

## **B 12 VİTAMİN DÜZEYİ EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARLA NORMAL OLAN HASTALARIN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRMESİ**

\*Hamdi KÜÇÜK<sup>1</sup>, Günter DİLSİZ<sup>2</sup>, Nejat DEMİRCAN<sup>2</sup>, Erol AKTUNÇ<sup>2</sup>, Ayşe Semra DEMİR AKÇA<sup>2</sup>, Fürüzan KÖKTÜRK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İdil 2 nolu A.S.M. Aile Hekimliği Şırnak/TÜRKİYE

<sup>2</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Aile Hekimliği A.B.D. Zonguldak/ TÜRKİYE

<sup>3</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Biyoistatistik A.B.D. Zonguldak/ TÜRKİYE

\* İletişim: Uzm. Dr. Hamdi KÜÇÜK, Aile Hekimliği Uzmanı, TC. Sağlık Bakanlığı İdil 2 Nolu A.S.M.- Şırnak- TÜRKİYE

GSM: +905358837320

e-mail: [dr.hamdikucuk@hotmail.com](mailto:dr.hamdikucuk@hotmail.com)

### **ÖZET:**

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

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

### **SUMMARY:**

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

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

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

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

**Key words:** Koroner arter hastalığı, B 12, Framingham risk skorlaması

## **GİRİŞ:**

Günümüzde eğitim düzeyinin artması, gelir düzeyindeki yükselme, beslenme tarzının değişmesi ve bulaşıcı hastalıkların kontrolünün sağlanması dünyada beklenen ortalama insan ömrünün uzamasına neden olmuştur. İnsan ömrünün uzaması kronik hastalıkların artmasına neden olmuştur. Geçmişte büyük toplumsal tehdit olan enfeksiyonlar bugün için daha az ölüme yol açarken aterosklerotik hastalıklar ve maligniteler önemli toplumsal sağlık sorunları olarak kendini göstermektedir. Bugün için toplumdaki ölümlerin büyük bir kısmı kardiyovasküler hastalıklardan ötürü olmaktadır (1). Bu hastalıklar çoğunlukla önlenemez hastalıklardır. Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi azaltılması, kan basıncı kontrolü, kolesterol kontrolü ve sigaranın bırakılması ile kalp ve damar hastalığı görülme sıklığının yarı yarıya azaltılabileceğini bildirmektedir.

Günümüzde önlenmesi mümkün hastalıklar ile ilgili erken ölümlerin en aza indirilmesi için sigara kullanımının, sağlıksız ve yüksek kalorili beslenmenin, sedanter yaşamın ve alkolün engellenmesi gerektiği bilinmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetinde hastanın fiziksel aktivitesinin artırılması, obeziteden korunması (BMI 18-24 arasında olacak şekilde), sigaranın bırakılması, kan basıncının normal sınırlarda (sistolik kan basıncı<120 mmHg, diyastolik kan basıncı<80mmHg) tutulması, kan şekeri düzeyinin kontrolü (açlık kan şekeri<110 mg/dl, tokluk kan şekeri<140 mg/dl) koroner arter hastalığından korunmada çok önemlidir.

B 12 vitamini suda eriyen ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, simetrik ve karmaşık yapıya sahip bir vitamindir. İnsanlar ihtiyacı olan B 12 vitaminini sentezleyemezler. B 12 vitaminin asıl kaynağı ise hayvansal besinlerdir. B 12 vitaminin vucutta önemli işlevleri vardır. Bu işlevlerden biriside homosisteinden metiyonin oluşurken kofaktör olarak kullanılmasıdır. Bu vitaminin eksikliğinde homosistein düzeyinde artış olur. Yapılan çalışmalarda artan homosistein düzeyinin damarların iç yüzeyini döşeyen hücrelere zarar verdiği gösterilmiştir. Artan homosistein arteriel ve venöz trombozis, miyokardial infarkt ve kronik renal yetmezlik gibi birçok hastalık için risk oluşturur. Koroner kalp hastalığı için bilinen risk faktörlerinin dışında bağımsız bir risk faktörü olarak düşünölmeye başlanmıştır.

Polikliniğimize başvuran hastalarda B 12 eksikliğinin sık görülmesi üzerine bu hastaları koroner kalp hastalığı riski açısından değerlendirmek istedik. Bu çalışmada hastaları her iki cinsiyet açısından ayrı ayrı değerlendirip olası riski ortaya çıkarmaya çalıştık.

## **GEREÇ VE YÖNTEM:**

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

Değerlendirilen 232 hastanın 64'ü erkek, 168'i kadındı. Hastalar yaş, cinsiyet, HT, sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından irdelenerek, 10 yıl içinde mutlak multifaktöriyel KKH gelişme riskleri değerlendirildi. Bu risk değerlendirilmesi yapılırken total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, CRP, AST, trigliserid gibi bakılmış olan laboratuvar değerlerinden de yararlandı. Hastalar B 12 eksikliği olan ve B 12 eksikliği olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar genel olarak bu iki

grupta değerlendirildikten sonra koroner arter hastalığı açısından olası riski daha net ortaya koymak için erkek hastalar ve kadın hastalar B 12 vitamin eksikliği olup olmamasına göre kendi aralarında ikiye ayrıldı ve kendi aralarında risk faktörleri değerlendirildi. Böylece B 12 eksikliği olan erkeklerde, B 12'si normal olan erkeklerde, B 12 eksikliği olan kadınlarda ve B 12'si normal olan kadınlarda olası koroner risk faktörlerinin gösterilmesi amaçlandı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ:**

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

## **BULGULAR:**

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

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

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

Değerlendirilen 64 erkek hastadan 33 hastada (%51.6) B 12 eksikliği bulunurken, 31 hastanın (%48.4) B 12 değeri normal sınırlardadır. **Her iki grup arasında alkol kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.025$ ).** Alkol kullanımı olan 8 erkek hastadan

1 hastada (%12.5) B 12 eksikliği bulunmuştur, geri kalan 7 hastanın (% 87.5) B 12'si normal olarak bulunmuştur.

**TABLO:** B 12 eksikliği olan erkek hastalarla B 12 düzeyi normal olan erkek hastaların yaş ve VKI değerlerinin karşılaştırılması

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

**TABLO :** B 12 eksikliği olan erkek hastalarla, B 12 düzeyi normal olan erkek hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması:

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

Bu çalışmada 168 bayan hastanın değerlendirilmesi yapıldı. 106 bayan hastada (%63.1) B 12 eksikliği bulunmuştur, 62 bayan hastada (%36.9) ise B 12 normal sınırlarda bulunmuştur. **Her iki grup arasında fiziksel aktivite açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0.034).** Fiziksel aktivite açısından az aktif olan (sedanter) 83 bayan hastadan 59 hastada (%71.08) B 12 eksikliği bulunmuştur, 24 hastanın (%28.92) B 12'si normal bulunmuştur.

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

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

**TABLO :** B 12 eksikliği olan bayan hastalarla, B 12 düzeyi normal olan bayan hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması:

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

## TARTIŞMA:

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

Bakılan erkek hastalar da ise B 12 düzeyi eksik olanların yaş ortalaması 45,1 olarak bulundu, total kolesterol oranı <200 mg/dl, HDL kolesterol oranı 40-60 mg/dl arasında ve

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

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

## **SONUÇ:**

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

## **KAYNAKLAR**

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

9. Onat A, Büyük öztürk K, Sansoy V, Surdum Avcı G, Çam N, Akgün G, Tokgözoğlu L, Çağlar N, San M, Nişancı Y, Oto A, Ergene O, Türk Kardiyoloji Derneği, Koroner Kalp hastalığı, Korunma ve Tedavi Kılavuzu, İstanbul. Yenilik Basımevi, 2002
10. Wood J. Koroner risk faktörleri ve modifikasyonu. Keles I(ed), Kardiyolojinin Sırları, İstanbul, Nobel Matbaacılık 118-123, 2002
11. The 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm> 2003
12. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB: Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *AM J Epidemiol*, 1989; 130: 469-480
13. Vasan RS, Larson MG, Leip EG, Evans JC, O'Donnell Cj, Kannel WB, Levy D: Impact of high –normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001 ;345:1291-1297
14. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2000;28: 335-97
15. Karpuz H, Gizli Düşman Artık daha mı tehlikeli. *Sanovizon*, 4: 10-14, 2004
16. Expert panel on detection, evaluation and treatment high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285:2486
17. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2011
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 997-86
19. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-
20. US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease\_ A Report of the Surgeon General*. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US Government Printing Office; 1983.
21. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factors. *Circulation* 1998; 97: 2099
22. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000; 160: 2581-9.
23. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097
24. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factors and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.
25. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572

26. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the Word. N Eng J Med 2000; 342: 1
27. Hurst's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
28. Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1,2,3.
29. Hubert HB, Feinleib M, MacNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factors for cardiovascular disease: A 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67: 968
30. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. Circulation 1996; 93: 1372-9
31. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet., TEKHARF; On iki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
32. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA: Hurst's The Heart 10. baskı ;3:1131-1160,2002
33. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289
34. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
35. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. Annu Rev Nutr 1989; 9:303
36. Hurst's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
37. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996; 94:857
38. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factors for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas: American Heart Association; 1994:173
39. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? Am J Clin Nutr 1997;66:239-46
40. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. N Eng J Med 1996;334:1298-1303
41. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1991;325:147-52
42. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2000;35:838-43
43. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. Mayo Clin Proc 2002;77:165-73

44. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
45. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7
46. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483-9
47. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA: Hurst's The Heart 1. baskı; 3:1131-1160, 2002
48. Aslan B. SVH KVH HT epidemiyolojisi. SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Semineri, Isparta 2001.
49. Hemingway H, Marmot M: Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318:1460-1467
50. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RJ: Emotional support and survival after myocardial infarction: a prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:1003-1009
51. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.
52. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *N. Eng J Med.* 1999 ; 340: 448-454
53. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997; 336; 973-979.
54. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M ve ark. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Eng J., Med.* 2001; 344:1959-1965
55. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100:793-798
56. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H ve ark. C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after Q-Wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784
57. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133-6.
58. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
59. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.

60. Paul E. Szmitko, Chao-Hung Wang, Richard D, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. Circulation 2003; 108: 1917
61. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reaktif protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Eng J Med. 2000; 342: 836-843
62. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinojen, homocysteine, lipoprotein(a), and Standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001; 285: 2481-2485
63. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct global risk assesment in primery prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001; 103: 1813-1818
64. Bir Türk Kohortunda plazma homosistein folat ve B 12 düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. Türk Kardiyoloji dern. Arş. 2000;28:481-488
65. Homocysteine, vitamin B 12 and folate levels in premature coronary artery disease. BMC Cardiovascular Disorders 2006 10.1186/1471-2261-6-38
66. Vitamin B 12 Deficiency Volume 67,Number 5 American Famly Physician 2003
67. Nygar O, Nordrehaug JE, Refsum H,Ueland PM,Farstad M,Vollset SE,Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:230-6.
68. Harker LA, Reous R, Skichter SJ, Scott CR: Homocysteine induced arteriosclerosis: the role of endotelial cell injury and platelet response in its genesis. J Clin Inves 1976; 58: 731-41
69. Tsia JC, Perella MA, Yoshizumi M, et al: Promotion of vasculer smooth cell growth by homocysteine: a link to atheroscklerosis, Proc Noth Aced Sci 1994; 91: 6369-73
70. Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar; A.Uygun, Z.Polat Gata, Gastroenteroloji kliniği, Ankara.
71. Prediction of coronary atherosclerotic disease with liver transaminase level. Liver International ISSN 1478-3223
72. Boersma H, Doornbos G, Bloemberg BPM. Cardiovascular disease in Europe. France, European Registries of Cardiovascular Disease and Patient Management. European Society of Cardiology 1999; 15-22.
73. Onat A TEKHARF Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı İçinde: Onat A. (ed.) 19-117,2005
74. Robert. C. OH, CPT, MC, USA, U.S.Army Health Clinic Darmstandt, Germany American Family Physician March 1, 2003/ Volume 67/Number 5
75. Homocysteine, Vitamin B 12 and folate levels in premature coronary artery disease Saeed Sadeghran, Faramarz Fallahi, Mojtaba Salarifar, Gholamreza Davoodi, Merhan Mahmoodian, Abbasali Karimi and Tehran Heart Center
76. Is there any relationship between lipids and vitamin B levels in persons with elevated risk of atherosclerosis ? Agnieszka Wasilewska, Mirosława Narkiewicz, Boleslaw Rutkowski, Wiesława Lysrak-Szydłowska Med SciMonit, 2003; 9(3): CR147-151
77. Craig WX, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. Br Med J 1989; 298: 784-8.
78. O'Keefe JH, Lavie CJ, McCallister BD. Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease. Mayo Clin Proc 1995; 70: 60-79.

- <sup>79</sup>. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-83.
- <sup>80</sup>. Moriguchi EH, Fusegawa Y, Tamachi H, Goto Y. Effects of smoking on HDL subfractions in myocardial infarction patients: effects on lecithin-cholesterol acyltransferase and hepatic lipase. *Clin Chim Acta* 1990; 195:39- 44.
- <sup>81</sup>. Seden Çelik, Şevket Görgülü, Tuna Tezel, Alkol Tüketimi ve Koroner Kalp Hastalığı
- <sup>82</sup>. Ergün Öksüz, Hipertansiyonda Klinik Değerlendirme ve İlaç Dışı Tedavi
- <sup>83</sup>. Center for Disease Control; National Centers for Health Statistics. Results for the Third National Examination Survey 1988-1991.
- <sup>84</sup>. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002
- <sup>85</sup>. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229
- <sup>86</sup>. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49
- <sup>87</sup>. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303
- <sup>88</sup>. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003.449-474
- <sup>89</sup>. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294
- <sup>90</sup>. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809
- <sup>91</sup>. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002
- <sup>92</sup>. Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD: Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *JACC* 1996;27 :978-990 132