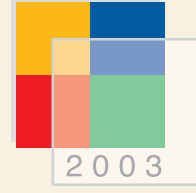


metsend

METABOLİK SENDROM DERNEĞİ



VII. METABOLİK SENDROM SEMPOZYUMU

KONUŞMA ÖZETİ KİTABI

29 NİSAN - 2 MAYIS 2010

CORNELIA DIAMOND

BELEK / ANTALYA

metsend
METABOLÍK SENDROM DERNEĞİ



İÇİNDEKİLER



HOŞ GELDİNİZ	3
BİLİMSEL DÜZENLEME KURULU	4
OTURUM BAŞKANLARI VE KONUŞMACILAR	5
BİLİMSEL PROGRAM	7
KONUŞMA ÖZETLERİ	15
● K01 2010 YILINDA METABOLİK SENDROMA BAKIŞ <i>Doç. Dr. Ahmet Temizhan</i>	17
● K02 METABOLİK SENDROM DERNEĞİ TÜRKİYE SAĞLIK ÇALIŞMASI (PURE TÜRKİYE) SONUÇLARI <i>Prof. Dr. Aytekin Oğuz, Uz. Dr. Ayşe Arzu Akalın, Uz. Dr. K. Burcu Tümerdem Çalık</i>	19
● K03 ARTISIYLA VE EKSİSİYLE DİÜRETİKLER <i>Prof. Dr. Dilek Ural</i>	45
● K04 ARTISIYLA EKSİSİYLE KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ <i>Doç. Dr. Cem Barçın</i>	47
● K05 ARTISIYLA EKSİSİYLE RAAS BLOKERLERİ <i>Prof. Dr. Mustafa Arıcı</i>	51
● K06 SIRADAN HİPERTANSİF HASTANIN TAKİP PRENSİPLERİ VE ÇIKABİLECEK SORUNLARLA BAŞ ETME YOLLARI <i>Prof. Dr. Tevfik Ecdar</i>	53
● K07 NANTİHİPERGLİSEMİK TEDAVİ VE KARDİYOVASKÜLER MORTALİTE <i>Doç. Dr. Şevki Çetinkalp</i>	55
● K08 YENİ TANI DİYABETTE HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ <i>Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ</i>	59
● K09 METABOLİK SENDROM BAKIŞIYLA KONTROLSUZ DİYABETLİDE TEDAVİ <i>Doç. Dr. Serdar Güler</i>	61
● K10 DÜŞÜK HDL KOLESTEROLÜNE TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ <i>Doç. Dr. Zeynep Tartan</i>	63
● K11 ASEPTOMATİK DİYABETİK HASTALAR KALP DAMAR HASTALIĞI YÖNÜNDEN TARANMALI MI? <i>Prof. Dr. Sadi Güleç</i>	73
● K12 DİYABET HASTALARINDA ASPİRİN KULLANIMI <i>Doç. Dr. Tuncay Delibaşı</i>	75
GENEL BİLGİLER	87
DESTEKLEYEN FİRMALAR	90
SOSYAL AKTİVİTELER	91
ANTALYA	92

Değerli Meslektaşlarımız,

Science dergisinin 10 Temmuz 2009 sayısında Wisconsin Üniversitesince yapılan, 20 yıl sürmüş ilginç bir araştırılmaya yer verildi. Ortalama ömürleri 27 yıl süren Rhesus maymunları üzerinde yapılan bu deneyde 5 ve 6 yaşlarında tüm özellikleri birbirleriyle uyumlu iki erkek maymun alınıp, yedikleri yemeğin cinsi de dahil olmak üzere tümüyle aynı ortamlar oluşturularak 20 yıl süreyle takip edildiler. Farklı olan yalnızca bir tek şey vardı. Birine insanlardaki 2000 kaloriye eşdeğer gıda verilirken, diğerine 3000 kaloriye eşdeğer gıda verilmişti. Hayvanlar 25 ve 26 yaşlarına geldiklerinde sonuç olağanüstü farklı idi. %30 daha az kalori verilen maymun diğerine göre çok daha diri vücutlu, genç, aktif, kan tablosu tümüyle normal iken; diğeri yavaş hareket eden, artritli, obez, tüyleri dökülmüş, hipertrigliseridemik ve hiperglisemik idi.

Gereksinimden daha fazla kalori alımının etkilerinin sadece metabolik alanda değil, organizmadaki her sistemde sorun yarattığına işaret eden bilgi birikimimiz, Metabolik Sendrom kabusunu yaşamamamızda şehir planlama uzmanlarından, beden öğretmenlerine kadar; romatologlardan dermatologlara kadar tüm disiplinlerde düşecek görevler olduğunu göstermektedir. Sadece %30 daha az kalori alımının olumlu etkilerini tartışmasız gösteren bu çalışmadan yola çıkarak, aynı sonuçları, artık çok değişen yaşantımızda nasıl elde edebileceğimizi bulmaya çalışıyoruz.

Hedefleri sadece hastalarını değil, içinde yaşadığı tüm topluma sağlıklı yaşatmak ve yaşlandırmak olan bizlerin, bu amaçlarını gerçekleştirmek için bir araya geldiğimiz 7. Metabolik Sendrom toplantısına hoş geldiniz.

Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ

Kongre Düzenleme Kurulu Adına



BİLİMSEL DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Aytekin OĞUZ (Başkan)

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Ahmet TEMİZHAN

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet UZUNLULU

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Sadi GÜLEÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tefvik ECDER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Volkan YUMUK

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

OTURUM BAŞKANLARI VE KONUŞMACILAR



- Adnan Abacı, Prof. Dr.,** *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*
- Mehmet Aksoy, Prof. Dr.,** *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep*
- Hasan Altunbaş, Doç. Dr.,** *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya*
- Yüksel Altuntaş, Prof. Dr.,** *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul*
- Mustafa Arıcı, Prof. Dr.,** *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara*
- Mustafa Kemal Balcı, Prof. Dr.,** *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya*
- Cem Barçın, Doç. Dr.,** *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*
- Oğuz Berksun, Prof. Dr.,** *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*
- Alparslan Birdane, Doç. Dr.,** *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir*
- Şevki Çetinkalp, Doç. Dr.,** *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir*
- Demet Çorapçioğlu, Prof. Dr.,** *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara*
- Tuncay Delibaşı, Doç. Dr.,** *Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara*
- Nilgün Demirağ, Prof. Dr.,** *Başkent Üniversitesi Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, İstanbul*
- Tevfik Ecder, Prof. Dr.,** *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul*
- Yunus Erdem, Prof. Dr.,** *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara*
- Çetin Erol, Prof. Dr.,** *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*
- Önder Ersöz, Prof. Dr.,** *Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon*
- Sadi Güleç, Prof. Dr.,** *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*
- Serdar Güler, Doç. Dr.,** *Ankara Numune Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara*
- Kerim Güler, Prof. Dr.,** *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Bilim Dalı, İstanbul*
- Ramazan İdilman, Prof. Dr.,** *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara*
- Barış İlerigelen, Prof. Dr.,** *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*
- Giray Kabakçı, Prof. Dr.,** *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara*
- Kubilay Karşıdağ, Prof. Dr.,** *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*
- Meral Kayıkçioğlu, Doç. Dr.,** *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir*
- Cihangir Kaymaz, Doç. Dr.,** *Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul*
- Ömer Kozan, Prof. Dr.,** *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir*
- Mustafa Kutlu, Prof. Dr.,** *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara*
- Aytekin Oğuz, Prof. Dr.,** *Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*
- Zeynep Oşar Siva, Prof. Dr.,** *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul*

OTURUM BAŞKANLARI VE KONUSMACILAR

- Ali Oto, Prof. Dr.**, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
- Filiz Özerkan, Prof. Dr.**, Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
- İlhan Tarkun, Doç. Dr.**, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli
- Zeynep Tartan, Doç. Dr.**, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Ahmet Temizhan, Doç. Dr.**, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara
- Dilek Ural, Prof. Dr.**, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
- Ertan Ural, Prof. Dr.**, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
- Mehmet Uzunlulu, Doç. Dr.**, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
- Önder Yaman, Prof. Dr.**, Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara
- Mustafa Yenigün, Doç. Dr.**, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
- Bülent Okan Yıldız, Doç. Dr.**, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara
- Temel Yılmaz, Prof. Dr.**, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- Volkan Yumuk, Prof. Dr.**, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul



***BİLİMSEL
PROGRAM***

29 Nisan 2010, Perşembe



BİLİMSEL
PROGRAM

14:00-14:15 Açılış

14:15-15:15 Prof. Dr. Nuri Kamel anısına; Metabolik sendrom güncellemesi

Oturum Başkanları: Çetin Erol, Demet Çorapcıoğlu

14:15-14:40 2010 yılında metabolik sendroma bakış

Ahmet Temizhan

14:40-15:05 Metabolik Sendrom Derneği

Türkiye Sağlık çalışması (PURE Türkiye) sonuçları

Aytekin Oğuz

15:05-15:15 Tartışma

15:15-15:30 Kahve Molası

15:30-16:30 Uydu Sempozyumu



MSD

Tip 2 Diyabette Fizyolojik Kontrol: Sitagliptin ile Güncel Pratik

Oturum Başkanı: Kubilay Karşıdağ

Tip 2 Diyabette Fizyolojik Kontrol

Abdurrahman Çömlekçi

Vakalarla Sitagliptin

İlhan Tarkun

30 Nisan 2010, Cuma

- 09:00-10:30 Antihipertansifler mercek altında: Yeni kılavuzlardaki yeri**
Oturum Başkanları: Ömer Kozan, Cihangir Kaymaz
- 09:00-09:15 Artışıyla eksisiyle diüretikler** **Dilek Ural**
- 09:15-09:30 Artışıyla eksisiyle beta blokerler** **Filiz Özerkan**
- 09:30-09:45 Artışıyla eksisiyle kalsiyum kanal blokerleri**
Cem Barçın
- 09:45-10:00 Artışıyla, eksisiyle RAAS blokerleri** **Mustafa Arıcı**
- 10:00-10:15 Sıradan hipertansif hastanın takip prensipleri ve çikabilecek sorunlarla başetme yolları** **Tevfik Ecdar**
- 10:15-10:30 Tartışma**

10:30-11:00 Kahve Molası

11:00-12:00 Uydu Sempozyumu **ACCORD Lipid**

Moderatör: Aytekin Oğuz

Konuşmacılar:

Fatih Sinan Ertaş

Meral Kayıkçioğlu

Bülent Okan Yıldız

12:00 - 13:30 Öğle Yemeği

- 13:30-14:45 Tıp 2 diyabet tedavisinin değişen yüzü**
Oturum Başkanları: Mustafa Kutlu, Yüksel Altuntaş
- 13:30-13:45 Antihiperlisemik tedavi ve kardiyovasküler mortalite**
Şevki Çetinkalp
- 13:45-14:00 Diyabet, diyabet tedavisi ve kanser**
Nilgün Demirağ
- 14:00-14:15 Yeni tanı diyabette hiperlisemi tedavisi**
Kubilay Karşıdağ
- 14:15-14:30 Metabolik sendrom bakışıyla kontrolsüz diyabetlide tedavi**
Serdar Güler
- 14:30-14:45 Tartışma**

14:45-15:00 Kahve Molası

15:00-16:00 Uydu Sempozyumu

Acil Servis

Moderatör: Aytekin Oğuz

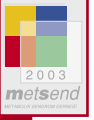
Konuşmacılar:

Kerim Güler

Mustafa Arıcı



Boehringer
Ingelheim



**B
İ
L
İ
M
S
E
L
P
R
O
G
R
A
M**

16:00-16:20 Kahve Molası

16:20-17:35 Dislipidemi

Oturum Başkanları: Kerim Güler, Giray Kabakçı

16:20-16:35 İlaçların yetmediği yerde LDL düşürücü tedavi; lipid aferezi kimlere yapılmalı? **Meral Kayıkçıoğlu**

16:35-16:50 LDL'nin düştüğü yerde non-HDL kolesterole yaklaşım **Mehmet Aksoy**

16:50-17:05 Yıllardır dinleriz, yıllardır deneriz, hala aynı yerde miyiz; düşük HDL'ye yaklaşım **Zeynep Tartan**

17:05-17:20 Dislipidemi sadece LDL- TG ve HDL'den mi ibaret? (Apolipoproteinler, Lp(a) ve diğerleri) **Adnan Abacı**

17:20-17:35 Tartışma

1 Mayıs 2010, Cumartesi

- 09:00-10:30 Antidiyabetikler mercek altında**
Oturum Başkanı: M. Kemal Balcı
- 09:00-09:15** Artışıyla eksisiyle insulinler **Zeynep Oşar Siva**
- 09:20-09:35** Artışıyla eksisiyle sülfonilüreler **Önder Ersöz**
- 09:40-09:55** Artışıyla eksisiyle inkretin bazlı tedaviler
Hasan Altunbaş
- 10:00-10:15** Artışıyla eksisiyle glitazonlar **Volkan Yumuk**
- 10:20-10:30** Tartışma

10:30-11:00 Kahve Molası

- 11:00-12:00 Uydu Sempozyumu**  Bristol-Myers Squibb  AstraZeneca
**Tip 2 Diyabette İyi Glisemik Kontrolün Önemi
ve Yeni Bir Tedavi Alternatifi**

Moderatör:
Rüştü Serter
Konuşmacı:
Zeynep Oşar Siva

12:00-13:30 Öğle Yemeği

- 13:30-14:45 Diyabetiklerde kardiyovasküler korumada ezber bozan yenilikler**
Oturum Başkanları: Ali Oto, Temel Yılmaz
- 13:30-13:45** Diyabetiklerde hedef kan basıncının <130/80 mmHg olması gerekli mi? **Alparslan Birdane**
- 13:45-14:00** Asemptomatik diyabetik hastalar kalp damar hastalığı yönünden taranmalı mı? (Efor, sintigrafi, EKO, vb) **Sadi Güleç**
- 14:00-14:15** Hedef kan şekeri ne olmalı? Agresif tedavi sorgulanıyor **Mustafa Kemal Balcı**
- 14:15-14:30** Diyabetiklerde antiagregan tedavi; aspirin kimlere verilmeli? **Tuncay Delibaşı**
- 14:30-14:45** Tartışma

14:45-15:00 Kahve Molası

15:00-16:00 Uydu Sempozyumu
3 Işık Aynı Yolu Aydınlatıyor



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Konuşmacılar:
Hakan Karpuz, Tevfik Ecder, Okan Bülent Yıldız

16:00-16:20 Kahve Molası

16:20-16:30 Bildiri ödül töreni

16:30-18:00 Tartışmalı olgu sunumu: Metabolik sendrom

Moderatör: Aytekin Oğuz

Oturum Başkanı: Barış İlerigelen

Panelistler:

Yunus Erdem, Bülent Okan Yıldız, İlhan Tarkun,
Ertan Ural, Önder Yaman, Oğuz Berksun,
Ramazan İdilman





2 Mayıs 2010, Pazar

09:30-11:00 Metabolik Sendrom 2010'dan Önemli Başlıklar
Oturum Başkanları: Mustafa Yenigün, Sadi Güleç

09:30-09:45 Yeniliklerden özetler

Ahmet Temizhan

09:45-10:00 Güncellemelerden özetler

Mehmet Uzunlulu

10:00-11:00 Seçilmiş bildiri sunumları

Araştırmacılar

11:00

Kapanış

ÖZETLER

2010 YILINDA METABOLİK SENDROMA BAKIŞ

Doç. Dr. Ahmet Temizhan

*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
Ankara*

Areosklerotik kardiyovasküler hastalık prevalansı devamlı bir artış göstermektedir. Bu artıştan yıllar içinde değişen genetik yapı ve değişen çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri gerek genetik alt yapının değişmesi gerekse de fiziksel inaktivite, aterojenik beslenme gibi çevresel faktörlerin etkisiyle şekil değiştirmiş. Böylece hem hipertansiyon, diyabet gibi geleneksel risk faktörlerinin görülme sıklığı artmış hem de aterojenik dislipidemi, abdominal obezite, bozulmuş açlık glikozu gibi yeni risk faktörleri ortaya çıkmıştır. Ama en önemli değişim eski ve yeni risk faktörlerinin bir demet halinde birlik-telik göstermesi, yani *metabolik sendrom* olmuştur.

Konsept olarak metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişimini arttıran bazı risk faktörlerinin tek başına değil de bir arada bulunmasının önemini vurgulayan bir tanımdır. Bir takım kardiyovasküler ve tip 2 diyabet risk faktörlerinin metabolik sendrom çatısı altında bir araya gelmesi şans eseri olmamakla birlikte temelindeki etiyolojik determinantın ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu risk faktörleri yüksek kan basıncı, dislipidemi (yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol), yüksek açlık glukozu ve abdominal obezitedir. Tanı kriterleri içinde yer almamakla birlikte son zamanlarda insülin direncinin birleştirici etiyolojik determinant olduğu giderek kabul görmektedir.

Dünya genelinde neredeyse epidemik bir hale gelen metabolik sendromun pratik hayatta kolayca saptanabilmesi amacıyla son on yıl içerisinde farklı organizasyonlar tarafından birçok tanım kriterleri ileriye sürülmüştür. Bunların içinden yaygın kabul görenlerinin (Uluslararası Diyabet Federasyonu ve AHA/NHLBI) birbirlerinden ayrıştığı en temel farklar abdominal obezitenin ölçümü ile metabolik sendrom tanısı için abdominal obezitenin mutlak kriter olup olmamasıdır.

Metabolik sendrom ile ilgili tartışmalı konulardan bir diğeri ise metabolik sendromu oluşturan risk faktörlerinden hangilerinin birlikteliğinde kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişme riski daha fazla arttıdır. İşte 2010 yılına geldiğimizde metabolik sendromla ilgili tartışmalı konuların bir miktar da olsa giderildiğini görmekteyiz. 7. metabolik sendrom sempozyumunda bu konularla ilgili yeni bilgileri sizlerle paylaşmış olacağız.



METABOLİK SENDROM DERNEĞİ TÜRKİYE SAĞLIK ÇALIŞMASI (PURE TÜRKİYE) SONUÇLARI



Prof. Dr. Aytekin Oğuz

Uz. Dr. Ayşe Arzu Akalın

Uz. Dr. K. Burcu Tümerdem Çalık

(PURE Türkiye Yürütme Kurulu adına)

PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological Study) İleriye Dönük Kentsel Kırsal Epidemiyolojik Çalışma; bütün dünyada 17 ülkede, **kentsel ve kırsal bölgelerde yaşam tarzı değişikliklerini, risk faktörlerini ve kronik hastalıkları** belirli aralıklarla veri toplayarak izleyen **12 yıllık prospektif bir kohort** çalışmasıdır.

Genel Bilgiler

PURE merkez ekibi Kanada Ontario Hamilton'daki McMaster Üniversitesi, Halk Sağlığı ve Araştırma Enstitüsü'nden (*Population Health and Research Institute*) **Prof Dr Salim Yusuf** ve arkadaşlarıdır. PURE Çalışmasına katılan ülkeler bütün dünyadan düşük, orta ve yüksek gelir grubundan, farklı kültür ve coğrafyalardandır. Bunlar; Kanada, İsveç, Arjantin, Brezilya, Peru, Kolombiya, Polonya, Türkiye, İran, Birleşik Arap Emirlikleri, Malezya, Çin, Hindistan, Bangladeş, Pakistan, Güney Afrika Cumhuriyeti, Zimbabve'dir.

PURE Türkiye Sağlık Çalışması, Metabolik Sendrom Derneği tarafından, Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bilimleri Fakültesi işbirliğiyle yürütülmektedir.

Araştırmayı yürüten araştırmacılar alfabetik sıraya göre aşağıda listelenmiştir;

1. **Prof Dr Aytekin Oğuz** – Ulusal Koordinatör (S.B. İstanbul Göztepe EAH - Metabolik Sendrom Derneği)
2. **Doç Dr Ahmet Temizhan** (Türkiye Yüksek İhtisas EAH)
3. **Uz Dr Ayşe Arzu Koloğlu Akalın** - Merkez Koordinatör (S.B. İstanbul Göztepe EAH)
4. **Uz Dr Burcu Tümerdem Çalık** - Saha Koordinatörü (Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)
5. **Dyt Prof Dr Emel Alphan** (İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu)

6. **Dyt Dr Esra Güneş** (Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)
7. **Prof Dr Haydar Sur** (Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)
8. **Prof Dr Kubilay Karşıdağ** (İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD)
9. **Prof Dr Neşe İmeryüz** (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD)
10. **Prof Dr Reha Erkoç** (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nefroloji BD)
11. **Hmşr Prof Dr Rukiye Pınar** (Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi)
12. **Prof Dr Sadi Güleç** (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A D)
13. **Prof Dr Yüksel Altuntaş** (S.B. Şişli Etfal EAH)

Çalışmanın amacı; toplumsal ve çevresel etkilerin kardiyovasküler risk faktörleri ve bulaşıcı olmayan hastalıkların prevalansına etkisini, toplumsal belirteçlerle bulaşıcı olmayan hastalıklar sonucu meydana gelen tıbbi olaylar ve seçilen kardiyovasküler risk faktörlerinin zaman içindeki değişimlerini araştırmaktır. Toplumsal belirteçler;

- Yapılandırılmış çevre,
- Gıda ve beslenme politikası,
- Sosyal / sosyoekonomik faktörler,
- Tütün başlıklarında ele alınmıştır.

Yöntem

PURE Çalışması üç aşamadan oluşmaktadır.

- Bir yıl sürmesi öngörülen öncü faz sırasında gerekli izinlerin alınması, proje dokümanlarının tercümesi, uyarlanması, basıya hazırlanması ve çoğaltılması, örneklemin belirlenmesi, işbirliğine gidilecek kurum ve kuruluşlarla görüşmeler, Sağlık Bakanlığı'nın izin ve desteğinin sağlanması, araştırma sırasında kullanılacak tıbbi ve sair malzemelerin yurtdışından ve yerel olarak temini, çalışılacak laboratuvarın belirlenmesi, tanıtım ve bilgilendirme materyallerinin hazırlanması, saha ekiplerinin oluşturulması, eğitim materyallerinin hazırlanması ve eğitimlerin yürütülmesi, gerekli malzemelerin sahaya sevki gibi hazırlık işlemleri gerçekleştirilmiştir.
- Katılımcı kayıtlarının gerçekleştirileceği bazal verilerin toplanacağı devşirme fazı aslen üç yıl olarak belirlenmişse de

Türkiye’de bir yıl içinde tamamlanmış ve bu sayede çalışmaya daha önce katılmış olan ülkelerle aradaki mesafenin kapanması başarılmıştır.

- Bu aşamaları takiben gelen izlem fazında 8 - 12 yıl süreyle kişiler izlenecek, yıllık olarak kişilerle irtibat kurulup yeni teşhisleri, geçirdikleri tıbbi olaylar ve ölümler sorgulanacak, kaydedilecektir. İzlem fazında üçüncü, altıncı ve dokuzuncu yılda başlangıç aşamasında yapılan anketler, ölçümler ve tetkikler tekrarlanacaktır.

Yıllık İzlemlerde Sorgulanan Hastalık ve Tıbbi Olaylar;

- Hipertansiyon
- Diyabet
- MI/Kalp Krizi
- İnme
- Angina
- Kalp Yetmezliği
- Diğer Kalp Hastalıkları
- Kanser
- Tbc
- HIV/AIDS
- Sıtma
- KOAH
- Astım
- Pnömoni
- Diğer Akciğer Hastalıkları
- Hastane Yatışları
- Ölümlerdir.

Çalışma sırasında veriler; anketler, ölçümler, kan ve idrar örneği alınması yoluyla toplanmıştır. Verilerin standardizasyonu için saha elemanları eğitilmiş, tüm ölçümler Kanada merkezden sağlanan tek tip alet ve cihazlarla ya da yerel olarak temin edilen tek tip cihazlarla yapılmıştır. Tüm kan ve idrar örnekleri kuru buzda Ankara’daki Düzen Laboratuvarı’na sevk edilerek burada işlenmiştir. Çalışılmayan materyal de PURE araştırması için özel olarak temin edilen derin dondurucularda -70°de saklanmaktadır.

Kullanılan anketler; toplum düzeyinde (Yaşanılan Çevren Yürünebilirlik Değerlendirmesi, EPOCH 1 ve 2 (*Environmental Profile of a Community’s Health*)), hane düzeyinde (Aile Nüfusu Anketi, Hane Anketi ve Yanıt Vermeyen Hane Anketi), birey düzeyinde (Erişkin Anketi,

Fiziksel Aktivite Anketi, Semikantitatif Besin Sıklığı Anketi, EKG Anketi) verilerin toplanmasına olanak tanıyacak şekilde düzenlenmiştir. Kullanılan Besin Sıklığı Anketleri Türkiye için özel olarak geliştirilmiş, belli başlı besinlerin porsiyon büyüklüğünü tariflemeyi kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiş Besin Atlası ile birlikte kullanılmıştır. Besin Atlası'nda porsiyon büyüklükleri resimlenerek kodlandırılmıştır. Besin Sıklığı Anketlerinin 24 saatlik hatırlama anketleri ve yemek tarifleri anketleri yardımıyla validasyonu gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin kan basıncı, kalp hızı, antropometrik ölçümleri (boy, tartı, baş, bel ve kalça çevresi, orta üst kol çevresi, sağ baldır çevresi), kavrama gücü, spirometre ile ölçülen akciğer fonksiyonu, EKG değerlendirmeleri yapılmıştır. Tüm EKG'ler bir kardiyolog tarafından değerlendirilmiş, ayrıca patolojik EKG'lerin tamamı ile normal bulunan EKG'lerin onda biri ikinci bir hekim tarafından tekrar incelenmiştir. Tüm bireylerden sekiz saat açlık sonrası kan ve idrar örnekleri ile DNA analizi için buffy coat alınmıştır.

Veri temizliği, sahadan gelen bütün anketlerin her bir sayfası satır satır kontrol edilerek yapılmıştır. Tespit edilen hatalar saha ekiplerine yazılı olarak bildirilmiş düzeltmeler tarih belirtilerek gerçekleştirilmiştir. İlk düzeltmelerden sonra devam eden tutarsızlıklarda katılımcılarla telefon bağlantısı kurulmuştur. Ayrıca telefonla rast gele yöntemle katılımcılarla irtibat kurularak anketörlerin çalışması dolaylı olarak da denetlenmiştir.

Veriler birinci aşamada web üzerinden bir veri tabanına girilmiştir. Veriler merkezi olarak analiz edilecektir, ancak ülkemiz açısından öncelikli olduğu düşünülen verilerin ayrıca veri girişi yapılarak ön analizler gerçekleştirilmiştir. Aşağıda alt başlıklarına göre verilen değişkenler listesinde halen devam etmekte olan EPOCH 1 ve EPOCH 2 Çalışmaları sırasında toplanacak verilere ait bilgi bulunmamaktadır.

Alt Başlıklarla Değişkenler Listesi

Demografik değişkenler

1. Yaşanılan il
2. Kırsal / kentsel bölge
3. Yaşanılan yerin ait olduğu gelir düzeyi
4. TC kimlik numarası
5. Yaş
6. Cinsiyet
7. Medeni durum
8. Eğitim düzeyi
9. Meslek

10. Çalışma durumu
11. Çalışmıyorsa nedeni

Tıbbi özgeçmiş

12. Hareket kısıtlılığı/Engellilik durumu
 13. Son altı ayda seçilmiş bazı semptomların varlığı
 14. Kronik bronşit semptomlarının varlığı
 15. Gözlük kullanımı
 16. İşitme cihazı kullanımı
 17. Bilinen diyabet
 18. Bilinen hipertansiyon
 19. Bilinen inme
 20. Bilinen kalp spazmı / kalp krizi / koroner arter hastalığı
 21. Bilinen hepatit / sarılık
 22. Bilinen kanser
 23. Varsa bilinen kanserin yerleşimi
 24. Bilinen KOAH
 25. Bilinen astım
 26. Bilinen Tbc
 27. Bilinen sıtma
 28. Bilinen HIV/AIDS
 29. Düzenli ilaç kullanımı
 - Hipertansiyon için
 - Kolesterol için
 - İnme için
 - Diyabet için
 - Astım için
 - Diğer sebeplerle
 30. Son bir ayda kullanılan ilaçlar (müstahzar isimleri ve jenerik isimleri ile birlikte)
 31. Adet görme (kadınlarda)
 32. Doğum kontrol ilacı kullanımı (kadınlarda)
 33. Doğurulan erkek çocuk sayısı (kadınlarda)
 34. Doğurulan kız çocuk sayısı (kadınlarda)
 35. Emzirme (kadınlarda)
- ### **Birinci derece akrabalar düzeyinde soygeçmiş**
36. Katılımcının toplam kardeş sayısı
 37. Baba, anne ve kardeşte diyabet
 38. Baba, anne ve kardeşte kronik kalp hastalığı
 39. Baba, anne ve kardeşte hipertansiyon
 40. Baba, anne ve kardeşte inme

41. Baba, anne ve kardeşte kanser, varsa kanser bölgesi

42 Sayılan hastalıklara tutulan kardeş sayısı

Tütün ve alkol kullanımı

43. Tütün kullanımı

- Hangi yaşta başlanıldığı
- Günlük tüketim miktarı
- Kullanma süresi
- Ne zaman bırakıldığı (yıl ve ay olarak)

44. Son 12 ayda pasif içicilik

45. Son 12 ayda dumana maruz kalma sıklığı

46. Alkol kullanımı

- Hangi yaşta başlanıldığı
- Yüksek alkollü içki (rakı, rom, viski, cin, votka vs.) tüketme sıklığı
- Şarap tüketme sıklığı
- Bira tüketme sıklığı
- Ortalama tüketim
- Kaç senedir kullanıldığı
- Ne zaman bırakıldığı (yıl ve ay olarak)

Uyku düzeni

47. Uykuya geçiş saati

48. Güne uyanma saati

49. Gün içi kestirme alışkanlığı ve varsa süresi

Ölçümler

50. Sistolik kan basıncı

51. Diyastolik kan basıncı

52. Kalp hızı

53. Bel çevresi

54. Ağırlık

55. Kalça çevresi

56. Boy

57. Üst sağ kol çevresi

58. Sağ baldır çevresi

59. Kafa çevresi

60. BMI

61. Vücut kas oranı

62. Vücut yağ oranı

63. Baskın olmayan el maksimum kavrama kuvveti

64. Baskın el maksimum kavrama kuvveti

65. FEV1

66. FVC

67. PEFR

68. EKG

- Patolojik Q
- ST yükselmesi
- ST çökmesi
- T inversiyonu
- V1 ya da V2 de R>S
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Sol aks sapması
- İntraventriküler ileti bozukluğu
- Q-T aralığı
- Anormal kardiyak ritm
- Diğer anomaliler

Kan tetkikleri

69. Tahlildeki parametrelerinin değerlendirilmesi

- Glukoz
- Total kolesterol
- HDL
- TG
- LDL
- Tam kan sayımı

Trafikte güvenli davranış

70. Sürücü olarak kask takma

71. Yolcu olarak kask takma

72. Sürücü olarak emniyet kemeri takma

73. Yolcu olarak emniyet kemeri takma

Son 1 yılda yaşanan kazalar ve yaralanmalar

74. Yolcu olarak motorlu araç kazası geçirme

75. Sürücü olarak motorlu araç kazası geçirme

76. Fiziksel saldırıya uğrama

77. Aile içi şiddet görme

78. Kemik kırılması

- Kırık bölgesi

Son 1 yılda yaşanan stres etkenleri

79. İş kaybı

80. Emeklilik

81. İş kaybı

82. Ürün kaybı / iş başarısızlığı

83. Eve hırsız girmesi

84. Ayrılma boşanma

85. Önemli aile içi problem

86. Ciddi kişisel yaralanma / hastalık
87. Şiddete maruziyet
88. Silahlı çatışma / savaşa maruziyet
89. Eşin ölümü
90. Yakın bir aile üyesinin ciddi hastalığı / ölümü
91. Diğer bir önemli stres nedeni
92. Yeni bir işe başlama
93. Bir aile üyesinin evlenmesi
94. Ailede bir doğum olayı
95. Aileden ayrılma
96. Yiyecek yetersizliği / yiyecek güvenliğinin olmaması
97. İşteki stres sıklığı
98. Evdeki stres sıklığı
99. Parasal stres sıklığı
100. Depresyon bulgularının varlığı

Son yedi günlük fiziksel aktivite

101. Ağır fiziksel aktivite süresi
102. Orta derecede fiziksel aktivite süresi
103. Yürüme süresi
104. Motorlu taşıtla seyahat süresi
105. Bisikletle ulaşım süresi
106. Oturarak geçirilen süre hafta içi
107. Oturarak geçirilen süre hafta sonu

Beslenme

108. Beslenme alışkanlıkları (süt ve süt ürünleri, meyve, sebze, kuru baklagiller, et ve yumurta, ekmek ve tahıllar, kuru yemişler, içecekler, tatlı ve atıştırmalıklar)

109. Alınan toplam kalori
110. Gıda içeriği
111. Kullanılan yağ
112. Ev dışında yemek yeme sıklığı
113. Vitamin kullanımı

Toplumsal dayanışma

Reklamların tüketime etkisi

Yaşanılan çevre

114. Yaşanılan çevrenin özellikleri
 - Düzenli alışveriş imkanı
 - Trafik hızı / yoğunluğu
 - Çevre kirliliği
 - Sokak aydınlatması

- Tenhalık
 - İnsanlarla iletişim olanağı
 - Suç oranı yüksekliği
 - Başboş dolaşan köpeklerin varlığı
115. Son 12 ay içinde haneden herhangi birinin maruz kaldığı suçlar
- Silahlı soygun
 - Şiddet içerikli saldırı
 - Cinayet
 - Araç kaçırma
 - Evde hırsızlık
 - Hırsızlık
 - Tecavüz
 - Kadın istismarı
 - Çocuk istismarı
 - Çocukların cinsel istismarı
 - Diğer
116. Son beş yılda çevrede suç oranında artış ve varsa türü
117. Yaşanılan çevrede temel ihtiyaçları karşılama olanağı
118. Yaşanılan çevrenin imar durumu
119. Yaşanılan çevrede trafikte güvenlik
- Çevredeki trafik nedeniyle yürümekte zorluk çekme
 - Yakın sokaklardaki trafik yoğunluğu
 - Çevredeki yaya geçitlerinin kullanımı
120. Suçlarla ilgili güvenlik
- Aydınlatma
 - Gündüzleri gözlenen suç oranı
 - Geceleri gözlenen suç oranı
121. Yaşanılan çevre memnuniyeti
- Toplu taşıma araçlarının kullanılması
 - İşe okula gidiş süresi
 - Alışveriş merkezine ulaşım
 - Tanınan insan sayısı
 - Yürüme kolaylığı
 - Eğlence merkezine ulaşım
 - Suç tehdidine karşı korunma
 - Trafik hızı
 - Çocuk büyütme uygunluk
 - Yaşamak için uygunluğu

Hane halkı demografik ve sağlık verileri

122. Hanede yaşayan bireyler

- Sayı
- Yaş
- Akrabalık
- Cinsiyet
- Tütün kullanımı
- Eğitim düzeyi
- Seçilmiş hastalıkların varlığı (HT, DM, inme, KVH, Tbc, sıtma, kanser, HIV, Yaralanma)

123. Son iki yılda hanede vefat, varsa ölenin yaşı, akrabalık durumu, cinsiyeti, tütün kullanımı, eğitim düzeyi, ölüm nedeni, ölümden önceki son 12 ayda belirli hastalıkların varlığı)

Hanede yaşam koşulları

- 124. Hanenin çatı tipi
- 125. Elektrik varlığı
- 126. Yemek yapmak için kullanılan birincil yakıt
- 127. Hanenin ısınma kaynağı
- 128. İçme suyu kaynağı
- 129. Daimi su olmadığına suya ulaşma süresi

Hane geliri ve refah göstergeleri

130. Refah belirteçlerinin varlığı (motosiklet/mopet, araba/cip, diğer dört tekerlekli araçlar, bisiklet, çiftlik hayvan arabası, bilgisayar, çamaşır makinası, mutfak mikseri, buzdolabı, TV, müzik seti, telefon)

- 131. Ortalama aylık hane geliri
- 132. Tarım yapılabilir arazi, varsa miktarı
- 133. Yemek pişirme şartları (Yer, havalandırma şartları)
- 134. Yiyecek sıkıntısı yaşama sıklığı (son 4 hafta)
- 135. Yiyecek sıkıntısı yaşama sıklığı (son 5 yıl)
- 136. Giyecek alma sıkıntısı (son 4 hafta)
- 137. Giyecek alma sıkıntısı (son 5 yıl)
- 138. Fatura ödeme sıkıntısı (son 4 hafta)
- 139. Fatura ödeme sıkıntısı (son 5 yıl)

Örnekleme ve Saha Çalışması

Başlangıçta Uluslararası PURE çalışmasına Türkiye'den en az 2.000 kişinin katılması planlanmıştır. Türkiye nüfusunu ve her bölgeyi temsil edecek iller T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerinden yola çıkarak üç il seçenekli olarak kur'a ile belirlenmiştir.

Kentsel alan kriterleri; yerleşim yerinin il veya ilçe merkezi olması / nüfusunun 10.000'den çok olması ve belediye yapısı ile idare edilmesi, kırsal alan kriterleri; belediyesi olmayan ve nüfusu 10.000'in altında olan yerleşim yerleri olarak belirlenmiştir.

Bölgelerden alınması kararlaştırılan kişi sayısı; bölgenin Türkiye nüfusu içinde toplam nüfusunun yüzdesi kadarı olup araştırmamızın toplam kişi sayısı olan 2000 içinde aynı yüzde ile belirlenen kişi sayısı olarak hesaplanmıştır. Tablo 1.'de 2000 kişilik örneklem içinde bölgelere göre hedeflenen kırsal ve kentsel bölge örneklem sayıları görülmektedir.

Tablo 1. PURE Türkiye bölgelere göre kırsal ve kentsel örneklem hedefleri

Bölge	İl	BÖLGELERE GÖRE ÖRNEKLEM DAĞILIMI		
		Toplam	Kent	Kır
İstanbul	İstanbul	297	270	28
Batı ve Doğu Marmara	Kocaeli	297	188	109
Ege	Aydın	308	190	118
Batı ve Orta Anadolu	Nevşehir	316	221	95
Akdeniz	Antalya	254	152	102
Doğu ve Batı Karadeniz	Samsun	261	129	132
Kuzey ve Orta Doğu Anadolu	Malatya	140	75	65
Güney Doğu Anadolu	Gaziantep	126	80	46
Toplam	8	2000	1305	695

Seçilen her il için yerel yönetimlerden sağlanan verilerden yola çıkılarak köylerden ve düşük, orta ve yüksek gelir gruplarına göre düzenlenmiş mahallelerden sıra numarası verilerek kur'a çekilmiştir. Her bir gelir grubunun genel nüfus içindeki yüzdesi il örneklem sayısına yansıtılarak mahallelerden alınacak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır.

Bir mahalle veya köyde hedef nüfus, mahallenin ya da köyün muhtarlıklarından başlanılarak aynı yöne doğru (sağ veya sol kura ile belirlenecek) haneler tek tek ziyaret edilerek çalışma sürdürülmüştür.

Ev ziyaretlerinde; hane üyesi olduğu halde o anda bulunamayanlar ve/veya evde kimsenin olmaması gibi durumlarda, aynı haneye günün değişik zamanlarına ve biri hafta sonuna ya da mesai saatleri dışına gelecek şekilde toplam üç ziyaret yapıldıktan sonra evde kimse bu-

lunmuyorsa o hane araştırma kapsamından çıkarılmıştır. Kişiler evde olduğu halde görüşmeyi reddettiği durumlarda yanıt vermeyen hane anketi ve aile nüfusu anketi doldurulmaya çalışıldıktan sonra o hanede anket sonlanmıştır.

Sahada veri toplama çalışması Mart 2008’de başlamıştır. Pilot il olarak seçilen Kocaeli’nin kırsal ve kentselinde Kasım 2008’e kadar 529 katılımcıya ulaşılmıştır. Kocaeli araştırma ekibinin deneyim kazanmış olması nedeniyle, Kanada Merkez Ofisi ile de görüşülerek öncelikle tek bir bölgeden de olsa 2.000 kişinin alınması kararlaştırılmıştır. Bu arada Türkiye genelini temsil edecek 2.000 kişilik örnekleme ulaştırılması için; İstanbul, Nevşehir, Aydın, Malatya, Samsun, Antalya, Gaziantep illerinde faaliyetlere hız verilmiştir.

Saha elemanlarının standardizasyonu

Saha elemanlarının seçiminde kriterler iletişimde becerili olmak, sağlık engeli olmamak, vb yanında anketör olarak çalışan saha elemanları için en az lise mezunu, tercihen sağlıkla ilgili bir okulda eğitim görür veya mezun olmak, tıbbi işlemleri yürütecek ekipte görev alan kişiler için ise; doktor, hemşire, ebe, biyolog, sağlık memuru, laboratuvar teknisyeni, röntgen teknisyeni, acil tıp teknisyeni olmak şeklinde belirlenmiştir.

Anketör ve tıbbi ekip elemanlarının eğitimleri; araştırma merkez planlama yürütme ekibi üyeleri tarafından iki-dört gün süreyle uygulanmıştır. Eğitimlerde araştırma ve anket formları tanıtılmış, tıbbi işlemler anlatılmıştır. Her oturum sonunda ve eğitimlerin son gününde tıbbi işlemler tekrarlanmıştır. Eğitimciler gözetiminde anketler uygulanmıştır. Ölçümlerde görev alan kişiler mesleki deneyimlerine göre görevlendirilmiştir. Gönüllü katılımcılar ile uygulamalar yapılmıştır. Bu eğitimler araştırmanın yapıldığı sekiz ilde de tekrarlanmıştır.

Çalışma sırasında ilgili illerin ya da ilçelerin belediyelerinden destek alınmış, çalışma öncesinde İl Sağlık Müdürlükleri ve muhtarlıklarla da irtibat kurulmuş gerekli bilgiler aktarılmıştır.

Çalışmanın tanıtımında anketörler tarafından el broşürleri dağıtılmış, muhtarlıklarda afişler vasıtasıyla duyuru yapılmıştır. Saha elemanları Sağlık Bakanlığı’nın izin yazıları, saha görevlisi kimlikleri ile sahaya çıkmış; araştırmanın amacının *“kişilerin sağlığına olumlu katkı yapmak olduğu, ücret alınmayacağı, sağlık durumları ile ilgili bulgularının paylaşılacağı”* açıklanmıştır. Aydınlatılmış onam formu doldurulmuştur. Rıza sonrası anket uygulamasına geçilmiştir. Hanelerde, Belediye halk evlerinde, sağlık merkezlerinde ve köylerde muhtarlıkların sağladığı diğer mekanlarda “yüz yüze” görüşme metoduyla sorular yüksek sesle oku-

arak anket formları doldurulmuştur. Araştırmanın yalnızca görüşme-
den ibaret olmadığı, tıbbi uygulamaların da yapılacağı açıklanmıştır.
Klinik uygulama için randevu tarihi belirlenmiştir. Her ilde, ölçümlerin
ilk günü ekiple beraber çalışılmıştır. Sekiz saatlik açlık sonrası kan ve
idrар örnekleri alınmıştır.

Her ilde, laboratuvar çalışmasını takiben, kargo ile soğuk zincir ku-
rallarına uyularak kuru buz içinde alınan örnekler Ankara Düzen Labo-
ratuvarına çalışılmak üzere gönderilmiştir. Kanlar

-70°C'de saklanmaktadır.

Sahada veriler günlük değerlendirilmiş, kontroller yapılmıştır. Her
ile anketler ve ölçüm malzemeleri gönderilmiş, çalışma bitiminde mer-
kezde toplanmıştır. Sahadan veri toplanması Mart 2009 sonunda sona
erdirilmiştir.

Tüm katılımcılara ölçüm ve laboratuvar tetkik sonuçları bir rapor ha-
linde muhtarlıklar ve belediyeler vasıtasıyla ulaştırılmıştır.

Bulgular

PURE Türkiye Sağlık Çalışması sonucunda toplam 4057 kişiye
ulaşmıştır. Örnekleme ait genel veriler Tablo 2.'de, katılımcı ve hane
sayılarının illere göre dağılımı ise Tablo 3.'de sunulmuştur. PURE Çalı-
şması sonuçları başlangıçta hedeflenen örnekleme sayısına sadık ka-
lınarak 2.312 kişi ve Kocaeli kohortu tüm olarak örnekleme eklenecek
şekilde toplam 4.057 kişi olarak iki türlü analiz edilmiştir. İlk analizler bu
iki örnekleme arasında büyük farklılıklar olmadığını göstermekle birlikte
farkın anlamlılığını belirlemek için bu aşamada herhangi bir istatistiksel
analiz yapılmamıştır. Aşağıda tablo ve grafik halinde her iki analizin
sonuçları büyük ölçüde karşılaştırmaya olanak tanıyacak şekilde bir
arada verilecektir. Burada sadece seçilmiş bazı başlıklarla ilgili veriler
paylaşılacaktır.

Tablo 2. PURE Türkiye Sağlık Çalışması katılımcı hane ve birey sayıları

TÜRKİYE PURE ÇALIŞMASI KATILIMCI SAYISI	:	4057
TÜRKİYE PURE ÇALIŞMASI HANE SAYISI	:	2578
TÜRKİYE PURE ÇALIŞMASI KENT KATILIMCI SAYISI	:	2632
TÜRKİYE PURE ÇALIŞMASI KIR KATILIMCI SAYISI	:	1425
TÜRKİYE PURE ÇALIŞMASI KENT HANE SAYISI	:	1721
TÜRKİYE PURE ÇALIŞMASI KIR HANE SAYISI	:	857
YANIT VERMEYEN HANE SAYISI	:	2145
TÜRKİYE İPTAL EDİLEN ANKET SAYISI	:	180

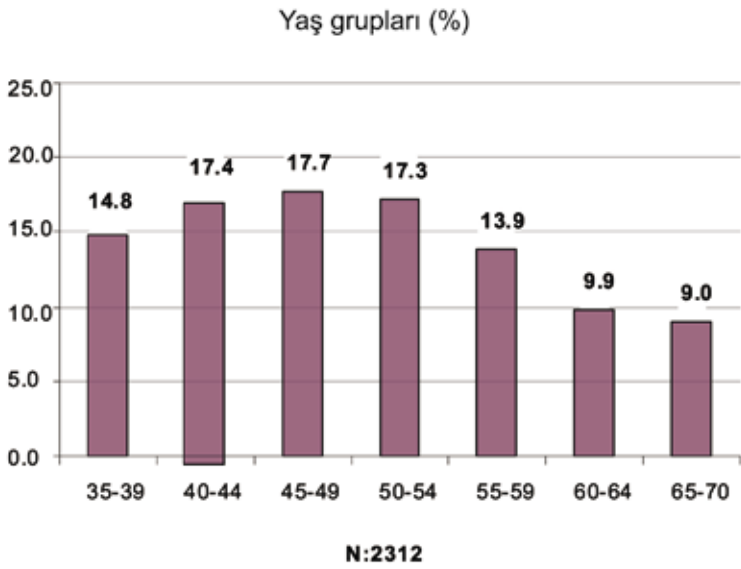
Tablo 3. Katılımcı ve hane sayılarının illere göre dağılımı

Bölge	Kent Katılımcı	Kır Katılımcı	Toplam Katılımcı	Kent Hane	Kır Hane	Toplam Hane	Yanıt Vermeyen Hane	İptal Edilen Anket
Kocaeli	1358	736	2094	877	434	1311	482	7
Malatya	101	82	183	55	41	96	-	-
İstanbul	314	44	358	214	33	247	735	40
Nevşehir	241	105	346	148	60	208	82	25
Aydın	191	120	311	125	74	199	-	29
Antalya	149	133	282	106	80	186	641	23
Samsun	183	142	325	125	99	224	57	29
Gaziantep	95	63	158	71	36	107	148	27
TOPLAM	2632	1425	4057	1721	857	2578	2145	180

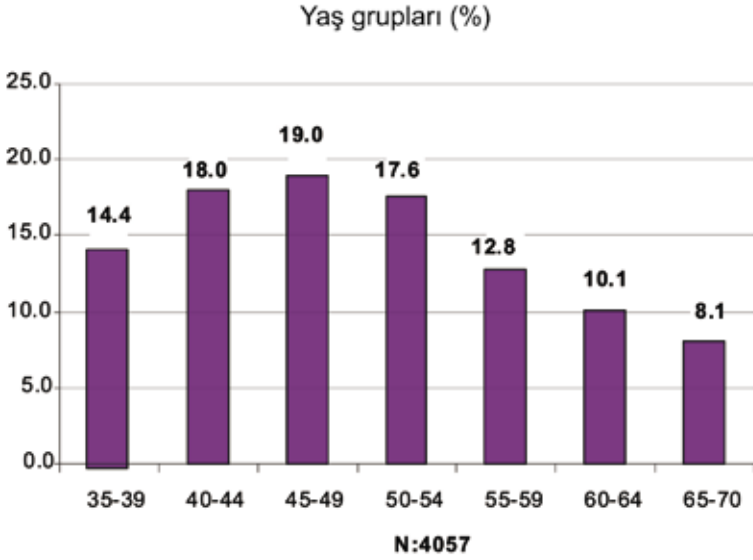
Örneklemelerin ortalama yaşları Tablo 4.'te, yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 1. ve 2.'de verilmiştir.

Tablo 4. Örneklemelerin yaş ortalamaları

N	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
2312	50,3	50	±9,3	35	70
N	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
4057	50,0	49	±9,1	35	70

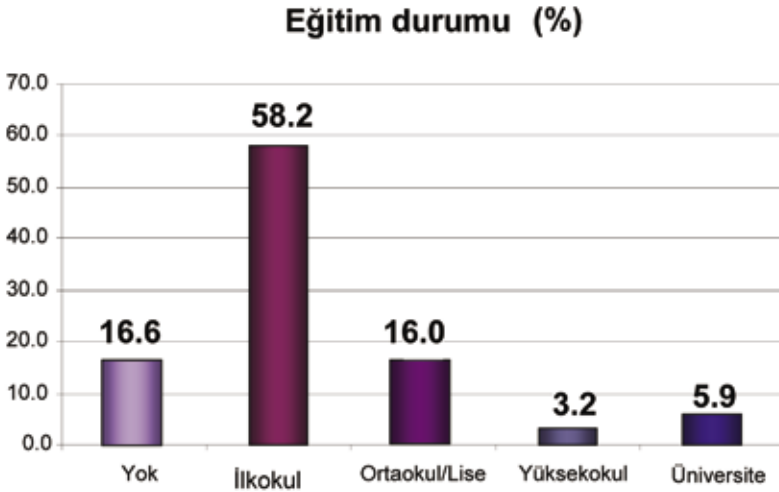


Grafik 1. Örneklemnin yaş gruplarına göre dağılımı (N= 2.312)



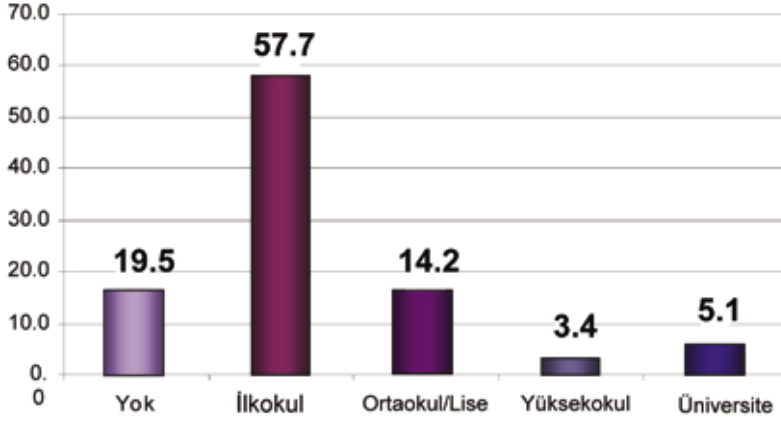
Grafik 2. Örneklemin yaş gruplarına göre dağılımı (N= 4.057)

Kadın ve erkeklerin oranı 2.312 kişilik örnekleme %61'e %39 iken, 4.057 kişilik örnekleme sırasıyla %60,7'e % 39,3 olarak bulunmuştur. Her iki örneklemin eğitim durumları Grafik 3 ve Grafik 4'te görülmektedir. Örneklem ağırlıklı olarak ilkokul mezunlarından oluşmaktadır.



Grafik 3. Örneklemin eğitim durumuna göre dağılımı (N= 2.312)

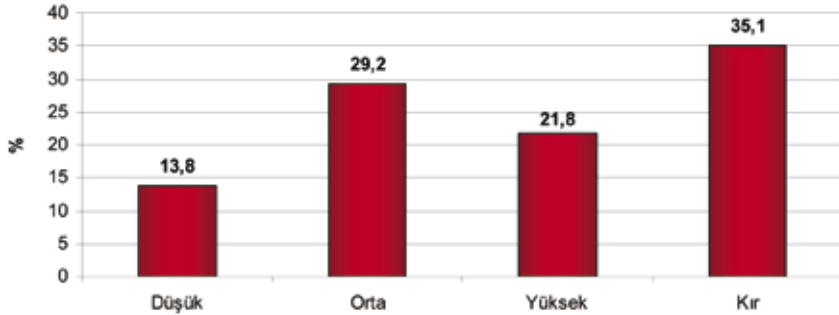
Eğitim durumu (%)



Grafik 4. Örneklemin eğitim durumuna göre dağılımı (N= 4.057)

Çalışmaya alınan bireyler düşük, orta ve yüksek gelir grubundan bölgelerden ve kırsal kesimden olmak üzere gruplandırıldığında kentsel nüfusta orta gelir düzeyinin en yüksek oranda olduğu görülmektedir. Grafik 5.'de kentsel örneklemin gelir grubuna göre dağılımı ve kırsal nüfus oranı verilmiştir.

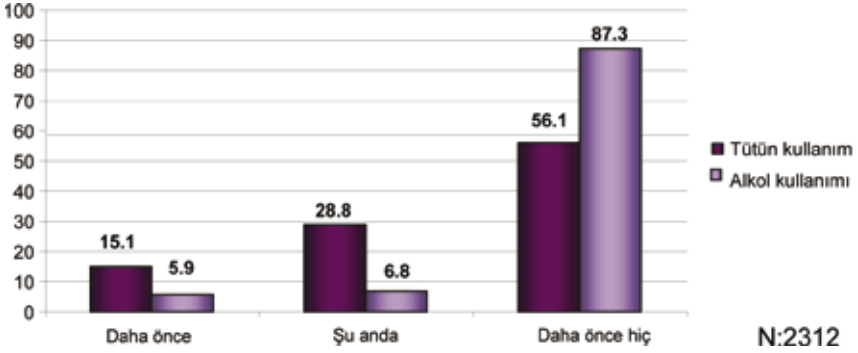
Örneklemin gelir grubu ve kırsal bölgeye göre dağılımı



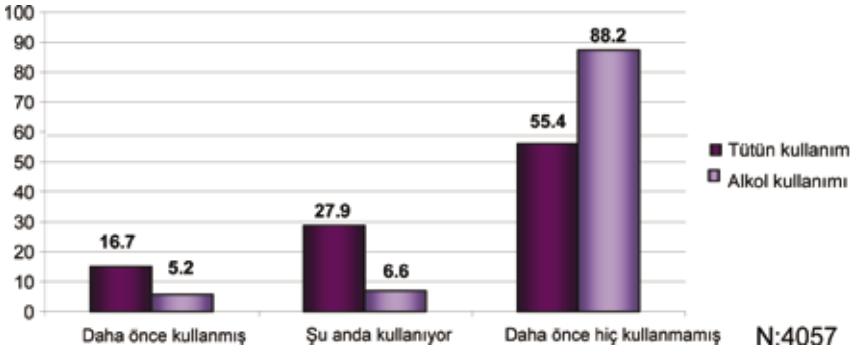
Grafik 5. Örneklemin gelir grubu ve kırsal bölgeye göre dağılımı (N=2.312)

Katılımcıların daha önceden geçirdikleri hastalıklar sorgulanmış ve tüm katılımcıların % 2'si (80 kişi) inme, %5,6'sı (227 kişi) kalp krizi, kalp spazmı ya da KAH geçirmiş olduğunu ifade etmiştir.

Katılımcıların tütün ve alkol kullanma durumları Grafik 6. ve Grafik 7.'de sunulmuştur.



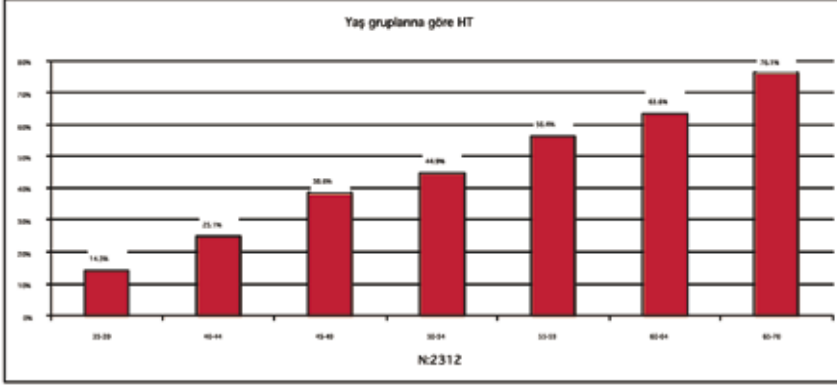
Grafik 6. Katılımcıların tütün ve alkol kullanma durumu (N= 2.312)



Grafik 7. Katılımcıların tütün ve alkol kullanma durumu (N= 4.057)

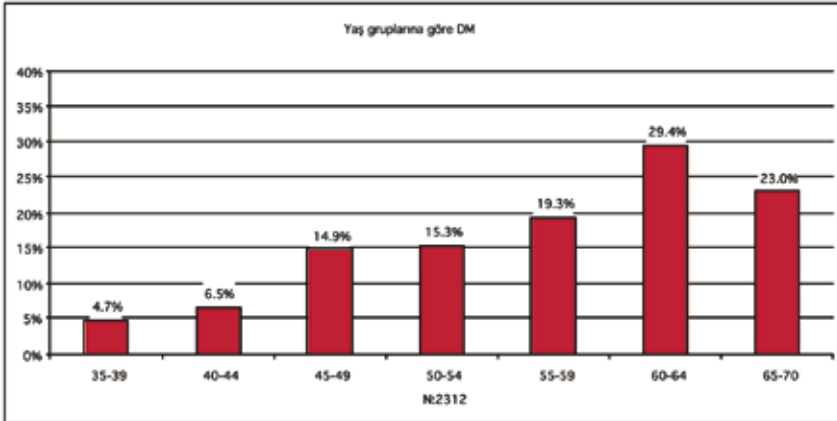
Bu çalışmada hipertansiflerin oranı her iki örnekleme %42,0 (N=2.312) ve %41,1 (4.057) olarak tespit edilmiştir. Kadınlar erkeklere göre (%45,0 / %37,5), kırsal bölgede yaşayanlar da kentlilere göre (%46,6 / %39,6) daha hipertansifler. Hipertansif katılımcıların yaş gruplarına

göre dağılımı Grafik 8.'de verilmiştir. Hipertansiflerin oranı yaşla birlikte hızla artmakta ve 65 – 70 yaş grubunda %76 düzeyine ulaşmaktadır.



Grafik 8. Hipertansif bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı (N=2.312)

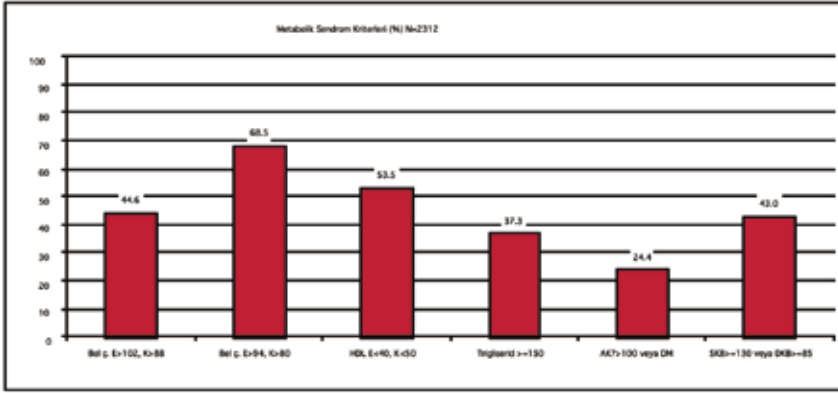
Diyabet sıklığı %14,7 (N=2.312) ve %13,7 (N=4.057) olarak bulunmuştur. Prediyabetiklerin oranı ise %9,6'dır. Diyabetli bireylerin %87,4'ü hastalığından haberdardır. Diyabet hastalarının ancak %24,9'unun diyabetinin kontrol altında olduğu bulunmuştur. Kadınlarda diyabet erkeklerle göre (%15,5 / %13,5), kentlilerde ise kırsal bölgede yaşayanlara göre (%15,5 / %13,4) daha fazla oranda görülmektedir. Diyabetlilerin yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 8.'de sunulmuştur.



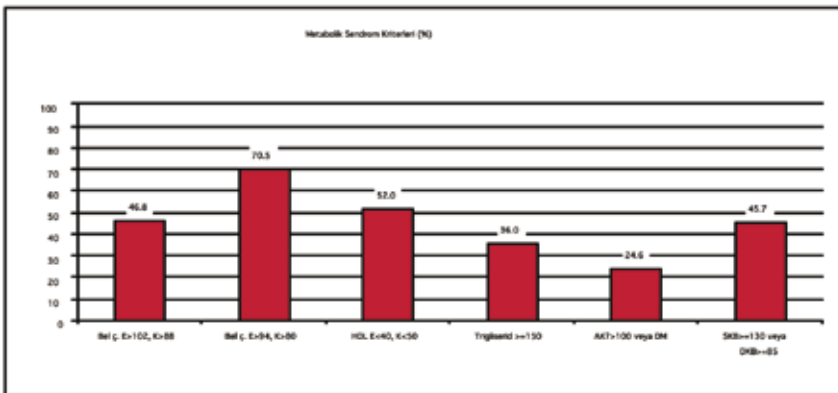
Grafik 9. Diyabetik katılımcıların yaş gruplarına göre dağılımı (N=2.312)

Hiperkolesterolemi oranları %54,6 (N= 2.312) ve % 51,7 (N= 4.057) olarak bulunmuştur. Bir diğer dislipidemi parametresi olan HDL düşüklüğü (HDL < 40mg/dl.) ise 2.312 kişilik örnekleme %31,7 ve 4.057 kişilik örnekleme %30,4 olarak tespit edilmiştir.

Her iki örnekleme metabolik sendrom kriterlerinin sıklığı Grafik 10. ve Grafik 11.'de sunulmuştur. Bu parametrelerden bel çevresi sınır değerleri erkekte > 102cm, kadında > 88cm ve erkekte > 94cm, kadında > 80cm olarak iki şekilde değerlendirilmiştir.



Grafik 10. Toplumda metabolik sendrom kriterlerinin sıklığı (N=2.312)



Grafik 11. Toplumda metabolik sendrom kriterlerinin sıklığı (N=4.057)

Çalışmaya alınanlarda genel metabolik sendrom sıklığı bel çevresi sınır değerlerine göre 2.312 kişilik örnekleme %35,3 ve % 42,7'dir (E > 102cm, K > 88cm ve E > 94cm, K > 80cm). 4.057 kişilik örnekleme bu oranlar sırasıyla % 36,7 ve % 43,9'dur. Metabolik sendrom sıklığı cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadınlardaki sıklığın erkeklere göre, daha fazla olduğu görülmektedir. Bu fark kır ve kent nüfusları karşılaştırıldığında söz konusu değildir. Tablo 5.'de cinsiyet ve kır kent ayırımına göre metabolik sendrom sıklıkları verilmiştir.

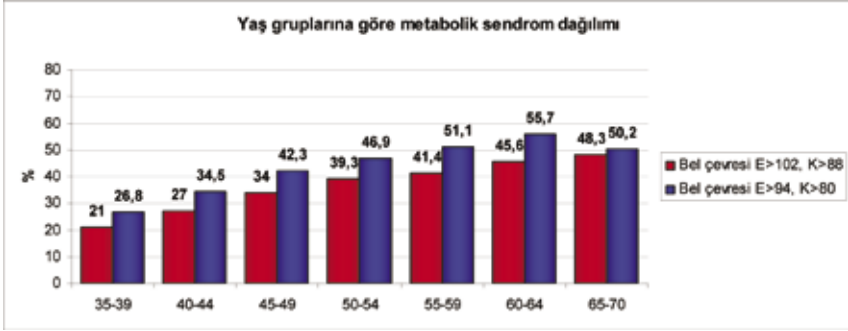
Tablo 5. Cinsiyet ve yaşanılan yere göre metabolik sendrom dağılımı (N=2.312)

Metabolik sendrom dağılımı (%)		
	Bel çevresi E>102cm, K >88cm	Bel çevresi E>94cm, K>80cm
Kadın	38,0	43,5
Erkek	30,9	41,4
Kır	35,8	43,5
Kent	34,9	42,3

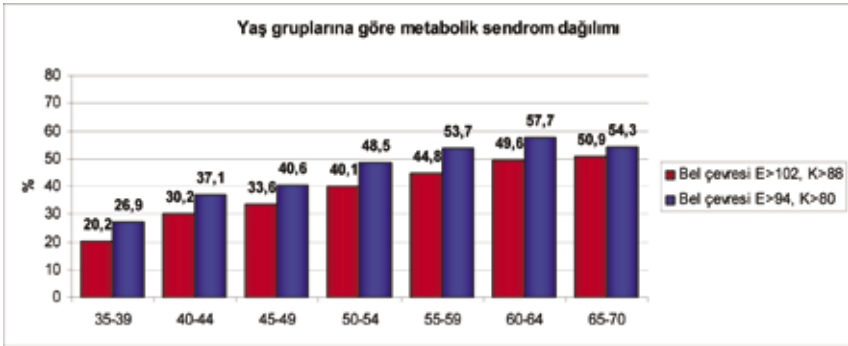
Tablo 6. Cinsiyet ve yaşanılan yere göre metabolik sendrom dağılımı (N=4.057)

Metabolik sendrom dağılımı (%)		
	Bel çevresi E>102cm, K>88cm	Bel çevresi E>94cm, K>80cm
Kadın	39,7	44,7
Erkek	32,0	42,6
Kır	37,4	44,8
Kent	36,2	42,3

Yaş gruplarına göre metabolik sendrom sıklıklarına bakıldığında yaşla birlikte arttığı ancak 65 - 70 yaş grubunda bu sıklığın özellikle düşük sınır değerler alındığında düşme eğiliminde olduğu söylenebilir. Grafik 12 ve 13'de yaş gruplarına göre metabolik sendrom sıklıkları görülmektedir.

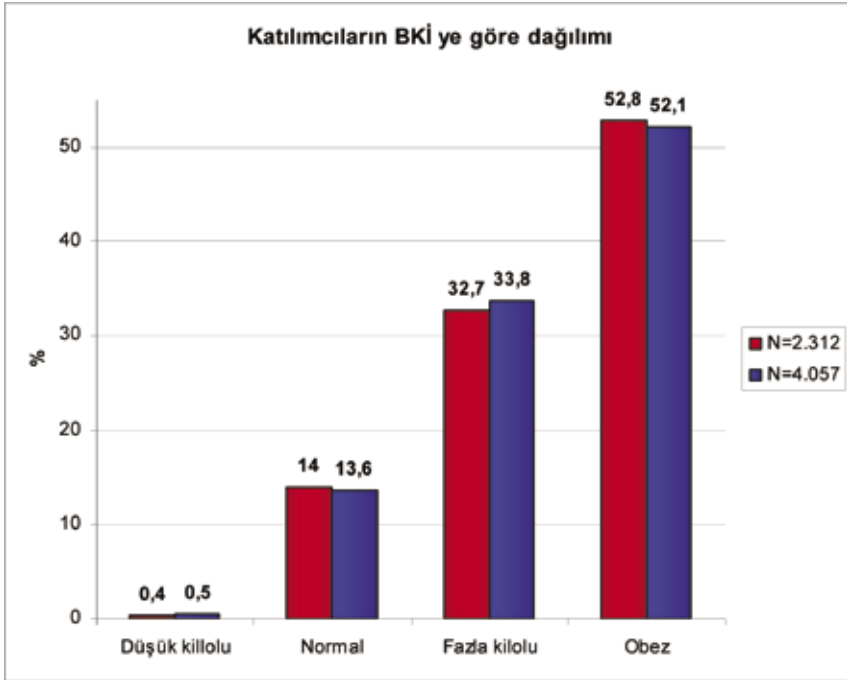


Grafik 12. Yaş gruplarına göre metabolik sendrom sıklığı (N=2.312)

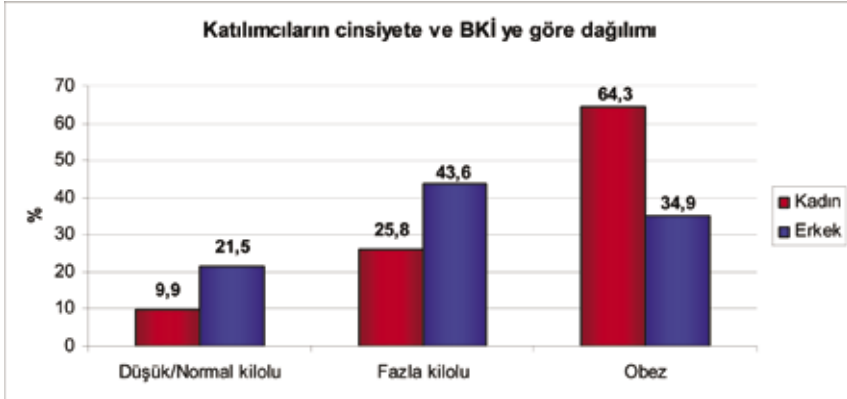


Grafik 13. Yaş gruplarına göre metabolik sendrom sıklığı (N=4.057)

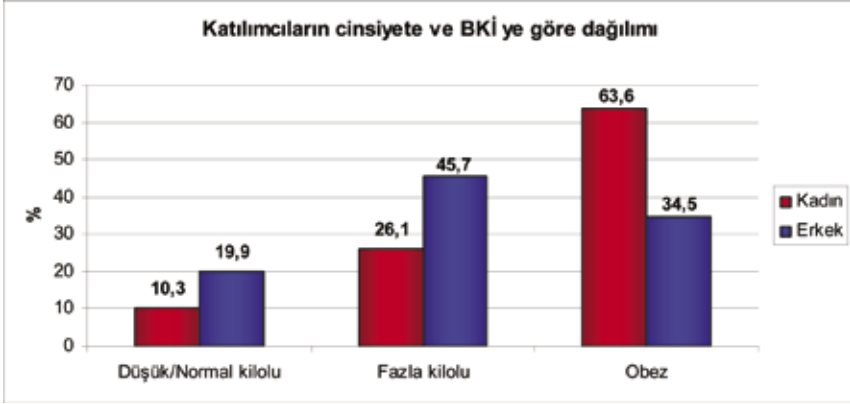
Beden kütle indeksi oranlarına bakıldığında toplumda her iki kişiden birinin obezite sınırını aşmış olduğu, fazla kilolularla birlikte değerlendirildiğinde toplam %85'in üzerinde bir oranda nüfusun normal sınırların üzerinde kilolu olduğu tespit edilmiştir. Grafik 14.'te katılımcıların BKİ dağılımları verilmiştir. Kadınların obezite erkeklerin ise fazla kilolu olma oranlarının daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Grafik 15 ve Grafik 16'da BKİ dağılımının cinsiyete göre oranları verilmiştir. Tüm yaş gruplarında obezite %50 civarında olmakla birlikte ellili yaşlarda tepe noktasına ulaşmaktadır.



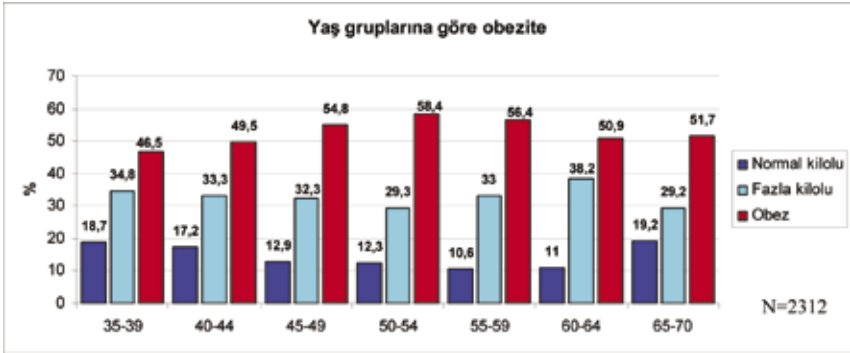
Grafik 14. Katılımcıların beden kütle indeksine göre dağılımı



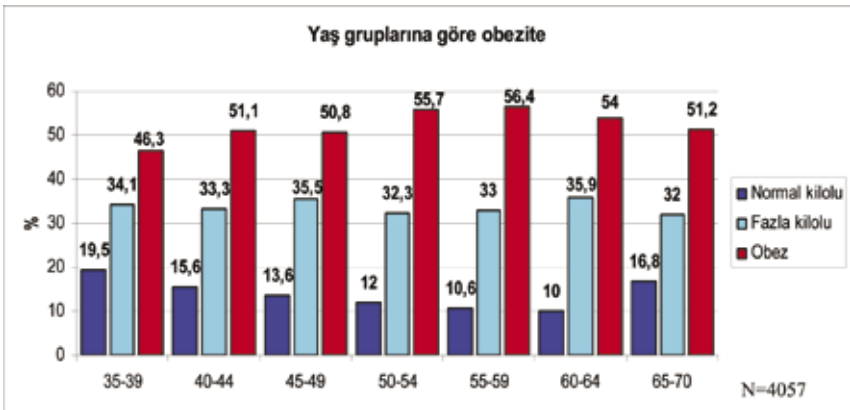
Grafik 15. Katılımcıların beden kütle indekslerinin cinsiyete göre dağılımı (N=2.312)



Grafik 16. Katılımcıların beden kütle indekslerinin cinsiyete göre dağılımı (N=4.057)



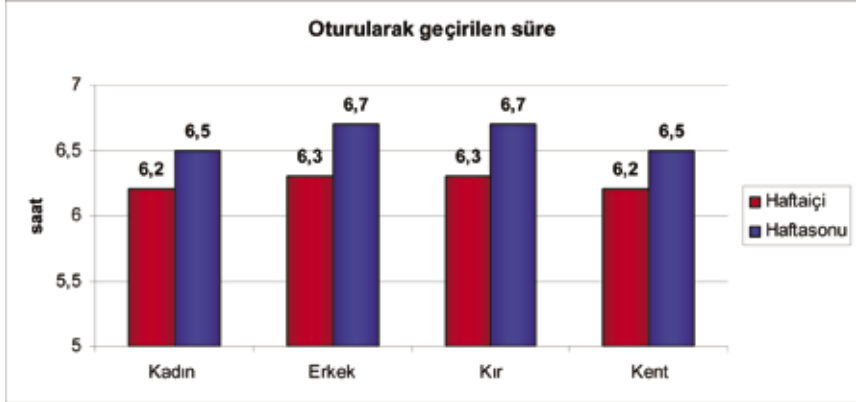
Grafik 17. Katılımcıların yaş grupları ve obeziteye göre dağılımı (N=2.312)



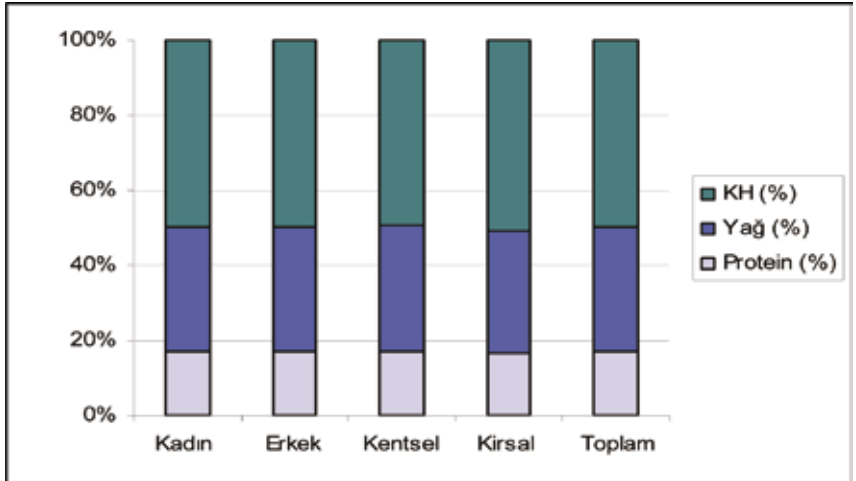
Grafik 18. Katılımcıların beden kütle indekslerinin yaş gruplarına göre dağılımı (N=4.057)

Çalışma sırasında değerlendirilen EKG'lerin yaklaşık üçte biri normaldişi bulgular sergiliyordu (%31,4 N=2.312 ve %30,9 N=4.057). Anemi sınırı hemoglobinin 12g/dl.'nin altında olması şeklinde tanımlandığında yapılan tam kan sayımı sonuçlarına göre anemi oranı %12,1 (N= 2.312) ve %12,7 (N=4.057) bulundu.

Katılımcıların yaşam tarzlarının belirlenmesine yönelik sorulardan hafta sonu ve hafta içi oturma süresi Grafik 19, alınan temel besin gruplarının dağılımı Grafik 20, yaşadıkları çevreden memnuniyet oranları Tablo 7 ve geçim sıkıntısına ait veriler Tablo 8.'de verilmiştir.



Grafik 19. Katılımcıların haftaiçi ve haftasonu oturarak geçirdiği süre (N=2.312)



Grafik 20. Katılımcıların tükettiği temel besin gruplarının oranları (N=2.312)

Tablo 7. Katılımcıların yaşadığı çevre memnuniyet derecesi (N=2.312)

Yaşanılan çevre memnuniyeti %					
	Kesinlikle memnuniyetsiz	Kısmen memnuniyetsiz	Ne memnuniyetsizne memnun	Kısmen memnun	Kesinlikle memnun
Toplu taşıma araçlarına ulaşım	3,3	1,9	3,7	18,0	73,0
İş-Okul gidiş süresi	3,1	1,4	23,8	21,6	50,1
Alışveriş merkezine ulaşım	15,1	8,3	8,3	25,5	42,8
Tanıdığınız insan sayısı	1,5	0,7	2,2	18,9	76,7
Yürümek ne kadar kolay	4,0	2,9	8,1	33,1	51,9
Eğlence merkezine ulaşım	17,5	8,2	21,1	23,4	29,7
Suç tehdidine karşı koruma	7,1	4,2	8,5	28,3	51,9
Trafik hızı	12,1	5,1	11,5	24,0	47,2
Çocuklarınızı büyütmek için iyi bir yer mi	10,4	3,7	5,2	22,7	58,1
Yaşamak için iyi bir yer mi?	7,2	3,1	4,5	20,1	65,1

Tablo 8. Katılımcıların geçim sıkıntısı oranları (N=2.312)

Geçim sıkıntısı %	Her zaman	Sık sık	Bazen	Nadiren	Hiç
Yiyecek kıtlığı 4 hafta	3,5	11,2	16,7	14,6	54,1
Yiyecek kıtlığı 5 yıl	2,7	12,0	19,1	16,9	49,3
Giyecek alma sıkıntısı 4 hafta	4,2	12,6	16,2	16,3	50,6
Giyecek alma sıkıntısı 5 yıl	3,2	13,1	19,5	18,2	46,1
Fatura ödeme sıkıntısı 4 hafta	5,5	14,7	18,6	17,1	44,2
Fatura ödeme sıkıntısı 5 yıl	4,6	14,5	22,3	19,9	38,6

Tablo 9. Katılımcıların günlük besin tüketim özellikleri

Protein	%16,62
Yağ	%33,2
Karbonhidrat	%50,2
Kolesterol	278,3 mg
Lif	40,48 g
Enerji	2483,7 kcal

Yorum

PURE Türkiye örneklemini içinde kadınların oranı erkeklerin yaklaşık iki katı düzeyindedir. Bunun nedeni, çalışmanın kapı kapı dolaşarak yapılması dolayısıyla kadın nüfusun erkeklere göre ulaşılabilirliğinin daha fazla olmasının yanında ileri yaş grubunda kadın erkek oranının toplumda da kadınlar lehine olması ile açıklanabilir. Katılımcıların yaklaşık beşte biri hiç eğitim almamış ya da ilkokulu bitirmemişti.

Bu çalışma bulaşıcı olmayan hastalıklar konusunda güncel durumu ve zaman içindeki değişimi açık bir şekilde ortaya koymayı hedeflemiştir. İlk veriler güncel tablonun ülkemiz için hiç de iç açıcı olmadığını göstermektedir. Türkiye’de toplumun yarısından fazlasının obez olması kardiyometabolik hastalıklar ve diğer risk faktörlerinin prevalansındaki yüksekliğin en önemli sebeplerinden biri gibi görünmektedir. Daha önce yapılan ulusal çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada diyabet sıklığının ve hipertansiyon kontrol oranının bilinenden çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Artık bir kardiyovasküler hastalık risk eşdeğeri olarak kabul edilen diyabetin 35 - 70 yaş arası populasyonda %15’e varan sıklığı prediyabet ve diyabeti birlikte gösteren disglisemi sıklığının %25’e ulaşmış olması sağlık yaklaşımımızda ve sağlık politikalarının düzenlenmesinde ciddi bir bakış açısı değişikliğinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Toplumumuzun sağlık, sosyal ve ekonomik yapısındaki değişimlerin PURE çalışmasının bundan sonraki yıllardaki verileriyle ortaya konabilecek olması çalışma ekibimizin şevk ve heyecanını artırmaktadır.

ARTISIYLA VE EKSİSİYLE DİÜRETİKLER

Prof. Dr. Dilek Ural

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Antihipertansif tedavide gerek monoterapi gerekse kombinasyonda ilk seçenek ilaçlar arasında yer alan diüretikler farklı etki ve yan etki profiline sahip ajanlardan oluşmaktadır. Başlıca olumlu özellikleri ucuzlukları ve kardiyovasküler olayları azaltıcı etkilerinin kanıtlanmış olmasıdır. Olumsuz özellikleri ise metabolik yan etkileri ve hasta uyumunun göreceli azlığıdır. Konuşmada hidroklorotiazid, klortalidon ve indapamid başta olmak üzere farklı diüretiklerin kanıta dayalı hipertansiyon tedavisindeki yeri ele alınacaktır.



ARTISIYLA EKSIİYLE KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Doç. Dr. Cem Barçın

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

İlk kalsiyum kanal blokeri (KKB) olan verapamilin bulunmasından neredeyse yarım asır geçmesine rağmen bu ilaçların hipertansiyondaki yerleri tartışılır olmuş ve inişli-çıkışlı bir seyir izlemiştir.

Kalsiyum kanal blokerleri homojen bir grup değildir. Kimyasal olarak dihidropiridinler (DHP) ve DHP olmayanlar (non-DHP) olarak iki temel gruba ayrılırlar. İlk grup içinde amlodipin, nifedipin, lacidipin, felodipin, barnidipin, lercanidipin, nitrendipin, nikardipin, isradipin, benidipin gibi birçok üye bulunmaktadır. Non-DHP'ler ise fenilalkilaminler (prototip verapamil) ve benzotiazepinlerden (prototip: diltiazem) oluşmaktadır. Dihidropiridinleri esas olarak vazodilatör etkiye sahipken, verapamil ve diltiazemin kardiyak pacemaker ve ileti üzerinde depresan etkileri mevcuttur.

Bu ilaçların, özellikle DHP'lerin en önemli artıları çabuk etki gösteren ve "etkin" antihipertansif ilaçlar olmalarıdır. Santral kan basıncını da etkin bir şekilde düşürmektedirler. Bu yüzden özellikle 80'li yılların sonu ve 90'lı yılların başında çok sık olarak kullanılan antihipertansifler olmuşlardır. Ancak KKB'ler ile ilgili özellikle 90'lı yılların ikinci yarısından itibaren soru işaretleri oluşmaya başlamış, bu ilaçların özellikle kardiyak mortaliteyi artırdıkları ileri sürülmüştür (1). Burada öne sürülen mekanizmalardan belki de en önemlisi DHP'lerin vazodilatasyonla refleks sempatik aktivite artışına ve oksijen tüketiminde artışa sebep olmalarıdır. Ancak çalışmalar, başlangıçta böyle bir etki olsa da sempatik aktivasyonun kalıcı olmadığını öne sürmektedir (2).

Kalsiyum kanal blokerleri ile ilgili en önemli dönüm noktalarından birisi bir "mega" çalışma olan ALLHAT'dır (3). Bu çalışmada hipertansiyon ve en az bir risk faktörü daha olan hastalarda amlodipin, bir diüretik ve bir ACE inhibitörü ile karşılaştırılmıştır. Primer son noktaları ölümcül koroner arter hastalığı ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, sekonder son noktaları tüm sebepli ölümler, inme, koroner arter hastalığı (KAH) ve birleşik kardiyovasküler hastalık (KAH, inme, angina, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı) olan bu çalışmaya yaş ortalaması 67 olan yaklaşık 33000 hasta alınmış ve 4 yıl boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada amlodipin ile diğer iki ajan arasında primer ve sekonder



son noktalar arasında fark bulunamamıştır. Amlodipin grubunda diüretikle karşılaştırıldığında daha fazla kalp yetmezliği ancak daha az yeni diyabet oluşumu gözlenmiştir. Diğer yandan ASCOT çalışmasında amlodipin ve atenolol temelli tedaviler karşılaştırılmıştır (gerektiğinde ilk gruba perindopiril, diğer gruba hidrokloriazid eklenmiştir) (4). Bu çalışma yaklaşık 5 yıllık izlem sonrasında erken olarak durdurulmuştur. Bunun nedeni tüm sebepli ölümlerim amlodipin grubunda % 11 daha az görülmesidir. Bunun yanında yeni diyabet gelişimi ve total kardiyovasküler olay ve işlemler de daha düşük oranda bulunmuştur. Sonuçta ALLHAT ve ASCOT çalışmalarıyla KKB'lerin mortaliteyi artırdığına ait düşünceyi ortadan kaldırmıştır.

Kalsiyum kanal blokerleri ile ilgili ileri sürülen bir başka “eksi” bu ilaçların intraglomerüler basıncı yükselterek proteinüriyi artırmalarıdır. Bu konuda yeni jenerasyon KKB'lerin proteinürik olmadığı, verapamilin ise hafif antiproteinürik olduğu ileri sürülmektedir. Yine hipertansif diyabetik hastalarda yapılan ACE inhibitörü-KKB karşılaştırılmalarında ilkinin proteinüri üzerine avantajlı olmasına rağmen, iki grup arasında glomerüler filtrasyon hızı üzerine fark bulunamamıştır.

Etkili kan basıncı düşüşü yanında KKB'nin önemli “artılarından” biri ise metabolik olarak kan glukoz ve lipid seviyeleri üzerine olan etkilerinin genel olarak nötral olmasıdır. Diğer yandan bu ilaçların antiaterojenik etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da özellikle stabil koroner ve periferik arter hastalarında tercih edilme sebeplerindedir. Yine KKB'ler ACE inhibitörleri, diüretikler ve beta blokerlerle karşılaştırıldığında inme riskini azaltmaktadırlar.

Kalsiyum kanal blokerlerinin bir başka önemli “artısı” da diğer antihipertansiflerle uyumlu ve olumlu bir biçimde kombine edilebilmelelidir. Son zamanlarda özellikle ACE inhibitörü/AT II antagonisti ile KKB kombinasyonu çok sık kullanılmakta ve bu kombinasyonlar “tek tablete” indirgenmektedir. Bu kombinasyonla KKB'lerin refleks sempatik aktivite artışı, proteinüri ve ayak bileği ödemi gibi yan etkileri diğer ilacın bu konulardaki olumlu etkinliği ile belirgin ölçüde azalmaktadır (5). Daha da önemlisi benazepril-amlodipin ile benazepril-hidrokloriazid kombinasyonlarının karşılaştırıldığı ACCOMPLISH çalışmasında ACE inhibitörü-KKB grubunda kardiyovasküler mortalite ve morbidite düşük bulunmuştur (6). Ayrıca yapılan sekonder analizde “kronik renal hastalığın progresyonu” da benazepril-amlodipin grubunda daha düşük izlenmiştir (7).

Sonuç olarak, KKB'leri günümüzde özellikle hipertansiyonun başlangıç tedavisinde seçilebilecek ilaç gruplarından birisidir. Kılavuzlar, izole sistolik hipertansiyon (özellikle yaşlılarda), angina pectoris, ka-

rotis ve koroner ateroskleroz varlığı, gebelik durumları ile hastanın siyah ırktan oluşu gibi durumların KKB'lerin seçimi açısından lehte koşullar olduğunu belirtmektedir. Bu ilaçların özellikle ACE inhibitörü/AT antagonistleri birlikte kullanılmaları ise KKB'lerin potansiyel "eksislerinin" azaltılması açısından "rasyonel" ve etkin bir kombinasyon gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326–1331
2. Binggeli C, Corti R, Sudano I, Luscher TF, Noll G. Effectsof chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension. *Hypertension*. 2002;39:892–896.
3. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2981–2997.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
5. Bernard Waeber Luis M Ruilope. Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fixed-dose combination. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5 165–174.
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428.
7. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al *Lancet*. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. 2010;375:1173-81.

ARTISIYLA EKSI İYLE RAAS BLOKERLERİ

Prof. Dr. Mustafa Arıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Renin-anjiyotensin sisteminin hipertansiyon patofizyolojisindeki rolü 100 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Hipertansiyonla ilgili ilk çalışmalar bu sistemin anlaşılması ve durdurulması üzerine yoğunlaşmıştır. 1981 yılında kaptoprilin 1995 yılında da losartanın FDA onayı alması ile birlikte RAS inhibisyonu klinik açıdan kolay başarılabılır hale gelmiştir. Bu sistemi inhibe eden ilaçlara son olarak direkt renin inhibitörleri eklenmiştir. Sistemin son basamağını inhibe eden aldosteron antagonistleri ise klasik olarak diüretikler içerisinde sınıflandırılmıştır.

Bu grup ilaçlarla yapılan ilk çalışmalar, RAS blokerlerinin öncelikle diğer antihipertansiflere benzer kan basıncı düşüşü yarattığını ortaya koymuştur. Daha sonraki çalışmalarda bu grup ilaçların organ koruma etkilerinin kan basıncı düşürücü etkilerinin ötesinde olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu görüş kesin olarak hala ispatlanmış değildir.

Klinik pratikte 30 yıldır kullanılan ve son yıllarda giderek daha çok yer bulan bu ilaçların artı ve eksileri şöyle özetlenebilir:

RAAS blokerlerinin artıları

- Metabolik olumsuz etkilerinin olmaması; hatta bazı açılardan pozitif olmaları
- İntraglomerüler basınç üzerindeki etkileri nedeni ile böbrek korumada daha etkin olmaları
- İnme ve demans gibi santral sinir sistemi olayları açısından avantajlı olmaları
- Antihipertansif ilaç grupları arasında hastaların ilaç uyumunun en yüksek olduğu grubu oluşturmaları

RAS blokerlerinin eksileri

- Yüksek tuz tüketiminde etkilerinin azalması
- Patofizyolojik mekanizmalar açısından üstün özelliklerine rağmen beklenildiği kadar risk azaltmamaları
- İnhibe ettikleri basamakların ötesinde ortaya çıkan “kaçış” mekanizmaları
- Kombine kullanımının ek fayda sağlamaması; hatta risk artırması





- Riskli hastalarda böbrek fonksiyonlarını kötüleştirmeleri; hatta akut böbrek yetmezliğine yol açmaları
- Hiperkalemi yan etkisi nedeniyle etkin dozda kullanılamamaları

Otuz yıllık deneyime rağmen RAS inhibitörleri ile ilgili bilgilerimiz her gün artmakta ve her gün değişmektedir. Bu nedenle, bu ilaç grubunun en büyük artışının hipertansiyon patofizyolojisine ve tedavisine yaptığı katkılar; en büyük eksisinin ise klinik pratikte yarattığı kafa karışıklıkları olduğu söylenebilir. Kafa karışıklığının durulma öncesi son basamak olduğu düşünüldüğünde eksilerin de artı olduğu sonucuna ulaşılabilir.

SIRADAN HİPERTANSİF HASTANIN TAKİP PRENSİPLERİ VE ÇIKABİLECEK SORUNLARLA BAŞ ETME YOLLARI

Prof. Dr. Tefik Ecder

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Hipertansiyonu olan bir hastada, kan basıncı düzeyine ve risk durumuna göre, kılavuzların önerdiği doğrultuda tedavi planlanmalıdır. Tüm hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Bunun yanında hastanın risk durumuna göre ilaç tedavisine ne zaman başlanacağına karar verilmelidir. Yüksek riskli hastalarda antihipertansif tedaviye hemen başlamak gerekirken, daha düşük riskli hastalar ilaç verilmeden belirli bir süre yakından takip edilebilir. Bu nedenle hastanın risk sınıflamasının yapılması gereklidir. Bu amaçla, tüm hipertansif hastalarda kan basıncı yüksekliğinin düzeyi dışında, hedef organ hasarının, diyabetin ve metabolik sendromun olup olmadığı araştırılmalıdır. Ayrıca eşlik eden bir kardiyovasküler hastalığın veya bir böbrek hastalığının varlığı da ortaya konmalıdır.

Hipertansiyonu olan bir hastada, antihipertansif tedaviye başlandıktan sonra düzenli bir şekilde takibin büyük önemi vardır. Hastanın durumuna göre aylık veya daha kısa takiplerle, kan basıncı kontrol altına alınana kadar doz ayarlamaları yapılmalıdır. İlaç dozu ayarlaması sırasında, kan basıncı değişikliklerine ve yan etkilere göre tedavi rejimini zamanında değiştirebilmek için, hastaların sık aralıklarla görülmesi gereklidir. Bu dönemde hastanın kan basıncını kendisinin de ölçmesi konusunda gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır. Hedef kan basıncına ulaşıldığında kontrollerin sayısı azaltılabilir. Hastanın tedavi uyumu için gerekli olan hasta hekim ilişkisindeki önemi nedeniyle izlem kontrollerinin aralarının çok açılmaması önerilmektedir.

Henüz ilaç tedavisine başlanmamış ve sadece yaşam tarzı değişiklikleri önerileri ile takip edilen hastalarda da sık takipler önemlidir. Bunun nedeni, bu hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine uyumun düşük olması ve bu değişikliklere kan basıncı yanıtının değişken olmasıdır. Ayrıca eğer yeterli yanıt alınmazsa, zaman kaybetmeden antihipertansif tedaviye başlanması önemlidir. Her kontrolde yaşam tarzı değişikliklerinin önemi hastaya hatırlatılmalıdır.



Düşük riskli ya da birinci derece hipertansiyonu olan hastalar 6 aylık aralarla görülebilir ve evde düzenli kan basıncı ölçümü yapılması bu aranın daha da açılmasını sağlayabilir. Evre 2 ve 3 hipertansiyonu olan hastalarda veya eşlik eden hastalıkların varlığında daha sık kontroller gereklidir. Asetil salisilik asit indikasyonu olan hastalarda, kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra bu tedavi düşünülmemelidir.

Hipertansiyonu olan hastaların takibi sırasında geri döndürülebilir tüm risk faktörleri kontrol altına alınmaya çalışılmalı ve organ hasarının durumunu değerlendirmektir. Sol ventrikül kitlesinde ve karotis arter duvar kalınlığında tedaviyle meydana gelen değişiklikler yavaş geliştiği için, bu muayenelerin 1 yıldan daha kısa aralarla tekrarlanmasına gerek yoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan Birleşik Ulusal Komite'nin 7. Raporuna göre yılda bir ya da iki kez serum kreatinin ve potasyum düzeyleri kontrol edilmelidir.

Hipertansiyon tedavisi yaşam boyu sürmelidir çünkü doğru tanı konulan hastalarda tedavinin kesilmesi hipertansif duruma geri dönüşle sonuçlanmaktadır. Düşük riskli hastalarda kan basıncı uzun süre kontrol altında tutulduktan sonra, özellikle de farmakolojik olmayan tedavi başarıyla uygulanabiliyorsa, kullanılan tedavinin dikkatle azaltılması denenebilir. Bunun yanında hipertansiyonu olan hastalarda takip süresince hipertansiyonun daha dirençli bir hale gelebileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Hastalarda buna göre tedavi planlanmalıdır. Tedaviye dirençli hastalar, sekonder hipertansiyon ihtimali açısından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 42: 1206-1252, 2003.
2. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 25: 1105-1187, 2007.

NANTİHIPERGLİSEMİK TEDAVİ VE KARDİOVASKÜLER MORTALİTE

Doç. Dr. Şevki Çetinkalp

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Giriş: Tip 2 diyabet tanısı almak ne yazık ki, kardiyovasküler mortalite artışına bağlı olarak yaşam beklentisini 10 yıl kısaltmaktadır. Daha yeni Tip 2 diyabet tanısı almış olgularda %18 anormal EKG bulgusu saptanmıştır. Myokard infarktüsü (MI) geçirmemiş diyabetik bir hastanın fatal veya nonfatal MI geçirme riski (%20.2), nondiyabetik MI öyküsü olanlardan daha fazladır (%18.8). Diyabet yaşı arttıkça kardiyovasküler hastalık gelişme riski de artmaktadır. 15 yıl ve üzeri diyabet yaşı olanlarda kardiyovasküler hastalık görülme prevalansı %48'leri bulmaktadır. Koroner yoğun bakıma yatan hastaların %66'ında karbonhidrat metabolizma bozukluğu saptanmıştır. Bu hasta grubunun %35 bozulmuş glukoz intoleransı (IGT) ve %31'inde daha önce tanı konmamış Tip 2 diyabet bulunmuştur. Rekürren iskemi, reinfarktüs, infark yayılımı, kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok 2 kat daha fazla gözlenmektedir. Böyle bir zeminde Tip 2 diyabetiklerin %75'i kardiyovasküler bir sebepten hastaneye yatmakta ve %80'i hayatını bu sebepten kaybetmektedir.

Amaç: Tip 2 diyabet tedavisinde birincil amaç kan glukoz kontrolünü sağlamak ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktır. Bu amaçla verilen antihiperглиsemik tedavi hem kan glukoz kontrolünü sağlamalı hem de kardiyovasküler belirteçlere olumlu etkileri olmalıdır.

Materyal ve Metod: Tip 2 diyabetik tanısını yeni almış veya 6-10 yıl diyabet yaşı olan, daha önce kardiyovasküler hastalığı tanımlanmış ya da tanımlanmamış, ortalama A1c düzeyi % 7-10 olan, genellikle 60 yaş üstü olgular 3.5-6 yıl arasında izlenmiştir.

Sonuçlar: 1976 yılında ilk defa University Group Diabetes Program o zamanların gözde sülfonilüreası talbutamidin kardiyak ritm bozukluklarına yol açarak mortaliteyi arttırdığını öne sürdü. 1998 yılında ise UKPS çalışması sülfonilüre grubunun diğer ajanları klorpropamid ve glibenklamidi, insülin ve diğer antihiperглиsemik ajanlarla karşılaştırdı; gerek diyabete bağlı herhangi bir son nokta gerekse myokard infarktüsü açısından fark yaratmadıklarını ortaya koydu. Ancak UKPDS'nin en önemli sonucu metforminin glisemik kontrolden bağımsız olarak



Tip 2 diyabetiklerde myokard infarktüsünü %39, inmeyi %41 azaltması idi. 1999 yılında sülfonilürea reseptörlerinin (SUR) tanımlanması ile tartışmaya yeni bir boyut eklendi. SUR sadece pankreas beta hücre membranında (SUR1) değil, aynı zamanda kalp çizgili kasında (SUR2A) da saptandı. Bu durum sülfonilüreaların kullanımını sakıncalı hale getirebilirdi. Çünkü potasyum kanallarının sülfonilürealar tarafından kapatılması kalp kasının iskemik hazırlığını bozabilirdi. İskemik ön hazırlığın engellenmesi, kardiyak aritmi ve iskemik alanın genişlemesi anlamına gelebilirdi. İlerleyen yıllarda gliklazid ve glimepiride SUR1 reseptörlerine özgün olduklarını gösterildi. Gliklazid antioksidan özelliği ile, LDL oksidasyonunu geciktirmesi yönünde bir adım öne çıktı. 2006 yılında glibenklamid + metformin kombinasyonunun, diğer insülin sekretegogları + metformin kombinasyonlarına göre en az 3 kat daha fazla mortaliteye neden olduğunun gösterilmesi yine tartışmalara yol açtı. 2007 yılında dünyada tüm dikkatler Nissen'in yaptığı metaanalize çekildi. Rosiglitazonun %42 oranında MI riskini arttırdığı öne sürülmüştü. Her ne kadar sonraki yıllarda RECORD, VADT çalışmalarında böyle olmadığı ortaya konmuş olsa da, bu iz silinemedi ve prospektüs bilgilerine bu durum işlendi.

2008 ve 2009 yılında çok önemli çalışma sonuçları, tartışmalar ve yeni açılımlar arka arkaya geldi. UKPDS' nin ikinci dönem 10 yıllık takip sonuçları 'metabolik hafıza' kavramını getirdi. Bu yeni açılıma göre yeni tanı Tip 2 diyabetik hasta ne kadar erken glisemik hedeflere ulaşırsa, ileri ki dönemlere o kadar iyi miras bırakmış olacak; yıllar sonra kan şekeri regülasyonu bozulsa bile daha az makro ve mikro komplikasyonlara maruz kalacaktı. Arka arkaya açıklanan ACCORD-ADVANCE-VADT çalışmaları ise oldukça yoğun tartışmalara yol açtı. Bu çalışmalar 60 yaş üstü Tip 2 diyabetik ,kardiyovasküler açıdan yüksek riskli hastalarda hedef A1c (< 6.5)'ye ulaşılacak üzere planlanmıştı. ACCORD ve VADT glitazon, ADVANCE sülfonilüre (gliklazid) ağırlıklı intensif tedaviyi tercih etmişti. ACCORD da total mortalite de %22 artış gözlemlendi ve çalışma planlanandan daha erken sonlandırıldı. VADT çalışmasında ise, böyle bir sonlanım gözlenmedi. ACCORD ve VADT çalışmalarından, intensif glukoz kontrolü sağlanmasının makrovasküler komplikasyonları azaltmadığı hatta mortaliteyi arttırabileceği sonucu çıkarıldı. ADVANCE ise bunu doğrulamadı. ADVANCE ile makrovasküler komplikasyonlarda azalma gözlenmedi ama mikrovasküler komplikasyonlar açısından özellikle nefropati de azalma yönünde anlamlı sonuçlar elde edildi. Yeni ilerleyen nefropatiyi %21, yeni makroalbuminüriyi %30 azalıyordu. Komplikasyon azaltımı açısından hipog-

lisemi yapmadan güvenli bir şekilde ve yeteri kadar sürede (yaklaşık 1 yıl) A1c hedefine ulaşmak gerekiyordu.

2010 yılında yeni bir tartışma başladı. Tip 2 diyabetiklerde anti-hiperglisemik tedavi ile kardiyovasküler mortaliteyi arttırmamak için hedef A1c değeri kaç olmalıdır ? Kardiyovasküler hastalık gelişimini engellemek için yeni tanı Tip 2 diyabetiklerde hedef A1c \leq %6.5 olmalıdır. Ancak kardiyovasküler hastalığı olan diyabetiklerde bu değer biraz daha üste çekilmeli belki %7-7.5 olmalıdır. Birçok komplikasyonu olan hastada hedef A1c düzeyine ulaşmak için sıkı kan şekeri kontrolü yapılmamalıdır. Yani şimdilik belirsiz olan öngörü, A1c değeri bireyselleştirilmelidir.

Tartışma: Tip 2 diyabetiklerde önemli mortalite sebebi kardiyovasküler sonlanımdır. Kardiyovasküler sonlanım, multifaktöriyel sebeptir. Mortaliteyi azaltma adına diyabet tedavisinin ABC' si göz önünde tutulmalıdır. A : A1c hedefi, B: Kan basıncı hedefi, C: kolesterol hedefine ulaşılmalıdır. Ancak bu ulaşım güvenli bir şekilde ve yeterli bir sürede yapılmalıdır.

Referanslar

1. Haffner SM. *New Engl J Med* 1998; 339:229-234
2. Holman RR. *Consultant*. 1997;37(suppl):S30-S36. UKPDS. *Diabetologia*. 1991;34:877-890
3. Harris, S *et al.* The Impact of Duration of Disease on Morbidity Load CDA 2003
4. Norhammar A *et al.* *Lancet*. 2002;359:2140-4
5. FM Ashcroft, FM Gribble . *Diabetologia* 42: 903-919, 1999
6. UKPDS, *Lancet*, 1998
7. Monami *et al.* *Diabetes/Metabolism*. 22(6): 477 - 482, 2006
8. Nissen and Wolski *NEJM* 2007;356:2457-71
9. RECORD. Home PD, *et al.* *Lancet* 2009, 373: 2125-2135
10. Holman RR *et al.* *N Engl J Med* 2008: <http://www.nejm.org>
11. ACCORD Study Group. *N Eng J Med* 2008; 358:580-591
12. ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
13. The VA Diabetes Trial. In ADA, 68th annual meeting. 2008
14. Currie C *et al.* Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* january 2010

YENİ TANI DİYABETTE HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

UKPDS'den sonra sırasıyla yapılan ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi büyük çalışmalar mikro ve makrovasküler komplikasyonları engellenmenin yolunun erken tedavi olduğunu göstermektedir. Erken dönemde yapılacak girişimler normale yakın glisemik kontrolün hedeflenmesi, fizyopatolojik temelin değerlendirilmesi, hipoglisemiyi minimize edecek şekilde tedavinin bireyselleşmesi ve tüm kardiyovasküler riski azaltan tedavinin acil olarak planlanması şeklinde özetlenebilir. Yakın zamana kadar diyabet genellikle geç dönemlerde saptandığında, bu döneme yönelik beta hücre rezervini destekleyici tedaviler ön plana geçmekteydi. Ancak erken tanı ve tedavinin önemi anlaşıldıkça, bu evredeki sorunlara yönelik girişimler ve tedaviler önem kazanacaktır. Metformin, glitazonlar, inkretin bazlı tedaviler, kısa etkili sekretagoglar ve alfa glikozidaz inhibitörleri bu amaçla halen kullandığımız ilaçlardır.



METABOLİK SENDROM BAKIŞIYLA KONTROLSUZ DİYABETLİDE TEDAVİ

Doç. Dr. Serdar Güler

Ankara Numune Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Kontrolsuz diyabet maalesef sık rastlanan bir problemdir. Sebebi, çoğunlukla, tıbbi beslenme tedavisine dikkat etmeme, egzersiz sorunları, ilaç tedavilerinde bozukluklar gibi potansiyel olarak düzeltilebilir problemlerdir. Bu sebeplerin düzeltilmesi genellikle diyabetin iyi kontrolünü da sağlar. Ancak, enfeksiyon, diğer stresler, insülin direncini artıran Cushing sendromu, akromegali gibi hastalıkların gelişmesi de diyabet kontrolünü bozabilir. Bu nedenler bazen yeterince tedavi edilemeyebilir, dolayısı ile diyabetin kontrol altına alınması için de ek tedavi yöntemleri gerekebilir. İlaçların uygun kombinasyonlarda kullanılması, antihipertansif ve hipolipidemik gibi metabolik sendrom komponentlerini tedavisinde kullanılacak ajanlar arasında insülin direncini de düzelteren ilaçların tercihi, düzeltilebilir hastalıkların cerrahi ve/veya medikal tedavisinin sağlanması diyabet kontrolünü sağlamamıza yardımcı olacaktır.



DÜŞÜK HDL KOLESTEROLÜNE TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ

Doç. Dr. Zeynep Tartan

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yüksek kolesterolün, özellikle de LDL-K' nün koroner arter hastalığına (KAH) sebep olduğu, Framingham Kalp Çalışması ve PROCAM gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin neler olduğunu irdeleyen çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak o yıllarda, aynı çalışmalarda HDL-K ile KAH arasında negatif bir ilişki olduğu da dikkat çekmiştir. Takip eden yıllarda, özellikle LDL-K düşürülmesine yönelik yapılan pek çok statin çalışmasının sonucunda, LDL-K %40 düşmesi kardiyovasküler olay riskinde %25- 35' e varan risk azalması sağlamıştır. Bu önemli bir risk azalması olmasına rağmen, halen devam eden bir artık risk söz konusudur. Artık riski oluşturan sebepler alt grup analizlerinde incelendiğinde, yüksek seyreden non-HDL-K ve düşük HDL-K düzeyleri dikkat çekici olmuştur.

HDL-K önemini vurgulamada, özellikle VA-HIT çalışması bir dönüm noktası olmuştur. Bu çalışmada LDL-K düzeyleri yüksek olmayan, ancak HDL-K düzeyleri düşük olan (ort LDL-K: 112 mg/dl ve HDL-K: 32 mg/dl) koroner arter hastaları çalışmaya alınmıştır. Hastalar 1200 mg gemfibrozil ile karşı plasebo ile 5yıl takip edilmişlerdir. Çalışma sonunda gemfibrozil alan grupta, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve koroner ölümden %22' lik bir azalma olmuştur. Çalışmaya katılan her iki grupta da LDL-K düzeyleri değişmemiş, ancak HDL-K gemfibrozil alan grupta %6 artış göstermiştir. Bu sebeple HDL-K, LDL-K' den bağımsız olarak kardiyovasküler riski azalttığı dikkat çekici bir biçimde vurgulanmıştır. Diğer fibrat çalışmaları da HDL-K' deki her %1' lik artışın kardiyovasküler hastalık için %2-3 azalma sağladığını göstermiştir.

Bu sebeple düşük HDL-K' nü arttırmaya yönelik girişimler, risk azaltılmasında önem taşımaktadır.

Bu durumda risk azaltılmasında önemli derecede rol alan HDL-K fonksiyonu, metabolizması, düşüklüğüne sebep olan durumlar ve arttırmaya yönelik girişimlerin neler olduğu sırayla gözden geçirilecektir.

HDL-K Fonksiyonu ve Metabolizması

HDL-K 'nün aterosklerozdan koruyucu etkileri içinde, en çok üzerinde durulan tersine kolesterol taşıması yaparak, perifer dokudan koles-



terolü karaciğere getirmesi işlevidir. Ancak HDL-K'nün bunun dışında diğer aterosklerozdan koruyucu fonksiyonları şunlardır.

- Anti-enflamatuvar etkileri
- Anti-apoptotik etkileri
- Anti-trombotik
- LDL-K oksitlenmesini engelleyen antioksidan etkileri
- Endotel fonksiyonunu düzenleyen etkileri

HDL-K vücutta denovo olarak büyük bir kısmı karaciğerde daha az oranda da barsakta sentezlenir. Bir miktarda VLDL ve şilomikron artıklarının yıkımı sırasında oluşur. Ana hatlarıyla HDL-K yapımını şöyle özetleyebiliriz. HDL-K ilk sentezlendiğinde diskoid yapıdadır ve %70 oranında yapısında Apoprotein-AI, %20 oranında Apoprotein-AII mevcuttur. Diskoid yapıdaki lipidten fakir HDL, apoA-I' in uyarısıyla yapısındaki ABCA-1 yardımıyla periferik dokularda, makrofaj içinden serbest kolesterolü alır ve serbest kolesterolden zengin HDL-K' ne dönüşür. Bu basamak HDL-K olgunlaşmasında temel basamaktır. Daha sonra HDL-K, yapısına aldığı serbest kolesterolü, lesitin kolesterol acil transfer (LCAT) enzimi yardımıyla esterleştirir ve giderek diskoid halden küresel şekildeki olgun alfa HDL-K' ne dönüşür.

Sırasıyla çapı küçük olan HDL3c-3b-3a iken giderek ABCG-1, ABCG-4 yardımıyla perifer dokudan daha fazla serbest kolesterolü yapısına katarak büyür. Olgunlaştıkça çapı artan HDL-K, antioksidan özelliği daha fazla olan HDL 2a ve 2b şekline dönüşür.

Yapısında bulundurduğu kolesterol esterini, kolesterol ester transfer protein (CETP) yardımıyla Apo-B içeren lipoproteinlere aktarırken onlardan da trigliserid alır ve çapı küçülmeye başlar. Trigliseridten daha zengin hale gelen HDL karaciğerde hepatik lipaz, lipoprotein lipaz, endotelial lipaz gibi enzimlerle parçalanır. Ayrıışan apoproteinleri tekrar karaciğerde denovo senteze katılır.

Sentezinden yıkımına kadar geçen sürede HDL' nin gelişimine bakıldığında değişik büyüklüklerde ve fonksiyonda heterojen bir lipoprotein olması, HDL' nin kompleks bir mekanizmaya sahip olduğunu gösterir. Bu nedenle sadece sayısal olarak miktarını arttırmaya yönelik girişimler beklenen olumlu klinik sonuçları doğurmamıştır. Benzer şekilde de her düşük HDL-K seviyelerinde kardiyovasküler risk sanıldığı gibi artmamış, tersine azaldığı özel durumlarda olmuştur.

Düşük HDL-K Nedenleri

- Tip II diyabet
- Obezite, metabolik sendrom
- Sigara

- Harketsiz yaşam biçimi
- Herhangi bir sebebe bağlı yüksek trigliserid düzeylerinin varlığı
- İlaçlar (androjenler, tiyazid grubu diüretikler, progesterinler, yüksek doz beta-blokerler)
- Son dönem böbrek hastalığı
- Çok düşük yağ içeren diyetle beslenme
- Genetik olarak HDL metabolizmasını etkileyen hastalıklar

Bunlardan genetik olanlar çok küçük bir bölümü oluşturmaktadır. Genetik hastalıkları kısaca gözden geçirilecek olursak

Familyal hipotalipoproteinemi:

Tanın konulabilmesi için

- HDL-K 10. persantil değerlerinin altında olmalı
- Ailede birinci dereceden akrabalarda bulunmalı
- HDL-K düşüklüğüne sebep olabilecek sekonder sebeplerden bulunmamalı

Bu hastalığın genetik etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte Apo-AI gen defekti olduğu düşünülmektedir, metabolik olarak HDL-K yıkımı artmıştır. KAH riskini artırır.

LCAT defekti:

HDL-K düzeyi 15 mg/dl altındadır, homozigot olanlarda korneada kolesterol birikimine bağlı opaklaşma mevcuttur. Korneanın ileri derecede opaklaşmasından dolayı "Balık Gözü" hastalığı olarak da adlandırılır. Bu hastalıkta serbest kolesterol karaciğer tarafından alınabildiğinden aterosklerotik hastalık riski çoğunlukla artmaz.

ABCA-1 defekti (Tangier hastalığı):

Otozomal kodominant bir hastalıktır. Homozigot olanlarda HDL-K miktarı 5mg/dl' nin altındadır. Heterozigot olanlarda kolesterol hücre içinden HDL' ye geçemez ve olgunlaşamayan prebeta HDL hemen yıkılarak elimine olur. Retiküloendotelial sistemde depolanır. Tipik olarak büyümüş portakal renkli tonsiller bulunur. Erken ateroskleroz riski bulunur.

Apo-A1 eksikliği:

HDL-K 10 mg/dl' nin altındadır. Heterozigot olanlarda daha yüksek düzeyler görülebilir. Genetik olarak Apo-A1 yapımında yetersizlik vardır veya yıkımı artmıştır. Hastalarda kısıntomlar, korneada opaklaşma gözlenir. Erken KAH görülür.

Apo-A1 varyasyonları:

Apo-A1 milano, münster, giessen, paris, marburg gibi çeşitli türlerde apo-A1 bulunabilir. Bunlardan özellikle Milano taşıyıcılarında HDL-K düzeyleri çok düşük olmasına karşın, antioksidan özelliğinin çok yüksek olmasına bağlı koroner arter hastalığı riski azalmıştır. Nissen ve ark. 5 hafta boyunca rekombinant apo-A1 milano infüzyonu yaptıkları hastalarda, aterom plak hacminde %4.2' lik bir azalma tespit edilmiştir.

TEKHARF çalışmasından elde edilen verilere göre Türk toplumunda erkeklerin %74 kadınların %53'ün de HDL-K düzeyleri 40 mg/dl' den düşüktür. Mahley ve ark., Türklere HDL-K düşüklüğünün sebebinin hepatik lipaz aktivitesinin %25-30 oranında daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Ancak Tokgözoğlu ve ark. yaptığı araştırmada, bu doğrulanmamıştır. Toplumumuzda sıklıkla ergenliğe kadar geçen sürede, HDL-K düzeyleri Avrupa toplumlari ile benzerken ergenlik sonrası obezite, hareketsiz yaşam ve sigara nedeniyle değerler düşmektedir.

HDL-K Yükseltmeye Yönelik Tedaviler

Genetik olarak düşük HDL-K' ne yatkınlığımızın yanı sıra toplumumuzda obezite, metabolik sendrom ve hareketsiz yaşam biçiminin çok yaygın olması da sekonder HDL-K düşüklüğüne neden olmaktadır. Bu sebeple bizde de çok önemli bir sorun olan HDL-K düşüklüğüne yaklaşımımız nasıl olmalıdır? Tedaviyi yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavileri olarak iki ayrı kısımda ele alacak olursak:

A-Yaşam Tarzı Değişikliklerinin HDL-K Üzerine Etkileri

Diyet ve Kilo Kaybı

Sağlıklı beslenmede alınan gıdaların cinsi, nisbi oranları ve toplam kalorisi önemlidir. Özel olarak HDL-K'nü yükselten bir diyet araştırması ve sağkalıma etki eden bir diyet incelemesi yapılmamıştır. Ancak bazı diyet araştırmalarında ikincil sonuçlarında HDL-K değerleri incelenmiştir. Özellikle düşük yağ içerikli diyetlere oranla düşük karbonhidrat içerikli diyetler HDL-K'nü %10 arttırmıştır. Genel olarak sebze meyve ve tekli doymamış yağlardan (zeytinyağı gibi) zengin Akdeniz tipi diyet önerilmektedir.

Yağdan çok zengin veya çok fakir diyetler (total kalorinin %10-15'in den azının yağdan oluşması) HDL-K azaltır. Doymuş yağlar HDL-K' nü arttırmırlar ancak LDL-K' de arttırdıkları için önerilmezler. Trans yağlardan zengin diyet hem LDL-K arttırır hem de HDL-K'nü düşürür.

İdeal diyetdeki yağdan sağlanacak enerjinin oranı, günlük toplam kalorinin %30'unu oluşturmalıdır. Yağ içeriği olarak doymuş yağlar, tüm yağların %7' sini geçmemeli, trans yağlar ise %1'in altında olmalıdır. Tekli doymamış yağ asitleri %20 kadar alınmalı ve bunlar içinde en çok

bilinen oleik asit yani zeytinyağı HDL-K düzeylerini artırır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetteki yeri toplam günlük yağ oranının %10'nu olarak sınırlandırılmıştır. Bunlardan özellikle omega-3 yağ asitlerinin, zayıf olarak %5-8 arasında HDL-K' nü artırıcı etkisi bulunmaktadır.

Benzer şekilde günlük kalorinin %60'ın dan fazlasının karbonhidratlardan sağlandığı diyetlerde HDL-K'nü düşürür.

Framingham çalışmasına göre BKİ > 30kg/m² olan erkeklerin yaklaşık %25' inde HDL düzeylerinin 35 mg/dl' nin altında olduğu saptanmıştır. Fazla kiloların kaybı insülin direnci ve trigliseridleri de azaltarak HDL-K' ünün artmasını sağlar. Günlük diyetten 500-1000 kkal' nin eksilmesiyle 6 ayda vücut ağırlığının %10 kadarı kaybedilir. Her 3 kg kaybında HDL-K' düzeyleri 1 mg/dl yükselir. Her 1 mg HDL-K yükselmesinde KAH'nın kadında %3, erkekte %2 azaldığı göz önüne alınacak olursa bu ufak miktardaki artışın bile ne kadar önemli olduğu çarpıcıdır. Önemli olan kalıcı kilo kaybının yavaş bir hızda sağlanmasıdır. Kalıcı kilo kaybıyla erkekte %4, kadında ise %6.3 oranında HDL-K artışı gözlenir.

Egzersiz

Egzersiz düzenli ve devamlı olduğunda sadece HDL-K üzerine değil, diğer lipitler üzerinde de etkili iyileştirmeler sağlar. On iki haftalık düzenli aerobik egzersizde %4-22 ortalama 2-8 mg/dl HDL-K artışı sağlanır.

Sigara Kullanımı

Sigara içiciliği önemli bir risk faktörüdür. Sadece aktif içicilik değil, pasif içicilik de HDL-K düzeylerini olumsuz olarak etkiler. HDL-K seviyeleri sigara içenlerde, içmeyenlere göre % 7-20 daha düşüktür. Pasif içicilikte de HDL düşer. HDL-K seviyeleri sigara bırakmayı takiben 30-60 gün içinde normal düzeylere yükselir. Sigara kullanımı ile erkekte ortalama 4 mg/dl, kadında 6mg/dl HDL düşüşü gözlenir.

B- HDL-K' nü Yükseltmeye Yönelik İlaç Tedavileri

NCEP ATP III kılavuzunda belirtildiği gibi HDL-K düşüklüğü, kategori olarak HDL-K' nün 40 mg/dl' nin altında bulunması şeklinde tanımlanmıştır. ATP-III kılavuzunda HDL-K düşüklüğünün dislipidemi tedavisindeki yeri üçüncü sıradadır. Buna göre HDL-K düşüklüğü bulunsan bile her zaman birinci hedef, LDL-K' nü kişinin belirlenen risk düzeyindeki hedefine getirilmesidir.

Bu amaçla başta yaşam tarzı değişikliği olmak üzere, buna ek olarak, LDL-K' nü istenilen seviyeye indirmek için statin tedavisi başlan-

malıdır. Statinler HDL-K' nü %5-15 düzeyinde arttırabilirler. Bu şekilde bakıldığında etkin HDL-K yükseltici ajanlar değildir.

LDL-K düzeyi istenilen düzeye geldikten sonra 2. hedef trigliserid düzeyi 200 mg/dl'nin üstünde seyreden hastalarda non-HDL kolesteroldür. Hedef non-HDL-K üst sınırı, hedef LDL-K düzeyinden 30 mg/dl daha fazlasıdır. Bu aşamada hastanın kullanmakta olduğu statin düzeyi arttırılabilir, yaşam tarzı değişiklikleri gözden geçirilip gerekli düzenlemeler yapılabilir. Trigliserid yüksekliğine sebep olabilecek sekonder nedenlerin tedavisi veya maksimum düzeyde kontrolü sağlanabilir. Bütün bunlara rağmen yüksek olarak devam eden durumlarda statin yanına fibrat ve nikotinic asit kombinasyonları eklenebilir.

Fibratlar

Fibratlar peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör-alfa (PPAR- α) agonistleridir ve transkripsiyon faktörlerine bağlanıp, apo-AI, apo-AII, ABCA-1, SR-B1 yapımını arttırarak HDL sentezini arttırırlar. Ayrıca trigliserid düzeylerini de düşürerek HDL-K yıkımını azaltırlar. HDL-K' nü %15-25 oranında arttırabilirler. Bu etkilerinde, başlangıç trigliserid düzeyleri rol oynar, yüksek trigliseridi olanlarda daha fazla HDL artışı gözlenir.

Statinlerle birlikte kullanımlarında miyopati riski düşük olmakla birlikte, hastaların takibi sırasında semptomlar yönünden dikkatli olunmalıdır. Kombinasyon tedavisinde özellikle statinlerin karaciğerdeki glukronidasyonunu azaltarak plazma düzeylerini arttırdığı için gemfibrozilin kullanılmaması gerekir. Normalde statin-fenofibrat kombinasyonunda rabdomiyoliz riski milyon reçete başına 0.58 iken, gemfibrozille bu risk 15 kat artmış olarak 8.6' dır. Böbrek yetmezliği olanlarda (GFR < 30 ml/dk) doz azaltılarak kullanılmalıdır.

Fibratların bilinen bu olumlu etkilerine karşılık, en son mart 2010' da ACC kongresinde açıklanan ACCORD çalışması sonuçlarına göre tek başına statin tedavisine göre fibrat-statin birlikte kullanımı anlamlı ek bir fayda sağlamamaktadır. Bu çalışmada da yan etki bakımından, statin fibrat kombinasyonunun güvenli olduğu bir kere daha vurgulanmıştır.

Sonuç olarak bu yeni veriler ışığında trigliserid düzeyleri 200-500 mg/dl arasında seyreden ve HDL-K düzeyi düşük olan hastalarda güvenli olarak tercih edilebilmekle birlikte belirgin bir ek fayda sağlamamaktadır. Bu sebepten daha çok trigliserid düzeyleri 500 mg/dl' nin üzerinde seyreden hastalarda akut pankreatit riskini azaltmak amacıyla kullanımı daha akılcı gibi durmaktadır.

Nikotinik Asit

Nikotinik asit HDL-K' n  ortalama ortalama %30-35 civarında en fazla arttıran ajandır. HDL-K' n  karaciğerde apoA1 yapımını arttırarak ve HDL' nin tüm parçacık halinde yıkımını azaltarak yapar. HDL-K' n  arttırıcı etkisi 500 mg gibi çok düşük dozlarından itibaren başlar ve 2500 mg' a kadar artış göstererek, sonrasında plato çizer. Daha yüksek dozlarında (3gr) LDL-K ve lipoprotein(a) düşür.

Nikotinik asit özellikle “flushing” yan etkisi nedeniyle kullanımı zor bir ajandır. Aktif karaciğer hastalığı, peptik ülseri olanlarda verilmez. Gut hastalarında ürik asit seviyelerini arttırıcı etkisi nedeniyle kullanılmaz. Kan şekerini hafif düzeyde arttırıcı etkileri mevcuttur, bu nedenle kontrolsüz diyabeti olan hastalarda kullanımı uygun değildir. ADMIT alışması verilerine göre kan şekerini %5, HgA1c %0.3 oranında arttırır, bu nedenle kontrollü diyabeti olanlarda güvenlidir. Genelde gece yatmadan önce tok karnına ve alımından 1 saat kadar önce prostaglandin E salınımını azaltmak için 300 mg aspirinle birlikte kullanımı önerilir. Özellikle uzamış salınlı formunda flushing ve hepatotoksitesi çok daha azdır.

Statinlerle birlikte kullanımları ile yapılan çalışmalarda karotis intima medya kalınlığı (kIMK) ve koroner plaklar incelenmiştir. HATS çalışmasında koroner plaklarda anjiyografik olarak stenozda gerileme olurken, ARBİTER-2 de ise kIMK' da ilerleme yalnız statine göre %68 daha azdı. Gelecekte AİM-HİGH ve HPS2 THRIVE alışmaları statin nikotinik asit kombinasyonu için daha çok bilgi verecek.

Gelecekteki Yeni Tedaviler

CETP inhibitörleri

Japonlarda genetik olarak %5-7 oranında CETP defekti bulunması nedeniyle yüksek HDL-K düzeyleri olmasına karşın KAH riski bu grupta artmış olarak izlenmektedir. Buna karşılık tavşanlarda yapılan çalışmalarda CETP inhibitörlerinin ateroskleroza azalttığı gösterilmiştir.

Torcetrapib ile yapılan 15000 hastanın dahil edildiği ILLUMINATE çalışmasında, torcetrapibin atorvastatin ile birlikte kullanımının yalnız atorvastatine karşı karşılaştırması yapıldığında HDL-K %72 artmış ve LDL-K'  nde ek olarak %25 düşüş olmasına rağmen, mortalite riskinde %25 artış olması nedeniyle, çalışma erken sonlandırılmıştır. Hastalarda 12 aylık izlemde sistolik kan basıncında 5.4 mmHg' lık artış olmuş, aynı zamanda ilacın muhtemel mineralokortikoid etkisi nedeniyle serum potasyum düzeylerinde düşme olmuştur. Bunların da artan mortalite üzerinde rol oynadığı düşünülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçları, genel olarak HDL-K düzeylerinin sayısal olarak artışından daha çok, artan HDL-K alt fraksiyonlarının önemine dikkati çekmiştir. Benzer şekilde kolesterolün geri taşınmasına ait basamakların inhibe (CETP inhibisyonu) edilmesinin HDL' nin koruyucu etkisini ortadan kaldırdılabileceğini öne sürmüştür.

Torcetrapib ile ilgili sonuçların başarısız olmasına rağmen diğer CETP inhibitörlerinden anacetrapib ve dalcetrapib üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

Karaciğer X reseptörü (LXR) agonistleri

Karaciğer LXR/RXR nükleer heterodimerleri, ABCA-1' in yapımının düzenlenmesinde rol oynuyor. Bu reseptörler için sentetik liganların geliştirilmesi üzerine çalışmalar devam ediyor.

Apo A1 gen modifikasyonu

ApoA- 1 yapımını arttırmaya yönelik gen çalışmaları mevcut ancak yöntemler pahalı olduğu için henüz bir klinik uygulama imkanı yok.

Apo A1 benzeri peptidler

ApoA-1' e benzeyen D-4F sentetik peptidler geliştirilmekte, bu şekilde anti-enflamatuvar HDL elde edilmeye çalışılmakta. Diğer bir apoA-1 ise rekombinant olarak üretilen apoA-1 milano (ETC 216). Nissen ve ark. 5 hafta süreyle intravenöz infüzyon ile vererek IVUS ile koroner plak volümünü ölçtükleri çalışmalarında. Rekombinant apoA-1' in plak hacminde %4.2 azalma yaptığı gözlemlendi.

Eksojen fosfolipidler

Dışardan verilen fosfolipidler matur α -HDL' den apoA1 proteinin pre- β HDL' ye geçmesini sağlarlar. İnsanda yapılan bir çalışmada 2 hafta süreyle oral fosfatidilinozitol verilen olgularda HDL ve apoA1 seviyesi %13-18 oranında artmış.

Bunlar dışında diğer yöntemler delipide edilmiş HDL infüzyonu, PPAR- α ve PPAR γ agonistleri, gibi ajanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç

Gelişmekte olan çok sofistike tedavi yaklaşımları olmakla birlikte günümüzde HDL-K düşüklüğüne sebep olan nedenlerin başında obezite, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşantı, sigara ve tip 2 diyabet gelmektedir. Bu sebeple aslında yukarıda bahsedilen olumsuz koşulların

düzeltilmesi ile sadece HDL-K değil bütün lipit tablosu üzerinde belirgin bir iyileşme elde edilir.

Düşük HDL-K' nün hedeflenen LDL-K seviyelerine ulaşılan durumlarda bile bağımsız bir risk faktörü olmaya devam etmesi mutlaka müdahale edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ancak genetik olarak, çok düşük seviyelerde bulunduğu bazı hallerde bile fonksiyonun, çok daha etkin olduğu durumlar göz önüne alındığında, HDL-K' nü sadece sayıca yükseltmeye yönelik tedavilerden çok, geri kolesterol taşımasını ve antioksidan özelliği daha fazla olan tipinin sayısının artırılması daha önem taşır.

Diğer bir değişle HDL' nin anti-aterojenik etkisi miktarından çok metabolizması, kinetiği, fonksiyonel alt gruplarının yoğunluğu ve fonksiyonunu etkileyen genetik yapısıyla belirlenmektedir.

Kaynaklar

1. Gordon DH, Rifkind BM. High density lipoprotein: the clinical implications of recent studies. *N Eng J Med* 1989;321:1311-16.
2. Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM) experience. *Am J Cardiol* 1992;70(7):733-7.
3. Thomson GR, Barter P. Therapeutic approaches to reducing the LDL and HDL associated risks of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11(6):567-70.
4. Rader DJ. High-density lipoprotein metabolism as a therapeutic target for atherosclerosis. *Cardiology Rounds* 2002. www.cardiologyrounds.org
5. Jukema JW, Lensenink M, Grooth GJ ve ark. Enhancing reverse cholesterol transport/raising HDL cholesterol: new options for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Neth Heart J* 2004;12:491-6.
6. Rubins HB, Robbins SJ, Collins D ve ark. Gemfibrozil or the secondary prevention of CAD in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Eng J Med* 1999;341:410-18.
7. Frick MH, Elo O, Haapa K ve ark. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 1987;317:1237-45.
8. Thomson MM, Reed SC, Cockerill GW. Therapeutic approaches to raising plasma HDL-cholesterol levels. *Nature Reviews Cardiology* 2004;1: 84–89.
9. Link JJ, Rohatgi A, Lemos JA. HDL cholesterol: Physiology, pathophysiology and management. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:268-314.
10. Nissen S, Tsunoda T, Tuzcu M ve ark. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-2300.
11. Onat A, Türkmen S, Karabulut A ve ark. Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:397-405.



12. Mahley RW, Pepin J, Palaoğlu EK ve ark. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J. Lipid Res.* 2000;41:1290–1301.
13. Zhao XQ, Krasuki RA, Baer J ve ark. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: A combined analysis of the familial atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-atherosclerosis treatment study (HATS) and the armed forces regression study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;104:1457-64.
14. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M ve ark. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.
15. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
16. Davidson MH, Rosenson RS. Novel targets that affect high-density lipoprotein metabolism: the next frontier. *Am J Cardiol* 2009;104(supp):52E-57E.

ASEMPTOMATİK DİYABETİK HASTALAR KALP DAMAR HASTALIĞI YÖNÜNDEN TARANMALI MI?

Prof. Dr. Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Diyabetik hastalarda bir numaralı ölüm sebebi miyokard infarktüsü, inme gibi kardiyovasküler olaylardır. Diyabetik koroner arter hastaları incelendiğinde bir grup hastada hastalığın semptom vermeden gelişiyor olması bu hastalarda tarama testleri yapılmasının hastalığın erken teşhisinde önemli olduğu fikrinin doğmasına neden olmuştur. Gerçekten de örneğin efor testi uygulanan asemptomatik diyabetik hastaların azımsanmayacak bir bölümünde test pozitif çıkabilmektedir. Bu nedenle bazı tedavi kılavuzlarında belli bir yaşın üzerindeki diyabetiklerde semptom olmasa da tarama testleri önerilmektedir. Diğer yandan koroner arter hastalarına uygulanan perkütan koroner girişim (stent v.b) ve koroner baypas operasyonlarıyla ilgili son dönemde yapılan çalışmada sonuçlardan elde edilen bulgular bu hastalarda yapılan girişimlerin yaşam süresini uzatmadığı ve kardiyovasküler olay gelişimini azaltmadığı şeklindedir. Gerek stent gerekse baypas uygulaması stabil koroner arter hastalarında sadece angina kontrolünü sağlayarak hayat kalitesini artırmaktadır. Anginası olan biri için bu küçümsenecek bir fayda değildir. Ancak asemptomatik olarak yaşamını sürdüren birinde böyle bir hastalığın tespit edilip girişim uygulanması eğer kardiyovasküler prognozu etkilemeyecekse neden uygulayalım ki sorusu da yabana atılacak bir soru değildir. Bu yaklaşımı destekleyen bir diğer argüman da diyabetik hastaların zaten koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak kabul edilip bu yönde tedavi edilmesi gereğinin tüm kılavuzlarca öneriliyor olmasıdır. Yani diyabetik bir hastada koroner arter hastalığının da var olduğunu göstermek medikal tedavide önemli bir değişiklik yapmayacaktır. Yakın zaman önce sonlanan BARI-2 çalışmasında diyabetiklerde hem stent hem de baypasın tıpkı diyabetik olmayanlarda olduğu gibi prognozu değiştirmedığı sonucu ortaya çıkmıştır. O halde hem medikal tedavi benzer olacak hem de girişimsel tedavi prognozu değiştirmeyecekse tarama testi uygulamak çok bir şey kazandıracak gibi görünmemektedir. Ancak bu çalışmanın aksine diyabetiklerde perfüzyon sintigrafisi uygulayarak geniş alanda iskemi tespit edilen hastalarda yapılacak tedaviyle prognozun olumlu değişebileceği yönünde küçük ölçekli çalışmalar da bulunmaktadır. Mevcut veriler bir araya geldiğinde tüm





asemptomatik diyabetiklerin koroner arter hastalığı açısından taranması fikri çok desteklenir görünmemektedir.

Diyabetikler değerlendirilirken asemptomatik hastaların hangilerinde geniş alanda iskemi ihtimali vardır sorusuna yanıt verebilecek bazı klinik parametrelerin bulunması halinde önemli bir mesafe kat edileceği açıktır. Ancak bu gerçekleşene kadar beklenen yaklaşım rutin pratikte farklı hekimlerin farklı algoritmalar uygulayacak olmasıdır diyebiliriz.

DİYABET HASTALARINDA ASPİRİN KULLANIMI

Doç. Dr. Tuncay Delibaşı

*Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara*



Diyabet hiperglisemi ile karakterize, mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilen progresif seyirli kronik bir hastalıktır. WHO 2000 yılı verilerine göre dünya genelinde diyabet prevalansı 171 milyon iken bu rakamın 2030 yılında 366 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir (1). Sıklığı artan bu hastalık klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasında yerini almıştır, son zamanlarda koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir(2,3).

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (4). Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski 2 ile 4 kat daha fazladır (5). Bunun yanında, majör iskemik vasküler olayların prognozu diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha kötüdür. Nitekim akut MI sonrası komplikasyon gelişimi ve tekrarlayıcı vasküler olay riski diyabeti olmayanlara göre daha fazladır (6,7). Bir çalışmada diyabetik hastalarda 7 yıl içinde myokard enfarktüsü nüks insidansının %45 iken non-diyabetiklerde bu oranın %19 olduğu gösterilmiştir (8). Ayrıca, diyabetik hastalarda koroner revaskülarizasyon işlemlerine yanıt daha kötüdür, işlem sonrası komplikasyon riski daha fazladır (9). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskindeki artış endotel disfonksiyonu, inflamatuvar durum ve protrombotik süreç ile açıklanmaya çalışılmaktadır (10).

Protrombotik süreç ise endotel disfonksiyonu, bozulmuş fibrinoliz, artmış koagülasyon faktör düzeyleri ve artmış platelet aktivitesi ile ilişkili gibi gözükmektedir(11). İnflamasyon, tromboz ve aterogenez sürecinde plateletler oldukça önemlidir.(12). Platelet agregasyonu aterotrombotik olayların gelişiminde merkezi rol oynamaktadır (11). Nitekim, platelet aktivitesindeki artışın aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13-15).

Diyabetik hastalarda hem aterosklerotik hastalık riski hemde platelet aktivitesi artmıştır. Bundan dolayı, bu hastalarda kardiyovasküler olayların gelişimini önlemede, primer veya sekonder korumada, etkin bir antiplatelet ajan olan aspirinin kullanımı üzerinde durulması gereken bir konudur.

Diyabet ve Platelet Disfonksiyonu

Kronik hiperglisemi, platelet hiperreaktivitesi ve invivo platelet aktivasyonundan sorumlu bir faktördür (16,17). Diyabetik hastalarda plateletlerin adezyon ve agregasyon yeteneğindeki artıştan, azalmış platelet membran akışkanlığı, Ca ve Mg hemostazında değişiklikler, artmış araşidonik asid metabolizması ve artmış tromboksan A2 sentezi, azalmış prostasiklin ve NO üretimi, antioksidan düzeylerinde azalma ve aktivasyonla ilişkili adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış gibi bir dizi faktör sorumludur (18-26). Bu grup hastalarda, sıkı glisemik kontrolle birlikte artmış olan tromboksan A2 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (27). Plateletlerin membran akışkanlığında azalma olduğu ve bu durumun membran proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonu veya lipid içeriğindeki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir (18). Bununla birlikte, diyabetik hastalarda platelet disfonksiyonu ile ilişkili olarak, intraselüler depolardan Ca mobilizasyonu sonucunda intraselüler Ca düzeyinde artış olduğu bunun yanında intraselüler Mg konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (21, 28).

Tip 1 ve 2 Diabetes mellitus tanılı hastaların plateletlerinde NO sentetaz konsantrasyonunun nondiyabetiklere göre daha az olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca, diyabetiklerin plateletlerinin antioksidan içeriğinin daha az olduğu ve bu durumun artmış agregasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (24). Bunu destekler tarzda diyetle E vitamini eklenmesinin platelet fonksiyonlarında düzelleme sağlayabileceği gösterilmiştir (29-31). Ek olarak, tip 1 ve 2 diyabet hastalarının plateletlerinde, aktivasyon ile ilişkili Gp II b-IIIa, lizozomal Gp 53, trombospodin ve P-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (25). Gp II b-IIIa ekspresyonundaki artış fibrinojene bağlanmada dolayısı ile de agregasyonda artışa neden olur (26). Bunun yanında adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki artış sonucu plateletler başka hücre ve yapılarla da etkileşime girmektedir. Hiperglisemi LDL'nin non-enzimatik glikolizasyonuna yol açmaktadır. Bu durum plateletleri oksidatif strese karşı daha duyarlı hale getirmektedir (32-34). Bunun yanında glikolize LDL intraselüler Ca konsantrasyonunda artış, Na/K ATP az aktivitesinde inhibisyon yaparak da diyabetik hastalarda platelet disfonksiyonuna yol açabilir (32-34). İlave olarak, kronik hiperglisemi reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artışa yol açar. Reaktif oksijen radikalleri ise dolaşımdaki LDL ve araşidonik asitin non-enzimatik oksidasyon ürünü olan 8-izo-PGF 2 alfa oluşumuna yol açıp vazokonstriksiyon ve platelet hiperreaktivitesine yol açabilir (35-38). Nitekim glisemik kontrol ile lipid peroksidasyonunda ve platelet aktivasyonunda önemli oranda düzelleme

olduğu gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda izlenen platelet disfonksiyonuyla ilişkili bir diğer faktörde endotel disfonksiyonu dur (11).

Ayrıca, diyabetik hastalarda platelet turnoverında artış olduğu gösterilmiştir. Sonuçta dolaşımda fazla miktarda genç plateletler yer alır. Bu durum plateletleri stimulan ajanlara karşı daha duyarlı hale getirir. (18, 39-42)

Diyabetik Hastalarda Primer Korumada Aspirin

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olayların gelişimini önlemede primer korumada aspirinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalardan, The US Physicians' Health Study'de 533'i diyabetik olan 20.000'in üzerinde erkek hasta incelenmiştir. Aspirin gün aşırı 325 mg dozunda verilmiş ve diyabetik hasta grubunda, plaseboya göre aspirin verilenlerde MI riskinin %10'dan %4'e gerilediği gösterilmiştir (43).

Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'de kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan toplam 3711 diyabetik hasta incelenmiştir. Bu nedenle bu çalışma hem primer hem de sekonder koruma çalışmasıdır. Aspirin 650 mg/gün dozunda verilirken, plaseboya göre retinopati ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 5 yıllık takip sonucunda aspirin verilen grupta plaseboya göre MI riskinde %28, majör kardiyovasküler olay riskinde ise %18'lik azalma olduğu bildirilmiştir.(44)

Bunun yanında aspirin verilen grupta retinal, vitröz veya ciddi GIS kanama riskinde artış izlenmemesi tedavinin güvenilirliği açısından oldukça önemlidir.

The Hypertension Optimal Treatment Study'de antihipertansif tedavi alan, 1501'i diyabetik toplam 18.790 hasta incelenmiştir. Düşük doz aspirinin (75 mg/gün) MI riskinde %36, kardiyovasküler majör olay riskinde %15'lik azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada benzer etkinin diyabetikler içinde aynı olduğu belirtilmekle birlikte istatistiksel veriler ayrıntılı olarak verilmemiştir. Ek olarak, fatal kanama insidansının aspirin verilen grupta plaseboya benzer olduğu ancak nonfatal kanama riskinde aspirin verilen grupta artış olduğu bildirilmiştir (45).

Primary Prevention Project çalışmasında ise kardiyovasküler olaylar için bir veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunan yaklaşık 4500 hastada düşük doz aspirin (100 mg/gün) ve/veya E vitaminin kardiyovasküler olayların gelişimini önlemede primer korumadaki etkinliği araştırılmıştır (46). Diyabetik hastalarda, nondiyabetik olup diğer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olan hastalara göre , düşük doz aspirinin daha az etkili olduğu gösterilmiştir (46,47). Nitekim, 100 mg/gün dozunda verilen aspirin ile diyabetik hastalarda kardiyovasküler ölüm, inme ve MI gibi

sonlanım noktalarında ve total kardiyovasküler olaylarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir azalma izlenmiştir.

Bu çalışmaların ardından yakın zamanda yayınlanan The Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) çalışmasında kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 2539 tip 2 diyabetik hastada düşük doz aspirinin primer korumadaki etkinliği araştırılmıştır. Ortalama 4,4 yıllık takibin ardından düşük doz aspirin (81 mg/gün veya 100 mg/gün) verilen 1262 hastadaki 68 aterosklerotik olaya karşılık aspirin verilmeyen 1277 hastada 86 aterosklerotik olay izlenmiştir. Bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmüştür. (%5,4 vs %6,7). Aterosklerotik olaylar nonfatal MI, unstable anjina, yeni ortaya çıkmış anjina, nonfatal iskemik veya hemorajik stroke, transient iskemik atak, nonfatal aortik veya periferel vasküler hastalık ve koroner, serebrovasküler veya aortik nedenli ani ölüm olarak tanımlanmıştır. Fatal koroner ve serebrovasküler olay riski ise aspirin grubunda anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur. Bunun yanında 65 yaş ve üzerindeki 1363 hastanın incelendiği subgrup analizinde genç yaştaki hastaların aksine aspirin verilenlerde aterosklerotik olay riskinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (48).

The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) çalışmasında ise 40 yaş ve üzeri toplam 1276 diyabetik hasta incelenmiş ve aspirin kullanımının diyabetik populasyonda primer korumada, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin önlenmesinde ek faydasının olmadığı gösterilmiştir(49).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olay gelişimini önlemede primer korumada aspirinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran yeni yayınlanan bir metanalizde 7 ayrı çalışmadan yaklaşık 12,000 diyabetik hastanın verileri incelenmiş ve aspirin tedavisinin hastalarda majör kanama riskinde artışa neden olmaksızın majör kardiyovasküler olaylar, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite, MI ve inme riskinde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Subgrup analizlerinde aspirin tedavisinin diyabetik kadınlarda inme riskinde, erkeklerde ise MI riskinde azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (50).

Şuan devam etmekte olan ve toplamda 15,000'in üzerinde diyabetik hastayı incelemeyi planlayan, A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) ve Aspirin and Simvastatin Combination for CV Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D) çalışmaları diyabetik hastalarda kardiyovasküler olayları önlemede, primer korumada aspirinin etkinliği hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayacak gibi görünmektedir.

ADA (The American Diabetes Association) tarafından 2005 yılında yayınlanan bildiride 40 yaş üzerinde olan veya daha genç olup ek risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına (KVH aile öyküsü, HT, sigara, dislipidemi veya albuminüri) sahip olan diyabetik hastalarda primer korumada düşük doz aspirin (75-162 mg/gün) kullanımını önerilmiştir. Bununla birlikte 21 yaşın altındakilere artmış Reye sendromu riski nedeniyle aspirin tedavisi önerilmemektedir (51). Benzer şekilde Amerikan Kalp Birliği tarafından yüksek risk grubundaki kişilerde primer korumada 75-160 mg/gün dozunda aspirin kullanımı önerilmektedir. Yüksek risk grubu 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %10 veya daha fazla olanlar olarak tanımlanmıştır. Zaten bu eşik değer diyabetiklerin, özellikle tip 2 diyabetik hastaların bir çoğu tarafından aşılmaktadır (52).

Ancak yakın zamanda yayınlanan primer koruma çalışmalarından ADA primer korumada aspirin kullanımı ile ilgili önerilerinde revizyon yapma kararı almıştır. 2009 yılında ADA, AHA ve ACC'den konuya uzman kişilerin katılımı ile 2010 yılı başında yeni bir bildiri yayınlamıştır. Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda primer korumada aspirin (75-162 mg/gün) kullanımı artmış kardiyovasküler risk (10 yıllık riskin >%10 olması) varlığında önerilmiş ve bu önerinin en az bir majör risk faktörüne sahip (KVH aile öyküsü, HT, sigara, dislipidemi veya albuminüri) 50 yaş üzeri erkekler veya 60 yaş üzeri kadınların bir çoğunu kapsadığı belirtilmiştir. 50 yaş altı erkekler veya 60 yaş altı kadınlarda diğer majör risk faktörlerinin yokluğunda primer korumada aspirin kullanımı için yeterli kanıt olmadığı, ancak bu yaş grubunda diğer majör risk faktörlerinin varlığında klinik duruma göre karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir (53). Bu önerilerin tersine Avrupa kılavuzları, MI ve kardiyovasküler ölümlerden primer korumada aspirin kullanımı konusunda bir görüş bildirmemiştir. Sadece inme gelişimini önlemede aspirin kullanımı önerilmektedir (54).

Diyabetik Hastalarda Sekonder Korumada Aspirin

Anti-Thrombotic Trialists' Collaboration (ATC) tarafından yapılan metaanalizde 287 sekonder koruma çalışmasından toplam 212.000 yüksek riskli hasta (akut veya önceden vasküler hastalığı olan yada vasküler oklüzyon riskinde artışa neden olan durumlara sahip kişiler) incelenmiştir (55). Bu çalışmalarda antiplatelet ajan olarak en sık aspirin kullanılmış ve 75-325 mg/gün dozunda verilmiştir. Akut MI, geçirilmiş MI, inme veya TIA öyküsü, akut inme ve diğer vasküler hastalık öyküsü olan majör yüksek risk grubundaki hastalarda antiplatelet tedavinin vasküler olay insidansında yaklaşık %23 oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ek olarak düşük doz aspirinin (75-150 mg/gün) en

az yüksek doz kadar etkin olduğu bildirilmiştir. 4500'den fazla diyabetik hastanın incelendiği subgrup analizinde ise kontrol grubuna göre antiplatelet tedavi verilen grupta vasküler olay insidansının 23'den %19,3'e gerilediği saptanmıştır (56). Vasküler olay insidansı diyabetik hastalarda nondiyabetiklere göre daha fazla iken antiplatelet tedavinin yararı diyabetik ve non-diyabetikler arasında biriyle uyumlu olacak şekilde benzer bulunmuştur. (antiplatelet tedavi her 1000 diyabetik hastada 42 vasküler olayı önlerken her 1000 non-diyabetik hastada 35 vasküler olayı önlemiştir)

Bu veriler ışığında ADA 2005 yılında yayınladığı bildiride sekonder korumada aterosklerotik hastalığı bulunan tüm diyabetik hastalarda düşük doz aspirin (75-162 mg/gün) kullanımı önerilmiştir (51). ADA tarafından 2010 yılında yapılan revizyonda da benzer şekilde sekonder korumada kardiovasküler hastalık öyküsü olan diyabetik hastalarda 75-162 mg/gün dozunda aspirin kullanımı gerektiği görüşü değişmemiştir (53). Bunun yanında kardiovasküler hastalığı bulunan ve dokümanite edilmiş aspirin alerjisi bulunan hastalara 75 mg/gün dozunda klopidogrel tedavisi önerilmiştir (53).

Aspirin klinik çalışmalarda diyabetik hastalara 50 ile 650 mg/gün arasındaki dozlarda verilmiştir ancak genellikle kullanılan doz 100-325 mg/gün arasındadır. Hastalara spesifik bir aspirin dozu önermek güç olmakla birlikte aspirini mümkün olan en düşük dozda vermek yan etki riskini azaltmaya yardımcı olabilir (57).

Aspirin Direnci

Aspirin tedavisi alan hastaların ilaca karşı olan duyarlılığının birbirinden farklı olduğu bilinmektedir (58-60). Nitekim aspirin tedavisi verilen hastaların %10-20'sinde tekrarlayan trombotik olaylar izlenmiş ve bu durum aspirin direnci olarak tanımlanmıştır (58,61). Aspirin direncinin prevalansına bakıldığında bu konuyu inceleyen çalışmalar arasında belirgin farklılık göze çarpmaktadır (11). Ancak COX-1 spesifik kitler kullanıldığında aspirin direncinin %5'den daha az olduğu bildirilmektedir (62,63). Fateh-Moghadam ve ark 172 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %21.5'inde aspirine tam direnç, %16,9'unda kısmi direnç olduğunu bildirmiştir (64). Metha ve ark ise 203 diyabetik hastayı incelemiş ve %18.7 oranında direnç saptamışlardır (65). Bununla birlikte bu çalışmalarda kontrol grubu bulunmamaktadır. PPP (Primary Prevention Project) sub grubunda diyabetik hastalarda nondiyabetiklere göre düşük doz aspirinin (100 mg/gün) primer korumada etkinliğinin daha az olduğu gösterilmiştir (46). Diyabetik hastalarda aspirin direnci kötü glikometabolik kontrol ile ilişkili olabi-

lır. Proteinlerin artmış glikolizasyonu diyabetiklerde aspirinin platelet proteinlerini asetilleme yeteneğini engelliyor olabilir (66). Hiperglisemi aspirin direncini açıklamada tek başına yeterli değildir. Ayrıca diyabetiklerde artmış platelet turnoverı nedeniyle dolaşımda fazla miktarda yeni sentezlenmiş reaktif platelet bulunduğu ve bu durumda aspirin direncinden sorumlu olabileceği düşünölmektedir (67). Diyabetik hastalardaki inflamatuvar durum aspirin direncinden sorumlu diğer bir faktör olabilir. Plateletler dışında inflamasyona yanıt olarak salınan monosit ve makrofajlarında TXA2 sentezlediği ve bu durumda aspirin direncinden sorumlu olabileceği düşünölmektedir (68). Ek olarak sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasköler risk faktörlerinin diyabetik hastalardaki aspirin direncine katkısının olabileceği düşünölmektedir. Bunu destekler tarzda sistolik kan basıncı 145 mmhg'dan fazla olan hastalarda aspirinin etkinliğinin daha az olduğu gösterilmiştir (46,69). Ayrıca The Physicians health study'de hiperkolesterolemik hastalarda aspirinin daha az etkili olduğu bildirilmiştir. (43)(25 diabetes vasc kompl) Bir diğer hipotez ise diyabetiklerde COX-1 gen polimorfizmi olabileceği ve bu durumun enzimi asirene karşı dirençli hale getirebileceğidir (66). Bunun yanında NSAID gibi bazı ilaçlar birlikte alındığında aspirinin COX-1 enzimi üzerine olan etkisini azaltabilir (70). Diyabetik hastalarda aspirin rezistansının daha yüksek aspirin dozlarıyla aşılıp aşılamayacağı konusu tartışmaya açıktır. Aspirin dozunun arttırılmasının aspirin direncinin aşılmasında faydalı olabileceği gösterilmekle birlikte henüz diyabetik hastalarda aspirin dozunun arttırılması veya beraberinde klopidogrel gibi başka bir antiplatelet ajanın kullanımı ile klinik yararın artığını gösteren spesifik bir çalışma bulunmamaktadır (71,72). TXA2 sentezini ve reseptörünü birlikte inhibe eden picotamid aspirin direncini aşamada faydalı olabilecek diğer bir seçenek olabilir. Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics (DAVID) alışmasında aspirin ve picotamid karşılaştırılmış, 2 yıllık kümölatif mortalite insidansı picotamid alan grupta asirene göre anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (73).

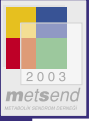
Sonuç olarak, kardiyovasköler hastalık öyküsü olan diyabetik hastalarda sekonder korumada düşük doz aspirin tedavisi geçerliliğini korumakla birlikte, kardiyovasköler olayların gelişimini önlemede primer koruma amaçlı aspirin tedavisi yakın zamanda yayınlanan çalışmaların ardından daha çok sorgulanır hale gelmiştir. Diyabetik hastalarda primer korumada aspirinin rolü hakkında devam eden ASCEND ve ACCEPT-D çalışmalarının oldukça değerli bilgiler vermesi beklenmektedir. Ancak şuan için ADA tarafından 2010 yılı başlangıında revize edilen önerilere uymak mantıklı görünmektedir. Ek olarak, diyabetik

hastalarda izlenen aspirin direnci ve bu direncin nasıl aşılaacağı ile ilgili daha kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. World Health Organization 2010, Prevalance of diabetes worldwide
2. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M (2005) Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 28:2901–2907
3. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
4. Nathan DM: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 328:1676–1685, 1993
5. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes M.L.S. Laakso, diabetes review 1997; 294-315
6. Cantrill JA, D'Emanuele A, Dornan TL, Garcia S: A survey of drug treatment and outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarcts. *J Clin Pharm Ther* 20:207–213, 1995
7. MacDonald TM, Butler R, Newton RW, Morris AD, for the DARTS/MEMO Collaboration: Which drugs benefit diabetic patients for secondary prevention of myocardial infarction? *Diabet Med* 15:282–289, 1998
8. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä 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 Engl J Med* 339:229–234, 1998
9. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW: Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 94:1818–1825, 1996
10. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2570-81
11. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. Angiolillo DJ, Suryadevara S. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;23(3):375-88.
12. Meinrad Gawaz, Harald Langer, and Andreas E. May. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005 December 1;115 (12):3378-3384.
13. Willoughby, S, Holmes, A, Loscalzo, J. Platelets and cardiovascular disease. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*. 2002. 1:273-288.
14. Fateh-Moghadam, S, et al. Changes in surface expression of platelet membrane glycoproteins and progression of heart transplant vasculopathy. *Circulation*. 2000. 102:890-897.
15. Fateh-Moghadam, S, et al. Platelet degranulation is associated with progression of intima-media thickness of the common carotid artery in patients with diabetes mellitus type 2. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005. 25:1299-1303
16. Giovanni Davi, Paolo Gesele and Francesco Violi, et al. Diabetes Mellitus, Hypercholesterolemia, and Hypertension but Not Vascular Disease Per Se Are Associated With Persistent Platelet Activation In Vivo Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation*. 1997;96:69-75
17. Giovanni Davi, Giovanni Ciabattoni and Agostino Consoli et al. In Vivo Formation of 8-Iso-Prostaglandin F2 α and Platelet Activation in Diabetes Mellitus : effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*. 1999;99:224-229

18. Jokl R, Colwell JA: Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 5:1–15, 1997
19. Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA: Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 97:87–96, 1981
20. Mayfield RK, Halushka PV, Wohltmann HJ, Lopes-Virella M, Chambers JK: Platelet function during continuous insulin infusion treatment in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 34:1127–1133, 1985
21. Watala C, Boncer M, Golanski J, Koziolkiewicz W, Trojanowski Z, Walkowiak B: Platelet membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilization in type 2 diabetes. *Eur J Haematol* 61:319–326, 1998
22. Martina V, Bruno GA, Trucco F, Zumpano E, Tagliabue M, Di Bisceglie C: Platelet cNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM. *Thromb Haemost* 79:520–522, 1998
23. Trovati M, Anfossi G, Massucco P, Mattiello L, Costamagna C, Piretto V, Mularoni E, Cavalot F, Bosia A, Ghigo D: Insulin stimulates nitric oxide synthesis in human platelets and, through nitric oxide, increases platelet concentrations of both guanosine-3', 5'-cyclic monophosphate and adenosine-3', 5'-cyclic monophosphate. *Diabetes* 46:742–749, 1997
24. Sarji KE, Kleinfelder J, Brewington P, Gonzalez J, Hempling H, Colwell JA: Decreased platelet vitamin C in diabetes mellitus: possible role in hyperaggregation. *Thromb Res* 15:639–650, 1979
25. Tschöepe D, Rauch U, Schwippert B: Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 29:631–635, 1997
26. Leet H, Paton RC, Passa P, Caen JP: Fibrinogen binding and ADP-induced aggregation in platelets from diabetic subjects. *Thromb Res* 24:143–150, 1981
27. G Davi, I Catalano, M Aversa, A Notarbartolo, A Strano, G Ciabattini, and C Patrono. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *The New England Journal of medicine* pp.1769-1774, 1990.
28. Gawaz M, Ott I, Reininger AJ, Neumann FJ: Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion: magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 72:912–918, 1994
29. Gerster H: Prevention of platelet dysfunction by vitamin E in diabetic atherosclerosis. *Z Ernährungswiss* 32:243–261, 1993
30. Gisinger C, Watanabe J, Colwell JA: Vitamin E and platelet eicosanoids in diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 40:169–176, 1990
31. Jain SK, Krueger KS, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T: Relationship of blood thromboxane-B2 (TxB2) with lipid peroxides and effect of vitamin E and placebo supplementation on TxB2 and lipid peroxide levels in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21:1511–1516, 1998
32. Kobayashi K, Watanabe J, Umeda F, Nawata H. Glycation accelerates the oxidation of low density lipoprotein by copper ions. *Endocr J.* 1995 Aug;42(4):461-5.
33. Millican SA, Schultz D, Bagga M, Coussons PJ, Müller K, Hunt JV. Glucose-modified low density lipoprotein enhances human monocyte chemotaxis. *Free Radical Research* 1998 May;28(5):533-42.
34. G. Ferretti, R. A. Rabini, T. Bacchetti, A. Vignini, E. Salvolini, F. Ravaglia, G. Curatola and L. Mazzanti Glycated Low Density Lipoproteins Modify Platelet Properties: A Compositional and Functional Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002 Vol. 87, No. 5 2180-2184.
35. Carlo Patrono, Garret A. FitzGerald Isoprostanes: Potential Markers of Oxidant Stress in Atherothrombotic Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1997;17:2309-2315



36. Davi G, Falco A, Patrono C Determinants of F2-isoprostane biosynthesis and inhibition in man. *Chemistry and Physics of Lipids*, Volume 128, Number 1, March 2004 , pp. 149-163.
37. D. Pratico, E.M. Smyth and F.Violi et al. Local Amplification of Platelet Function by 8-Epi Prostaglandin F2 α Is Not Mediated by Thromboxane Receptor Isoforms. *The Journal of Biological Chemistry* 1996, pp.14916-14924.
38. Minuz P, Andrioli G, Degan M, Gaino S, Ortolani R, Tommasoli R, Zuliani V, Lechi A, Lechi C. The F2-isoprostane 8-epiprostaglandin F2 α increases platelet adhesion and reduces the antiadhesive and antiaggregatory effects of NO Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1998 Aug;18(8):1248-56.
39. Michelson AD, Cattaneo M et al Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance (2005) *J Thromb Haemost* 3:1309-1311.
40. Di Minno G, Silver MJ, Carbone AM, Murphy S Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy. (1986) *Blood* 68:886-891.
41. Gerrard JM, Stuart MJ, Rao GH, Steffes MW, Mauer SM, Brown DM, White JG Alteration in the balance of prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetic rats. *J Lab Clin Med*. 1980 Jun;95(6):950-8.
42. Colwell JA, Nesto RW The Platelet in Diabetes. (2003) *Diabetes Care* 26:2181-2188.
43. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989 Jul 20;321(3):129-35.
44. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*. 1992 Sep 9;268(10):1292-300.
45. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
46. Collaborative Group of the Primary Prevention Project, Low -dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice, *Lancet* (2001), pp.89-95.
47. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A (2003) on behalf of the PPP Collaborative Group primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3264-3272.
48. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. *JAMA*. 2008 Nov 12;300(18):2134-41. Epub 2008 Nov 9.
49. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008 Oct 16;337:a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840.

50. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, Wang K, Zou Y, Ge J. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Feb;87(2):211-8. Epub 2009 Oct 23.
51. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 Suppl 1: S4-S36.
52. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA .AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002 Jul 16;106(3):388-91.
53. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* January 2010 vol. 33 no. Supplement 1 S11-S61
54. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
55. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ(Clinical Research Ed.)* (2002), pp.71-86.
56. Antiplatelet Trialists' Collaboration, Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106 (8 January)
57. Charles L. Campbell,, Susan Smyth, Gilles Montalescot, Steven R. Steinhubl. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease. A Systematic Review . *JAMA.* 2007;297(18):2018-2024.
58. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):961-5.
59. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 1;142(5):370-80.
60. Pulcinelli FM, Riondino S, Celestini A, Pignatelli P, Trifirò E, Di Renzo L, Violi F. Persistent production of platelet thromboxane A2 in patients chronically treated with aspirin. *J Thromb Haemost.* 2005 Dec;3(12):2784-9.
61. Hanjic C, Frishman WH, Lerner RG. Aspirin resistance: mechanisms and clinical implications. *Cardiol Rev.* 2006 Jan-Feb;14(1):18-25.
62. Paul A. Gurbel, Kevin P. Bliden, Joseph DiChiara, Justin Newcomer, Willy Weng, Nagaraj K. Neerchal, Tania Gesheff, Srivasavi K. Chaganti, Amena Etherington, Udaya S. Tantry. Evaluation of Dose-Related Effects of Aspirin on Platelet Function: Results From the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study . *Circulation.* 2007;115:3156-3164.
63. Frelinger AL , Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, Michelson AD. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation.* 2006 Jun 27;113(25):2888-96.
64. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42:99-103.



65. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97:567-70.
66. Cerbone AM, Macarone-Palmieri N, Saldalamacchia G, Coppola A, Di Minno G, Rivellese AA Diabetes, vascular complications and antiplatelet therapy: open problems. *Acta Diabetol.* 2009 Dec;46(4):253-61.
67. Di Minno G, Violi F. Aspirin resistance and diabetic angiopathy: back to the future. *Thromb Res.* 2004;113(2):97-9.
68. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 2;41(7):1071-7.
69. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ.* 2000 Jul 1;321(7252):13-7.
70. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
71. Abaci A, Caliskan M, Bayram F, Yilmaz Y, Cetin M, Unal A, et al. A new definition of aspirin non-responsiveness by platelet function analyzer-100 and its predictors. *Platelets* 2006; 17: 7-13.
72. Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimizu A, Uchida T, Ishihara H, et al. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thromb Res* 2007; 119: 517-24.
73. Neri Serneri, G. G., Coccheri, S., Marubini, E. & Violi, F. Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics (DAVID) Study Group, Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study, *European Heart Journal* (2004), pp.1845-1852.

***GENEL
BİLGİLER***

GENEL BİLGİLER



GENEL BİLGİLER



SEMPOZYUM TARİHİ

29 Nisan – 2 Mayıs, 2010



SEMPOZYUM YERİ

Cornelia Diamond Hotel
İskele Mevkii / Belek / Antalya
Tel: 0090 0242 710 16 00

Web Sitesi: www.corneliaresort.com



YAKA KARTI

Sempozyum süresince tüm bilimsel ve sosyal aktivitelerde yaka kartı bulundurulmalıdır.



SEMPOZYUM DİLİ

Türkçe



FUAYE

29 Nisan – 2 Mayıs 2010
Sempozyum kaydı gereklidir.
İlaç firmaları katılacaktır.


















KATILIM BELGESİ

Tüm katılımcılara katılım sertifikaları 2 Mayıs 2010 tarihinde dağıtılacaktır.

DESTEKLEYEN FİRMALAR



 Abbott A Promise for Life	ABBOTT
 ABDİİBRAHİM	ABDİ İBRAHİM
 aris Mİ RAİF İLAH MURAT	ALİ RAİF
 AstraZeneca KARDİYOVASKÜLER	ASTRA ZENECA
 Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma	BAYER
 Bristol-Myers Squibb	BMS
 Boehringer Ingelheim	BOEHRINGER INGELHEIM
 gsk GlaxoSmithKline	GLAXO SMITH KLINE
 Lilly	LILLY
 MSD	MERCK SHARP & DOHME
 NOVARTIS	NOVARTIS
 NOVO NORDISK WWW.NOVO-NORDISK.COM.TR	NOVO NORDISK
 SANDOZ	SANDOZ
 sanofi aventis BİYOFARMAKÖLÜM	SANOFI AVENTIS
 Sanovel	SANOVEL

SOSYAL AKTİVİTELER



GENEL BİLGİLER

KAHVE MOLASI



Fuaye / Stand Alanı

29 Nisan 2010, Perşembe	15:15 – 15:30
30 Nisan 2010, Cuma	10:30 – 11:00 14:45 – 15:00 16:00 – 16:20
01 Mayıs 2010, Cumartesi	10:30 – 10:50 14:45 – 15:00 16:00 – 16:20

ÖĞLE YEMEĞİ



Cornelia Diamond Golf Resort, Ana Restaurant

29 Nisan 2010, Perşembe	12:00 – 13:30
30 Nisan 2010, Cuma	12:00 – 13:30
1 Mayıs 2010, Cumartesi	12:00 – 13:30
2 Mayıs 2010, Pazar	12:00 – 13:30

AKŞAM YEMEĞİ



Cornelia Diamond Golf Resort, Ana Restaurant

29 Nisan 2010, Perşembe	19:00 – 21:00
30 Nisan 2010, Cuma	19:00 – 21:00
1 Mayıs 2010, Cumartesi	19:00 – 21:00

ANTALYA

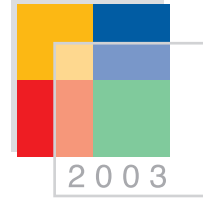
Antalya ili Türkiye'de bugüne kadar bilinen en eski yerleşimlerin bulunduğu illerimizden biridir. İl merkezinin kuzeybatısında 20 km mesafede bulunan "Karain Mağrası"nda yapılan kazılarda M.Ö 220 bin yılından bugüne kadar kesintisiz bir uygarlığın varlığı ortaya çıkarılmıştır. Tarihi eser ve kalıntıların adeta açık hava müzesi gibi geniş bir alana dağıldığı ilimizde tarih öncesi Roma, Bizans, Selçuklu ve Osmanlı İmparatorluğuna ait izler yan yanadır. Birinci Dünya Savaşı sonuna kadar Osmanlı İmparatorluğu'nun bir sancağı olan Antalya, Sevr Antlaşmasından sonra kısa bir süre İtalyan işgali görmüş ve Cumhuriyet döneminde de vilayet haline gelmiştir.

Akdeniz Bölgesinin batı kesiminde yer alan Antalya'da Toros Sıradağları ilin kara sınırlarını meydana getirmektedir. İl güneyinde Akdeniz, doğusunda İçel, Karaman ve Konya, kuzeyinde Isparta ve Burdur, batısında ise Muğla illeri ile çevrelenmektedir. Antalya ili Akdeniz iklimi içinde mütalaa edilmekte ise de etkilerinin denizden uzaklaştıkça ve yükseklik arttıkça azaldığı görülmektedir.



metsend

METABOLİK SENDROM DERNEĞİ



KONGRE SEKRETARYASI

SERENAS TURİZM, KONGRE ORG. OTELCİLİK A. Ş.

Yeni Sülün Cd. Tekirler Sk. No:5, 1. Levent/İstanbul

Tel: 0212 282 33 73 • Faks: 0212 282 33 21

E-mail : bengi.yelok@serenas.com.tr



YAYIN TASARIM VE UYGULAMA

BAYT, BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR BASIN YAYIN VE TANITIM LTD. ŞTİ.

Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara

Tel: 0312 431 30 62 • Faks: 0312 431 36 02

coirda
İrbesartan + HCTZ

hipertansiyonda
gelecek koruma altında

METABOLİK SENDROM'DA HEDEF

HİPERTANSİYON **H** HİPERLİPİDEMİ

ULTR**O****X**
ROSUVASTATİN 10 • 20 • 40 mg

kolesterol tedavisinde
yeni açılım!