2.2	2	%2.2	1.000
Kan şekeri yüksekliği	15	%10.8	4	%4.3	0.128

Bu çalışmada 64 erkek hastanın değerlendirilmesi yapılmıştır. Erkek hastalardan 33 hastada (%51.6) B 12 eksikliği bulunurken, 31 hastanın (%48.4) B 12 değeri normal sınırlardadır. B 12 değerleri laboratuvar verilerinde 200-982 pg/dl arasında olanlar normal kabul edilmiş, <200 pg/dl olanlar eksik kabul edilmiştir.

B 12 eksikliği olan erkek hastaların yaş ortalaması 45.1 olarak bulunmuştur, normal olan erkek hastalarda ise yaş ortalaması 45.0 olarak bulunmuştur. Hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmesinde hastaların kilogram cinsinden ağırlıklarının, boylarının metre karesine olan oranına bakıldı. Hastalarda 18.1-25 arası değerler normal kilo, 25.1-30 arası değerler kilolu, 30.1-40 arası obez, 40'ın yukarıdaki değerler morbid obez olarak kabul edildi. Erkek hastaların vücut kitle indeksi B 12 eksikliği olanlarda 27.84 ve B 12'si normal olan hastalarda 27.48 olarak bulunmuştur. Erkek hastalarda yaş ve vücut kitle indeksi açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (yaş için p=0.692, VKİ için p=0.755).

Tablo 19: B 12 eksikliği olan hastalarla B 12 düzeyi normal olan hastaların yaş ve VKI değerlerinin karşılaştırılması

	B 12 EKSİKLİĞİ OLAN ERKEKLER		B 12 NORMAL OLAN ERKEKLER		p
	Yaş	Min.: 20 Max.: 84	Yaş	Min.: 25 Max.: 78	
YAŞ	45.1±20.0	Min.: 20 Max.: 84	45.0±14.0	Min.: 25 Max.: 78	0.692
VUCUT KİTLE İNDEKSİ	27.84±5.3	Min.: 17 Max.: 38	27.48±4.0	Min.: 22 Max.: 37	0.755

Erkek hastalardaki sosyodemografik özellikler açısından B 12 vitamini eksik olanlarla normal olanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında sigara kullanımı, fiziksel aktivite yetersizliği, hipertansiyon, diyabet ve ailesel koroner hastalık öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. **Her iki grup arasında alkol kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.025).** Alkol kullanımı olan 8 erkek hastadan 1 hastada (%12.5) B 12 eksikliği bulunmuştur, geri kalan 7 hastanın (% 87.5) B 12'si normal olarak bulunmuştur.

Tablo 20: B 12 eksikliği olan hastalarda B 12 düzeyi normal olan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması:

	B 12 EKSİKLİĞİ OLAN ERKEKLER		B 12'si NORMAL OLAN ERKEKLER		p
	Sayı	%	Sayı	%	
SİGARA KULLANANLAR	10	%30.3	12	%38.7	0.657
FİZİKSEL AKTİVİTESİ AZ OLANLAR	20	%60.6	14	%45.2	0.324
HİPERTANSİYON	4	%12.1	4	%12.9	1.000
DİYABET	3	%9.1	4	%12.9	0.704
AİLESEL ÖYKÜ POZİTİF OLANLAR	3	%12.1	0	%0.0	0.114
ALKOL KULLANANLAR	1	%3.0	7	%22.6	0.025

Erkek hastalar laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında serbest T4, CRP, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, ast ve kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hastalarda serbest T4 düzeyi 0.8-1.8 ng/dl arası, CRP düzeyi 0-8 mg/l arası normal kabul edilmiştir. Total kolesterol 0-200 mg/dl arası, LDL kolesterol 0-130 mg/dl

arası, HDL kolesterol 40-80 mg/dl arası, trigliserid 0-150 mg/dl arası normal kabul edilmiştir. AST düzeyi 0-34 U/L arası normal kabul edilmiştir. Açlık kan şekeri düzeyi 70-110 mg/dl arası normal kabul edilmiştir. Her iki grup arasında elektrokardiyografi (ekg) değerlendirilmesinde iskemik bulgu açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 21: B 12 eksikliği olan hastalarda B 12 düzeyi normal olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	B 12 EKSİKLİĞİ OLAN ERKEKLER n=34		B 12 NORMAL OLAN ERKEKLER n=32		P
SERBEST T4 YÜKSEKLİĞİ	0	% 0.0	2	% 3.1	0.231
CRP YÜKSEKLİĞİ	4	% 12.1	2	% 6.5	0.673
TOTAL KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİ OLANLAR	10	% 30.3	10	% 32.3	1.000
LDL KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİ OLANLAR	5	% 15.2	8	% 25.8	0.454
HDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜ OLANLAR	2	% 6.1	5	% 16.1	0.346
TRİGLİSERİT YÜKSEKLİĞİ	8	% 24.2	8	% 25.8	1.000
AST YÜKSEKLİĞİ	1	% 3.0	1	% 3.2	1.000
KAN ŞEKERİ YÜKSEKLİĞİ	4	% 12.1	1	% 3.2	0.356

Bu çalışmada 168 kadın hastanın değerlendirilmesi yapıldı. 106 kadın hastada (%63,1) B 12 eksikliği bulunmuştur, 62 kadın hastada (%36,9) ise B 12 normal sınırlarda bulunmuştur. B 12 eksikliği olan kadın hastalarda yaş ortalaması 37.5, vücut kitle indeksi ortalaması ise 27.0 olarak bulunmuştur. B 12'si normal olan bayan hastalardaki yaş ortalaması ise 38.2 olarak bulunmuştur, vki ortalaması ise 26.6 olarak bulunmuştur. Bayan hastalar açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 22: B 12 eksikliği olan bayan hastalarla, B 12 düzeyi normal olan bayan hastaların yaş ve vki değerlerinin karşılaştırılması

	B 12 EKSİKLİĞİ OLAN BAYANLAR	B 12'Sİ NORMAL OLAN BAYANLAR	p
YAŞ	37.5±17.7 Min.: 18-Max.: 84	38.2±15.5 Min.: 18-Max.: 77	0.424
VUCUT KİTLE İNDEKSİ	27.0±5.8 Min.: 16-Max.: 54	26.6±5.6 Min.: 16-Max.: 44	0.666

Bayan hastalar sosyodemografik özellikler bakımından değerlendirildiğinde B 12 vitamini eksik olanlarla normal olan gruplar arasında sigara kullanımı, alkol kullanımı, hipertansiyon, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, diyabet ve ailesel koroner hastalık öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. **Her iki grup arasında fiziksel aktivite açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0.034).** Fiziksel aktivite açısından az aktif olan (sedanter) 83 bayan hastadan 59 hastada (%71.08) B 12 eksikliği bulunmuştur, 24 hastanın (%28.92) B 12'si normal bulunmuştur. Alkol kullanımı olan 8 erkek hastadan 1 hastada (%12.5) B 12 eksikliği bulunmuştur, geri kalan 7 hastanın (% 87.5) B 12'si normal olarak bulunmuştur.

Tablo 23: B 12 eksikliği olan bayan hastalarla, B 12 düzeyi normal olan bayan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	B 12 EKSİKLİĞİ OLAN KADINLAR		B 12 NORMAL OLAN KADINLAR		p
SİGARA KULLANANLAR	23	% 21.7	14	% 22.6	1.000
ALKOL KULLANIMI	2	% 1.9	6	% 9.7	0.053
HİPERTANSİYON	11	% 10.4	9	% 14.5	0.581
DİYABET	6	% 5.7	3	% 4.8	1.000
AİLESEL ÖYKÜ POZİTİF OLANLAR	3	% 2.8	0	% 0.0	0.294
OKS KULLANIMI	1	% 0.9	0	% 0.0	1.000
FİZİKSEL AKTİVİTESİ AZ OLANLAR	59	%55.7	24	% 38.4	0.034

Bayan hastaların laboratuvar değerleri açısından karşılaştırmasını yaptığımızda her iki grup arasında serbest T4, CRP, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, ast ve kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Her iki grup arasında ekg değerlendirilmesinde iskemik bulgu açısından da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 24: B 12 eksikliği olan bayan hastalarla, B 12 düzeyi normal olan bayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	B 12 EKSİKLİĞİ OLAN KADINLAR		B 12 NORMAL OLAN KADINLAR		p
SERBEST T4 YÜKSEK	2	% 1.9	5	% 8.1	0.058
CRP YÜKSEKLİĞİ	6	% 5.7	4	% 6.5	1.000
TOTAL KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİ OLANLAR	20	% 18.9	14	% 22.6	0.705
LDL KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİ OLANLAR	13	% 12.3	4	% 6.5	0.071
HDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜ OLANLAR	7	% 6.6	11	% 17.7	0.071
TRİGLİSERİT YÜKSEKLİĞİ	19	% 17.9	7	% 11.3	0.354
AST YÜKSEKLİĞİ	2	% 1.9	1	% 1.6	1.000
KAN ŞEKERİ YÜKSEKLİĞİ	11	% 10.4	3	% 4.8	0.335

5. TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığı Avrupa ülkelerinde 45 yaşın üzerindeki erkeklerde ve 65 yaşın üzerindeki bayanlarda en önemli ölüm sebebi olmaya devam etmektedir (72).

Türkiye Cumhuriyeti'nde koroner mortalite oranları 45-74 yaş arasında Avrupa ülkelerine kıyasla daha yüksek seviyelerdedir. Koroner kalp hastalığına bağlı morbidite ile mortalitenin her yıl %5 oranında yükseldiği tahmin edilmektedir. Nüfusumuz gelişmekte olan toplumlardaki gibi genç yapıdayken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir (73).

Bu çalışmada Aile Hekimliği polikliniğine kontrol amaçlı ve obezite nedeni ile başvurmuş B 12 eksikliği olan hastaların koroner arter hastalığı açısından var olan risklerini değerlendirmek ve olası riskleri ortaya çıkarmayı amaçladık. Aynı zamanda B 12'si normal olan hastalarla risk açısından karşılaştırmaya çalıştık. 64 erkek hastadan 33 kişide B 12 eksikliği varken 31 kişide B 12 düzeyi normal olarak bulundu. 168 bayan hastadan 106 kişide B 12 eksikliği varken 62 kişide B 12 düzeyi normal olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda B 12 eksikliğinin tek başına koroner arter hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülüyor. ROBERT C. OH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin B 12 ve folik asit eksikliğinin hiperhomosisteinemiye yol açarak aterosklerotik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (74). Saeed Sadeghran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabet, HT, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı ve pozitif aile öyküsü gibi ateroskleroz için var olan risk faktörlerinin yanında yüksek plazma homosisteinin düzeyinde ateroskleroz ve koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Folik asit eksikliği ve B 12 vitamin eksikliği metilen Tetra hidro Folat Redüktaz aktivitesinde azalma yapar ve homosistein birikimine neden olur. Bu çalışmada ayrıca hiperhomosisteineminin nedeninin erkek cinsiyet ve B vitamin eksikliği olduğu gösterilmiştir (75). Agnieszka Wasilewska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek plazma homosistein düzeyinin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş. Homosistein seviyesinin vitamin B 12, B 6, folik asit desteği ile azaltılabileceği ve B vitamini ile lipitler arasında bir ilişkinin olmadığını göstermiştir (76).

Sigaranın, koroner arter hastalık açısından lipid risk faktörleri arasında yer alan yüksek TK, TG, LDL kolesterol değerleri ile düşük HDL kolesterol ve apo A değerleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (77). Özellikle yüksek plazma LDL kolesterol konsantrasyonu ateroskleroz için primer bir risk faktörüdür (78). Bunun nedeni; LDL kolesterolün aterosklerotik lezyon gelişiminde önemli rolü olan köpük hücrelerinde kolesterol ester birikimine olan katkısıdır (79).

Sigara içenlerde HDL kolesterolün düzeylerinde azalma ile birlikte, HDL kolesterolün başlıca apolipoproteini olan ve aynı zamanda LCAT (lesitin kolesterol açıl transferaz) enziminin aktivasyonunda da rol oynayan APO AI düzeyleri de azalmakta ve böylece ters kolesterol taşınımı bozulmaktadır (80). Baktığımız hastalardan B 12 eksikliği olan kadın hastalardan %21.7'si sigara kullanırken B 12 düzeyi normal olan kadın hastalardan %22.6'sı sigara kullanmaktadır. Erkek hastalara bakıldığında ise B 12 düzeyi eksik olan hastaların %30.3'ü sigara kullanırken, B 12 düzeyi normal olan hastaların %38.7'si sigara kullanmaktadır.

Koroner arter hastalığında alkol tüketimi ile ilgili olarak epidemiyolojik çalışmalar, orta derecede düzenli alkol tüketiminin koroner arter hastalığı riskini azalttığını göstermektedir. Bu etkinin, günde 1-2 kadeh alkol alımıyla sağlandığı bildirilmiştir. Alkol tüketiminin koroner arter hastalığı riskini azaltıcı etkisi, çok büyük oranda HDL kolesterol ve insülin duyarlılığını artırmasına ve fibrinojen düzeyini azaltmasına bağlanmıştır. Orta derecede alkol kullanımının kan basıncı üzerine olan etkisi minör olmakla beraber orta derecenin üzerinde alkol tüketimi hipertansiyon açısından açık bir risk oluşturmaktadır. Düşük dozda alkolün faydalı etkilerinin yanı sıra uzun süreli ve yüksek dozda alkol tüketiminin kalbin kontraktıl fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu hatta kardiyomiyopatiye yol açabildiği bilinmektedir. Seden ÇELİK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyovasküler sistem üzerine alkol tüketiminin faydalı etkisini destekleyen kanıtların mevcut olduğunu ama alkol kullanımının koroner arter hastalığına faydalarının yanında başka riskleri de beraberinde getirebileceği gösterilmiştir (81). Baktığımız hastalardan B 12 eksikliği olan kadın hastalardan %1.9'u alkol kullanırken B 12 düzeyi normal olan kadın hastalardan %9.7'si alkol kullanmaktadır. Erkek hastalara bakıldığında ise B 12 düzeyi eksik olan hastaların %3'ü alkol kullanırken, B 12 düzeyi normal olan hastaların %22.6'sı alkol kullanmaktadır. Alkol tüketimi

açısından erkek hastalarda anlamlı bir fark bulunmuştur. B 12 düzeyi normal olan erkek hastalarda alkol tüketiminin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Koroner arter hastalığı için risk faktörlerinden biriside fiziksel inaktivitedir. Değerlendirdiğimiz hastalardan B 12 eksikliği olan kadın hastalardan %55.7'sinde fiziksel aktivite azlığı varken B 12 düzeyi normal olan kadın hastalardan %38.7'sinde fiziksel aktivite azlığı vardır. Erkek hastalara bakıldığında ise B 12 düzeyi eksik olan hastaların %60.6'sında fiziksel aktivite azlığı varken, B 12 düzeyi normal olan hastaların %45.2'sinde fiziksel aktivite azlığı vardır. Bayan hastalar arasında fiziksel aktivite açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. B 12 düzeyi eksik olan bayan hastalarda sedanter yaşamın daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

İnsan sağlığını, sağlığa bağlı yaşam kalitesini ve yaşam süresini olumsuz etkileyebilecek kadar yüksek olan arteriyel kan basıncı değerlerine yüksek kan basıncı (hipertansiyon) denir. Sıklıkla, belirli bir zaman sürecinde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi durumunda hipertansiyondan söz edilmektedir (82). Hipertansiyon (HT) erişkinlerimizde koroner kökenli olay ve ölümleri belirleyici en önemli etkidir. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik yükselme koroner kalp hastalığı riskini %40 artırmaktadır. Hipertansiyon (>140 ve/veya 90 mmHg) çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5,2 milyon erkek ile 6,6 milyon kadınıımızda bulunduğu tahmin edilmektedir (78). Bütün HT komplikasyonları içinde en fazla mortaliteye koroner hastalıklar ve intraserebal olaylar neden olmaktadır (83). Baktığımız hastalardan B 12 eksikliği olan kadın hastalardan %10,4'ü hipertansiyon hastasıyken B 12 düzeyi normal olan kadın hastalardan %14,5'i hipertansiyon hastasıdır. Erkek hastalara bakıldığında ise B 12 düzeyi eksik olan hastaların %12,1'i hipertansiyon hastasıyken, B 12 düzeyi normal olan hastaların %12,9'u hipertansiyon hastasıdır.

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkekde koroner arter hastalık riskini 2 (iki) kat artırırken kadında bu riski 4 (dört) kat artırır (84). Myokard enfarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, myokard enfarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (85). Tip 2 diyabeti olan bir hasta myokard enfarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı olan hastalardan çok daha kötüdür (86). Baktığımız hastalardan B 12 eksikliği olan kadın hastalardan

%5.7'si diyabet hastasıyken, B 12 düzeyi normal olan kadın hastalardan %4.8'i diyabet hastasıdır. Erkek hastalara bakıldığında ise B 12 düzeyi eksik olan hastaların %9.1'i hipertansiyon hastasıyken, B 12 düzeyi normal olan hastaların %12.9'u hipertansiyon hastasıdır.

35 yaşın üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (87). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1.3-1.6 kat artırmaktadır (28, 88). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün öngörü değeri artar (89). Baktığımız hastalardan B 12 eksikliği olan kadın hastalardan %2.8'inde genetik öykü pozitifken, B 12 düzeyi normal olan kadın hastalarda genetik öykü yoktur. Erkek hastalara bakıldığında ise B 12 düzeyi eksik olan hastaların %12.1'inde genetik öykü pozitifken, B 12 düzeyi normal olan hastalarda genetik öykü yoktur.

Yapılan klinik çalışmalar inflamasyonun aterosklerozun hem başlangıcında, hem de progresyonunda önemli olduğunu, ayrıca kararlı bir aterosklerotik lezyonun kararsız bir plağa dönüşümünde de rol oynadığını göstermektedir (90). Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein, fibrinolitik aktivite ve subklinik aterosklerozun bir belirteçidir. Bir inflamasyon göstergesi olarak CRP'nin plazma düzeyleri primer olarak özellikle IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından regüle edilir (91). B 12 eksikliği olan grupta da B 12 düzeyi normal olan grupta da her iki cinsiyet arasında CRP açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hastaların koroner arter hastalığı açısından bakılan total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri düzeyi açısından da her iki grupta ve her iki cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

B 12 düzeyi normal olan veya eksik olan hastalar kendi aralarında cinsiyet açısından ikiye ayrıldı ve framingham risk skorlamasına göre var olan risk faktörleri açısından hastalar değerlendirildi. Hastaların var olan risk faktörlerinden ortalamada yüzde ellinin (% 50) üzerinde olan risk faktörleri pozitif kabul edildi ve hastaların her iki grup açısından ve her iki cinsiyet için var olan olası risk oranı ortaya çıkarılmaya çalışıldı. İncelenen hastalarda B 12 düzeyi eksik olan kadın hastaların yaş ortalaması 37.5 olarak bulundu, total kolesterol oranı <200 mg/dl, HDL kolesterol oranı 40-60 mg/dl arasında ve sistolik kan basıncı <120 mmHg, sigara kullanım öyküsü negatif bulunmuştur. Bu doğrultuda beklenen on yıllık olası koroner arter hastalık riski < % 1 olarak bulunmuştur. B 12 düzeyi normal olan kadın hastaların yaş ortalaması 38.2 olarak bulundu, total kolesterol oranı <200 mg/dl, HDL kolesterol oranı 40-60 mg/dl arasında ve sistolik kan basıncı <120 mmHg, sigara kullanım öyküsü negatif bulunmuştur. Bu hastalarda da beklenen on yıllık olası koroner arter hastalık riski < % 1 olarak bulunmuştur.

Bakılan erkek hastalar da ise B 12 düzeyi eksik olanların yaş ortalaması 45,1 olarak bulundu, total kolesterol oranı <200 mg/dl, HDL kolesterol oranı 40-60 mg/dl arasında ve sistolik kan basıncı <120 mmhg, sigara kullanım öyküsü negatif bulunmuştur. Bu hastaların beklenen on yıllık süredeki koroner hastalık riski % 1 olarak bulundu. B 12 düzeyi normal olanların yaş ortalaması 45,0 olarak bulundu, total kolesterol oranı <200 mg/dl, HDL kolesterol oranı 40-60 mg/dl arasında ve sistolik kan basıncı <120 mmhg, sigara kullanım öyküsü negatif bulunmuştur. Bu hastaların beklenen on yıllık süredeki koroner hastalık riski % 1 olarak bulundu.

Yaptığımız bu çalışmada her iki cinsiyet içinde gelecek on yıllık sürede oluşabilecek koroner arter hastalık riski açısından anlamlı bir fark bulamadık. Ancak her iki grup içinde de erkek cinsiyetinde olmak risk olasılığı açısından kadınlara göre daha fazla koroner arter hastalığı oluşumuna neden olmaktadır.

6. SONUÇ

Yapılan birçok çalışmada vücuttaki homosisteyin düzeyinin artması ile kanın pıhtılaşma riskinin artmasına bağlı olarak hastalarda koroner arter hastalık riskinin artabileceği gösterilmiştir. Homosisteyin yüksekliğinin en önemli nedenlerinden bir tanesi B 12 vitamin eksikliğidir. Bu çalışmada poliklinliğimize başvuran hastalardan B 12 vitamin eksikliği olan hastalarla B 12 vitamin düzeyi normal olan hastaları karşılaştırdığımızda diğer koroner risk faktörleri açısından anlamlı bir fark bulamadık. Benzer çalışmaların daha geniş vaka serileri üzerinde ve kardiyak enzimlerinde eklenerek yapılması gerekmektedir. Ancak koroner arter hastalık riski yüksek olan hastaların tedavilerine kan düzeylerinin düşük bulunması durumunda, B 12 preparatlarının eklenmesinin olumlu olacağı görüşündeyiz

7. KAYNAKLAR

1. Koylan N. Ateroskleroz ve hiperlipidemi ilişkisine epidemiyolojik yaklaşım. Hipokrat Kardiyoloji.1998;1(7):22-26.
2. Kıvanç M.M, Bozkurt G, Bayram S, Özer Y, Kardiyak yoğun bakım ünitelerinde rehabilitasyon uygulamalarının incelenmesi. İçinde: Onat A. (ed.) Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi XVI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Bildiri Özetleri. İstanbul: 2000: SB 149.
3. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası, Türk Kardiyoloji Derneği web sayfası <http://www.tkd.org.tr/pages.asp.pg=276>
4. Minnet C. Çocukluk Çağında B 12 Vitamini Eksikliğinin Oksidan-Antioksidan Sistem ve DNA Hasarı İle İlişkisi (tez). Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
5. Türkiye kalp ve damar hastalıklarını önleme ve kontrol etme programı 2008
6. Yesilbursa D., Serdar O.A., Gemici K.,Kaya K.,Güllüsü S.,Aydınlar A. Ve ark. Koroner arter hastalığında risk faktörlerinin ve anjiyografik bulguların cinsiyetlere göre karşılaştırılması. Türkiye Tıp Dergisi.1998;5(1):17-20.
7. Colditz G.A., Willet V.C., Stamfer M.J. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N. Engl J. Med. 1987; 316: 1105-1111.
8. Djanmohammedi R.A., Sansoy V., Yigit Z., Gürmen T.,Gülbaran M., Öztürk S. Ve ark. Koroner arter hastalarında sekonder korumanın etkinliğinin değerlendirilmesi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2000; 28 (4): 216-223.
9. Onat A, Büyük öztürk K, Sansoy V, Surdum Avcı G, Çam N, Akgün G, Tokgözoğlu L, Çağlar N, San M, Nişancı Y, Oto A, Ergene O,Türk Kardiyoloji Derneği, Koroner Kalp hastalığı, Korunma ve Tedavi Kılavuzu, İstanbul. Yenilik Basımevi, 2002
10. Wood J. Koroner risk faktörleri ve modifikasyonu. Keles I(ed), Kardiyolojinin Sırları, İstanbul, Nobel Matbaacılık 118-123, 2002

11. The 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm> 2003
12. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB: Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *AM J Epidemiol*,1989; 130: 469-480
13. Vasan RS, Larson MG, Leip EG, Evans JC, O'Donnell Cj, Kannel WB, Levy D: Impact of high –normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001 ;345:1291-1297
14. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2000;28: 335-97
15. Karpuz H, Gizli Düşman Artık daha mı tehlikeli. *Sanovizon*, 4: 10-14, 2004
16. Expert panel on detection, evaluation and treatment high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). (adult tratment panel III). *JAMA* 2001; 285:2486
17. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2011
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.The efect of intensive treatement of diabetes on the developement and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 997-86
19. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al:Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-19
20. US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease_ A Report of the Surgeon General*. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US Gover nment Printing Office; 1983.
21. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a majör risk factors. *Circulation* 1998; 97: 2099
22. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000; 160: 2581-9.

23. Calle EE, Thun MJ, Petrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 1999; 341: 1097
24. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factors and interrelation with other risk factors. Int J Ang 1995; 4: 94-8.
25. 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
26. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the Word. N Eng J Med 2000; 342: 1
27. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
28. Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1,2,3.
29. Hubert HB, Feinleib M, MacNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factors for cardiovascular disease: A 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67: 968
30. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. Circulation 1996; 93: 1372-9
31. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet., TEKHARF; On iki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.

32. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA: Hurst's The Heart 1. baskı ;3:1131-1160,2002
33. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289
34. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
35. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. Annu Rev Nutr 1989; 9:303
36. Hurst's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
37. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996; 94:857
38. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factors for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas: American Heart Association; 1994:173
39. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? Am J Clin Nutr 1997;66:239-46
40. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. N Eng J Med 1996;334:1298-1303
41. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1991;325:147-52
42. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2000;35:838-43
43. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. Mayo Clin Proc 2002;77:165-73

44. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
45. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7
46. Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483-9
47. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA: Hurst's The Heart 1. baskı; 3:1131-1160, 2002
48. Aslan B. SVH KVH HT epidemiyolojisi. SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Semineri, Isparta 2001.
49. Hemingway H, Marmot M: Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318:1460-1467
50. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RJ: Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:1003-1009
51. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.
52. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *N. Eng J Med.* 1999 ; 340: 448-454
53. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997; 336; 973-979.
54. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M ve ark. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Eng J., Med.* 2001; 344:1959-1965

55. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100:793-798
56. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H ve ark. C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after Q-Wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784
57. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133-6.
58. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
59. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
60. Paul E. Szmitko, Chao-Hung Wang, Richard D, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917
61. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reaktif protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med*. 2000; 342: 836-843
62. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and Standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485
63. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct global risk assesment in primery prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818

64. Bir Türk Kohortunda plazma homosistein folat ve B 12 düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. Türk Kardiyoloji dern. Arş. 2000;28:481-488
65. Homocysteine, vitamin B 12 and folate levels in premature coronary artery disease. BMC Cardiovascular Disorders 2006 10.1186/1471-2261-6-38
66. Vitamin B 12 Deficiency Volume 67,Number 5 American Family Physician 2003
67. Nygar O, Nordrehaug JE, Refsum H,Ueland PM,Farstad M,Vollset SE,Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:230-6.
68. Harker LA, Reous R, Skichter SJ, Scott CR: Homocysteine induced arteriosclerosis: the role of endotelial cell injury and platelet response in its genesis. J Clin Inves 1976; 58: 731-41
69. Tsia JC, Perella MA, Yoshizumi M, et al: Promotion of vasculer smooth cell growth by homocysteine: a link to atheroscklerosis, Proc Noth Aced Sci 1994; 91: 6369-73
70. Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar; A.Uygun, Z.Polat Gata, Gastroenteroloji kliniği, Ankara.
71. Prediction of coronary atherosclerotic disease with liver transaminase level. Liver International ISSN 1478-3223
72. Boersma H, Doornbos G, Bloemberg BPM. Cardiovascular disease in Europe. France, European Registries of Cardiovascular Disease and Patient Management. European Society of Cardiology 1999; 15-22.
73. Onat A TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı İçinde: Onat A. (ed.) 19-117,2005
74. Robert. C. OH, CPT, MC, USA, U.S.Army Health Clinic Darmstandt, Germany American Family Physicián March 1, 2003/ Volume 67/Number 5
75. Homocysteine, Vitamin B 12 and folate levels in premature coronary artery disease Saeed Sadeghran, Faramarz Fallahi, Mojtaba Salarifar, Gholamreza Davoodi, Merhan Mahmoodian, Abbasali Karimi and Tehran Heart Center

76. Is there any relationship between lipids and vitamin B levels in persons with elevated risk of atherosclerosis ? Agnieszka Wasilewska, Mirosława Narkiewicz, Bolesław Rutkowski, Wiesława Lysrak-Szydłowska *Med Sci Monit*, 2003; 9(3): CR147-151
77. Craig WX, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-8.
78. O'Keefe JH, Lavie CJ, McCallister BD. Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 60-79.
79. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-83.
80. Moriguchi EH, Fusegawa Y, Tamachi H, Goto Y. Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on lecithin-cholesterol acyltransferase and hepatic lipase. *Clin Chim Acta* 1990; 195:39- 44.
81. Seden Çelik, Şevket Görgülü, Tuna Tezel, Alkol Tüketimi ve Koroner Kalp Hastalığı
82. Ergün Öksüz, Hipertansiyonda Klinik Değerlendirme ve İlaç Dışı Tedavi
83. Center for Disease Control; National Centers for Health Statistics. Results for the Third National Examination Survey 1988-1991.
84. 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
85. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. 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

86. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49
87. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303
88. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003.449-474
89. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294
90. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809
91. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002
92. Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD: Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *JACC* 1996;27 :978-990 132

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 24/07/2012
TOPLANTI NO : 2012/15

KARARLAR :

- 2- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Günter DİLSİZ'in sorumluluğunda yapılacak olan 2012-95-24/07 Protokol no'lu "B12 Vitamin Eksikliği Olan Hastaların Kardiyovasküler Risk Faktörleri Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı