T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

KORONER ARTER HASTALARINDA, BİR RİSK BELİRTECİ OLARAK SERUM OSMOLALİTESİ KULLANILMASI

Dr. Elif Seda Topuzoğlu

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

KORONER ARTER HASTALARINDA, BİR RİSK BELİRTECİ OLARAK SERUM OSMOLALİTESİ KULLANILMASI

Dr. Elif Seda Topuzoğlu

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Turgut Karabağ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2020

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimimizin başlangıcında bizi güler yüzüyle karşılayıp, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren kıymetli ve saygıdeğer hocam, Aile Hekimliği Kliniği Eğitim ve İdari eski sorumlusu merhum Uz. Dr. Ahmet Cüneyt Müderrisoğlu'na,

Asistanlık son yılımda ise yine bilgi ve tecrübeleriyle bizi aydınlatan değerli hocam, Aile Hekimliği Kliniği Eğitim sorumlum Doç. Dr. Zuhal Aydan Sağlam'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve oluşturduğu vizyonla bize örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Turgut Karabağ' a,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman ve özellikle bu zor süreçte yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma, özellikle de çok değerli kuzenim Sümeyra Aldemir ve arkadaşım Remziye Doğan'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Elif Seda Topuzoğlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR 3
2.2. ATEROSKLEROZ FİZYOPATOLOJİSİ 3
2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ 5
2.3.1. Değiştirilemeyen Faktörler 6
2.3.2. Değiştirilebilen Faktörler 7
2.3.3. Yeni Risk Faktörleri 13
2.4. KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLAMA SİSTEMLERİ 15
2.4.1. Framingham risk skoru 15
2.4.2. SCORE risk skalası 15
2.4.3. PROCAM risk skoru 16
2.4.4. Türk Kardiyoloji Derneği Risk Değerlendirme Sistemi 16
2.5. KORONER ARTER HASTALIĞI TANI YÖNTEMLERİ 17
2.5.2. Görüntüleme 17
2.5.2.1. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri 17
2.5.2.2. İnvaziv Görüntüleme Tekniği 18
2.6. KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞINI VE CİDDİYETİNİ GÖSTEREN KORONER SKORLAMA SİSTEMLERİ 19
2.6.1. Gensini Skorlaması 20
2.6.2. Syntax Skorlaması 21
2.7. OSMOLALİTE 22

3.GEREÇ VE YÖNTEM 28
4.BULGULAR 32
4.1. DEĞERLENDİRME 32
4.1.1. Gruplar Arası Demografik Verilerin Karşılaştırılması 32
4.1.2. Gruplar Arası Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 33
4.1.3. Gruplar Arası Osmolaite Değerlerinin Karşılaştırılması 35
4.1.4. Gruplar arası Osmolalite Bulgularının, Gensini ve Syntax Skoru ile Karşılaştırılması 38
4.1.5. Grup 1'de Kan Osmolalitesi ve Yaş ile Gensini ve Syntax Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi 39
5.TARTIŞMA 40
6.SONUÇ 48
7.KAYNAKLAR 49
8.EKLER 59

KISALTMALAR

AKŞ : Açlık kan şekeri
AKS : Akut koroner sendrom
AMI : Akut miyokard infarktüsü
BÇ : Bel çevresi
BKİ : Beden kitle indeksi
BKO : Bel - kalça oranı
BT : Bilgisayarlı tomografi
BUN : Blood Urea Nitrogen
BY : Böbrek yetmezliği
CO : Karbonmonoksit
Cx : Sirkümfleks arter
DM : Diyabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EKG : Elektrokardiyogram
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
hs-CRP : High sensitivity - CRP
HT : Hipertansiyon
IL : İnterlökin
K : Potasyum
KAG : Koroner anjiyografi
KAH : Koroner arter hastalığı
KVH : Kardiyovasküler hastalık
KÜA : Kan üre azotu
LAD : Sol ön inen arter
TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA : Sol ana koroner arter
Lp-a : Lipoprotein-a
MI : Miyokard infarktüsü
MPS : Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

MRA **:** Koroner manyetik rezonans anjiyografi
MS **:** Metabolik sendrom
Na **:** Sodyum
PROCAM : Prospective Cardiovascular Münster
RCA **:** Sağ koroner arter
SCORE **:** Systematic COronary Risk Evaluation
SPECT **:** Single positron emisyon computed tomography
STEMI **:** ST elevasyonlu myokard enfarktüsü
TEE **:** Transözofageal ekokardiyografi
TEMD **:** Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TK **:** Total kolesterol
TKD **:** Türk Kardiyoloji Derneği
TG **:** Trigliserid
TK **:** Total kolesterol
TTE **:** Transtorasik ekokardiyografi
TÜİK **:** Türkiye İstatistik Kurumunun
VCAM **:** Vasküler hücre adezyon molekülü
VLDL **:** Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO **:** World Health Organization
WHR **:** Waist Hip Ratio

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ateroskleroz Oluşum Evreleri 5
Tablo 2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri 6
Tablo 3. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması 8
Tablo 4. Dislipidemi Tarama Sıklığı 9
Tablo 5.Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması 10
Tablo 6. Risk temelli yaklaşım (<65 yaş olgularda) 10
Tablo 7. Ülkemiz için TEMD-2019 obezite kılavuzunda önerilen fazla kilolu ve obezite tanısı değerleri 13
Tablo 8. Koroner Anjiografi Endikasyonları 19
Tablo 9. Syntax Skorlama Algoritması 22
Tablo 10. Vücut Antropometrik Ölçümleri 30
Tablo 11. Grup 1 ve 2' nin demografik özelliklerinin karşılaştırılması 33
Tablo 12. Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı 34
Tablo 13. Gruplar Arası Osmolaite Değerlerinin Karşılaştırılması 35
Tablo 14. Gruplar arası Osmolalite Bulgularının, Gensini ve Syntax Skoru ile Karşılaştırılması 38
Tablo 15. Grup 1'de Kan Osmolalitesi ve Yaş ile Gensini ve Syntax Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi 39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 2019 HT uzlaşı raporuna göre HT tedavisi 11
Şekil 2. Gensini skoru, darlık ve segment çarpanları 21
Şekil 3. Hipotonik hiponatremi nedenleri 26
Şekil 4. Gruplar Arası Osmolaite Değerlerinin Karşılaştırılması 35
Şekil 5. Gruplar Arası Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması 36
Şekil 6. Gruplar Arası AKŞ Değerlerinin Karşılaştırılması 36
Şekil 7. Gruplar Arası KÜA Değerlerinin Karşılaştırılması 37
Şekil 8. Gruplar Arası ÜRE Değerlerinin Karşılaştırılması 37
Şekil 9. Gruplar Arası Sodyum Değerlerinin Karşılaştırılması 38

ÖZET

Giriş: Kardiyovasküler hastalıklar dünyada bulaşıcı olmayan hastalıklar içinde en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Bu nedenle, sebeplerin ve risk faktörlerinin belirlenmesi, bunlara yönelik tedbirlerin alınması halk sağlığı açısından büyük önem arz eder. Kardiyovasküler hastalıklar arasında en yaygın olanı ise Koroner Arter Hastalığı (KAH)'dır. Bu çalışmada amacımız; serum osmolalitesi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmak ve risk modellemelerinde bir risk belirteci olarak kullanılabilirliğine bakmaktır.

Materyal-Metot: Araştırmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniği ve acil servisine, Temmuz 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında herhangi bir şikayetle başvurmuş, yapılan tetkikler sonucunda koroner anjiyografi endikasyonu konulan 40-80 yaş arası gönüllü, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli, dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan 113 gönüllü (39K, 74E; yaş ort: 56,6 ± 10,8 yıl) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar angiografide kritik KAH tespit edilenler (>%50 darlık), grup-1 ve normal koroner arter (<%10 darlık), grup-2 olarak iki gruba ayrıldı. Angiyografide %10-%50 arası darlık saptananlar çalışmaya alınmadı. Koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı Syntax ve Gensini skorları ile hesaplandı. Venöz kan örneklerinden hemogram, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, BUN, lipit panelleri, Na, K düzeyleri ölçüldü ve her bir hasta için osmolalite değeri hesaplandı. Hastaların koroner yoğun bakım ünitesine yatışları esnasında sistolik, diyastolik kan basınçları ve kalp hızları, boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçülüp VKİ, BKO gibi antropometik parametreleri hesaplandı.

Bulgular: Araştırmaya alınan 113 hasta içinde, grup-1'de; (71 hasta; 16K, 55E, 58,4 ± 10,8) ve grup-2'de; (42 hasta; 23K, 19E, 53,5 ± 10,1) tespit edildi. Demografik verilerden; erkek cinsiyet, yaş, sigara kullanma, BKO ve kalp hızı grup-1 de grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,003, p=0,02, p=0,004, p=0,001, p=0,024). Laboratuvar bulgularından; glikoz, kreatinin, total kolesterol, TG grup-1'de grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,02, p=0,01, p=0,02, p=0,02), Na değeri grup-2'de grup-1'e göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,01), üre, BUN, HDL,

LDL, K değerleri ise gruplar arası benzerdi. Hesaplanan ort. osmolalite değerleri grup 1 ve 2 arasında benzerdi (289,52 ± 5,21 mg/dl'ye karşın, 290,77 ± 4,31 mg/dl; p=0,19). Gruplar arası osmolalite bulgularının Gensini ve Syntax skorları karşılaştırıldığında; Gensini skoru grup 1'de istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,04), Syntax skoru ile anlamlı değildir (p = 0,24). Grup-1'de yaş ve osmolalite bulgularının Gensini ve Syntax skorları ile korelasyon analizinde; yaş anlamlı bir fark oluşturmazken, osmolalitenin gensini skoru ile anlamlı artış gösterdiği (p = 0,04) ve zayıf korelasyon oluşturduğu (r = -0,24), syntax skoru ile ise anlamlı bir artış oluşturmazken (p = 0,24), zayıf bir korelasyonu bulunduğu (r = -0,14) gözlendi.

Sonuç: Koroner angiyografi yapılan ve sonrasında >%50 darlık ve normal koroner arter saptanan iki grupta, özellikle diyabetes mellitus ve ciddi organ yetmezliklerini dışladığımızda kan osmolaliteleri arasında anlamlı bir fark oluşmadığını gördük. Yine de buna rağmen ilk grubun artmış kan şekerleri, total kolesterol, TG, BKO bize prediyabet açısından düşündürücü olmuştur. Mevcut, geniş dışlama kriterlerine sahip başka bir çalışma bulamamış olmamız çalışmamızı alanında tek kılarken, vaka sayısını daha fazla olduğu, çok merkezli başka çalışmalarla da osmolalitenin KAH gelişimindeki yeri daha açık tartışılabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, Osmolalite, Gensini skoru, Syntax skoru

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the most important cause of mortality and morbidity among non-contagious disease in the World. Therefore, determining the causes and risk factors and taking precautions fort hem are of great importance for public health. The most comon among cardiovascular disease is Coronary Artery Disease (CAD). Our aim in this study; to investigate whether there is a significant relationship between plasma osmolality and CAD and to look at its usability as a risk marker in risk modeling.

Material-Method: 113 valunteers (39 fenale, 74 male; mean age: 56,6 ± 10,8 years) included this research who applied to the Cardiology outpatient clinic and emergency of Istanbul Education and Research Hospital with any complaints between July 2019 and January 2020, and underwent coroner angiography, whose ages ranged between 40-80, the cooperation and orientation was sufficient, volunteering to participate in the study and with their consent and without any exclusion criteria. The patients included in the study were divided into two groups as those with critical CAD on angiography (>50% stenosis), group-1 and normal coronary artery (<10% stenosis), group-2. Those with 10-50% stenosis were not included in the study. The severity and extensive of coronary artery disease were calculated with Syntax score and Gensini scores. Complete blood count, fasting blood sugar, urea, creatinine, BUN, lipid panels, Na, K levels were measured from venous blood samples and osmolality value was calculated for each patient. During the admission of patients to the coronary intensive care unit, systolic, diastolic blood pressures and heart rates, height, weight, waist and hip circumference were measured and anthropometic parameters such as BMI and WHR were calculated.

Results: Among 113 patients included in the study, in group-1; (71 patients; 16F, 55M, 58.4 ± 10.8) and in group-2; (42 patients; 23F, 19M, 53.5 ± 10.1) were determined. When the demographic data between the groups were compared; male gender, age, smoking, BMR and heart rate were significantly higher in group-1 than group-2 (p=0,003, p=0,02, p=0,004, p=0,001, p=0,024). From laboratory results; glucose, creatinine, total cholesterol and TG were significantly higher in group-1

than group-2 (p=0,02, p=0,01, p=0,02, p=0,02), Na value was significantly higher in group-2 than group-1 (p = 0,01), Urea, BUN, HDL, LDL, K values were similar between the groups. Calculated mean osmolality values were similar between groups 1 and 2 (289,52 ± 5,21 mg/dl vs 290,77 ± 4,31 mg/dl; p = 0,19). When Gensini and Syntax scores of the osmolality results between the groups were compared; Gensini score is statistically significant in group 1 (p = 0,04), Syntax score is not significant (p = 0,24). In Group-1, in the correlation analysis of age and osmolality results with Gensini and Syntax scores; age does not make any significant difference, but there was a significant increase (p = 0,04) and weak correlation (r = -0,24) between Gensini score and osmolality. Also there wasn't a significant increase (p = 0,24), but was a weak correlation (r = -0,14) between Syntax score and osmolality.

Conclusion: When we excluded diabetes mellitus and severe organ failure, we found that there was no significant difference between blood osmolalities in two groups with coronary angiography followed by >50% stenosis and normal coronary artery.

Nevertheless, the increased blood glucose, total cholesterol, TG and WHR of the first group made us think in terms of prediabetes. While the fact that we could not find another study which has these available, extent exclusion criteria makes our study unique in its field, the place of osmolality in CAD development can be discussed more clearly by another multicentre advanced studies.

Keywords: Coronary artery disease, osmolality, Syntax score, Gensini score

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Aile Hekimliğinin en temel fonksiyonu olan koruyucu sağlık hizmetlerinin, tüm dünyada niteliği gittikçe artmaktadır. Esasen birçok farklı işlevi bir arada toplayan bu hizmetler içinde kardiyovasküler sistem sağlığının korunması ve geliştirilmesi, önemli bir konumda bulunmaktadır, zira kronik hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahip olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünyada olduğu gibi ülkemizde de bulaşıcı olmayan hastalıklar içinde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Kardiyovasküler hastalıklar arasında en yaygın olanı ise Koroner Arter Hastalığı (KAH)'dır ve altta yatan en önemli neden aterosklerozdur. Ateroskleroz patogenezinin temelinde vasküler hasara verilen yanıt olduğu görüşü yatmaktadır. Vasküler endotel, farklı risk faktörlerinin etkilediği kan akış anormalliklerinden etkilenir. Kan akışının viskoelasatik yapısı bu süreçte önemli bir role sahiptir ki bu da kanın korpusküler ve biyokimyasal bileşenlerine bağlıdır (1,2). KVH için birçok risk faktörü belirlenmiş olup bunlar; temel olarak değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. Değiştirilemeyen risk faktörleri aile öyküsü, cinsiyet ve yaş iken; değiştirilebilir risk faktörleri sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, sedanter yaşam ve obezitedir (3). Bunların yanında, her geçen gün yeni risk faktörleri de tanımlanmaktadır, çünkü, hepsi her duruma uymamaktadırlar.

Bazı çalışmalarda hiperosmolalitenin enflamasyonu ve aterosklerozu başlattığı ve böylece morbidite ve mortaliteye sebep olduğu gösterilmiştir (4,5). Farklı bazı çalışmalardaysa plazma viskozitesi, hematokrit ve hemoglobin seviyesi gibi hematolojik parametrelerin KVH insidansıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7). Serum osmolalitesi ölçümü basit ve maliyet-etkin bir yöntem olarak birinci basamak tedavi merkezlerinde rahatlıkla hesaplanabilir. Böylece aterosklerotik sürecin henüz başlangıcında riskin belirlenmesi ve ona yönelik koruyucu önlemlerin alınması ile hastalık gelişiminin erken dönemde önüne geçilebilir.

Çalışmamızda amacımız; serum osmolalitesi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmak ve risk modellemelerinde bir risk belirteci olarak kullanılabilirliğine bakmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve kan damarlarını etkileyen bir grup hastalıktır, bunlar; Koroner Arter hastalığı, Serebrovasküler Hastalık, Periferal Arteriyel Hastalık, Kalp Kapak Hastalıkları, Kongenital kalp hastalıkları, Pulmoner emboli ve Derin Ven Trombozudur (8). Epidemiyolojik anlamda esas sorunu oluşturan kardiyovasküler hastalıklar; koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon ve inmedir.

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) 2017 ölüm verilerine göre ölüm nedenleri sıralandığında, vakaların %39,7'sini oluşturan dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer aldı. Bunların da %39,7'sinin iskemik kalp hastalığından, %22,9'unun ise serebro-vasküler hastalıktan kaynaklandığı açıklanmıştır (9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ise, bulaşıcı olmayan hastalıklar içinde kardiyovasküler hastalıklar, mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (10). 2016 yılında tüm küresel ölümlerin %31'inin sebebi olan kardiyovasküler hastalıklardan yaklaşık 17,9 milyon insan ölmüştür (10).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen, bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar arasında en yaygın olanı ise Koroner Arter Hastalığı (KAH) olup yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığında, arter duvarında lipid birikimine verilen kronik inflamatuar yanıtın sonucu olan ateroskleroz; altta yatan en önemli mekanizmadır.

2.2. ATEROSKLEROZ FİZYOPATOLOJİSİ

Ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her adımda kronik enflamasyonun rol aldığı ve her bir risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (11). Endotelden salınan cok sayıda adhezyon molekülü, sitokin ve büyüme faktorü subendotelyal lipit depolanması ve inflamasyonun artmasına katkıda bulunur (12).

Ateroskleroz, risk faktörleri eşliğinde endotel disfonksiyonuyla başlar. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), intimaya sağlam endotel tabakasından girer (13). İntimal LDL, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar ile oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile okside olur. Oksidasyon, proinflamatuar lipidlerin oluşmasına neden olur. Bu lipidler adhezyon molekülü olan damar hücresi adezyon molekülü 1'in (VCAM-1) endotelyumda ekspresyonunu uyarır. VCAM-1, monosit ve T-lenfositler için bir reseptördür (14). VCAM-1'in bağlanması, monositlerin ve T lenfositlerin lipid birikim bölgelerinde endotelyal yüzeye yapışmasına sebep olur ve monositler makrofajlara dönüşür. Makrofaj, okside lipoproteinleri içine alarak kolesterolü biriktirir ve aterosklerozun prototip hücresi olan lipid dolu köpük hücresine dönüşür. Aterosklerozun ilerlemesiyle birlikte, köpük hücreleri sağlam endotelyumda birikerek yağlı çizgilenme dediğimiz patolojik lezyonu oluşturur. Okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilerden oluşan yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Fibröz plak, yağlı çizgilerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif doku birikimi ile oluşmaktadır.

Plağın fibröz başlığının hacminin tüm plağa oranı ve kalınlığı, klinik durumu belirleyen en önemli etmendir. Daha ileri lezyonlar lümenden ve media tabakasından revaskülerize olurlar ve çoğu zaman kalsifiye olabilen nekrotik lipitten zengin çekirdek içerirler. Endotelde hasar ve plak üzerine trombüs yerleşmesi ile lümende kısmi ya da tam tıkanıklık oluşur. Trombüs ve/veya hemoraji ile birlikte komplike lezyonlar oluşur. Damar duvarına tutunan trombüsün organize olması sonucu plağın boyutu artar ve lümeni tam tıkarsa iskemiye bağlı akut klinik tablolar ortaya çıkar (15).

Aterosklerozun etkilediği damar sisteminin özelliğine göre oluşan çeşitli klinik sonuçları vardır. Koroner arterlerin aterosklerozu koroner arter hastalığına (anjina pektoristen miyokard infarktüsüne kadar) ve kalp yetersizliğine neden olur. Merkezi sinir sisteminde aterosklerotik plakların arter lümenini daraltması ya da rüptürü geçici iskemik atak, inme gibi serebrovasküler olaylara yol açar. Splenik dolaşımı etkileyen ateroskleroz mezenter iskemi ile sonuçlanır. Renal arterin kollarını etkilenmesi böbrek yetersizliği ve renovasküler hipertansiyonla sonuçlanır.

Ekstremitelerdeki arterlerin tutulması periferik arter tıkanma hastalığına ve yaşamsal ekstremite iskemisine yol açabilmektedir (16-17). Ateroskleroz Oluşum Evreleri Tablo 1'de verilmiştir (13,14,15).

Tablo 1. Ateroskleroz Oluşum Evreleri

1. Endotel Disfonksiyonu
2. Extrasellüler Lipit Birikimi
3. Lökosit Adhezyon ve Migrasyonu
4. Köpük Hücresi Oluşumu
5. Düz Kas Hücre Migrasyon ve Proliferasyonu
6. Aterosklerotik Plak Oluşumu
7. Plak Komplikasyonu
•Anevrizma • Stenoz
• Plak Rüptürü ve Trombüs
• Kalsifikasyon • Enfeksiyon

2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyenler olmak üzere ikiye ayrılır. Değiştirilemeyen risk faktörleri içerisinde yaş, cinsiyet, aile öyküsü yer alırken; değiştirilebilen risk faktörlerinde ise hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, obezite, diyabetes mellitus, sedanter yaşam yer almaktadır (18). Bunların dışında metabolik sendrom, hiperhomosisteinemi, oksidatif stresse bağlı inflamasyon, infeksiyöz ajanlar, lipoprotein a ve fibrinojen seviyesinde artış gibi yeni risk faktörleri de tanımlanmıştır. Kardiyovasküler Risk Faktörleri Tablo 2'de verilmiştir (18).

Tablo 2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen	**Değiştirilebilen**	**Yeni Risk Faktörleri**
Yaş	Hiperlipidemi	Hiperhomosisteinemi
Cinsiyet	Hipertansiyon	Metabolik Sendrom
Aile Öyküsü	Diabetes Mellitus	Oksidatif Stres
	Sigara	Enfeksiyonlar
	Obezite	Lipoprotein a
	Fiziksel İnaktivite	İnflamatuar Belirteçler

2.3.1. Değiştirilemeyen Faktörler

Yaş: KAH için güçlü bir risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı ateroskleroza maruziyetin artması nedeniyle yaş ile birlikte artış göstermektedir (19). TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde her yaş; KAH ihtimalini erkeklerde %3.9, kadınlarda ise %3.6 oranında yükseltmektedir (20). Erkekler için ≥45 yaş, kadınlar için ise ≥55 yaş koroner kalp hastalığı açısından güçlü bir risk faktördür (21). Beklenen yaşam sürelerinin artması ve böylece nüfusun yaşlanması gelecek yıllarda kardiyovasküler hastalık prevelansının artacağına işaret etmektedir.

Cinsiyet: Her iki cinsiyette KVH majör risk faktörleri aynı olmasına rağmen kadınlarda hastalık erkeklere göre 7-10 yıl daha geç ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda pre-menopozal dönemin koruyucu etkisi, östrojenin lipid profiline olumlu etkisine bağlanmaktadır. Kadınlarda menopoz sonrası dönemde kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı artar, fakat bu erkeklerin ki kadar yüksek değildir (22).

Aile Öyküsü: Ailede kalp hastalığı öyküsü kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (23). Pozitif aile öyküsü ateroskleroz gelişimi açısından güçlü bir etkendir (24). En güçlü aile öyküsü birinci derece akrabalarda erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü bulunmasıdır (25). Erkek akrabalar için 55 yaş öncesi, kadın akrabalar için ise 65 yaş öncesi kardiyovasküler hastalık öyküsü olması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilir. Erken yaşta koroner arter hastalığı geçiren aile bireyi sayısı arttıkça risk artar (26). Aile öyküsüne bağlı risk diğer risk faktörleri düzeltilse bile devam eder (27).

2.3.2. Değiştirilebilen Faktörler

Dislipidemi: Lipoproteinlerin sayısal fazlalığı veya eksikliği ile kalıtsal ya da edinsel olarak gelişebilen işlevsel bozukluklar dislipidemi olarak tanımlanmaktadır. Yüksek LDL düzeylerinde, LDL miktarı eliminasyon kapasitesini geçerek ekstraselüler bir LDL havuzu oluşur ve okside LDL'nin damar çeperinde birikerek ateroskleroz gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Hayvan deneylerinde serum LDL ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı gösterilmiştir (28). Makrofajlar tarafından fagosite edilen okside LDL formları aterom plak gelişimine neden olarak akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir. Genetik olarak yüksek LDL formlarına sahip olan bireylerde aterosklerotik hastalık erken dönemde görülebilmektedir. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuar bir ajan olduğu ve aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuar cevabı harekete geçirdiği saptanmıştır. Yüksek LDL seviyesi; endotel disfonksiyonu, plak oluşumu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde etkilidir. Bu nedenle yapılan bazı çalışmalarda total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) plazma seviyeleri düşürülürse aterosklerozun azaldığı gözlemlenmiştir (29).

HDL kolesterol, LDL oksidasyonu ve birikimini inhibe ederek aterosklerozdan koruyucu bir fonksiyon oluşturur. Düşük HDL'nin (<40 mg/dl) kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yüksek HDL (>60 mg/dl) seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu belirtilmektedir (28).

Total kolesterol/HDL oranı kanda aterojenik ve antiaterojenik lipid moleküllerini temsil eder. Bu oranın, kanda ölçülemeyen ve ileri derecede aterojen olan küçük-yoğun LDL parçacıklarını da gösterdiği bilinmektedir. Koroner kalp hastalığı riskini öngörmede LDL'den daha üstün bir ölçüt olduğunu öne sürülmektedir (30). Ülkemizde yürütülen TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının Türk toplumunda koroner kalp hastalığının en iyi bağımsız lipid öngördürücüsü olduğu belirtilmekte ve Türk Kardiyoloji Derneği tarafından

hazırlanan Koroner Kalp Hastalıkları Korunma Klavuzu'nda da güçlü bir risk değişkeni olarak yer almaktadır (20).

Trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. La Rosa ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada özellikle yaşlı kadınlarda trigliserid yüksekliğinin önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (31). Yapılan bir meta-analizde, trigliserid yüksekliğinin kadınlar için erkeklerden daha önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (32). Ülkemizde yürütülen TEKHARF çalışmasında kan trigliserid düzeyinin, HDL kolesterol dahil, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler hastalığı etkilediği ve öngördürdüğü ortaya konmuştur (20). TEMD dislidemi kılavuzunda kolay ve kullanışlı bir sınıflamanın klinik kullanıma sunulması amaclanmış ve serum lipid düzeyleri Tablo 3'deki gibi sınıflanmıştır (33).

Tablo 3. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması

	Optimal (mg/dl)	Sınırda yüksek (mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Total-K	<200	200-239	>240
LDL-K	<100 <70*	130-159	>160 >190 (çok yüksek)
HDL-K	>60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (hafif HTG)	500-880 (orta HTG) >880 (şiddetli HTG)
Apo B	<90 <80*		

*ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık HTG:Hipertrigliseridemi

Dislipideminin ateroskleroz açısından bu kadar önemli oluşu, asemptomatik seyretmesi ve yaygın görülmesi nedeniyle uygun şekilde ve aralıklarda taranmasının önemi ortaya çıkmaktadır. TEMD dislipidemi 2019 kılavuzunda tarama sıklığı tablo 4'de gösterilmiştir (33).

Tablo 4. Dislipidemi Tarama Sıklığı

Asemptomatik ASKVH veya ASKVH risk faktörü bulunmayan kişiler -20 yaşından itibaren 5 yılda bir -40 yaşından itibaren erkelerde 1-2 yılda bir -50 yaşından itibaren (veya menopoz sonrası) kadınlarda 1-2 yılda bir -65 yaşından sonra yılda bir
Yıllık olarak dislipidemi taraması gereken hastalıklar ve risk faktörleri -Aterosklerotik hastalık düşündüren klinik bulgular -Tip 1 veya Tip 2 diyabet -Birinci derece yakınlarda erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş) ASKVH öyküsü -Birinci derece yakınlarda dislipidemi öyküsü -Hipertansiyon (gebelik hipertansiyonu dahil) -Obezite -Sigara içimi -Kronik böbrek hastalığı (hesaplanmış Glomeruler Filtrasyon Hızı <60 ml/dk) -Kronik inflamtuar hastalıklar (romatoid artrit,sistemil lupus eritematozis,psöriazis vb.) -Genetik dislipidemilere ait klinik bulgular (ksantom,ksantelasma,arkus kornea vb.) -HIV enfeksiyonu

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovaskuler Hastalık

Hipertansiyon: Kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Özellikle koroner arter hastalığı (KAH) ve inme ile kan basıncı seviyesinde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarını bozar ve atroskleroz gelişimine zemin hazırlar. Bazı yaş gruplarında 115/75 mmHg'dan itibaren kan basıncındaki her 20/10 mmHg'lık artış kardiyovasküler hastalık riskini iki katına çıkarmaktadır (34). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların %35'inde hipertansiyon rol oynamaktadır. Koroner arter hastalığı hipertansif bireylerde normotansiflere göre 2-3 kat fazla görülmektedir (35). Güncellenen 2019 HT Uzlaşı raporuna göre HT sınıfandırması Tablo 5'deki gibidir (36).

Tablo 5. Klinik kan basıncı düzeylerine göre kan basıncı sınıflandırması

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Evre 1	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2	≥ 160	ve/veya	≥ 100

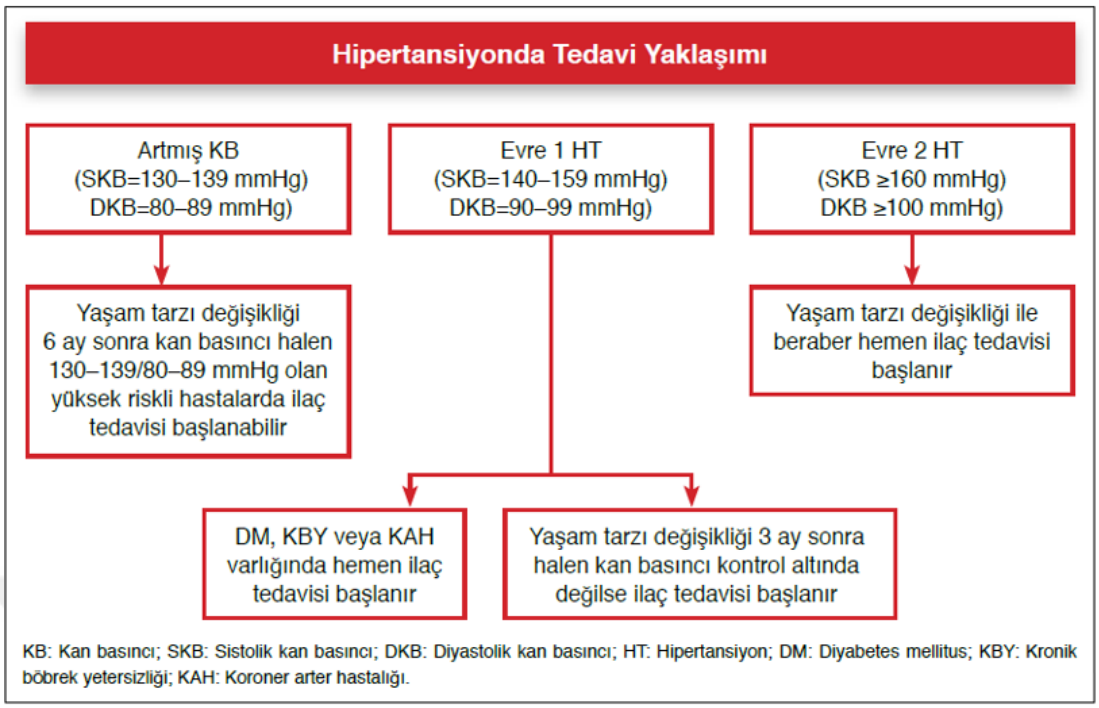
SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diyastalik kan basıncı

Bu raporda, kan basıncı 130–139/80–89 mmHg aralığında ve yaşı <65 olan bireylerde "risk temelli" yaklaşım savunulmaktadır. Risk değerlendirmesinde önerilen yöntem Tablo 6'da tedavi yaklaşımı ise Şekil 1'de gösterilmiştir (36).

Tablo 6. Risk temelli yaklaşım (<65 yaş olgularda)

Aşağıdakilerde en az 2 majör veya en az 1 majör + 2 minör kriter veya majör kriter olmaksızın 3 minör kriter bulunması durumunda hipertansiyon hastası "yüksek riskli" kabul edilir.
Majör risk kriterleri
KBH-tGFH<60 ml/dk
Diabetes Mellitus
Koroner Arter Hastalığı
Minör risk kriterleri
Sigara kullanımı
Yaş=55-65 yıl
LDL-kolesterol> 130 mg/dl

KBH: Kronik böbrek hastalığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, tGFH: Tahmini glomeruler filtrasyon hızı



Şekil 1. 2019 HT uzlaşı raporuna göre HT tedavisi

Diabetes Mellitus: Kardiyovasküler hastalıklar için bir diğer majör risk faktörü diyabettir. Diyabete bağlı mortalitenin %60'ı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktır. Tip 1 veya tip 2 diyabetli hastalarda kardiovasküler olay gelişme riski 2-3 kat yüksektir. Özellikle kadınlarda bu risk daha yüksek bulunmuştur. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-2)'de ise Türk toplumunda diyabet sıklığının %13,7 seviyelerine ulaştığı saptanmış olup erkek ve kadınlar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (37). Hipergliseminin sürekliliği endotel disfonsiyonu ve hasarına neden olarak arteriyel inflamasyon ile sonuçlanır. Bu durum ateroskleroz gelişimine katkı sağlamaktadır (38). Ayrıca LDL-K seviyeleri normal seyretse bile, diyabetik hastada partikül boyutu küçük ve yoğun olması nedeniyle yine aterogenez kolaylaşmaktadır. Diyabetik dislipidemide ayrıca HDL-K düşük ve TG seviyeleri yükselmiştir (39). DM varlığı KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (29). Diyabetin yüksek kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları %70 dolayında arttırdığı prospektif yapılan çalışmalarda

saptanmıştır (40). Diyabetli kişilerde kardiyovasküler olay sonrası prognoz, diyabeti olmayanlara göre daha kötü seyretmektedir (41).

Tüm bu sonuçlar ve diyabet prevelansının gün geçtikçe artıyor olması endişe verici olup, erken tanı ve düzgün tedavinin önemini artırmaktadır.

Sigara: Sigaranın kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık %10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir. Önlenebilir mortalite ve morbiditenin ciddi bir sebebini oluşturmaktadır. Sigara sempatik aktiviteyi artırarak kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma gücünü arttırır, vazodilatasyonu bozar. Kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltarak (CO nedeniyle), damar endotelinde hasara yol açar, okside LDL'yi artırır ve aterosklerozu kolaylaştırıcı yönde değişiklik yapar. Kanın pıhtılaşma özelliğini arttırarak bir yandan damarlarda ateroskleozu hızlandırırken, diğer yandan yol açtığı myokard iskemisi ile akut koroner sendrom, ciddi aritmi ve ani ölümlere sebep olur (42). Düşük katranlı, filtre sigara, pipo, puro ve nargile de dâhil olmak üzere her türlü tütün kullanımının zararlı olduğu kanıtlanmıştır (43). Sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda kardiyovasküler risk yarı yarıya düşmekte, ikinci yılda risk hiç içmeyenler düzeyine inmektedir (44). Sigaranın bırakılması ve pasif içicilikten dahi kaçınılması KVH dan korunmada önemli bir yere sahiptir.

Obezite ve Fiziksel İnaktivite: DSÖ, obeziteyi "sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlamaktadır (45). Obezite, diyet ve fiziksel inaktivite ile yakından ilişkili hem erkekler hem de kadınlar için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (46). Ancak yaş gruplarına göre sınıflandırma yapıldığında erkeklerde yaş ilerledikçe obezite prevalansında anlamlı bir artış gözlenmez iken kadınlarda yaşın artmasıyla obezitenin anlamlı bir şekilde artış gösterdiği görülmektedir (47). Hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz, hiperglisemi ve insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin de gelişimine sebep olur. Obezite, genel mortaliteyi de arttıran bir etkendir (48). Beden-kitle indeksi (BKİ) obezitenin tespitinde dünyada en yaygın olarak başvurulan ölçüttür. BKİ, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle elde edilir. WHO'nun sınıflandırmasına göre; 18.5-24.9 normal, 24-29.9 fazla kilolu, 30 ve üzeri obezite, 40 ve üzeri ise morbid obezite olarak kabul edilmektedir (49). Hastaların KAH

riskinin değerlendirilmesinde ise abdominal ya da santral obezite (bel çevresinin kalça çevresine oranının 0,9'dan fazla olması), BKİ'nin hesaplanmasına göre daha değerlidir. Ancak obezitenin derecelendirilmesinde en sık kullanılan yöntem BKİ ölçümleridir (50-54). Ülkemiz için TEMD-2019 obezite kılavuzunda önerilen fazla kilolu ve obezite tanısı değerleri aşağıdaki Tablo 7'deki gibidir (55).

Tablo 7. Ülkemiz için TEMD-2019 obezite kılavuzunda önerilen fazla kilolu ve obezite tanısı değerleri

	Fazla Kilolu	Obez
Kadın	>80 cm	>90 cm
Erkek	>90 cm	>100 cm

Yetersiz fiziksel aktivite; haftada 5 kez 30 dakikadan az, orta yoğunlukta aktivite veya haftada 3 kez 20 dakikadan daha az, kuvvetli aktivite veya eşdeğeri olarak tanımlanabilir. Yetersiz fiziksel aktiviteye sahip olan kişilerde mortalite riskinin, haftanın büyük bir kısmında günde en az 30 dakika orta yoğunlukta egzersiz yapan kişilere göre %20-30 daha yüksek olduğu saptanmıştır (34,46). Fiziksel aktivite ile KVH arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada KAH nedeniyle ölüm riskinde, kardiyovasküler-koroner hastalık ve inme gelişiminde azalma saptanmıştır (46). Fiziksel aktivite; kilo kaybı, glisemik kontrol, kan basıncı, lipid profili, endotel fonsiyonu ve insülin duyarlılığında düzelmeyle ilişkilidir (32,46,62). Düzenli yapılan orta dereceli egzersiz HDL seviyesinde artış, trigliserid seviyesinde ve insülin direncinde azalma sağlayarak kardiyovasküler riski azaltır (56). TEKHARF çalışmasına göre sedanter yaşam proinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca fiziksel aktivitenin kadınlarda kardiyovasküler hastalık için anlamlı derecede koruyuculuğa sahip olduğu saptanmıştır (20).

2.3.3. Yeni Risk Faktörleri

Hiperhomosisteinemi: Homosistein; folik asit, B12 ve B6 vitaminlerinin görev aldığı metionin metabolizmasının bir ürünüdür. Homosistein, vasküler endotel hücrelerin oksidatif hasarı ile aterogenezi artırmaktadır. Homosistein, LDL kolesterol oksidasyonunu artırır, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttırır ve tüm

bu değişkenler aterosklerozun hızlanmasına yol açar (57). Yaşa bağlı olarak homosistein seviyelerinde artış görülür. Östrojen, total homosistein seviyesini düşürme etkisine sahip olduğu için, erkeklerde hiperhomosisteinemi riski daha yüksektir. Sigara ve kahve tüketimi, yetersiz folik asit alımı, azalmış östrojen seviyesi, kronik böbrek yetmezliği, psöriazis; ayrıca karbamazepin ve metotreksat gibi ilaçlar hiperhomosisteinemiye sebep olmaktadır.

Metabolik Sendrom: Metabolik sendrom gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artıran, multifaktöriyel metabolik bir disfonksiyonu tanımlar. NCEP-ATP III uzlaşı kriterleri tanımlama için kullanılan en sık kriterlerdir, bunlar; bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabet, artmış kan basıncı ya da hipertansiyon, abdominal obezite ve TG yüksekliği, HDL düşüklüğü kriterleri olan sistemik bir hastalıktır. Bu 5 kriterden en az 3'ünün varlığında metabolik sendromdan söz edebiliriz (58). Metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı riskini 4 kat, KVH ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 2 kat artırmaktadır (59). TEKHARF çalışmasına göre, ülkemizde 2000 yılı itibariyle 30 yaş ve üzerinde 9,2 milyon kişide metabolik sendrom saptanmıştır. Buna ek olarak KAH geliştiren bireylerin %53'ünün aynı zamanda metabolik sendrom hastası olduğu görülmüştür (20).

Lipoprotein-a: Lipoprotein-a, LDL ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir. Yapılan bazı çalışmalarda artmış Lp-a düzeyinin KVH, serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik damar hastalıkları riskini arttırdığı gösterilmiştir (60). Lp-a düzeyi yüksek saptanan hastalar yakından takip edilmeli, aile öyküsü sorgulanmalı ve kalan aile bireyleri de taranmalıdır ancak henüz Lp-a düzeyini düşürecek bir ilaç mevcut değildir.

Oksidatif Stres: Vücutta oluşan serbest oksijen radikalleri aterosklerotik sürece katkıda bulunarak LDL kolesterolü oksidasyona uğratır bu da eendotel hasarına ve damar çeperinde kolesterol birikimine neden olur.

İnflamatuar Belirteçler: Ateroskleroz gelişiminde inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. C-reaktif protein (CRP); karaciğerde hepatositler tarafından üretilen interlökin-6 (IL-6) tarafından uyarılan bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen ise koagülasyon yolağında önemli rolü olan yine karaciğerde megakaryositler tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır. CRP ve fibrinojen düzeyleri kardiyovasküler riski

belirlemede en sık kullanılan inflamatuar belirteçlerdir. Son yayınlanan kılavuzlarda KVH riskinin belirlenmesinde CRP ön plana çıkmıştır (61).

2.4. KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLAMA SİSTEMLERİ

Kardiyovasküler risk hesaplama sistemleri, on yıllık kalp damar hastalığı riskini öngörmekte başarılıdırlar. En eskisi ve belki de en çok kullanılan Framingham skorlama sistemi ile koroner kalp hastalığı riski öngörülmekteyken, yeni sistemlerde (SCORE gibi) aterosklerozun vasküler yataktaki yaygınlığı göz önüne alınarak toplam inme ve periferik damar hastalığını da içeren kardiyovasküler risk hesaplanmaktadır.

2.4.1. Framingham risk skoru: Kardiyovasküler risk skorlama sistemlerinin ilkidir. ABD'de 1948 yılında Massachusetts eyaletinin Framingham yerleşkesinde yaşayan 5209 sağlıklı birey yıllar süren bir takip programına alınarak kardiyovasküler hastalık gelişimine etki eden faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Framingham çalışması kardiyovasküler hastalığın risk faktörlerine dayalı bir değerlendirmeyle öngörülebileceğini göstermiştir (18). Bu skalada bireylerin yaş, cinsiyet, total veya LDL kolesterol seviyesi, HDL kolesterol seviyesi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, diyabet ve sigara içiciliği durumları değerlendirilerek olay geçirme riskleri hesaplanabilir. Bu sistemde önce her bir risk faktörüne, varlığı veya seviyesine göre skala yardımı ile puan verilmekte, daha sonra bu puanların toplamı ile 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme riski yine aynı skala yardımı ile belirlenebilmektedir. Ancak bu skala bilinen tüm kardiyovasküler risk faktörlerini içermemektedir ve farklı popülasyonlarda çelişkili sonuçlar ortaya koyabilmektedir (62-63). Bu nedenle farklı çalışma grupları tarafından farklı kardiyovasküler risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

2.4.2. SCORE risk skalası: Risk belirlenmesi için daha önce önerilen Framingham risk skoru Kuzey Amerika popülasyonu için uygundu ve Avrupa popülasyonuna uygulanabilirliği net değildi. Bu nedenle Avrupa verileri kullanılarak yeni bir risk değerlendirme sistemi geliştirildi. Bu sisteme SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) sistemi adı verildi. Bu skalanın dizaynı ulusal ve bölgesel mortalite verileri kullanılarak yapıldı. SCORE risk skalası 12 Avrupa ülkesinin çalışmalarından elde edilen veriler incelenerek, 200.000' den fazla kişinin katılımıyla yıllık yaklaşık 3 milyon takiple ve 7000'den fazla kardiyovasküler ölüm

sayısı ile oluşturuldu. SCORE skalasında yüksek riskli bölgeler ile düşük riskli bölgeler karşılaştırıldığında, total kolesterol ve Total kolesterol / HDL kolesterol oranı daha yüksektir. SCORE skalasında yaş, cinsiyet, total kolesterol, sigara durumu ve kan basıncı değerleri kullanılarak 10 yıllık KVS olay riski belirlenir. Bu hesaplamada bütün aterosklerotik ölümler (sadece KAH'a bağlı ölümler değil) dikkate alınmıştır ve istenildiği zaman inmeye bağlı ölümler KAH'a bağlı ölümlerden ayrılabilmektedir (62). Ancak kişilerin KVS olay yaşama olasılıklarından çok mortaliteye odaklanan bir sistemdir. 2019 HT uzlaşı raporunda da risk değerlendirmesinin, ülkemiz için ideal olarak SCORE puanlaması kullanılarak yapıldığı belirtilmiştir (36).

2.4.3. PROCAM risk skoru: PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) çalışması 1979 ile 1985 yılları arasında Almanya'nın Münster Üniversitesi Hastanesine başvuran 20.060 erkek gönüllünün katılımı ile yapılmış prospektif bir çalışmadır. Hastalar 2 yıllık aralıklarla anketler ile takip edilmiş ve daha önceden ateroskleroz tanısı almış veya geçirilmiş miyokart enfarktüsü ve inmesi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ani kardiyak ölüm ve nonfatal veya fatal MI majör koroner olay olarak belirlenmiştir. Bu puanlama sistemi riski hesaplamada Framingham ve SCORE istemlerinden farklı olarak trigliserid düzeyi ve ailede prematür ateroskleroz varlığını da skalasına eklemiş ve hesaplamada 8 bağımsız risk faktörünü kullanmıştır. Bu risk faktörleri önem sırasına göre yaş, LDL kolesterol, sigara içiciliği, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı, ailede prematür ateroskleroz hikayesi varlığı, diyabet ve trigliserid seviyesidir.

Ancak bu çalışmada, sanayi çalışanlarının ağırlıklı olduğu bir bölgede yapılması ve tamamen erkeklerden oluşan bir popülasyon üzerinden yürütülmesi nedeni ile kadınlardaki kardiyovasküler risk hesaplanması konusunda sınırlı bir çalışmadır (64).

2.4.4. Türk Kardiyoloji Derneği Risk Değerlendirme Sistemi: Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin Framingham Kalp Çalışması verilerine dayanarak Framingham risk skorlaması benzeri bir sistemi ülkemize uyarlamıştır. Framingham'da olduğu gibi TKD risk skoru değişkenleri de yaş, cinsiyet, HDL,

LDL düzeyleri, tedavi alıp almadığına bakılmaksızın kan basıncı yüksekliği, diyabet, sigara kullanımıdır (65). TKD kendi internet sitesinde bu skorlamaları göstererek kullanıcıların kendi kardiyovasküler risk durumlarını öğrenmelerini sağlamaktadır. Birinci basamak hekimleri için de kullanımı kolay bir sistem olarak değerlendirilebilir.

2.5. KORONER ARTER HASTALIĞI TANI YÖNTEMLERİ

2.5.1. Belirti ve Bulgular

Miyokart iskemisi ile ilgili sıkıntı hissi genellikle göğüste, sternum yanında yerleşiktir, ama her iki kolda, el bileklerinde, parmaklarda, epigastrium çene altı veya dişlerde de hissedilebilir. Sıkıntı hissi genellikle daralma, baskı veya ağırlık hissi şeklindedir ve huzursuzluk, anksiyete, nefes darlığı, yanma, yorgunluk ve bulantı eşlik edebilir. Sıkıntının süresi kısadır ve genelde 10 dakikadan uzun değildir. Belirtiler eforla ilişkilidir ve istirahat ile geçer. Sabahın ilk saatlerinde veya ağır bir yemekten sonra semptomların ortaya çıkması anjina için tipiktir (66). Dilaltı veya buccal nitratlar anjinayı geçirir. Atipik anjinanın yeri ve şekli tipik anjinaya benzerdir fakat tetikleyici bir faktör yoktur. Ağrı sıklıkla hafif şiddetle başlar, yavaşça yoğunlaşır ve yine yavaşça hafifler. Bu ağrı akla koroner vazospazmı getirmektedir (67). Mikrovasküler anjinada ise ağrı yeri ve şekli anjinaya benzer, eforla tetiklenir fakat efordan bir süre sonra başlayan ve nitratlara iyi yanıt vermeyen bir ağrı mevcuttur (68).

2.5.2. Görüntüleme

2.5.2.1. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri

1. Elektrokardiyogram
2. Ekokardiyografi
3. Stres ekokardiyografi
4. Efor testi (egzersiz stres testi)
5. Bilgisayarlı tomografili koroner anjiyografi
6. Manyetik rezonans görüntülemesi
7. Nükleer miyokard perfüzyon görüntülemesi

2.5.2.2. İnvaziv Görüntüleme Tekniği

Koroner anjiyografi: Koroner anjiografi radyoopak madde verilmesini takiben koroner damarların görüntülenmesine olanak sağlayan bir tanı yöntemidir ve KAH tanısında altın standarttır (69). Her koroner arter sıklıkla, darlığın şiddetini değerlendirmek ve komşu normal koroner arter segmenti ile karşılaştırmak için birkaç pozisyonda görüntülenir. KAG, koroner arter stenozlarının yanı sıra koroner dolaşımın hızını, oklude damarlar tarafından beslenmesi gereken bölgelere giden kolleateral yolları, doğumsal anormallikleri ve daha önceden yapılmış koroner arter by-pass greftlerinin açıklığının değerlendirilmesinde de yararlıdır. Stenoz derecesi tipik olarak tutulan bölgenin komşu bölgesinde referans olarak alınan 'tutulmamış' bölgeye göre görsel olarak hesaplanır ve >%50 darlıkların stres altında etkilenen miyokard bölgesinin perfüzyonundaki maksimal artışı engelleyebileceğinden hemodinamik olarak anlamlı kabul edilir. Bu tanı yöntemi koroner arterlerin lümen sınırlarını ortaya koyar ve ciddi koroner obstruksiyonu tespit etmede ya da ekarte etmede kullanılabilir. Ancak koroner arteriyografi arteryel duvar hakkında bilgi vermez ve lümene taşmamış ciddi ateroskleroz tespit edilemez (70). Günümüzde perkütan kardiyak girişimler sadece tanısal olmakla kalmayıp eş zamanlı tedavi amacı ile de kullanılmaktadır. Bu amaçla semptomatik aterosklerotik KAH olan hastalarda ve koroner anatomisi uygun olanlarda perkütan revaskülarizasyon işlemleri uygulanabilmektedir. Koroner anjiografinin endike olduğu durumlar tablo 8'de verilmiştir (71).

Tablo 8. Koroner Anjiografi Endikasyonları

•Akut miyokard infarktüsü
•Kararsız angina pektoris
•Medikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen kronik stabil angina
•Anormal stres testi
• Ventriküler aritmi
•Sol ventrikül disfonksiyonu
• Kalp kapak hastalığı
• Kardiyavasküler cerrahi öncesi koroner değerlendirme
• Kardiyovasküler olmayan cerrahi öncesi risk değerlendirme
•Kardiyak transplantasyon sonrası periyodik takip

İnvaziv girişimleri reddeden, revaskülarizasyonu istemeyen, revaskülarizasyonun fonksiyonel kapasiteyi veya yaşam kalitesini arttırması beklenmeyen anjinalı hastalarda invaziv KAG uygulanmamalıdır (72).

2.6. KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞINI VE CİDDİYETİNİ GÖSTEREN KORONER SKORLAMA SİSTEMLERİ

Skorlama sistemleri ile KAH yaygınlığının kantitatif olarak tespiti ve hastaların doğru bir biçimde sınıflandırılmasına olanak tanınır. Tarihteki ilk anjiografik sınıflandırmada hastalar; tek damar, iki damar, üç damar ve sol ana koroner damar hastalığı, lezyonlar ise ≥50% veya ≥70% olacak şekilde derecelendirilmiştir (73). Ancak bu basit sistem hastaları sınıflandırmada yeterli olmadığından daha kompleks sistemlerin tanımlanmasına yol açmıştır. Çoğu anjiyografik çalışmada risk faktörleri majör koroner arterlerin proksimal lezyonlarına

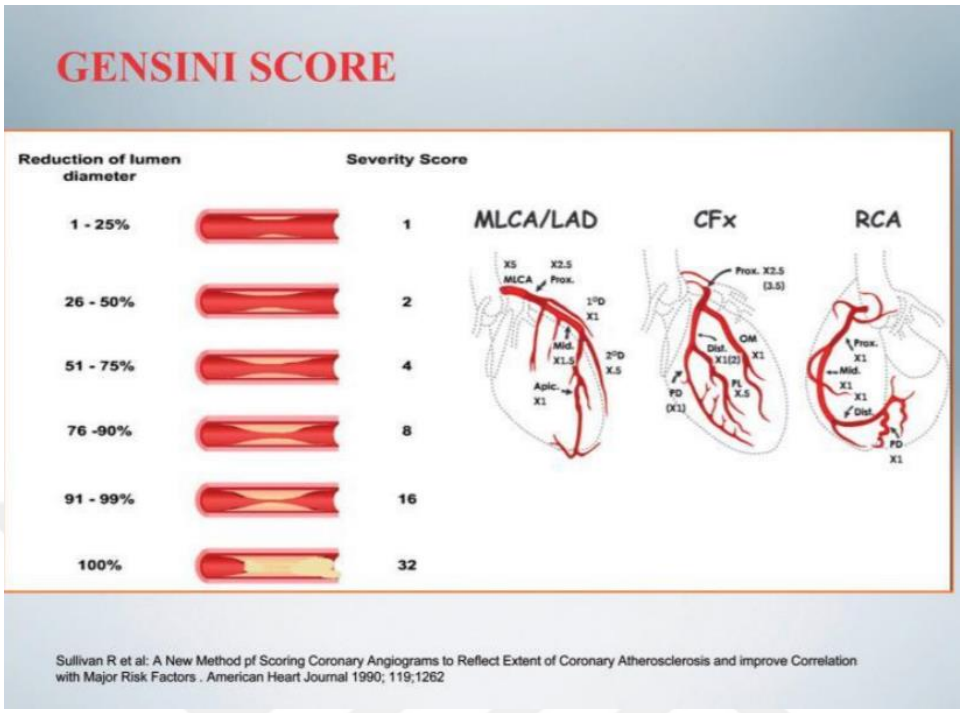
göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yalnızca her bir majör koroner arter veya segmentte maksimum tıkanıklığa göre koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır. Gensini, CASS, Syntax, Duke Jeopardy, BARI Jeopardy, Jenkins, Friesinger, modifiye CASS, Sullivan, Approach gibi birçok skorlama sistemleri mevcut olup bunlar heterojen yapıdadır ve standardize edilmemiştir (74).

Biz çalışmamızda Gensini ve Syntax skorlamalarından faydalandık. Her iki skorlama sistemi koroner arter anatomisinin morfoloji ve stenoz ağırlığını gösterir. Ayrıca Syntax skoru bunun yanında kalsifikasyon düzeyini, damar tortiyozitesini, lezyonun bifurkasyon veya trifurkasyon olup olmadığını da değerlendirir. Syntax skoru %50 koroner arter darlığından başlarken Gensini skorlaması %25 koroner arter darlığından başlamaktadır (75-76).

2.6.1. Gensini Skorlaması

Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve aterosklerotik plak yükünün değerlendirilmesinde kullanılır. Skorlama sisteminde kulprit lezyon dışındaki lezyonlar da değerlendirildiğinden hastanın total aterosklerotik plak yükü hesaplanmış olur (77).

Bu sistemde lezyonlara anjiyografik darlık derecesine göre; %0-%25 arası stenoz için 1 puan, %26-%50 arası stenoz için 2 puan, %51-%75 arası stenoz için 4 puan, %76-%90 arası stenoz için 8 puan, %91-%99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir. Sonrasında, her bir ana koroner arter ve her bir segment için belirlenmiş olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Segment katsayıları ise: Sol ana koroner arter (LMCA) için ×5; sol ön inen arter (LAD) proksimali için ×2.5; sol ön inen arter orta segmenti için ×1.5, sirkümfleks arter (Cx) proksimali için ×1.5; sağ koroner arter (RCA), sol ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marjinal dallar için ×1; posterolateral dal ve diğer yan dallar için ×0,5 olarak kabul edilmiştir. Gensini skorunu oluşturmak için tüm damarlardaki darlıkların, darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılarak toplanır (78). Gensini skoru, darlık ve segment çarpanları şekil 2'de gösterilmiştir (79). Gensini skorlamasında 54 ve üstü yüksek, 24-54 arası orta, 24 altı düşük skor grubu olarak belirlenmektedir (80).



Şekil 2. Gensini skoru, darlık ve segment çarpanları

2.6.2. Syntax Skorlaması

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini belirleyen Syntax skoru anjiyografik olarak lezyon sayısını, fonksiyonel önemini, lezyonun yerleşim yerini ve karmaşıklığını değerlendirir (81). Syntax skoru, koroner damar anatomisine odaklanmıştır. Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacı ile planlanan "Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery" (Syntax) isimli çalışma için hazırlanmıştır. Syntax skorunun CABG ile olmasa da PKG ile tedavi edilen hastalarda, majör kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (82,83). Syntax skoru, ardışık ve interaktif arka arkaya bir dizi sorudan oluşan bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu algoritma on iki temel sorudan oluşmaktadır ve bu sistemde koroner arter ağacı 16 segmente bölünmüştür. Syntax skorlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam Syntax skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Syntax skorlamasında 32 ve üstü yüksek, 23-32 arası orta, 22 ve altı düşük skorlama olarak belirlenmiştir (84).

Tablo 9. Syntax Skorlama Algoritması

1. Baskın damar sistemi
2. Lezyonun numarası
3. Lezyon içeren segmentler (lezyon özellikleri)
4. Tam tıkanma (TT) - Etkilenen segment numarası - Süre (>3 ay ya da bilinmiyor) - Kör sonlanma - Köprüleşme - TT sonrası görülen ilk segment (antegrad ya da retrograd) - Yan dal olup olmadığı
5. Trifurkasyon - Hasta segment sayısı
6. Bifurkasyon - Tipi - Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma (<70 derece)
7. Aorto-osteal lezyon
8. Ciddi kıvrımlı damar yapısı
9. Uzunluk >20 mm
10. Ciddi kalsifikasyon
11. Trombüs varlığı
12. Yaygın hastalık/küçük damarlar - Etkilenen segment sayısı

2.7. OSMOLALİTE

Plazma osmolalitesi, 1 kg solüsyondaki osmotik aktivite gösteren partikül sayısını ifade eder. Denge durumunda hücre dışı (interstisyel ve intravasküler) ve hücre içi sıvı osmolalitesi eşittir. Hemen hemen tüm hücre membranları ve periferik kapillerler suya karşı geçirgendir ve kompartmanlar arasındaki su dağlımı solütlerin oluşturduğu osmotik basınç tarafından belirlenir. Su hareketi, eşitlik sağlanana kadar, osmotik basıncın düşük olan kompartmandan osmotik basıncın yüksek olan kompartmana doğru olmaktadır.

Plazmanın toplam osmolalitesi, her zaman etkin osmolaliteye (efektif osmolalite veya tonisite) eşit değildir. Hücre membranının öbür tarafına serbestçe geçemeyen solütler (örneğin sodyum, mannitol, glisin) hücre dışı kompartmanına sınırlı kalırlar ve yarattıkları osmotik fark (gradient) ile hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasında su kaymasına yol açarlar. Bunlar etkili solütlerdir ve etkin osmolaliteyi (tonisite) oluştururlar. Üre, etanol, metanol ve etilen glikol gibi solütler hücre membranını serbestçe geçebilmektedirler. Bunlar etkisiz solütlerdir, osmotik

basınç gradienti oluşturmadıklarından suyun yer değiştirmesine de neden olmazlar. Glukoz özgün bir solüttür. Fizyolojik plazma düzeylerinde aktif transport ile hücre içine girdiğinden etkin olmayan solüt olarak davranır. Buna karşın, hücre alımının bozulduğu durumlarda (örneğin insülin eksikliği), etkili bir solüt haline dönüşebilir. Plazma osmolalitesi 280-290 mOsm/kg H2O arasındadır ve Na ana belirleyicisidir. Daha sonra glikoz ve kan üre nitrojeni gelmektedir (85).

Plazma sodyum konsantrasyonundaki değişiklikler, yani hipo ve hipernatremi, toplam vücut sodyum miktarından bağımsız olarak, su dengesindeki değişiklikler tarafından belirlenir. Su metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu iki temel mekanizma antidiüretik hormon (arginin vazopressin) ile susama hissidir (86).

Antidiüretik hormon (ADH) hipotalamusta sentezlenen ve hipofizden salgılanan bir nanopeptittir. Böbrekte toplayıcı kanalların bazolateral membranında bulunan V2 reseptörlerine bağlanarak lüminal membranın su geçirgenliğini arttır (87).

ADH salınımı için hiperosmolalite ve hacim kaybı başlıca iki uyarıdır. Fizyolojik olarak gelişen yanıt, ADH'nin su tutucu etkisi ile plazma osmolalitesininin azalması ve hücre dışı hacmin normal düzeylere çıkması olmaktadır. Bunun tersi, su artışı ile plazma osmolaritesinin düşmesi, ADH salınımını baskılayarak, toplayıcı tübüluslardan su geri emilimin azalmasına, idrar osmolaritesinin azalmasına ve fazla olan suyun idrarla atılmasına neden olmaktadır (88).

Sodyum tuzları hücre dışı sıvının ana solütlerinden olduğu için, ADH salınımında osmotik açıdan esas belirleyici olan plazma sodyum konsantrasyonudur. Bu konsantrasyon bozukluklarına değinecek olursak;

Hiponatremi: Plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'den düşük olması olarak tanımlanır. Esas olarak bir su denge bozukluğudur ve hücre dışı sıvıda sodyuma göre su fazlalığını ifade eder. Neredeyse tüm hastalarda, hiponatremi yeterli olarak atılamayan su alımı (oral veya intravenöz) sonucunda gelişir (89). Ciddi böbrek yetersizliği söz konusu değilse, hiponatremiyi kolaylaştıran su atılım defekti hemen hemen her zaman ADH sekresyonunun baskılanamaması ile ilgilidir. Persistan ADH salınımı genellikle etkin dolaşım hacminde azalma, uygunsuz ADH sendromu (UADHS), kortizol eksikliği ve hipotiroidi durumlarından birine bağlıdır.

Hiponatremi sınıflamasıysa olgunun serum osmolalitesi, volüm durumu, serum sodyum düzeyi, klinik belirtiler veya etiyolojik nedenlere göre yapılması önerilmektedir (90).

1. **Hiponatremi gelişim süresine göre sınıflama:** Hiponatremi, 48 saatten daha kısa sürede meydana geldiği kesin ise akut, 48 saatten daha uzun sürede meydana gelmişse kronik hiponatremi olarak sınıflandırılır. Eğer hiponatreminin ne kadar sürede geliştiği bilinmiyorsa kronik hiponatremi olarak değerlendirilmelidir.
2. **Klinik belirtilere göre sınıflama:** Hiponatreminin biyokimyasal değerine bakılmaksızın hastanın klinik belirtilerine göre yapılan sınıflamadır. Sadece bulantı, konfüzyon, baş ağrısı varsa hafif hiponatremi; kusma, kardiyo-respiratuvar kollaps, derin somnolans, bayılma, Glaskow koma skalasının $\leq$ 8 olması ise derin hiponatremi olarak sınıflandırılır. Bu belirtilerin hiponatremi dışı nedenlerden kaynaklanmadığının da ispatlanması gerekmektedir.
3. **Plazma ozmolaritesine göre sınıflama:** Hiponatremi, ölçülen plazma ozmolaritesine göre izotonik, hipertonik (> 295 mOsm/kg) ve hipotonik (< 275 mOsm/kg) olarak sınıflandırılabilir.

İzotonik hiponatremi: Psödohiponatremi olarak da adlandırılan bu durum plazmanın su kısmında azalmaya bağlıdır. Sodyum iyonları plazma suyunda çözünmüş halde bulunduğundan, su dışındaki bölümde artış plazmanın litresi başına ölçülen sodyum düzeyinin düşük bulunmasına yol açar. Hiperproteinemi (multipl miyelom, paraproteinemiler) ve hiperlipidemi durumlarında ortaya çıkan psödohiponatreminin, plazma ozmolalitesi ve plazma suyunun litresi başına sodyum konsantrasyonu normal olduğundan klinik bir önemi yoktur (91).

Hipertonik hiponatremi: Ekstraselüler sıvıda sodyum dışındaki bir ozmotik solütün yüksek konsantrasyonda bulunmasına bağlıdır. Ortaya çıkan ozmotik gradient suyun hücre içinden hücre dışına kaymasına neden olur ve dilüsyonel hiponatremi gelişir. En sık nedeni hiperglisemidir (92). Plazma glukozunda her 100 mg/dL artış sodyum düzeyinde 1.6 mmol/L azalmaya yol açar. Bu nedenle,

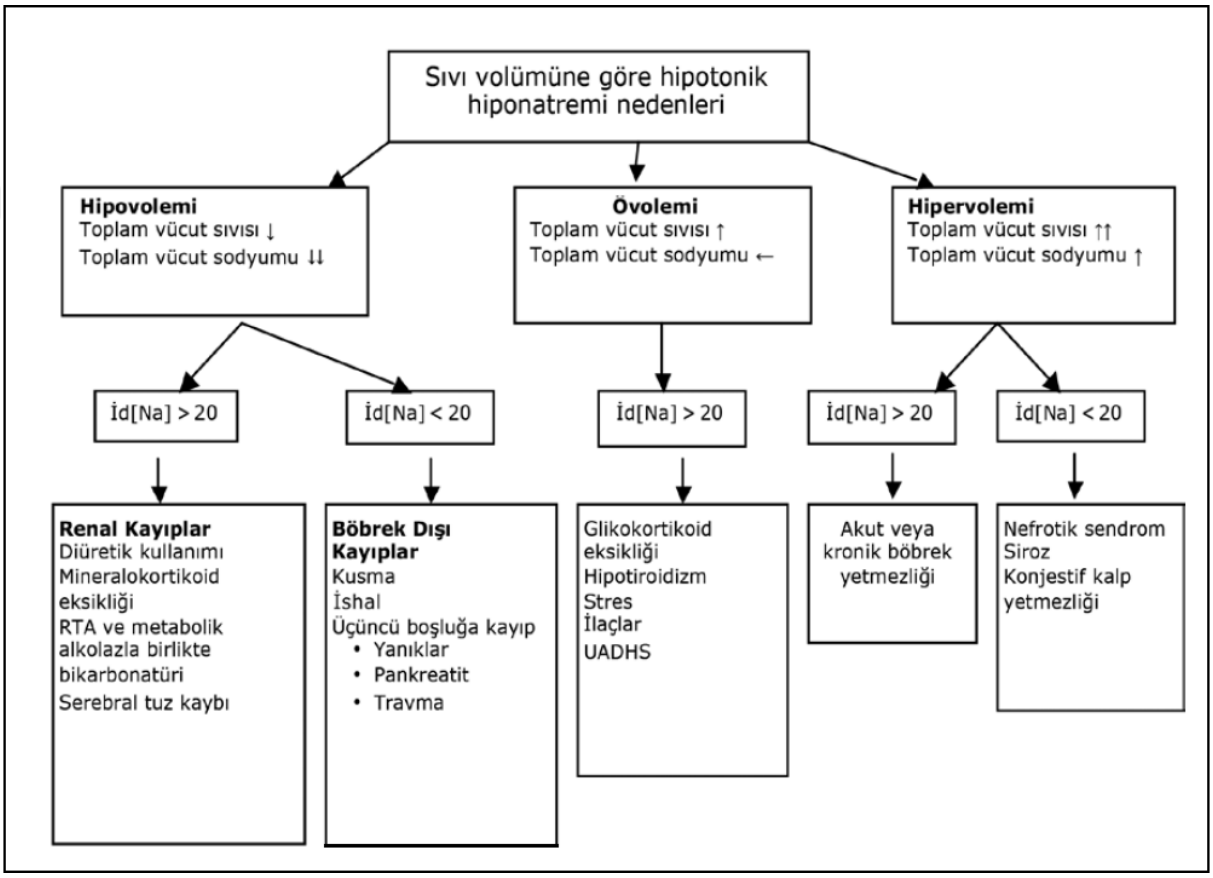
hiperglisemi durumunda etkin plazma sodyum konsantrasyonu [Na+ + 0.016 x (Glukoz – 100)] formülü kullanılarak düzeltilmelidir.

Hipotonik hiponatremi: Hiponatreminin en sık görülen tipidir. Hücre dışı sıvı volümüne göre üç ana gruba ayrılır (Şekil 3).

a) **Hipovolemik hipotonik hiponatremi:** Hem toplam vücut suyu hem de toplam vücut sodyumu azalmıştır, ancak sodyum kaybı su kaybından fazla olan durumdur. Diüretik uygulaması, sodyum kaybettiren nefropati, mineralokortikoid eksikliği, ozmotik diürez, bikarbonatüri (renal tübüler asidoz, şiddetli metabolik alkaloz) gibi renal kayıplar ile kusma, ishal, üçüncü boşluklara sıvı kayması (yanıklar, peritonit, pankreatit, rabdomiyoliz) gibi ekstrarenal kayıplar hipovolemik hiponatremiye yol açabilir. Renal veya ekstrarenal nedenlere bağlı su ve sodyum kaybının yol açtığı etkin dolaşan hacim azalması ile susama hissi ve ADH salınımı uyarılır. Bu şekilde su alımı artar ve dilüe idrar çıkarma kapasitesi bozulur, sonuçta elektrolitsiz su retansiyonu nedeniyle hiponatremi gelişir. Ayrıca, diüretikler veya kusma gibi nedenlere bağlı gelişen potasyum eksikliği transselüler iyon değişimine yol açar. Potasyumun hücre dışına, sodyumun hücre içine geçişi hiponatremiye katkıda bulunur. Özellikle tiyazidler olmak üzere diüretikler hipovolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Tiyazidlerin vazopressinin renal tübüler etkisini arttıran steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar, sülfonilüre bileşikleri, klorpropamid ve tolbultamid ile birlikte kullanılması hiponatremi gelişimini arttırabilir.

b) **Hipervolemik hipotonik hiponatremi:** Hem toplam vücut suyunda hem de toplam vücut sodyumunda artış vardır; ancak vücut suyundaki artış daha fazla olduğundan plazma sodyum konsantrasyonu dilüsyona bağlı olarak azalmıştır. Genellikle konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve nefrotik sendrom gibi ödematöz durumlarda görülür. Hiponatreminin derecesi altta yatan hastalığın şiddeti ile ilişkilidir, dolayısıyla önemli bir prognostik faktördür. Oligürik akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbreğin ekskresyon yeteneğini aşan miktarda su alımı hiponatremiye yol açabilir.

c) **Normovolemik hipotonik hiponatremi:** Toplam vücut sodyumu değişmemiş, ancak vücut suyu artmıştır; dolayısıyla dilüsyonel bir bozukluktur. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, glukokortikoid eksikliği, hipotiroidizm, ozmostat değişimi, ilaçlar, fiziksel ve emosyonel stres, akut hipoksi veya hiperkapni ve primer polidipsi en sık görülen nedenleridir.



Şekil 3. Hipotonik hiponatremi nedenleri

2.Hipernatremi

Hipernatremi, plazma sodyum düzeyinin 145 mmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Her zaman bir hiperozmolalite durumu söz konusudur. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %0,5-2'sinde görülür (93). Hipernatremi, hiponatremi gibi esas olarak bir su dengesi bozukluğudur. Net su kaybı, hipertonik sodyum kazancı veya su alım yetersizliğine bağlı olarak gelişebilir. Hipernatremiye normal fizyolojik yanıt susama hissi uyarılması ile su alımı ve artmış ADH salınımına yanıt olarak

maksimal olarak konsantre idrar çıkarılması ile su atılımının azaltılmasıdır. Hücre dışı sıvı volümüne göre üç ana gruba ayrılır (94).

1. **Hipovolemik hipernatremi:** Su kaybı sodyum kaybından daha fazla olan durumlardır. Aşırı terleme, yanık, ishal ve gastrointestinal fistüller gibi ekstrarenal kayıplar veya loop diüretikler, nonoligürik akut böbrek hasarı, akut böbrek hasarının poliürik dönemi, üriner obstrüksiyonun giderilmesi ve glukoz, mannitol veya üreye bağlı ozmotik diürez gibi hipotonik renal kayıplar neden olabilir (95).
2. **Hipervolemik hipernatremi:** Hem toplam vücut sodyumu hem de vücut suyu artmıştır, ancak sodyum artışı daha fazla olan durumlardır. Nadir görülen bir durumdur. Aşırı oral tuz alımı, hipertonik NaCl veya NaHCO3 infüzyonu veya uygunsuz bileşimde total parenteral nütrisyon neden olabilir (96).
3. **Normovolemik hiponatremi:** Net su kaybı ile seyreden durumlardır. Toplam vücut sodyumu değişmediğinden hastalar klinik olarak övolemik görülürler.
4. **Diabetes insipitus (Dİ):** ADH sekresyonundaki bozukluk (hipotalamik) veya renal tübülüsler düzeyinde ADH etkisine direnç (nefrojenik) sonucu gelişebilir. Hipotalamik diabetes insipitusun en sık nedeni travma, operasyon, granülomatoz hastalık, tümör, vasküler hastalık, cerrahi girişim sonucu gelişebilen nörohipofiz hasarıdır. Birçok olguda idyopatiktir, kalıtsal formları da bildirilmiştir (97).
5. **Ozmoreseptör fonksiyon bozukluğu:** ADH sekresyonu ve susamayı kontrol eden ozmoreseptörler anterior hipotalamusta bulunmaktadır. ‘’Adipsik diabetes insipidus’’ olarak bilinen patolojide, bu bölgenin lezyonları, hem ozmotik olarak uyarılan AVP sekresyonunun hem de susamanın birlikte bozulmasına yol açarak, hipernatremi ve hiperozmolal bir duruma neden olurlar (98). Granülomatoz hastalık, vasküler bozukluk (anterior kominikan serebral arter anevrizması), tümör ve spontan ya da cerrahi sonrası infarkt bu durumdan sorumlu olabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Populasyonu

Araştırmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniği ve acil servisine, Temmuz 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında herhangi bir şikayetle başvurmuş, yapılan tetkikler sonucunda koroner anjiyografi endikasyonu konulan 40-80 yaş arası gönüllü, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli, dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan 113 gönüllü (39K, 74E; yaş ort: 56,6±10,8 yıl) dahil edildi. Çalışma kesitsel vaka kontrol çalışması olup mevcut çalışma sürecindeki hasta seçimi rastgele yapıldı. Kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, bağ doku hastalığı olanlar, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, koroner arter bypass operasyonu geçirmiş olanlar, akut ST eleve MI ile gelenler, kalp ve karaciğer yetmezliği olan, malignite ile aktif enfeksiyonu olan, steroid kullanan, son 24 saat içinde alkol kullanım öyküsü olan, ateşi, akut kan kaybı olan, dehidratasyon bulguları gözlenen, hipertansiyon nedeni ile elektrolit düzeylerine etkisi olan antihipertansif kullananlar, kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışma dışı tutuldu.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 28/06/2019 tarih ve 1892 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlandı. Hastalar için yaş, cinsiyet, sigara içimi, HT, DM, BY, dislipidemi, koroner arter hastalığı aile öyküsü, kullanmakta olduğu ilaçlar ve ayrıntılı özgeçmişi içeren bir anket formu doldurduldu. Bütün olguların koroner anjiyografi öncesi sistemik muayenesi yapıldı. Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyonları, kalp hızı, kilogram cinsinden vücut ağırlıkları, metre cinsinden boyları, santimetre cinsinden mezura ile kalça ve bel çevresi ölçülerek kaydedildi. Bel çevresi umblikus hizasından, yanlarda subkostal bölgeden ayakta, kollar yana açıkken, kalça çevresi ise önde simfizis pubis, arkada gluteal bölgenin en çıkıntılı kısmından ölçüldü. Bütün hastalarda ölçümler çıplak ten üzerinden yapıldı. Kilo ölçümleri tüm hastalarda aynı tartıyla yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların, akşam yemeğini takiben bir gecelik (en az 8 saatlik) açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde hemogram, açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol (TK), HDL, LDL, TG,

sodyum, potasyum, kalsiyum düzeyleri ölçüldü. Plazma Osmolalitesi bu değerlerin sonucu ile;

Osmolalite (mOsm/kg) = (2xNa) + (Glukoz/18) + (BUN/2.8) formülü kullanılarak hesaplandı.

Koroner Anjiyografi

Tüm hastalara koroner anjiografi işlemi yapıldı. Koroner anjiyografi işlemi Siemens marka (Artis zee, Erlangen, Germany) koroner anjiyografi cihazıyla uygulandı. 6 french (F) ve 7F kateterler kullanılarak Judkins tekniği ile femoral yoldan yapılan selektif koroner anjiyografiler kantitatif değerlendirme sistemiyle değerlendirildi. Koroner anjiyografi değerlendirmesinde herhangi bir damarda veya onun yan dalında arteriyel lümenin %50 ve üzeri daralması kritik darlık olarak kabul edildi. Koroner anjiografi görüntüleri hastaların kliniğinden habersiz iki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerdeki daralmanın ciddiyetine iki işlemcinin ortak görüş birliği ile karar verildi. Koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı Syntax ve Gensini skorları ile hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen vakalar angiografide kritik KAH tespit edilenler (>%50 darlık), grup-1 ve normal koroner arter (<%10 darlık), grup-2 olarak iki gruba ayrıldı. Angiyografide %10-%50 arası darlık saptananlar çalışmaya alınmadı.

Gensini Skorlaması

Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve aterosklerotik plak yükünün değerlendirilmesinde kullanılır. Skorlama sisteminde kulprit lezyon dışındaki lezyonlar da değerlendirildiğinden hastanın total aterosklerotik plak yükü hesaplanmış olur (89).

Bu sistemde lezyonlara anjiyografik darlık derecesine göre; %0-%25 arası stenoz için 1 puan, %26-%50 arası stenoz için 2 puan, %51-%75 arası stenoz için 4 puan, %76-%90 arası stenoz için 8 puan, %91-%99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir. Sonrasında, her bir ana koroner arter ve her bir segment için belirlenmiş olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Segment katsayıları ise: sol ana koroner arter (LMCA) için ×5; sol ön inen arter (LAD) proksimali için ×2,5; sol ön inen arter orta segmenti için ×1,5, sirkümfleks arter (Cx)

proksimali için ×1,5; sağ koroner arter (RCA), ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marjinal dallar için ×1; posterolateral dal ve diğer yan dallar için ×0,5 olarak kabul edilmiştir. Gensini skorunu oluşturmak için tüm damarlardaki darlıkların, darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılarak toplanır (90).

Syntax Skorlaması

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini belirleyen Syntax skoru anjiyografik olarak lezyon sayısını, fonksiyonel önemini, lezyonun yerleşim yerini ve karmaşıklığını değerlendirir (93). Syntax skoru, koroner damar anatomisine odaklanmıştır. Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacı ile planlanan "SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery" (Syntax) isimli çalışma için hazırlanmıştır. Syntax skorunun CABG ile olmasa da PKG ile tedavi edilen hastalarda, major kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (94-95). Syntax skoru, ardışık ve interaktif arka arkaya bir dizi sorudan oluşan bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu algoritma on iki temel sorudan oluşmaktadır ve bu sistemde koroner arter ağacı 16 segmente bölünmüştür. Syntax skorlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam Syntax skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Syntax skorlamasında 32 ve üstü yüksek, 23-32 arası orta, 22 ve altı düşük skorlama olarak belirlenmiştir (96).

Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların antropometrik ölçümleri tablo 5'deki formüllerle hesaplandı (99).

Tablo 10. Vücut Antropometrik Ölçümleri

Ölçümler	Formüller
Bel çevresi	Arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arasındaki mesafenin tam ortası
Kalça çevresi	Önde simfizis pubis, arkada gluteusun en çıkıntılı kısmı
Beden kitle indeksi	Kilo (kg) / Boy^2 (m)
Bel-kalça oranı	BÇ (cm) / KÇ (cm)

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler medyan (maksimum-minimum değer), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız T testi ile, sağlamadığı zaman ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. Nicel değişkenlerde ikiden fazla bağımsız grup için varsayımların karşılandığı durumlarda tek yönlü ANOVA testi, karşılanmıyorsa Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ikili ilişkiler, varsayımlar sağlanıyorsa Pearson, karşılanmıyorsa Spearman Rho korelasyon testleri ile analiz edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. DEĞERLENDİRME

Araştırmaya, yaşları 40-80 arasında değişen 113 gönüllü (39K, 74E; yaş ort: 56,63 ± 10,8 yıl) dahil edildi. Koroner anjiyografisinde en az %50 darlık saptanan 71, normal olansa 42 kişi tespit edildi.

4.1.1. Gruplar Arası Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Gruplar, verilerin kıyaslanabilmesi amacıyla >%50 darlık tespit edilen (grup 1) ve normal koroner arter tespit edilen (grup 2) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Çalışmamızda, grup 1' in yaş ortalaması 58,45 ± 10,89, grup 2' nin yaş ortalaması 53,57 ± 10,11'dir. Gruplar arasındaki bu yaş farkı istatiksel olarak anlamlıydı (p = 0,02). Grup 1'de 16K, 55E; grup 2'de 23K, 19E katılımcı bulunmaktaydı. Gruplar arası cinsiyet dağılımları açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p = 0,003). Grup 1'de 41 sigara içen, 30 içmeyen kişi vardı; grup 2'de 13 içen, 29 içmeyen kişi vardı ve istatiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p = 0,004). Grup 1'de MS olan 36 kişi, MS olmayansa 35 kişi saptandı. Grup 2'de MS olan 19kişi, MS olmayan 23 kişi saptandı. Gruplar arası metabolik sendroma sahip kişiler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p = 0,57). Grup 1'de VKİ ort. 28,0 ± 5,5, grup 2'de 30,0 ± 5,45 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p = 0,067). Grup 1'de Bel/Kalça Oranı ort. 0,94 ± 0,051, grup 2'de 0,90 ± 0,076 olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p = 0,001). Grup 1'de kalp hızı ort. 94,7 ± 13,6, grup 2'de 86,7 ± 23,5 olup istatiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,024). HL, KAH, Aile Öyküsü, Sistolik ve Diastolik kan basınçları açısından istatiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla p = 0,43, p = 0,084, p = 0,54, p = 0,71, p = 0,61, p = 0,39). Bireyler öncelikle demografik özellikler bakımından karşılaştırıldı (Tablo 10).

Tablo 11. Grup 1 ve 2' nin demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n = 71)	Grup 2 (n = 42)	p
Cinsiyet Kadın Erkek	 16 (22,5) 55 (75,5)	 23 (54,7) 19 (45,3)	**0,003**
Yaş (yıl)	58,4 ± 10,8	53,5 ± 10,1	**0,02**
HL (n) Yok Var	 51 (71,8) 20 (28,2)	 33 (78,6) 9 (21,4)	0,43
KAH (n) Yok Var	 66 (93) 5 (7)	 41 (97,6) 1 (2,4)	0,084
Sigara (n) Yok Var	 30 (42,3) 41 (57,7)	 29 (69,1) 13 (30,9)	**0,004**
Aile Öyküsü Yok Var	 43 (60,6) 28 (39,4)	 23 (54,8) 19 (45,2)	0,54
MS (n, %) Yok Var	 35 (60.3) 36 (65.5)	 23 (39.7) 19 (34.5)	0,57
VKİ (kg/m^2)	71 (100) 28,02 ± 5,50	42 (100) 30,0 ± 5,45	0,067
Bel/Kalça Oranı	 0,94 ± 0,051	 0,90 ± 0,076	**0,001**
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135,0 ± 20,7	137,0 ± 19,2	0,61
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80,2 ± 10,7	82,3 ± 15,6	0,39
Kalp Hızı	94,7 ± 13,6	86,7 ± 23,5	**0,024**

(p< 0,05 istatistiksel anlamlı) HL: hiperlipidemi , MS: metabolik sendrom

4.1.2. Gruplar Arası Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2'nin laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Ort. Glukoz değerleri grup-1'de grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (106,52 ± 22,61 mg/dl'ye karşın, 97,23 ± 15,93 mg/dl; p = 0,02) (Şekil 5,6). Ort. Üre değerleri grup 1 ve 2 arasında benzerdi (34,84 ± 14,17 mg/dl'ye karşın, 33,54 ± 10,78 mg/dl; p = 0,60) (Şekil 8). Ort. BUN değerleri grup 1 ve 2 arasında benzerdi (16,22 ± 6,62 mg/dl'ye karşın, 18,70 ± 20,43 mg/dl; p = 0,34) (Şekil 7). Ort. Kreatinin değerleri grup-1'de grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (0,78 ± 0,22 mg/dl'ye karşın, 0,68 ± 0,14 mg/dl; p = 0,01). Ort. Total Kolesterol grup-1'de grup-2'ye göre anlamlı olarak

yüksekti (208,23 ± 65,07 mg/dl'ye karşın, 181,62 ± 42,77 mg/dl; p = 0,02). Ort. TG değerleri grup-1'de grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksekti (162,12 ± 87,14 mg/dl'ye karşın, 124,69 ± 71,47 mg/dl; p = 0,02). Ort. HDL değerleri grup 1 ve 2 arasında benzerdi (43,73 ± 10,35 mg/dl'ye karşın, 43,61 ± 10,66 mg/dl, p = 0,95). Ort. LDL değerleri grup 1 ve 2 arasında benzerdi (131,12 ± 51,67 mg/dl'ye karşın, 120,19 ± 56,78 mg/dl, p = 0,95). Ort. Na değerleri grup-2'de grup-1'e göre anlamlı olarak yüksekti (138,87 ± 2,34 mg/dl'ye karşın, 139,92 ± 1,73 mg/dl, p = 0,01) (Şekil 9). Ort. K değerleri grup 1 ve 2 arasında benzerdi (4,26 ± 0,45 mg/dl'ye karşın, 4,19 ± 0,47 mg/dl; p = 0,42).

Tablo 12. Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

	Grup 1 (n = 71)	Grup 2 (n = 42)	P
AKŞ (mg/dl)	106,5 ± 22,6	97,23 ± 15,93	**0,02**
ÜRE (mg/dl)	34,8 ± 14,1	33,54 ± 10,78	0,60
KÜA (mg/dl)	16,2 ± 6,6	18,70 ± 20,43	0,34
KREATİNİN (mg/dl)	0,78 ± 0,22	0,68 ± 0,14	**0,01**
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	208,2 ± 65,0	181,6 ± 42,7	**0,02**
TG (mg/dl)	162,1 ± 87,1	124,6 ± 71,4	**0,02**
HDL (mg/dl)	43,7 ± 10,3	43,6 ± 10,6	0,95
LDL (mg/dl)	131,1 ± 51,6	120,1 ± 56,7	0,95
NA (mEq/L)	138,8 ± 2,3	139,9 ± 1,7	**0,01**
K (mEq/L)	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,4	0,42

(p< 0,05 istatistiksel anlamlı) AKŞ: açlık kan şekeri KÜA: kan üre azotu

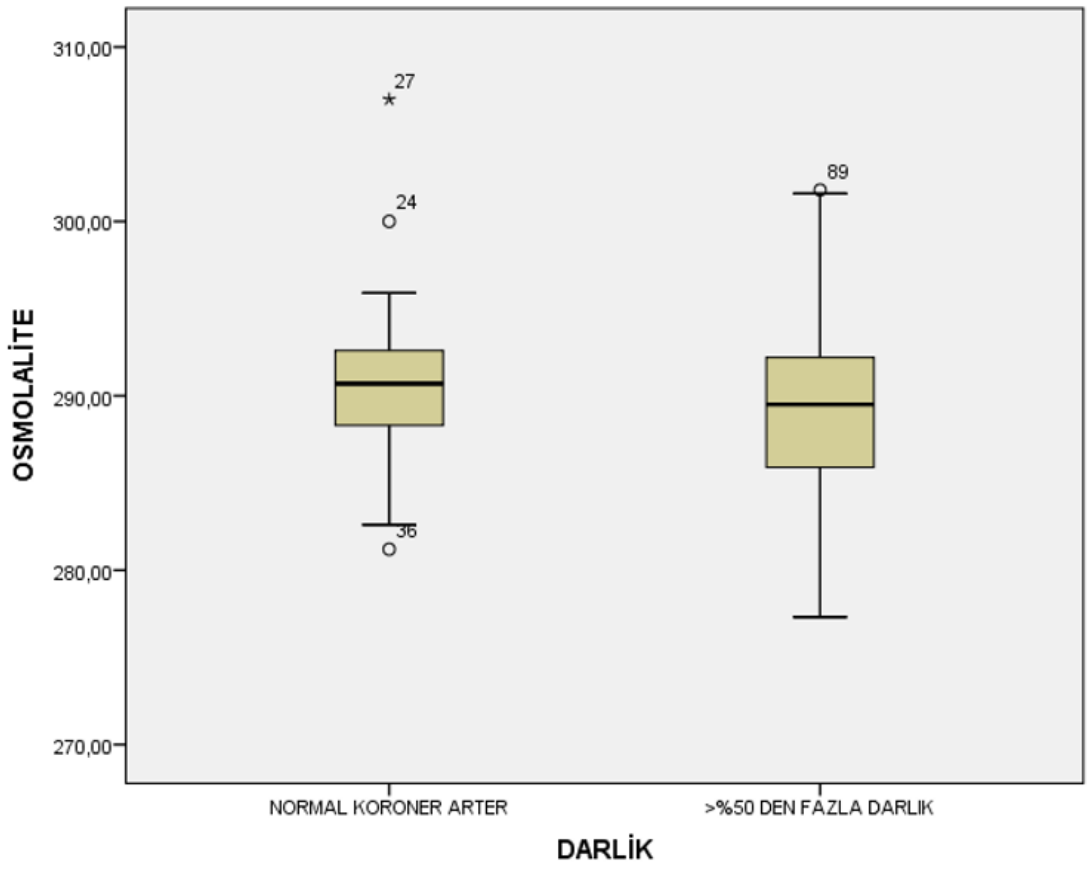
4.1.3. Gruplar Arası Osmolaite Değerlerinin Karşılaştırılması

Hesaplanan Ort. Osmolalite değerleri grup 1 ve 2 arasında benzerdi (289,52 ± 5,21 mg/dl'ye karşın, 290,77 ± 4,31 mg/dl; p = 0,19) (Tablo 12, Şekil 4).

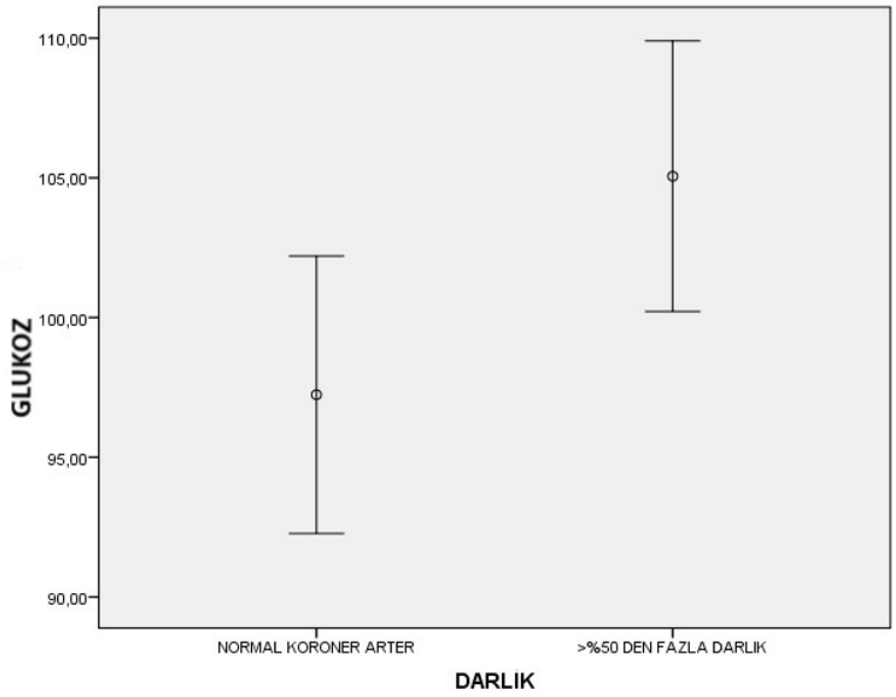
Tablo 13. Gruplar Arası Osmolaite Değerlerinin Karşılaştırılması

	>%50 darlık tespite edilenler	Normal Koroner Arter	p
OSMOLALİTE (mOsm/kg)	289,52 ± 5,21	290,77 ± 4,31	0,19

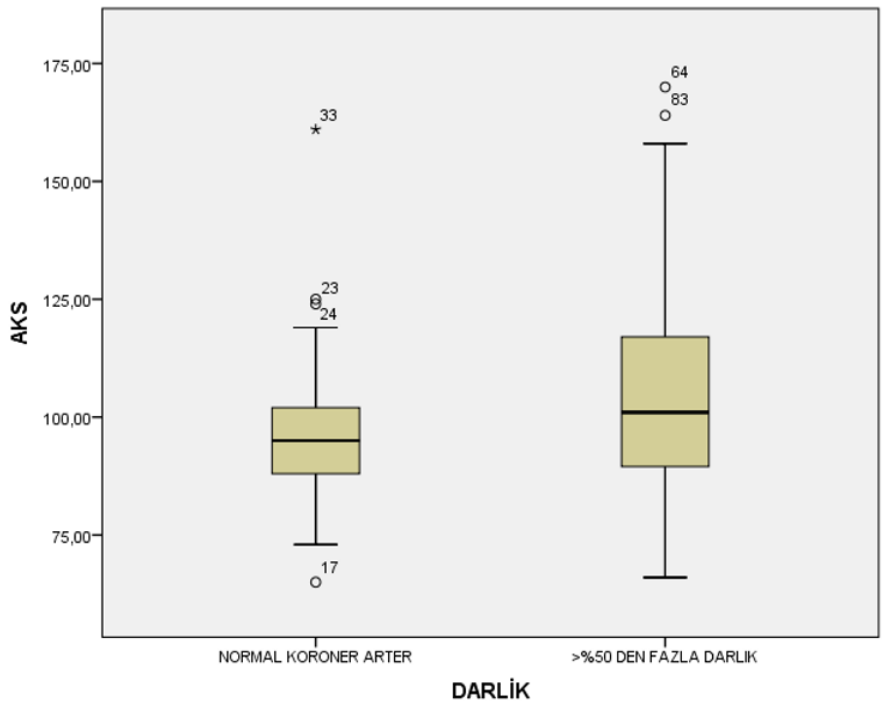
(p < 0.05 istatistiksel anlamlı)



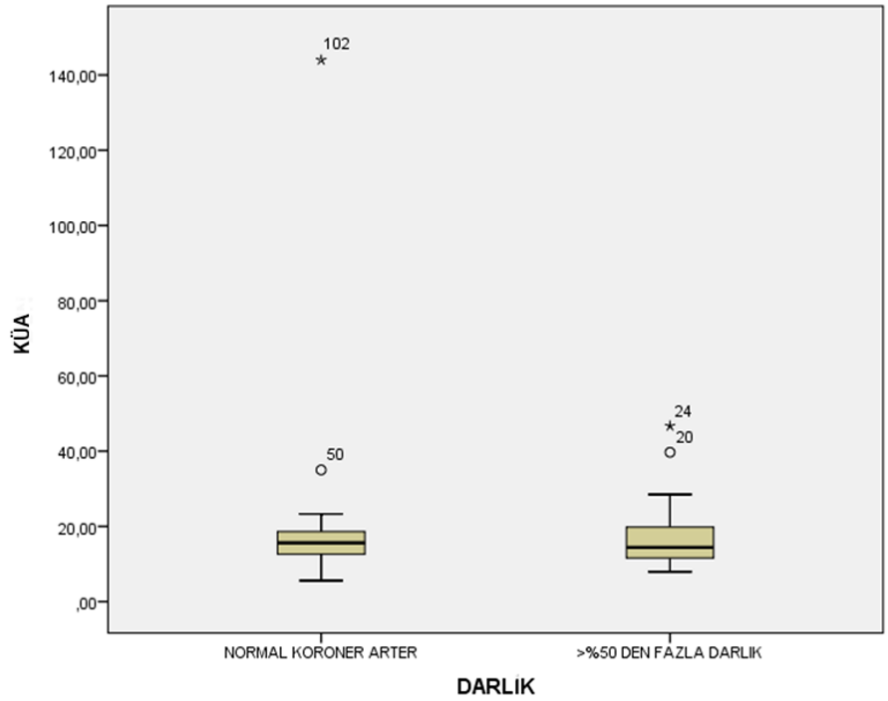
Şekil 4. Gruplar Arası Osmolaite Değerlerinin Karşılaştırılması



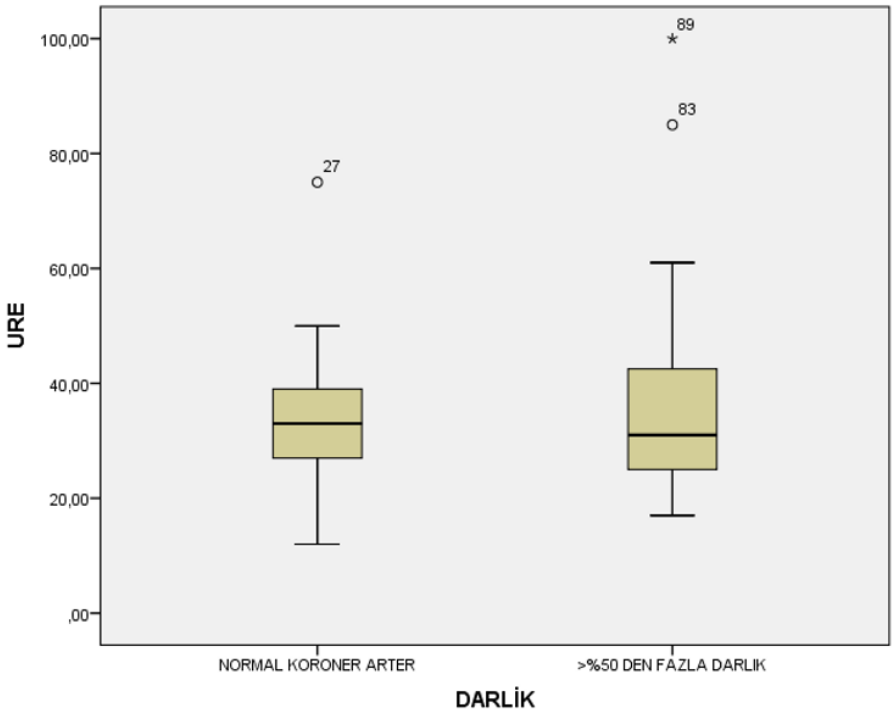
Şekil 5. Gruplar Arası Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması



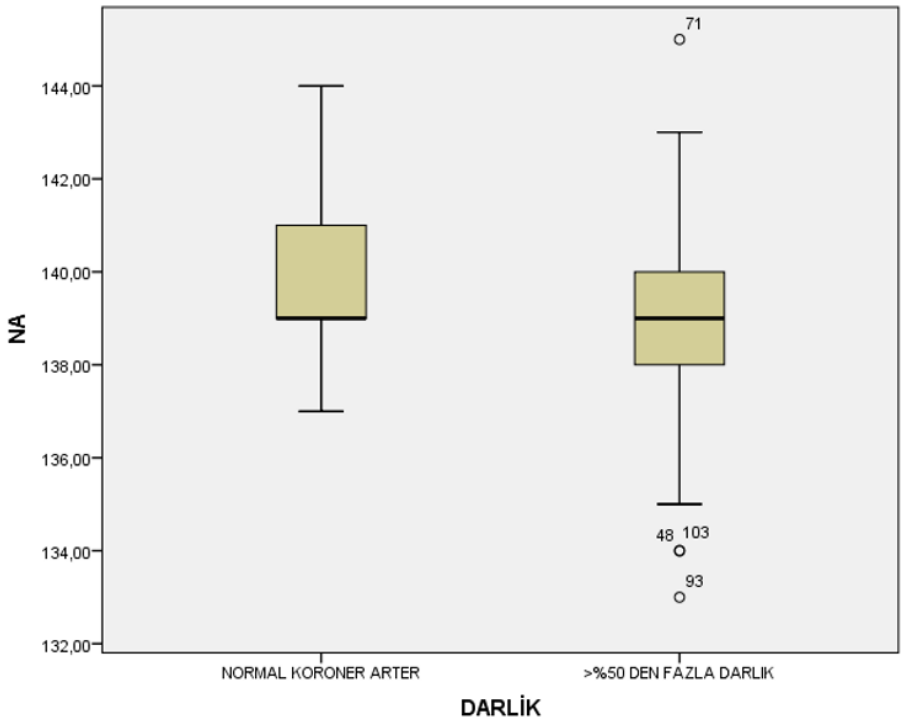
Şekil 6. Gruplar Arası AKŞ Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 7. Gruplar Arası KÜA Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 8. Gruplar Arası ÜRE Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 9. Gruplar Arası Sodyum Değerlerinin Karşılaştırılması

4.1.4. Gruplar arası Osmolalite Bulgularının, Gensini ve Syntax Skoru ile Karşılaştırılması

Gensini skoru Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlıdır (38,73 ± 23,9, p = 0,04).

Syntax skoru Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı değildir (13,82 ± 6,6, p = 0,24)

Tablo 14. Gruplar arası Osmolalite Bulgularının, Gensini ve Syntax Skoru ile Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
Osmolalite (mOsm/kg)	289,52 ± 5,21	290,77 ± 4,31	0,19
Gensini skoru	38,73 ± 23,9	0	**0,04**
Syntax skoru	13,82 ± 6,6	0	0,24

(p <0.05 istatistiksel anlamlı)

4.1.5. Grup 1'de Kan Osmolalitesi ve Yaş ile Gensini ve Syntax Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi

Yaş, gensini ve syntax skorları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmazken osmolalitenin gensini ile anlamlı artış gösterdiği ve zayıf korelasyon oluşturduğu, syntax ile ise anlamlı bir artış oluşturmazken zayıf bir korelasyonu bulunduğu gözlendi.

Tablo 15. Grup 1'de Kan Osmolalitesi ve Yaş ile Gensini ve Syntax Skoru Arasındaki Korelasyon Analizi

	Yaş	Osmolalite	Gensini	Syntax
Yaş				
r	1	0,17	0,05	0,016
p		0,06	0,67	0,89
N	113	113	71	71
Osmolalite				
r	0,17	1	**-0,24**	**-0,14**
p	0,06		**0,04**	0,24
N	113	113	71	71
Gensini				
r	0,05	**-0,24**	1	0,57
p	0,67	**0,04**		0
N	71	71	71	71
Syntax				
r	0,016	**-0,14**	0,57	1
p	0,89	0,24	0	
N	71	71	71	71

($p<0.05$ istatistiksel anlamlı)

5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler olayların çoğunun, hastalığın varlığının önceden teşhis edilmemiş bireylerde görüldüğü bildirilmiştir (100). Bu yüzden kardiyovasküler hastalıklarda erken tanı ve bireylere yönelik koruyucu yaklaşımlar, bu hastalıklarla mücadelede büyük önem oluşturmaktadır.

Ateroskleroz patogenezinin temelinde vasküler hasara verilen yanıt olduğu görüşü yatmaktadır. Vasküler endotel, farklı risk faktörlerinin etkilediği kan akış anormalliklerinden etkilenir. Kan akışının viskoelasatik yapısı bu süreçte önemli bir role sahiptir ki bu da kanın korpusküler ve biyokimyasal bileşenlerine bağlıdır (1,2). Daha önceki bazı çalışmalarda plazma viskozitesi, hematokrit ve hemoglobin seviyesi gibi hematolojik parametrelerin KVH insidansıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7). KVH için birçok risk faktörü belirlenmiş, fakat hepsi her duruma uymamaktadırlar, buradan yola çıkarak çalışmamız, serum osmolalitesinin KAH açısından bir risk belirteci olarak kullanımını araştırmak için gerçekleştirildi.

Pratik olarak kolayca hesaplanabilen ve maliyet etkin olan serum osmolalitesi ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkinin gösterilmesi birincil kardiyovasküler korunmada daha riskli hastaların öngörülmesine katkı sağlayabilir.

Plazma ozmolalitesinin ana belirleyicisi sodyumdur. Daha sonra glikoz ve kan üre nitrojeni gelmektedir (85). Diyabet ve böbrek yetmezliğini dışladığımız çalışmamızda koroner angiografide > %50 ve üzerinde darlığı bulunan grupla normal koroner arter tespit edilen grubun hesaplanan osmolaliteleri normal aralıkta çıkmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0,19$).

Buna rağmen çalışmamızda ciddi darlık saptanan gruptaki AKŞ değeri istatistiksel olarak diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p = 0,02$). Bu durumun stres hiperglisemi ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. BUN değerleri ise normal saptanmış ve gruplar arasındaysa anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Na değerleri ise her iki grubun da normal aralıkta saptanmış ancak, KAH saptanan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0,01$). Sodyum

değerinin kademeli ters yönde gerilemesi ise yine stres hiperglisemiye atfedilebilir çünkü glikozun her 100mg/dl değerindeki artış sodyum değerinde yaklaşık 1.6 mEq/dl lik bir düşüşe sebep olmaktadır (92). Hasta popülasyonundan dışlamadığımız bir diğer hastalık olan hipotiroidi de dilüsyonel hiponatremiye sebebiyet vermiş olabilir, ayrıca bu duruma ilk gruptaki hastaların anlamlı olarak daha yüksek saptanan total kolesterol, LDL ve TG değerleri ile psödohiponatremi katkıda bulunmuş olabilir. TEMD-2019 diabetes mellitus kılavuzlarında da belirtildiği gibi, tip 2 diyabette görülen aterojenik lipid profili, diyabetin ortaya çıkmasından (tanıdan) yıllar önce başlamıştır. Kötü glisemik kontrol lipid profilinin daha da bozulmasına neden olmaktadır (101). Bununla birlikte, çalışmamızda hasta gruplarının Na değerine etki edebilecek ciddi komorbiteleri bulunmamaktaydı.

Wahab ve arkadaşlarının yaptığı AMI ile başvuran, diyabetik olup olmadıklarına bakılmaksızın 1664 hastayı dahil ettikleri 1 yıllık bir çalışmada, başvuru anında ki hipergliseminin mortaliteyi öngörmede özellikle yüksek riskli hasta gruplarında kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar öncelikle daha önce diyabet tanısı alan ve almayanlar olmak üzere 2'ye, daha sonra bunlar da kendi içinde kan şekerinin 198 mg/dl'den yüksek olup olmamasına göre de tekrar 2'ye ayrılmış ve toplam 4 çeyrek grup oluşturulmuştur. Diyabet tanısı olup kan şekeri yüksek seyreden hasta grubunda kötü klinik sonuçlar saptanmış, ancak diyabet tanısı bulunmayıp kan şekeri yüksek seyredenlerde klinik sonuçlar daha kötü ve 2 kat daha yüksek risk saptanmıştır. Yine bu hiperglisemi saptanan 2 grubun 1 yıl sonundaki kalp yetmezliği, hastanede kalış süresi ve mortalite gibi klinik sonuçları hiperglisemi olmayanlara göre nispeten daha kötü bulunmuştur. Hipergliseminin sebebinin henüz teşhis edilememiş diyabet, bozulmuş glikoz toleransı olabileceği gibi stres hiperglisemi de olabileceği öne sürülmüştür (102). Bazı çalışmalarda stres hipergliseminin geniş kardiyak hasara yol açtığı gösterilmiştir (103).

Stres hiperglisemi, artan serum katekolamin ve kortizol seviyelerinin, ayrıca azalan insülin duyarlılığıyla artan potansiyel-zararlı serbest yağ asidi turnoverının metabolik bir yansıması olabilir (104). Ayrıca hiperglisemi, osmotik diürezi artırarak sirkülasyon hacminde azalmaya yol açar bu da Frank-Starlin yasasına göre end-diastolik ve stroke volümde azalmayla sonuçlanır (105,106).

Capes ve arkadaşlarının yaptığı, 14 makale ve 15 klinik çalışmanın incelendiği bir meta-analizde AMI ile başvuran, diyabet tanısı olmayan ve başvuru anında stres hiperglisemi saptanan hastaları, hastane içi mortalite, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok açısından yüksek riskli bulmuştur (107).

Foo ve arkadaşları yaptıkları 2127 kişilik AKS ile başvuran hastalarla yaptıkları bir çalışmada, başvuru anındaki hipergliseminin, bir eşik değer olmadan, hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar açısından öngörücülüğünü araştırmış, özellikle sol ventrikül yetmezliği ve kardiyak ölüm açısından anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (108).

Hipergliseminin sebep olduğu hiperosmolalitenin hayatta kalan AKS'li hastalarda, özellikle diyabetik olmayanlarda zararlı etkileri olduğu başka bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (109,110).

Aynı şekilde, osmolaliteye önemli katkısı olan BUN değerlerinin de yüksekliğinin, Kirtane ve arkadaşları tarafından yapılan, AKS ile başvuran, 9,420 kişilik bir çalışmada normal ve orta düzeyde azalmış GFR'li hastalarda ilerleyen 1-6 ay arası dönemde BUN'un; serum kreatinin, kreatinin klirensi ve eGFR'den bağımsız bir mortalite belirteci olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Mortalite tayininde Killip sınıflamasının kullanıldığı bu çalışmada BUN seviyelerinin arttıkça sınıflama evresinin de yükseldiği görülmüştür (111). Üre proksimal tübülde pasif difüzyonla emilirken, distal tübülden emilimi daha çok suyun emilimiyle alakalıdır, bu da Anjiyotensin-2 tarafından düzenlenen ADH kontrolünde gerçekleşir (112,113). AKS esnasında azalan kardiyak output ve nöro-humoral değişikler sonucunda oluşan renal hipoperfüzyon, BUN artışının sebebi olarak gösterilebilir ve kreatinin ile eGFR'ye göre daha değerlidir.

KVH içinde önemli yeri olan bir diğer hastalık grubu olan inme ile ilgili Bhalla ve arkadaşlarının yaptığı, inme geçiren 167 kişilik, hiperosmolalitenin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek serum osmolalite seviyelerinin (>296 mOsm/kg) akut faz inmede; yaş, cinsiyet, inmenin derecesi, subtipi, inme öncesi Barthel İndexinden bağımsız mortalite oranlarıyla önemli ölçüde ilişkili

bulunmuştur. Bu araştırmaya göre hastalar 3 gruba ayrılarak, inme sonrası farklı şekillerde (iv, oral, iv başlanıp oral devam edilen) hidrate edilmişler ve bu sırada 1, 3, 7. günlerde ve 3 ay sonra osmolaliteleri hesaplanmıştır. Buna göre takiplerde ölen hastaların hayatta kalanlara göre hesaplanan tüm osmolalite değerleri önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır. Oral ve iv hidrasyon yapılan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Serum osmolalitesi; hiperglisemik hastalarda, normoglisemik olanlara göre önemli ölçüde yüksek, Na, BUN ve yaş ile de önemli ölçüde ilişkili çıkmıştır (114).

Funk ve arkadaşlarının yaptığı 151.486 kişinin dahil edildiği 10 yıllık bir çalışmada yoğun bakıma alınan hastalarda, yatış sırasında tespit edilen hem disnatreminin altta yatan hastalıklardan bağımsız olarak kötü prognoz göstergesi olabileceğini bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre hastalar, hiponatremi ve hipernatremi saptananlara göre ikiye ayrılmış, Hiponatremi; sınırda ($130 < Na < 135$ mmol/L), hafif ($125 < Na < 130$ mmol/L) ve ciddi (<125 mmol/L). Hipernatremi de yine sınırda ($145 < Na < 150$ mmol/L), hafif($150 < Na < 155$ mmol/L), ve ciddi (> 155 mmol/L) olarak kategorize edilmiştir. Normal serum sodyumu ($135 < Na < 145$ mmol/L) referans alınmıştır. Hastalarda sırasıyla sınırda, hafif ve ciddi olarak (%13,8, %2,7, ve 1,2%) hiponatremi, (%5,1, %1,2, ve %0,6) hipernatremi saptanmış. Yoğun bakım mortalite ölçeği olarak SAPS-II skorlama sistemi kullanılmış ve mortalite %12 bulunmuş, mortalitenin disnatreminin ciddiyetiyle artış gösterdiği saptanmıştır. Hiponatremi için en sık sebep, kalp ve karaciğer gibi, kronik organ yetmezlikleri, diüretik kullanımı, uygusuz ADH sendromu iken, hipernatremi için iatrojenik, nörolojik bozukluk ve yetersiz sıvı alımı, kafa travması ve operasyonu, diabetes insipitus'dur, ancak bu çalışmada disnatreminin, altta yatan bu hastalıklardan bağımsız olarak da kötü klinik sonuçlara ve mortalitede artışa sebep olduğu bulunmuştur (115).

Chmielewski ve arkadaşlarının adölesanlarda yaptığı 5.083 kişilik, 3 yıllık bir çalışmada hipernatremi ve hiperosmolalitenin, arteriyel tansiyon ve eGFR azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (116).

Rohla ve arkadaşlarının yaptığı 985 kişilik AKS nedeni ile koroner anjiyografi yapılan bir çalışmada serum osmolalite düzeyleri, kısa dönemde

mortaliteyi göstermesi açısından anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar başvuru anındaki serum osmolalite düzeylerine göre 4 gruba ayrılmış (Q1, Q2, Q3, Q4) ve başvuru zamanı, 30 gün ve 1 yıl sonra olmak üzere Cox proportional-hazards modeli kullanılarak mortalite oranları kıyaslanmıştır. Buna göre osmolalitesi en yüksek olan grupta (Q4) başvuru zamanındaki mortalite oranı, diğer gruplara göre daha yüksekken, kritik hastalar dışlandığında 30 gün ve 1 yıllık takiplerinde gruplar arası anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemlemişlerdir (117).

Tatlisu ve arkadaşları STEMI ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 3748 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada hiperosmolalitenin hastanede kalış süresi ve uzun dönemde mortaliteyi belirleme açısından bağımsız bir gösterge olabileceğini bulmuşlardır. Bu çalışmada hastalar hastaneye başvuru anındaki osmolalite değerlerine göre, en düşükten en yükseğe doğru 4 çeyreğe (Q1, Q2, Q3, Q4) ayrılmış, en yüksek osmolaliteye sahip olan çeyreğin (Q4) hastanede kalış süresi boyunca daha çok kardiyojenik şok, akut solunum yetmezliği, ventriküler aritmi, stent trombozu, mükerrer MI, revaskülarizasyon ve mortalite hızına (%95) sahip olduğu gözlenmiştir. Yine bu hastaların 22 ± 10 aylık takiplerinde, Q4'ün stent trombozu, mükerrer MI, revaskülarizasyon, mortalite oranlarının (%95) daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. 3 yıllık genel sağkalımlarının Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandığı gruplarda sırasıyla (%97,3), (%95,8), (%94,5) ve (%86,6) olarak saptanmış, en düşük sağ kalımın Q4'te olduğu görülmüştür. Daha sonra yine bu yöntemle Q4'ün 3 yıllık genel sağkalımda osmolalite, AKŞ, BUN, Na değerlerine bakılmış ve sırasıyla (%86,6), (%90,0), (%90,1) ve (%95,6) saptanmış. Böylece osmolalite, AKŞ ve BUN 3 yıllık sağkalımla önemli ölçüde ilişkiliyken, Na değerinin önemli olmadığı görülmüştür (118).

Kaya ve arkadaşlarının yaptığı 509 kişinin katıldığı 6 yıllık bir çalışmada plasma osmolalitesinin, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği hastalarında mortalite tayinindeki başarısına bakmışlar ve hipoosmolalitenin EF, BNP ve fonsiyonel kapasiteden bağımsız olarak kullanılabilecek bir gösterge olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada hastalar, >18 yaş, EF <%35, BNP >35 pg/mL olarak seçilmiş ve osmolalite değerlerine göre dört çeyreğe ayrılmışlardır. Cox proportional-hazard modeli ve Kaplan-Meier eğrilerinin kullanılarak bakıldığı prognoz ve mortalite tayininde en düşük osmolaliteye sahip olan grup Q1 en kötü

prognoz ve en yüksek mortaliteye sahip olarak bulunmuştur (119).

Rasouli ve arkadaşlarının yaptığı 315 kişilik bir çalışmadaysa yine KAH'ın şiddetiyle serum osmololitesinin özellikle glikoz ve BUN ile anlamlı bir ilişki gösterdiği ancak korelasyonun diyabet hastalarında azaldığını gözlemlemişlerdir (120). Koroner oklüzyonun şiddetini ana lezyonların sayısı ve derecesine göre şu şekilde skorlamışlar; normal- stenoza ait bulgu yok (<%10) , hafif- bir veya iki damarda (<%50) darlık, orta- bir veya iki damarda en az birinde (≥%70) darlık, ciddi- üç veya daha fazla damarda en az iki tanesinde (≥%70) darlık. Hafif derecede darlıkları çalışmaya dahil etmemişlerdir.

Biz ise çalışmamızda KAH yaygınlığını araştırmak için Gensini skorunu, ciddiyetini hesaplamak için ise Syntax skorlama sistemlerini kullandık. Aynı şekilde, stenoza ait bulgu yok (<%10) kontrol grubumuzu oluştururken, (≥%50) darlık saptananlar hasta grubumuzu oluşturdu. (%10-%50) arası darlıkları çalışmamıza dahil etmedik. Buna göre osmolalitenin, gensini ile anlamlı artış gösterdiği ve zayıf korelasyon oluşturduğu (p=0,04, r=-0,24), syntax ile ise anlamlı bir artış oluşturmazken zayıf bir korelasyonu bulunduğu gözledik (p=0,24, r=-0,14). Yaşla birlikte korelasyonlarına baktığımızdaysa anlamlı bir korelasyon saptamadık.

Zhao T ve arkadaşları AKŞ'nin koroner arter hastalığı ciddiyetini belirlemedeki prediktif değerini saptamaya çalıştıkları, 64 kişilik koroner angiografi yapılan bir çalışmada AKŞ'nin non-diyabetik hastalarda da Gensini skoru ile pozitif korele olduğunu saptamışlar, ancak Syntax skoruyla böyle bir korelasyon saptamamışlar (121). Bu yönüyle bizim çalışmamızla benzerdir. Bunun bir sebebi Syntax skoru %50 koroner arter darlığından başlarken, Gensini skorlaması %25 koroner arter darlığından başlaması olabilir, bu nedenle Gensini skorlaması erken dönem aterosklerozun saptanmasında daha duyarlı bir skorlama sistemidir.

Farhan ve arkadaşlarının yaptığı 1957 kişilik Koroner angiyografi yapılan hastalarda, sonrasında akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişmesi, kısa ve uzun dönem mortalite tayininde serum osmolalitesinin öngörücülüğü üzerine yaptıkları bir çalışmada, hiperosmolalite ABY gelişimi ve uzun dönem mortaliteyi göstermesi açısından anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada, hastalar aniografi öncesinde hesaplanan osmolalite eğerlerine göre düşükten yükseğe olmak üzere dört çeyreğe

ayrılmıştır (Q1, Q2, Q3, Q4). En yüksek osmolalite değerine sahip grubun (Q4) halihazırda KVH açısından da en yüksek riskli grubu oluşturmakta olduğu görülmüştür. Yapılan korelasyon analizlerinde de Q4, ABY gelişimi ile korele bulunmuştur. Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak, 30 gün ve 1 yıl sonra yapılan mortalite değerlendirmesindeyse, 30 gün sonra yapılan oranlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, 1 yıl sonraki oranlarda Q4'te mortalite diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada gruplar arası Syntax skorlamasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (122).

Demirci H.'nin yaptığı bir çalışmada 238 kişinin dahil olduğu, metabolik sendromlu hastalarda serum osmolalitesi yüksek bulunmuştur (123). Yine bu çalışmada da kullanılan NCEP-ATP III uzlaşı kriterleri tanımlama için kullanılan en sık kriterlerdir. Buna göre; bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabet, artmış kan basıncı ya da hipertansiyon, abdominal obezite ve TG yüksekliği, HDL düşüklüğü kriterleri olan sistemik bir hastalıktır. Bu 5 kriterden en az 3'ünün varlığında metabolik sendromdan söz edebiliriz (58).

Bizim çalışmamızda bu kriterleri sağlayıp metabolik sendrom tanısı alan toplam 55 kişi bulunmaktaydı. Bunlardan 36 kişide angiografide >%50 ve üzerinde darlık saptandı. Metabolik sendrom kriterlerini karşılamayansa 58 kişi bulunmaktaydı. Bunlardan 35 kişide angiografide >%50 ve üzerinde darlık saptandı. Bu bulgular ışığında çalışmamızda metabolik sendrom ve KAH arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p = 0,57$).

Gruplar arası bel/kalça oranları ise KAH saptanan olgularda normal koroner olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$). Literatürde vücut kompozisyon indeksleri ile serum osmolalite arasında ilişki bulunduğuna dair bir çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda herhangi bir vücut kompozisyon indeksi ile serum osmolalite arasında ilişki bulamadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Çalışmamız tek merkezli ve kesitsel bir çalışmadır. Çalışma dönemi içinde başvuran kriterlere uygun hastalar seçilmiştir. Dolayısı ile araştırmanın yapıldığı hastanenin hasta yükü, mevsimsel yoğunluk, hastanenin imkanları gibi faktörleri çalışma sonuçları ile değerlendirilmelidir. Dışlama kriterlerimizin fazla, özellikle de diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği olması grubumuzu daha steril tutarken vaka sayımızın az olmasına neden olmuştur, daha çok vaka sayısının dahil edilebildiği ve çok merkezli çalışmalarda daha güçlü bir istatistik elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde korelasyon analizlerimizin zayıf olması da vaka sayısı ile ilişkili olabilir.

Ölçülmüş osmolalite yerine hesaplanmış verileri kullanmamız çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilebilir. Hesaplanmış osmolalite, ölçülmüş osmolaliteden eğer bir ‘osmolal açık’ söz konusu ise farklıdır, bu yüzden hasta seçiminde buna dikkat edilmelidir. Çalışmamızda osmolal açığa sebep olabilecek temel durumlar dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir.

Ayrıca çalışmamız retrospektif olduğu ve hastanemizde anjiyo yapılacak hastalardan rutin TSH testi istenmediği için tiroid bozukluklarının sonucumuza ne kadar etki ettiğini bilememekteyiz, yeni yapılacak çalışmalarda bu durumun da göz önüne alınarak osmolalitedeki yeri daha açık tartışılabilir.

6.SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada bulaşıcı olmayan hastalıkların en önemli sebepleri arasında başı çekmektedir. Bu nedenle bu hastalıklara sebep olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlara yönelik tedbirlerin alınması halk sağlığı açısından büyük önem arz eder. Her bir risk faktörünü mümkün olduğunca kapsayıcı bir yaklaşımla risk skorunun belirlenmesi ve ona yönelik koruyucu tedbirlerin alınması ile mortalite, morbidite, invaviz vasküler girişim ihtiyacının azaltılması, yaşam kalitesinin ve süresinin artırılması sağlanabilir.

Çalışmamızda, 1. Basamak sağlık kuruluşlarında kolay hesaplanabilen ve maliyet-etkin bir parametre olduğu için, serum osmolalitesi koroner arter hastalıklarını saptamak açısından kullanılabilen bir risk belirteci olabilir mi sorusuna cevap aradık. Koroner angiyografi kararı verilen ve sonrasında >%50 darlık ve normal koroner arter saptanan iki grupta özellikle diyabetes mellitus ve ciddi organ yetmezliklerini dışladığımızda kan osmolaliteleri arasında anlamlı bir fark oluşmadığını gördük. Yine de buna rağmen ilk grubun artmış kan şekerleri, total kolesterol, TG, BKO bize prediyabet açısından düşündürücü olmuştur. Daha önce yapılmış benzer çalışmalara baktığımızdaysa, osmolaliteyi etkileyen her bir parametrenin bozulduğu durumlarda altta yatan sebepten bağımsız olarak da bu değerlerin KVH açısından risk oluşturduğunu gördük. Bizim daha steril bir popülasyon seçmemiz daha önce yapılmış bu çalışmaların da sonuçlarının önemini vurgulamaktadır. Mevcut, geniş dışlama kriterlerine sahip başka bir çalışma bulamamış olmamız çalışmamızı alanında tek kılarken, vaka sayısını daha fazla olduğu, çok merkezli ileri ki çalışmalarla da osmolalitenin KAH gelişimindeki yeri daha açık tartışılabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Lowe GD, Rumley A, Whincup PH, Danesh J. Hemostatic and rheological variables and risk of cardiovascular disease. Semin. Vasc. Med. 2002; **2**: 429–39.
2. Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GD. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: Meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. Eur. Heart J. 2000; 21: 515–20.
3. Güleç S., 'Kalp Damar Hastalıklarında Global Risk ve Hedefler', Türk Kardiyol Derneği Arş, 2009;37:3-5.
4. Kardeşoğlu E, Aparcı M. Salt intake in cardiovascular disease. Turkiye Klinikleri, J Cardiol Special Topics 2010;3:27-35.
5. Tokgözoğlu L. Atherosclerosis and role of inflammation. Turk Kardiol Dern Ars 2009; 37: 1-6.
6. Kesmarky G, Toth K, Habon L, Vajda G, Juricskay I. Hemorheological parameters in coronary artery disease. Clin. Hemorheol. Microcirc. 1998; 18: 245–51.
7. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease: The Framingham study. A 34-year followup. Am. Heart J. 1994; 127: 674–82.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı 2010-2014, Basım 2015 Ankara.
9. Türliye İstatistik Kurumu, Ölün Nedeni İstatistikleri 2017 http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27620&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+tuikbulten+%28T%C3%9C%C4%B0K-Haber+B%C3%BCltenleri+%28Son+1+Ay%29%29 erişim tarihi: Haziran 2020
10. WHO. WHO Health statistics [Internet]. 2018. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1
11. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007; 58: 513-22.
12. Türk Kardiyoloji Dern. Arş. 2009;37 Suppl 4:1-6 Ateroskleroz ve Enflamasyonun rolü Available at: https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_37_80_1_6.pdf
13. Camejo G, Hurt Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and Lipoproteins in atherosclerosis. Curr opin lipidol 1993(4); 385-391.
14. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leokocyte adhesion molecule during atherosclerosis Science 1991; 251: 788-91.
15. Stary HC1, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.

16. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology, 2006;47(8):c7-c12

17. Meng-Yu, WuM-Y, Li C-J, Hou M-F, Chu Pei-Yi, New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Int. J. Mol. Sci. 2017: 18, 2034-2061. Doi: 10.3390/ijms18102034

18. Güleç S. Kalp damar hastaliklarinda global risk ve hedefler. Turk Kardiyol Dern Ars. 2009;37 Suppl 2:1–10.

19. KÜLTÜRSAY PDH. KORONER KALP HASTALIĞI- PRİMER VE SEKONDER KORUNMA. ARGOS MATBAACILIK; 2001.

20. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A, vd. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük [Internet]. 2020. 20-28 s. Available at: http://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf

21. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 2001;285(19):2486–97. Available at: http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.285.19.2486

22. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition. http://www.ehnheart.org/component/content/article/35-project/66-cvd-statistics.html erişim tarihi Haziran 2020

23. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. Circulation. 1999;99(9):1165-72

24. De Giorgis T, Giannini C, Scarinci A, D'Adamo E, Agostinelli S, Chiarelli F, vd. Family history of premature cardiovascular disease as a sole and independent risk factor for increased carotid intima-media thickness. J Hypertens. 2009;27 (4) :822–8.

25. Clarke CA. Human Genetics and Medicine. 1987;117. Available at: https://books.google.com/books?id=b022QgAACAAJ&pgis=1

26. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J. 1979;42(3):294-303.

27. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R. Hurst's The Heart, 10th Edition. 2001.

28. J B, LL R. Triglycerides and Coronary Risk in Women and the Elderly. 49 Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1987; Aug,1(3):515–50.

29. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment 77 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. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf adresinden Haziran 2020 tarihinde erişilmiştir.

30. Da Luz PL, Cesena FHY, Favarato D, Cerqueira ES. Comparison of serum lipid values in patients with coronary artery disease at <50, 50 to 59, 60 to 69, and >70 years of age. Am J Cardiol. 2005;96(12):1640–3.

31. J.C. L. Dyslipoproteinemia in women and the elderly. Med Clin North Am [Internet]. 1994; 78(1): 163–83. Available at: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed3&NEWS=N&AN=1994035536

32. Evangelista O, McLaughlin MA. Review of cardiovascular risk factors in women. Gend Med [Internet]. 2009; 6(SUPPL.1):17–36. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.genm.2009.02.004

33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 available at: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163838-2019tbl_kilavuz61855bdd04.pdf

34. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 111. Türkiye Kalp ve Damar Hastaliklari Önleme ve Kontrol Programi 2015-2020. 2020.

35. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 1995;275(20):1571–6.

36. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 available at: https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_47_6_535_546.pdf

37. Satman PDI, Alagöl PDF, Öme PDB, Kalaca DDS, Tütüncü TBDY, Çolak PDN, vd. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II Sonuçlarının Özeti [Internet]. 2010. Available at: http://istanbultip.istanbul.edu.tr/wpcontent/uploads/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf

38. Eberly L, Cohen J, Prineas R, Yang L. Impact of Incident Diabetes and Incident 18-Year Mortality The Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. Diabetes Care. 2003;26(3):848–54.

39. Ryden L., Grant PJ., Anker SD., Berne C., Cosentino F., Danchin N., et al., 'ESC Guidelines of Diabetes, Prediabetes and Cardiovascular Diseases Developed in Colloboration with the EASD', Eur Heart J., 2013, 34:3035-87

40. Haffner SM, Letho S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 11998; 339: 22934.

41. Peter Gæde, M.D., Pernille Vedel, M.D., Ph.D., Nicolai Larsen, M.D., Ph.D., Gunnar V.H. Jensen, M.D., Ph.D., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D. DMS. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. Emerg Nurse. 2003;348(5):383–93.

42. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. Eur J Clin Invest 2005; 35: 186–93.

43. World Health Organization, Study Group on Tobacco Product Regulation TobReg. Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. 2005. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161991/1/9789241508469_eng.pdf adresinden Haziran 2020 tarihinde erişilmiştir.

44. Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD: Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. JACC 1996; 27:978-90.

45. WHO Obesity and overweight. Erişim: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ Erişim tarihi: Haziran 2020

46. World Organization. World Heart Federation. World Stroke Organization. Global Atlas on Cardiovascular disease prevention and control. Glob atlas Cardiovasc Dis Prev Control [Internet]. 2011;155. Available at: https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20123402600%0Afile:///C:/Users/USER/Downloads/9789241564373_eng (2).pdf

47. Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş. 2003; 31:279-289.

48. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM CW. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983; 67:968–77.

49. Bjorntorp P, Bray GA, Carroll KK, Chuchalin A, Dietz WH, Ehrlich GE, vd. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Tech Rep Ser. 2000;253.

50. Sönmez K, Akçakoyun M, Demir D, Akçay A ve ark, Koroner arter hastalığı bulunan olgularda obezite derecelerinin diğer risk faktörleriyle ilişkisi. Anadolu Kardiyol Derg 2002;3: 203-210.

51. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. JAMA 1995;273(6):461-5.

52. Jellinger PS, Handelsman Y,Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. EndocrinePractice 2017;23(Suppl 2):1-87.

53. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 2014;129(25 Suppl 2): S102-38.

54. Görenek B, Birdane A, Ünalır A. Kadınlarda koroner arter hastalığı: risk faktörleri, klinik tablolar, tanı ve tedavi yaklaşım farklılıkları. Türk Kardiyol Dern Arş. 2000;28(1):60-69.

55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 available at: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdcb9e5d.pdf

56. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R. Hurst's The Heart, 10th Edition. 2001.

57. Chi, Y. W. & Jaff, M, R. Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease, Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2008;71:475-489.

58. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR ve et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112:2735.

59. Lakka H, Laaksonen DE Lakka TA. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. JAMA J Am Med Assoc. 2010;288(21):2709–16.

60. Jacobson TA., 'Lipoprotein-a, Cardiovascular Disease and Contemporary Management', Mayo Clin Proc., 2013, 88(11):1294-311

61. Weir MR., 'Microalbuminuria and Cardiovascular Disease', Clin J Am Soc Nephrol., 2007, 2(3):581-90

62. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24:987-1003.

63. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. J Hypertens 2002; 20:1973.

64. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 2002; 105:310-5

65. Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyobil Kalp Damar Sağlığı Bilgilendirme Portalı Erişim: https://www.tkd.org.tr/kardiyobil/kardiyovaskuler-risk-hesaplama/erkekler icinkardiyovaskuler- risk-hesaplama-tablosu#4 Erişim Tarihi: Haziran 2020

66. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. Circulation 2012; 126:2565–2574.

67. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A.Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. Int J Cardiol 2007; 118:41–47.

68. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. Circulation 2010; 121:2317–2325.

69. Davıdson CJ et al: Cardiac catheterization, in Braunwald's Heart Disease,9 th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2011; 383-405.

70. BAIM DS (ed): Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 187-222.

71. Topol EJ, Califf RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thompson PD. Textbook Of Cardiovascular Medicine. Çeviri: Kozan Ö. Topol Kardiyovasküler Hastalıkları.Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2008: 1226–89.

72. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct; 34(38):2949-3003.

73. Yıldırım E. Primer Anjioplasti Yapılan St Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünde Gensini Skorunun Hastane İçi Mortalite ve Erken Dönem Stent Restenozu ile İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. [Ankara]: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi; 2014.

74. Rodes-Cabau J, Deblois J, Bertrand OF, Mohammadi S, Courtis J, Larose E et al. Non randomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians. Circulation 2008; 118: 2374–2381.

75. Min SY, Park DW, Yun SC, Kim YH, Lee JY, Kang Sj et al. Major predictors of long-term clinical outcomes after coronary revascularization in patients with unprotected left main coronary disease: analysis from the MAIN-COMPARE study. Circ Cardiovasc interv 2010 Apr; 3 (2): 127-33.

76. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, vd. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). J Clin Invest. Haziran 1983;71(6):1854-66.

77. Ian J. Neeland, Rıyaz S. Patel, Parham Eshtehardı, et al. Coronary Angiographic Scoring Systems. Am Heart J;164 (4):547-552.

78. Gensini GG. Coronary arteriography. In: E. Braunwald (ed). Heart Disease, Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders;1980:352-53.

79. Sullivan R et al: A New Method pf Scoring Coronary Angiograms to Reflect Extent of Coronary Atherosclerosis and improve Correlation with Major Risk Factors. American Heart Journal 1990;119;1262.

80. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983;51(3):606.

81. Dr. Arzu Kalaycı, Dr. Can Yücel Karabay, Dr. Onur Taşar, Dr. Servet İzci, Dr. Çetin Geçmen, Dr. Vecih Oduncu ve arkadaşları. Kararlı anjina pektorisi olan hastalarda SYNTAX skoru ile hesaplanan koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin sol

atriyum deformasyonu parametreleri üzerine etkileri, Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45(2):153-159

82. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, Capranzano P et al. (2011) Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. JACC Cardiovasc Interv 4 (3): 287–297.

83. Capodanno D, Miano M, Cincotta G, Caggegi A, Ruperto C, Bucalo R, et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. Am Heart J 159,2010

84. The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease Article in EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology · August 2005

85. Eren Z. Sodyum Dengesi Bozuklukları: Hiponatremi-Hipernatremi. Yoğun Bakım Dergisi 2018;12(1):18-30

86. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol 2011; 22:2166.

87. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. Kidney Int Suppl 1987;21: S20.

88. Harris HW Jr, Strange K, Zeidel ML. Current understanding of the cellular biology and molecular structure of the antidiuretic hormone-stimulated water transport pathway. J Clin Invest 1991; 88:1.

89. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001.p.699.

90. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29 (Suppl 2): i1.

91. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. Am J Med 1989; 86:315.

92. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med 1999; 106:403.

93. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients. Ann Intern Med 1996; 124:197.

94. Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med 2000; 342:1493.

95. Shamsuddin AK, Yanagimoto S, Kuwahara T, et al. Changes in the index of sweat ion concentration with increasing sweat during passive heat stress in humans. Eur J Appl Physiol 2005; 94:292.

96. Gault MH, Dixon ME, Doyle M, Cohen WM. Hypernatremia, azotemia, and dehydration ue to high-protein tube feeding. Ann Intern Med 1968; 68:778.

97. Diederich S, Eckmanns T, Exner P, et al. Differential diagnosis of polyuric/polydipsic syndromes with the aid of urinary vasopressin measurement in adults Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54:665.

98. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, et al. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66:475.

99. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. PLoS One. 2012;7(7): e39504.

100. Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. J Cardiopulm Rehabil Prev 2008; 28:349-57.

101. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019 available at: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190819095854-2019tbl_kilavuzb48da47363.pdf

102. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? J Am Coll Cardiol 2002; 40:1748–1754.

103. Tansey MJ, Opie LH. Plasma glucose on admission to hospital as a metabolic index of the severity of acute myocardial infarction. Can J Cardiol 1986; 2:326–31.

104. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinski E, Behar S, and the SPRINT Study Group. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. Am J Med 1993; 94:265–73.

105. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank- Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. Circulation 1996; 94:683–9.

106. Marcus JT, Gotte MJ, Van Rossum AC, et al. Myocardial function in infarcted and remote regions early after infarction in man: assessment by magnetic resonance tagging and strain analysis. Magn Reson Med 1997; 38:803–10.

107. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000; 355:773–778.

108. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis AD. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. Heart 2003; 89:512–516.

109. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. Am J Cardiol 1989; 64: 885–888.

110. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation 2005; 111: 3078–3086.

111. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, Chertow GM, Ray KK, Pinto DS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1781–1786.

112. Conte G, Dal Canton A, Terribile M, et al. Renal handling of urea in subjects with persistent azotemia and normal renal function. *Kidney Int* 1987; 32: 721–727.

113. Usberti M, Federico S, Di Minno G, et al. Effects of angiotensin II on plasma ADH, prostaglandin synthesis, and water excretion in normal humans. *Am J Physiol* 1985; 248: F254–F259.

114. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, et al. Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. Stroke 2000; 31: 2043–2048.

115. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, Metnitz PG. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. Intensive Care Med 2010; 36:304–311.

116. Chmielewski J, Khalsa DD, Carmody BJ. Hyperosmolality, High Blood Pressure, and Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate in US Adolescents, National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2012. Nephron Clinical Practice: Original Paper Published online: March 19, 2019

117. Rohla M, Freynhofer MK, Tentzeris I, Farhan S, Wojta J, Huber K, Weiss TW. Plasma osmolality predicts clinical outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2014; 3:84–92.

118. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, et al. Can we use plasma hyperosmolality as a predictor of mortality for ST-segment elevation myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2017;28(1):70-76

119. Kaya H, Yücel O et al. Plasma osmolality predicts mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Kardiologia Polska 2017; 75, 4: 316–322

120. Rasouli M, Kiasari AM, Arab S. Indicators of dehydration and haemoconcentration are associated with the prevalence and severity of coronary artery disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35: 889–94.

121. Zhao T, Gong PH, Dong QZ, Du MY, Lu HQ et al. Predictive value of fasting blood glucose for serious coronary atherosclerosis in nondiabetic patients. J Int Med Res. 2018 Sep.

122. Faran S, Vogel B, Baber U, et al. Calculated serum osmolality, acute kidney injury, and relationship to mortality after percutaneous coronary intervention. Cardiorenal Med 2019; 9:160–167

123. Demirci H. Serum Osmolality is Elevated in Metabolic Syndrome Cases. Turkish Nephrology · May 2013 available at: https://www.researchgate.net/publication/257874361

8.EKLER

8.1. EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Elif Seda Topuzoğlu** **05067341190** **estopuzoglu@gmail.com**
Uzmanlık Dalı:	**Aile Hekimliği**
Eğitim Kurumu:	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**27.03.2017**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**27.03.2020**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Prof.Dr.Turgut Karabağ** **05423233425** **turgutkarabag@yahoo.com**

1-Tez Başlığı/Konusu: Koroner arter hastalarında, bir risk belirteci olarak serum osmolalitesi kullanılması
2-Araştırma sorusu: Koroner arter hastalarında, serum osmolalitesinin bir risk belirteci olarak kullanılabilir mi?
3-Araştırmanın amacı: Serum osmolalitesi koroner arter hastalarında yükselebilir. Serum osmolalitesini etkileyen bazı faktörler koroner arter hastalığı için de risktir. Bu çalışmada koroner arter hastalığı öyküsü ile serum osmolalitesi arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırmayı amaçladık.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Çalışma kesitsel olgu kontrol deseninde planlanmıştır. Çalışma için ardışık örnekleme yöntemi ile 40 yaş üzeri 120 gönüllü hasta (koroner arter has.tanısı olan ve olmayan) üzerinden planlandı. Serum osmolalitesi uygun formül kullanılarak hesaplandı.

5-Dahiletme ve hariç tutma kriterleri: 40-80 yaş arası gönüllü, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli, dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan

Hariç tutma kriterleri:
Diabetes Mellitus
Akut ve Kronik renal yetmezlik
Bağ dokusu hastalığı
Gebelik
Malignite
Steroid kullanıyor olmak
Son 24 saat içinde alkol alım öyküsü
Kan örneği alındığı sırada ateşli olmak
Dehidratasyon bulguları olması
Akut kan kaybı
Hipertansiyon nedeni ile elektrolit düzeylerine etkisi olan antihipertansif kullananlar
Koroner arter bypass operasyonu geçirmiş olanlar
Akut ST eleve MI ile gelenler
Kalp ve karaciğer yetmezliği olan

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

Serum osmolalitesi

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

Retrospektif kesitsel vaka kontrol çalışması

8- Araştırma hipotezi:
Koroner arter hastalarında, serum osmolalitesinin bir risk belirteci olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:
Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Aile hekimliği ve kardiyoloji biriminde gerçekleştirildi.Olgu kontrol deseninde planlanan çalışmaya prevelans %8 ,odds oranı 4,güven düzeyi %90 ve güç %80 olarak kabul edildiğinde 60 olgu ve 60 kontrol hastası alınması gerektiği hesaplanmıştır.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:
Verilerin tanimlayici istatistiklerinde ortalama, standart sapma,medyan en düşük,en yüksek,frekans ve oran değerleri kullanilacaktir.Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülecektir.Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test,mann-whitney u test kullanılacaktır.Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test,ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılacaktır. Korelasyon analizinde

Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılacaktır.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: Daha önce benzer bir çalışma (H.Demirci ve ark.) yapılmış olup serum osmolalitesiyle yakından ilişkili olan DM ve RY çalışma dış bırakılmamıştır, biz çalışmamızda bu 2 önemli faktörü de dışlayıp serum osmolalitesinin koroner arter hastalığı gelişimindeki yerini daha açık kılmayı amaçladık.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve uygundur.
İmza

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelemelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

8.2. EK-3:HASTA TAKİP FORMU

KORONER ARTER HASTALARINDA, SERUM OSMOLALİTESİNİN BİR RİSK BELİRTECİ OLARAK KULLANILMASI

İSİM/PROTOKOL	YAŞ	CİNS.	TC NO			BOY	KİLO	BEL ÇEVRESİ	KALÇA ÇEVRESİ
SİSTOLİK KB	DİYASTOLİK KB	KALP HIZI	KAH	DM	BY	HL	SİGARA	AİLE HİKAYESİ	DİĞER HST

KONVANSİYONEL EKO		
LVDSÇ:		
LVSSÇ:		
IVS:		
PW:		
AOÇAPI:		
LA ÇAPI:		
Ao Vel:		
Pul VeL:		
		KORONER ANJİYOGRAFİ
Mitral E:		
Mitral A:		>%50 DARLIK:
Mitral EDT:		<%50 DARLIK:
		GENSİNİ SCORE:
AORT ÖN DUVAR KALINLIĞI:		SYNTAX SCORE:
LABORATUVAR		OSMOLALİTE
AKŞ:		
ÜRE:		
BUN:		
KREATİNİN:		
TOTAL KOLESTEROL:		
TRİGLİSERİT:		
HDL-K:		
LDL-K:		
Na:		
K:		

SERUM OSM. HESAP.: (2 X Na) + (Gl. / 18) + (BUN / 2.8)

8.3. EK-4: GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın hastamız;

Sizi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve Kardiyoloji anabilimdallari tarafından yapılan **"**Kan Osmolalitesinin Kardiyovasküler Risk Belirteci Olarak Kullanılması" başlıklı bilimsel araştırmaya katılımcı olarak davet ediyoruz. Bu çalışmada amacımız; plazma osmolalitesi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmak ve risk modellemelerinde bir risk belirteci olarak kullanılabilirliğine bakmaktır. İnceleme için koroner anjiyografi öncesi son 24 saatte alınan kan örnekleri sonuçlarınız ve kardiyoloji doktorunuzun yapılmasını uygun gördüğü koroner anjiografi sonucunuz veri olarak not edilecek, yapılacak işlem öncesinde boy-kilo, bel, kalça çevreniz, tansiyon arteriyel değerleriniz ölçülecek, mevcut hastalıklarınız, kullandığınız ilaçlar, öz ve soy geçmişinize ait bilgiler sorulacaktır.

Araştırmamıza katılmak zorunda değilsiniz. Katılmayı reddederseniz, bu durum hekim ile ilişkilerinize veya bundan sonraki tedavinize zarar getirmeyecektir. Katılmanız durumunda, size ait bilgilerin gizliliğine özen ve saygı gösterilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında, kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır. Araştırma sırasında hiçbir gerekçe göstermeden araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma için gerekli harcamalarla ilgili parasal hiçbir sorumluluğunuz yoktur. Size de araştırmayı kabul etmenizden dolayı herhangi bir para ödenmeyecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜNÜN	AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRMACI
Adı ve Soyadı:	Adı ve Soyadı:
Adresi İmzası:	
Tel:	
İmzası: Tarih:	

8.4. EK-5: ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı - Soyadı : Elif Seda Topuzoğlu

Doğum tarihi: 21.03.1989

Doğum yeri: Karabük

Uyruğu: TC

E-posta: estopuzoglu@gmail.com

Cep telefonu: 5067341190

Yabancı dili: İngilizce

EĞİTİM

2008-2014 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

2004-2008 75. Yıl Karabük Anadolu Lisesi, İstanbul

MESLEKİ DENEYİM ve ÜNVANLAR

2014 - 2016 Beykoz Devlet Hastanesi Acil Servisi Pratisyen Hekim, İstanbul

2017-2020 İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencisi