



**T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KADIN HASTALARDA KORONER RİSK FAKTÖRLERİ VE
KORONER ARTER HASTALIĞI VARLIĞI VE CİDDİYETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Saide Aytakin

Dr. Ruken Dursun

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

İSTANBUL - 2010

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, başta Türk Kardiyoloji Vakfı ve Florence Nightingale Hastaneleri eski yönetim kurulu başkanı merhum Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti başkanı Prof. Dr. İ.C. Cemşid Demiroğlu'na, üniversitemiz Mütevelli Heyeti başkan yardımcısı Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu'na, İstanbul Bilim Üniversitesi kurucu Rektörü Prof. Dr. Canan Karatay Efendigil'e, değerli hocam merhum Prof. Dr. Remzi Özcan'a,

Kardiyoloji Anabilim Dalı kurucu Başkanı değerli hocam, tüm uzmanlık eğitimim ve invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Prof. Dr. Vedat Aytekin'e, uzmanlık eğitimim ve ekokardiyografi rotasyonum boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin her aşamasında bilgisi, tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Saide Aytekin'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam, tüm uzmanlık eğitimim ve holter rotasyonu boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Murat Gülbaran ve Doç. Dr. Nurcan Arat'a, tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. Alp Burak Çatakoğlu ve Uzm. Dr. Özlem Yıldırım Türk'e

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan babam Ahmet Hanavdeloğulları, annem Gülen Hanavdeloğulları ve kardeşlerim Erdem ve Emre Hanavdeloğulları'na ve canım yavrum Yusuf Baran Dursun'a, değerli dostum Funda Helvacıoğlu ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	5
2. ÖZET	7
3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	8
3.1 Koroner arter hastalığı gelişiminde cinsiyet farkları	9
3.2 Kadınlar da risk Faktörleri	11
3.2.a Hiperlipidemi ve ateroskleroz ilişkisi.....	12
3.2.b Hipertansiyon ve ateroskleroz ilişkisi	14
3.2.c Sigara kullanımı ve ateroskleroz ilişkisi	14
3.2.d Diyabetes Mellitus ve ateroskleroz ilişkisi	15
3.2.e Obezite ve metabolik sendrom ile ateroskleroz ilişkisi.....	16
3.2.f Yaş ve ateroskleroz ilişkisi	18
3.2.g Aile hikayesi ve ateroskleroz ilişkisi	18
3.3 Kadınlar da kardiyovasküler riskin belirlenmesi	18
3.4 Postmenopozal durum ve ateroskleroz ilişkisi	20
4. AMAÇ	22
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
5.1 Hasta Seçimi	22
5.2 Çalışma Protokolü	23
5.3 Risk Faktörlerinin Tanımlanması	23
5.4 Biyokimyasal İncelemeler	23
5.5 Koroner Anjiyografi ve Değerlendirmesi	24
5.6 İstatistiksel Analiz	25
6. BULGULAR	26
6.1 Tüm kadın hastaların risk faktörlerinin ilişkisi	26
6.1.a Hipertansiyon.....	26
6.1.b Diyabetes mellitus.....	28
6.1.c Obezite.....	28
6.1.d Sigara kullanımı.....	28
6.1.e Aile hikayesi.....	29
6.1.f Postmenopozal durum.....	29
6.2 Kadınlar da KAH ve risk faktörleri ilişkisi	30

6.2.a KAH (+) ve KAH (-) grupların demografik verilerinin karşılaştırılması	30
6.2.b KAH (+) ve KAH (-) grupların kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	31
6.2.c KAH (+) ve KAH (-) grupların ilaç kullanımlarının karşılaştırılması	32
6.3 Risk faktörleri ve KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ilişkisi.....	33
6.3.a Damar skoru dağılımı.....	33
6.3.b Damar skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri..	34
6.3.c Darlık skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri..	35
6.3.d Gensini skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri.	35
6.3.e Gensini skorunu belirleyen bağımsız risk faktörleri.....	36
6.3.f Pre ve postmenopozal hastaların Gensini skorlarının karşılaştırılması	37
6.3.g Yaş ile anjiyografik verilerin korelasyonu.....	37
6.3.h Kolesterol düzeyleri ile anjiyografik verilerin korelasyonu.....	38
7. TARTIŞMA	40
8. SINIRLAMALAR	45
9. SONUÇ	45
10. KAYNAKLAR	46

1. KISALTMALAR

KVH :	Kardiyovasküler hastalık
KAH :	Koroner arter hastalığı
KDH:	Kalp damar hastalığı
KV:	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
İKH:	İskemik kalp hastalığı
HT:	Hipertansiyon
DM:	Diyabetes mellitus
HL:	Hiperlipidemi
KKY:	Konjestif kalp yetersizliği
Ark :	Arkadaşları
TK:	Total kolesterol
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
TG:	Trigliserid
EKG:	Elektrokardiyografi
HRT:	Hormon replasman tedavisi
CRP	C reaktif protein
FSH:	Foliküler stimulan hormon
LH:	Lütenize edici hormon
BKİ:	Beden-kitle indeksi
MS:	Metabolik Sendrom
AHA:	Amerika Kalp Birliği
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
NCEP:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
ATP III:	III. Yetişkin Tedavi Paneli
TEKHARF:	Türkiye Erişkinleri Kalp Hastalığı Araştırma Çalışması
HERS:	Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışması
WHI:	Kadın Sağlığı Girişimi
Mİ:	Miyokard infarktüsü
AMİ:	Akut Miyokard İnfarktüsü

ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
JNC VII:	“Joint National Committee VII”
LMCA:	Sol ana koroner arter
LAD:	Sol ön koroner arter
CXA:	Sirkumfleks arter
RCA:	Sağ koroner arter
SS:	Standart sapma
ROC:	“Reciever operator curve”
AKŞ:	Açlık kan şekeri
ACE inhibitörü:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AT bloker:	Anjiyotensin reseptör blokeri
ASA:	Asetil salisilik asit
AKÖ:	Akut koroner ölüm

ABSTRACT

Introduction: Known risk factors for coronary artery disease (CAD) and preventive strategies are very important for both men and women. However impacts of these risk factors differ between genders. The key risk factors for women are age, postmenopausal status, smoking, family history of early CAD, sedentary life style, depression and metabolic factors (hyperlipidemia (HL), hypertension(HT), diabetes mellitus type II and increased adipose tissue) Risk factors other than postmenopausal status and sex hormones are same with men but the degree of risk relationship is different.

Purpose: In our study we evaluate CAD risk factors in general , the relationship between each risk factor one another, the relationship between menopausal status and these risk factors and the relationship between risk factors and CAD in female patients..

Material and Methods: In our study total 1448 female patients ages between 35-86 years (mean $64,7\pm 10$) who underwent coronary angiography on suspicion of ischemic heart disease in one year were included retrospectively. Before the angiographic examination; all risk factors were questioned, vital findings were noted and blood examinations were done. After angiography according to the presence of CAD, patients were divided into two groups as CAD (+) and CAD (-). All coronary angiograms were evaluated and extent and severity of CAD was determined via vessel score and Gensini score.

Results: HT and HL (%70,6 and %63.7) are established as the most common risk factors among others. Incidence of HT increases with age in women ($P<0.0001$). HT and DM together (%35) is related with the presence of HL (%44.7) and in this situation CAD incidence increases and also smoking augments the risk of CAD. In our patients HL, DM and menopause are established as independent risk factors for CAD. DM, age, menopause are established as independent risk factors for Gensini score. There is significant correlation between Gensini score and HT,DM,HL and low HDL. Age, total cholesterol, HDL, LDL and TG correlate with vessel and Gensini score.

Conclusion: As a result; in our pilot study HT, HL , DM ,obesity and smoking are related with CAD in female patients. We thought that it is important to monitor risk factors among female patients.

2. ÖZET

Giriş: KAH için bilinen risk faktörleri ve bu hastalığı önleme stratejileri hem erkekler hemde kadınlar için önemlidir. Ancak bu risk faktörlerinin etki boyutları cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Kadınlar için anahtar risk faktörleri; yaş, postmenopozal durum, sigara, aile de erken KAH öyküsü, sedanter yaşam, depresyon ve de metabolik komponentler (HL, HT, Tip II DM, artmış yağ doku)'dir. Postmenopozal durum ve seks hormonları dışındaki risk faktörleri erkekler ile aynıdır. Fakat risk ilişkisinin derecesi farklıdır.

Amaç: Çalışmamıza dahil edilen tüm kadın hastalar da genel olarak KAH risk faktörlerini, risk faktörlerinin birbiri ile ilişkisini, menopozal durumla risk faktörlerinin ilişkisini ve tüm bu risk faktörlerinin KAH ile olan ilişkisini inceledik.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza retrospektif olarak 1 yıl içerisinde, KAH şüphesiyle koroner anjiyografi yapılmak üzere merkezimize yatırılan, yaşları 35-86 arasında değişen (ortalama 64.7 ± 10) 1448 kadın hasta alındı. İşlem öncesi hastaların risk faktörleri sorgulandı, vital bulguları kaydedildi ve kan tahlilleri yapıldı. İşlem sonrası hastalar KAH varlığına göre KAH(+) ve KAH(-) gruplara ayrıldı. Hastaların koroner anjiyografileri değerlendirilerek; damar, darlık ve Gensini skorları hesaplandı.

Bulgular: Tüm hastaların KAH risk faktörlerinin sıklığı incelendiğinde HT ve HL'nin en sık (%70.6, %63.7) risk faktörleri olduğu gözlemlendi. Yaş ile birlikte kadınlarda HT sıklığının artmış olduğu saptandı ($P < 0.0001$). Kadınlar da, HT'nun DM ile birlikteliği (%35) durumun da HL'nin de görülme sıklığının arttığı (%44.7) ve yine bu birliktelik durumunda KAH olasılığının arttığı, sigara kullanımının da eklenmesi ile riskin daha da arttığı gözlemlendi. Hastalarımızda HL, DM ve menopoz varlığını KAH için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. DM, yaş ve menopoz varlığı Gensini skoru için de bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Gensini skoru ile HT, DM, HL ve düşük HDL arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi. Yaş, TK, HDL, LDL ve TG'in damar, darlık ve gensini skorları ile korele olduğu gösterildi.

Sonuç: Sonuç olarak biz bu pilot çalışmamız da; kadın hastalar da HL, HT, DM, obezite ve sigara kullanımının KAH ile ilişkisinin olduğunu ve KAH'nın ortaya çıkmasında çok önemli olduğunu gösterdik. Kadın hastalarda risk faktörlerinin daha dikkatli kontrol edilmesi gerektiğini ve kadın hastalarla ilgili önceden planlanmış geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatışların ve ölümlerin en önemli nedenidir. Yine KVH kadınlarda ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer aldığı halde, bu konudaki geniş çalışmalar büyük oranda erkek hastaları içermektedir. KVH'a bağlı ölümlerin en sık nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH); efor anginasından, akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve ani ölüme varan ciddiyette klinik olaylara yol açabilen ve temel etiyojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Kadın hastaların önemli bir kısmında KAH ölümcül seyretmekte ve 2/3'ünde daha önce belirti vermeksizin ani ölüm olarak ortaya çıkmaktadır.

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni olan ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize 'arteriyoskleroz' olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olup, arteriyosklerozun en sık ve en önemli formunu oluşturmaktadır. Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları; sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır.

Bazı risk faktörlerinin azaltılmasına rağmen ateroskleroz oranları hala yükselmektedir. Mesela Amerika Kalp Birliğine "American Heart Association" (AHA) göre kontrolsüz HT, yüksek kolesterol düzeyleri ve sigara kullanım oranları azalmaktadır. Diğer taraftan fiziksel aktivite azalmakta, obezite ve DM sıklığı artmakta ve de daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır.

KAH için bilinen risk faktörleri ve bu hastalığı önleme stratejileri hem erkekler hemde kadınlar için önemlidir. Ancak, bu risk faktörlerinin etki boyutları cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Kadınlar için anahtar risk faktörleri; yaş, postmenopozal durum, sigara, aile de erken KAH öyküsü, sedanter yaşam, depresyon ve de metabolik komponentler (HL, HT, Tip II DM, artmış yağ doku)'dir. Postmenopozal durum ve seks hormonları dışındaki risk faktörleri erkekler ile aynıdır. Fakat risk ilişkisinin derecesi farklıdır (1).

Koroner arter hastalığının en az %80 oranında risk faktörlerine bağlı olarak geliştiği ve risk faktörlerinin optimal düzeye getirilmesinin KAH'a bağlı morbidite ve mortaliteyi %80-90 oranında azalttığı bilinmektedir. Kadınlarda da genel kanının aksine, en önemli ölüm nedeni KVH'dır ve bu hastalıkların oranı giderek artmaktadır. Bu artışta bazı risk faktörlerinin kadınlarda daha genç yaşlardan itibaren görülme sıklığının artması, (örneğin sigara, hipertansiyon vb.) önemli bir rol oynamaktadır (2,3). Özellikle, Türkiye'de kadınlarda KAH oranları ve risk faktörlerinin düzeyi ürkütücü boyutlardadır. Hem kadınlarda hem de hekimler düzeyinde, bu hastalıklarla ve risk azaltılması ile ilgili farkındalığın artırılması ve gerekli önlemlerin teşvik edilmesi zorunludur.

3.1. KORONER ARTER HASTALIĞI GELİŞİMİNDE CİNSİYET FARKLILIKLARI

1 yaşından küçük bebeklerin yaklaşık olarak yarısında, koroner arterlerde yağlı çizgi lezyonu mevcuttur ve bu kadın ve erkeklerde eşittir (4). Bu lezyon sıklıkla geri dönüşümlüdür, fakat bu lezyon çocukluk çağı boyunca kalırsa daha sonra geriye dönüşümü yoktur (5). Birkaç raporda ise koroner arter intima tabakasının erkek bebeklerde daha kalın olduğu belirtilmiştir. Bu da bize koroner arterlerde doğuştan gelen yapısal özelliklerle erkeklerde daha sık iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmesi yönünde bir cinsiyet farkı olduğunu göstermektedir (6). Zıt olarak bazı raporlar ise, doğumdan 19 yaşına kadar ki dönemde herhangi bir cinsiyet farkının olmadığını desteklemektedir (7). Kesin olarak KAH sıklığı yüksek bazı etnik gruplarda, erkeklerde koroner arter intima tabakası kadınlara oranla daha kalındır (5).

Puberte sonrası her yaş grubunda fibrointimal yağlı çizgi lezyonları, erkeklerde kadınlara oranla daha kalındır (8) ve KAH'nın klinik-patolojik paterni cinsiyetler arası farklılık göstermektedir. Kadınlarda tıkaçıcı olmayan KAH ve tek damar hastalığı daha sık iken, erkeklerde tıkaçıcı KAH ve çok damar veya ana koroner hastalığı daha sıktır (9). Bu bize kadınlarda puberte ile başlayan koruyucu bazı faktörlerin olduğunu göstermektedir. Buna karşın kadınlarda vazokonstriksiyon yoluyla akut koroner iskemi, erkeklere oranla daha sıktır (10).

Ciddi darlık bulunan damarlar nedeniyle olan kronik koroner iskemi, sıklıkla kollateral gelişimi ile ilişkilidir (11). Kollateral yapılanması açısından cinsiyet farkı için az sayıda veri mevcuttur. En çok bilineni, iskemi-reperfüzyon sendromu için cinsiyet farkı ve kardiyak koruma arasındaki ilişkidir. Daha önce anoksemik olan dokunun reperfüzyonu ile hücrelerde

geriye dönüşümsüz hasar ve kardiyak ölüm oluşabilmektedir (12). Hücrelerin ölümü ve polimorfonükleer hücrelerin ve trombositlerin aktive ve agreve olmaları ile birlikte mikrovasküler kan akımı bozulur, tekrarlayan trombozlar, artan damar direnci, nekroz birikimi ve hücre ölümü olur (13). Kadınlarda (14) ve hayvan modellerde (15) östrojenin, reperfüzyonun yıkıcı sonuçlarından miyokardiyumu koruduğu ve koroner kan akımının devamının sağlandığı gösterilmiştir. Böylece koroner aterosklerozun patogenezinde cinsiyet ile ilişkili farklılıkların bulunduğu, bunun da KAH'nın insidans, prevalans, ve kliniğinde önemli farklılıklara yol açtığı kanıtlanmıştır.

Kadınlarda ateroskleroz, erkeklere göre sadece geç başlamaz patofizyolojik olarak da farklılıklar gösterir. Kadınlarda arterler ufaktır, pozitif yeniden şekillenme belirgindir ve mikrovasküler disfonksiyon ön plandadır (16). Bu farklılığın östrojenden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kadınlarda migren, Reyno fenomeni ve otoimmün arteritler gibi erkeklere oranla çok daha fazla gelişen vasküler patolojilerde de hormonların katkısı olduğu ileri sürülmüştür (17). Östrojen; hücre hipertrofini azaltır, damar duvarının elastikiyetini artırır ve büyük olasılıkla aynı oranda ateroskleroz gelişmesine rağmen lümenin daha az daralmasına neden olur (pozitif yeniden şekillenme) Östrojen, düz kas hücre migrasyonunu azaltır ve hasarlanmaya yanıt olarak daha az kollajen depolanır ki, bu da plakta daha ince fibröz kapsül oluşumuna neden olur (18). Östrojen ve progesteron, kollajen, homosistein ve CRP gibi inflamatuvar belirteçleri de etkilemektedir.

Ayrıca, akut koroner ölüm (AKÖ) olgularında yapılan otopsilerde, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda koroner plak erozyonu saptanmıştır (19). Bilindiği üzere AKÖ'de 2 tip plak morfolojisi belirlenmiştir: 1. Plak rüptürü: makrofajlar tarafından infiltre edilen nekrotik çekirdeği çevreleyen ince fibröz kapsül vardır. AKÖ'lerden % 60 sorumludur. 2. Plak erozyonu: proteoglikanlardan zengin matrikse sahip düz kaslar üzerinde trombüs vardır ama nekrotik çekirdek çoğunlukla yoktur (20). Erkeklerde kardiyovasküler (KV) olaylardan esas olarak plak rüptürü sorumludur. Benzer şekilde 50 yaş üstü kadınlarda AKÖ'den plak rüptürü sorumludur ve ciddi koroner darlık mevcuttur, kalsiyum skoru yüksektir. Bu yaş grubu kadınlarda İKH semptomları, erkeklerdeki gibi tipik olma eğilimindedir. Halbuki, daha genç kadınlarda AKÖ'den plak erozyonu ve koroner trombozu sorumludur. 50 yaş altı kadınlarda plak erozyonunun sigara ile sıkı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (19). Bu kadınlarda ciddi olmayan darlıklar ve otopside plaklarda daha az kalsiyum saptanmıştır. Genç kadınlarda semptomların atipik olması da diffüz mikrovasküler hastalığa bağlanmaktadır (16,17). Bu grupta daha çok vazospastik anjina, mikrovasküler anjina ve anormal koroner vazodilatör rezervi (sendrom x)

yer almaktadır. Araştırmacılar, genç ve yaşlı kadınlarda görülen bu farkı da östrojenin etkisine bağlamaktadırlar (17).

3.2. KADINLARDA RİSK FAKTÖRLERİ

Kadınlar için bilinen geleneksel risk faktörleri (obezite, HL, HT, DM, sigara kullanımı, sedanter yaşam, genetik) yanında artmış kan viskozitesi, stres, otonomik bozukluklar ve östrojen eksikliği önemlidir. Sıklıkla birden fazla risk faktörü bulunmasına karşın, bazı risk faktörleri bağımsız ve hatta sonuçsaldır.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler, hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri, arterosklerotik olaylarla, risk faktörü bazında ilişkilendirmişlerdir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. ‘‘Framingham’’ Kalp Çalışmaları, HL, HT ve diğer faktörlerin KV riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. ABD’de gözleme dayanan benzer çalışmalar yapılmış ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar, KVH için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (21).

KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ (NCEP ATP III)

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

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

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

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

Yeni risk faktörleri

Trigliserid yüksekliği

Metabolik sendrom

Yaşam tarzı

Renal yetersizlik

İnflamasyon belirteçleri

Hiperhomosisteinemi

Oksidatif stress

Lipoprotein a

İnfeksiyöz ajanlar

Artmış fibrinojen seviyesi

*HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır).

*DM varlığı KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir (22).

3.2.a. KADINLARDA HİPERLİPİDEMİ – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Orta yaşlı, sağlıklı kadınlarda total kolesterolün (TK) 200 mg/dl.nin üzerinde olması ve HDL koelsterol'ün de 50 mg/dl.nin altında bulunması, KV riski artırmaktadır (23). Trigiserid (TG) yüksekliğinin ve TG/HDL oranının da kadınlarda KV risk için bağımsız ve kuvvetli bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (24). LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki için birçok kanıt vardır ve LDL kolesterol'ün düşürülmesi ile her iki cinste de KV olay sıklığının azaldığı da gösterilmiştir (25). ATP III (III. Yetişkin Tedavi Paneli) kılavuzunda ve AHA'nın kadınlarda KVH'dan korunma kılavuzunda, LDL kolesterolü birincil hedef olarak önerilmiştir (22). Menopoz kadar kadınların LDL kolesterol düzeyleri, erkeklere oranla daha düşüktür. Menopoz sonrası dönemde LDL kolesterol düzeyleri artar ve daha küçük ve yoğun, dolayısıyla daha aterojenik hale gelir (26). HDL-dışı kolesterol, TK/HDL oranı, apolipoprotein B/apolipoprotein A oranı gibi diğer lipid parametreleri de KV riski belirlemede önemlidir. Ancak, bunların risk belirlemede rutin kullanımını öneren bir risk skorlama sistemi halen geliştirilmemiştir. "Women's Health Study" de, apolipoprotein fraksiyonlarının HDL-dışı kolesterol'e ek bir bilgi sağlamadığı gösterilmiştir (27). Bir başka çalışmada ise; risk belirlemede kullanılması gereken lipid parametrelerinin sadece HDL kolesterol ve LDL kolesterol olduğu iddia edilmektedir (28).

İlk kez 1995’de Mahley ve arkadaşları (ark.) Türk Kalp Çalışmasında; türklerde hem erkeklerde hem de kadınlarda HDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğunu gösterdiler (29). Onat ve ark. tarafından yapılan “TEKHARF” çalışmasında da türklerin HDL kolesterol düzeyleri düşük bulundu (30). Ancak, daha sonra yapılan Türkiye Metabolik Sendrom sıklığı Araştırması (MET-SAR) çalışmasında türk kadın ve erkeklerinde HDL kolesterol düzeyleri sırasıyla 51 mg/dl ve 46 mg/dl bulundu ve bu oranların Batı Avrupa ve Amerika toplumlarından farklı olmadığı iddia edildi (31). Türklerde HDL kolesterol düzeylerinin düşük olup olmadığı tartışması devam ederken “TEKHARF” çalışmasının son analizinde; HDL kolesterol’ün türk kadınlarında ve diyabetik erkeklerinde KV hastalıklara karşı korumadığı savı ileri sürüldü (32). Gerçekten oksidatif stres ve inflamasyon varlığında HDL kolesterol’ün antiaterojen özelliğinin azaldığı, hatta proaterojen bir yapıya dönüştüğünü gösteren başka çalışmalar da vardır (33). HDL kolesterol’ün kendisinden çok, HDL kolesterol partikül büyüklüğünün KV korunmada önemli olduğunu kabul eden görüşler de vardır (34). Buna karşılık, büyük epidemiyolojik çalışmalar HDL kolesterol’ün risk belirlemede hala çok önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. HDL’ kolesterolde ki 15 mg/dl.lik bir artışın KAH riskini %22 azalttığı gösterilmiştir.

Optimal LDL kolesterol düzeylerine sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile ulaşmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Ancak, diyetle ek olarak, düzenli egzersiz programlarının uygulanması ile lipid profilinin düzeltilmesinde yararlı sonuçlar alınmıştır (35). Diğer yönlerden optimal risk profili olan kadınlarda bile, ilaç dışı yöntemlerle LDL kolesterol, 160 mg/dl.nin altına düşürülemezse ilaç tedavisine başlanmalıdır. AHA’nın kadınlarda primer KV korunma kılavuzu, riskli grup denilen gruptaki kadınlarda bu oranı 130 mg/dl olarak belirlenmiştir. Yüksek riskli kadınlarda ise hedef, LDL kolesterol düzeyi 100 mg/dl ve altıdır. Ancak, özellikle KV riski yüksek olmayan kadınlarda, statin tedavisinin KV olay riskini ve mortaliteyi azaltmadığı yönünde eski analizler mevcuttur (36). Buna karşılık kadınların daha çok sayıda temsil edildiği yeni çalışmaları da dikkate alan, yeni bir meta-analizde; statinlerin cinsiyetten bağımsız olarak primer korunmada da riski azalttığı gösterilmiştir (37).

La Rosa ve ark. çalışmalarında; TG yüksekliğinin özellikle yaşlı kadınlarda önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (38). Bunu destekler biçimde, daha birçok çalışmada da kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte artan TG düzeylerinin KAH ile güçlü korelasyonu saptanmıştır (39). 17 çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada, hipetrigliserideminin kadınlar için erkeklerden daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmişti (40).

3.2.b. KADINLARDA HİPERTANSİYON – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Hipertansiyon KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik KV olayların %35'inden HT sorumludur. KAH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (41).

Kadınlarda HT ve neden olduğu sonuçlar önemli bir toplumsal sorundur. Kadınlar da HT ile inme, konjestif kalp yetersizliği (KKY) arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Hem sistolik hemde diyastolik kan basıncı yüksekliği akut koroner olay ve tüm KAH mortalitesi için bağımsız risk faktörüdür. Direkt ve pozitif ilişkilidir. Hipertansif kadınlarda DM sıklığı, yüksek olduğundan (%15-18) ve de DM'e sıklıkla HT eşlik ettiğinden (%50) bu iki hastalığın kombinasyonu kadınlar için çok önemlidir. Bu kadınlarda diğer risk faktörleri olan HL, hiperürisemi, yüksek fibrinojen düzeylerinin de bulunma olasılığı yüksektir (42).

55 yaşından önce preHT ve HT sıklığı, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. 55 yaşından sonra ise bu tersine döner. HT, oral kontraseptif kullanan ve özellikle daha obez ve yaşlı kadınlarda 2-3 kat daha siktir (42).

Hipertansiyon, kadın ve erkekte, AMİ riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır(43). Çeşitli majör prospektif çalışmalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile, kan basıncının eşik risk seviyesi olmaksızın, güçlü, pozitif, devamlı ve kademeli bir ilişkisi saptanmıştır (44,45). Farklı ülkelerdeki popülasyonlar arasında KAH göreceli riski, kan basıncındaki artışlar ile aynıdır. Ancak kan basıncındaki mutlak risk oranları oldukça değişkendir (46).

“TEKHARF” çalışmasının 12 yıllık izlem verileri; HT'nun ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup, halen 7 milyon kadınıımızda bulunduğunu göstermektedir (47).

3.2.c.KADINLARDA SİGARA KULLANIMI – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Sigara kullanımı, KAH için önemli değişebilir risk faktörüdür. İKH, tüm sigara ile ilişkili ölümlerin %35-40'ına neden olmaktadır. Her iki cinsiyet grubunda da, içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. <55 yaş kadınlarda sigara kullanımı ile KAH mortalitesi %21 ve akut koroner olay mortalitesi %40 olarak saptanmıştır (27). Ülkemizde

“TEKHARF” çalışması ülkemizde, sigara içiminin İKH için yaygın bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (47).

Sigara kullanımı KAH riskini iki-üç kat arttırıp, diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da artmasına neden olmaktadır. Sigara kullananlarda Mİ ve kardiyak ölüm riski, erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat artmaktadır (27). Sigara kullanan kadınlar, kullanmayanlara göre 14,5 yıl daha erken ölmektedir. Aktif sigara kullanımının yanı sıra, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değişebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımında endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Yapılan bir meta-analizde sigara içmeyen bir kişinin, sigara dumanına pasif olarak maruz kalmasının kardiyak riski %20-30 arttırdığı gösterilmiştir. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (48).

3.2.d.KADINLARDA DİYABETES MELLİTUS – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Diyabetes mellitus, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Erkekde ve kadında riski sırası ile 2 ile 4 kat artırır (49). Tüm DM hastalarının %90'nını tip II diyabeti bulunan hastalar oluşturmaktadır ve bu oran son 30 yılda giderek artmaktadır. Mİ hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, Mİ geçirmiş DM olmayan hastaların riski ile aynıdır (50,51). Tip II diyabeti olan bir hasta Mİ geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan KAH hastalarından çok daha kötüdür (52,53).

Tip II DM'lu hastalarda, artmış KV riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. DM'lu hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL kolesterol parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özellikleri, düşük HDL kolesterol ve artmış TG'leri kapsamına almaktadır (54).

Diyabetes Mellitus, premenopozal kadınların KAH korumasını ortadan kaldırır. Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında, diyabetik kadınların tekrarlayan Mİ riski iki kat daha fazladır (55). Bunun nedeni, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (56).

Yine diyabetik kadınlarda glikolize hemoglobinin <%7 olma olasılığı ve tedavi ile lipid düzeylerinin düşmesi oranı, erkeklere göre daha düşüktür (57). Aynı şekilde DM ve KAH

bulunan kadın hastalara aspirin reçetelenme oranları, kan basıncının <130/80 mmHg sağlanması, ve LDL kolesterol <100 mg/dl düşmesi olasılığı aynı koşullarda ki erkeklerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.

“TEKHARF” çalışmasında, ülkemizde DM prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığı, DM’lu hasta sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığı ortaya konmuş, bunun da KV sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve HL’den bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 oranında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda KAH’nın önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (47).

3.2.e.KADINLARDA OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Obezite, AHA tarafından KAH için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (58). Obezite, sıklığı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (59). 45 yaş civarına kadar erkekler de obezite sıklığı kadınlardan daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır (60). Bu obez popülasyonun %57’si kadınlardan oluşmaktadır. Afrika kökenli Amerikalı kadınların %77’si fazla kiloludur.

Özellikle kadınlar için kilo alımı, birçok risk faktörü için anahtar rol oynar. Obez premenopozal kadınlar genellikle gluteal (jinekoid) tip obeziteye sahiptirler. Menopoz sonrası obezite santralize olmaya başlar (61,62). Bel-kalça oranı veya bel-uyuk oranı KAH ile korelasyon gösterir. Artmış bel-kalça oranı diğer risk faktörlerinin (HT, glukoz intoleransı, kan lipid düzeyleri, sigara kullanımı ve BKİ (beden kitle indeksi) kontrol altına alındığı durumda bile KAH ile pozitif korelasyon gösterir.

“TEKHARF” çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43’tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde BKİ; kadınlarda 1.26 kg/m², erkeklerde 1.29 kg/m² artmıştır. Bu bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir. Özellikle, kadınlar da obezitenin ciddi bir sorun olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmaya göre; Türkiye’de 40 yaşın üzerinde ki kadınların %46,6’sı obez kapsamına girmektedir. Fiziksel inaktivite açısından da; Türk kadınlarının 2/3’sinin 40 yaşından sonra, ya çok az ya da az

fiziksel aktivite yaptığı anlaşılmaktadır. Obezite artışına ve fiziksel inaktiviteye paralel olarak, her yaş grubundaki Türk kadınlarında diyabet sıklığı erkeklerden fazla bulunmaktadır (47).

Kadınlarda fazla kilolu olmak, DM riskini 3 kat, obez olmak 9 kat artırmaktadır. Fiziksel inaktivite de kadınlarda DM'in bağımsız bir öngörücüsüdür (63). “Nurses Health Study” de; BKİ ve fiziksel inaktivite, diyabetten bağımsız olarak da KV mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü bulunmuştur (64).

Reaven, insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülineminin, HT, DM, düşük HDL kolesterol, LDL kolesterol baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombojenik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom (MS) olarak adlandırılmıştır (65). ATP III kılavuzunda metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (22) (Tablo 1).

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserid	≥150 mg/dl
HDL	
Erkek	<40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
Kan basıncı	≥130/85 mmHg
Açlık kan glukozu	≥110 mg/dl

Tablo 1. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (22):

Beden kitle indeksi; yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. BKİ, kilo (kg) / boyun karesi (m²) olarak hesaplanır. BKİ = 25-29.9 ise fazla kilolu; BKİ ≥ 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (66). BKİ, vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite, obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. BKİ, 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir (67).

TEKHARF çalışmasında da BKİ ve bel çevresi ile diğer risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur. TEKHARF çalışmasının 2003 yılında yayınlanan 12 yıllık izlem verilerine göre, obezite ve abdominal obezite, ülkemizde her iki cinsiyette de sıklıkla görülmektedir. Halen 30 yaşını aşkın beş kadından üçü (bel çevresi ≥ 88 cm) abdominal obezite kapsamına girmektedir (47).

3.2.f.KADINLARDA YAŞ – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Kadınlarda KAH, erkeklere oranla on yıl daha geç ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak Mİ ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da erkeklere göre daha geç görülmektedir (63).

Erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte aterosklerotik KAH'ın hem insidansı, hemde ciddiyeti artmaktadır. Otopsi çalışmalarında 60 yaşı aşmış kişilerin yarısından fazlasında, artmış ana koroner ve üç damar tutulumu olan KAH tespit edilmiştir. KV takip çalışmalarında; subklinik vasküler hastalık bulunma oranı, 65-70 yaş arası erkeklerde %33, kadınlarda %22 iken, 85 yaşın üzerinde bu oranlar erkeklerde %45 kadınlarda ise %43 bulunmuştur(68,69). Her ne kadar yaş KAH için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olsa da, yaşın KAH riskine katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum kolesterol değerlerinin 150 mg/dl düzeylerinde olduğu toplumlarda aterosklerotik olaylar yaşlılarda bile seyrek olur (70).

3.2.g.KADINLARDA AİLE HİKAYESİ – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Birçok vaka kontrollü ileriye dönük çalışma, ailede birinci derece yakınlarında erken başlangıçlı KAH hikayesi olması ile KAH riski arasında ilişki saptamıştır (71). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesiyle devam eder. KAH için en güçlü aile hikayesi, birinci derecede bir aile yakınında erken yaşta KAH olmasıdır. 55 yaşından önce bir erkek yakında, 65 yaşından önce bir kadın yakında KAH bulunması pozitif aile hikayesi olarak kabul edilse de, erken yaşta KAH'a sahip yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça tahmin edici değer artar (72,73). Anne ve babada 60 yaşında önce Mİ geçirme öyküsü olması, kadınların KV olay riskini diğer faktörlerden bağımsız olarak artırmaktadır.

3.5.KADINLARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ

“Framingham” çalışmasına göre; KAH nedeniyle ölen kadınların %63'ünde olay öncesinde bir semptom bulunmamaktadır (74). Ayrıca, ani kardiyak ölüm sonucu ölen kadınlarda olay öncesinde yapısal kalp hastalığı öyküsü olması, erkeklere oranla çok daha azdır (75). Bu nedenle, asemptomatik kadınlarda risk belirlenmesi, KAH korunmada önemli bir adımdır. Oysa, halen mevcut risk belirleme yöntemleri, daha çok erkekler için geçerli olup, kadınlarda

riski olduğundan daha az göstermektedirler (17). Örneğin; en çok kullanılan yöntemlerden “Framingham” risk skorlama sistemi kadınların riskini olduğundan az göstermektedir (76). Diğer bir risk belirleme sistemi olan “Reynolds” risk skoru ise, kadınlar için geliştirilmiştir. “Reynolds” sistemi; “Framingham”a göre orta riskli kabul edilen kadınların %40’ından fazlasında risk grubunun artırılmasına yol açmıştır (17). Ayrıca, başka bir çalışmada da, koroner kalsiyum skoru yüksek olan yani subklinik ateroskleroza olan, kadınların %84’ünün “Framingham” risk skoruna göre düşük risk grubuna girdiği gösterilmiştir (77). Dolayısı ile “Framingham” risk skoru kadınlarda risk belirlemede fazla yararlı değildir.

Hem “Framingham”, hem de “Reynolds” skorlama sistemlerinin en önemli eksikliklerinden birisi de, sadece 10 yıllık KV riski belirlemeleridir. Oysa, kadınlarda 10 yıl sonraki risklerini değil, yaşam boyu olan KV risklerini belirlemek çok daha önemlidir. 50 yaşında bir kadının tek bir majör risk faktörü olması durumunda, 10 yıllık sonraki KV hastalık riski %8 iken yaşam boyu riskinin %39 olduğu gösterilmiştir (78). Bu nedenle kadınlar için geliştirilen risk belirleme yöntemlerinin yaşam boyu olan KV riski göstermesi daha anlamlıdır.

2007 yılında AHA; kadınlarda KV hastalıklarından primer korunma kılavuzu yayınlamış ve 3 risk grubu belirlemiştir. Buna göre; bilinen KV hastalığı, diyabeti, kronik böbrek yetmezliği olan, ya da “Framingham”a göre 10 yıllık KV riski $>20\%$ olan kadınlar yüksek riskli kabul edilmiştir. “Framingham”a göre KV risk skoru $<10\%$ olan kadınlar da düşük risk grubundadır. Bunların dışında olan kadınlar için ise “Riskli Grup” diye bir tanımlama getirilmiş ve bu grupta özellikle HL tedavisinin daha agresif yapılması önerilmiştir (79) **(Tablo 2).**

Risk düzeyi	Kriterler
1. Yüksek riskli	Bilinen / kanıtlanmış koroner arter hastalığı
	Serebrovasküler hastalık
	Periferik arter hastalığı
	Abdominal aort anevrizması
	Son dönem veya kronik böbrek yetmezliği
	Diyabetes mellitus
	10 yıllık toplam Framingham riskinin > %20 olması
2. Riskli	KV hastalık için aşağıdaki major risk faktörlerinden en az 1 olması
	Sigara
	Yetersiz diyet
	Fiziksel inaktivite
	Obezite (özellikle santral adipozite)
	Ailesel erken KV hastalık öyküsü (erkek akrabada < 55 yaş veya kadın akrabada < 65 yaş KV hastalık varlığı)
	Hipertansiyon
	Dislipidemi
	Subklinik vasküler hastalık kanıtı (örn koroner kalsifikasyon)
	Metabolik sendrom
	Efor testinde kötü kapasite ve/veya efor sonrası bozulmuş kalp hızı toparlanması
3. Optimal risk	Sağlıklı bir yaşam tarzı varlığında hiç risk faktörü olmadan 10 yıllık toplam Framingham riskinin < %10 olması

Tablo 2. Kadınlarda KVH riski (79).

3.4.POSTMENOPOZAL DURUM – ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİ

Üreme çağındaki kadınlarda, KAH ile ilişkili mortalite ve morbidite düşük iken, yaşlanan kadında menopozun gelişmesini takiben risk anlamlı düzeyde artmaktadır. Menapoz ve

yaşlanma birbirine paralel olarak gelişen iki süreç olduğu için, bu artışın ne kadarından yaşlanmanın ne kadarından ise menopoza sorumlu olduğunu ayırt etmek güçtür. Ancak, menopoza gelişimi kadının yaşından bağımsız olarak belirgin risk artışına sebep olmaktadır. Nitekim, hiç hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmamış kadında doğal menopoza görülme yaşının erkenliği ve bilateral ooforektomi öyküsünün varlığı ile KV hastalık riski arasında ilişki saptanmıştır (80).

Menopoza, overlerin fonksiyon kaybına ikincil olarak 12 aylık bir periyot süresince adet kanamalarının olmaması olarak tanımlanmaktadır. Menopoza ortalama yaşı 51 olup, kadın hayatının üçte birini, yaklaşık 30-35 yılını, postmenopozal dönemde geçirmek durumunda kalmaktadır. Menopoza geçiş dönemindeki vazomotor semptomlar, vajinal semptomlar, duygu-durum değişiklikleri ve uyku problemleri bu dönemdeki hormonal değişikliklerin sonucudur. En önemli hormonal değişiklik kuşkusuz östrojen seviyesindeki azalmadır; folikül stimülan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeylerindeki artış buna eşlik etmektedir. Doğal menopoza takip eden 3-5 yıl içerisinde TG, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde artma, HDL kolesterol düzeyinde azalma olmakta, cerrahi menopoza gelişen kadınlarda ise bu durum ilk 6 ayda ortaya çıkmaktadır (81). Birçok kadında menopoza takip eden yıllar içerisinde vücut ağırlığı artmakta, ve vücut yağ dağılım oranı androjen tip dağılıma benzemekte, dolayısıyla santral tip obezite gelişmektedir. Yine bu değişikliklerin doğal bir sonucu olarak postmenopozal dönemde MS sıklığı anlamlı artış göstermektedir. Vücut kitlesindeki değişiklikler ve insülin direnci, postmenopozal östrojen yoksunluğu ile birleşince kan basıncı yükselmektedir. Renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu ile birlikte tuz duyarlılığındaki artış, HT görülme sıklığını artırmakta ve bu sıklık erkek cinsiyeti geçmektedir (82).

Kadınlarda postmenopozal dönem, KAH açısından kesin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kadınlarda endojen östrojen seviyesinde azalma ve ilerleyen yaşla birlikte KAH'nın insidansında hızlı bir artış meydana gelmektedir. Bu artışın nedenleri, multifaktöryeldir ve cinsiyet hormonlarının değişiminden köken alır. Fizyolojik veya cerrahi menopoza sonrası, serum östradiol ve inhibin A ve B düzeyleri azalır. Böylece FSH düzeyi artar. Serum asimetrik dimetilarginin, total kolesterol, LDL kolesterol ve leptin konsantrasyonları postmenopozal kadında premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında artmış olduğu gözlenir. Ayrıca, serum homosistein konsantrasyonu, fizyolojik menapoza sonrası belirgin olarak artar.

4.AMAÇ

Bu bilgiler ışığında, KAH risk faktörleri ile KAH varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma vardır. Ancak, kadınlarla yapılmış çalışma sayısı azdır ve çalışmalara dahil edilen kadın hasta sayısı da sınırlıdır.

Bu nedenle yalnızca kadın hasta popülasyonunu hedefleyerek, çalışmamızda;

- 1- Çalışmamıza dahil edilen tüm kadın hastalar da genel olarak risk faktörlerinin incelenmesi, risk faktörlerinin birbiri ile ilişkisini, menopozal durumla risk faktörlerinin ilişkisini,
- 2- Koroner arter hastalığı varlığı ile risk faktörleri ilişkisini,
- 3- Risk faktörleri ile KAH yaygınlığı ve ciddiyetinin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.Hasta seçimi :

Çalışmamıza bir yıl içerisinde, KAH şüphesiyle koroner anjiyografi yapılmak üzere kliniğimize yönlendirilmiş veya kardiyoloji polikliniğinde görülerek koroner anjiyografisi istenilmiş, yaşları; 35-86 arasında, yaş ortalaması 64.7 ± 10 değişen 1448 kadın hasta alındı. Anjiyografi sonrası yaş ortalaması 67.1 ± 9.4 olan 829 (%57) KAH (+) hasta, çalışma grubu olarak belirlendi. Yaş ortalaması 59.7 ± 9.8 olan 624 (%43) KAH (-) hasta, kontrol grubu olarak belirlendi. Ve bu hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Dahil edilme kriterleri:

KAH şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan hastalar.

Dışlanma kriterleri:

- 1- İleri derecede kalp kapak hastalığı olan hastalar
- 2- <35 yaş hastalar

5.2.Çalışma protokolü

Çalışmaya alınan tüm hastaların yas, boy ve kilo özellikleri, BKİ değerleri, bel çevresi, kalça çevresi, klinik bilgileri ve güncel medikal tedavileri kaydedildi. Fizik muayeneleri, tam kan sayımları, kolesterol düzeyleri ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı. Hastaların, ateroskleroz için risk faktörleri belirlendi. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onay formu imzalatıldı.

5.3.Risk faktörlerinin tanımlanması

Hastaların KAH risk faktörleri değerlendirildi. DM varlığı, daha önceden alınmış tanının olması ya da “**Amerikan Diyabet Birliği**” (ADA) kriterlerine göre DM; açlık kan glukoz seviyesinin 126 mg/dl veya üzerinde olması ve/veya hastanın oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanıyor olması olarak tanımlandı (83).

“**Adult Treatment Panel III**” (ATP III) kılavuzuna uygun olarak TK’ün >200 mg/dl veya LDL kolesterol’ün >100 mg/dl ölçülmesi veya hastanın lipid düşürücü ilaç tedavisi alıyor olması HL olarak kabul edildi (22)

HT; “**Joint National Committee VII**” (JNC VII) kılavuzuna uygun olarak, sistolik kan basıncının >140 mmHg veya diyastolik kan basıncının >90 mmHg olması veya hastanın tansiyon düşürücü ilaç kullanıyor olması ile tanımlandı (45).

Yaş, risk faktörü olarak kadınlarda ≥ 55 yaşında olma şeklinde tanımlandı .

Aile hikayesi, birinci derecede erkek akrabalarında 55 yaşından küçük, kadın akrabalarında 65 yaşından küçük KAH öyküsü varlığı, aile öyküsü varlığı şeklinde tanımlandı.

Sigara kullanımı sorgulanarak, son iki yıldan daha kısa sürede sigarayı bırakmış, ya da halen sigara kullanmakta olan hastalar sigara içen olarak kabul edildi.

Hastaların ilaç tedavileri kaydedildi.

Hastaların son adet tarihleri sorgulanarak menopozal durumları sorgulandı.

5.4.Biyokimyasal Çalışmalar

Hastaların 12 saatlik açlığı takiben TK, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG ölçümü için minimal turnike uygulaması ile brakiyal venden kan örnekleri alındı. Lipid profili için, kuru BD vacutainer tüpe 10cc kan alındı. TK, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG enzimatik yöntemlerle ölçüldüler. Tani koyulmamış DM’li hastaların tespiti için açlık ve tokluk kan

şekeri ölçümü için alınan kan 3500 devirde 10 dakika santrifüje edildikten sonra elde edilen serumdan glukoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü. AKŞ için normal sınırlar 70-110 mg/dl olarak belirlendi.

5.5.Koroner Anjiyografi ve Değerlendirilmesi

Koroner anjiyografik inceleme, femoral arter giriş yolu kullanılarak, Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner arterler, kontrast enjeksiyonu ile görüntüledi. Görüntüleme için, Philips Integris sistemi ve Philips H3000 ve H5000 cihazları kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında kompakt disklere kaydedildi ve daha sonra “off-line” ve visüel olarak incelendi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi.

Damar Skoru (0 – 3) <input type="text"/>			
LMCA <input type="checkbox"/>	LAD <input type="checkbox"/>	CXA <input type="checkbox"/>	RCA <input type="checkbox"/>
Koronerde %50 veya fazla darlık olan damar sayısının toplamı. Sadece LMCA’da lezyon varsa puan 1. LAD ve LMCA’da varsa 2 puan. LAD, CXA ve LMCA’da varsa 3 puan. LMCA, LAD, CXA ve RCA’da varsa 3 puan.			

Tablo 3. Damar skoru formu.

KAH, herhangi bir koroner damarda % 25 ve üzerinde darlık olması, klinik olarak anlamlı KAH ise herhangi bir koroner damarda %50’nin üzerinde darlık varlığı olarak kabul edildi. %50’nin altındaki darlıklar non kritik darlık olarak kabul edildi.

KAH yaygınlığı hasta damar sayısına göre değerlendirildi. \geq %50 darlık içeren hasta damar sayısına göre 0’dan 4’e kadar değer verildi. Sol ana koroner arter (LMCA) da ayrı bir damar olarak kabul edildi. Yalnız 1 damarda %50’nin üzerinde darlık olması “tek damar hastalığı” şeklinde sınıflanırken birden fazla sayıda damarda %50’nin üzerinde darlık olması “çok damar hastalığı” şeklinde sınıflandı. Buda darlık skoru olarak yorumlandı.

Darlık Skoru (0 – 32) <input type="text"/>				
	1 (%1-49)	2 (%50-74)	3 (%75-99)	4 (%100)
LMCA				
LAD				
D1				
S1				
CXA				
IM veya OM1				
RCA				
RDP				

Tablo 4. Darlık skoru formu.

KAH'nın ciddiyetinin derecelendirilmesinde “Gensini skor” kullanıldı (67). Koroner arteriyel sistem onbeş ayrı segmente ayrıldı. Her segment mevcut darlık oranına göre, 0 ile 32 arasında olacak şekilde değerlendirildi. %1-25 arası darlığa 1, %26-50 arası darlığa 2, %51-75 arası darlığa 4, %76-90 arası darlığa 8, %91-96 arası darlığa 16, total oklüzyona ise 32 değeri verildi. Söz konusu değer 15 segment bölgesine göre uygun katsayı ile çarpıldı. LMCA için 5, sol ön koroner arter (LAD) proksimal için 2.5, sirkumfleks arter (CXA) prox için 2.5 (CXA dominant ise 3.5), LAD orta segment için 1.5, LAD distal segment, birinci diagonal, sağ koroner arter (RCA) proksimal, orta ve distal segmentler, CXA distal segment, posterior descending, ve obtus marginalis için 1, CXA orta segment için 1 (CXA dominant ise 2), ikinci diagonal ve posterolateral için 0.5 ile çarpıldı. Her bir segment için elde edilen değerler toplanarak KAH (+) hastaların Gensini skorları hesaplandı.

Gensini Skoru						
	1 (%1-25)	2 (%26-50)	4 (%51-75)	8 (%76-90)	16 (%91-99)	32 (%100)
LMCA (x5)						
LAD prox (x2.5)						
LAD orta (x1.5)						
LAD dist (x1)						
CXA prox (x2.5)						
CXA orta (x1.5)						
CXA dist (x1)						
RCA (x1)						

Tablo 5. Gensini skoru formu.

5.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda sürekli sayısal (kantitatif) değerler, ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategorik (nominal) değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için, iki es arasındaki farkın önemlilik testi (paired student t) kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için “Oneway Anova” testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda 0,05 in altındaki P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kategorik değişkenler için, “ki-kare” veya “Fisher’s exact” testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki “Pearson” korelasyon analizi ile yapıldı, “Pearson” korelasyon katsayısı hesaplandı. Çok değişkenli analizler “Binary” lojistik regresyon analizi ve multiple lineer regresyon analizi ile yapıldı. Her iki modelin anlamlılığı da $p < 0.001$ idi. Tüm hesaplamalar, SPSS 15 “Statistical Package for Social Sciences” istatistik programı kullanılarak yapıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki “Pearson” korelasyon analizi ile yapıldı. Korelasyon analizi için “Pearson” korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Tüm hesaplamalar SPSS 16.0 “Statistical Package for Social Sciences” programı kullanılarak yapıldı.

6.BULGULAR

6.1.TÜM KADIN HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

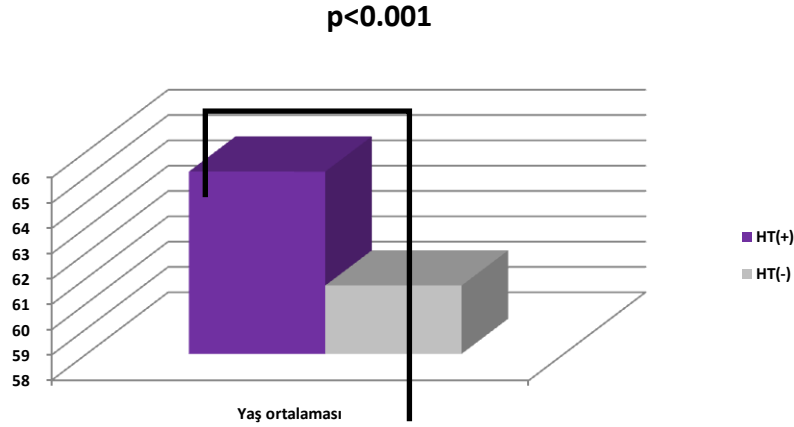
Çalışmaya alınan tüm kadın hastalara ait demografik veriler, Tablo 6 de gösterilmiştir. Hastaların yaş, hipertansif hasta oranı, diyabetik hasta oranı, sigara kullanan hasta oranı, hiperlipidemisi olan hasta oranı, postmenopozal hasta oranı, aile hikayesi pozitif hasta oranı verileri hesaplandı (Tablo 6).

Değişken	Tüm hastalar
Yaş	64.07±10.14
Hiperlipidemi	338 (%63.7)
Hipertansiyon	1021 (%70.6)
Sigara	294 (%20.3)
Diyabetes mellitus	440 (%30.4)
Obezite	643 (%44.4)
Aile hikayesi	416 (%28.8)
Postmenopozal durum	1338 (%92.5)

Tablo-6. Tüm hastaların risk faktörlerinin sıklığı.

A.HİPERTANSİYON

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta grubu değerlendirildiğinde; 1448 hastanın 1023’ünde (%70.6) HT saptandı (Tablo 6). Premenopozal hasta grubunda HT varlığı %47.3 iken, postmenopozal hasta grubunda %72.5 olduğu tespit edildi. Hipertansif olan ve hipertansif olmayan hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, hipertansif grupta yaş ortalaması ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 65.2±9.5 ve 61.0±11.3) (P<0.0001) (Şekil 1).



Şekil 1. Hipertansif olan ve hipertansif olmayan hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

HT tespit edilen hastaların %35.3'ünde eşlik eden DM saptandı. HT ve DM'in birlikte saptandığı hastalarda, KAH sıklığının arttığı gözlemlendi. KAH (+) ve KAH (-) gruplarda HT ve DM'un birlikte görülme sıklığı araştırıldı. Her iki grupta da HT ve DM birlikte görülme oranının artmış olduğu gözlemlendi (P<0.0001) (Tablo 7).

	KAH(+)	KAH(-)	p değeri
HT+DM (+)	264 (%32)	97 (%15.6)	<0.0001
HT+DM (-)	562 (%68)	523 (%84.4)	<0.0001

Tablo-7. KAH(+) ve KAH(-) gruplarda HT ve DM birlikte görülme sıklığı

HT ve DM'un birlikte bulunduğu hastalarda HL sıklığının da arttığı tespit edildi (%44.7). Bu hastaların kolesterol seviyeleri detaylı değerlendirildiğinde; LDL kolesterol (P=0.005) ve TG düzeylerinin (P<0.0001) bu hastalarda daha yüksek olduğu gözlemlendi. HDL kolesterol seviyeleri ise, bu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük (P<0.0001) olarak bulundu (Tablo 8).

	HT+DM (+)	HT+DM (-)	p değeri
Total kolesterol(mg/dl)	189.8 ± 45.3	194.8±41.8	0.06
HDL (mg/dl)	47.7±12.5	51.1±13.0	<0.0001
LDL (mg/dl)	111±37.1	117±37.3	0.005
Trigliserid (mg/dl)	171.3 ± 99.7	145.0 ± 85.2	<0.0001

Tablo-8. Tüm kadın hastalarda, HT ve DM risk faktörlerinin birlikte bulunduğu hastalarla, diğer hastaların kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

B.DİYABETES MELLİTUS

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar değerlendirildiğinde, 440 hastada (%30.4) DM olduğu gözlemlendi (Tablo 6). Premenopozal hastalarda DM sıklığı %17 iken, postmenopozal hastalarda bu sıklık %31.5 olarak bulundu. Diyabetik hasta grubunda, HL sıklığı %34.5 olarak tespit edildi. DM'lu hastaların kolesterol düzeyleri detaylı olarak değerlendirildiğinde; TK (P=0.048), LDL kolesterol (P=0.009) ve TG seviyeleri (P<0.0001) diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olarak bulundu. HDL kolesterol seviyeleri de (P<0.0001) diyabetik hastalarda daha düşük idi. (Tablo 9).

	DM (+)	DM (-)	p değeri
Total kolesterol(mg/dl)	190.1 ± 45.4	195.1 ± 41.4	0.048
HDL (mg/dl)	47.2 ± 12.2	51.6 ± 13.0	<0.0001
LDL (mg/dl)	111.8 ±37.3	117.6 ±37.2	0.009
Trigliserid (mg/dl)	170.5 ± 101.3	143.2 ± 82.8	<0.0001

Tablo 9. DM(+) hastalarla DM(-) hastaların kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

C.OBEZİTE

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların BKİ'lerinin ortalaması 30.1 ± 5.7 olarak hesaplandı. Hastaların 643'i (%44.4) obez idi (Tablo 6). Obez hastalarda, HT ve DM sıklığının artmış olduğunu saptadık (P<0.0001) (Tablo 10).

	Obezite (+)	Obezite (-)	p değeri
Hiperlipidemi	286 (%39.3)	280 (%38.8)	0.858
Hipertansiyon	558 (%76.4)	469 (%65.1)	<0.0001
Diyabet	252 (%34.6)	180 (%25)	<0.0001

Tablo-10. Obez hastalarda HT, DM ve HL sıklığı

D.SİGARA

Çalışmaya dahil edilen hastaların 294'ünde (%20.3) sigara kullanımı saptandı (Tablo 6). Sigara kullanımı ile HDL kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; bu hastalarda

HDL kolesterol düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0.009).

E.AİLE HİKAYESİ

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta grubu değerlendirildiğinde; hastaların 416'sında (%28.8) aile hikayesinin varlığı saptandı (Tablo6).

Aile hikayesi olan ve olmayan hastaların kolesterol düzeylerini karşılaştırdığımızda TK, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

	Aile hikayesi (+)	Aile hikayesi (-)	P değeri
Total Kolesterol (mg/dl)	193.71±48.1	193.74±45	0.994
HDL Kolesterol (mg/dl)	49.44±12.5	48.27±12.4	0.232
LDL Kolesterol (mg/dl)	114.63±44.7	116.11±37.7	0.640
Trigliserid (mg/dl)	161.07±109.1	162.87±89.3	0.811

Tablo-11. Aile hikayesi olan ve olmayan hastaların kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması.

F.POSTMENOPOZAL DURUM

Tüm hastalar değerlendirildiğinde; hastaların %92.3'ünün postmenopozal kadınlardan oluştuğu gözlemlendi. Premenopozal ve postmenopozal hastalar, kardiyovasküler risk faktörleri açısından incelendiğinde; HT, DM, HL ve sigara kullanımı postmenopozal hastalarda ileri derecede anlamlı olarak daha sık bulundu (Tablo 12).

	Premenopozal	Postmenopozal	p değeri
Yaş	44.5 ± 4.6	65.6 ± 8.8	<0.0001
Hiperlipidemi	23 (%21.5)	507 (%41.1)	<0.0001
Hipertansiyon	53 (%47.3)	970 (%72.5)	<0.0001
Diyabet	19 (%17.0)	421 (%31.5)	0.001
obezite	43 (%46.7)	601 (%50.6)	0.517
Sigara kullanımı	39 (%34.8)	256(%19.1)	<0.0001
Aile hikayesi	36 (%32.1)	380 (%28.4)	0.387

Tablo 12. Premenopozal ve postmenopozal hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılması

Premenopozal ve postmenopozal hastaların kolesterol seviyeleri ayrıntılı olarak incelendiğinde; TK düzeyi postmenopozal grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Tablo 13).

	Premenopozal	Postmenopozal	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	184±40.3	194±42.4	0.022
HDL kolesterol (mg/dl)	48±12.7	50±13.4	0.192
LDL kolesterol (mg/dl)	111±36.9	116±37.4	0.239
TG (mg/dl)	137±98.2	153±99.4	0.076

Tablo-13. Premenopozal ve postmenopozal hastaların kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

6.2.KADINLARDA KAH VE RİSK FAKTÖRLERİ İLİŞKİSİ

6.2.a.KAH (+) ve KAH (-) Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan tüm hastalara ait demografik veriler Tablo 6' da gösterilmiştir. KAH (+) ve KAH (-) gruplar arasında; yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, hipertansif hasta oranı, diyabetik hasta oranı, sigara kullanan hasta oranı, hiperlipidemisi olan hasta oranı, postmenopozal hasta oranı, aile hikayesi pozitif hasta oranı verilerini karşılaştırıldı (Tablo 14).

Değişken	KAH (+)	KAH (-)	p değeri
Yaş	67.1±9.4	59.7±9.8	<0.0001
Hipertansiyon	630 (%76.1)	393 (%63)	<0.0001
Diyabet	319 (%38.5)	121 (%19.4)	<0.0001
Sigara	188 (%22.7)	107 (%17.1)	0.01
Hiperlipidemi	478 (%61.8)	52 (%9.1)	<0.0001
Aile Hikayesi	245 (%29.6)	171 (%27.4)	0.379
Postmenapozal durum	799 (%96.5)	541 (%86.7)	<0.0001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	136.3±20.6	130±16.9	<0.0001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	80.8±10.8	79.3±9.9	0.013
BKİ (kg/m ²)	30.1±5.2	30.1±6.3	0.91
Bel çevresi (cm)	103.1±13.1	99.6±12.2	0.214
Kalça çevresi (cm)	110.1±14.1	116.0±20.4	0.109

Tablo-14. KAH (+) ve KAH (-) Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması.

KAH (+) grupta yaş, HT, DM, HL, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, postmenopozal durum istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Her iki hasta grubunda da bel ve kalça çevresi normalin üzerinde idi.

6.2.b.KAH (+) ve KAH (-) Grupların Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması:

KAH (+) ve KAH (-) gruplar arasında; TK, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TG düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 15).

Değişken	KAH (+)	KAH (-)	p değeri
Total Kolesterol (mg/dl)	193.6±45.8	193.3±38	0.901
HDL Kolesterol (mg/dl)	48.5±12.4	52.5±13.3	<0.0001
LDL Kolesterol (mg/dl)	115.6±39.8	116.2±33.6	0.786
Trigliserid (mg/dl)	162.4±95.3	137.2±79.4	<0.0001

Tablo-15. KAH (+) ve KAH (-) Grupların Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması.

KAH (+) hasta grubunda HDL kolesterol düzeyleri düşük ($P<0.0001$), TG düzeyleri ise daha yüksek ($P<0.0001$) olarak tespit edildi. TK ve LDL kolesterol düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

6.2.c.KAH (+) ve KAH (-) Grupların İlaç Kullanımlarının Karşılaştırılması:

KAH (+) ve KAH (-) gruplar arasında; beta bloker, ACE inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri, diüretik, digoksin, kalsiyum kanal blokeri, alfa bloker, asetil salisilik asit (ASA), klopidoğrel, statin ve nitrat kullanımı verileri karşılaştırıldı (Tablo 16).

Değişken	KAH (+)	KAH (-)	p değeri
Beta Bloker kullanımı	447 (%57.7)	250 (%39.9)	<0.0001
ACE inhibitörü kullanımı	392 (%47.5)	208 (%33.2)	<0.0001
AT Bloker kullanımı	115 (%13.9)	72 (%11.5)	0.09
Diüretik kullanımı	197(%23.8)	119 (%19)	0.029
Alfa bloker kullanımı	11 (%1.3)	4 (%0.6)	0.151
Kalsiyum kanal bokeri kullanımı	161 (%19.5)	93 (%14.9)	0.021
Nitrat kullanımı	267 (%32.3)	83 (%13.3)	<0.0001
Statin kullanımı	391 (%47.3)	133 (%21.2)	<0.0001
ASA kullanımı	526 (%63.7)	273 (%43.6)	<0.0001
Klopidoğrel kullanımı	42 (%5.1)	7 (%1.1)	<0.0001

Tablo-16. KAH (+) ve KAH (-) Grupların İlaç Kullanımlarının Karşılaştırılması.

KAH (+) grupta beklendiği gibi, beta bloker, ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri, digoksin, diüretik, nitrat, ASA, klopidoğrel kullanımları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olarak saptandı. Anjiyotensin reseptör blokeri ve alfa bloker kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Koroner arter hastalığını öngörmeye bağımsız değişkenler olarak: yaş, HT, DM, aile hikayesi, sigara kullanımı, HL, düşük HDL kolesterol, TK, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, obezite, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi değerlerinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldı (Tablo 17).

	Beta değeri	p değeri
Yaş	0.129	0.192
Hiperlipidemi	0.620	<0.01
Hipertansiyon	0.043	0.666
Diyabet	0.234	0.028
Obezite	- 0.093	0.569
Sigara	0.120	0.258
Aile Hikayesi	- 0.023	0.810
Menopoz varlığı	0.337	<0.0001
Total kolesterol	-0.044	0.816
HDL kolesterol	0.039	0.833
LDL kolesterol	-0.485	0.014
Trigliserid	-0.158	0.215
Düşük HDL	0.077	0.652
BKİ (kg/m ²)	0.139	0.429
Bel çevresi (cm)	0.080	0.536
Kalça çevresi (cm)	-0.139	0.245

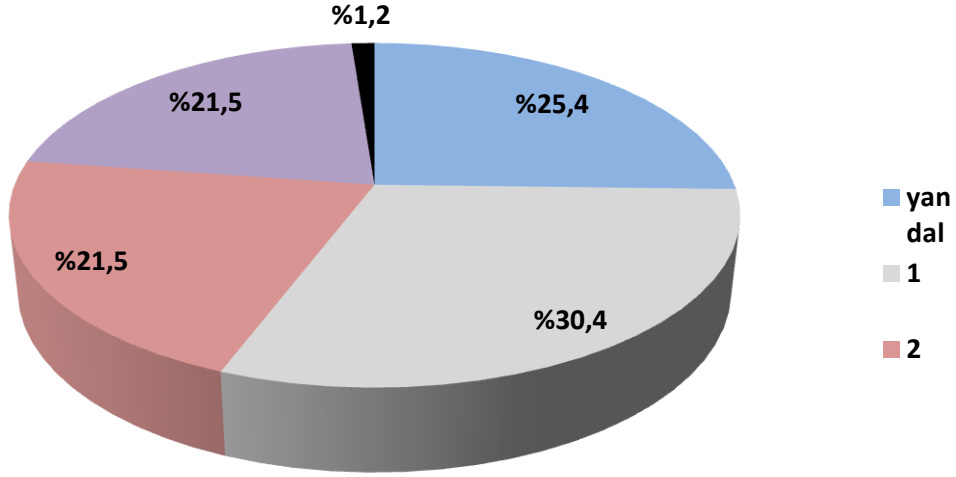
Tablo-17. KAH'nı Öngörmeye Parametrelerin Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi

Diyabetes mellitus, HL ve menopoz varlığı ile LDL kolesterol'ün KAH için bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı.

6.3.KADINLARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN, KAH YAYGINLIĞI VE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ:

6.3.a.Damar skoru dağılımları:

KAH (+) olan kadın hastaların damar skoru dağılımları değerlendirildiğinde; en sık tek damar hastalığı gözlenirken (%30.4), en az sıklıkta ise 4 damar hastalığı (%1.2) olduğu saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. KA (+) olan hastalarda damar skoru dağılımı

6.3.b.Damar skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri:

Damar skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo18’de gösterilmiştir.

	r değeri	p değeri
Hiperlipidemi	0.368	<0.0001
Hipertansiyon	0.130	<0.0001
Diyabet	0.220	<0.0001
Obezite	-0.025	0.37
Sigara	0.022	0.41
Aile Hikayesi	0.024	0.36
Düşük HDL	0.141	<0.0001

Tablo 18. Damar skoru ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyon

Damar skoru ile HT, DM, HL ve düşük HDL kolesterol arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi.

6.3.c..Darlık skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri:

Darlık skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 19'de gösterilmiştir.

	r değeri	p değeri
Hiperlipidemi	0.380	<0.0001
Hipertansiyon	0.131	<0.0001
Diyabet	0.232	<0.0001
Obezite	-0.022	0.42
Sigara	0.004	0.87
Aile Hikayesi	0.006	0.83
Düşük HDL	0.145	<0.0001

Tablo 19. Darlık skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon

Darlık skoru ile HT, DM, HLve düşük HDL kolesterol arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi.

6.3.d.Gensini skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri:

Gensini skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

	r değeri	P değeri
Hiperlipidemi	0.299	<0.0001
Hipertansiyon	0.102	<0.0001
Diyabet	0.194	<0.0001
Obezite	-0.014	0.609
Sigara	0.017	0.529
Aile Hikayesi	0.020	0.44
Düşük HDL	0.138	<0.0001

Tablo 20. Gensini skoru ile KV risk faktörleri arasındaki korelasyon

Gensini skoru ile HT, DM, HL ve düşük HDL kolesterol arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi.

6.3.e. Gensini skorunu belirleyen bağımsız risk faktörleri:

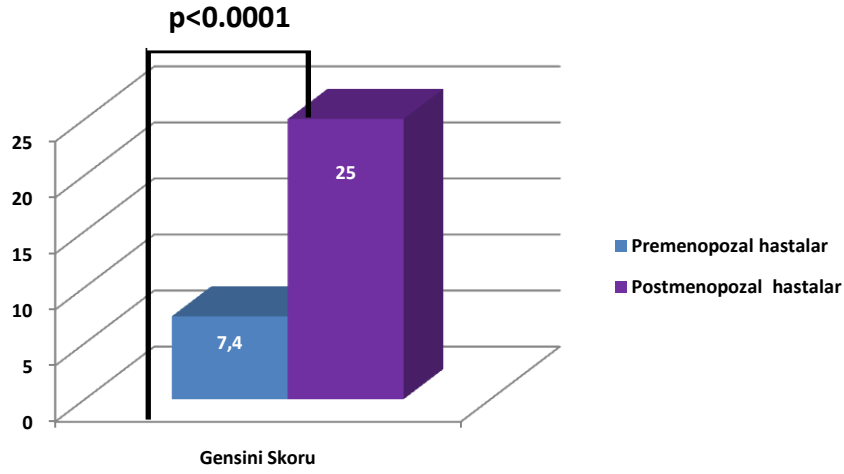
KAH olan hastalarda Gensini skorları incelendiğinde, ortalama Gensini skoru 41.6 ± 43.9 olarak hesaplandı. Gensini skorunu belirleyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla; yaş, HT, DM, aile hikayesi, sigara kullanımı, obezite, HL, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, TK, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG düzeylerinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldı (Tablo 21).

	Beta değeri	p değeri
Yaş	0.27	<0.01
Hiperlidemi	0.18	0.198
Hipertansiyon	0.08	0.495
Diyabet	0.33	0.009
Obezite	-0.03	0.849
Sigara	0.18	0.137
Aile hikayesi	0.04	0.112
Menopoz	0.121	<0.0001
BMI	-0.04	0.841
Bel çevresi	0.09	0.550
Kalça çevresi	-0.20	0.152
Total kolesterol	0.19	0.396
LDL kolesterol	-0.30	0.182
HDL kolesterol	-0.08	0.584
Trigliserid	-0.02	0.878

Tablo-21. Gensini Skorunu Öngörmede İçin Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi

DM, yaş ve menopoz; Gensini skoru için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

6.3.f. Premenopozal ve postmenopozal hastalar arasında Gensini skor karşılaştırılması :

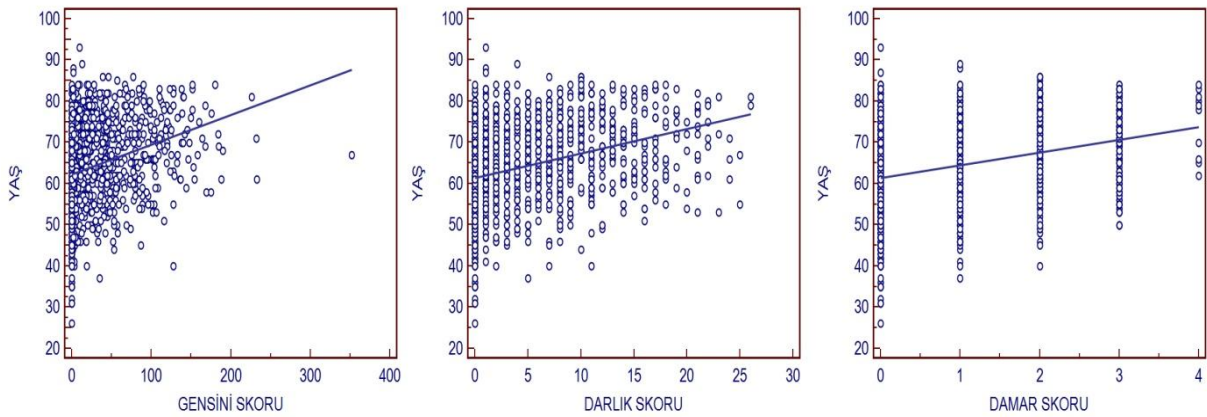


Şekil 3. Premenopozal ve Postmenopozal Hastalar Arasında Gensini Skor Karşılaştırılması

Premenopozal ve postmenopozal hasta grupları arasında Gensini skor karşılaştırması yapıldı. Postmenopozal hasta grubunda ileri derecede anlamlı olarak Gensini skoru daha yüksek olarak saptandı ($P < 0.0001$) (Şekil 3).

6.3.g. Yaş ile Anjiyografik Verilerin Korelasyon Analizi:

Yaş ile Gensini, damar ve darlık skorları arasındaki korelasyon analizi Şekil 4'te gösterilmiştir.



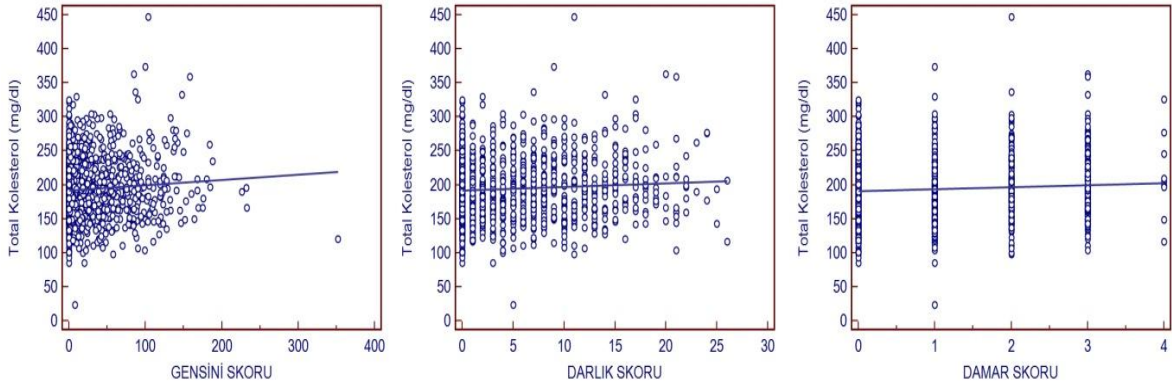
Şekil 4. Yaş ile Damar, Darlık ve Gensini Skorlarının Korelasyonu

Yaş ile damar, darlık ve Gensini skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r = 0.331$, $p < 0.0001$, $r = 0.328$, $p < 0.0001$, $r = 0.274$, $p < 0.0001$).

6.3.h.Kolesterol Düzeyleri ile Anjiyografik Verilerin Korelasyon Analizleri

Total kolesterol:

TK ile Gensini, darlık ve damar skorları arasındaki korelasyon analizi Şekil 5'de gösterilmiştir.

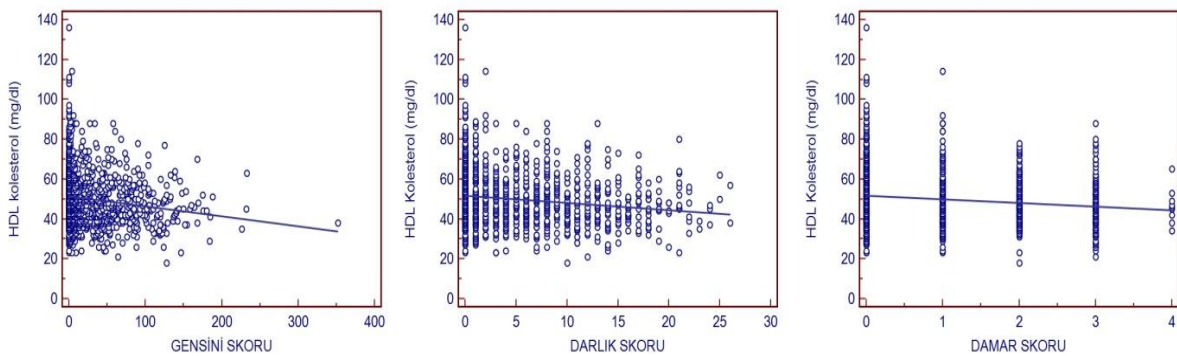


Şekil 5. TK Düzeyleri ile Damar, Darlık ve Gensini Skorlarının Korelasyonu

TK ile damar, darlık ve Gensini skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.071$, $p=0.009$, $r=0.074$, $p=0.006$, $r=0.070$, $p=0.01$).

HDL kolesterol:

HDL kolesterol ile Gensini, darlık ve damar skorları arasındaki korelasyon analizi Şekil 6'da gösterilmiştir.

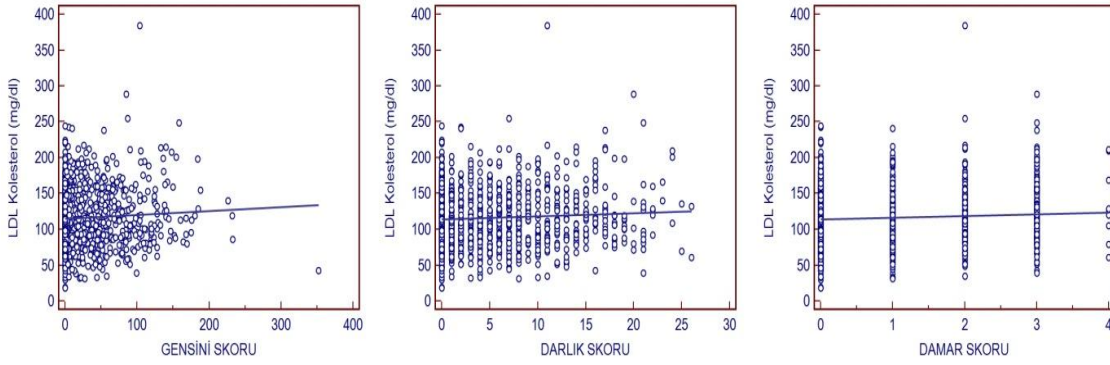


Şekil 6. HDL Düzeyleri ile Damar, Darlık ve Gensini Skorlarının Korelasyonu

HDL kolesterol ile damar, darlık ve Gensini skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.159$, $p<0.0001$, $r=-0.159$, $p<0.0001$, $r=-0.151$, $p<0.0001$).

LDL kolesterol:

LDL ile Gensini, darlık ve damar skorları arasındaki korelasyon analizi Şekil 7’de gösterilmiştir.

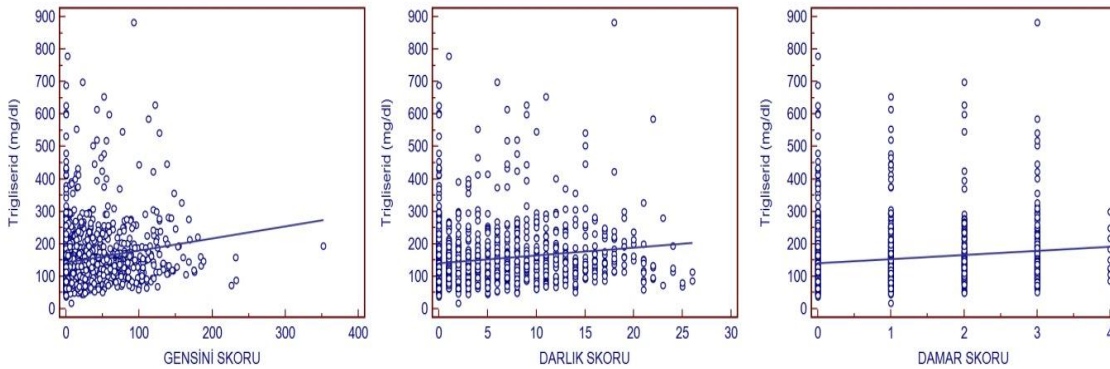


Şekil 7. LDL Düzeyleri ile Gensini Skoru, Damar ve Darlık skorlarının Korelasyonu

LDL kolesterol ile damar, darlık ve Gensini skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.071$, $p=0.009$, $r=0.068$, $p=0.013$, $r=0.058$, $p=0.035$).

Trigliserid:

TG ile Gensini, darlık ve damar skorları arasındaki korelasyon analizi Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. TG Düzeyleri ile Gensini, Damar ve Darlık Skorlarının Korelasyonu

TG ile damar, darlık ve Gensini skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.153$, $p<0.0001$, $r=0.154$, $p<0.0001$, $r=0.161$, $p<0.0001$).

7.TARTIŞMA

Kadınlarda KAH, erkeklere oranla on yıl daha geç ortaya çıkmakta, buna bağılı olarak Mİ ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da erkeklere göre daha geç görülmektedir. Ancak, bu süre avantajına rağmen, yine de KAH, kadınlarda en çok ölüme yol açan hastalıkların başında yer almaktadır. Üstelik son yıllarda yapılan istatistiklerde genç kadınlarda da KAH'a bağılı morbidite ve mortalitede artış olduğu ve bu grup hastalıkların her yaştaki kadınlar için en önemli ölüm nedeni olmaya başladığı görülmektedir (63,84).

KAH'nın en az %80 oranında konvansiyonel risk faktörlerine bağılı olarak geliştiği ve risk faktörlerinin azaltılması ile KAH'a bağılı morbidite ve mortalitenin %80-90 oranında azaltılabileceği bilinmektedir (85). 52 Ülkede KV risk faktörlerinin araştırıldığı “INTERHEART” çalışmasında, 60 yaşından genç kadınlarda, HL ve sigara gibi bazı konvansiyonel risk faktörlerinin erkeklere oranla daha az bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre 60 yaşın altındaki kadınlarda Mİ prevalansının erkeklere oranla düşük olması %80 oranında bu risk faktörlerinin azlığına bağılıdır (1). Oysa günümüzde obezite, MS ve sigara içiciliğinin kadınlarda yaygınlaşması sonucu, her yaş grubundaki kadınlarda KAH'a bağılı morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu da KAH'dan korunmada risk faktörlerinin azaltılmasının en az erkekler kadar kadınlarda da önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

“TEKHARF” çalışması, kadınlarda yıllık KAH mortalitesini binde 3.2 olarak bulmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında KAH'a bağılı ölüm % 42.5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu % 24'lük oranda kanser ve % 12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedeni ölümler izlemiştir. Avrupa ülkelerinde KAH'dan yıllık mortalitenin 45-74 yaş kesiminde kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştii bildirilmiştir. Halbuki “TEKHARF” çalışması, ülkemizde aynı yaş kesiminde KAH mortalitesini kadınlarımızda binde 4.5 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında kadınlarda birinci sırada yer aldığımızı göstermiştir. Nüfusumuz geliştirmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. Geliştirmekte olan ülkelerden ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan KAH hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan KV olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır (47).

Koroner arter hastalığı klinik olarak ortaya çıktıktan sonra uygulanan tıbbi, cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri oldukça yüksek bir maliyet getirmektedir. Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu artırmaktadır. Böylesine önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından çok primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gereği açıktır (86). Primer korumanın en başta gelen amacı, risk faktörlerinin gelişmesini önlemektir.

Çalışmamızda, öncelikle kadın hastalarda koroner risk faktörlerini (yaş, obezite, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü, DM, HT, HL, sigara kullanımı, postmenopozal durum, lipid profil parametrelerini) ve bu risk faktörlerinin birbiri ile ilişkisini araştırdık. Daha sonra koroner anjiyografi sonuçlarına göre, Grup I (anjiyografik olarak koroner arter hastası olduğu gösterilmiş grup) ve Grup II (koroner anjiyografisi normal olan grup) hastaları belirledik. Gruplar arasında KAH risk faktörlerini ayrı ayrı karşılaştırdık. Ayrıca KAH (+) hastalar arasında risk faktörleri ile damar, darlık ve Gensini skorları gibi KAH'nın yaygınlık ve ciddiyetini gösteren anjiyografik skorların ilişkisini araştırdık.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, KAH olan olgularda yaşla birlikte KV risk faktörlerinin arttığını ve bu hastalarda mortalite ve morbiditenin arttığını göstermişlerdir. 4.1 milyon hasta yılı yapılan takipte, KAH'na bağlı 2915 ölüm gözlenmiş ve tüm gruplarda artan yaş ile birlikte KAH riskinin özellikle kadınlarda arttığı tespit edilmiştir (87). "TEKHARF" kohortunda, diğer faktörlerden bağımsız olarak her yaşın, kadında KAH olasılığını % 6.6 yükselttiği gözlenmiştir. Her 10 yıl yaşlanma, kadında KAH olasılığını 1.9 kat arttırmaktadır. Genelde kadında erkeğe göre yaşa bağlı değişkenlik daha çok risk faktörlerinde görülmektedir (47).

Bizim çalışmamızda da; KAH olan kadınlarda, yaş ileri derecede anlamlı olarak daha yüksek idi. Literatürdeki diğer çalışmalara uygun olarak yaşla birlikte HT sıklığının arttığını gözledik. Aynı zamanda ilerleyen yaşla KAH'nın yaygınlığının ve ciddiyetinin de arttığını belirledik.

Kadınlar 50 yaşından sonra daha yüksek kolesterol düzeyine sahiptir ve menapoz sonrası HDL kolesterol düzeyinde düşüş izlenir. "NHANES III" çalışmasının sonuçları, 53 milyon erişkin kadının TK düzeylerinin >200 mg/dl olduğunu ve bunun artan yaşla giderek arttığını göstermiştir (88). Bu konudaki veriler çok çeşitlidir. Monilio ve ark.'nın çalışmalarında; <65 yaş kadınlar da yüksek LDL kolesterol düzeyleri ile KAH arasında güçlü korelasyon saptanırken, ≥65 yaş kadınlarda ise düşük HDL kolesterol düzeyleri ile KAH arasında güçlü

korelasyon saptanmıştır . La Rosa ve ark. çalışmalarında; TG yüksekliğinin özellikle yaşlı kadınlarda önemli bir risk faktörü olduğu göstermişlerdir. Bunu destekler biçimde daha birçok çalışma da kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte artan TG düzeylerinin KAH ile güçlü korelasyonu saptanmıştır (38,39,40).

Çalışmamızda, KAH (+) grupta HL sıklığı anlamlı derece de artmıştı. LDL kolesterol yüksekliğini KAH için bağımsız risk faktörü olarak belirledik. KAH'nın yaygınlığı ve ciddiyetini gösteren damar, darlık ve gensini skorları ile tüm kolesterol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptadık. Ayrıntılı analizde postmenopozal kadınların TK düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi. Yine çalışmamızda literatüre uygun şekilde postmenopozal kadınlarda HL'nin sık olduğunu saptadık.

Hipertansiyon, dünyada önlenbilir ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır. KV , periferik vasküler ve renal hastalıklar için risk faktörüdür. Sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık, diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık yükselme KAH riskini 2 kat arttırmaktadır. Sistolik ve diyastolik HT'un kontrol altına alınması ile ölümcül olan ve olmayan inme riskinde %40'lar, akut koroner olay riskinde ise %15'ler düzeyinde azalma sağlanmaktadır. "Framingham" Kalp Çalışması'nda özellikle sistolik kan basıncının önemi vurgulanmaktadır (89).

Çalışmamızda KAH (+) grupta en sık risk faktörü olarak HT'u bulduk. Çalışma grubumuzu oluşturan 1452 kadın hastanın 1023'ünde (%70.5) HT varlığı tespit edildi. KAH olan kadınlarda ise bu oran %76.1 idi. Türk Hipertansiyon Prevelans çalışmasında; Türkiye'de kadınlarda HT sıklığının %36.1 olduğu tespit edilmiştir (47). KAH saptanmış olgularda KV risk faktörlerini değerlendiren Türkiye'den yapılan diğer bir çalışmada; kadınlarda HT sıklığı %60 oranında saptanmıştır (90). Bizim çalışmamız da KAH olan kadınlardaki HT sıklığının yüksek olmasının nedenlerinden birinin, hastaların KAH ön tanısıyla tarafımıza yönlendirilmiş olması olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması da diğer bir etken olabilir.

Birçok çalışmada, izole sistolik ve diyastolik HT'un kadınlarda KV hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (91,92). Çalışmamızda HT, KAH varlığı için bağımsız öngördürücü risk faktörü olarak saptanmamasına rağmen, yaygınlığı ve ciddiyetini değerlendiren analizlerde ileri derecede ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Diyabetes Mellitus, her yaş grubundaki kadın için önemli bir KV risk faktörüdür . DM öyküsü kadınlarda KV mortaliteyi %37 oranında artırmaktadır. DM'lu erkeklerde KV hastalık riski 2-3 kat artarken, kadınlardaki risk artışı 3-7 kattır (63). Dittrich ve ark.'ı çalışmalarında; genç diyabetik kadınların, KAH riski açısından erkeklere olan avantajlarını kaybettiklerini belirtmişlerdir (93). "TEKHARF" verilerine göre Türkiye'de DM sıklığı, kadınlarda %13.1 düzeyindedir ve her 5 yılda %15 oranında artmaktadır. Bu da kadınlarda yıllık DM oranını 175 000 olarak göstermiştir (47). KAH olan hastaların değerlendirildiği yurdumuzdan başka bir çalışmada, kadınlarda DM sıklığı %31 olarak bulunmuştur (90).

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların, 440'ında (%30.3) DM varlığı tespit edildi. KAH (+) olan grupta DM sıklığının artmış olduğunu gözledik. Biz bir risk faktörü olarak DM'u, hem KAH varlığı ve hemde yaygınlık ve ciddiyeti için bağımsız risk faktörü olarak saptadık. Ayrıca, diyabetik kadın hastalarda lipid profilinin de önemli derecede bozulmuş olduğunu gördük.

Obezite tüm dünyada epidemiktir (94). ABD'de erişkin popülasyonun %60'dan fazlası fazla kilolu veya obezdir (88). Willet ve ark. çalışmalarında, BKİ'i 25-29 arasında olan kadınlarda BKİ'i < 21 olan kadınlara göre KAH riskinin 2 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (95). Ülkemizde TEKHARF verilerine göre obezite sıklığı kadınlarda % 43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde BKİ kadınlarda 1.26 kg/m² artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (96).

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların %44.4'ü obezdi. Her iki grupta da aynı oranı saptadık. Bu sonuçta literatüre uygundu. KAH (+) kadın hasta grubumuzda ortalama BKİ 30.1 olarak bulundu.

Hipertansiyon izole bir hastalık olarak veya MS'un bir parçası olarak ortaya çıkabilir(22). Kadınlarda HT'nun DM ile birlikteliğinin sık olduğu bilinmektedir. Kannel ve ark.'nın çalışmalarında diyabetik hastalarda HT sıklığı %50, hipertansif hastalarda DM sıklığı %18 olarak saptanmıştır (97). Bu çalışmaya katılan kadınlarda HL, hiperürisemi ve yüksek fibrinojen düzeyleri gibi diğer aterosklerotik risk faktörlerinin sıklığının artmış olduğu gözlenmiştir. Wilson ve ark. çalışmalarında da, HT ve DM birlikteliği durumunda KAH sıklığının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (98) Bizim hasta popülasyonumuzda, HT ve DM'in birlikte bulunduğu hastalarda KAH sıklığı belirgin olarak artmıştı. Hipertansif ve diyabetik hastaların %73.1'i KAH(+) idi, ve bu hastaların HDL kolesterol düzeyleri belirgin

olarak düşük bulundu. Ancak, diğer kolesterol düzeyleri arasında bu tür bir ilişki tespit edilemedi.

Sigara kullanımı, KAH gelişiminin en önemli önlenebilir risk faktörüdür(130). Birçok çalışmada, orta yaşlı kadınlarda erkeklerden daha güçlü olarak sigara kullanımı ile Mİ risk artışı arasındaki ilişki gösterilmiştir (99,100).

Her iki cinsiyet grubunda da, içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir(48). Bizim çalışmamızda KAH(+) grupta sigara kullanımı %22.7 ile KAH (-) grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Sigara kullanımı ile hem kadınlarda hem de erkeklerde başta HDL kolesterol'de düşme olmak üzere lipid profilinde birçok değişiklik ortaya çıkar (99,100). Bizim çalışmamızda da benzer olarak sigara kullanan kadınların HDL kolesterol düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğunu gözledik.

Aile üyelerinde KAH öyküsünün olması, KAH risk artışına neden olduğu birçok çalışmada göstermiştir. Kadınlarda, aile üyelerinde KAH öyküsünün pozitif olması ile KAH'na yakalanma riskinin 2.8 kat arttığını göstermişlerdir (101,102,103). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeninin aile üyelerinin ölüm nedenlerinin net bilinmemesinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Menopoz öncesi çeşitli mekanizmalar ile kadınlar KAH'a karşı koruma altındadırlar ve menopoz sonrası KAH riski artmaya başlar. Atsma F. ve ark.'nın 18 gözlemsel çalışmanın literatür taraması ile yaptıkları yayınlarında, postmenopozal durum ile KAH arasında anlamlı ilişki belirtilmiştir. Azalan östrojen seviyeleri ile ateroskleroz ve trombojenik olaylar gelişir, LDL kolesterol düzeyleri yükselirken HDL kolesterol düzeyleri düşer (104). Bazı çalışmalarda menopoz sonrası HDL kolesterol düzeyinde düşüş gözlenmiş (105,106), ancak bazı çalışmalarda ise farklılık bulunmamıştır (107,108,109).

Çalışmamıza alınan hastaların büyük kısmı (%92.3) postmenopozal kadınlardan oluşmaktaydı. Postmenopozal hastalarda KAH sıklığını, beklendiği üzere premenopozal hastalara göre ileri derecede anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Çalışmamızda, postmenopozal durumun KAH'ın hem varlığı, hemde yaygınlığı ve ciddiyeti için bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık. Premenopozal ve postmenopozal hastaların kolesterol düzeylerini karşılaştırdığımızda ilginç olarak gruplar arasında HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığını gözledik. Sadece TK düzeyi

postmenopozal grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diğer bir analizde de postmenopozal hastalarda premenopozal hastalara göre HT, DM, HL ve sigara kullanımını daha yüksek oranda saptadık. Bunun nedeninin, ileri yaş, östrojen eksikliğine bağlı değişen metabolizma ve çalışmaya alınan hastalarımızın çok büyük bölümünün fazla kilolu veya obez olmasına bağlı olduğunu düşündük.

8.SINIRLAMALAR

Çalışmamızın sınırlamalarından birisi, randomize edilmiş bir çalışma değildi. Ayrıca birçok risk faktörü konusunda ki inceleme, tamamen anamneze dayalı idi. Tetkikler aynı laboratuvar da yapılmamıştı, hastanın yönlendirildiği merkezde yapılmıştı. Bu alışma kadın hastalarda yapılan retrospektif bir incelemeydi.

9.SONUÇ

Sonuç olarak biz bu retrospektif pilot çalışmada; kadın hastalar da HL, HT, DM, obezite, sigara kullanımının ve postmenopozal durumun KAH ile ilişkisinin olduğunu ve KAH'nın ortaya çıkmasında ve yaygınlığında çok önemli olduklarını gösterdik. Kadın hastalar da risk faktörlerinin çok dikkatli kontrol edilmesi gerektiğini ve kadın hastalarla ilgili önceden planlanmış daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerekliliğini birkez daha göstermesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

10.KAYNAKLAR

1. Anand SS, Islam S, Rosegren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et al. Risk factors for MI in women and men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29 : 932-40.
2. Robertson MR. Women and Cardiovascular Disease: The Risks of Misperception and the Need for Action *Circulation*. 2001;103:2318-20.
3. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Expert Panel/Writing Group, Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1230–50.
4. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young *adults*.*Arteriosclerosis* 1989;99: 119-132.
5. Solberg LA, Strong JR Risk factors and atherosclerosis lesions: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-198.
6. Vlodaver Z, Kahn HA, Neufeld HN. The coronary arteries in early life in three different ethnic groups. *Circulation* 1979;39:541-550.
7. Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids* 1990;55:330-352.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310-318.
9. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus Statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682-696.
10. Kessler KM. Syndrome X: the epicardial view. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:32-33.
11. Billinger M, Kloos P, Eberli FR, et al. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1545-1550.
12. Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:276- 286.
13. Young JJ, Kereiakes DJ. Pharmacologic reperfusion strategies for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:216-227.

14. Aldrighi JM, Alecrin IN, Caldas MA, et al. Effects of estradiol on myocardial global performance index in hypertensive postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:282-292.
15. Gorodeski GI, Levy MN, Yang T, Goldfarb J, Utian WH. Beneficial effects of estrogen on cardiac stunning in female rabbits. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:80-87.
16. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, et al. WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001;141:735-41.
17. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561-75
18. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: A study on women with chest pain and normal angiograms, *Circulation* 2004;109:2518–23.
19. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effects of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women, *Circulation* 1998;97: 2110–6.
20. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354-63.
21. İç Hastalıkları. İçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.
22. 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.
23. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of Cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993; 153 : 2009-2216.
24. Bittner V, Johnson D, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, et al. The Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2009;157:548-55.
25. Clearfield M, Downs JR, Weis S, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): efficacy and tolerability of long-term treatment with lovastatin in women. *J Womens Health Gen Based Med* 2001;10:971-81.

26. Wenger NK. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 1995;8: 94-9.
27. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, Apolipoproteins A and B, standart lipid measures, lipid ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005 ; 294 : 326-33.
28. The Emerging Risk Factors Collaboration : Major lipids, apolipoproteins ands risk of Vascular disease. *JAMA* ; 2009 ; 302 : 1993-2000.
29. Mahley RW; Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res.* 1995 ; 36 : 839-59.
30. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B. et al. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolestorol. *Türk Kardiyoloji Dern. Arş.* 2003 : 31 : 9-16.
31. Kazan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. .Prevalence of metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin. Nutr* 2007 ; 31 : 548-53.
32. Onat A, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Hergenç G. Impaired protection against diabetes and coronary heart disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism* 2009 ; 58: 1393-1399.
33. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The Paradox of dysfunctional high-density Lipoprotein. *Curr opin Lipidol* 2007 ; 18 : 427-34.
34. Schaefer EJ, AiM, Otokozawa S. et al. Small dense LDL cholesterol, HDL particles, insülin, adiponectin, glycated albumin as prospective risk factors in the Framingham study. *Atherosclerosis* 2008; 9 (1 suppl): 10.
35. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Eng J Med* 1998 ; 339 : 12-20.
36. Walsh JM, Pignone M, Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004 ; 291:2243-52.
37. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established Cardiovascular disease. Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009 ; 338 : b2376.
38. LaRosa JC: Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 157:961- 968, 1997.
39. Austin MA: Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 83:13F- 16F, 1999.

40. Hypertriglyceridemia may pose a more significant risk for women than for men. In a meta-analysis of 17 studies (including 46,000 men and 11,000 women), elevated triglycerides were associated with a rise in RR of 76% for women and 32% for men.^{9S}
41. 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; 42;454-60.
42. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertension*. 2008;52:865-872.
43. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *irculation* 1991; 83:1692-7.
44. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765.
45. 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.
46. 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 world. *N Eng J Med* 2000; 342: 1.
47. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156: 1-10.
48. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981;2: 109-113.
49. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999;340: 920-926.
50. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
51. 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.

52. 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.
53. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:718.
54. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301.
55. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456.
56. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984; 311: 953.
57. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
58. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
59. 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.
60. 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.
61. Robinson D, Ferns JA, Bevan EA, et al. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 341-346.
62. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003; 107: 149.
63. Engberding N, Wenger NK. Cardiovascular disease prevention tailored for women. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2008; 6:1123-34.
64. Zhang C, Rexrode KM, Van dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause cardiovascular and cancer mortality.sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008 ; 117 : 1658-67.

65. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509.
66. 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.
67. 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 world. N Eng J Med 2000; 342: 1.
68. Kuller L, Fisher L, McClelland R, Fried L, Cushman M, Jackson S, Manolio T. Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular disease among black and white participants in the Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998 Feb;18(2):28393.
69. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of *cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study*. The Cardiovascular Health Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Mar;19(3):538 45.
70. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
71. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective. Annu Rev Nutr. 1989;9:303-4.
72. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J. 1979 Sep;42(3):294-303.
73. Bassuk SS, Manson JE. Lifestyle and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes in Women. A Review of the epidemiologic evidence. Am J Lifestyle Med. 2008 : 2 : 191-213.
74. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. J Am Coll Cardiol 2007; 50 : 2128-32.
75. Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Mariani R, Gunson K, Jui J. Women have lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest. The Oregon Sudden Unexpected Death Study). J Am Coll Cardiol. 2009 ; 54 : 2006-2011.
76. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, Blumenthal RS. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. Atherosclerosis 2006;184:201-206.
77. Lerner J, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population, Am Heart J 1986;111: 383-90.

78. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants, *N Engl J Med* 1999;341: 217–25.
79. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169:843-50.
80. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1061-1066.
81. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997;134:764-771.
82. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47 (3 Suppl):S4-S20.
83. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20.
84. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 : 2128-32.
85. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290 : 898-904.
86. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190.
87. Asia pasific cohort studies collaboration. The impact of cardiovascular risk factors on the age-related excess risk of coronary heart disease. *Int J epidemiol* 2006;35:1025-1033.
88. National Center for Health Statistics. NHANES 1999 prevalence of overweight and obesity among adults: US, 1999. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1999.
89. Franklin S, Gustin S IV, Wong NE, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.

90. Sonmez K, Akçay A, Gençbay M, Akçakoyun M, Demir D, Elönu OH, Pala S, Duran NE, Değertekin M. Koroner arter hastalığı anjiyografik olarak saptanmış olgularda risk faktörlerinin dağılımı. *Türk Kard Arş* 2002;30:9.
91. Feibach NH, Hebert PR, Stampfer MJ, et al. A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol.* 1989;130:646-54.
92. Nielsen WB, Vestbo J, Jensen GB. Isolated systolic hypertension as a major risk factor for stroke and myocardial infarction and an unexploited source of cardiovascular prevention: a prospective population-based study. *J Hum Hypertens.* 1995; 9: 175-80.
93. Dittrich H, Gilpin E, Nicol P, et al. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62:1-7.
94. Report of a WHO consultation: obesity, preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Re D Ser* 2002;894:i-xii, 1-253.
95. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *J Am Med Assoc* 1995;273:461-465.
96. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.
97. Kannel WB, Wilson PWF, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension *Am Heart J* 1991;121:1268-1273.
98. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999;159:1104–1109.
99. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the finmark Study. *Circulation* 1996;93:450-456.
100. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632-1641.
101. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J, Sarti J, Vatiainen E. Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. A prospective follow-up of 14 371 middle aged men and women in finland. *Stroke* 1997;28:1361-1366.
102. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *New Engl J Med* 1994;330:1041-1046.
103. Pohjola-Sintonen S, Rissanen A, Liskola P, Luomanmaki K. Family history as a risk factor of coronary heart disease in patients under 60 years of age. *Eur Heart J* 1998;19:235-239.

104. Baker L, Meldrum K, Wang M, Sankula R, Vanam R, Raiesdana A, et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. *J Surg Res* 2003;115:325-344.
105. Jensen J, Nilas L, Christiansen C, Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12:321-331.
106. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH et al. Menopausal status and risk factors for coronary heart disease. *New Engl J Med* 1989;321:641-646.
107. Brown SA, Hutchinson R, Morriset J et al. Plasma lipid, liprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. The atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Tromb* 1993;13:1139-1158.
108. Davis CE, Pajak A, Rywik S et al. Natural menopause and cardiovascular disease risk factors. The Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Disease Epidemiology. *Ann Epidemiol* 1994;4:445-448.
109. Peters HW, Westendorp IC, Hak AE et al. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:521-528.