

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**NONDİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA HbA1c DEĞERİNİN VE  
KORONER ARTER HASTALIĞI TANISININ KORELASYONU**



**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yıldız Kayalı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aclan Özder**

**ARALIK 2018**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**NONDİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA HbA1c DEĞERİNİN VE  
KORONER ARTER HASTALIĞI TANISININ KORELASYONU**



**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yıldız Kayalı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aclan Özder**

**ARALIK 2018**

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Program Seviyesi : Uzmanlık  
Anabilim Dalı : Aile Hekimliği Anabilim Dalı  
Tez Sahibi : Yıldız Kayalı  
Tez Başlığı : Nondiyabetik Hasta Popülasyonunda HbA1c Değerinin  
ve Koroner Arter Hastalığı Tanısının Korelasyonu

Danışman

Doç. Dr. Aclan Özder

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Aclan Özder

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi

Üye

Prof. Dr. Seçil Günher Arıca

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi

Üye

Doç. Dr. Okcan Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa  
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Anabilim Dalının ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Aclan Özder

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

Dr. Yıldız KAYALI

.../.../...

## TEŞEKKÜR

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na, Tıp Fakültesi Dekanı sayın Prof. Dr. Dilek Sema ARICI'ya, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Aclan ÖZDER'e bizlere sağladığı imkân ve ufuk nedeniyle çok teşekkür ederim.

Asistanlık gibi zor bir süreçte mutlu, huzurlu ve samimi bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan eğitim dönemimi beraber geçirmekten mutlu olduğum öncelikle Dr. Tuba Baydaş olmak üzere Aile Hekimliği bölümü ve rotasyonel olarak çalıştığım bölümlerdeki meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgisi ile bana desteğini hiç esirgemeyen ve hep daha başarılı olmam için çabalayan değerli annem ve babama, eğitim hayatımın en başından beri ilgisini ve desteğini bir gün olsun eksik etmeyen kıymetli ablam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hekimlik mesleğini seçmemde, bu seviyeye gelmemde ve asistanlık gibi zor bir süreci atlatmamda en fazla emeği geçen ve desteğini her gün hissettiğim sevgili eşim Yunus'a çok teşekkür ederim.

Dr. Yıldız Kayalı

İstanbul, 2018

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Semptomları.....	5
2.1.4. Klinik sınıflaması.....	5
2.1.4.1. Tip I diyabetes mellitus.....	6
2.1.4.2. Tip II diyabetes mellitus.....	6
2.1.4.3. Gestasyonel diyabetes mellitus.....	8
2.1.4.4. Spesifik nedenlere bağlı diyabetes mellitus.....	9
2.1.5. Tanı ve tarama testleri.....	9
2.1.6. Prediyabet.....	12
2.2. Glikozillenmiş Hemoglobin A1c (HbA1c).....	13
2.2.1. Tarihçesi.....	13
2.2.2. Yapısı ve oluşumu.....	13
2.2.3. Ölçüm metotları.....	14
2.2.4. Standardizasyonu.....	14
2.2.5. Ölçümünü etkileyen durumlar.....	15
2.2.6. Sınır değerleri.....	16
2.2.7. Avantaj ve dezavantajları.....	16
2.2.8. Prognostik değeri.....	17
2.3. Ateroskleroz.....	18

2.3.1. Patofizyolojisi.....	18
2.3.2. Tanımı ve epidemiyolojisi.....	21
2.3.3. Risk faktörleri.....	22
2.3.3.1. Yaş ve cinsiyet.....	23
2.3.3.2. Genetik.....	23
2.3.3.3. Tütün kullanımı.....	23
2.3.3.4. Dislipidemi.....	23
2.3.3.5. Obezite.....	25
2.3.3.6. Diyabetes mellitus.....	26
2.3.3.7. Hipertansiyon.....	26
2.4. Koroner Arter Hastalığı.....	27
2.4.1. Kararlı anjina pektoris .....	27
2.4.2. Kararsız anjina pektoris.....	28
2.4.3. ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI).....	28
2.4.4. ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI).....	31
2.5. Koroner Arter Hastalığında Tanı Yöntemleri.....	31
2.5.1. İnvaziv olmayan yöntemler.....	31
2.5.1.1. Biyokimyasal tetkikler.....	31
2.5.1.2. Elektrokardiyografi (EKG).....	32
2.5.1.3. Görüntüleme yöntemleri.....	33
2.5.2. İnvaziv yöntemler (Koroner anjiografi).....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. ÖZGEÇMİŞ.....	67

# NONDİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA HbA1c DEĞERİNİN VE KORONER ARTER HASTALIĞI TANISININ KORELASYONU

## ÖZET

**Amaç:** Koroner arter hastalığı tüm dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri arasında sayılmaktadır. Koroner hastalıklar açısından koruyucu hekimliğin temelinde ise hastaların daha sağlıklı ve uzun yaşam sürelerinin daha düşük maliyetler ile sağlanabilmesi yatmaktadır. Bu sebeple koruyucu hekimlik görevinde koroner arter hastalığı riskinin belirlenebilmesine olanak sağlayacak biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız HbA1c'nin koroner arter hastalığının öngörülmesinde kullanılabilirliğini sorgulamayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2016 ve Haziran 2018 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kardiyoloji polikliniklerine başvuru yapan ve çeşitli nedenlerle anjiyografi endikasyonu konulan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Bilinen diyabet hastalığı olanlar veya HbA1c değeri 6,5 ve üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 247 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş aralığı 30-90 olarak belirlenmiştir. Darlık gruplarına göre karşılaştırmalı HbA1c verileri elde edilmiş ve istatistiksel anlamlılık aranmıştır. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken Student t Test, Oneway Anova Test, Bonferroni test, Kruskal Wallis test ve Bonferroni-Dunn test kullanılmıştır. Stenoz pozitifliği üzerine etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi (Backward Stepwise) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Herhangi bir koroner arterde darlığı olmayan 120 hasta, sadece bir koroner arterde  $>50\%$  darlık tespit edilmiş 56 hasta, birden fazla koroner arterde  $>50\%$  darlık tespit edilmiş 71 hasta çalışmaya alınmıştır. Stenoz derecesine göre HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; stenoz derecesi multiple  $>50\%$  olan grubun HbA1c ölçümleri, stenoz derecesi  $<50\%$  olan ( $p=0,001$ ) ve stenoz derecesi single  $>50\%$  olan ( $p=0,001$ ) gruplardan yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). HbA1c düzeyi 5,7-6,5 olan olgularda stenoz (+) oranı,



HbA1c düzeyi  $<5,69$  olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). HbA1c düzeyinin  $5,7-6,5$  olması stenoz görülme riskini  $6,260$  katına çıkartmaktadır. HbA1c için ODDS oranı  $6,260$  (%95 CI:  $3,160-12,401$ )'dir. Stenoz pozitifliğine göre HbA1c için cut off noktası  $5,6$  ve üzeri olarak saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde de HbA1c koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır. HbA1c ölçümlerindeki bir birimlik artış stenoz pozitif olma riskini  $12,424$  katına (%95 CI:  $5,990-25,767$ ) çıkartmaktadır.

**Sonuç:** Yaptığımız geriye yönelik gözlemsel çalışmada diyabetik olmayan bireylerde HbA1c'nin koroner arter hastalığını belirlemede ve hastalığın şiddetini göstermede bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterdik. Bu sonucun koruyucu hekimlikte, hangi hastaların risk altında olduğu veya koruyucu sağlık işlemlerine alınması gerektiğini göstermesi açısından bize fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Nondiyabetik, HbA1c, koroner arter hastalığı

## **CORRELATION OF HbA1c VALUE and CORONARY ARTERY DISEASE DIAGNOSIS IN NONDIABETIC PATIENT POPULATION**

### **SUMMARY**

**Aim:** Coronary artery disease is one of the leading cause of morbidity and mortality worldwide. In terms of coronary diseases providing healthy and long life with lower costs forms the basis of preventive medicine. For this reason, biochemical markers are needed to determine the risk of coronary artery disease in protective medicine. Our study aimed to question the predictivity of HbA1c in coronary artery disease.

**Materials and Methods:** Patients with an indication for coronary angiography who were admitted to Bezmialem Vakif University Cardiology Policlinics between January 2016 and June 2018 were screened retrospectively and included. Patients with known diabetes or those with HbA1c values of 6.5 and above were excluded from the study. A total of 247 patients were included in this study. The age range is determined as 30-90. Comparative HbA1c data were obtained according to stricture groups and statistical significance was sought. For statistical analysis NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used. Student t Test, Oneway Anova Test, Bonferroni test, Kruskal Wallis test and Bonferroni-Dunn test were used to evaluate the study data. Logistic Regression Analysis (Backward Stepwise) was used to examine the risk factors affecting stenosis positivity. Pearson's chi-square test and Fisher-Freeman-Halton test were used to compare qualitative data. Significance was evaluated at  $p < 0.05$  level.

**Results:** One hundred twenty patients with no stenosis in any coronary artery, 56 patients with only  $>50\%$  stenosis in one coronary artery, and 71 patients with more than one coronary artery stenosis were enrolled in the study. There was a statistically significant difference between the HbA1c measurements according to the degree of stenosis ( $p = 0.001$ ;  $p < 0.01$ ). As a result of the paired comparisons to determine which group has the meaningful difference; the HbA1c measurements of the multipl stenosis group were more than the groups of less than 50% ( $p=0.001$ ) and single  $>50\%$  stenosis ( $p = 0.001$ )( $p < 0.01$ ). Stenosis (+) ratio was found to be significantly higher in patients with HbA1c level 5.7-6,5 than HbA1c level  $<5.69$  ( $p = 0.001$ ;  $p < 0.01$ ). The fact that 5.7-6.5 HbA1c level increases the risk of stenosis to 6.260 fold. The ODDS ratio for

HbA1c was 6,260 (95% CI: 3,160-12,401). The cut off point for HbA1c was found to be 5.6 and above according to stenosis positivity. In the regression analysis, HbA1c was an independent risk factor for coronary artery disease. One-unit increase in HbA1c measurements increases the risk of being stenosis positive to 12,424 times (95% CI: 5,990-25,767).

**Conclusion:** In this retrospective observational study, we showed that HbA1c can be used as an independent marker in identifying coronary artery disease and it is indicating the severity of the disease in non-diabetic individuals. This result may give us an insight in preventive medicine in terms of which patients are at risk or need to be taken into protective health procedures.

**Key words:** Nondiabetic, HbA1c, coronary artery disease

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

DM	Diyabetes Mellitus
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
TURDEP-I Çalışması	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I
TURDEP-II Çalışması	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
LADA	Latent Otoimmün Diyabet
APG	Açlık Plazma Glikozu
BKİ	Beden Kitle İndeksi
KB	Kan Basıncı
PKOS	Polikistik Over Sendromu
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
YRG	Yüksek Risk Grubu
MODY1	Erişkinlikte ortaya çıkan gençlik diyabeti tip 1
MODY2	Erişkinlikte ortaya çıkan gençlik diyabeti tip 2
MODY3	Erişkinlikte ortaya çıkan gençlik diyabeti tip 3
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
ADA	American Diabetes Association
WHO	World Health Organization

IADPSG Study Groups	İnternational Association of the Diabetes and Pregnancy
PG	Plazma Glikozu
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
TINIA	Türbidimetrik İnhibisyon İmmünoassay
PEITT	Partikül Arttırılmış İmmunotürbidimetrik Assay
2-FP	2 Flex Piercing
IFCC Laboratory Medicine	International Federation of Clinical Chemistry and
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Programme
ADAG	HbA1C-türevi Ortalama Glikoz
PDM	Postpartum Diyabetes Mellitus
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
IL-6	İnterlökin-6
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
CRP	C-Reaktif Protein
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
F-VII	Faktör-VII (Pıhtılaşma faktörü)
F-VIII	Faktör-VIII (Pıhtılaşma faktörü)
vWF	Von WilleBrand Faktörü (Pıhtılaşma faktörü)
Cu	Bakır
Fe	Demir
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör-alfa

MI	Miyokart Enfarktüsü
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
HTG	Hipertrigliseridemi
Apo-B	Apolipoprotein-B
HT	Hipertansiyon
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
OH	Organ Hasarı
İMK	İntima Media Kalınlığı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
EKG	Elektrokardiyografi
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
AKS	Akut Koroner Sendrom
TK	Total Kolesterol
TG	Trigliserit
BNP	B-tipi Natriüretik Peptit
NT-proBNP	N-terminal pro B-tipi Natriüretik Peptit
AF	Atriyal Fibrilasyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LAD	Left Anterior Descending (sol ön inen) arter
atm	Atmosfer (basınç birimi)
CCS	Kanada Kalp Derneği

AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
Na	Sodyum
K	Potasyum
Ca	Kalsiyum
SVO	Serebrovasküler Olay
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
HL	Hiperlipidemi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1:** Diyabet/Prediyabet tanı ve ayrımı

**Şekil 2.2:** Ateroskleroz aşamaları

**Şekil 2.3:** Aterom plak oluşumu

**Şekil 2.4:** TEKHARF çalışması ışığında ülkemizdeki koroner riskin fazlalık nedenini yansıtan şema

**Şekil 2.5:** ST elevasyonsuz ve ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü

**Şekil 4.1:** Cinsiyet dağılımı

**Şekil 4.2:** Ek hastalık dağılımı

**Şekil 4.3:** Stenoz derecelerinin dağılımı

**Şekil 4.4:** Stenoz varlığının dağılımı

**Şekil 4.5:** KAH varlığına göre stenoz derecesi dağılımı

**Şekil 4.6:** Stenoz derecesine göre HbA1c ölçümlerinin dağılımı

**Şekil 4.7:** Stenoz pozitifliğine göre HbA1c ölçümlerinin dağılımı

**Şekil 4.8:** Stenoz pozitifliğine göre HbA1c düzeyine ilişkin ROC eğrisi

**Şekil 4.9:** HbA1c düzeylerine göre stenoz dağılımları



## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 2.1:** Diyabete genel bakış

**Tablo 2.2:** TURDEP-1 ve TURDEP-II verilerinin karşılaştırılması

**Tablo 2.3:** Diyabet riski yüksek bireyler

**Tablo 2.4:** GDM için risk faktörleri

**Tablo 2.5:** GDM tanı kriterleri

**Tablo 2.6:** HbA1c ölçümünün Dünya çapında standardizasyonu üzerinde fikir birliği beyanı kararları

**Tablo 2.7:** HbA1c değerinin ölçümünü etkileyen faktörler

**Tablo 2.8:** HbA1c değerine göre ortalama plazma glikozu

**Tablo 2.9:** HbA1c kullanımının avantaj ve dezavantajları

**Tablo 2.10:** Aterom Plağın Özellikleri

**Tablo 2.11:** Ateroskleroz risk faktörleri

**Tablo 2.12:** Serum lipit düzeyleri

**Tablo 2.13:** Yetişkin, çocuk ve adölesanlarda beden kitle indeksi

**Tablo 2.14:** Kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırma

**Tablo 2.15:** Kan basıncı değerleri ve ko-morbid risk faktörlerine göre hastanın KVH geliştirme risk tablosu

**Tablo 2.16:** Kanada Kardiyovasküler Derneği anjina sınıflaması

**Tablo 2.17:** Miyokart enfarktüsü tanımlama kriterleri

**Tablo 2.18:** STEMI ayırıcı tanısı

**Tablo 2.19:** Hemodinamik bulgulara göre 30 günlük mortalite sınıflaması (Killip Sınıflaması)

**Tablo 2.20:** Koroner arter hastalığı değerlendirilmesinde önerilen biyokimyasal tetkikler

**Tablo 2.21:** Efor testi sonlandırma kriterleri

- Tablo 2.22:** Efor testindeki değişiklikleri gizleyebilecek bazal anormallikler
- Tablo 2.23:** Kararlı anjinası olan hastalarda tanısal koroner anjiografi endikasyonları
- Tablo 2.24:** Koroner anjiografi komplikasyonları
- Tablo 4.1:** Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları
- Tablo 4.2:** Stenoz derecesine ilişkin dağılımlar
- Tablo 4.3:** HbA1c ölçümlerinin dağılımları
- Tablo 4.4:** Diğer laboratuvar sonuçlarının dağılımları
- Tablo 4.5:** Tanımlayıcı özelliklere göre stenoz derecesinin değerlendirmesi
- Tablo 4.6:** Stenoz derecesine göre HbA1c ölçümlerinin değerlendirmesi
- Tablo 4.7:** Stenoz derecesine göre diğer laboratuvar sonuçlarının değerlendirmesi
- Tablo 4.8:** KAH olmayan olgularda (n=172) stenoz pozitifliğine göre HbA1c düzeylerinin değerlendirmesi
- Tablo 4.9:** KAH olmayan olgularda (n=172) HbA1c için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları
- Tablo 4.10:** KAH olmayan olgularda (n=172) stenoz pozitifliği ile HbA1c (Kesme değeri 5,6) ilişkisi
- Tablo 4.11:** Stenoz pozitifliği üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri arasında sayılmaktadır. Hayatı kısıtlayıcı ve hayat boyu tedavi gereksinimi doğuran kalp yetmezliğine neden olabilmesinin yanında akut miyokart enfarktüsü ile ani ölümlere de yol açabilmektedir. Bazı zamanlar anjina denilen tipik göğüs ağrısı ile kendini belli etse de hiç semptom vermeden ani bir koroner hadise de meydana getirebilmektedir.

Koroner hadiselerine genel yaklaşım en erken zamanda gerekli müdahalenin eksiksiz bir şekilde yapılması esasına dayanmaktadır. Bu şekilde izlenmesi muhtemel olan koroner hastalık komplikasyonlarının ve koroner mortalitelerin de önüne geçmek mümkün kılınmaktadır.

Günümüzde hekimlik yaklaşımları daha ön planda koruyucu hekimlik esaslarına göre şekillendirilmeye çalışılmaktadır. Bu yaklaşım ise hastaların henüz hastalığın erken safhalarında ve hatta hastalık henüz ortaya çıkmadan gerekli önlemlerin alınarak hastalık oluşumunu engellemek veya ilerlemesini kontrol altına almak gibi hasta hayatını uzatan ve kalitesini arttıran sonuçları mümkün kılmaktadır.

Bu denli yaygın ve hayat boyu tedavi gerektiren bir hastalık düşünüldüğünde bu hastalığın ekonomik boyutunu da düşünmek gerekmektedir. Bu bağlamda hem hastaların sağlıklı ve uzun bir hayat yaşamasını hem de daha az maliyetle hastalıkla mücadele edilmesini koruyucu hekimlik uygulamalarının sağlayabileceği düşünülerek bu yönde çalışmalar sürdürülmektedir. Herkesçe bilinen bir gerçektir ki hastalıkları tedavi etmek yerine hastalıkları önlemeye çalışmak veya hastalığın erken safhasında tanı koyarak ilerlemesini kontrol altına almak ekonomik açıdan daha cazip bir uygulamadır.

Koruyucu hekimliğin koroner arter hastalığında daha efektif çalışabilmesi için hastalık henüz ortaya çıkmadan veya herhangi bir semptomu olmadan hastalığın

oluşmaya başladığını anlaması gerekmektedir. Ancak bu şekilde yukarda bahsedilen hastaya ve ekonomiye dair kazanımlar sağlanabilir. Bu konuda koruyucu hekimlerin elinde kullanabilecekleri muayene bulguları ve tıbbi bilgileri dışında laboratuvar tetkikleri de yardımcı olacaktır. Hatta henüz ortaya çıkmamış bir hastalıktan bahsettiğimizden dolayı çoğu zaman laboratuvar bulguları en güçlü yardımcıları olacaktır.

Koroner arter hastalığını erken dönemde tespit edebilmeye yönelik birçok çalışma mevcut ve birçok parametre bu bağlamda çeşitli çalışmalardan geçmiş durumdadır. En uygun parametre koroner arter hastalığı hakkında hekime bilgi vermesinin yanında maliyeti düşük, kolay uygulanabilir ve mümkün olduğunca minimal invaziv olmalıdır. Henüz bu gereksinimleri sağlayabilecek bir ölçüt bulunamamıştır ve bu nedenle çalışmalar sürmektedir.

Çalışmamızın amacı koroner arter hastalığını erken tanıyabilmemizi sağlayabilecek ve poliklinik şartlarında dahi yaygın olarak uygulanabilecek bir laboratuvar ölçütü bulabilmektir. Bu bağlamda glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) molekülünün koroner arter hastalığının bir öngörücüsü olabileceğini sorgulamayı düşündük.

HbA1c molekülünün diyabetik olmayan popülasyonda koroner arter hastalığını öngörebilme gücünü test edecek bir çalışma amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diyabetes Mellitus**

#### **2.1.1. Tanımı**

Diyabetes mellitus; pankreastan salınan insülin hormonunun salgılanmasının mutlak veya göreceli yetersizliği, salgılanan hormonun etki etmemesi ya da hormon molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda gelişen hiperglisemi ve glukagon hormonu yüksekliği ile kendini gösteren, organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara yol açabilen, sürekli tıbbi bakım gerektiren, geniş kapsamlı bir hastalıktır (1,2). Hastalığın kontrol altına alınamaması durumunda; diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlar gözlenebilirken hastalığın uzun dönem takiplerinde ise mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları...) hasarlar gelişebilmektedir (3). Diyabette glisemik kontrolü sağlamak hastalığın gidişatı ve sonuçları açısından büyük önem arz etmektedir. Metabolik kontrolün sağlanması hastalığın uzun dönem komplikasyonlarının geciktirilmesinde ve hatta önlenmesinde katkısı olduğunu kanıtlayan çalışmalar vardır (4).

Diyabet, 21.yüzyıla kadar dünyadaki sağlık sorunları içinde kısıtlı bir yer kaplarken, günümüzde insan sağlığını tehdit eden ana problemlerden biri haline gelmiştir (5). Bunun neticesinde tüm dünyadaki ölüm nedenleri arasında 7.sırayı almaktadır (6). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2040 tahminlerine göre; 10 yetişkinden 1'i diyabet hastası olacak ve diyabet ile ilişkili hastalıkların sağlık harcamaları 802 milyon ABD dolarını aşacak (7).

## 2.1.2. Epidemiyolojisi

Zamanla prevalansı giderek artan DM hastalığı, 21. yüzyılın en büyük küresel salgınlarından biri haline gelmiştir (8). Prevalansındaki bu artışın sebebi, yüksek düzeyde kentleşme, yaşlanan popülasyon, obezite, yetersiz fiziksel aktivite ve yükselen oranlarda sağlıksız gıda alımı gibi yaşam tarzları ile ilişkilidir. Fakat tip 1 diyabet insidansındaki artışın sebepleri netleşmemiştir (7). Uluslararası Diyabet Fedarasyonu'nun 8. Diyabet Atlası verilerine göre; 11 yetiştikten 1'i diyabetli (425 milyon) ve bu diyabetli hastaların %50'sine tanı konulmamış yani diyabetli olduğunu bilmiyor. Aynı zamanda 6 doğumdan 1'i gebelik hiperglisemisinden etkilenmektedir (8). Uluslararası Diyabet Fedarasyonu'nun 8. Diyabet Atlası 2017 verilerine göre yaş ve cinsiyete göre diyabet prevalansına baktığımızda 20-79 yaş arası kadınlarda %8.4, erkeklerde ise %9.1 oranında diyabet görülmektedir. Her iki cinsiyette de 65-79 yaş grubu en yüksek diyabet prevalansını göstermektedir (7). Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre bakıldığında ise diyabet hastalarının dörtte üçü (%75) düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yaşıyor (7,8).

**Tablo 2.1:** Diyabete genel bakış (7).

Genel Bakış	2017	2045
Toplam dünya nüfusu	7.5 milyar	8.7 milyar
Yetişkin nüfus (20-79 yaş)	4.84 milyar	6.37 milyar
<b>Diyabete global bakış</b>		
Prevalans (20-79 yaş)	%8.8(%7.2-11.3)	%9.9 (%7.5-12.7)
Diyabet tanılı kişi sayısı (20-79 yaş)	424.9 milyon (346.4-545.4 milyon)	628.6 milyon (477.0-808.7 milyon)
Diyabet nedenli ölüm sayısı (20-79 yaş)	4.0 (3.2-5.0) milyon	-
Diyabet için toplam sağlık harcaması R=2*2017 dolar	727 milyar dolar	776 milyar dolar
<b>Gebelikte hiperglisemi</b>		
Etkilenmiş canlı doğumların oranı	%16.2	-
Etkilenen canlı doğum sayısı	21.3 milyon	-
<b>Bozulmuş glikoz toleransı (BGT)</b>		
Prevalans (20-79 yaş)	%7.3 (%4.8-11.9)	%8.3 (%5.6-13.9)
BGT olan insan sayısı	352.1 milyon (233.5 -577.3 milyon)	531.6 milyon (353.8-883.9 milyon)
<b>Tip 1 diyabet (0-19 yaş)</b>		
Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesan sayısı	1,106,500	
Her yıl yeni tanı koyulan vaka sayısı	132,600	

\* Diyabetli bireylerin sağlık harcamalarının, diyabetsiz insanlardan ortalama iki kat daha yüksek olduğu varsayılmaktadır.

Türkiye, Uluslararası Diyabet Fedarasyonu'nun 2017 verilerinde, 20-79 yaş arası diyabetin en yaygın olduğu ülkeler listesinde ilk on sırada bulunmasa da 2045

yılı tahminlerine göre Türkiye'nin diyabetin dünyada en yaygın olacağı ilk 10 ülke arasına gireceği öngörülmüştür (7). Türkiye'de Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) bizlere erişkin yaşta diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığını göstermiştir. Prediyabetin ise oranı %28.2 olarak saptanmıştır (9). 1997-1998 yılları arasında yapılan TURDEP-I çalışmasıyla karşılaştırıldığında geçen 12 yıllık süreçte diyabetin 5 yaş daha erken başladığı görülmüş ve diyabet sıklığının %90, obezitenin ise %44 arttığı sonucuna ulaşılmıştır (9,10).

**Tablo 2.2:** TURDEP-1 ve TURDEP-II verilerinin karşılaştırılması (9,10).

	<b>TURDEP-I (Prevalans)</b>	<b>TURDEP-II (Prevalans)</b>
Diyabet	7.2	13.7
BGT	6.7	13.8
Obezite	22.3	31.2
Hipertansiyon	28.9	25.6

### 2.1.3. Semptomları

Diyabet semptomları, başlangıç zamanı ve klinik gidişatına göre diyabet tiplerinde farklılık göstermektedir. Genel anlamda semptomlarından bahsedecek olursak en sık görülenler; poliüri, polidipsi, polifaji/iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri olarak sıralanırken daha nadir görülen semptomları ise; bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntıdır (11). Tip 2 diyabette bu semptomlar başlangıçta daha belirsiz hatta hastalar semptomsuzken, tip 1 diyabette semptomlar ilk haftalardan itibaren gelişir ve hastaların 1/5'i diyabetin akut komplikasyonları arasında bulunan diyabetik ketoasidozla başvururlar (12).

### 2.1.4. Klinik sınıflaması

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip bulunmaktadır. Bunlardan tip 1, tip 2 ve gestasyonel DM primer, spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabet, başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibarıyla heterojen hastalıklardır ve diğer tiplere göre yüksek oranda saptanmaktadır (1).

#### **2.1.4.1. Tip I diyabetes mellitus**

Hastaların %90'ında otoimmün, %10'unda ise otoimmün olmayan beta-hücre yıkımından dolayı mutlak insülin yetersizliğinin görüldüğü tip 1 diyabetes mellitus, geçmişte 'insülin bağımlı diyabet', 'juvenil diyabet', 'çocukluk çağında başlayan diyabet' gibi farklı şekillerde isimlendirilmiştir (1,12). Tip 1 diyabette asıl rolü genetik yatkınlık oynamaktadır ve bu yatkınlığı tetikleyen virüsler, toksinler, duygusal stres gibi çevresel etmenler etkisiyle otoimmünite tetiklenerek beta-hücre yıkımı başlar. Klinik semptomlar beta-hücre rezervinin %80-90 oranında azalmasıyla başlar (1).

Diyabet hastalarının yaklaşık %5-10'u tip 1 diyabet sınıfına girer (13). Dünyada özellikle 15 yaşın altındaki çocuklarda tip 1 diyabet insidansı artmaktadır ve her yıl tip 1 diyabet artışının %3 olduğu tahmin edilmektedir (14). Tip 1 diyabet genellikle 30 yaşından önce başlar ve insidansı okul öncesi, puberte ve geç adölesan dönemlerde pik yapar. Son yıllarda ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'latent otoimmün diyabet (LADA)' formunun da çocukluk çağı tip 1 diyabete yakın oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir (1,12).

Tip 1 diyabetli hastalar diğer formlara göre diyabetik ketoasidoza daha yatkın olmakla birlikte hastalık semptomları aniden ortaya çıkmaktadır. Hastalar normal kilolu ya da zayıftırlar. Hastalık temelinde mutlak insülin eksikliği olması nedeniyle tedaviyi eksikliğin yerine koyulması oluşturmaktadır (1). Hastalar insülin tedavisinin yanı sıra akut ve kronik komplikasyonları önlemek ve kronik komplikasyonların ilerlemesini durdurmak amacıyla yakın izlem, sağlıklı bir diyet ve düzenli fiziksel aktivitede bulunmalıdırlar (11).

#### **2.1.4.2. Tip II diyabetes mellitus**

Tip 2 diyabet tüm diyabetlilerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Hastalık genellikle asemptomatik seyreden uzun bir prediyabet dönemine sahiptir (11). Gerek sık görüldüğü yaş ortalaması, gerekse tedavi seçenekleri sebebiyle önceki yıllarda 'insülin bağımlı olmayan diyabet' veya 'erişkin diyabet' şeklinde isimlendirilmiştir (13). Ancak günümüzde artan çocuk ve adölesan obezitesi nedeniyle tip 2 diyabete erken yaşlarda da sık rastlanmaya başlanmıştır (12).

Hastalıktan, hücre-reseptör defektine bağlı gelişen insülin direnci ve ilerleyen zamanlarda meydana gelen insülin sekresyonunda azalma sorumludur. Bu



mekanizmayı oluşturan güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Bu genetik yatkınlığın tetiklenmesinde obezite, kötü beslenme alışkanlıkları ve fiziksel inaktivite suçlanmaktadır (1,11,13).

Tip 2 diyabet seyri itibariyle sinsi bir gidişat izler. Hastalar ilk dönemlerde asemptomatik iken hastalığın ilerlemesiyle semptomlar başlar. Hastalar polifaji, polidipsi, poliüri gibi klasik semptomların yanı sıra, bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve ağrı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme, yorgunluk gibi şikayetlerde bulunabilirler. Sessiz geçen dönemde bir çok hastada makrovasküler, bir kısım hastada mikrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir (1,3,13).

**Tablo 2.3:** Diyabet riski yüksek bireyler (1).

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. BKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.
  - a. Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
  - b. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
  - c. Makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
  - d. Hipertansif bireyler (KB  $\geq 140/90$  mmHg)
  - e. Dislipidemikler
  - f. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
  - g. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
  - h. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
  - i. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
  - j. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
  - k. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
  - l. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
  - m. Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
  - n. Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır
4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

APG: Açlık plazma glikoz, BKİ: Beden kitle indeksi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, KB: Kan basıncı, PKOS: Polikistik over sendromu, BAG: Bozulmuş açlık glikozu (APG: 100-125 mg/dl), BGT: Bozulmuş glikoz toleransı (OGTT 2.st PG: 140-199 mg/dl, YRG: Yüksek risk grubu (A1C: %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol).

Diyabet gidişatıyla ve komplikasyonlarıyla maliyeti yüksek ve sonuçları üzücü bir hastalık grubudur (8). Bu sebeple uluslararası sağlık otoritelerinin önerilerince tüm yetişkin popülasyon demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (15).

Tip 2 diyabetli hastalara, mutlak insülin içeren tedavi gerekmez. Çoğu hasta uygun diyet, fiziksel aktivite ve insülin duyarlılığını arttıran ya da insülin salgılanmasına neden olan veya fazla glikozun vücuttan atılmasını sağlayan oral antidiyabetiklerle uzun dönem eksojen insülinde bağımsız tedavi olabilmektedir. Tüm bunlara rağmen hipergliseminin kontrol altına alınmadığı hastalığın ileri dönemlerinde ve akut komplikasyonlarında insülin tedavisi kullanılmaktadır (1).

#### **2.1.4.3. Gestasyonel diyabetes mellitus**

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra plasental hormonların insülin duyarlılığını azaltmasıyla ortaya çıkan glikoz intoleransıdır (11,12). Gebelikte görülen bu glikoz intoleransı kontrol altına alınmadığı takdirde annede; spontan abortus, şiddetli hipoglisemi, uç organ hasarı, preeklampsi, idrar yolu enfeksiyonu ve bebekte; konjenital anomali, gelişme geriliği, polihidroamniyoz/oligohidroamniyoz, makrozomi, respiratuar distres sendromu gibi olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (16,17,18).

**Tablo 2.4:** GDM için risk faktörleri (1,11).

- 
- Obezite
  - GDM öyküsü
  - Anne yaşının 40'tan büyük olması
  - Glikozüri ve açlık kan şekerinin 95'in üstünde olması
  - Daha önce tespit edilmiş glikoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
  - Birinci derece akrabalarda diyabet
  - Makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak ve polihidroamniyoz öyküsü
  - Polikistik over sendromu
  - Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Uluslararası diyabet atlasının verilerine göre dünyada her 6 doğumdan 1'i gebelik hiperglisemisinden etkilenmektedir (7). GDM'un tüm kötü sonuçlarını engellemek, annenin sağlığını korumak ve ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ile insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek amacıyla, diyabet tanısı olmayan tüm gebelerde ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık kan şekeri ölçülmelidir. Ayrıca tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır (1,16,19).

GDM, %50 ihtimalle bir sonraki gebelikte tekrarlamaktadır. Ayrıca bu gebeler doğumdan sonra tip 2 diyabet riski arttığı için rutin izlemlerinde diyabetleri düzelse dahi prediyabet gibi kabul edilmeleri ve diyabetten korunma programlarına alınmaları gerekmektedir (20).

#### **2.1.4.4. Spesifik nedenlere bağlı diyabetes mellitus**

Bu diyabet formu diğer diyabet sınıflamalarının aksine sekonder diyabet formu olarak değerlendirilmektedir (1). Birkaç örnek sebebi sıralayacak olursak:

- Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları): Burada asıl defekt insülin sekresyon mekanizmalarındadır. Diğer tiplere nazaran MODY3, MODY2, MODY1 ile daha sık karşılaşılmaktadır.
- İnsülinin etkisindeki genetik defektlere Rabson-Mendenhall sendromu ve Tip A insülin direnci örnek verilebilir.
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları: hemokromatoz, kistik fibrozis, neoplazi, pankreatit, travma ve pankreatektomi.
- Endokrinopatiler: Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, akromegali, aldosteronoma.
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar: Down sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendromu, Turner sendromu...
- Enfeksiyonlar: Konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki B
- İlaç veya kimyasal ajanlar: Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar, beta-adrenerjik agonistler, fenitoin, glukokortikoidler, nikotinik asit, statinler(1).

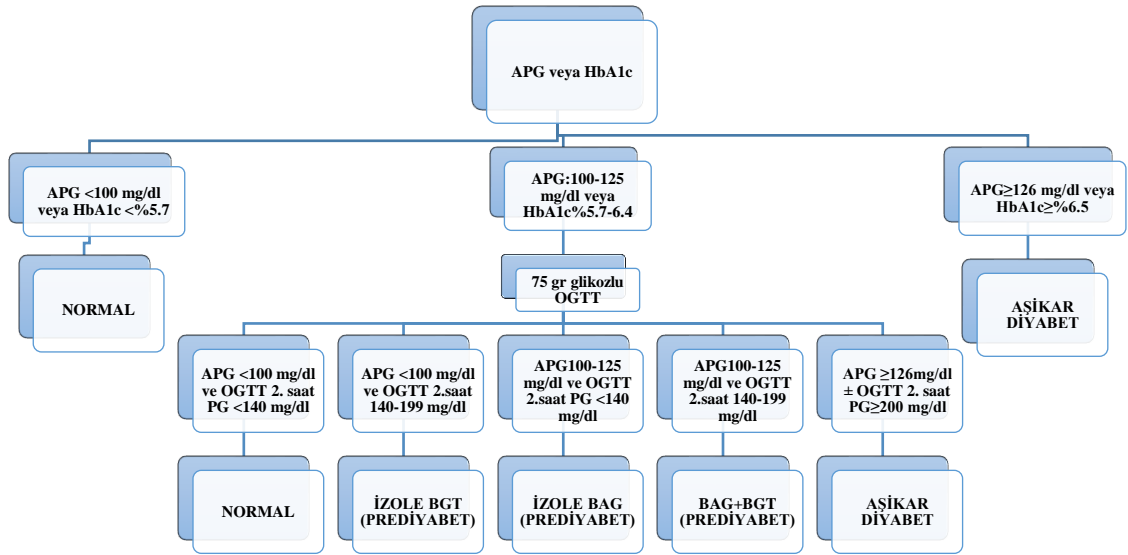
#### **2.1.5. Tanı ve tarama testleri**

Diyabet, bulaşıcı olmadığı halde günümüz dünyasında salgın gibi hızla yayılan en önemli sağlık problemlerinden biridir. Görülme sıklığı toplumlarda farklılık

göstermesine rağmen hastalık oranındaki artış ve diyabet sebepli ölümlerin artması pek çok toplumda benzerdir (7,21). Bu sebeple diyabet taramaları halk sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. 40 yaş üstü tüm yetişkin bireylere Beden Kitle İndeksi (BKİ) ne olursa olsun diyabet açısından 3 yılda bir taranması önerilmektedirken risk faktörleri olan veya BKİ 25 ve üzeri olan bireylerde ise daha erken ve daha sık aralıklarda tarama önerilmektedir (1,13).

Tip 1 diyabette rutin tarama olmamasına karşın bazı toplumlarda araştırma amacıyla otoantikör taramaları yapılmaktadır (1). Tip 1 diyabet için immünojenik belirteçler olsa da bunların taranması önerilmemekte ve dolayısıyla tip 1 diyabet olma olasılığı olan kişilere koruyucu girişimler yapılması askıda kalmaktadır (22). Yapılması gereken ise klasik semptom ve bulguları olan bireylere açlık kan şekeri bakmak, hastalığı akut başlangıçlı olup hızlıca kilo kaybı gözlenen ve ailede Tip 1 DM öyküsü olan kişileri erişkin yaşta dahi olsalar tip 1 diyabet açısından araştırmaktır (1).

Diyabet ve prediyabet tanı ve ayrımı açlık plazma glikozu (APG), glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile yapılmaktadır (1).



Şekil 2.1: Diyabet/Prediyabet tanı ve ayrımı (1).

APG: En az 8 saat açlıkla ölçülmesi gereken bir parametredir. Tanı koymada en sık kullanılan ucuz bir yöntemdir. Normalde plazma glikoz düzeyi 70-100 mg/dl (3,9-6 mmol/L) kadardır. Tam kanda ölçülen glikoz düzeyi plazma glikozuna oranla %10-15 daha azdır. APG değerinin 126 mg/dl'nin üstünde olması diyabet tanısı

koydurur (12,22). Semptomatik hastalarda rastgele ölçülen plazma glikoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması da diyabet teşhisi koydurmaktadır (12).

HbA1c: Açlık gerektirmemesi, akut stres durumlarından etkilenmemesi gibi avantajlarının yanı sıra pahalı ve hemoliz, anemi gibi hemoglobinopatilerden etkilenmesi gibi dezavantajları olan bu test, günümüzde tarama ve hastalık takibinde kullanılmaktadır (12). HbA1c total hemoglobinin %4-6'sı kadardır ve kronik hiperglisemide fraksiyonu anormal düzeyde artmaktadır. Hemoglobinin glikoz ile birleşmesi irreversibl bir reaksiyon olması ve hemoglobin ömrünün yaklaşık 120 gün olması sebebiyle, HbA1c değeri bize yaklaşık 8-12 haftalık kan şeker seyrini göstermektedir (22).

OGTT: Sıklıkla GDM tanısı koymak amacıyla gebelere yapılan test, diyabet riski yüksek kişilerde diyabet/prediyalet tanı ve ayırımı yapılmasında da anlamlıdır. Hastaya standart 75 gram glikozlu sıvı içirilerek yapılan test, 2. saat ölçülen plazma glikoz seviyesinin 200 mg/dl ve üzeri çıkması neticesinde hastaya diyabet tanısı koydurur. İkinci Saat değerinin 140-199 mg/dl arasında olması prediyalet göstergesidir (1,12).

**Tablo 2.5:** GDM tanı kriterleri (7,23).

Tek aşamalı test (75 gr glikozla)	Tanı	AKŞ	1. saat	2. saat	3. saat
WHO kriterleri	≥1 patolojik değer	≥126	-	≥140	-
ADA kriterleri	≥1 patolojik değer	≥92	≥180	≥153	-
IADPSG kriterleri	≥1 patolojik değer	≥92	≥180	≥153	-
İki aşamalı test (50 gr ve 100 gr glikozla)					
ADA-ilk aşama (50 gr glikoz)	1.saat ≥ 180: tanı 140-180: 2. aşama	-	≥180	-	-
ADA-ikinci aşama (100 gr glikoz)	≥2 patolojik değer	≥95	≥180	≥155	≥140

Gestasyonel diyabet anne ve bebek sağlığı açısından taranması gereken bir durumdur. Diyabet tanısı olmayan riskli her gebenin ilk vizitte taraması yapılmalı ve diyabet riski olsun veya olmasın her gebeye 24-28. haftalar arasında OGTT yapılmalıdır. GDM tanısı koyulması için OGTT dışında kanıtlanmış başka tanı testi

bulunmamaktadır. Gebelere 24.-28. haftalar arasında tercihe göre tek veya iki aşamalı OGTT tarama testi yapılmaktadır (1).

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış hastalar doğumdan sonraki 4. ve 12. haftalar içinde OGTT yaptırmalı ve daha sonra da diyabet riskli bireyler gibi 3 yılda bir diyabet taraması yaptırmalıdır (1).

### **2.1.6. Prediyabet**

Prediyabet, plazma glikoz düzeyleri normalden yüksek fakat diyabet kriterlerini karşılamayan, normal ve diyabetik değerler arasındaki gri bölge olarak ifade edilebilir. Bu tanıma göre bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu prediyabet olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c değerleri %5.7-6.4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek risk grubunda olduğunu ve aşikar diyabet gelişimine yatkın olduklarını belirtmişlerdir. Bu sebeple yüksek risk grubundaki HbA1c %5.7-6.4 arasındaki bireyler de prediyabetik olarak kabul edilmektedir (1,12).

Prediyabet kavramı aslında çok eskilere dayanmaktadır fakat BGT ve BAG kavramlarını, prediyabet içinde ilk kez 2005 yılında ADA kullanmış ve günümüzde de daha yaygın ve doğru anlamıyla bu şekilde kullanılması sürmektedir (24). ADA'nın 2014 klinik uygulama önerilerine göre prediyabet kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

- Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT): 75 gr glikozla yapılan OGTT 2. saat PG=140-199 mg/dl olması.
- Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG): APG=100-125 mg/dl olması.
- Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c= %5.7-6.4 olması.

Prediyabet, obezite sıklığındaki artışla bağıntılı bir şekilde tüm dünyada artmaktadır. Ülkemizde yapılmış en kapsamlı çalışma olan TURDEP-2 sonuçlarına göre prediyabet prevalansı %30.8'e yükselmiştir. Prediyabet, diyabet gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu kadar kardiyovasküler hastalıklar açısından da tehlike oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra oluşturduğu ekonomik yük diğer olumsuz yönüdür (9,24). 2009 yılında yapılan bir çalışmaya göre prediyabet tanısı alan kişilerin normal popülasyona göre hastane başvurularında %34, hipertansiyon nedenli başvurularında %92, kardiyovasküler hastalıklar nedenli başvurularında %9 artış olduğu tespit edilmiştir (25). Bu sebeple bu durum ülkemiz açısından tehlike arz etmektedir.

## **2.2. Glikozillenmiş Hemoglobin A1c (HbA1c)**

### **2.2.1. Tarihçesi**

Diyabet tarama, tanı ve takibinde bir belirteç olarak kullanılan HbA1c ilk kez 1958'de Huisman tarafından izole edilmiştir (26). 1966 yılında Holmquist ve Schroeder'in kromatografi çalışmaları sonucu hemoglobin A'nın 5 minör komponenti (HbA1a, HbA1b, HbA1c, HbA1d, HbA1e) olduğu anlaşıldı (27). Rahbar yaptığı araştırmalar sonucunda 1968 yılında diyabetli insanlarda HbA1c değerinin yükseldiğini bildirmiş (28) ve 1975 yılında Koenig ve Cerami tarafından diyabette bir belirteç olarak kullanılması önerilmiştir (29). Geçen birkaç dekad içerisinde, 1993'te Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Deneme araştırma grubunun tip 1 diyabetli kişilerde yaptığı ve 1998'de Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışma grubunun tip 2 diyabetlilerde yaptığı çalışmalar neticesinde, HbA1c takibi ile sağlanan kan glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını önlediği gösterilmiştir (30,31). Günümüzde kılavuzlar diyabet ve prediyabet teşhisi için HbA1c testinin kullanılmasını önermektedir.

### **2.2.2. Yapısı ve oluşumu**

HbA1c, HbA1'in ~ %80'ini oluşturan kandaki ana glikozile hemoglobindir. HbA1'in  $\beta$ -zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glikoz bağlanması ile oluşur. HbA1 ise, normal yetişkin hemoglobinin (HbA0) karbonhidrat bağlanmış şeklidir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c gibi fraksiyonlarının toplamından oluşur.

Yüzde 97 hemoglobin A (HbA0), yüzde 2,5 HbA2 ve yüzde 0,5 HbF'den oluşan normal yetişkin hemoglobini, diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğramaktadır. Hemoglobin A'nın 4 polipeptit zincirinin (2 $\alpha$  ve 2 $\beta$ ) N-terminal amino asitinin (valin) amino grubu ile zincirlerdeki lizin kalıntılarının tüm serbest  $\epsilon$ -amino grupları potansiyel glikasyon yerlerini oluşturur fakat  $\beta$ -zincirlerinin N-terminal valin kalıntıları ana glikasyon yeridir ve glukoz bağlanmasının yaklaşık %60'ı burada olur. Hemoglobin glikasyonu 2 aşamada gerçekleşir; glikoz molekülündeki aldehit grubu hemoglobin molekülündeki amin grubu ile iki yönlü reaksiyonla Schiff baz (aldimin) oluşturur ve bu Schiff baz Amadori reorganizmanına uğrayarak irreversibl olarak ketoamin oluşturur. Böylelikle HbA1c, 2 beta zincirinin her birindeki N-terminal valine bağlanmış glikoz kalıntısı taşıyan HbA0 molekülünü tanımlar (32,33). Plazmada bulunan glikoz miktarı arttıkça, glikolize hemoglobin

miktarı da artmakta ve bu özellik sayesinde geçen 2-3 aylık plazma kan şekeri ortalama değerini tahmin edebiliriz (34).

### **2.2.3. Ölçüm metotları**

HbA1c ölçüm metotları; iyon değiştirme kromatografisi ve kapiller elektroforezinin içinde bulunduğu yük farkına dayanan metot ve immünoassay, enzimatik analiz afinite kromatografisinin içinde bulunduğu yapısal farklılıklara dayanan metot olarak ikiye ayrılır (35,36). Yük farkına dayanan metotların çoğu ve immünoassay metodu HbA1c'yi ölçerken diğer metotlar HbA1c ve diğer hemoglobin-glikoz kalıntılarını kapsayan "total glikozile hemoglobin" değerini ölçerler.

Günümüzde HbA1c düzeyini ölçen birçok farklı laboratuvar yöntemi vardır fakat diyabet teşhis ve tedavi izleminde HbA1c değerlerindeki en küçük varyasyon bile klinik olarak anlamlı olduğundan dolayı sonuçların güvenilir olması çok önemlidir (37). 2010 yılında yapılan bir çalışmada HbA1c ölçüm yöntemlerinden yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), türbidimetrik inhibisyon immünoassay (TINIA) ve partikül arttırılmış immunotürbidimetrik assay (PEITT), prediyabet ve diyabet hastalarında HbA1c değerleri yönünden karşılaştırılmış ve HPLC ile ölçülen HbA1c değeri diğerlerinden anlamlı derecede yüksek saptanırken, PEITT ile TINIA arasında anlamlı birliktelik saptanmıştır (38). 2015 yılında yapılan çalışmada ise kapiller 2-FP analizinin HbA1c ölçümünde uygun bir yöntem olduğu ve hemoglobin varyantları varlığında HPLC'ye nazaran avantajları olduğu saptanmıştır (39). Tüm bunların sonucunda HbA1c değerinin farklı yöntemlerle standardize edilmesi ve karşılaştırılabilir olması önem arz etmektedir. HbA1c için genel yaklaşım ardışık hasta örneklerindeki 5mmol/mol (%0,5) farkın glisemik kontrol açısından mühim bir değişiklik olarak yorumlanmasıdır (40).

### **2.2.4. Standardizasyonu**

Birçok HbA1c ölçüm metodu bulunması neticesiyle 90'lı yıllarda sonuçların standardize edilmesi amacıyla "International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine" (IFCC) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Glycohemoglobin Standardization Programme" (NGSP) isimlerinde HbA1c ölçümü için standardizasyon programları başlatılmıştır (41). Benzer programlar Japonya ve İsveç gibi ülkelerde de başlamış ve ortak amaç HPLC yönteminin duyarlılığının arttırılması olmuştur. IFCC standardında sadece HbA1c ölçülürken, NGSP önerisinde



%2 oranında non-HbA1c glikolize fraksiyon da ayrılmaktadır. Hastaların glisemik kontrolünün bozulmaması için eşitlikte sabit bir faktörle IFCC sonuçları yükseltilmiştir (42).

Günümüzde birçok sertifikalı laboratuvar mevcut ve bu sertifikasyonlarda, kabul edilebilir bias 1999 yılında yaklaşık  $\pm\%1,0$  iken 2011 yılında  $\pm\%0,75$ 'e çekilerek kabul edilebilir limitlerin giderek daraltılmasıyla üretici firmaların daha duyarlı ölçüm yöntemleri geliştirmesi teşvik edilmektedir (43). IFCC ve diyabet cemiyetinin katılımıyla gerçekleştirilen HbA1c ölçümünün dünya çapında standardizasyonu üzerinde fikir birliği beyanı 2007 yılında yayımlanmış ve 2010 yılında da güncellenmiştir (43).

**Tablo 2.6:** HbA1c ölçümünün dünya çapında standardizasyonu üzerinde fikir birliği beyanı kararları (43).

- Referans sistemi ve sonuç raporlaması da dahil olmak üzere HbA1c test sonuçları dünya çapında standartlaştırılmalıdır.
- HbA1c için yeni IFCC referans sistemi, ölçümün standardizasyonunu uygulayan tek geçerli ankracı temsil eder.
- HbA1c sonuçları IFCC ünitelerinde (mmol/mol) ve türetilmiş NGSP ünitelerinde (%), IFCC-NGSP ana denklemi kullanılarak dünya çapında rapor edilecektir.
- Devam eden “ortalama plazma glikozu çalışması”, önceden belirlenmiş bir kriteri karşılırsa, HbA1C sonucundan hesaplanan bir HbA1C-türevi ortalama glikoz (ADAG) değeri de A1C sonuçlarının bir yorumu olarak rapor edilecektir.
- Klinik rehberlerde görülen glisemik hedefler, IFCC ünitelerinde, türetilmiş NGSP ünitelerinde ve ADAG olarak ifade edilmelidir.

### 2.2.5. Ölçümünü etkileyen durumlar

HbA1c ölçümleri bazı durumlarda hatalı sonuçlara neden olabilmektedir. Vitamin C, B ve E preparatlarının aşırı kullanımı hemoglobin glikasyonunu baskılayabilmekte ve yanlış düşük test sonucuna sebep olabilmektedir (45,46,47). Hipertrigliseridemi, hiperbilirubinemi, üremi, kronik salisilat alınması ve opiat bağımlılığı bazı metotları etkileyerek, yanlış yüksek neticelere yol açabilirler (48,49). Hemolitik anemiler gibi eritrosit ömrünün kısaldığı durumlarda test sonuçlarında yanlış düşüklük saptanır (50). Çeşitli hemoglobinopatilerin (S,C,D, Graz, Padova vb.) eritrosit yaşam sürelerini kısaltma etkilerinin yanında kimyasal olarak modifiye edilmiş hemoglobin türevleri de bazı ölçüm yöntemlerini etkileyebilmektedir (51).

**Tablo 2.7:** HbA1c değerinin ölçümünü etkileyen faktörler (22).

**Hatalı yüksek sonuçlara neden olanlar**

- ✓ Prehemoglobin A1c (reversibl adlimin metaboliti)
- ✓ Karbamoilli hemoglobin (üremi)
- ✓ Asetillenmiş hemoglobin (fazla salisilat kullanımı)
- ✓ Hb F

**Hatalı düşük sonuçlara neden olanlar**

- ✓ Hemoglobinopatiler (Hb C, Hb S, Hb D)
- ✓ Eritrosit yaşam süresinin kısalması (hemolitik hastalıklar)

### 2.2.6. Sınır değerleri

Ölçümden önce açlık gerektirmeyen ve 8-10 haftalık glikoz kontrolünü gösteren HbA1c sınır değerleri için tartışmalar ve çalışmalar devam etse de güncel kılavuzlar ışığında HbA1c değeri  $\geq 6,5$  (48 mmol/mol) olması diyabet, %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) arasında olması prediyabet olarak tanımlanırken HbA1c değerleri  $\leq 5,6$  olanlar ise diyabet olmayan kişiler olarak tanımlanmaktadır. HbA1c seviyesi açlık plazma glikozu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (34).

HbA1c değerine göre ortalama tahmini plazma glikozu aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Ortalama Tahmini PG:  $28,7 \times \text{HbA1c} - 46,57$ )

**Tablo 2.8:** HbA1c değerine göre ortalama plazma glikozu (11).

HbA1c (%)	Ortalama Plazma Glikozu (mg/dl)	Ortalama Plazma Glikozu (mmol/L)
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

### 2.2.7. Avantaj ve dezavantajları

Diyabet tarama, tanı ve tedavide biyobelirteç olarak kullanılan HbA1c değerinin avantaj ve dezavantajları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 2.9:** HbA1c kullanımının avantaj ve dezavantajları.

Avantajları
❖ Örnek alımının günün herhangi bir saatinde olabilmesi, açlık veya tokluk gerektirmemesi
❖ Son 2-3 aylık ortalama kan glikoz değerini göstermesi dolayısıyla uzun dönem glisemik kontrolün takibinde en iyi test olması
❖ İyi kontrollü bir diyabette yılda 2 kez yapılmasının, tip 1 diyabetlilerde 3 ayda 1 kez yapılmasının yeterli olması
❖ Tarama testi olarak da kullanılabilmesi
Dezavantajları
❖ Rutin kullanımda farklı ölçüm prensipleri olan kalibrasyonları, ölçtükleri hemogloblin türevleri ve etkilenimleri farklı laboratuvar sonuçlarının birebir eşleşmemesi
❖ HbA1c düzeyinin etkilendiği durumlarda (hemoglobinopati, hemolitik hastalıklar...) glisemik kontrolde kullanılamaması
❖ Hastanın her yemekten önce alması gereken insülin miktarını anlık glikoz değeri gibi belirleyememesi

### 2.2.8. Prognostik değeri

2015 yılında gestasyonel diyabetes mellitus hastalarında HbA1c'nin tanı ve prognostik değerinin belirlenmesi amacıyla 100 gr OGTT referans alınarak yapılan bir çalışmada, HbA1c değeri GDM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Aynı çalışma göstermiştir ki, gebelikte HbA1c düzeyleri, postpartum diyabetes mellitus (PDM) olanlarda, PDM olmayanlara göre daha yüksek seyretmektedir. PDM için HbA1c'nin prognostik değeri %5,55 (37 mmol/mol) kesme değerinde, %78,6 duyarlılık ve %72,5 özgüllük ile ROC eğrisi analizi yapılarak değerlendirilmiştir (52). Yine gebeler üzerinde HbA1c'nin GDM için erken belirteç olarak kullanılabilmesi amacıyla yapılan bir çalışma neticesinde HbA1c değeri %5,7 ile %6,4 arasında olan bireylerin normal değerlere sahip olan bireylere oranla GDM tanısı alma riski daha yüksek olarak saptanmıştır (53).

HbA1c'nin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki prognostik değerine baktığımızda, yapılan çalışmalar HbA1c'nin kardiyovasküler olayları ve tüm nedenlere bağlı ölümleri öngördüğünü göstermiştir (54). Diyabet tanısı almış popülasyonda %1'lik HbA1c artışı, genel mortalitede %30, kardiyovasküler mortalitede %40'luk artışla sonuçlanmıştır (55). Koroner anjiyografi uygulanan 1433 stabil anjinalı hastanın 1 yıllık izleminde, koroner arter hastalığında kötü prognoz

ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde yüksek HbA1c düzeyleri bağımsız bir ön belirteç olarak izlenmiştir (56).

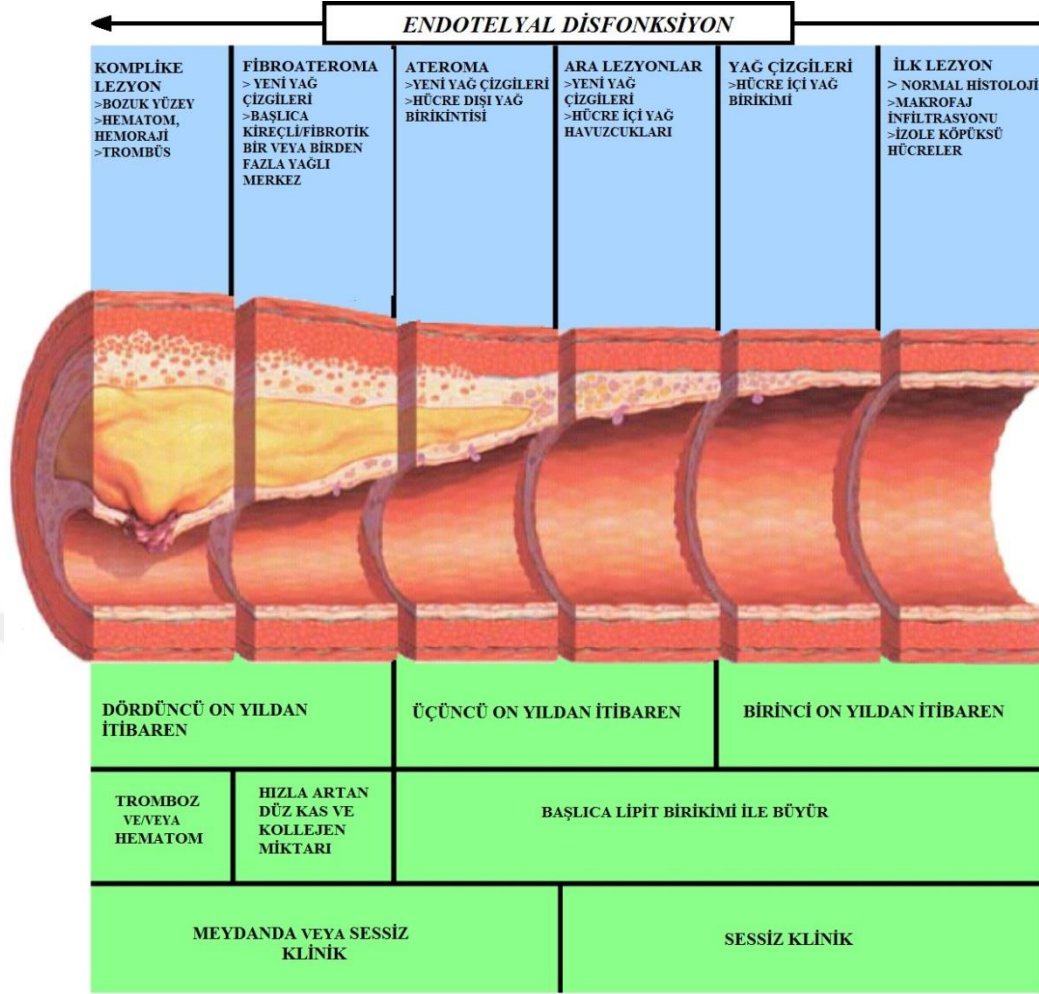
HbA1c'nin uzun dönem glisemik kontrolü gösteren bir belirteç olmanın yanı sıra dislipideminin de iyi bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır. Khan ve arkadaşları, glisemik kontrolün diyabetik hastaların lipit profili üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamış ve HbA1c ile lipit bozuklukları arasındaki korelasyonu anlamlı bulmuştur. Kan glikoz düzeyleri kontrol altında olan hastalarda, kontrolü sağlanamamış hastalara oranla trigliserit ve kolesterol düzeyleri daha düşük iken HDL değeri daha yüksek saptanmıştır (34).

### **2.3. Ateroskleroz**

#### **2.3.1. Patofizyolojisi**

Aterosklerotik damar hastalığı, yavaş ve sinsi başlayıp ilerleyen, dislipidemi öncelikli olmak üzere birçok risk faktörünün damar yapısına etkisi ile meydana gelen yaygın bir enflamasyon ve lipit birikimidir. Sürecin ilerlemesiyle vasküler yapılarda plak yapısı oluşur. Oluşan plaktaki lipit, nekrotik ve apoptotik hücre miktarı, fibröz çatı yapısı, enflamasyon düzeyi ve neovaskülarizasyon gibi özellikler plağın hassasiyet durumunu belirler. Rüptüre olmaya eğilimli plağa hassas plak denir. Hastanın klinik özellikleri ve risk faktörleri de plak rüptürüne etki etmektedir. Oluşan plağın rüptüre olmasıyla akut koroner sendrom gelişir. Bu sebeple koruyucu hekimliğin amacı aterosklerotik plak gelişimini engellemek veya oluşan plağı stabil hale getirerek akut koroner hadiseleri engellemektir (57).

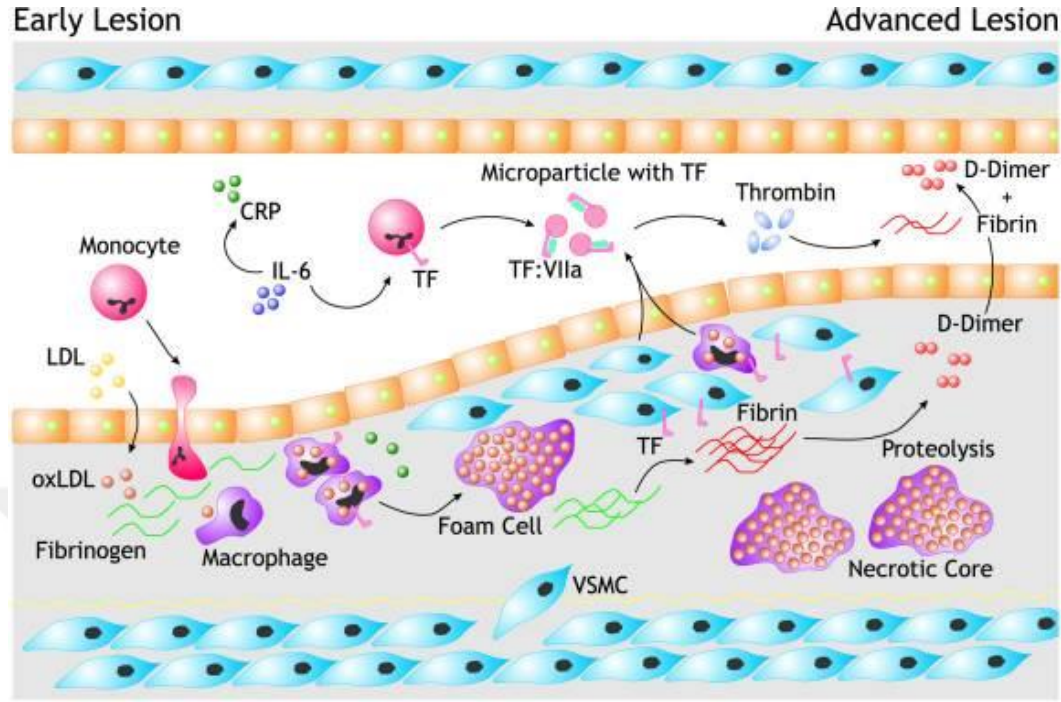
Ateroskleroz, kandaki lipoproteinlerin vasküler endoteli geçerek büyük ve orta boy musküler arterlerin intima tabakasında birikmesi ve okside olması akabinde okside olan lipoproteinlerin tetiklemeyle büyüme hormonları ve sitokinlerin salgılanması sonucu başlayan fibroproliferatif kronik enflamatuvar bir damar hastalığıdır (58).



Şekil 2.2: Ateroskleroz aşamaları (59).

Aterosklerozda ilk olay hasar-yanıt hipotezine göre endotelin hasarlanmasıdır. Normal endotel vazomotor tonusu sağlayan, otokrin/parakrin salgılar yapan, kanın akışkanlığını sağlayan, antiinflamatuvar ve antitrombotik özelliği olan damar iç yüzey bariyerini oluşturan bir yapıdır (60). Endotel disfonksiyonu, plazmada yüksek seyreden LDL'nin, endotelden intimaya geçmesi ve burada agregasyon, oksidasyon ve partiküllerinin parçalanması gibi seri değişime uğraması sonrası okside LDL'nin nitrik oksit seviyesinde azalmaya yol açmasıyla başlar. Aynı zamanda vazokonstriktör faktörler (anjiotensin 2) nitrik oksite zıt etkiler göstererek reaktif oksijen türlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, MCP-1) artışına yol açarlar (61,62,63). Endotel disfonksiyonuyla birlikte monositler endotele tutunmaya başlar ve enflamasyon tetiklenerek neticede aterosklerotik lezyon oluşmaya başlar. Endotel disfonksiyonunda rol oynayan sitokinlerden IL-6 prokoagülan bir sitokin olması nedeniyle fibrinojen,

plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve CRP düzeylerini arttırarak sürecin hızlanmasına sebep olmaktadır (60).



Şekil 2.3: Aterom Plak Oluşumu (64).

Endotele tutunan monositler intimaya geçer, burada makrofajlara dönüşerek okside LDL'yi fagosite eder ve köpük hücrelerine dönüşür. Bu köpük hücreleri ekstrasellüler kolesterol ve T hücresiyle birleşerek yağlı çizgilenmeyi başlatırlar. Risk faktörleri var olduğu müddetçe bu süreç devam edecek ve sonuç olarak aterom plağı oluşacaktır (63).

Aterom plağının dışarı doğru genişlemesine pozitif (ekspansif) remodeling, içeri doğru genişlemesine negatif (konstriktif) remodeling denir. Diğerine göre daha fazla lipit çekirdek ve makrofaj daha az fibröz doku ve kas hücresi içeren pozitif remodeling, lümeni tıkamazken negatif remodeling lümeni daraltmaktadır. Pozitif remodeling gösteren plaklar plak yırtılması ve akut koroner olaylar açısından yüksek risklidir (65).

Aterosklerotik süreç ilerlerken makrofaj, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde apoptotik ölümler meydana gelebilmektedir. Düz kas hücrelerinin ölümüyle ekstrasellüler matriks üretimi azalarak fibröz başlık zayıflamakta ve endotel hücrelerin ölümüyle de plak erozyonu oluşmaktadır. Fibröz başlığın kalınlığı

stabilizasyonla doğrusal olarak ilişkilidir. Tüm bunların neticesinde apoptoz plağın stabilizasyonunu bozarak yırtılmasına zemin hazırlamaktadır (66,67).

**Tablo 2.10:** Aterom Plağın Özellikleri (68).

Stabil Plak	Hassas Plak
✓ Fibröz başlık kalın	✓ Fibröz başlık ince
✓ Kollajenden zengin	✓ Lipitten zengin
✓ Apoptoz az	✓ Apoptoz çok
✓ Enflamasyon, kanama, nekroz yok	✓ Enflamasyon, kanama, nekroz var
✓ Kalsifikasyon var	✓ Kalsifikasyon yok
✓ Neovaskülarizasyon yok	✓ Neovaskülarizasyon var
✓ Akut koroner sendrom oluşturma potansiyeli düşük	✓ Akut koroner sendrom oluşturma potansiyeli yüksek.

### 2.3.2. Tanımı ve epidemiyolojisi

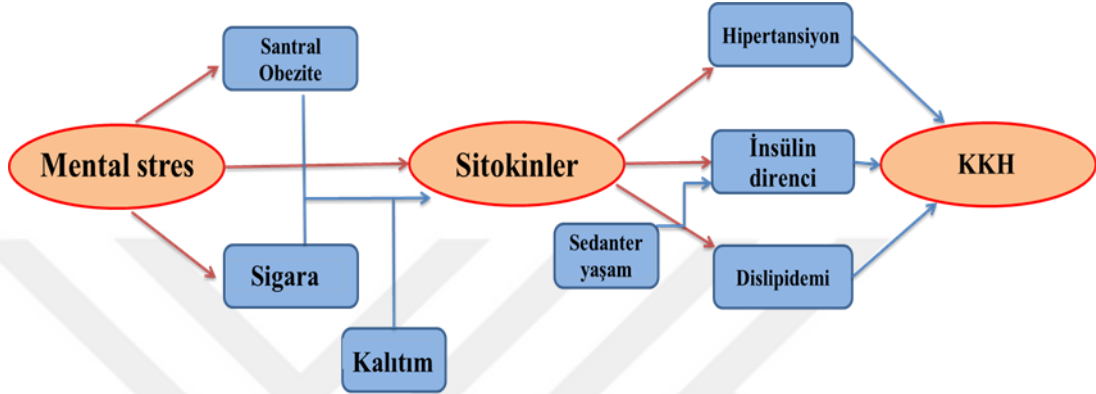
Tüm dünyada özellikle endüstrileşmiş ülkelerde ateroskleroz kaynaklı hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Epidemiyoloji çalışmaları artmış kolesterol düzeylerinin, diğer bilinen risk faktörlerinin yokluğunda bile ateroskleroz gelişimine yeterli olduğunu göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü 2016 raporlarına göre iskemik kalp hastalığı dünyada ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırayı almıştır (6). Avrupa’da 45-74 yaş arası KKH tanısına bağlı yıllık ölüm oranı erkeklerde %0,2-0,8 iken kadınlarda %0,06-0,3 arasında değişmektedir. Fakat Doğu ve Batı Avrupa ülkeleri arasında da farklılıklar vardır. Doğu Avrupa’da batıya oranla koroner hastalık 5 kat fazla saptanmakta ve batı da mortalite zamanla düşerken Doğu Avrupa’da yükselmektedir. Bu ilişki aynı ülke içindeki sosyoekonomik düzeydeki değişkenlikle de benzerdir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek kesimlerde mortalite ve morbidite daha düşük saptanmaktadır. Bunun sebebi beslenme alışkanlıkları, iş koşulları ve sosyal destek olarak sayılabilir (69).

Ülkemizde ise KKH nedenli yıllık ölüm oranı erkeklerde %0,51 kadınlarda ise %0,33 olarak saptanmıştır. Bu veriler gösteriyor ki ülkemiz erişkinlerinde KKH mortalitesi Avrupa ülkelerindekinden özellikle kadınlarda olmak üzere her iki cinsiyette daha fazladır (69).

Koroner arter hastalığı tedavisi alanında sağlanan gelişmelere rağmen hastane içi ölüme ve majör olaylara %8 sıklıkta rastlanması ve bu oranın 6. aya gelindiğinde %30'a kadar yükselmesi konuyu daha da önemli hale getirmektedir (70).

Aterosklerozun erken bulgusu olan yağlı çizgilenmenin onlu yaşlarda ortaya çıktığı yıllardır bilinmekteyken, yapılan çalışmalar neticesinde hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde de yağlı çizgilenmenin başladığı bildirilmiştir (71).



**Şekil 2.4:** TEKHARF çalışması ışığında ülkemizdeki koroner riskin fazlalık nedenini yansıtan şema (69).

### 2.3.3. Risk faktörleri

**Tablo 2.11:** Ateroskleroz risk faktörleri (72).

Major risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Değiştirilemez riskler <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Yaş</li> <li>○ Cinsiyet</li> <li>○ Genetik</li> </ul> </li> <li>• Değiştirilebilir riskler <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dislipidemi</li> <li>○ Sigara</li> <li>○ Hipertansiyon</li> <li>○ Diyabetes mellitus</li> </ul> </li> </ul>
Minör risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obezite</li> <li>• Hipertrigliseridemi</li> <li>• Sedanter yaşam</li> <li>• Mental stres</li> </ul>
Yeni risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, F-VII, F-VIII, vWF yüksekliği</li> </ul> </li> <li>• Enflamasyon belirteçleri <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-<math>\alpha</math></li> </ul> </li> </ul>



### **2.3.3.1. Yaş ve cinsiyet**

Erkek cinsiyet ve ileri yaş kardiyovasküler hastalık riskini arttırmakta ve kılavuzlarda, kadınlarda 55 yaşın, erkeklerde ise 45 yaşın üstünde olmak risk faktörü olarak kabul edilmektedir (73). TEKHARF çalışması sonuçlarına göre alınan her yaşın KKH olasılığını diğer faktörlerden bağımsız olarak erkekte %3,9, kadında %3,6 yükselttiği gösterilmiştir. Türkiye’de yaşa eklenen her 11 yıl (=1 SD) KKH olasılığını 1,5 kat arttırmaktadır (69).

### **2.3.3.2. Genetik**

Paul ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmasında koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak aile öyküsüne baktıklarında, yüksek riskli ailelerde erken KKH oluşmasına güçlü bir şekilde katkıda bulunan kalıtsal risk faktörlerinin varlığını saptamışlardır (74). Kişilerin birinci derece akrabalarında erkeklerde 65 yaş kadınlarda ise 55 yaşından önce kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunması yüksek risk faktörü olarak kabul edilir (75). Ailede erken aterosklerotik hastalık öyküsü olan bireylerde koroner arter hastalığı görülme yaşı düşmektedir (76).

### **2.3.3.3. Tütün kullanımı**

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012 neticesinde tütün kullanım sıklığı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek ve kullananlar içinde yaklaşık yüzde 23,8’lik kısmının her gün tütün kullandığı tespit edilmiştir. Her gün kullananların başlama yaşı ortalama 17’dir (77). TEKHARF çalışmasına göre sigara diğer risk faktörlerinden bağımsız güçlü bir risk faktörü olmasının yanında ülkemizdeki en yaygın risk faktörüdür (60,78). Sigara içiciliği 10 yıllık kardiyovasküler olay riskini 2 katına çıkartırken, miyokart enfarktüsü ve inme riskini kadınlarda 4,7 kat, erkeklerde ise 2,7 kat arttırmaktadır (79,80). Sigara bırakılması sonrası kişinin kardiyovasküler hastalık riski sigara içmeyenlerin düzeyine inmekle birlikte, MI sonrası mortalitede %36 azalma ile ilgili olduğu saptanmıştır (81,82).

### **2.3.3.4. Dislipidemi**

Dislipidemi genellikle asemptomatik seyreden ve ateroskleroza artıran bir durumdur. Toplum taramalarının yapılması erken tanınmasına ve zamanında önlem alınmasına olanak sağlayarak kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmaktadır (83).

**Tablo 2.12:** Serum lipit düzeyleri (83).

	<b>Normal (mg/dl)</b>	<b>Sınırdan yüksek (mg/dl)</b>	<b>Yüksek (mg/dl)</b>
<b>Total kolesterol</b>	<200	200-239	≥240
<b>LDL kolesterol</b>	<100 (ASKVH veya risk eşdeğeri durumda <70)	130-159	≥160 (çok yüksek: ≥190)
<b>HDL kolesterol</b>	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
<b>Trigliserit</b>	<150	150-499	500-880 (≥880 şiddetli HTG)
<b>Apo-B</b>	<90 (ASKVH veya risk eşdeğeri durumda <80)		

Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması sonuçlarında yüksek LDL kolesterol prevalansı erkeklerde %11, kadınlarda %14 olmak üzere toplam prevalans %12,5 saptanmıştır. Hiperlipidemi prevalansı kadın ve erkeklerde yaşla birlikte artmakta olup her yaş grubu için kadınlarda daha yüksektir. Kentsel bölgelerde kırsala göre daha yüksektir. En yüksek prevalans değeri ise Batı Anadolu bölümüne aittir (84).

Yapılan birçok çalışma neticesinde serum LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde doz bağımlı bir azalma gösterilmiş ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ile morbiditenin de azaldığını ortaya konulmuştur. Yeni çalışmalar LDL kolesterolün koroner arter hastası veya eş değeri durumlarda 70 mg/dl'nin altına düşürülmesi gerektiğini ortaya koymuştur (85).

TEKHARF-2017 çalışması neticesinde açlık trigliseridlerinin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kalp-damar hastalığını güçlü bir şekilde öngördüğü sonucuna varılmıştır fakat hiperkolesterolemi kadar güçlü de değildir. Günümüzde hedef trigliserit düzeyleri belirleyebilecek yeterli kanıt veren randomize çalışma yoktur. Plazma normal trigliserit düzeyi 150 mg/dl altında olması kabul edilse de altındaki değerler kanıta dayalı tedavi hedefi değildir (69,86).

Yapılan çalışmalar HDL kolesterol yükseltici tedavinin koroner riski azaltacağını göstermesine rağmen, belli bir HDL kolesterol düzeyinin hedeflenmesi

için yeterli kanıt yoktur. Fakat yine de HDL düzeylerinin erkekte 40 mg/dl'nin, kadında ise 50 mg/dl'nin altında olması artmış riski göstermektedir (83).

### 2.3.3.5. Obezite

**Tablo 2.13:** Yetişkin, çocuk ve adölesanlarda beden kitle indeksi (87).

	<b>Yetişkin (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Çocuk ve adölesan (Z-skoru ve persentil)</b>
<b>Zayıf</b>	<18.5	<-2.00 SD veya <%5
<b>Normal</b>	18.5-24.99	-2.00 – 1.00 SD veya %5-%85
<b>Fazla kilolu</b>	25-29.99	1.01 – 2.00 SD veya %85-%95
<b>Obez</b>	≥30	>2.00 SD veya ≥%95
<b>Hafif obez</b>	30,00 – 34,99	95. persentile karşılık gelen BKİ'nin %100- 120'si
<b>Orta obez</b>	35,00 – 39,99	95 persentile karşılık gelen BKİ'nin %120-140'ı
<b>Morbid obez</b>	40,00 – 49,99	95 persentile karşılık gelen BKİ'nin >%140'ı
<b>Süper obez</b>	≥50	

Obezite tüm dünyada sıklığı gittikçe artmakta olan önemli bir kardiyometabolik risk etmeni olup kardiyovasküler hastalık gelişme riskini 1,5 kat arttırmaktadır (88). Obezitenin dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklığı zamanla artmaktadır. TURDEP I ve II çalışmaları karşılaştırıldığında 20 yaş üstü erkeklerde obezite prevalansının yüzde 27,3'e, kadınlarda yüzde 44,2'ye yükseldiği gözlenmiştir (9). Aynı şekilde Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri çalışmasına göre her iki cinste de en sık 55-64 yaş grubunda görülmekle birlikte erkeklerin %15'i, kadınların %29'u obezdir (84).

Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) ≥30 olan bireyler obez tanısı almaktadır. Beden kitle indeksi ve kardiyovasküler hastalık riski arasında bağlantı olmasına karşın bölgesel yağlanmanın risk belirlemede önemi daha büyüktür. Özellikle karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterli abdominal obezite kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Obezlerde tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat fazla iken bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kata kadar çıkmaktadır. Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü bel çevresi değerleri için aşağıda sıralanan iki ayrı öneride bulunmuştur (89).

- Kadınlarda bel çevresi: ≥80 cm daha fazla kilo alınmaması gereken sınır değer  
≥88 cm kilo verilmesi önerilmesi gereken sınır değer
- Erkeklerde bel çevresi: ≥94 cm daha fazla kilo alınmaması gereken sınır değer  
≥102 cm kilo verilmesi önerilmesi gereken sınır değer

### 2.3.3.6. Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus, mikro/makro anjiopatiye neden olan ve bu sebeple kardiyovasküler hastalık riskini 2-3 kat arttıran önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda trigliserit değerlerinin yükselmesi, HDL'nin düşmesi ve aterosjenik yoğun LDL kolesterol partiküllerinin artması, endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun ilerlemesi kardiyovasküler komplikasyonlara sebep olmaktadır (90,91). Aynı zamanda tip 2 diyabetes mellitusta görülen hiperinsülinemi, lipit düzeyinde bozulmaya, plazminojen aktivatör inhibitörünün yapımında artışa ve aterom plağını oluşturan hücre proliferasyonunun artışına sebep olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (92). Diyabetik ve diyabetik olmayan kişilerde kardiyovasküler mortalite karşılaştırıldığında, mortalite oranlarının diyabetik olanlarda yaklaşık 3 kata kadar arttığı gözlenmiştir (93).

### 2.3.3.7. Hipertansiyon

**Tablo 2.14:** Kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırma (94).

	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
<b>Normal</b>	<120	<80
<b>Yüksek normal</b>	120-139	80-89
<b>Evre1 HT</b>	140-159	90-99
<b>Evre 2 HT</b>	≥160	≥100
<b>Evre 3 HT</b>	≥180	≥110

Hipertansiyon, genç, yaşlı, kadın, erkek farketmeksizin kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık oluşturma patogenezi açısından yüksek kan basıncının lipit infiltrasyonunu arttırması ile intima yüzeyinde değişiklik yapması ve hipertansiyonun kardiyovasküler hastalıkla birlikteliğinde aterosjenik fenotipte lipoproteinlerin çoğunlukta olması gibi görüşler ortaya atılmıştır (95,96). Nitekim sadece HT tanısına sahip olup ek majör risk faktörlerine sahip olmayan hasta azdır. Hastalarda HT tanısıyla birlikte risk faktörlerinin varlığı KVH gelişmesi açısından birbirine ilave etkide bulunmaktadır. Bu sebeple HT tanısı olan kişinin total KVH risk durumunun değerlendirilmesi gerçeği ön plana çıkar (94).

**Tablo 2.15:** Kan basıncı değerleri ve ko-morbid risk faktörlerine göre hastanın KVH geliştirme risk tablosu (94).

Diğer Risk Faktörleri*, Asemptomatik organ hasarı** veya hastalık	Yüksek normal	Evre-1 HT	Evre-2 HT	Evre-3 HT
Risk faktörü yok		Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
1-2 risk faktörü	Düşük risk	Orta risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
≥3 risk faktörü	Düşük –orta risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk
DM, OH, Evre 3 KBH	Orta-yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek-çok yüksek risk
Semptomatik KVH, Evre 4 KBH, DM, OH veya diğer risk faktörleri ile birlikte	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

\*Risk faktörleri: Diyabetes mellitus, erkek cinsiyet, yaş (Erkek ≥55, Kadın ≥65 yaş), sigara, dislipidemi, BAG/BGT, obezite, abdominal obezite

\*\*Asemptomatik organ hasarı: Nabız basıncı ≥60 mmHg, karotis duvar kalınlaşması (IMK ≥0,9 mm), Ankle/brakial indeks <0,9, GFR <60 ml/dk, mikroalbuminüri, ekokardiyografi veya EKG ile Sol ventrikül hipertrofisi varlığı, ileri retinopati.

## 2.4. Koroner Arter Hastalığı

### 2.4.1. Kararlı anjina pektoris

Miyokart iskemisine bağlı göğüs ağrısına anjina pektoris denir. Eforla artan ve istirahat ile geçen formuna kararlı anjina pektoris denilmektedir. Ağrı genellikle retrosternal bölgede başlar ve her iki hemitoraksa, her iki kola (özellikle sol kola), çeneye ve sırtta yayılım gösterebilir. Bazen bu ağrı epigastrium, sırt ve koldan başlayarak göğüse doğru yayılabilir. Hastalar ağrıyı genellikle sıkışma, baskı, tıkanma veya boğulma hissi şeklinde tarifler. Ağrı genellikle kalp kasının oksijen tüketiminin arttığı efor veya emosyonel stres durumlarıyla tetiklenirken dinlenme ve nitratlarla 3-5 dk içerisinde geçer. Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına göre, kararlı anjina şeklinde bir klinik tablo ortaya çıkan erkek ve kadınlarda ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin toplam insidansı erkeklerde %5,5, kadınlarda ise %3,8'dir (97).

**Tablo 2.16:** Kanada Kardiyovasküler Derneği anjina sınıflaması (98).

Sınıf	Tanım
I	Olağan fiziksel aktivite anjinaya neden olmaz
II	Olağan fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık (2 bloktan fazla düz yürüme 1 kattan fazla merdiven çıkma)
III	Olağan fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık (düz yolda 1-2 blok yürüme veya 1 kat merdiven çıkma)
IV	Herhangi bir aktiviteyi ağrısız yapamama veya istirahatte anjina

#### 2.4.2. Kararsız anjina pektoris

Yeni başlayan, kararlı anjinaya göre daha uzun süreli (20 dakikayı geçen), daha şiddetli, şiddeti gittikçe artan ve ufak bir eforla veya istirahatte bile gelişebilen ilerleyici bir göğüs ağrısıdır (99). Ağrının oluşma sebebi genellikle hastalarda var olan plağın çatlaması ile birlikte trombüs oluşumu, lümen daralması ve vazokonstriksiyon sonucunda gelişen miyokart iskemisidir. Hastalar tedavi edilmediğinde %10-30 oranında 3 ay içerisinde akut miyokart enfarktüsü gelişebilirken tedavi alan hastalarda bu oran %5-7'dir. Hastalarda genellikle EKG'de ST elevasyonu görülmez. EKG normal olabilir veya ST depresyonu ile T dalga değişiklikleri görülebilir. Kararsız anjina pektorisinde tedaviye rağmen ağrıların sürmesi, tekrarlaması veya EKG değişiklikleri akut miyokart enfarktüsü gelişme ihtimalinin yüksek olduğunun habercisi olabilir (100).

#### 2.4.3. ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI)

Dünya genelinde önemli bir ölüm veya sakatlık sebebi olan miyokart enfarktüsü, EKG bulguları, laboratuvardaki yükselmiş biyobelirteçler, görüntüleme yöntemleri ya da patoloji ile tanımlanabilir. Genellikle ana koroner arterlerden birinde var olan plağın rüptüre olmasıyla oluşan koroner tromboz sonucu 15-30 dk süren miyokart iskemisinin ardından endokarttan epikarta kadar gelişen miyokardiyal nekroz ile oluşur (101). Akut miyokart enfarktüsü kliniği olan bir hastada tanı koyabilmek için miyokardiyal nekroz kanıtı olmalıdır. Klinikle birlikte Tablo 2.17'de belirtilen durumlardan en az birinin olması miyokart enfarktüsü tanısını karşılamaktadır (102).

**Tablo 2.17:** Miyokart enfarktüsü tanımlama kriterleri (102).

<ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyak biyobelirteçlerin (tercihen troponin) üst referans değerlerin üstünde yüksek veya düşük olmasıyla birlikte aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hastanın iskemi semptomlarının olması</li><li>○ Yeni olduğu düşünülen ST değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu</li><li>○ Patolojik Q dalgasının gelişmesi</li><li>○ Yeni oluşan duvar hareket bozukluğu veya canlı doku kaybı kanıtı</li><li>○ Anjiyografi veya otopsiyle intrakoroner trombusün belirlenmesi</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Miyokart iskemi semptomları sonrası kardiyak biyobelirteç alınmadan ya da belirteçler yükselmeden kardiyak ölümün gerçekleşmesi ve aynı zamanda EKG’de yeni iskemik değişiklik veya sol dal bloğu olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Perkütan koroner anjiyografi ile ilişkili miyokart enfarktüsünde troponin biyobelirtecinin 99. persantil değerinden &gt;%5 yükselmesi veya anjiyografi öncesi ölçülmüş değerinden en az %20 yüksek olmasıyla birlikte iskemi semptomu, yeni EKG değişikliği veya yeni gelişen duvar hareket bozukluğu olması.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsünde, anjiyografi veya otopsi ile kanıtlanmış iskemi ile birlikte troponin değerinin yüksek olması</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Koroner arter by-pass greft ilişkili miyokart enfarktüsünde, troponin değerinin 10 kattan fazla olması ve aşağıdakilerden en az birinin olması<ul style="list-style-type: none"><li>○ EKG’de yeni gelişen patolojik Q dalgası veya yeni gelişen sol dal bloğu</li><li>○ Normal veya greftli damarlardan birinin tıkanmış olduğunu koroner anjiyografiyle kanıtlamak</li></ul></li></ul>

Miyokart enfarktüsü, patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara dayalı farklı tedavi stratejileri ile birlikte çeşitli tiplerde sınıflandırılmıştır:

- Tip 1: Spontan miyokart enfarktüsü
- Tip 2: İskemik imbalans sonrası gelişen miyokart enfarktüsü
- Tip 3: Biyobelirteç değerleri mevcut olmadığında ölümle sonuçlanan miyokart enfarktüsü
- Tip 4a: Revaskülarizasyonla ilişkili miyokart enfarktüsü
- Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü
- Tip 5: Koroner arter by-pass cerrahisi ile ilişkili miyokart enfarktüsü (102).

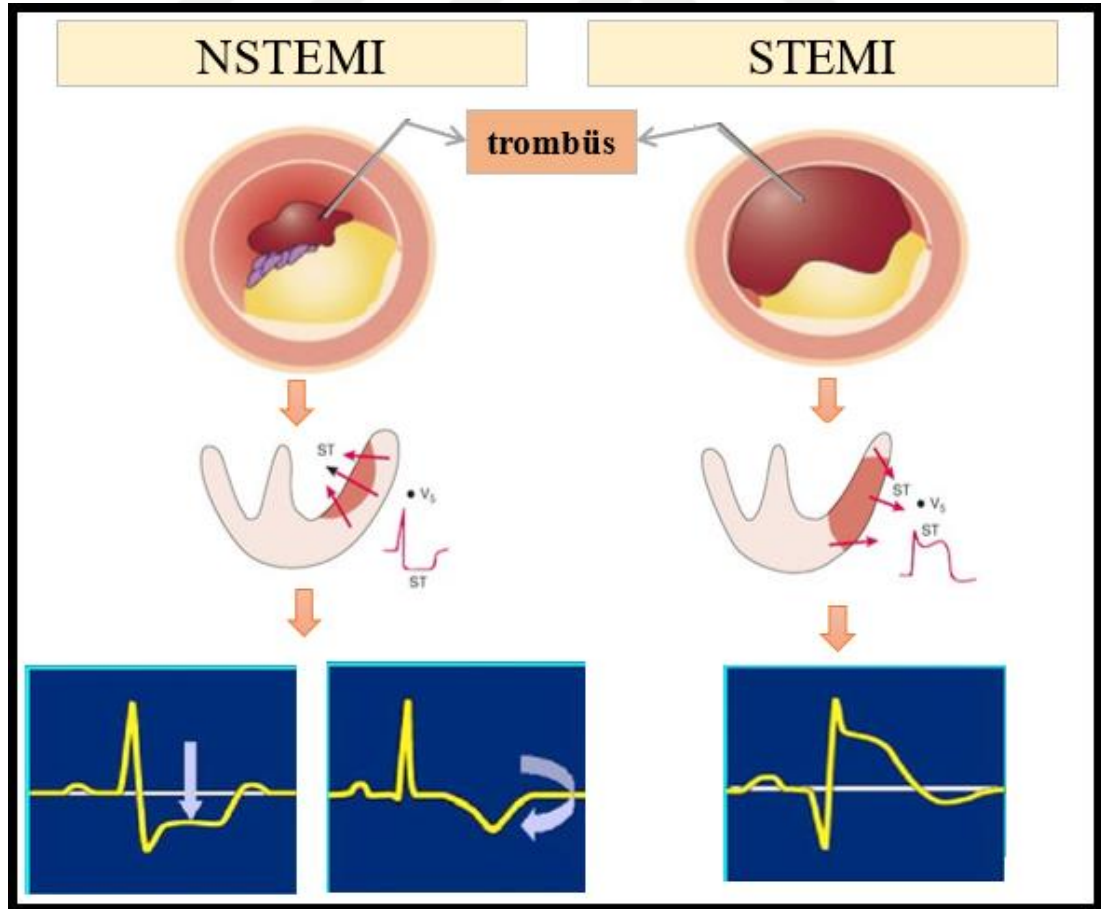
**Tablo 2.18:** STEMI ayırıcı tanısı (103).

Ko-morbid iskemi	İskemisiz ST yükselmesi	İskemisiz göğüs ağrısı
Aort diseksiyonu	Erken repolarizasyon	Aort diseksiyonu
Sistemik arteriyel emboli	Sol ventrikül hipertrofisi	Miyoperikardit
Hipertansif kriz	Sol dal bloğu	Plörit
Aort darlığı	Hiperpotasemi	Pulmoner emboli
Kokain kullanımı	Brugada sendromu	Kostokondrit
Arterit		Gastrointestinal hastalık

ST elevasyonlu miyokart enfarktüsünde mortalite kadınlarda ve diyabeti olanlarda yüksek seyretmektedir ve yaklaşık %30 ileri yaş ve %24 oranında düşük sistolik kan basıncı mortalitede belirleyicidir. Miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda ölüm riskini tahmin eden ve tedavi kararında, önerilerin verilmesinde, hasta ve ailesine danışmanlık yapılmasında yardımcı olan, 30 günlük mortalite için %90 prognostik bilgi veren 5 basit parametre bildirilmiştir (Tablo 2.19) (104).

**Tablo 2.19:** Hemodinamik bulgulara göre 30 günlük mortalite sınıflaması (Killip Sınıflaması) (105).

Killip sınıflaması	Özellik	Hastaların oranı (%)	Mortalite oranı (%)
I	KKY bulgusu yok	85	5.1
II	Ral varlığı, artmış boyun venöz dolgunluğu veya S3 (+)	13	13.6
III	Pulmoner ödem	1	32.2
IV	Kardiyojenik şok	1	57.8



**Şekil 2.5:** ST elevasyonsuz ve ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü.



#### **2.4.4. ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI)**

Plak rüptürü ve trombüs oluşumu koroner damarlarda tıkanıklığa neden olur ve subendokardiyal miyokartta enfarktla sonuçlanır. Hastalar klinik olarak kararsız anjina benzese de NSTEMI'nde troponin yüksekliği saptanması tanıyı kararsız anjina dan uzaklaştırır. Bu hastalar STEMI'ne oranla genellikle daha yaşlıdır ve komorbid durumlar yüksek sıklıkta görülür.

ST elevasyonsuz miyokart enfarktüsü iskemik olayların tekrarlamasına ve hatta ölüme kadar giden çeşitli komplikasyonlara zemin hazırlayan kararsız bir koroner hastalıktır. Hastanın bireysel riskine göre verilen ilaç tedavileri ve koroner revaskülarizasyon gibi değişik stratejiler bu komplikasyonları engellemeyi veya azaltmayı hedeflemektedir (106).

#### **2.5. Koroner Arter Hastalığında Tanı Yöntemleri**

Koroner arter hastalığında tanı koymanın kilit noktası iyi bir anamnez almaktır. Boesner ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları bir çalışma neticesinde göğüs ağrısıyla gelen hastalar için 5 belirleyiciden oluşan ön belirleme kuralıyla, %81 özgüllük ve %87 duyarlılıkla koroner arter hastalığının doğru tanındığını saptamışlardır (107).

Koroner arter hastalığı düşünülen hastalarda tanıyı doğrulamak, tetikleyici durumları belirlemek, hastalıkla ilişkili riskleri ölçmek ve tedavinin etkin olup olmadığını anlamak amacıyla biyokimyasal belirteçler, elektrokardiyografi ve/veya koroner görüntüleme gibi özgül kardiyak incelemeleri de içeren tanısal testler kullanılır (108, 109).

##### **2.5.1. İnvaziv olmayan yöntemler**

###### **2.5.1.1. Biyokimyasal tetkikler**

Biyokimyasal tetkikler koroner arter hastalığının nedenlerini anlamak, hastalığa dair risk faktörlerini belirlemek ve hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla kullanılmaktadır. Bilinen koroner arter hastalığı olan veya şüphe duyulan hastaların değerlendirilmesinde genellikle tam kan sayımlarına, açlık plazma glikoz değerlerine, lipit profillerine, böbrek fonksiyonlarını gösteren tetkiklere bakılmaktadır (109).

**Tablo 2.20:** Koroner arter hastalığı değerlendirilmesinde önerilen biyokimyasal tetkikler (109).

- 
- AKS şüphesi veya klinik kararsızlıkta miyokart nekrozunu dışlamak için tekrarlayan troponin ölçümleri önerilir.
  - Tüm hastalara hemoglobin ve beyaz küre sayımını içeren tam kan sayımı ölçümü önerilir.
  - Koroner arter hastalığı tanılı veya şüpheli hastada diyabetes mellitus taramasına HbA1c ve açlık plazma glikozu bakılması ile başlanması önerilir. Hatta sonuçsuz kalınan hastalarda OGTT'nin eklenmesi önerilir.
  - Tüm hastalarda böbrek işlevlerinin hesaplanması ve kreatinin bakılması önerilir.
  - Tüm hastalara açlık lipit profili (TK, TG, HDL, LDL) bakılması önerilir.
  - Tiroit hastalık şüphesi olan hastalara tiroit fonksiyon testleri yapılması önerilir.
  - Statin başlanan hastalarda erken dönemde karaciğer fonksiyon testlerine bakılması önerilir.
  - Statin kullanan ve miyopati şüphesi olan olgularda kreatinin kinaz ölçümü önerilir.
  - Kalp yetersizliği düşünülen hastalarda BNP/NT-proBNP ölçümü önerilir.
- 

Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalardaki ölçülen troponin değerinin sistematik ölçümünü önerebilecek düzeyde yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak kararsızlaşmaya yönelik şüphe varlığında troponin-t veya troponin-ı bakılmalıdır. Troponinlerin kararsız hastaları tanımada ve AKS tanısı koymada önemli rolü bulunmaktadır ve semptomatik her hastada troponin ölçümü gereklidir (110, 111, 112).

#### **2.5.1.2. Elektrokardiyografi (EKG)**

Elektrokardiyografi (EKG), kalpteki elektriksel potansiyel değişikliklerini kaydetmeye dayanan kayıtlarında, altısı ekstremitte ve altısı göğüs derivasyonu olmak üzere toplam 12 derivasyon kullanılan tanı yöntemidir. Koroner arter hastalığı tanısı veya şüphesi olan her hastanın bir istirahat EKG'si bulunmalıdır. Bu EKG, gelecekteki olabilecek durumlarda karşılaştırma amacıyla kullanılmasının yanı sıra hastanın geçirilmiş koroner arter hastalığı belirtilerini bize göstermektedir. Ek olarak göğüs ağrısı durumunda çekilen EKG ST-T dalga değişikliklerine bakarak göğüs ağrısının tanısını netleştirmede yardımcı olmaktadır (109).

**Tablo 2.21:** Efor testi sonlandırma kriterleri (104).

- 
- Halsizlik, nefes darlığı ve klodikasyo gibi semptomların kısıtlaması
  - Göğüs ağrısı ve anlamlı ST değişikliği
  - Belirgin ST depresyonu (>2 mm ST çökmesi, testi sonlandırmak için görece endikasyon,  $\geq 4$  mm ST çökmesi ise mutlak endikasyon kabul edilebilir)
  - ST yükselmesi ( $\geq 1$ mm)
  - Aritmi
  - Sistolik kan basıncında 10 mmHg'dan fazla kalıcı düşme
  - Şiddetli hipertansiyon (sistolik >250 mmHg veya diyastolik >115 mmHg)
  - Maksimum kalp hızına ulaşılması testi sonlandırma kriteri olabilir.
- 

Koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG izlemiyle birlikte yürüyüş bandı veya bisikletle egzersiz testi (efor testi) tanı koyulması, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognoz tayininde kullanılabilir. Uygulaması kolay ve yaygın olan testin ortalama duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %75'dir (113). Koroner arter hastalığı tanısında efor testinin performansına ilişkin birçok meta-analiz olmasına karşın bazı olgularda sonuç alınamamakta (ortopedik rahatsızlıklar gibi) ve bazılarında da (AF, digoksin kullanımı, elektrolit bozuklukları...) yanlış pozitif sonuçlar çıkabilmektedir. Efor testinden maksimum tanı değeri elde edebilmek için eğer varsa anti-iskemik ilaçların kesilerek testin yapılması gerekmektedir (109).

**Tablo 2.22:** Efor testindeki değişiklikleri gizleyebilecek bazal anormallikler (104).

- 
- Sol dal bloğu
  - Dijital tedavisi alıyor olmak
  - Ventriküler pacemaker takılmış hasta ritmi
  - Repolarizasyon anomalisiyle birlikte olan sol ventrikül hipertrofisi
  - Wolff-Parkinson-White sendromu
  - Supraventriküler taşikardi veya AF ile ilişkili ST anormallığı
  - Mitral Kapak prolapsusu ve ciddi anemi ilişkili ST anormallığı
- 

### 2.5.1.3. Görüntüleme yöntemleri

#### Ekokardiyografi

İki boyutlu ve doppler transtorasik ekokardiyografi kalp yapı ve işlevi hakkında bilgi veren, tanısal değeri sıklıkla belirli alt gruplarda yoğunlaşan fakat tüm hastalarda risk sınıflaması açısından önemli olan tanısal testtir. İskemi nedenli bölgesel duvar hareket anormalliklerinin saptanması veya göğüs ağrısına sebep olabilecek

kardiyomiyopati ile kalp kapak hastalıklarının ayırıcı tanısının konulmasında etkilidir. Ayrıca nefes darlığı şikayeti olan hastalarda mikrovasküler işlev bozukluğunu işaret eden ve iskeminin ilk bulgusu olan bozulmuş diyastolik dolum, eko yardımıyla saptanabilmektedir (114,115).

### **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

İstirahatte kardiyak manyetik rezonans görüntüleme: Yapısal kalp anomalisi ve ventrikül işlevini değerlendirmede kullanılmaktadır (109).

Stres kardiyak manyetik rezonans görüntüleme: Dobutamin ile indüklenen stres sonucu oluşan duvar hareket kusurlarının değerlendirilmesinde kullanılır (116).

Manyetik rezonans koroner anjiyografi görüntülemesi: Radyasyon maruziyeti olmadan koroner arterlerin, kardiyak anatomisinin ve işlevinin aynı anda incelenmesine olanak sağlayan ancak uzun görüntüleme süresi ve düşük alansal çözünürlük gibi dezavantajları olan tanısal testtir (117).

### **Bilgisayarlı tomografi (BT)**

Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi: İntravenöz verilen kontrast madde sonrası koroner arterlerin görüntülenmesi esasına dayanır. Özgülüğünün koroner kalsiyum miktarı arttıkça azalması sebebiyle uygun hasta seçimi önemlidir (118, 119). Uzmanlara göre ciddi obez olmayan, kalsiyum skoru ve dağılımı uygun, kalp hızı  $\leq 65$  ve sinüs ritmindeki hastalardan nefesini yeterince tutabilenlere yapılabilir (120).

### **Miyokart perfüzyon sintigrafisi**

Göreceli bölgesel kan akımını yansıtan tanı testidir. Hipoperfüzyonda, stres sırasında istirahate göre işaretleyici tutulumu daha azdır. Ciddi ve yaygın KAH olan hastalarda stresle birlikte gelişen ventrikül genişlemesi sonucunda akciğer alanlarında miyokart perfüzyon ajan tutulumu artmaktadır. Bu test egzersiz yapamayan hastalarda farmakolojik stres ile yapılabilmektedir (109, 121).

### **2.5.2. İnvaziv yöntemler (Koroner anjiyografi)**

Koroner anjiyografi ilk kez perkütan translüminal koroner anjioplasti adı altında Andreas Roland Grüntzig tarafından 1977 yılında LAD bölgesindeki bir stenoza sabit tel üzerinden şişirilebilen balon yardımıyla ve koroner stenozdan geçerek kısa süre 6

atm basınçla şişirilerek uygulanmıştır. Günümüzde yaklaşık 2 milyon koroner girişim yapıldığı tahmin edilmektedir (104).

**Tablo 2.23:** Kararlı anjinası olan hastalarda tanısal koroner anjiyografi endikasyonları (122).

---

**Sınıf I**

- CCS sınıf 3 ve üzeri anjina pektoris, özellikle tıbbi tedaviye yeterli yanıt vermeyen semptomlar ve test öncesi yüksek hastalık olasılığı (kanıt düzeyi B)
- Kardiyak arrest geçirip sağ kalanlar (kanıt düzeyi B)
- Ciddi ventriküler aritmisi olan hastalar (kanıt düzeyi C)
- Miyokart revaskülarizasyonu uygulanmış fakat erken dönemde ileri derece anjinası olan hastalar (kanıt düzeyi C)

**Sınıf IIa**

- Orta-yüksek riskli koroner arter hastalığı olan ve invaziv olmayan testlerde kesin tanı koyulamamış ya da çelişkili sonuçlanmış hastalar (kanıt düzeyi C)
  - Prognostik açıdan önemli alana yapılmış perkütan koroner girişim sonrası restenoz riski yüksek hastalar (kanıt düzeyi C)
- 

Kararsız anjina, NSTEMI ve STEMI ile gelen hastalarda, miyokart iskemisi belirgindir ve yaşamı tehdit eder. Bu hastalarda acil koroner anjiyografi endikasyonu bulunmaktadır ve sorumlu koroner arter darlıkları, vakaların büyük çoğunluğunda anjiyografi ile kolaylıkla belirlenir (123). Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda ise tanı için öncelikle invaziv olmayan tanı yöntemleri tercih edilmekle beraber koroner anjiyografi önerilen olgular da bulunmaktadır.

Koroner anjiyografi KAH'nda altın standart tanı yöntemidir. Yapılmaması için mutlak bir kontrendikasyon bulunmamakla birlikte kanama diyatezi, böbrek yetersizliği, ciddi kontrast alerjisi gibi göreceli kontrendikasyonları bulunmaktadır. Anjiyografinin en sık komplikasyonu giriş yeri komplikasyonlarıdır (104, 109).

**Tablo 2.24:** Koroner anjiyografi komplikasyonları (104).

- 
- Akut tıkanma
  - Ateroembolizm/tromboembolizm
  - Koroner perforasyon
  - Vasküler giriş yeri komplikasyonları (kan transfüzyonları, arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma, akut arteryal oklüzyon, enfeksiyonlar)
  - Kontrast nefropatisi
  - Alerjik reaksiyonlar
  - Stent trombozu
-

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 10.08.2018 tarih ve 12630 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Ocak 2016 ile Haziran 2018 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve çeşitli endikasyonlar ile elektif şartlarda koroner anjiyografi yapılan hastalardan daha önce diyabet tanısı almamış ve HbA1c değeri %6,5'in altında olan hastaların retrospektif olarak taranması ile yapıldı. Taramalar hastane bilgi yönetim sistemi "BİZMED" üzerinden yapıldı. Yaş aralığı 30-90 olarak belirlendi.

Yapılan elektif anjiyografi sonucu sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sol sirkumfleks arter, sağ ana koroner arter ve koroner vasküler sistemin ana dallarının sadece birinde %50 ve üzerinde darlık tespit edilmiş 56 hasta, birden fazla koroner vasküler sistemde %50 ve üzerinde darlık tespit edilmiş 71 hasta ve çeşitli koroner anjiyografi endikasyonları dahilinde koroner anjiyografi yapılarak koroner damarları normal olarak tespit edilmiş 120 hasta tarama kapsamına dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların HbA1c ve koroner anjiyografi sonuçlarının yanı sıra anjiyografi öncesi bakılan biyokimyasal testlerden; lipit profilleri (HDL, LDL, TG) karaciğer enzimleri (AST, ALT), elektrolit (Na, K, Ca) değerleri ile yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve bilinen kronik hastalıkları tarandı.

Çalışma dışlama kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

- Diyabet tanısı almış olmak
- Herhangi bir sebeple (polikistik over sendromu vb.) oral antidiyabetik kullanıyor olmak
- ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü geçiriyor olmak
- Bilinen hemoglobinopati hikayesi
- Aktif enfeksiyon

- Orta veya ciddi kalp kapak hastalığı
- Akut böbrek yetmezliği
- Pulmoner emboli
- Aort diseksiyonu
- Koroner by-pass cerrahisi öyküsü

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Stenoz pozitifliği üzerine etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi (Backward Stepwise) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Duyarlılık (Sensitivity):** Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

**Özgüllük (Spesifisity):** Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

**Pozitif Kestirim Değeri:** Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

**Negatif Kestirim Değeri:** Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

## 4. BULGULAR

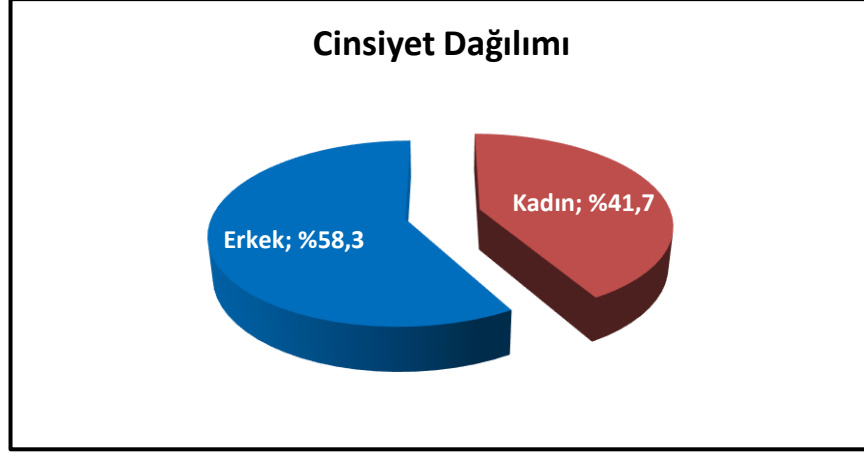
Çalışma Ocak 2016 – Haziran 2018 tarihlerinde, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde; %41,7'si (n=103) kadın, %58,3'ü (n=144) erkek olmak üzere toplam 247 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 33 ile 87 arasında değişmekte olup, ortalama  $59,96 \pm 10,89$  yıldır.

**Tablo 4.1:** Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları.

Tanımlayıcı Özellikler	n	%
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	33-87 (59)
	<i>Ort±Ss</i>	$59,96 \pm 10,89$
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	103 41,7
	<b>Erkek</b>	144 58,3
<b>•Ek hastalık durumu</b>	<b>Yok</b>	66 26,7
	<b>HT</b>	146 59,1
	<b>KAH</b>	75 30,4
	<b>Hipotiroidi</b>	19 7,7
	<b>KOAH/Astım</b>	13 5,3
	<b>KBY</b>	7 2,8
	<b>HL</b>	7 2,8
	<b>KKY</b>	7 2,8
	<b>Atriyal fibrilasyon</b>	6 2,4
	<b>SVO</b>	4 1,6
<b>Alışkanlık</b>	<b>Yok</b>	160 64,8
	<b>Sigara</b>	85 34,4
	<b>Alkol</b>	1 0,4
	<b>Sigara + Alkol</b>	1 0,4

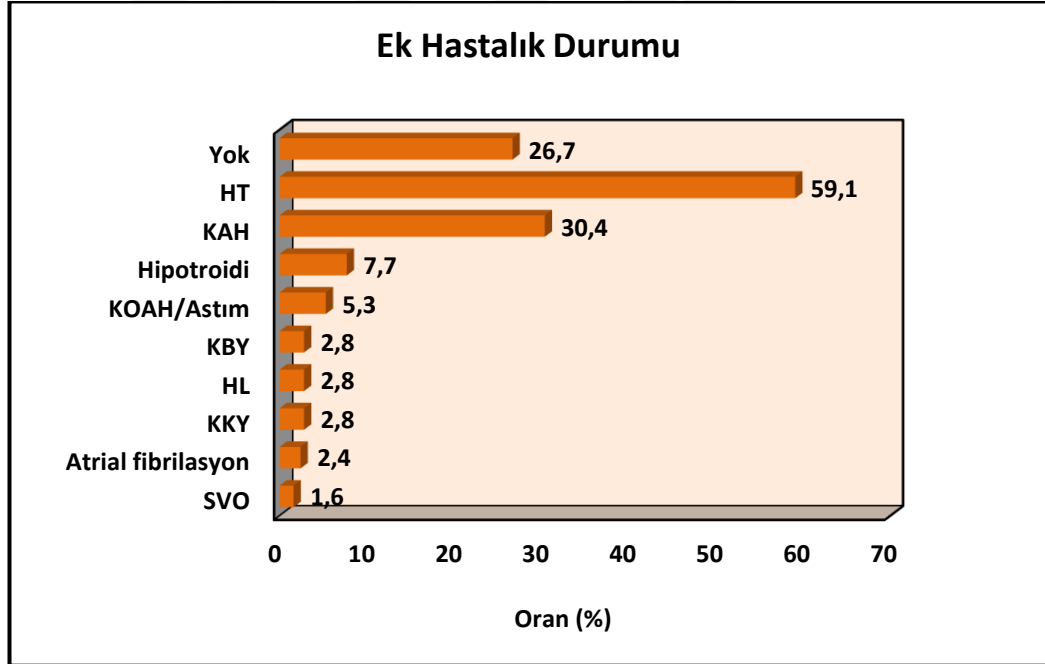
•Birden çok ek hastalığı olan olgu bulunmaktadır.





Şekil 4.1: Cinsiyet dağılımı.

Olguların %26,7'sinde (n=66) ek hastalık bulunmazken; %59,1'inde (n=146) hipertansiyon, %30,4'ünde (n=75) KAH, %7,7'sinde (n=19) hipotiroidi, %5,3'ünde (n=13) KOAH/Astım, %2,8'inde (n=7) KBY, %2,8'inde (n=7) HL, %2,8'inde (n=7) KKY, %2,4'ünde (n=6) atriyal fibrilasyon ve %1,6'sında (n=4) SVO saptanmıştır.



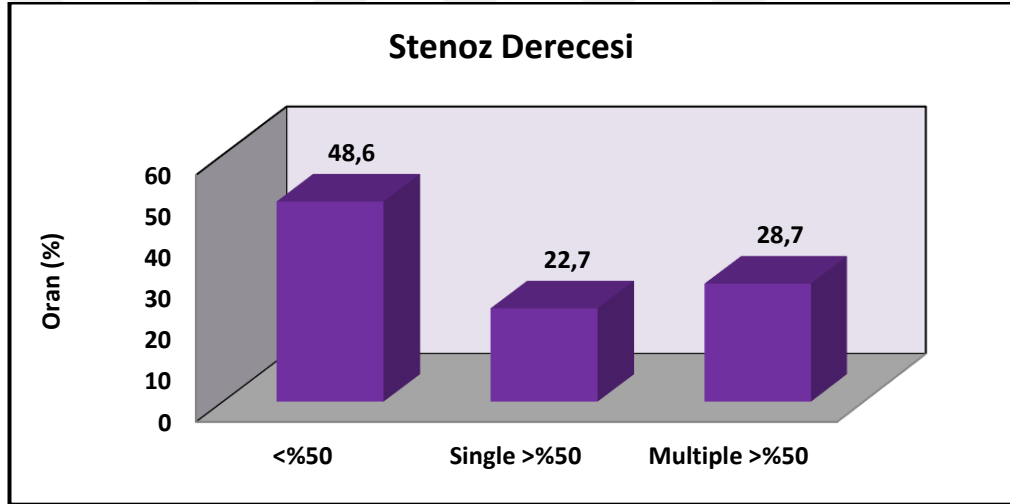
Şekil 4.2: Ek hastalık dağılımı.

Sigara ya da alkol alışkanlığı olmayan olgu oranı %64,8 (n=160) saptanırken; %34,4'ü (n=85) sigara kullanmakta, %0,4'ü (n=1) alkol kullanmakta ve %0,4'ü (n=1) sigara + alkol kullanmaktadır.

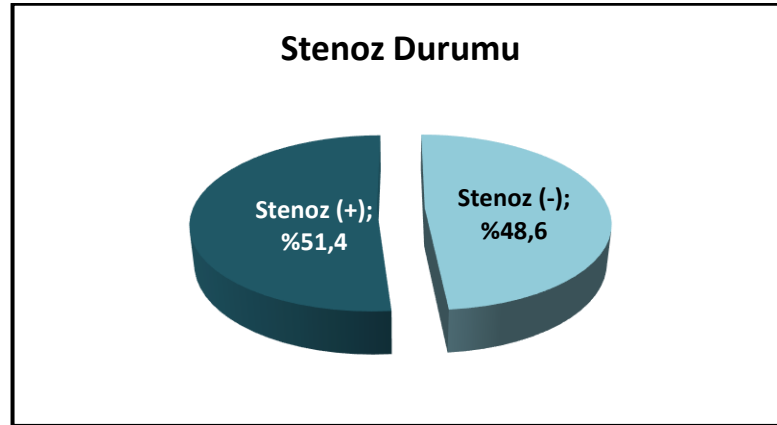
**Tablo 4.2:** Stenoz derecesine ilişkin dağılımlar.

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Stenoz derecesi</b>	<b>&lt;%50</b>	120	48,6
	<b>Single &gt;%50</b>	56	22,7
	<b>Multiple &gt;%50</b>	71	28,7
	<b>Stenoz (-)</b>	120	48,6
	<b>Stenoz (+)</b>	127	51,4

Stenoz derecesi olguların %48,6'sında (n=120) %50'den düşük, %22,7'sinde (n=56) single %50'den yüksek ve %28,7'sinde (n=71) multiple %50'den yüksektir.



**Şekil 4.3:** Stenoz derecelerinin dağılımı.



**Şekil 4.4:** Stenoz varlığının dağılımı.

Olguların %48,6'sında (n=120) stenoz (-), %51,4'ünde (n=127) stenoz (+)'tir.

**Tablo 4.3:** HbA1c ölçümlerinin dağılımları.

	n	%
<b>HbA1c (%)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4,48-6,49 (5,76)
	<i>Ort±Ss</i>	5,70±0,54
	<b>&lt;5,69</b>	110 44,5
	<b>5,7-6,5</b>	137 55,5

HbA1c ölçümleri 4,48 ile 6,49 arasında değişmekte olup, ortalama 5,70±0,54'tür ve olguların %44,5'inin (n=110) HbA1c ölçümü 5,69'dan düşük yani diyabet değil, %55,5'inin (n=137) 5,7 ile 6,5 arasında yani diyabet başlangıcındadır.

**Tablo 4.4:** Diğer laboratuvar sonuçlarının dağılımları.

	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
<b>LDL (mg/dl)</b>	38-281 (124)	125,44±39,30
<b>HDL (mg/dl)</b>	21-119 (43)	45,76±12,26
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	48-564 (150)	164,75±88,03
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,6-10,3 (0,8)	1,01±0,95
<b>AST (U/L)</b>	5-374 (20)	25,65±28,48
<b>ALT (U/L)</b>	6-222 (20)	24,12±18,65
<b>Ca (mg/dl)</b>	8,1-11,2 (9,5)	9,44±0,44
<b>Na (mmol/L)</b>	129-147 (140)	139,65±2,37
<b>K (mmol/L)</b>	2,7-5,2 (4,3)	4,30±0,39

LDL ölçümleri 38 ile 281 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 125,44±39,30 mg/dl; HDL ölçümleri 21 ile 119 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 45,76±12,26 mg/dl'dir.

Trigliserit ölçümleri 48 ile 564 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 164,75±88,03 mg/dl; Kreatinin ölçümleri 0,6 ile 10,3 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 1,01±0,95 mg/dl'dir.

AST ölçümleri 5 ile 374 U/L arasında değişmekte olup, ortalama 25,65±28,48 U/L; ALT ölçümleri 6 ile 222 U/L arasında değişmekte olup, ortalama 24,12±18,65 U/L'dir.

Kalsiyum ölçümleri 8,1 ile 11,2 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 9,44±0,44 mg/dl; Sodyum ölçümleri 129 ile 147 mmol/L arasında değişmekte olup, ortalama 139,65±2,37 mmol/L; Potasyum ölçümleri 2,7 ile 5,2 mmol/L arasında değişmekte olup, ortalama 4,30±0,39 mmol/L'dir.

### Stenoz derecesine ilişkin değerlendirmeler

**Tablo 4.5:** Tanımlayıcı özelliklere göre stenoz derecesinin değerlendirmesi.

		Stenoz derecesi			p
		<%50 (n=120)	Single >%50 (n=56)	Multiple >%50 (n=71)	
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak</i>	33-87 (56,5)	35-87 (60)	40-85 (63)	<b><sup>a</sup>0,003**</b>
	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	57,73±9,97	60,70±10,98	63,14±11,56	
<b>Cinsiyet; n (%)</b>	<b>Kadın</b>	64 (62,1)	22 (21,4)	17 (16,5)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<b>Erkek</b>	56 (38,9)	34 (23,6)	54 (37,5)	
<b>HT; n (%)</b>	<b>Yok</b>	53 (52,5)	20 (19,8)	28 (27,7)	<b><sup>b</sup>0,545</b>
	<b>Var</b>	67 (45,8)	36 (24,7)	43 (29,5)	
<b>KAH; n (%)</b>	<b>Yok</b>	101 (58,7)	35 (20,4)	36 (20,9)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<b>Var</b>	19 (25,3)	21 (28,0)	35 (46,7)	
<b>Hipotroidi; n (%)</b>	<b>Yok</b>	108 (47,4)	50 (21,9)	70 (30,7)	<b><sup>c</sup>0,043*</b>
	<b>Var</b>	12 (63,2)	6 (31,6)	1 (5,2)	
<b>KOAH/Astım; n (%)</b>	<b>Yok</b>	115 (49,1)	51 (21,8)	68 (29,1)	<b><sup>c</sup>0,412</b>
	<b>Var</b>	5 (38,5)	5 (38,5)	3 (23,0)	
<b>Alışkanlık; n (%)</b>	<b>Yok</b>	82 (51,3)	33 (20,6)	45 (28,1)	<b><sup>b</sup>0,457</b>
	<b>Var</b>	38 (43,7)	23 (26,4)	26 (29,9)	

<sup>a</sup>Oneway ANOVA Test

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>c</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*p<0,05

\*\*p<0,01

Stenoz derecelerine göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003; p<0,01). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; stenoz derecesi multiple >%50 olan grubun yaşları, stenoz derecesi <%50 olan gruptan yüksek saptanmıştır (p=0,002; p<0,01). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

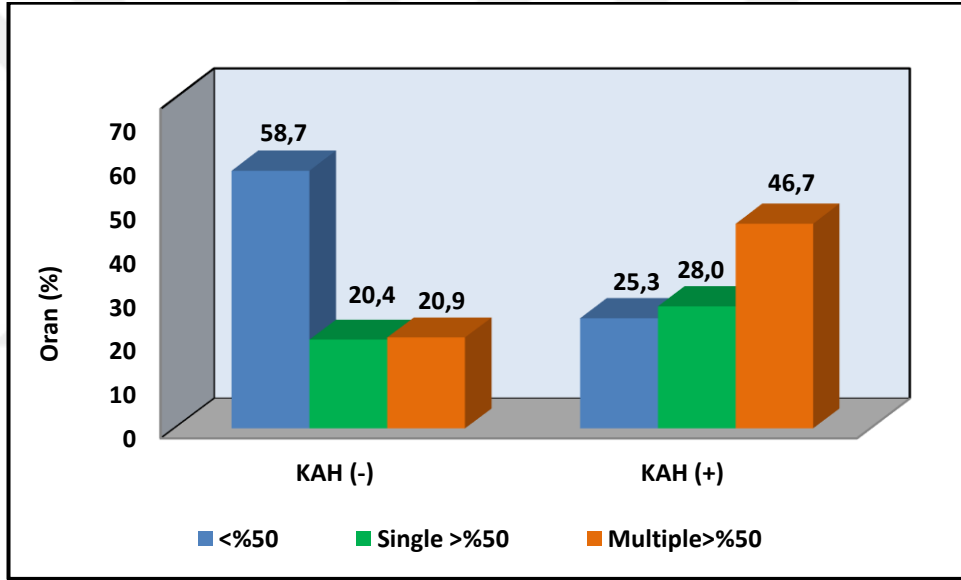
Cinsiyete göre stenoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Kadınlarda stenoz derecesi <%50 olma oranı,

erkeklerden yüksek bulunmuştur. Erkeklerde stenoz derecesi multiple >%50 olma oranı, kadınlardan yüksek bulunmuştur.

Ek hastalık varlığına göre stenoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Hipertansiyon varlığına göre stenoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

KAH varlığına göre stenoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). KAH olmayan grupta stenoz derecesi <%50 olma oranı, KAH olanlardan yüksek bulunmuştur. KAH olan grupta stenoz derecesi multiple >%50 olma oranı, KAH olmayanlardan yüksek bulunmuştur.



**Şekil 4.5:** KAH varlığına göre stenoz derecesi dağılımı.

Hipotiroidi varlığına göre stenoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,033$ ;  $p<0,05$ ). Hipotiroidi olan grupta stenoz derecesi multiple >%50 olma oranı, hipotiroidi olmayanlardan düşük bulunmuştur.

KOAH/Astım varlığına göre stenoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

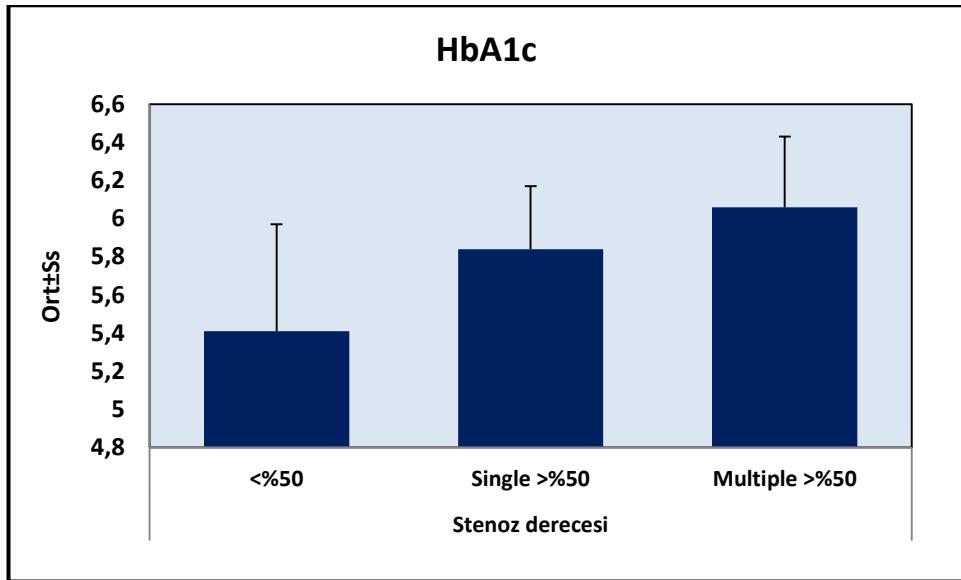
Sigara ve alkol gibi alışkanlıkların varlığına göre stenoz derecesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.6:** Stenoz derecesine göre HbA1c ölçümlerinin değerlendirilmesi.

		HbA1c (%)		p
		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Stenoz derecesi	<%50	4,48-6,48 (5,48)	5,41±0,55	<sup>a</sup> 0,001**
	Single >%50	4,90-6,49 (5,80)	5,84±0,33	
	Multiple >%50	5,16-6,49 (6,20)	6,06±0,36	
Stenoz (-)		4,48-6,48 (5,48)	5,41±0,55	<sup>d</sup> 0,001**
	Stenoz (+)	4,90-6,49 (6,00)	5,97±0,37	

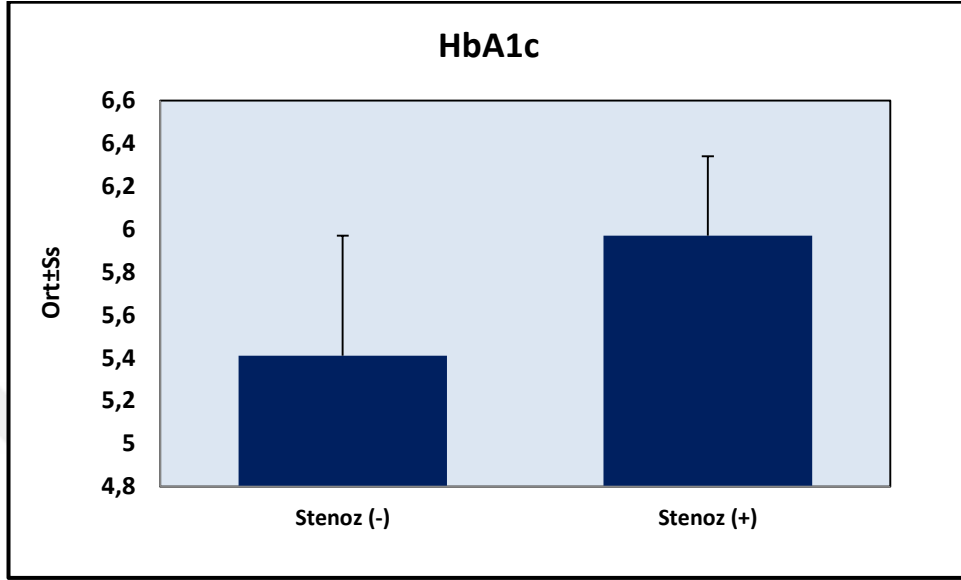
<sup>a</sup>Oneway ANOVA Test      <sup>d</sup>Student t Test      \*\*p<0,01

Stenoz derecesine göre HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; stenoz derecesi multiple >%50 olan grubun HbA1c ölçümleri, stenoz derecesi <%50 olan (p=0,001) ve stenoz derecesi single >%50 olan (p=0,001) gruplardan yüksek bulunmuştur (p<0,01). Stenoz derecesi single >%50 olan grubun HbA1c ölçümleri, stenoz derecesi <%50 olan gruptan yüksek bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).



**Şekil 4.6:** Stenoz derecesine göre HbA1c ölçümlerinin dağılımı.

Stenoz pozitifliğine göre HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve stenoz (+) olguların ölçümleri, stenoz (-) olgulardan yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).



**Şekil 4.7:** Stenoz pozitifliğine göre HbA1c ölçümlerinin dağılımı.

Stenoz derecesine göre LDL ve HDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Stenoz derecesine göre trigliserit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Stenoz derecesine göre Kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; stenoz derecesi multiple  $>50$  olan grubun ölçümleri, stenoz derecesi  $<50$  olan ( $p=0,003$ ) ve stenoz derecesi single  $>50$  olan ( $p=0,004$ ) gruplardan yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Stenoz derecesi  $<50$  olan ve single  $>50$  olan grupların Kreatinin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Stenoz derecesine göre AST ve ALT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.7:** Stenoz derecesine göre diğer laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi.

		Stenoz derecesi			p
		<%50 (n=120)	Single >%50 (n=56)	Multiple >%50 (n=71)	
<b>LDL (mg/dl)</b>	Min-Mak (Medyan)	38-254 (123)	46-281 (130)	60-231 (125)	<b><sup>a</sup>0,993</b>
	Ort±Ss	125,74±38,13	125,00±43,00	125,28±38,78	
<b>HDL (mg/dl)</b>	Min-Mak (Medyan)	21-119 (45)	25-80 (43)	22-80 (41)	<b><sup>a</sup>0,066</b>
	Ort±Ss	47,61±13,88	44,29±9,80	43,77±10,63	
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	Min-Mak (Medyan)	48-564 (147,5)	56-331 (153,5)	63-535 (150)	<b><sup>e</sup>0,858</b>
	Ort±Ss	166,86±99,05	156,75±66,27	167,49±83,91	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	Min-Mak (Medyan)	0,6-7,5 (0,8)	0,6-1,6 (0,8)	0,7-10,3 (0,9)	<b><sup>e</sup>0,001**</b>
	Ort±Ss	0,96±0,81	0,86±0,20	1,22±1,40	
<b>AST (U/L)</b>	Min-Mak (Medyan)	5-138 (19)	6-88 (20)	11-374 (21)	<b><sup>e</sup>0,093</b>
	Ort±Ss	21,91±13,70	22,66±12,91	34,34±47,89	
<b>ALT (U/L)</b>	Min-Mak (Medyan)	6-222 (19)	6-83 (21)	6-107 (20)	<b><sup>e</sup>0,797</b>
	Ort±Ss	24,41±22,19	23,86±12,90	23,85±15,95	
<b>Ca (mg/dl)</b>	Min-Mak (Medyan)	8,2-10,9 (9,4)	8,7-11,2 (9,7)	8,1-10,2 (9,5)	<b><sup>a</sup>0,038*</b>
	Ort±Ss	9,41±0,43	9,57±0,43	9,39±0,46	
<b>Na (mmol/L)</b>	Min-Mak (Medyan)	132-147 (140)	129-145 (140)	132-146 (140)	<b><sup>a</sup>0,417</b>
	Ort±Ss	139,83±2,17	139,32±2,57	139,61±2,53	
<b>K (mmol/L)</b>	Min-Mak (Medyan)	3,3-5,1 (4,3)	3,4-4,8 (4,4)	2,7-5,2 (4,3)	<b><sup>a</sup>0,715</b>
	Ort±Ss	4,32±0,37	4,30±0,36	4,27±0,46	
<sup>a</sup> Oneway ANOVA Test		<sup>e</sup> Kruskall Wallis Test	*p<0,05	**p<0,01	

Stenoz derecesine göre Kalsiyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,038; p<0,05). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; stenoz derecesi single >%50 olan grubun ölçümleri, stenoz derecesi <%50 olan (p=0,047) ve stenoz derecesi multiple >%50 olan (p=0,048) gruplardan yüksek bulunmuştur (p<0,05). Stenoz derecesi <%50 olan ve multiple >%50 olan grupların Kalsiyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



Stenoz derecesine göre Sodyum ve Potasyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.8:** KAH olmayan olgularda (n=172) stenoz pozitifliğine göre HbA1c düzeylerinin değerlendirilmesi.

		Stenoz durumu		<sup>b</sup> p	ODDS Ratio	%95 CI
		Stenoz (-)	Stenoz (+)			
		n (%)	n (%)			
HbA1c (%)	<5,69	67 (79,8)	17 (20,2)	0,001**	6,260	3,160-12,401
	5,7-6,5	34 (38,6)	54 (61,4)			
<sup>b</sup> Pearson Chi-Square Test		**p<0,01				

HbA1c düzeyi 5,7-6,5 olan olgularda stenoz (+) oranı, HbA1c düzeyi <5,69 olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). HbA1c düzeyinin 5,7-6,5 olması stenoz görülme riskini 6,260 katına çıkartmaktadır. HbA1c için ODDS oranı 6,260 (%95 CI: 3,160-12,401)'dir.

#### **KAH olmayan olgularda (n=172) stenoz pozitifliğine göre HbA1c için cut off belirleme**

KAH olmayan olgularda (n=172) stenoz pozitifliğine göre HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve stenoz (+) olguların HbA1c düzeyi yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

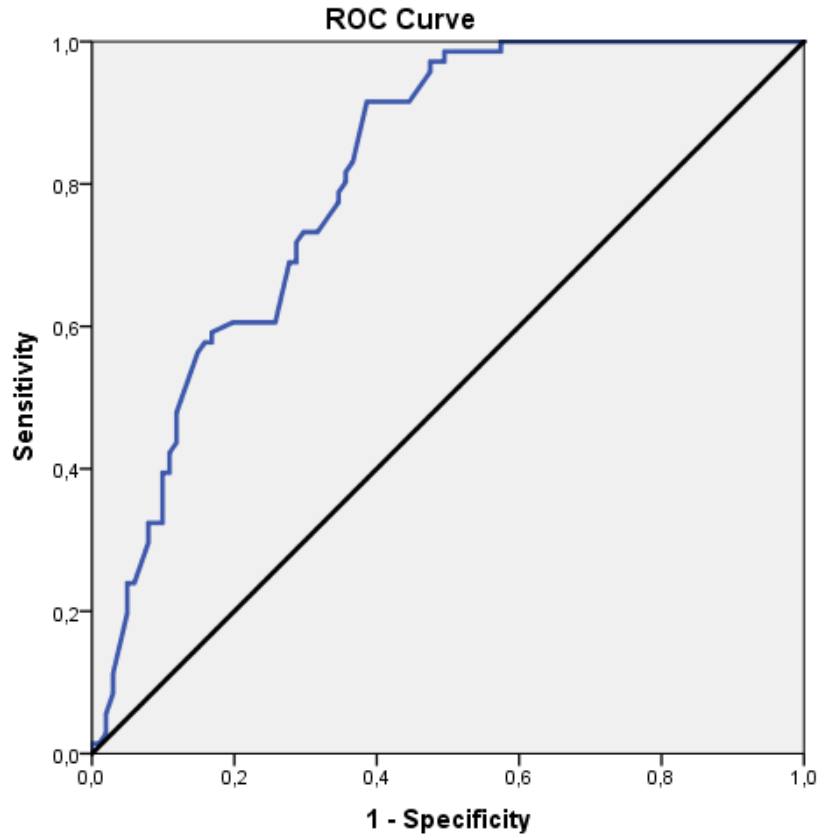
Bu anlamlılıktan yola çıkarak HbA1c için cut off noktası hesaplanması düşünülmüştür. Stenoz pozitifliğine göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

**Tablo 4.9:** KAH olmayan olgularda (n=172) HbA1c için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları.

	Diagnostic Scan				ROC Curve		<i>p</i>	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
<b>HbA1c</b>	<b>≥5,6</b>	91,55	61,39	62,50	91,18	<b>0,809</b>	0,746-0,872	<b>0,001**</b>

Stenoz pozitifliğine göre HbA1c için cut off noktası 5,6 ve üzeri olarak saptanmıştır. HbA1c 5,6 kesme değeri için; duyarlılık %91,55; özgüllük %61,39; pozitif kestirim değeri %62,50 ve negatif kestirim değeri %91,18'dir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %80,9 standart hatası %3,2 olarak saptanmıştır.



**Şekil 4.8:** Stenoz pozitifliğine göre HbA1c düzeyine ilişkin ROC eğrisi.

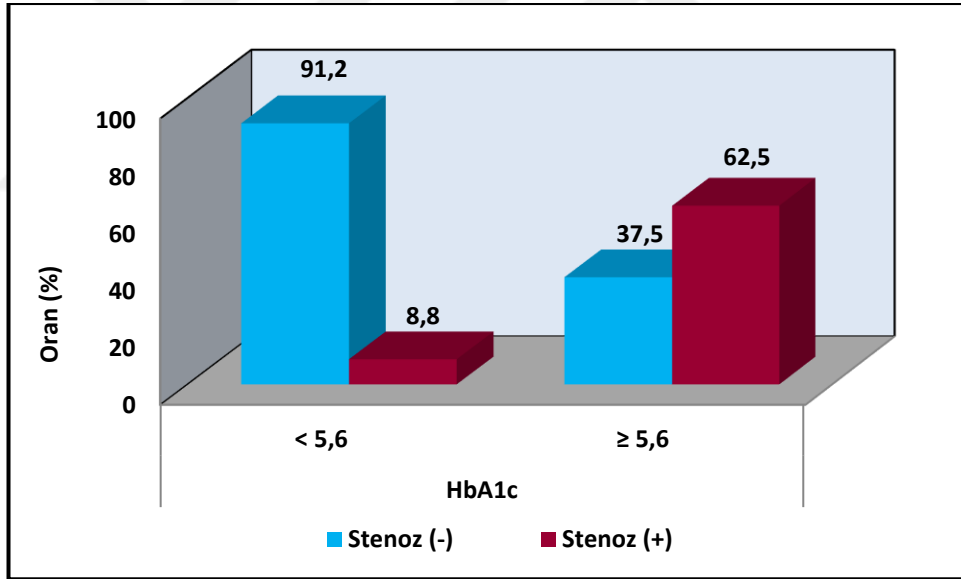
**Tablo 4.10:** KAH olmayan olgularda (n=172) stenoz pozitifliği ile HbA1c (Kesme değeri 5,6) ilişkisi.

		Stenoz durumu				<sup>b</sup> p
		Stenoz (-)		Stenoz (+)		
		n	%	n	%	
<b>HbA1c</b>	< 5,6	62	91,2	6	8,8	<b>0,001**</b>
	≥ 5,6	39	37,5	65	62,5	

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test

\*\*p<0,01

Stenoz varlığı ile HbA1c düzeyinin 5,6 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). HbA1c düzeyi 5,6 ve üzeri olan olgularda stenoz görülme riski 17,222 kat fazladır. HbA1c için ODDS oranı 17,222 (%95 CI: 6,814-43,530)'dir.



**Şekil 4.9:** HbA1c düzeylerine göre stenoz dağılımları.

### Lojistik regresyon analizi

Stenoz pozitifliği üzerine etki eden risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hipotroidi, hiperlipidemi, sigara alışkanlığı ve HbA1c Backward Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alınmıştır. Stenoz pozitifliği üzerine etki eden risk faktörleri için 4 step sonucunda oluşan model Tablo 11'de görülmektedir.

**Tablo 4.11:** Stenoz pozitifliği üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi.

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
<b>Yaş</b>	<b>0,004**</b>	1,047	1,014	1,080
<b>Cinsiyet (Erkek)</b>	<b>0,001**</b>	2,944	1,527	5,676
<b>Alışkanlık (Var)</b>	<b>0,047*</b>	2,048	1,009	4,155
<b>HbA1c</b>	<b>0,001**</b>	13,177	6,283	27,634

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

Çalışmaya alınan değişkenler Stepwise Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada 4.step sonunda; stenoz pozitifliği üzerine etkisi olan risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, alışkanlık ve HbA1c ölçümlerinin anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir. Modelin açıklayıcılık katsayısı %74,9'dur. Modele göre; yaştaki bir birimlik artış stenoz pozitif olma riskini 1,047 katına (%95 CI: 1,014-1,080) çıkartmaktadır. Erkek cinsiyeti stenoz pozitif olma riskini 2,944 katına (%95 CI: 1,527-5,676) çıkartmaktadır. Sigara alışkanlığı stenoz pozitif olma riskini 2,048 katına (%95 CI: 1,009-4,155) çıkartmaktadır. HbA1c ölçümlerindeki bir birimlik artış stenoz pozitif olma riskini 13,177 katına (%95 CI: 6,283-27,634) çıkartmaktadır.

Yaş, cinsiyet, alışkanlık ve HbA1c bağımsız risk faktörleridir.

## 5. TARTIŞMA

HbA1c ortalama 3 aylık plazma glikoz değerini gösteren ve diyabetik hasta takiplerinde kullanılması önerilen parametrelerden biridir. HbA1c düzeyi diyabetin mikrovasküler komplikasyonları için önemli bir risk göstergedir fakat bunu makrovasküler komplikasyonlar açısından bir risk göstergesi olarak kullanıp kullanmamak henüz netleşmemiştir (124).

HbA1c ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiye yıllar içinde yapılan birçok çalışma ile açıklık getirilmeye çalışılmış ve bu konuda belli sayıda veri birikimi sağlanması başarılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda HbA1c ve koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olsa da genel görüş bu ikili arasında anlamlı bir ilişki olduğu yönündedir. Bizim çalışmamızda da daha önceden yapılan çalışmalarda olduğu gibi diyabetik olmayan hastalarda HbA1c düzeyi ve koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki olduğu ve koroner aterosklerozu öngörmede HbA1c'nin bir ön belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Wang ve ark., 292 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada koroner arter hastalığı şiddeti ile HbA1c değerini ilişkilendirmek istenmiş fakat gensini skoru ve HbA1c arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. HbA1c'nin KAH şiddeti için bağımsız bir belirteç olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir (125). Ancak yapılan bir başka retrospektif çalışmada, Ayhan ve arkadaşları diyabetik ve diyabetik olmayan 40 yaş altı popülasyonda HbA1c düzeyinin, gensini skoru ile anlamlı derecede pozitif korele olduğunu göstermişlerdir ( $r = 0.662$ ,  $p < 0.001$ ) (126). Hindistan'da yapılan prospektif bir çalışmada koroner arter hastalığı şiddeti için syntax skoru kullanılmış ve yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Diyabetik olmayan popülasyonda HbA1c düzeyleri ile koroner arter hastalığının şiddeti, hastalıklı damar sayısı ve artan syntax skoru arasında yüksek derecede korelasyon saptanmıştır ( $R = -0.402$  ve  $0.429$ ;  $p < 0.001$ ) (127).

Yapılan bir çok çalışmanın tutarsızlığı üzerine Sarwar ve arkadaşları batı toplumlarında yapılan ve 9 tanesi HbA1c ile KAH arasındaki ilişkiye katkı sağlayan 27 prospektif çalışmanın dahil olduğu bir meta-analiz yayınlamışlardır. Sonucunda diyabetik olmayanlarda HbA1c'nin her %1'lik artışında koroner arter hastalığı için RR:1.20 (%95 CI: 1.10-1.31) olarak bildirilmiştir. Aynı meta-analizde açlık ve yükleme sonrası glikoz oranlarının diyabetik olmayanlarda KKH riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu fakat HbA1c'nin KKH riski ile olan ilişkilerinin biraz daha güçlü olduğu belirtilmiştir (128). Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı ve şiddeti ile HbA1c ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Kadınlarda yapılan randomize çift kör vaka-kontrol çalışmasında hastalar ortalama 7 yıl takip edilmiş ve diyabetik olmayan nüfusta HbA1c konsantrasyonu %5,5 olanlarda koroner arter hastalığı risk oranı 2,25 (%95CI: 1.59-3.18) saptanmıştır. Ancak HbA1c seviyeleri diğer birkaç geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili ve tam ayarlanmış modellerinde HbA1c'nin prediktif değeri zayıflamış ve RR anlamsızlaşmıştır (129). Yine 93 hastada yapılan prospektif bir çalışmada koroner arter hastalığının şiddeti ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş ve yüksek düzeylerde HbA1c'nin ciddi aterosklerozun bağımsız belirleyicisi olduğu gözlenmiştir (OR: 1.975;% 95 CI: 1.101-3.542,  $p=0.022$ ) (130). Yaptığımız çalışmada da yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hipotiroidi, hiperlipidemi, sigara alışkanlığı ve HbA1c Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alınmış ve HbA1c'nin koroner arter hastalığı ile anlamlı korelasyonu saptanmıştır. HbA1c ölçümlerindeki bir birimlik artışın koroner arter hastalığı olma riskini 13,177 katına (%95 CI: 6,283-27,634) çıkarttığı saptanmıştır.

Daha evvel bahsettiğimiz Ayhan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ROC eğrisi analizinde HbA1c'nin şiddetli KAH tahmini için optimal kesme değeri %74.4 duyarlılık ve %75.1 özgüllük ile %6,52 saptanmıştır (126). Bir başka prospektif çalışmada 299 hasta ile gensini skor kullanılarak KAH şiddeti belirlenmiş ve HbA1c ile arasında önemli bir ilişki saptanmıştır ( $p = 0.038$ ). Koroner arter hastalığı oluşumu için HbA1c'nin ideal kesme değeri %5,6 saptanmıştır (duyarlılık: %60,5, özgüllük: %52) (131). Son yıllarda 411 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada ise ROC eğrisine dayanarak, HbA1c'nin koroner aterosklerozu olan ve olmayan hastalar arasında kesme değeri %5,45 (%82,8 duyarlılık ve %62,7 özgüllükte) olarak

saptanmıştır (132). Bizim çalışmamızda ROC analizi kullanılmış ve aterosklerotik hastaların belirlenmesinde HbA1c kesme değeri %91,55 duyarlılık ve %61,39 özgüllükte %5,6 olarak hesaplanmıştır. Biz çalışmamızda ayrıca HbA1c değerindeki artışın hastalıklı damar sayısı ile ilişkili olduğunu gösterdik.

HbA1c değerinin koroner arter hastalığında ön belirteç olarak kullanılabilirliğini kanıtlamaya çalıştığımız bu çalışmada koruyucu hekimlik adına aldığımız sonuç, diyabeti olmayan hastalarda HbA1c değerinin koroner arter hastalığı için bir gösterge olabileceği ve %5,6 olarak bulduğumuz kesme değerin üzerindeki hastalarda koroner hastalıklar açısından hastaları koruyucu girişimlerde bulunmamız gerektiği olabilir. Hatta yıllık taramalarda biyokimyasal tetkiklerimize HbA1c ekleyerek riskin arttığı değerlerin üstündeki kişilere kardiyojji muayenesi önerilebilir. Böylelikle sessiz seyredabilen koroner arter hastalığı gidişatını yavaşlatabilir, kötü sonuçlarını engelleyebiliriz.

Verdiğimiz örneklerde de olduğu gibi HbA1c ile koroner arter hastalığının korelasyonunu inceleyen çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, çalışmaların farklı etnik gruplar içinde olmasından, farklı çalışma şekillerinden, KAH derecelendirmesinde farklı skorlama sistemlerinin kullanılmasından, HbA1c ölçme tekniklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Diyabeti olmayan hastalarda HbA1c değerinin koroner arter hastalığında bir ön belirteç olarak kullanılabilirliğini kesin olarak kanıtlamak için bu durumları dikkate alan daha büyük çaplı birçok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Burada çalışmamızın bazı sınırlamalarına değinmek gerekmektedir. Öncelikle çalışmamız sadece Türk hastalar ile sınırlıdır diğer sonuçların diğer etnik gruplar için dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca çalışmamız tek merkezden yapılan nispeten küçük örneklem büyüklüğünde retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmamız HbA1c ve koroner arter hastalığı arasındaki korelasyonu net bir şekilde ortaya koymuş fakat HbA1c'nin hangi mekanizmalar ile koroner arter hastalığında belirteç olabileceği veya koroner arter hastalığını nasıl öngördüğü sorusunu gündeme getirmiştir.

## 6. SONUÇ

Yaptığımız geriye yönelik gözlemsel çalışmada diyabetik olmayan bireylerde HbA1c'nin koroner arter hastalığını belirlemede ve hastalığın şiddetini göstermede bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterdik. Bu sonucun koruyucu hekimlikte, hangi hastaların risk altında olduğu veya koruyucu sağlık işlemlerine alınması gerektiğini göstermesi açısından bize fikir verebileceğini düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Mayıs 2018, Ankara. ISBN: 978-605-4011-32-2
2. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Diyabet Programı 2015-2020 - T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara, yayın no: 816- Ekim 2014
3. Current diagnosis & treatment: Family medicine. (2015). New york: Mcgraw-hill education
4. 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;329:977-986
5. Zimmet, P., K. Alberti, and J. Shaw, Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature, 2001. 414(6865): p. 782-787
6. The top 10 causes of death. (2018). Retrieved November 23, 2018, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>
7. IDF(2017) IDF diabetes atlas eighth edition
8. Diyabet istatistikleri. (2018). Retrieved November 23, 2018, from <http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri>
9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-180
10. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556

11. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi – Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, Türkiye Diyabet Vakfı. Mart 2017, İstanbul. ISBN 978-975-98038-2-7
12. Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi – T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara, 2017. Yayın no: 1070. ISBN : 978-975-590-644-7
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80
14. IDF, I. (2015). IDF diabetes atlas seventh edition
15. Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel Bir Salgın Hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*,31(ek sayı)1-6. doi:10.5222/otd.2015.001
16. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-4249
17. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarinar U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002
18. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218-24
19. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus:Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>
20. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-1868
21. Wild S, Roglic G, Gren A, Sicree R, King H. Global Prevalance of Diabetes Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047- 1053
22. Özata, M. (2016). *Endokrinoloji*. (3. Baskı) İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri. sf: 523-542
23. Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 . *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S13–S22. (2016). *Diabetes Care*,39(9), 1653-1653. doi:10.2337/dc16-er09
24. İmamoğlu, S., Datman, I., Salman, S., Akalın, S., & Yılmaz, C. (2015). *Geçmişten geleceğe diabetes mellitus*. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. sf: 18-24

25. Zhang Y, Dall TM, Chen Y, et al. Medical cost associated with prediabetes. *Popul Health Manag*, 12(3): 157-63, 2009
26. Huisman TH, Martis EA, Dozy A. Chromatography of hemoglobin types on carboxymethylcellulose. *J Lab Clin Med*. 1958;52:312–27
27. Holmquist WR, Schroeder WA. A new N-terminal blocking group involving a Schiff base in hemoglobin A<sub>1c</sub>. *Biochemistry* 1966;5:2489–2503
28. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838–43
29. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A<sub>1c</sub> in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1976;295:417–20
30. 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;329:977–986
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
32. Miedema, K.: Monitoring of diabetes mellitus. *eJIFC* vol 13(5),2002 <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no5/1305200216.htm>
33. Acharya AS, Roy RP, Dorai B. Aldimine to ketoamine isomerization (Amadori rearrangement) potential at the individual nonenzymic glycation sites of hemoglobin A: preferential inhibition of glycation by nucleophiles at sites of low isomerization potential. *J Protein Chem*.1991;10:345–58
34. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA<sub>1c</sub> predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007;7:24–9
35. Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A<sub>1c</sub>. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:439–45
36. Ucar F, Erden G, Ginis Z, et al. Estimation of biological variation and reference change value of glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) when two analytical methods are used. *Clin Biochem*. 2013;46:1548–53

37. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division. Mosca A, et al. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1077–80
38. Özçelik F, Yiğiner O, Serdar MA, et al. Comparison of three methods for measurement of HbA1c. *Turk J Biochem*. 2010;35:344–9
39. Dessi M, Pieri M, Pignalosa S, Martino FG, Zenobi R. Performances of capillary electrophoresis and HPLC methods in HbA1c determination: diagnostic accuracy in HbS and HbD-Iran variants' presence. *J Clin Lab Anal*. 2015;29:57–60
40. Fokkema MR, Bakker AJ, de Boer F, Kooistra J, de Vries S, Wolthuis A. HbA1 measurements from dried blood spots: validation and patient satisfaction. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1259–64
41. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011; 57(2): 205-14
42. Braga F, Dolci A, Montagnana M, Pagani F, Paleari R, Guidi GC, et al. Reevaluation of biological variation of glycated hemoglobin (HbA(1c)) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. *Clin Chim Acta* 2011; 412(15-16): 1412-6
43. Uysal, S. (2011). HbA1c Standardizasyonu. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*,9(3), 105-110. Retrieved from [http://tkb.dergisi.org/pdf/pdf\\_TKB\\_161.pdf](http://tkb.dergisi.org/pdf/pdf_TKB_161.pdf)
44. Hanas R, John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90(2): 228-30
45. Sacks, D.B., Bruns, D.E., Goldstein, D.E., Maclaren, N.K., McDonald, J.M., Parrott, M.: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48: 436-372, 2002
46. Luk AO, Ma RC, Lau ES, et al. Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:384–90

47. Xu R, Zhang S, Tao A, Chen G, Zhang M. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014;9:e95008
48. Nathan, D.M., Francis, T.B., Palmer, J.L.: Effects of aspirin on determination of glycosylated hemoglobin. *Clin Chem* 29: 466-469, 1983
49. Stevens, V.J., Fanti, W.j., Newma, C.B., Sims, R.V., Cerami, A., Peterson, C.M.: Acetaldehyde adducts with hemoglobin. *J Clin Invest* 67: 361- 369, 1981
50. Goldstein, D.E., Little, R.R., Lorenz, R.A., Malone, J.I., Nathan, D., Peterson, C.M.: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 18: 896- 990, 1995
51. Bry, L., Chen, P.C., Sacks, D.B.: Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 47:153-163, 2001
52. Kwon SS, Kwon JY, Park YW, Kim YH, Lim JB. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110:38–43
53. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:641.e1–
54. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:813–819
55. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) *BMJ*. 2001;322:15–8
56. Hong LF, Li XL, Guo YL, et al. Glycosylated hemoglobin A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina. *Lipids Health Dis*. 2014;13:89
57. Tokgözoğlu, L. (2009). Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*,37(2), 11-16. Retrieved from [https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA\\_37\\_60\\_11\\_16.pdf](https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_37_60_11_16.pdf)

58. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617-2625.
59. Endo dysfunction Athero.PNG. Retrieved November 26, 2018, from [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endo\\_dysfunction\\_Athero.PNG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endo_dysfunction_Athero.PNG)
60. Libby, P., Atherothrombosis: From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice *J. Am. Coll. Cardiol.*, October, 2006. 27: p. 48
61. Nakashima, Y., et al., Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1998. 18(5): p. 842-851
62. Luster, A.D., Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New England Journal of Medicine*, 1998. 338(7): p. 436-445
63. Libby, P. and P. Theroux, Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005. 111(25): p. 3481-3488
64. Spronk, H.M., D. Van Der Voort, and H. Ten Cate, Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thrombosis journal*, 2004. 2(1): p. 12
65. Virmani, R., et al., Lessons from sudden coronary death. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000. 20(5): p. 1262-1275
66. Kolodgie, F.D., et al., The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current opinion in cardiology*, 2001. 16(5): p. 285-292
67. Fuster, V., Z.A. Fayad, and J.J. Badimon, Acute coronary syndrome: biology. *The Lancet*, 1999. 353: p. S5
68. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:183-94
69. Onat, A. (2017). *TEKHARF 2017: Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük*. İstanbul: Logos Yayıncılık.
70. Pope, J.H., et al., Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(16): p. 1163-1170
71. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. In: Crawford MH, DiMarco JP (eds). *Cardiology*. 1st edition. England: Mosby International Ltd., 2003

72. Yılmaz G. Atorvastatin kullanan dislipidemi hastalarında tedavi öncesi ve 3 ay sonrası serum Paraoksonaz-1 ve okside LDL düzeyleri (Uzmanlık Tezi). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 2008.
73. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003
74. Hopkins, P. N., Williams, R. R., Kuida, H., Stults, B. M., Hunt, S. C., Barlow, G. K., & Ash, K. (1988). Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *The American Journal of Cardiology*, 62(10), 703-707. doi:10.1016/0002-9149(88)91206-4
75. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 129-135
76. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long43 term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; 125: 3092-3098
77. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2012 - T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara, yayın no: 948- 2014. ISBN : 978-975-590-502-0
78. MeyersDG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic reviewand meta-analysis. *J AmColl Cardiol* 2009; 54: 1249-1255
79. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043-1047
80. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109113
81. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003041
82. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974; 2: 1345-1348

83. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu - Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Mayıs 2018, Ankara. ISBN: 978-605-4011-30-8
84. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması - T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ankara, 2013. Yayın no: 909, sf: 107-122
85. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681
86. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10, 158 incident cases among 262, 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-458
87. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu - Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Mayıs 2018, Ankara. ISBN: 978-605-4011-31-5
88. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1867-72
89. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894, 1998
90. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: [http://www. diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576- richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-](http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws-) Last access: 16th May 2011
91. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: *Diabetes Care* 2009; 32:754
92. Grasso AW, Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri (çeviri: C. Şabanoc). Atalar E. (Editör). Üçüncü basım, *Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı*"da. Ankara: Güneş kitabevleri;2010.s.578-96
93. Manson JE, Tostesan H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 326: 1406-1416
94. Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu - Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Mayıs 2018, Ankara. ISBN: 978-605-4011-34-6
95. Helgeland A, Hjermmann I, Leren P, Enger S, Holme I. HDL cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo Study. *Br Med J* 1978;2:403



96. Sokolow M, McIlroy ME. Clinical cardiology, second edition. WB Saunders Com., New York. 1979, pp 124
97. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. Am J Cardiol 1972;29: 154–163
98. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54:522–523
99. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. N Eng J Med 2000; 342: 101-114
100. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281: 707-713
101. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. Circulation 2005; 111: 1160-1165
102. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33: 2551-2567
103. Christofferson RD. Acute ST- elevation myocardial infarction. In: Shishebor MH, Wang TH, Askari AT, et al., eds. Management of the patient in the coronary care unit. New York: Lippincot Williams&Wilkins, 2008
104. Griffin, B. P., Topol, E. J., & Atalar, E. (2010). *Kardiyovasküler hastalıklar el kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. sf: 2-60 / 767-1067
105. Lee K L, Woodlief L H, Topol E J. *et al* Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41 021 patients. Circulation 1995;91:1659–1668
106. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Turk Kardiyol Dern Ars. 2011; 39(3): 73-128
107. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. CMAJ 2010;182:1295–1300
108. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency

- department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756–1776
109. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014; 42(4): 73-134
  110. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567
  111. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, Hosl K, Schulz S, Fusaro M, Pache J, Hausleiter J, Laugwitz KL, Massberg S, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J* 2011;161:68–75
  112. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;361:2538–2547
  113. Beller GA. *Non-invasive Diagnosis of Ischemic Heart Disease.* Crawford MH, DiMarco JP (eds): Cardiology. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003
  114. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985;71:889–900
  115. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–1575
  116. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763–770
  117. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology* 2011;258:340–349
  118. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, Heuschmid M, Kopp AF. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* 2008;247:346–355

119. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, LiuCY, ChanT, Wen MS, Wan YL. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27 Suppl 1:37–42
120. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, Weigold WG. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3:190–204
121. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521–547
122. Kararlı Angina Pektoris Tedavi Kılavuzu. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2007; 35(3): 167-207
123. Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzu. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010; 38(3): 19-78
124. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010, 33 Suppl 1:S62–S69
125. Wang X, Han Z, Hao G, et al. Hemoglobin A1c level is not related to the severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. *Dis Markers.* 2015;2015:192108
126. Ayhan SS, Tosun M, Ozturk S, Alcelik A, Ozlu MF, Erdem A, et al. Glycated haemoglobin is correlated with the severity of coronary artery disease independently of traditional risk factors in young patients. *Endokrynol Pol.* 2012;63(5):367–71
127. Dutta B, Neginhal M, Iqbal F. Glycated Hemoglobin (HbA1c) Correlation with Severity of Coronary Artery Disease in Non-diabetic Patients - A Hospital based Study from North-Eastern India. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):OC20-OC23
128. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study

and systematic review. *PLoS Med.*2010;7(5):e1000278. Published 2010 May 25. doi:10.1371/journal.pmed.1000278

129. Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, et al. HemoglobinA1C level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med.* 2004;164:757–761
130. Hasan Kaya, Faruk Ertas, Mustafa Oylumlu, Mehmet Ata Akıl, Zeki Simsek, Sait Ala. The relationship of the glycosylated hemoglobin a1c levels with the severity of the coronary artery disease in non-diabetic stable angina patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:C211–C211
131. Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, et al.Hemoglobin A1C in non-diabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102:225–232
132. Ajudani, R., Rezaee-Zavareh, M. S., Karimi-Sari, H., Safiabadi, M., Dolatimehr, F., Okhovatian, M., . . . Pishgoo, B. (2017). Glycosylated haemoglobin and coronary atherosclerosis in non-diabetic patients: Is it a prognostic factor? *Acta Cardiologica*, 72(5), 522-528. doi:10.1080/00015385.2017.1306309

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Yıldız Kayalı

Doğum Tarihi : 26.10.1988

Doğum Yeri : Kadıköy

Akademik Unvanı : Asistan Doktor

İş Telefonu : (0212) 453 1700

Cep Telefonu : (0555) 631 5466

İş Adresi : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı /// İskenderpaşa Mah. Adnan Menderes Blv.,  
Fatih/İstanbul

E-postası : yldz.kc.tr@gmail.com

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Uzmanlık Alanı : Aile Hekimliği

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi	2008-2014
Tıpta Uzmanlık	Aile Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	2016-Halen

**Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışman(lar)ı:**

**Görevler:**

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Acil Hekimi	Ardahan Devlet Hastanesi	2014-2015
Asistan Dr.	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı	2016-Halen

**Yönetilen Yüksek Lisans Tezleri:**

.....

**Yönetilen Doktora Tezleri/Sanatta Yeterlik Çalışmaları:**

.....

**Projelerde Yaptığı Görevler:**

.....

**İdari Görevler:**

.....

**Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:**

.....

**Ödüller:**

.....

**Son iki yılda verdiği lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler (Açılmışsa, yaz döneminde verilen dersler de tabloya ilave edilecektir):**

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
19xx-xxxx	Güz				
	Bahar				
20xx-xxxx	Güz				
	Bahar				

**ESERLER**

**A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

A1.....

**B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:**

**B1. Yıldız Kayalı.** Amfizematöz Sistit Olgusu. 12. Uluslararası İstanbul Aile Hekimliği Kongresi, 4-5 Mayıs 2018, İstanbul, Türkiye.

**C. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar veya kitaplardaki bölümler:**

**C1. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar:**

C1.1. ....

**C2. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplardaki bölümler:**

C2.1. ....

**D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

D1. Aclan Özder, **Yıldız Kayalı.** (2018). Depresyon (Çökkünlük). Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine – Special Topics. 2018;9(3):173-8.

**E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

E1. Yunus Kayalı, **Yıldız Kayalı,** Abdulkadir Tepeler. A case of schistosomiasis infection mimicking both bladder tumor and bladder stone. 13. Üroonkoloji Kongresi, Antalya. 8-12 Kasım 2017.

**F. Uluslararası Makalelere Yapılan Atıflar:**

F1. ....

**G. Diğer yayınlar:**

*(Yukarıdaki maddelerde yer alan başlıklardaki kategorilere girmeyen ve belirtilmek istenen tüm eserler bu maddenin altında belirtilecektir.)*

G1. ....



**H. Alman Sertifikalar:**

**H1.** .....

**J. Uluslararası Kongre ve Kurs Katılımları:**

**J1.** 12. İstanbul Uluslararası Aile Hekimliği Kongresi. İstanbul, Türkiye. 4-5 Mayıs 2018

**K. Ulusal Kongre ve Kurs Katılımları:**

**K1.** .....

