



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA SESSİZ
MİYOKARDİAL İSKEMİNİN GÖSTERİLMESİNDE TOE
BRACHIAL İNDEKSİN ERKEN PREDİKTÖR OLARAK ÖNEMİ

Dr. Volkan YAZMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Banu BÖYÜK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, değerli klinik şefim Prof. Dr. Özcan Keskin'e;

Eğitimimde, tezimin oluşturulmasında desteğini ve sabrını esirgemeyen, mesleki hayatımda her zaman örnek alacağım, çok değerli hocalarım Doç. Dr. Banu Böyük ve Doç. Dr. Seydahmet Akın'a;

Daha iyi bir hekim olmam için yolumu aydınlatan, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Güven Yılmaz, Uzm. Dr. Emine Gültürk, Uzm. Dr. Rahmi Irmak, Uzm. Dr. Arzu Cennet Işık, Doç. Dr. Emine Köroğlu, Uzm. Dr. Abdülaziz Kural, Doç. Dr. M.Engin Tezcan, Doç. Dr. Serhat Özçelik, Doç. Dr. Kadriye Aydın Tezcan, Prof. Dr. Hatice Odabaş'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kıymetli uzmanlarıma, kliniğimize emek veren tüm ekibe;

Hayatımın her anında olduğu gibi, tez çalışmam sırasında da bana her konuda yardımcı olan, her anımda en büyük destekçim, yol arkadaşım, herşeyim, sevgili eşim Ülkü Yazman'a;

Özveri ve hoşgörülerini ile bugünlere gelmemi sağlayan, varlıkları ile bana her zaman güç veren, beni her zaman destekleyen, eğitim konusunda elinden gelenin her zaman fazlasını yapmaya gönüllü canım anneme ve babama;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Saygılarımla.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	24
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	57
EKLER	58

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

SGLT-2: Sodyum-Glukoz Kotransporter-2

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

EKG: Elektrokardiyografi

HOMA-IR: İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi

MPS: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

TBI: Toe Brachial İndeks

MI: Miyokard İnfarktüsü

KAH: Koroner Arter Hastalığı

IL: İnterlökin

ICAM: Hücreler arası yapışma molekülü

VCAM: Vasküler hücre yapışma molekülü

Lp: Lipoprotein

NO: Nitrik Oksit

CRP: C-Reaktif Protein

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PKC: Protein Kinaz C

AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri

PAI: Plazminojen Aktivasyon İnhibitörü

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

MAC: Medial Arter Kalsifikasyonu

HT: Hipertansiyon

AMI: Akut Miyokard Enfarktüsü



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Tablo 2. Hastaların sosyodemografik ve fizik muayene bulgularının istatistiksel değerlendirmesi

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulgularının istatistiksel değerlendirmesi

Tablo 4. Hastaların ilaç kullanım durumları

Tablo 5. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

Tablo 6. Hastaların sosyodemografik ve fizik muayene bulguları ile diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

Tablo 7. Hastaların Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi(MPS)'nde iskemi bulgusu ile diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulguları ile Diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile MPS'de iskemi durumlarının karşılaştırılması

Tablo 10. Hastaların sosyodemografik ve fizik muayene bulguları ile MPS'de iskemi durumlarının karşılaştırılması

Tablo 11. Hastaların laboratuvar bulguları ile MPS'de iskemi bulgu durumunun karşılaştırılması

Tablo 12. Diyabet tanılı Hastaların özellikleri ile MPS'de iskemi bulgu durumunun korelasyon analizi

Tablo 13. Diyabet tanılı Hastaların özellikleri ile MPS'de iskemi bulgu durumunun regresyon analizi

Tablo 14. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve ilaç durumlarıyla DM ve iskemi durumlarının değerlendirilmesi

Tablo 15 . Hastaların SGLT-2 kullanım durumlarıyla DM ve iskemi durumlarının değerlendirilmesi

Tablo 16 . Hastaların DM ve iskemi durumlarına göre TOE Brachial İndeks ortalamalarının değerlendirilmesi

Tablo 17. Hastaların DM ve iskemi durumlarına göre yaşı, VKİ ve kan basıncı ortalamalarının değerlendirilmesi

Tablo18. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla laboratuvar ortalamalarının değerlendirilmesi-1

Tablo 19. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla laboratuvar ortalamalarının değerlendirilmesi-2

Tablo 20 . DM tanılı Hastaların sosyodemografik özellikleri ve ilaç durumlarıyla TBI durumlarının değerlendirilmesi

Tablo 21 . DM tanılı Hastaların TBI durumlarına göre yaşı, DM süresi, VKİ ve kan basıncı ortalamalarının değerlendirilmesi

Tablo 22 . DM tanılı Hastaların TBI durumlarıyla laboratuvar ortalamalarının değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve amaç: Kalp damar hastalıkları dünyadaki en sık ölüm nedenidir. Diyabetes mellitus(DM) da kalp damar hastalığına yol açan nedenler arasında ilk sıradadır. Araştırmacılar tarafından kalp damar hastalığı açısından yüksek riske sahip bireyleri saptamak için Framingham gibi skorlamalar geliştirilmiştir. İskemik kalp hastalığında mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Tanı için kullanılan invaziv yöntemler riskli ve pahalı olup, kolay uygulanabilir değildir. Bu nedenle daha basit yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Toe brachial index (TBI) preiferik arter hastalığında giderek daha sık kullanılan nispeten yeni bir yöntemdir. Tip 2 diyabetesmellitus tanılı hastalarda TBI'nın sessiz kardiyak iskemiyi öngörmede yerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesinde kardiyoloji ve iç hastalıkları polikliniğinde takipli MPS çekilmiş 46 DM tanılı ve 34 DM tanısı olmayan hasta dahil edildi. Koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler hastalığı (SVH), yaşamı tehdit eden hastalığı ve tipik göğüs ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tümünde normal böbrek fonksiyon testleri, normal EKO ve istirahat EKG bulgusu vardı. Hastaların demografik verileri, diyabet süresi, sigara öyküsü, kullandıkları ilaçlar, vücut kitle indeksi (VKİ), HOMA-IR indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. TBI ölçüldü. Açlık kan şekeri, hemoglobin A1C düzeyleri (HbA1c), lipid parametrelerinden total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri, C peptid, insülin düzeyi not edildi. Diyabetik nefropati tayini spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranı ile diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati tanısı olup olmadığı önceki muayene ekranlarına bakılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada DM tanılı hastalarda VKİ ortalaması daha yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark görüldü($p<0,05$). MPS'de iskemi bulgusu ile DM tanı durumu karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Çalışmaya dahil edilenlerden MPS'de iskemi bulgusu olanların AKŞ ve HBA1C ortalaması daha yüksekti. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). Hastaların

DM veya iskemi durumlarına göre TBI ortalamaları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların DM ve iskemi durumları ile laboratuvar ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ölçülen TBI ile yaş, DM süresi, VKİ, LDL düzeyi, HDL düzeyi, sigara kullanımı, AKŞ, HOMA-IR ve kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmaya katılanlardan $TBI \geq 0,7$ olanların HbA1c ortalaması yüksek, T. kolesterol ortalaması daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamıza göre DM tanılı hastaların TBI'sı diyabetik olmayanlara göre daha düşük değildir ve TBI düşüklüğü ile kardiyovasküler hastalığın erken tespiti arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Anahtar kelimeler: TBI, tip 2 DM, MPS

ABSTRACT

Aim: Cardiovascular diseases are the most common cause of death in the world. Diabetes mellitus (DM) is also the leading cause of cardiovascular disease. Scorings such as Framingham have been developed by researchers to identify individuals at high risk for cardiovascular disease. Early diagnosis and treatment are very important to reduce mortality and morbidity in ischemic heart disease. Invasive methods used for diagnosis are risky and expensive and not easily applicable. Therefore, simpler methods are needed. Toe brachial index (TBI) is a relatively new method that is increasingly used in peripheral artery disease. We aimed to evaluate the role of TBI in predicting silent cardiac ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods: Included were 46 patients with a diagnosis of diabetes mellitus and 34 patients without a diagnosis of diabetes mellitus, between the ages of 35-85 years, who applied to the cardiology and internal medicine outpatient clinic, whose myocardial perfusion scintigraphy was taken. The patients who have coronary artery disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, life-threatening disease and typical chest pain did not include to the study. All patients had evidence of normal kidney function tests, normal echo and resting ECG. Demographic data of patients, duration of diabetes, smoking history, medications that used, body mass index (BMI), HOMA-IR index, systolic and diastolic blood pressure measurements were made. Toe brachial index was measured. Fasting blood glucose, hemoglobin A1C levels, from lipid parameters total cholesterol, HDL, LDL and triglyceride levels, c peptide and insulin levels were noted. Diabetic nephropathy determination was evaluated with the microalbumin/creatinine ratio in spot urine, and whether there was a diagnosis of diabetic retinopathy and diabetic neuropathy by looking at the previous examination screens.

Results: In the study, the mean BMI was found to be higher in patients with a diagnosis of DM. Meaningful differences were shown between the groups as statistically ($p < 0,05$). When the evidence of ischemia in MPS and the diagnosis of DM were compared, a meaningful correlation was detected between the groups. ($p < 0,05$). Among those included in the study, those with ischemia in MPS

had a higher mean FBG and HBA1C. There was an expressive difference between the groups as statistically ($p < 0,05$). When the TOE Brachial Index averages were evaluated according to the DM or ischemia status of the patients, there was not detected to meaningful differences between the groups as statistically ($p > 0,05$). Significant relationship was not detected as statistically between the DM and ischemia status of the patients and the laboratory averages ($p > 0,05$). There was not detected to significant relationship as statistically between the measured TBI and age, DM duration, BMI, LDL level, HDL level, smoking, FPG, HOMA-IR and averages of blood pressure ($p > 0,05$). Among those included in the study, the frequency of having $TBI \geq 0.7$ was found to be significantly higher in those with neuropathy, but no correlation was found with other variables. Among the patients with $TBI \geq 0.7$, the mean HbA1c was found to be high, and the mean of T. cholesterol was low ($p < 0.05$).

Conclusion: According to our study, the TBI of patients with DM is not lower than those without diabetes, and there is no significant relationship between low TBI and early detection of cardiovascular disease.

Key words: TBI, type 2 DM, MPS

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. KVH sistemik arteriyel hastalıkla ilişkilidir. Arteriyal kalsifikasyonlar genel olarak aterosklerotik hastalıkların bir göstergesi olarak dikkati çekmektedir ve bu nedenle gelecekteki kardiyovasküler olayların tahmini için bir belirteçtir(94).

Aterosklerozun klinik komplikasyonlarından miyokard infarktüsü (MI), inme, periferik arter hastalıkları mortalite ve morbiditenin dünyadaki en önemli nedenleridir (95-96). Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesinin yanı sıra toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür. Dünya Sağlık Örgütü 2019 küresel sağlık tahminleri raporunda, 2019'da önde gelen 10 ölüm nedeninden 7'si bulaşıcı olmayan hastalıklardır. Bu yedi neden, tüm ölümlerin %44'ünden veya ilk 10'un %80'inden sorumluydu. En üst sırada ise, dünyadaki toplam ölümlerin %16'sından sorumlu olan iskemik kalp hastalığı yer almaktadır. 2000 yılından bu yana, ölümlerdeki en büyük artış bu hastalık grubunda olmuştur ve 2019'da 2 milyondan fazla artarak 8,9 milyona yükselmiştir. Diyabet, 2000 yılından bu yana %70'lik önemli bir yüzdelik artışın ardından ilk 10 ölüm nedeni arasına girmiştir (97-101).

KAH, son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, bizim ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir ve prevalansı giderek artmaktadır.

Son yıllarda KAH 'ın mortalitesi azalmasına rağmen asıl problem %30-50 oranında ani ve fatal sonuçlanan akut koroner sendromdur (102). Koroner arter hastalarının %75 inin asemptomatik ve standart stres testleri sorunsuz tamamlamış subklinik hastalar olduğu düşünülmektedir. Koroner arter hastalığından ölen olguların %20 sinde hastalığın semptomları ilk ve son kez prezente olmuştur(103). Bu yüzden ateroskleroz akut MI ve SVH gibi vasküler komplikasyonlar gelişmeden yıllarca sessiz olarak ilerler. Avrupa ölüm istatistikleri neredeyse her dakikada bir KVH'tan ölümün gerçekleştiğini bildirmektedir (104).

Ateroskleroz vücutta büyük arterleri etkileyen sistemik ve multifaktorial bir hastalıktır (105). Bu hastalığın oluşmasında başlıca iki ana neden bulunmaktadır; bozulmuş lipid birikimi dengesi ve damar duvarının kronik inflamasyonudur (106). Bu ikisi birlikte aterosklerotik plakların , buna bağlı çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ve bunların komplikasyonlarının oluşmasına yol açar. Otopsi çalışmaları ateroskleroz gelişiminin çok erken yaşlarda başladığını göstermektedir (107, 108).

Son 40 yıl içerisinde batılı ülkelerde KVVH'tan ölüm oranları azalmış olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde prevalansı artmaktadır. Bu ülkelerin toplam kardiyovasküler küresel yükün %80 ini oluşturduğu tahmin edilmektedir(109).

İskemik kalp hastalığında mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve tedavi elzemdir. Erken tedavi ve primer koruma için Framingham gibi risk skorlamaları geliştirilmiştir. Noninvaziv ve invaziv yöntemlerdeki risk yüksekliği, fazla iş gücü ve zaman gerektirmesi nedeniyle erken tanı mümkün olmayıp çalışmamızda noninvaziv ve kolay uygulanabilir yöntem ile makrovasküler dolaşımı değerlendirip iskemik kalp hastalığına erken tanı koymayı, hastalara erken tedavi başlanmasını, mortalite ve morbiditeyi azaltmayı ve erken invaziv girişimler için güçlü endikasyonlar oluşturmayı amaçladık. TBI'nın düşük olduğu diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda KAH riski de yüksek midir sorusuna cevap aradık. Hastaların TBI'sını ölçerek çekilen MPS sonuç raporları ile değerlendirdik. TBI ile ASKVVH risk faktörleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığını sorguladık. Tip 2 DM tanılı hastalarda TBI'nın sessiz kardiyak iskemiye öngörmede yerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK TANIMI

Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en başta gelen mortalite ve morbidite nedeni olan bir grup hastalıklardan oluşur (1). Kalp damar hastalıkları; koroner kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, inme, konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar ve aritmiler gibi kalbin ve kan damarlarının tüm hastalıklarını içeren hastalıklar grubudur (2).

KVH içerisinde yer alan kalp hastalıkları, doğuştan ve sonradan kazanılan hastalıklar olmak üzere iki ayrı başlıkta değerlendirilmektedir. Doğuştan olan kalp hastalıkları asiyantotik ve siyantotik kalp defektleridir. Sonradan ortaya çıkan kalp hastalıkları ise KAH, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, stabil ve stabil olmayan anjina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), ani kalp ölümü, ritim bozuklukları (atriyal, sinüs ritim bozuklukları, kalp bloku, senkop, atrial fibrilasyon, ventriküler aritmiler), mitral darlık ve yetersizlik, triküspit darlığı ve yetersizlik, miyokard hastalıkları (miyokardit, kardiyomiyopatiler) ve perikard (perikardit, perikardiyal effüzyon) hastalıklarıdır. Damar hastalıkları ise hipertansiyon, aort anevrizmaları, aort darlığı ve yetersizliği, periferik damar hastalıkları (aterosklerotik tıkalıcı periferik damar hastalığı, arter embolizmi, Reynaud fenomeni), periferik anevrizma ve fistüller gibi arter hastalıkları, periferik venöz hastalıklar (tromboflebit, selülit), varis ve derin ven trombozu gibi ven hastalıkları, lenfanjit, filariyazis ve lenf ödem gibi lenf damarları hastalıkları olarak değerlendirilirler (3).

KVH'ların en büyük grubunu temelinde aterosklerozun olduğu kalp ve damar sistemini etkileyen hastalıklar oluşturmaktadır. Koroner kalp hastalığı (KKH), ateroskleroz nedeniyle kalbi besleyen damarların daralmasıyla ortaya çıkan anjina pectoris, AMI ve ani ölüm gibi bir grup klinik sendromu kapsar (4).

2.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN DÜNYADA’KI DURUMU

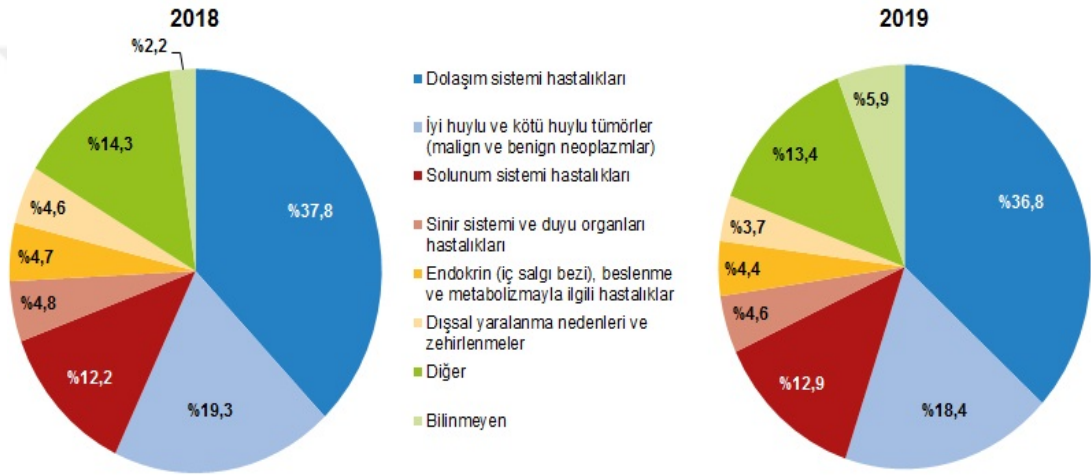
Kronik hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahip olan KVVH, tüm dünyada ölüm ve hastalıkların en sık nedenidir. Toplumların yaş ortalamasının artması, sağlıklı beslenme, inaktif yaşam ve sigara içme alışkanlığının yaygınlaşması KVVH’ nin başlıca nedenleri arasında bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2019 küresel sağlık tahminleri raporunda, 2019’da önde gelen 10 ölüm nedeninden 7’si bulaşıcı olmayan hastalıklardı. Bu yedi neden, tüm ölümlerin %44’ünden veya ilk 10’un %80’inden sorumluydu. En üst sırada ise, dünyadaki toplam ölümlerin %16’sından sorumlu olan iskemik kalp hastalığı yer almaktadır. 2000 yılından bu yana, ölümlerdeki en büyük artış bu hastalık için olmuştur ve 2019’da 2 milyondan fazla artarak 8,9 milyona yükselmiştir. İnme ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sırasıyla yaklaşık %11 ve %6’ sından sorumlu 2. ve 3. önde gelen ölüm nedenleridir. Diyabet, 2000 yılından bu yana %70’lik önemli bir yüzdelik artışın ardından ilk 10 ölüm nedeni arasına girmiştir (97-101). KVVH’nin önde gelen ölüm nedeni olmaya devam edeceği varsayılırsa, 2030 yılına kadar çoğunlukla kalp hastalığı ve inme nedeniyle yaklaşık 23,6 milyon insanın öleceği tahmin edilmektedir (5).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KAH’ın mortalitesi azalmasına rağmen %30-50 oranında ani ve fatal sonuçlanan akut koroner sendromun olması dikkat çeken en önemli problemdir (85). Ne yazık ki KAH’tan ölen olguların %20’sinde koroner arter semptomları ilk ve son kez prezente olmuştur. Ateroskleroz vasküler komplikasyonlar gelişmeden yıllarca sessiz olarak ilerler. Avrupa ölüm istatistikleri neredeyse her dakikada bir KVVH’tan ölümün gerçekleştiğini bildirmektedir(86).

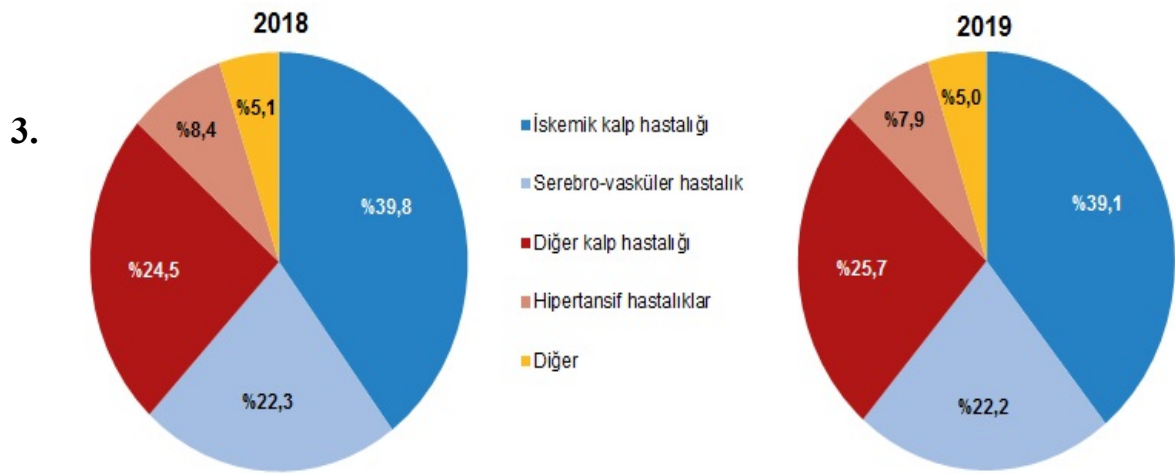
2.3. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN TÜRKİYE’DEKİ DURUMU

Ülkemizde hastalık yükü açısından bakıldığında, daha eski yıllarda öncelikli sorununuz olan anne-çocuk sağlığı sorunlarından, bulaşıcı olmayan hastalıklara doğru bir yer değiştirme söz konusudur. 2013 Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasına göre, ülkemizde bulaşıcı hastalıklar ile anne ve bebek ölümlerinin

yükü azalmakta iken, 2000 yılında %68 olan bulaşıcı olmayan hastalıkların yükü %81'e yükselmiştir. Bulaşıcı olmayan hastalıkları önleme, erken tanı ve sonrasında etkin izleme açısından önlemler alınmazsa bu hastalık grubunun oluşturacağı yükün toplumun karşılayamayacağı boyutlara ulaşacağı öngörülmektedir (8). Türkiye İstatistik Kurumu hazırlamış olduğu 2019 yılı ölüm vakalarının %36,8'ini oluşturan dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer aldı. Bunu; %18,4 ile iyi ve kötü huylu tümörler, %12,9 ile solunum sistemi hastalıkları izledi.



Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %39,1'i iskemik kalp hastalığından, %22,2'si ise serebrovasküler hastalıktan kaynaklandı.



ATEROSKLEROZ

3.1.TANIM

Ateroskleroz, aortayı, iliak ve femoral arterleri, koroner ve karotid arterleri ve daha az oranda intrakraniyal arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları etkileyen ve lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyal darlık ve tıkanmalara neden olan inflamatuvar ve fibroproliferatif bir süreçtir (10). Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal bir patolojidir.

3.2.PATOFİZYOLOJİ

Endotel disfonksiyonu(ED), dislipidemi, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, plak rüptürü ve sigara dahil olmak üzere birçok faktör aterosklerozun patogeneze katkıda bulunur (10). Endotel, kan ve diğer tüm dokular arasında aktif bir biyolojik arayüz oluşturur. Endotel tabakası, kan ve potansiyel olarak trombojenik subendotelyal dokular arasında benzersiz bir dirençli tabaka oluşturur. Endotel ayrıca dolaşım sistemi boyunca tonus, büyüme, hemostaz ve inflamasyonu modüle eder. Endotelyal vazodilatör disfonksiyon, aterosklerozda ilk adımdır ve esas olarak endotelden türetilen nitrik oksit kaybından kaynaklandığı düşünülür (11).

ED hiperkolesterolemi, DM, HT, sigara içimi dahil olmak üzere ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinin birçoğu ile ilişkilidir. ED özellikle oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) tarafından indüklenir ve son ortak yol olarak kabul edilebilir (12).

Aterosklerotik lezyonlardaki enflamasyonun kanıtı, en eski histolojik gözlemlerden beri kaydedilmiştir ve enflamasyon, aterosklerozun patogenezinin anlaşılmasında merkezi öneme sahiptir (13-16). Oksitlenmiş LDL'yi alan makrofajlar, çeşitli inflamatuvar maddeler, sitokinler ve büyüme faktörlerini serbest bırakır (17-18). Suçlanan birçok molekül arasında; monosit kemotaktik protein (MCP)-1, hücreler arası yapışma molekülü (ICAM)-1 , makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler , CD 40 ligandı, interlökin IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 ve IL-18 , tümör nekroz faktörü alfa ve IL-6 vardır(19-27). CRP inflamatuvar belirteçlerden biridir. Genetik veriler, nedensel bir risk faktörü olarak

işlevini desteklemese de, kolesterol seviyesinden bağımsız olarak artan aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile tutarlı bir şekilde ilişkilidir. Artmış vasküler enflamasyonu olan bireyleri belirlemek için yararlı bir belirteç olarak kabul edilmiştir (28-29). Sitokinler, aterosklerozun patogenezinin katılabilir (30). İnterlökin-1 β veya tümör nekroz faktör-alfa gibi araçların çok sayıda aterojenik etkisi vardır (31-33). Deneysel aterosklerozlu hayvanlarda interlökin-1 β sinyalini engellemenin aterosklerozun önlenmesinde önemli rol oynadığını belirlemiştir (34-35). Sitokinler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar üzerindeki ICAM-1, VCAM-1, CD40 ve selektinler gibi hücre yüzeyi moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. Proinflamatuvar sitokinler ayrıca hücre proliferasyonunu indükleyebilir, reaktif oksijen türlerinin üretimine katkıda bulunabilir, matriks metalloproteinazları uyarabilir ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyebilir. Buna karşın İnterlökin-4 ve interlökin-10 gibi diğer sitokinler antiaterojeniktir. Lökositler aterosklerotik lezyona sızar ve birikir, bu da lokal inflamasyonun rolüne dair kanıt sağlar (36). AMI'dan ölen hastalarda, makrofajlar ve T-lenfositler dahil olmak üzere inflamatuvar hücreler, sıklıkla intimal rüptür veya tromboze koroner arterin erozyonunun hemen yerinde bulunmuştur (37).

Lipid anormallikleri, ateroskleroz gelişiminde kritik bir rol oynar. Hayvanlarda yapılan ilk deneyler, yüksek kolesterol diyeti ile hızlandırılmış aterosklerozu gösterdi. Dünya çapındaki ülkelerde yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, serum kolesterol konsantrasyonları 150 mg/dL (3.9 mmol/L) üzerinde olduğunda ateroskleroz insidansının arttığını göstermiştir. Kolesterol lipid yüklü makrofajlarda (köpük hücreler) ve aterosklerotik plağın lipid çekirdeğinde birikir (38). LDL'nin oksidatif modifikasyonu, düzenlenmemiş makrofaj çöpçü reseptörleri (bunlar arasında CD36, çöpçü reseptör B olarak da adlandırılır) yoluyla makrofaj alımını ve kolesterolün hızlandırılmış birikimini kolaylaştırır (39-40). LDL kolesterolün makrofaj alımı, başlangıçta LDL'nin neden olduğu endotelial hasarı önleyen adaptif bir yanıt olabilir (41). Ancak köpük hücrelerinde kolesterol birikimi mitokondriyal disfonksiyona, apoptoz ve nekroza yol açar ve bunun sonucunda hücresel proteazlar, inflamatuvar sitokinler ve protrombotik moleküller salınır (41). Son 50 yılda toplanan kanıtların büyük bir kısmı, LDL-K'yi düşürmenin kardiyovasküler olayları azaltabileceğini ve elde

edilen daha düşük LDL-K düzeylerinin daha iyi bir klinik sonuçla ilişkili olduğunu göstermiştir. HDL, LDL'nin aksine, ters kolesterol taşınmasını, endotel fonksiyonunun korunmasını ve tromboza karşı korumayı içeren varsayılan antiaterojenik özelliklere sahiptir. Plazma HDL-kolesterol seviyeleri ile kardiyovasküler risk arasında ters bir ilişki vardır. 75 mg/dL'nin (1,9 mmol/L) üzerindeki değerler uzun ömür sendromu ile ilişkilidir. 60 mg/dL'nin (1.5 mmol/L) üzerindeki değerler Framingham Risk Değerlendirmesinde negatif risk faktörü olarak sayılır (42). Bununla birlikte, özellikle LDL-kolesterol düzeyleri iyi kontrol edilen hastalarda, artan HDL-kolesterolden kaynaklanan kardiyovasküler hastalık olayında azalma saptanmamıştır. Bu nedenle, HDL bir risk biyobelirteç işlevi görebilir, ancak HDL-kolesterolün değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. (43-44). Lp(a) ateroskleroza teşvik ederken, plazminojen benzeri Apo(a) molekülü fibrinolizi engelleyerek trombüs birikimini destekleyebilir. Lp(a)'nın ek işlevleri arasında makrofajlarda (45) ve vasküler endotelyal hücrelerde (46-47) sinyal yollarının başlatılması yer alır, bu da hücre fenotipinde ve gen ekspresyonunda pro-aterojenik değişikliklerle sonuçlanır. Makrofajlara Lp(a) bağlanması köpük hücre oluşumuna ve Lp(a)'nın aterosklerotik plaklarda lokalizasyonuna yol açabilir. Bu da Lp(a)'nın agresif LDL-kolesterol düşüşü olan hastalarda bir risk faktörü olmaya devam ettiğini gösteriyor (48).

HT, özellikle koroner ve serebral dolaşımlarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (49-50). Arteriyel duvar gerilimini artırabilir, potansiyel olarak bozulmuş onarım süreçlerine ve anevrizma oluşumuna yol açabilir.

Sigara içmek diğer bir önemli risk faktörüdür (49-50). Endotel disfonksiyonundan başlayarak aterosklerozun tüm aşamalarını etkiler ve büyük ölçüde trombotiktir(51). Sigara dumanına maruz kalma, azalmış nitrik oksit (NO) nedeniyle endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar (52-54). Sigara hem erkek hem de kadın içicilerde CRP, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa dahil olmak üzere çoklu inflamatuvar belirteçlerin artan seviyesi ile ilişkilidir (55-58). Sigara içmek trombosit türevli NO'yu ve eksojen NO'ya karşı trombosit duyarlılığını azaltabilir (her ikisi de trombosit aktivasyonunu ve adezyonu artırabilir) fibrinojen düzeylerini artırabilir ve fibrinolizi azaltabilir (59-62). Sigara içimi LDL'nin oksidatif modifikasyonunu artırır (63).

NO, vasküler endotelde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenir. Vasküler düz kasları gevşetir, endotel bağımlı vazodilatasyonun gerçekleşmesini sağlayan başlıca maddedir. NO, trombosit ve lökositlerin endotele tutunmasını engeller. LDL oksidasyonunu kısıtlar ve bu sayede LDL'nin aterojenik LDL'ye dönüşümünü engeller. Endotelial disfonksiyon, okside olmuş LDL tarafından yüksek oksidatif stres ile başlar. Endotelde NO seviyesindeki azalma LDL oksidasyonunu artırır ve ateroskleroza sebep olur. DM, preeklampsi, HT, böbrek yetmezlikleri, sigara kullanımı ya da süperoksit düzeylerinin yükselmesi durumlarında NO miktarı etkilenir ve endotel disfonksiyonu meydana gelebilir. ED sonrası, güçlü vazodilatatör ve fibrinolitik ajan olan plazminojenin salınımı da azalır (83).

DM, damar endotelinde enflamasyonu tetikleyerek ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynar.

Anjiyotensin II'nin artan plazma konsantrasyonları, özellikle hiperlipidemi ile birleştiğinde ateroskleroz gelişimini ve şiddetini destekler (64). Anjiyotensin II, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve hücre dışı matriks üretimini modüle edebilir (65-66).

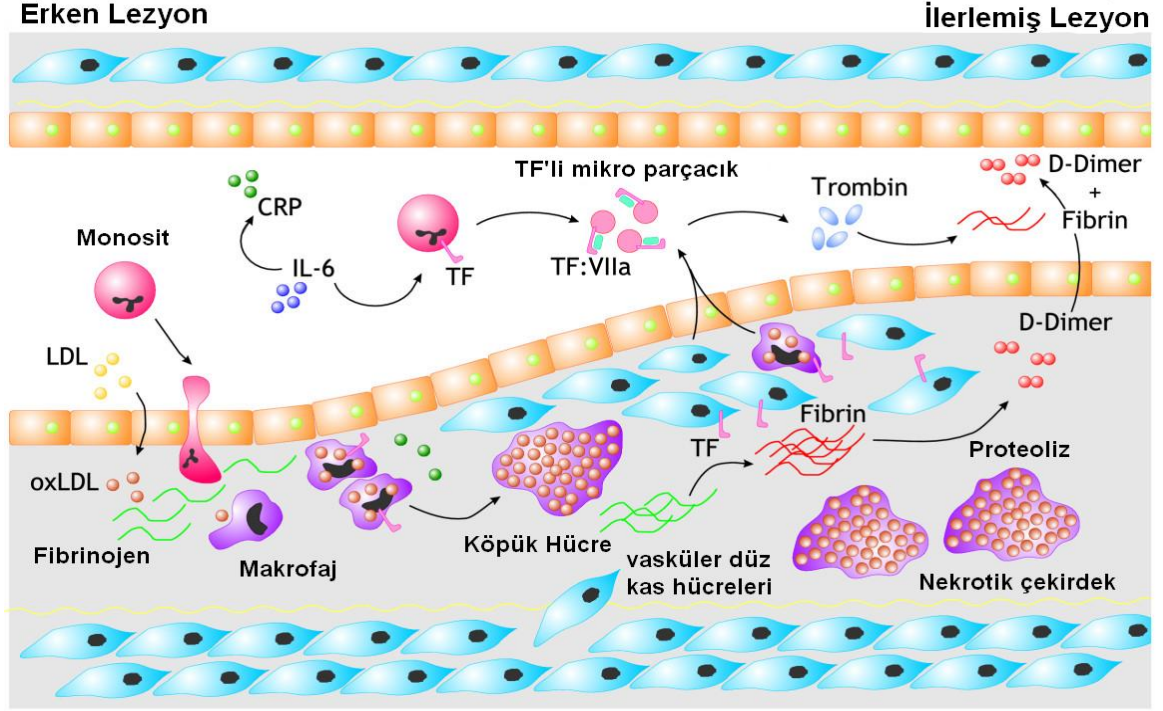
Endotelin-1, güçlü bir vazokonstriktör ve aynı zamanda vasküler düz kas hücreleri için bir mitojen olup, göçlerini ve büyümelerini uyarmaktadır. Oksitlenmiş LDL, üretimini uyarabilir ve vazokonstriktör etkilerini artırabilir (67). Endotelin-1 immünoreaktivitesi, insan koroner aterosklerotik dokusunun hücre içi ve hücre dışı bölümlerinde her yerde bulunur ve mekanik strese yanıt olarak bu bölgelerden salınır. Ek olarak, endotelin-1 üretimi için son enzim olan endotelin dönüştürücü enzim-1, gelişimin tüm aşamalarında insan koroner aterosklerotik lezyonlarının düz kas hücrelerinde ve makrofajlarında eksprese edilir (68-69).

Hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1), lökositlerin endotelyuma yapışmasına aracılık eden endotelial enflamasyon bölgelerinde indüklenen hücre yüzeyi glikoproteinleridir. Düşük düzeyde bir ICAM-1 normal endotelial hücrelerde eksprese edilir ve normal arteriyel segmentlerde görülürken, VCAM-1 ekspresyonu sadece inflamasyon ile meydana gelir ve normal endotelial hücrelerde görülür.

Aterosklerotik lezyonlarda hem ICAM-1 hem de VCAM-1'in ekspresyonu artar, ancak VCAM-1 aterosklerozun başlangıcında daha önemli görünmektedir (70). Vasküler hücreler arasında yapışmaya aracılık eden bir trombosit ve endotelial hücre reseptörü olan P-selektin, aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin erken ve ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara göçünü de teşvik edebilir(71-72). Adhezyon moleküllerini bloke eden antikorlar, aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar yanıtı iyileştirebilir (73).

Ateroskleroz oluşumu, ilerlemesi ve aterosklerotikvasküler olaylar üzerindeki genetik etkiler çok dikkat çekmiştir. Aterosklerozun moleküler mekanizmasının daha iyi anlaşılması için iki ana genetik çalışma yaklaşımı üstlenilmiştir. Birincisi, bilinen aterogenez yollarındaki genlerin aterosklerozdaki rolleri açısından in vitro, in vivo ve ilişkilendirme çalışmalarında test edildiği aday gen yaklaşımıdır (74-75). İkinci yaklaşım, aterogenezi düzenleyen nicel özellik lokuslarını bulmak için genom çapında bağlantı çalışmaları yürütmektir. Bu yöntem, yeni ateroskleroz genleri bulma potansiyeline sahiptir(76). Aterosklerozda meydana gelen karmaşık patofizyolojik süreçler muhtemelen tek veya az sayıda genden kaynaklanmaz. Ek olarak, çevresel faktörler ve bunların genlerle olan etkileşimleri de muhtemelen katılmaktadır. Genel popülasyonda, lipid metabolizması, inflamasyon ve trombogenez yollarında birçok gende genetik polimorfizmler meydana gelir. Genetik ve genomik çalışmalar, aterosklerozda daha yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olmuştur. Örneğin, LDL-C seviyelerini düzenlemede PCSK9'un genetik varyantlarının keşfi, LDL-C'yi düşürmek ve azaltmak için potansiyel bir terapi olarak PCSK9 inhibitörünün hızlı bir şekilde gelişmesine yol açmıştır. Ayrıca, hayvan modellerindeki genetik manipülasyonlar, ateroskleroz araştırmalarının hızını artıracaktır (77-82).

3.3. ATEROSKLEROZ EVRELERİ



Tip I Lezyon: En erken aterosklerotik aşamadır. Minimal lipid birikimleri ve nadir makrofaj yani köpük hücreleri izlenir. Doğum sonrası bebeklerin neredeyse yarısında tip I lezyon vardır.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha yoğun bulunmaya başlar. Endotel üzerinde sarı, yüzeyden kabarık yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Bu tip lezyonlarda az sayıda T hücreleri, mast hücreleri ve lipitten zengin düz kas hücreleri bulunur. Tip II lezyonlar çocuklarda sık görülür.

Tip III lezyon: Küçük ekstrasellüler lipid depozitleri izlenmeye başlar. Lipid depozitleri intimanın hücresel yapısını bozar ve ekstrasellüler matriks kompartmanını genişletir. Bu lezyonlar zaman içerisinde aterom plağına dönüşürler. Tip I-III lezyonlar klinik semptomlara sebep olmazlar.

Tip IV lezyon: Ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücre içeriği zayıf kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler

tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Normal görülen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya ciddi darlık geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombüs oluşumu söz konusudur.

Tip IV lezyon çoğunlukla yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır .

Tip V lezyon: Yoğun bağ doku depolanması vardır. Lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir başlık (fibrözcap) oluşur. Çekirdeği lümenenden bu fibrözcap ayırır. Bu lezyonun hacmi ciddi seviyelere ulaşması nedeniyle lümen çapı daralmaya başlar . Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10-70'ine tekabül edebilir

Tip VI lezyon: Çoğunlukla tip V plakların trombozu veya kanaması sonucu oluşan plaklardır. Bu lezyonun temeli plağın rüptüre olmasıdır. Subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar gözlenir. Akut miyokart enfarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar genellikle tip VI lezyona bağlıdır

Tip VII lezyon: Bu aşamada plaklarda yoğun kalsifikasyon izlenmeye başlar.

Tip VIII lezyon: Neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar daha stabil seyirlidir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonların tip VIII lezyona dönüşmesi klinik açıdan büyük yarar sağlar. Statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren pek çok çalışmalar vardır . Bu lezyonların histopatolojik düzeyde gelişimi sonraki sayfada gösterilmiştir.

Koroner arter ve lezyona
yatkın lokalizasyon



Tip II lezyon



Tip III (preaterom)



Tip IV (aterom)



Tip V (fibroaterom)



Tip VI (komplike lezyon)



4. DİYABETES MELLİTUS VE ATEROSKLEROZ

Dünya çapında 170 milyondan fazla kişide DM tanısı olduğu ve bu sayının 2030 yılına kadar yaklaşık 370 milyon kişiye yükseleceği tahmin edilmektedir (139). DM, erişkinlerde en yaygın ölüm nedeni olan tüm KVH türleri için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca ateroskleroz oluşumu için de güçlü bir risk faktörüdür. DM hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direnci ile karakterizedir. DM'de altta yatan metabolik anormallikler, ateroskleroz patogeneğinde önemli olan vasküler enflamasyonu, endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyonu, trombosit aktivasyonunu ve trombotik riski artırır (140).

4.1. ENFLAMASYON

Yüksek CRP ve yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) seviyeleri ile ölçülen inflamasyon, PAH dahil sistemik kardiyovasküler hastalık için belirlenmiş bir risk faktörüdür. DM, yüksek CRP seviyeleri ve diğer sistemik inflamasyon belirteçleri ile birlikte hiperinflamatuvar bir durumdur (141). Bu inflamatuvar belirteçlerden bazıları ateroskleroz patogeneğinde de önemli olabilir. Örnek olarak, CRP'nin doku faktörü ekspresyonunu arttırmasıyla ilgili prokoagülan etkileri vardır (142). DM'den kaynaklanan hiperglisemi aynı zamanda protein kinaz C (PKC) yolu aracılığıyla mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine yol açar ve bu da artan glikoz ile majör olumsuz vasküler sonuçlar arasındaki ilişkiyi açıklar(143). PKC aktive edildiğinde, hücrel geçirgenlik, inflamasyon, anjiyogenez, hücre büyümesi, hücre dışı matris genişlemesi ve apoptozdaki değişiklikler dahil olmak üzere endotelde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar (144).

4.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Sağlıklı kan damarlarında endotel hücreleri, trombosit aktivasyonunu ve vasküler düz kas hücre göçünü engelleyen güçlü bir vazodilatör olan NO sentezler(145). Diyabetik hiperglisemi, NO biyoyararlanımı ile reaktif oksijen

türlerinin (ROS) birikimi arasında bir dengesizliğe neden olarak vasküler sağlığın bozulmasına yol açar (146-147). Diyabette ED vazokonstriktörlerin ve prostanooidlerin artan sentezinin bir sonucudur (148). Mitokondriyalreaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimi ayrıca gelişmiş glikasyon son ürünü (AGE) ve AGE reseptörü (RAGE) sinyalini geliştirir. AGE ve RAGE endotel disfonksiyonu ve vasküler homeostazı daha da indükleyen ROS'a duyarlı biyokimyasal yolları aktive eder (149-150).

4.3.VAZOKONSTRUKSIYON

PKC aktivitesi ayrıca ET-1 üretiminin artmasına yol açarak vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunun artmasına neden olur (144). Özellikle endojen ET-1, tip 2 DM'li hastalarda artmış vasküler aktiviteye sahiptir(151). Diyabetik hiperglisemi durumunda, artan PKC aktivitesi NO sinyalini değiştirir ve vazokonstriksiyonu artırır (146).

4.4.ARTMIŞ TROMBOZ

DM'li hastalarda, insülin direnci ve hiperglisemi, artan trombosit aktivasyonu ve pıhtılaşma ile karakterize edilen bir protrombotik duruma katkıda bulunur. İnsülin direnci, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerini artırır. DM ve zayıf glisemik kontrolü olan hastalarda yüksek PAI-1 seviyeleri vardır ve bazı çalışmalar glipizid ve metformin gibi glikoz düşürücü ajanlarla tedavinin PAI-1 seviyelerini azalttığını öne sürmüştür (152). hiperinsülinemi ve hiperglisemi, doku faktörünün monosit ekspresyonunu arttırarak, prokoagülan aktiviteyi ve trombin oluşumunu arttırır. (153-154). Hiperglisemi trombosit-kalsiyum homeostazını değiştirir ve trombosit agregasyonunu artıran faktörlerin salgılanmasını arttırır (155). DM'li hastalarda glikoprotein Ib ve IIb/IIIa'nın yukarı regülasyonu, trombojenezi tetiklemek için von Willebrand faktörü ve fibrin ile etkileşime girer (146).

5.KARDİYOVASKÜLER RİSKİ BELİRLEME VE ÖNGÖRME

KVH’larda primer korumaya yönelik patofizyolojisinde yer alan etkenler değerlendirilerek yıllar içinde çeşitli risk modelleri ve hesaplayıcıları türetilmiştir, ancak klinik uygulamada en yaygın olarak kullanılan birkaç tanesi seçilmiştir. Belirli risk hesaplayıcılarının daha popüler olmasının birçok nedeni arasında kullanım kolaylığı, klinisyenin hasta popülasyonuna uygulayabilirliği, ortaya çıkan sonuçlar ve profesyonel toplum tavsiyeleri yer almaktadır.

5.1.FRAMİNGHAM GENEL KVH RİSK PUANI (2008)

- Yaş
- Cinsiyet
- Toplam kolesterol
- HDL kolesterol
- Sistolik kan basıncı
- Hipertansiyon
- Diabetesmellitus
- Mevcut sigara içimi
- Ailede KVH öyküsü

5.2.ÇEŞİTLİ ASCVH TAHMİNCİLERİNE DAHİL EDİLEN DİĞER DEĞİŞKENLER

●Kan basıncı tedavisi (ATP III 2002, Framingham Risk Skoru 2008, Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği [ACC/AHA] 2013, MESA 2015, Çin-PAR 2016).

● Ailede KVH öyküsü (SCORE CVD Death 2003, ReynoldsFemales 2007, ReynoldsMales 2008, JBS3 2014, MESA 2015, Astro-CHARM 2018).

●Romatoid artrit (JBS3 2014).

●Vücut kitle indeksi (QRISK 2007, JBS3 2014).

- Bel çevresi (Çin-PAR 2016).
- Coğrafi bölge (SCORE CVD Ölüm 2003, JBS3 2014).
- Kentleşme (Çin-PAR 2016).
- C-reaktif protein (ReynoldsFemales 2007, ReynoldsMales 2008, Astro-CHARM 2018).
- Kronik böbrek hastalığı (JBS3 2014).
- Atrial fibrilasyon (JBS3 2014).
- Lipid düşürücü tedavi (MESA 2015).
- Koroner arter kalsiyum skoru (MESA 2015, Astro-CHARM 2018).
- Başlangıçta statin kullanımı (VA ASCVD 2020).

6. MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

Radyonüklid miyokardiyalperfüzyon görüntüleme (rMPI), bilinen veya şüphelenilen KAH'ın tanı ve tedavisi için istirahat ve dinamik egzersiz veya farmakolojik stres sırasında kardiyak perfüzyon ve fonksiyonun değerlendirilmesini sağlar. Radyonüklid MPI, genellikle intravenöz yoldan bir radyoaktif perfüzyon izleyicisini (radyofarmasötik veya radyoizotop olarak da adlandırılır) tespit etmek için özel bir kamera sistemi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) uygulanmasını gerektirir. Radyonüklid MPI, genellikle altta yatan koroner arter hastalığının varlığını ve yaygınlığını gösteren dinlenme ve stres sonrası miyokardiyal perfüzyonu, canlılığı, global ve bölgesel sol ventrikül sistolik fonksiyonu hakkında önemli bilgiler sağlar. Ayrıca rMPI, bilinen veya şüphelenilen KAH tanılı hastaların risk sınıflandırması için güçlü bir araçtır.

Dinlenme rMPI, AMI varlığı veya yokluğu ve kas dokusunun yaşayabilirliği hakkında bilgi sağlar. Strese bağlı miyokard iskemisinin varlığını ve kapsamını saptamak için, stres koşulları altında bir radyoizotop da uygulanabilir, daha sonra dinlenme ve stres görüntüleri karşılaştırılabilir. Stres anında görülen iskemi aterosklerozun bir belirtisi olup erken invaziv yöntemler ve erken tedavi için güçlü endikasyon oluşturur.

7. TOE BRACHIAL İNDEKS

PAH segmental kan basıncı ölçümü ile noninvaziv olarak ayak bileği-kol indeksi (ABI) veya TBI hesaplaması ile teşhis edilebilir. TBI daha güvenli görünmektedir. ABI'nin damar sertliği ve arteriyosklerotik gelişimin erken evresini saptamada başarısı yeterli görünmemektedir. Ayak parmak damarları damar sertliğine karşı daha dirençlidir. Bu da TBI'yı daha kullanışlı kılmaktadır. Fakat klinik ve deneysel çalışmalar büyük ölçüde farklılık göstermektedir.

Christian Hoyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma TBI'nın klinik kullanımını destekleyen kanıtlara genel bir bakış sunmaktadır. TBI kullanımını bildiren çalışmaların tespit edildiği literatür gözden geçirilmiş. Normal bir popülasyonda yürütülen sekiz çalışma belirlenmiş ve bunlardan yalnızca birinde görüntüleme teknikleri kullanılmış. arteriyelstenozu dışlamak için 0.71'lik bir referans değeri, ağırlıklı olarak normalin en düşük sınırı olarak tahmin edilmiştir. Yedi çalışmada, TBI ile anjiyografi arasındaki korelasyonlar gösterilmiş. TBI, damar darlığının saptanması için %90 ile %100'lük bir duyarlılığa ve %65 ile %100'lük bir özgüllüğe sahip olduğu görülmüş. TBI'nın kardiyovasküler mortalite ve morbidite için prognostik bir belirteç olarak değerini araştıran az sayıda çalışma olduğu ve hiçbirisi ile kesin sonuçlara varılamayacağı vurgulanmış. Bununla birlikte çalışmalar, TBI ile böbrek hastalığı ve diyabet arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. ABI'nin iyi tanımlanmış ve kanıta dayalı sınırlarının aksine, TBI, patolojik tanı kriterleri için belirsizliğini korumaktadır. PAH teşhisine ilişkin birkaç kılavuz ve inceleme, kesim noktası olarak TBI <0.70 'i önermekle birlikte, kesinlikle kanıta dayalı değildir. Hastalar için morbidite ve mortalite riskini belirlemek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (84).

Angel Herraiz-Adillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABI ve TBI, PAH teşhisi için benzer tanısal performans gösterse de, TBI, özellikle kalsifikasyon sergileyen "zorlu popülasyonlarda", ABI'den çok daha iyi duyarlılık göstermiştir. Herhangi bir arteriyel segmentin $\geq 50\%$ stenozu tespit etmede ABI ≤ 0.90 için yüksek düzeyde bir özgüllük (%80.0–100.0) bildirilmiştir (87). Bununla birlikte, özellikle yaşlı bireylerde ve böbrek yetmezliği veya diyabeti olan hastalarda duyarlılık eksikliği konusunda endişeler vardır(88). Medial arter kalsifikasyonu

(MAC), bu tür duyarlılık eksikliğinin bir açıklaması gibi görünmektedir. MAC'de, arterlerin kaslı orta tabakasında kalsiyum birikir, böylece damarları sertleştirir ve zayıf sıkıştırılabilir hale getirir, bu da ABI tarafından ayak bileği basınçlarının fazla tahmin edilmesine neden olur. Daha sonra, yanlış yüksek veya yanlış normal ABI değerleriyle sonuçlanır, bu ölçümü güvenilmez hale getirir ve ABI'nin PAH'ı saptama duyarlılığının azalmasına neden olur. TBI genellikle MAC'dan etkilenmez, çünkü ayak parmağındaki kollateral damarlar kireçlenmeye daha az eğilimlidir. Bu gerçek, TBI'yı, özellikle MAC olan hastalarda, PAH için umut verici bir tanı testi yapmaktadır. Bu nedenle, yüksek ABI'li hastalarda tıkalı PAH prevalansı %62 ile %80 arasında değişmektedir. TBI için 0,7'den küçük bir eşik değeri genellikle PAH'nin göstergesi olarak önerilmiş olsa da, bu eşik kesin olarak kanıta dayalı değildir ve önerilen eşik değerleri literatürde 0,38 ile 0,75 arasındaki oranlarla önemli ölçüde değişmektedir. Bu çalışma, PAH tanısı için ABI ve TBI'yı birlikte karşılaştıran ilk çalışmayı temsil etmektedir. ABI için 35 çalışma ve TBI için 9 çalışmadan oluşan bu meta-analiz, her iki yöntemin de benzer tanılabilirliğe sahip olduğunu, ancak TBI'nin ABI'den çok daha fazla duyarlılığa ve daha az özgüllüğe sahip olduğunu gösterdi (89-92). Chris Adusei Manu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da izole düşük TBI, artan mortalite ve morbidite ile ilişkili bulundu (93).

8.GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli çalışmaya İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesinde 35-85 yaş arasındaki kardiyoloji ve iç hastalıkları polikliniğinden takipli, atipik göğüs ağrısı ile başvuran MPS çekilmiş 46 DM tanılı ve 34 DM tanısı olmayan hasta dahil edildi. Hastaların MPS çekimi öncesinde TBI ölçümleri yapıldı. KAH, PAH, SVH, yaşamı tehdit eden hastalığı ve tipik göğüs ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların tümünde normal EKO ve istirahat EKG bulgusu vardı.

Hastaların demografik verileri, diyabet süresi, sigara öyküsü, kullandıkları ilaçlar, vücut kitle indeksi (VKİ), HOMA-IR indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Açlık plazma glukozu, hemoglobin A1C düzeyleri, lipid parametrelerinden total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri, c peptid, insülin düzeyi, böbrek fonksiyon testlerinden BUN, kreatinin değerleri kaydedildi. Diyabetik nefropati tayini spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ile diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati tanısı olup olmadığı önceki muayene ekranlarına bakılarak değerlendirildi. MPS sonucuna göre kardiyak iskeminin var olup olmaması değerlendirildi. Hastaların MPS öncesi çekilen EKG'lerine ; EKG cihazı (schiller AT-102) çıktılarından ulaşıldı. EKG kayıtları 25mm/sn hız ve 10 mm/mV genlikte alınmıştı. EKO vivid S60N cihazı ile değerlendirildi. Hastaların MPS çekimi öncesi boy ve kilo ölçümü yapılarak VKİ hesaplandı. 10 dakika istirahat sonrası sol kol sistolik ve diyastolik kan basınçları manuel olarak ölçüldü. Hemen sonrasında huntleigh Dopplex ATP Toe Presseure Kit adlı cihaz ile herhangi ayak baş parmak sistolik tansiyonu ölçülerek sol kol sistolik tansiyonuna oranlandı ve TBI hesaplandı.



8.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1-Miyokard perfüzyon sintigrafisi çekilmiş DM tanılı ve DM tanısı almayan hastalar

2-Onam alınan hastalar

8.2 .HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ

1-<35 ve >85 yaş hastalar

2- Koroner arter hastalığı olanlar

3-Tipik angina pectoris semptomu olan hastalar

4-İstirahat halindeki anormal elektrokardiyogram (patolojik Q dalgası, sol dal bloğu)

5-Serebrovasküler hastalığı olanlar

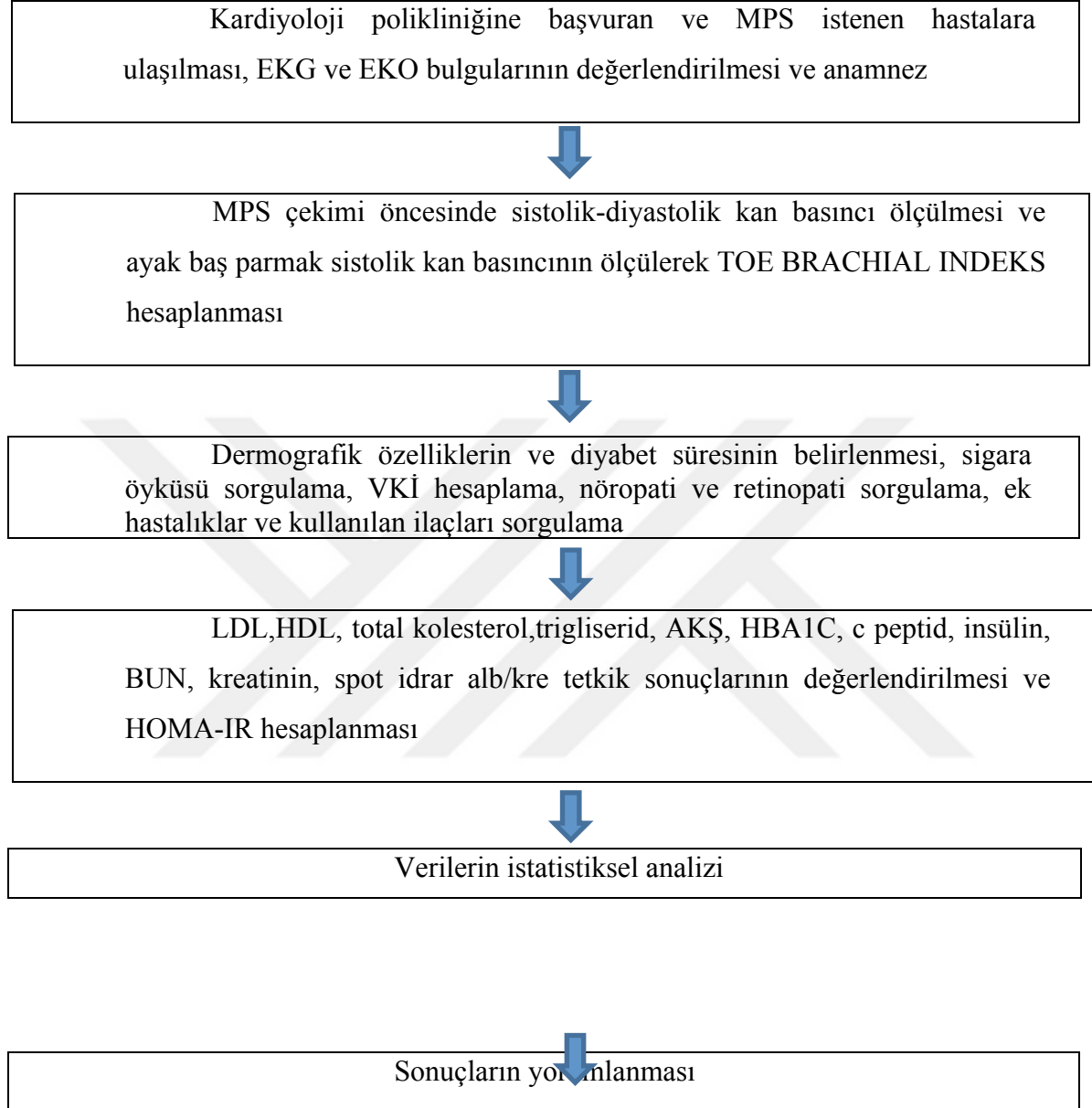
6- Periferik arter hastalığı olanlar

7-Yaşamı tehdit eden ciddi hastalığı olanlar

8- Gebe olan hastalar

9-Kronik böbrek hastalığı olan hastalar

8.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ



Çalışmamız İstanbul Dr Lütfi Kırdar şehir hastanesi klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı (Karar no: 2021/514/199/3, tarih:14.04.2021).

8.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences, version 21) istatistik programı kullanıldı. Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için minimum, maksimum, ortalama, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda niteliksel verilerde Ki-kare testi, Kesin Ki-kare testi (Fisher Exact), ortalamaların karşılaştırılmasında Student t, One-way Anova, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon ve Lojistik Regresyon analizi ile test edildi. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

9.BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 60,08±9,28, VKİ ortalaması ise 30,84±4,91 kg/m² olarak hesaplandı. Diyabet tanısı olanların hastalık tanı süresi 4,55±6,04 yılı.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve fizik muayene bulgularının istatistiksel değerlendirmesi

	Min.	Maks	Ort.	St. Sapma
Yaş	35	82	60,08	9,28
VKİ(kg/m ²)	19,00	43,96	30,84	4,91
Diyabet süresi(yıl)	0	20	4,55	6,04
Sistolik KB(mmHg)	100	205	141,19	22,84
Diastolik KB(mmHg)	58	120	83,06	13,10

Çalışmaya dahil edilenlerin %35'si erkek, %31,3'i ise sigara içmekteydi. Katılımcıların %68,8'inde HT, %57,5'sinde DM tanısı vardı.

Tablo 2. Hastaların sosyodemografik özellikleri

		N	%
Cinsiyet	Erkek	28	35%
	Kadın	52	65%
Sigara	Yok	55	68,8%
	Var	25	31,3%
Diyabetes Mellitus	Yok	34	42,5%
	Var	46	57,5%
Hipertansiyon	Yok	25	31,3%
	Var	55	68,8%

Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların laboratuvar bulgularının istatistiksel değerlendirmesi

	Min.	Maks.	Ort.	St. Sapma
AKŞ(mg/dl)	22	380	116,28	56,75
İnsülin(uU/ml)	1,1	49,5	11,29	8,35
HOMA-IR	,20	10,40	2,84	2,08
HbA1c	5,0	13,7	6,83	1,74
T. Kolesterol(mg/dl)	104,0	362,0	200,31	47,62
LDL(mg/dl)	42,0	234,0	114,91	36,51
HDL(mg/dl)	27,0	85,0	50,06	13,23
Trigliserid(mg/dl)	51,0	520,0	176,59	108,75
C- peptid(ng/ml)	1,06	7,89	3,07	1,19
Albumin/Kreatinin (mg/gr)	1,3	506,0	35,09	69,98

Hastaların %48,8'u Ace-i/Arb, %27,5'i Statin kullanmaktaydı. Beta Bloker ve Antiagregan kullanım oranı ise %15 ile %17,5'ti.

Tablo 4. Hastaların ilaç kullanım durumları

		N	%
Antiagregan	Yok	66	82,5%
	Var	14	17,5%
Statin	Yok	58	72,5%
	Var	22	27,5%
SGLT-2	Yok	69	86,3%
	Var	11	13,8%
Ace-i/Arb	Yok	41	51,2%
	Var	39	48,8%
Beta bloker	Yok	68	85%
	Var	12	15%

Hastalarda sigara içmeyenlerde DM tanı oranı istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 5. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

		Diyabetes Mellitus				
		Yok		Var		p
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	16	63,64%	12	36,36%	0,052
	Kadın	18	38,18%	34	61,82%	
Sigara	Yok	18	40,32%	37	59,68%	0,009
	Var	16	65,38%	9	34,62%	
Hipertansiyon	Yok	12	53,57%	13	46,43%	0,502
	Var	22	45,00%	33	55,00%	

Çalışmada DM tanılı hastalarda VKİ ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark gösterilmiştir ($p<0,05$). Normal popülasyon ve DM tanılı hastalar arasında TBI açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6. Hastaların sosyodemografik ve fizik muayene bulguları ile diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

	Diyabetes Mellitus				
	Yok (n:34)		Var (n:46)		p
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	
Yaş	60,06	7,93	60,09	10,25	0,989
VKİ(kg/m2)	29,15	4,46	32,09	4,91	0,007
Sistolik KB(mmHg)	136,12	21,20	144,93	23,51	0,088
Diyastolik KB(mmHg)	81,38	12,19	84,30	13,73	0,327
TOE Brachial İndeks	,98	,19	,92	,18	0,138

Çalışmada MPS’de iskemi bulgusu ile DM tanı durumu karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo7. Hastaların MPS’de iskemi bulgusu ile diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

		Diyabetes Mellitus				
		Yok		Var		p
		N	%	N	%	
MPS'de iskemi bulgusu	Yok	34	53,97%	29	46,03%	0,00
	Var	0	0,00%	17	100,00%	

Çalışmada DM tanısı olan hastaların Akş, HOMA-IR, HbA1c değerlerinin ortalamaları istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulguları ile Diyabet tanı durumlarının karşılaştırılması

	Diyabetes Mellitus				
	Yok (n:34)		Var (n:46)		
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	p
AKŞ(mg/dl)	85,59	7,78	138,96	66,12	0,000
İnsülin(uU/ml)	10,11	9,24	12,19	7,59	0,227
HOMA-IR	2,11	1,84	3,63	2,07	0,003
HbA1c(%)	5,67	,26	7,70	1,88	0,000
T. Kolesterol(mg/dl)	208,68	54,65	194,13	41,22	0,178
LDL(mg/dl)	123,38	40,36	108,65	32,43	0,074
HDL(mg/dl)	52,94	14,11	47,93	12,26	0,094
Trigliserid(mg/dl)	161,88	101,41	187,46	113,74	0,301
C- peptid(ng/ml)	3,12	1,50	3,04	,91	0,773
Albumin/Kreatinin (mg/gr)	24,28	35,62	42,85	86,26	0,247

Diyabet tanısı olan hastalarda MPS de iskemi bulgusu anlamlı olarak yüksekti. ($p<0,05$). Hastaların sosyodemografik özellikleri ve MPS’de iskemi bulguları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile MPS’de iskemi durumlarının karşılaştırılması

		MPS'de iskemi bulgusu				
		Yok		Var		p
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	23	82,14%	5	17,86%	0,586
	Kadın	40	76,92%	12	23,08%	
Sigara	Yok	42	76,36%	13	23,64%	0,439
	Var	21	84%	4	16%	
Hipertansiyon	Yok	19	76%	6	24%	0,685
	Var	44	80%	11	20%	
Diyabet	Yok	34	100,00%	0	0,00%	0,000
	Var	29	63,04	17	36,96%	

Çalışmada sosyodemografik özellikler ve fizik muayene bulguları incelendiğinde MPS’de iskemi bulguları ile diyabet süresi arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 10. Hastaların sosyodemografik ve fizik muayene bulguları ile MPS’de iskemi durumlarının karşılaştırılması

MPS’de iskemi bulgusu					
		Yok (n:63)		Var(n:17)	
		Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma
Yaş (yıl)		60,40	9,27	58,88	9,49
VKİ (kg/m ²)		30,57	4,87	31,87	5,11
Diyabet süresi(yıl)		3,63	5,68	7,94	6,08
Sistolik KB(mmHg)		141,24	22,11	141,00	26,15
Diyastolik KB(mmHg)		83,10	13,14	82,94	13,35
TOE Brachial İndeks		,96	,20	,89	,15

Çalışmaya dahil edilenlerden MPS’de iskemi bulgusu olanların AKŞ ortalaması $144,35 \pm 46,25$ mg/dl iken iskemi bulgusu olmayanların $108,70 \pm 57,25$ mg/dl olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilenlerden MPS’de iskemi bulgusu olanların HbA1C ortalaması $7,78 \pm 1,81$ iken iskemi bulgusu olmayanların $6,57 \pm 1,64$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$).

Tablo 11. Hastaların laboratuvar bulguları ile MPS’de iskemi bulgu durumunun karşılaştırılması

	MPS’de iskemi bulgusu				
	Yok (n:63)		Var(n:17)		p
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	
AKŞ (mg/dl)	108,70	57,25	144,35	46,25	0,021
İnsülin(uU/ml)	10,69	7,79	13,66	10,19	0,206
HOMA-IR	2,65	1,93	3,85	2,65	0,096
HbA1c(%)	6,57	1,64	7,78	1,81	0,010
T. Kolesterol(mg/dl)	204,60	48,57	184,41	41,41	0,122
LDL(mg/dl)	118,62	36,94	101,18	32,25	0,080
HDL(mg/dl)	50,75	14,08	47,53	9,34	0,377
Trigliserid(mg/dl)	176,00	112,40	178,76	97,15	0,927
C- peptid(ng/ml)	3,07	1,24	3,10	1,04	0,926
Albumin/Kreatinin (mg/gr)	32,34	49,59	45,14	119,85	0,507

DM tanısı olan hastaların sosyodemografik, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren değişkenlerle MPS’de iskemi bulgu durumları istatistiksel anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Diyabet tanılı hastaların özellikleri ile MPS’de iskemi bulgu durumunun korelasyon analizi

	r	p
VKİ(kg/m ²)	-0,036	0,814
Yaş(yıl)	-0,091	0,548
Diyabet süresi(yıl)	0,004	,981
Sistolik KB(mmHg)	-0,130	0,391
Diyastolik KB(mmHg)	-0,077	0,612
AKŞ(mg/dl)	0,063	0,677
İnsülin(uU/ml)	0,146	0,339
HOMA-IR	0,074	0,693
HbA1c(%)	0,034	0,822
T. Kolesterol(mg/dl)	-0,183	0,225
LDL(mg/dl)	-0,178	0,235
HDL(mg/dl)	-0,026	0,866
Trigliserid(mg/dl)	-0,059	0,696
C- peptid(ng/ml)	0,048	0,755
Albumin/Kreatinin(mg/gr)	0,021	0,892
TOE Brachial İndeks	-0,087	0,563

DM tanısı olan hastaların sosyodemografik, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren değişkenlerle MPS’de iskemi bulgu durumları arasındaki regresyon analizinde; istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 13. Diyabet tanılı Hastaların özellikleri ile MPS’de iskemi bulgu durumunun regresyon analizi

	B	P	Exp (B) (%95 CI)
Cinsiyet	0,270	,695	1,310 (0,341-5,031)
Sigara	-0,390	0,605	0,677 (0,154-2,968)
Yaş(yıl)	-0,018	0,539	0,982 (0,925-1,041)
VKİ(kg/m2)	-0,015	0,809	0,985 (0,870-1,0114)
Sistolik kan basıncı(mmHg)	-,012	0,384	0,988 (0,962-1,015)
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	-0,012	0,603	0,988 (0,944-1,034)
Hipertansiyon	0,539	0,420	1,714 (0,463-6,346)
AKŞ(mg/dl)	,002	0,670	1,002 (0,993-1,011)
İnsülin(uU/ml)	0,040	0,341	1,040 (0,959-1,128)
HOMA-IR	0,076	0,682	1,078 (0,751-1,548)
HbA1c(%)	0,038	0,817	1,039 (0,753-1,432)
T. kolesterol(mg/dl)	-0,010	0,225	0,990 (0,974-1,006)
LDL(mg/dl)	-0,012	0,236	0,988 (0,967-1,008)
HDL(mg/dl)	-0,004	0,862	0,996 (0,947-1,046)
Trigliserid(mg/dl)	-0,001	0,689	0,999 (0,993-1,004)
C-peptid(ng/ml)	0,114	0,748	1,121 (0,559-2,244)
Albumin/Kreatinin(mg/gr)	0,000	0,889	1,000 (0,994-1,007)
Nöropati	0,149	0,810	1,161 (0,345-3,900)
Retinopati	-0,028	0,972	0,972 (0,201-4,700)
ToeBrachial İndeks	-1,039	0,554	0,354 (0,011-11,045)

Hastalardan Sigara içenlerde ve Antiagregan kullanmayanlarda DM (+)/İskemi (-) olma sıklığı düşük iken, DM(-) /İskemi (-) daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 14. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla sosyodemografik özelliklerin ve ilaç kullanımının değerlendirilmesi

		DM ve iskemi durumu					
		DM (+)/İskemi (+)		DM (+)/İskemi (-)		DM (-)/İskemi (-)	
		N	%	N	%	N	%
Cinsiyet	Erkek	5	17,86%	7	25,00%	16	57,14%
	Kadın	12	23,08%	22	42,31%	18	34,62%
Sigara	Yok	13	23,64%	24	43,64%	18	32,73%
	Var	4	16,00%	5	20,00%	16	64,00%
Hipertansiyon	Yok	6	24,00%	7	28,00%	12	48,00%
	Var	11	20,00%	22	40,00%	22	40,00%
Antiagregan	Yok	14	21,21%	20	30,30%	32	48,48%
	Var	3	21,43%	9	64,29%	2	14,29%
Statin	Yok	10	17,24%	19	32,76%	29	50,00%
	Var	7	31,82%	10	45,45%	5	22,73%
Ace-i/Arb	Yok	10	24,39%	12	29,27%	19	46,34%
	Var	7	17,95%	17	43,59%	15	38,46%
Beta bloker	Yok	15	22,06%	22	32,35%	31	45,59%
	Var	2	16,67%	7	58,33%	3	25,00%

DM tanılı ve kardiyak iskemisi olan hastalarda SGLT-2 kullanımını istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 15. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla SGLT-2 kullanımının değerlendirilmesi

		DM ve iskemi durumu			
		DM (+)/İskemi (+)		DM (+)/İskemi (-)	
		N	%	N	%
SGLT-2	Yok	10	28,57%	25	71,43%
	Var	7	63,64%	4	36,36%

Hastaların DM ve iskemi durumlarına göre TBI ortalamaları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla Toe Brachial İndeks'in değerlendirilmesi

		DM ve iskemi durumu		
		Ort.	St. Sapma	p
TOE Brachial İndeks	DM (+)/İskemi (+)	0,90	0,16	0,288
	DM (+)/İskemi (-)	0,93	0,19	
	DM (-)/İskemi (-)	0,98	0,20	

DM (+)/İskemi (-) olanların VKİ ortalaması $32,23\pm4,87$ iken, DM (-)/İskemi (-) olanların $29,16\pm4,47$ olarak hesaplandı.(tablo 17) Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 17. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla yaş, VKİ ve kan basıncı değerlendirilmesi

	DM ve iskemi durumu						p
	DM (+)/İskemi (+)		DM (+)/İskemi (-)		DM (-)/İskemi (-)		
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	
Yaş(yıl)	58,88	9,49	60,79	10,77	60,06	7,94	0,801
VKİ(kg/m2)	31,87	5,11	32,23	4,87	29,16	4,47	0,027
Sistolik KB(mmHg)	141,00	26,15	147,24	21,97	136,12	21,21	0,157
Diastolik KB(mmHg)	82,94	13,35	85,10	14,12	81,38	12,20	0,537

Hastaların DM ve iskemi durumları ile laboratuvar ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo18. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla laboratuvar ortalamalarının değerlendirilmesi-1

	DM ve iskemi durumu						p
	DM (+)/İskemi (+)		DM (+)/İskemi (-)		DM (-)/İskemi (-)		
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	Ort.	St.	
	Sapma						
T. Kolesterol(mg/dl)	184,41	41,41	199,83	40,74	208,68	54,65	0,231
LDL(mg/dl)	101,18	32,25	113,03	32,28	123,38	40,37	0,130
HDL(mg/dl)	47,53	9,34	48,17	13,84	52,94	14,12	0,313
Trigliserid(mg/dl)	178,76	97,15	192,55	123,80	161,88	101,42	0,478
Albumin/Kreatinin (mg/gr)	45,15	119,85	41,51	61,19	24,28	35,63	0,126

Tablo 19. Hastaların DM ve iskemi durumlarıyla laboratuvar ortalamalarının değerlendirilmesi-2

	DM ve iskemi durumu				p
	DM (+)/İskemi (+)		DM (+)/İskemi (-)		
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	
AKŞ(mg/dl)	144,35	46,25	135,79	76,00	0,671
İnsülin(Uu/ml)	13,66	10,20	11,37	5,74	0,110
HOMA-IR	3,85	2,65	3,53	1,79	0,972
HbA1c(%)	7,78	1,82	7,65	1,95	0,784
C- peptid (ng/ml)	3,10	1,04	3,01	,86	0,884

Hastalarda TBI ile ilaç kullanımı arasında ilişki görülmedi.

Tablo 20. TBI ile ilaç kullanımının değerlendirilmesi

		TBI				p
		<0,7		≥0,7		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	0	0,00%	12	100,00%	0,119
	Kadın	6	17,65%	28	82,35%	
Sigara	Yok	6	16,22%	31	83,78%	0,195
	Var	0	0,00%	9	100,00%	
Antiagregan	Yok	4	11,76%	30	88,24%	0,665
	Var	2	16,67%	10	83,33%	
Statin	Yok	4	13,79%	25	86,21%	0,844
	Var	2	11,76%	15	88,24%	
SGLT-2	Yok	5	14,29%	30	85,71%	0,199
	Var	1	9,09%	10	90,91%	
Ace-i/Arb	Yok	2	9,09%	20	90,91%	0,446
	Var	4	16,67%	20	83,33%	
Beta bloker	Yok	4	10,81%	33	89,19%	0,362
	Var	2	22,22%	7	77,78%	
Hipertansiyon	Yok	1	7,69%	12	92,31%	0,499
	Var	5	15,15%	28	84,85%	

Hastaların TBI durumları ile yaş, DM süresi, VKİ ve kan basıncı ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 21. Hastaların TBI durumları ile yaş, DM süresi, VKİ ve kan basıncı ortalamalarının değerlendirilmesi

	TBI				
	<0,7		≥0,7		p
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	
Yaş(yıl)	58,33	9,46	60,35	10,45	0,658
Diyabet süresi(yıl)	9,17	7,31	7,73	5,87	0,589
VKİ(kg/m2)	32,43	4,49	32,05	5,02	0,864
Sistolik KB(mmhg)	147,50	11,62	144,55	24,89	0,778
Diastolik KB(mmhg)	79,67	12,91	85,00	13,87	0,381

Hastalardan TBI≥0,7 olanların HbA1c ortalaması yüksek, T. Kolesterol ortalaması düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 22. TBI ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	TBI				p
	<0,7		≥0,7		
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	
AKŞ(mg/dl)	125,17	43,39	141,03	69,07	0,590
İnsülin(mg/dl)	15,07	13,56	11,74	6,41	0,324
HOMA-IR	2,25	,67	3,84	2,13	0,149
HbA1c(%)	6,16	,38	7,89	1,91	0,015
T. Kolesterol(mg/dl)	232,83	52,44	188,33	36,64	0,012
LDL(mg/dl)	128,33	43,33	105,70	30,07	0,424
HDL(mg/dl)	46,83	7,78	48,10	12,86	0,961
Trigliserid(mg/dl)	284,83	173,64	172,85	96,88	0,125
C- peptid(ng/ml)	2,79	,41	3,07	,96	0,512
Albumin/Kreatinin (mg/gr)	32,38	43,43	44,43	91,23	0,708

10.TARTIŞMA

İskemik kalp hastalığı KVKH'nın büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu durumun temelinde yatan ateroskleroz patofizyolojisinin iyi anlaşılması, ateroskleroza karşı önlem alınması, oluşan patolojinin erken tespiti, buna karşı primer ve sekonder tedavi hedeflerinin belirlenmesi öncelikli amaçlardandır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ateroskleroz patofizyolojisinde rol alan bazı sebepler belirlenmiş olup üzerinde yapılan birçok çalışma devam etmekte ve bu çalışmalarda bazı biyokimyasal, çevresel ve genetik faktörler de ön plana çıkmaktadır. Ateroskleroz patofizyolojisinde kanıtlanmış etkenler ile bazı risk skorları oluşturulmuş, bu etkenlere karşı tedavi yöntemleri ve önleyici faktörler belirlenmiş, erken tanı koyma ve erken tedavi ile mevcut patolojinin önüne geçilmeye çalışılmıştır.

Biz de bu çalışmamızda KAH'a erken tanı koymayı amaçladık ve çalışmamızın büyük bir bölümüne yüksek riskli grupta yer alması nedeniyle DM tanılı hastaları aldık. TBI ve ABI'nın önce ki birçok çalışmada PAH tanısı için önemli bir gösterge olduğunu gördük. Biz de alt ekstremitte dolaşım bozukluğu saptadığımız hastalarda koroner arter aterosklerozuna erken tanı koyabilmeyi hedefledik. Hoyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma TBI'nın klinik kullanımını destekleyen kanıtlara genel bir bakış sunmaktadır. TBI kullanımını bildiren çalışmaların tespit edildiği literatür gözden geçirilmiş. Normal bir popülasyonda yürütülen sekiz çalışma belirlenmiş ve Arteriyelstenozu dışlamak için 0.71'lik bir referans değeri, ağırlıklı olarak normalin en düşük sınırı olarak tahmin edilmiştir. Yedi çalışmada, TBI ile anjiyografi arasındaki korelasyonlar gösterilmiş. TBI, damar darlığının saptanması için %90 ila %100'lük bir duyarlılığa ve %65 ila %100'lük bir özgüllüğe sahip olduğu görülmüş. Buderleme sonucunda Hoyer ve arkadaşları PAH'ı belirlemede sınır olarak TBI <0,70 önermektedir (84).

Toplamlar arası fikir birliği kılavuzlarına göre PAH, ABI veya TBI elde edilerek noninvaziv olarak teşhis edilebilir. TransAtlantik Toplamlar Arası Konsensüs (TASC II) ve ACCF/AHA 2005 yönergeleri PAH'ı teşhis için referans değeri TBI <0.7 tanımladı (114-117).

Sınırlı sayıda çalışma, vasküler hastalığı olmayan popülasyonlarda normal TBI aralığını incelemiş ve 0.49 ile 0.74 arasında değişen normal TBI alt sınırlarını göstermiştir(118-120).

Carter ve arkadaşları tarafından 1971 yılında yapılan çalışmada,TBI referans değerlerinin belirlenmesinde normal bir popülasyondan alınan sonuçlar ile bilinen PAH'si olan 135 hastanın sonucu değerlendirildi. TBI <0,64'ün anormal olduğu sonucuna vardılar. (110) Bu çalışma, TBI limitleri ile ilgili en sık alıntılanan çalışmalardan biri olmaya devam etmektedir.

2005 yılı çalışmasında, Williams ve arkadaşları diyabetli 88 hasta ve diyabetsiz 41 kontrol popülasyonu kaydetti. Her iki hasta grubu için PAH'yi saptamak için yüksek hassasiyet ve özgüllük ile TBI <0,75'in optimal bir sınır değeri olduğu sonucuna vardılar (111).

Weinberg ve arkadaşları ABI>1.40 olan 92 hastanın 116 ekstremitesine kontrast anjiyografi uygulandı; bunların %67'si diyabet hastasıydı ve %19'u hemodiyaliz gerektiriyordu. Anjiyografi ile doğrulanmış PAH'lı hastaların %92'sinde TBI <0,7 bulundu (112).

Suominen ve arkadaşları damar merkezine sevk edilen ve anjiyografi uygulanan PAH şüphesi olan 1762 hastayı inceledi. TBI<0.6 eşik değeri, müdahale gerektiren uzuvda damar stenozu saptamak için %100'lük bir duyarlılık ve %100'lük bir özgüllük göstermiştir (113).

Başka bir çalışmada TBI'nın DM tanılı hasta grubunda PAH'ı saptamaya yönelik duyarlılığı %73.73 ve özgüllüğü %72.41 di. TBI'nın kontrol grubunda PAH'ı saptama duyarlılığı ise %67,26 ve özgüllüğü %71.43'dü. Bu çalışmada, TBI'nın PAH'den şüphelenilen karma bir popülasyonda (diyabetli ve diyabetsiz) PAH'ı saptamak için adil bir test olduğunu bulunmuştur. Dikkat çekici bir şekilde, diyabet varlığının PAH'ın tanısallı doğruluğunu etkilemediği görülmüştür. Buna karşılık, önceki çalışmalar, diyabetli gruplarda diyabeti olmayan gruplarla karşılaştırıldığında, çoklu invaziv olmayan test yöntemlerinin tanısallı doğruluğu azaltacağını göstermiştir (127).

Diyabetin varlığı arterioskleroz gelişimi için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür ve medya kalsifikasyonunun yüksek prevalansı nedeniyle ABI bu

popülasyonda TBI'dan daha az güvenilir olarak kabul edilir (124-125). Sahli ve arkadaşları PAH için diyabetik bir popülasyonu taradı ve dahil edilen uzuvların %9'unun izole düşük TBI'ye sahip olduğunu gösterdi. Kendi normal popülasyon verilerine dayanarak teşhis limitlerini TBI <0,74 ve ABI <0,90 olarak uygulamışlardır(126).

Biz de tüm bu çalışmalar neticesinde TBI eşik değerini 0.7 olarak belirledik fakat mevcut kesme değeri ile diyabetik hasta grubu ile diyabetik olmayan hasta grubu arasında anlamlı fark bulmadık. Mary Romanos ve arkadaşlarının TBI ile yaptığı çalışmada diyabet tanısı olan ve olmayan hasta gruplarında TBI için anlamlı bir fark görülmedi. Bizim çalışmamızda bu sonucu destekler nitelikteydi.

S.lin ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada Tip 2 diyabetteki artış, kısmen obezitedeki artıştan etkilenmektedir(121). C L Hart ve arkadaşlarının 2007 de yaptığı çalışmada aşırı kilo ve obezite, diyabetes mellitusun büyük bir bölümünü oluşturmaktadır (122). Aşırı kilo prevalansındaki son artışlarla birlikte, DM ile ilgili hastalık yükünün belirgin şekilde artması muhtemeldir. Obezitenin birincil önlenmesi, popülasyonlarda DM insidansını azaltmak için önemli bir strateji olacaktır. Yine birçok çalışmada obezitenin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı ve diyabet ile birlikte önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu kanıtlanmıştır. Obeziteinsülin direnci ve bozulmuş açlık glukozunun önde gelen sebebidir. Tip2 DM ve bozulmuş açlık glukozu metabolik sendromun kriterlerindendir. Metabolik sendromun asıl önemi diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini artırmasından gelmektedir ve son yıllarda metabolik sendromun tanı kriterleriyle ilgili yeni sınırların getirilmesinin altında da diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini öngörme gücünün artırılması yatmaktadır(123). Sonuç olarak obezite ve tip2 DM birlikteliği sık görülmektedir ve ateroskleroz patofizyolojisinde yüksek risk faktörüdür. Çalışmamızda da tip2 DM tanılı hastaların VKİ'si anlamlı şekilde yüksekti.

Amerika Birleşik Devletleri'nden Ulusal Kolesterol Eğitim Programı raporu ve Avrupa'dan gelen kılavuzlar, tip 2 diyabetin KKH'ye eşdeğer olduğunu kabul etmekte ve böylece onu en yüksek risk kategorisine yükseltmektedir (156). Framingham Kalp Çalışması'nda diyabet varlığı, erkeklerde yaşa göre düzeltilmiş kardiyovasküler hastalık riskini iki katına, kadınlarda ise üçe katına çıkardı.

İlerleyen yaş, hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi ve sol ventrikül hipertrofisi için düzeltme yapıldığında bile diyabet majör bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kaldı (157).

Çalışmamızda da DM tanılı hastalarda MPS de iskemi bulgusu anlamlı olarak birliktelik göstermiştir ve diyabet tanı süresi ile MPS de iskemi bulgusu arasında anlamlı ilişki görülmüştür.

Şimdiye kadar, sadece birkaç çalışma, patolojik bir TBI ve normal bir ABI'ye sahip olmanın KVH ve mortalite üzerindeki prognostik etkisini tanımladı. Criqui ve arkadaşları dislipidemi üzerine bir çalışmanın parçası olarak 624 kişiden oluşan coğrafi olarak tanımlanmış bir popülasyonda PAH taraması gerçekleştirdi. $ABI \leq 0.8$ ve bir TBI ≤ 0.7 olarak tanı limitleri ve nabızın yeniden ortaya çıkma süresine dayalı tanı kullanıldığında, popülasyonun %14'ü izole düşük ayak basınçları ile başvurdu. 90 kişiden oluşan bu küçük çalışma örneğinin 10 yıllık takibi, normal basınç indeksleri olanlara kıyasla izole TBI düşüklüğü olan hastalarda kardiyovasküler ölüm riskinin 2,6 kat arttığını ortaya koydu(129). Suominen ve arkadaşları TBI ile teşhis edilen PAH'ı, diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ile ilişkili buldu. $TBI < 0,10$ ve düşük nabız amplitüdü olan 309 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, genel ve KVH 5 yıllık ölüm hızı riskinde artış bildirilmiştir(130). Papanas ve arkadaşları TBI ile koroner anjiyografide doğrulanan koroner arter darlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi (131). Emilie H Zobel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük TBI, tip 2 diyabetteki geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış KVH risk ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkiliydi ve TBI'nın, tip 2 diyabetli ve yerleşik iskemik kalp hastalığı olan hastalarda KVH tekrarlamasının öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.(135).

Eduardo Papa ve arkadaşları, Belgeleşmiş KAH olan yaşlı hastalarda düşük ABI'nin (< 0.9) KAH'ın şiddeti ve kapsamı ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Ek olarak, hastaların takiplerinde, düşük bir indeks, majör kardiyovasküler olayların oluşumundaki artışla koreleydi(137).

Liqliangzieng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABI ile mortalite arasında ters bir ilişki vardı. Ayak bileği-kol indeksinin eklenmesi, geleneksel risk faktörlerinin 3 yıllık mortalite tahminini önemli ölçüde iyileştirdi. İskemik kalp

hastalığı olan hastalarda ABI'nin prognostik değerlendirmeye dahil edilmesini önerdiler(138).

Kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi tahmin etmek için Framingham Risk Skoru(FRS) ile birleştirilmiş ABI'yi içeren bir meta-analiz de; Düşük ABI ($< \text{veya} = 0.90$), 10 yıllık toplam mortalitenin yaklaşık iki katı ile ilişkilendirildi, kardiyovasküler mortalite ve majör koroner olay hızı, her bir FRS kategorisindeki genel oran ile karşılaştırıldığında ABI'nin FRS kullanılarak kardiyovasküler risk sınıflandırmasına dahil edilmesi, erkeklerin yaklaşık %19'unda ve kadınların %36'sında risk kategorisinin yeniden sınıflandırılması ve tedavi önerilerinin değiştirilmesi ile sonuçlanacaktır (136). Bu çalışmaların aksine çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastalardaki MPS de iskemi bulgusu ile TBI arasında anlamlı ilişki saptamadık ve TBI'nın KVH erken tanısı için öngörücü olmadığı sonucuna ulaştık.

Sahli ve arkadaşları TBI'nın açlık kan şekeri, sigara içme durumu, yaş ve diyabet süresi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdiler (126). Çalışmamızda diğer kardiyovasküler risk faktörleri (AKŞ, LDL düzeyi, HDL düzeyi, sigara öyküsü, VKİ, HT, HOMA-IR, diyabet süresi) ile TBI arasında anlamlı ilişki bulamadık. Hastaları DM ve iskemi durumlarına göre karşılaştırdığımızda yine TBI ile arasında ilişki saptamadık. Çalışmamızda HbA1c ve AKŞ yüksekliği ile MPS de iskemi bulgusu arasında anlamlı bir ilişki vardı. İskemi görülen hastaların HbA1c ve AKŞ değeri daha yüksekti. Dikkat çeken bulgu olarak iskemik kalp hastalığında yüksek risk faktörü ve tedavi hedeflerinde ön sıralarda yer alan LDL düzeyi ve HT ile MPS de sessiz iskemi arasında anlamlı ilişki saptayamamışken, diyabet tanısı, diyabet süresi, HbA1c ve AKŞ düzeyi ile sessiz iskemi arasında anlamlı derecede yüksek ilişki bulduk.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) rehberinde yer alan 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplama tablosuna göre çalışmamızda yer alan 46 DM tanılı hastanın 6'sı orta risk (LDL hedefi <100), 8 hasta yüksek risk (LDL hedefi <70), 32 hasta çok yüksek riskli (LDL hedefi <55) grupta yer alıyordu. Hastaların yalnızca 3'ü hedefteydi. Diyabet tanılı LDL değeri >100 olan 27 hastanın yalnızca 7 si statin kullanmaktaydı. Yine 46 DM tanılı hastanın 16'sı statin kullanmaktaydı. 16 statin kullanımı olan hastanın 9 unun LDL değeri 100 ün altındaydı. Yine rehberde skorlama tablosunda yer alan

kardiyovasküler risk faktörü parametrelerinden yaş, LDL düzeyi, HDL düzeyi, total kolesterol, HBA1C düzeyi, HT, cinsiyet, sigara öyküsü ve bazı skorlama sistemlerinde yer alan VKİ ile MPS de iskemi bulgusu arasında anlamlı ilişki saptayamadık.

Antiagregan kullanmayanlarda DM (+)/İskemi (-) olma sıklığı düşük iken, DM(-) /İskemi (-) daha yüksekti. Bunun sebebi diyabet tanılı hastalarda antiagregan kullanımının fazla olmasıydı. Çalışmamızda, kanıtlanmış ateroskleroz tanısı olmayan DM tanılı hastalarda antiagregan kullanımının fazla olmasının sebebi antiagregan ilaçların primer koruma amaçlı reçete edilmesi idi. DM'li kişilerde ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) çalışmasının sonuçları, birincil korunma için aspirinin kardiyovasküler yararını belgeledi, ancak gözlenen KVH yararından daha ağır basabilecek kanama riskinin artışı görüldü. Bu nedenle, mevcut kılavuzlar, hipertansiyon ve dislipidemi gibi en az ek bir KVH risk faktörü olan DM'li kişilerde, 70 yaşın altında ve artmış kanama riski belirtisi olmaksızın birincil korunma için aspirinin kullanılmasını önermektedir. Mevcut klavuzlara göre birincil korunma için aspirin kullanma kararı, risk-fayda dengesine göre bireysel olarak verilebilir(158).

DM tanılı hastalarda SGLT-2 kullananlarda iskemi (+) olma sıklığı daha yüksekti. Bunun sebebi Tip2 DM tanılı ve kardiyak iskemisi olan hastalara anlamlı oranda daha fazla SGLT-2 reçete edilmesidir. Chenguangli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Empagliflozin ile glisemik kontrol, diyabetik farelerde miyokardiyal oksidatif stres hasarını ve kardiyak fibrozu önemli ölçüde iyileştirdi. Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar empagliflozinin diyabetik kardiyomiyopatinin önlenmesi ve tedavisi için umut verici bir ajan olduğunu göstermektedir(132). Christoph Wanner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Empagliflozin, tip 2 DM'li yerleşik kardiyovasküler hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olan hassas hastalarda klinik sonuçları iyileştirdi ve mortaliteyi azalttı (133). Empa-reg outcome çalışmasında Empagliflozin, Tip2DM ve aterosklerotik KVH'ı olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların toplam yükünü ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışları azaltmıştır (134).

11.KISITLILIKLAR VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Çalışmamızda yalnızca MPS çekilen hastaları değerlendirdiğimiz için sağlıklı kontrol grubu oluşturamadık. Hastaların %84 ünün en az bir komorbid hastalığı vardı. TBI 0.7'nin altında olan yalnızca 4 hasta vardı ve geniş bir popülasyon elde edemedik. Bunlar çalışmamızın kısıtlılıklarıydı. TBI ile KVVH arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir fakat erken kardiyak iskemiye değerlendirebilmek için literatürde yapılan ilk çalışmaydı ve bu da çalışmamızın güçlü yönüydü.

12.SONUÇ

Çalışmamızda TBI 'nın tip 2 DM tanılı hastalarda koroner arter hastalığının erken tespiti için uygun bir parametre olmadığını saptadık. Daha geniş bir popülasyonda, semptomatik hastaların da alınacağı prospektif bir çalışma ile daha net bir yorum yapılabilecektir.

13.KAYNAKLAR

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M., et.al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016
2. Tekbaş ÖF. Kalp Damar Hastalıkları ve Çevresel Faktörler. TAF Preventive Medicine Bulletin 2008; 7(5): 435–444.
3. Abbas A, Fausto N, Mitchell R, Kumar V. Robbins Temel Patoloji,(Çev. Ed: Tuzlalı, S. , Güllüoğlu M. , Çevikbaş, U.). Nobel Tıp Kitapevleri. 2013
4. Onat A, Senocak MS, Surdum-Avci G, Ornek E. Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. Int.J.Cardiol. 1993;39(1):23-31
5. World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014, WHO
6. Emanuel EJ, Emanuel LL. The promise of a good death. Lancet 1998; 351(suppl II):21-29,
7. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update, A Report From the American Heart Association Dariush Mozaffarian, Emelia J. Benjamin
8. 2013 Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması Sonuçlarından, Halk Sağlığı Açısından Çözüm Önerileri Prof. Dr. ÖZVARİŞ Ş.
9. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
10. Overview of established risk factors for cardiovascular disease Author: Peter WF Wilson, MD Section Editors: Joann G Elmore, MD, MPH Christopher P Cannon, MD Deputy Editors: Jane Givens, MD, MSCENisha Parikh, MD, MPH
11. Medline ® Abstract for Reference 31 of 'Pathogenesis of atherosclerosis' Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama K J Am Coll Cardiol. 2009;53(4):323.
12. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P Circulation. 1996;93(9):1647.
13. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP Circulation. 2004;109(23 Suppl 1):III20.

14. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. Hansson GK *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685.
15. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129.
16. Atherosclerosis: current pathogenesis and the therapeutic options. Weber C, Noels H *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. Epub 2011 Nov 07.
17. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ *Circulation*. 1995;91(9):2488.
18. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. Steinberg D, Witztum JL *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Dec;30(12):2311-6.
19. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, Langenbrink K, Page S, Neumeier D, Schömig A, Brand K *Circulation*. 1998;98(12):1164.
20. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JY, Cooke JP *Circulation*. 1997;96(3):934.
21. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, Ikeda U, Kasahara T, Takahashi YI, Furukawa Y, Kano S, Shimada K *Circulation*. 1996;93(6):1185.
22. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, Tripathi J, Mishra N, Hua M, Wang XP, Loussararian A, Clinton S, Libby P, Lusis A J *Clin Invest*. 1998;101(12):2702.
23. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK *Circulation*. 2000;102(14):1697.
24. Interleukin-3 stimulates migration and proliferation of vascular smooth muscle cells: a potential role in atherogenesis. Brizzi MF, Formato L, Dentelli P, Rosso A, Pavan M, Garbarino G, Pegoraro M, Camussi G, Pegoraro L *Circulation*. 2001;103(4):549.
25. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. Li H, Freeman MW, Libby P *J Clin Invest*. 1995;95(1):122.
26. Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the AMP pathway. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL *Circulation*. 2000;102(21):2636.
27. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary arteries produce and store TNF- α . Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT *Circulation*. 1996;94(11):2787.
28. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH *N Engl J Med*. 1997;336(14):973.

29. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N *N Engl J Med*. 2000;342(12):836
30. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. Young JL, Libby P, Schönbeck U *Thromb Haemost*. 2002;88(4):554.
31. Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, Asano M, Moriwaki H, Seishima M *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):656. Epub 2003 Feb 27.
32. Chronic treatment with interleukin-1 β induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaïke R, Sakata M, Takayanagi T, Egashira K, Takeshita A *J Clin Invest*. 1996;97(3):769.
33. Inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nuñez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E *Nature*. 2010;464(7293):1357.
34. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. Elhage R, Maret A, Pieraggi MT, Thiers JC, Arnal JF, Bayard F *Circulation*. 1998;97(3):242.
35. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, Matsuki T, Miyazaki K, Kusuhara M, Iwakura Y, Ohsuzu F *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):1068. Epub 2004 Apr 1.
36. Pathogenesis of atherosclerosis. Falk E *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C7.
37. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK *Circulation*. 1994;89(1):36.
38. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F *Circulation*. 2000;101(11):1249.
39. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, Cohen PA, Frazier WA, Hoff HF, Hazen SL *J Clin Invest*. 2000;105(8):1095.
40. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL *J Clin Invest*. 2001;108(6):785.

41. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. Tabas I *J Clin Invest*. 2002;110(7):905.
42. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *Circulation*. 2002;106(25):3143.
43. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255. Epub 2011 Nov 15.
44. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS, dal-OUTCOMES Investigators *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089. Epub 2012 Nov 5.
45. Atherogenic lipid and lipoprotein trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages under ongoing endoplasmic reticulum stress. Seimon TA, Nadolski MJ, Liao X, Magallon J, Nguyen M, Feric NT, Koschinsky ML, Harkewicz R, Witztum JL, Tsimikas S, Golenbock D, Moore KJ, Tabas I *Cell Metab*. 2010;12(5):467.
46. Apolipoprotein(a), through its strong lysine-binding site in KIV(10'), mediates increased endothelial cell contraction and permeability via a Rho/Rho kinase/MYPT1-dependent pathway. Cho T, Jung Y, Koschinsky ML *J Biol Chem*. 2008 Nov;283(45):30503-12. Epub 2008 Sep 5.
47. Apolipoprotein(a) stimulates nuclear translocation of β -catenin: a novel pathogenic mechanism for lipoprotein(a). Cho T, Romagnuolo R, Scipione C, Boffa MB, Koschinsky ML *Mol Biol Cell*. 2013 Feb;24(3):210-21. Epub 2012 Dec 14.
48. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, Eaton DL, Lawn RM *J Clin Invest*. 1991;87(3):767.
49. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE Jr *Am J Public Health Nations Health*. 1951 Mar;41(3):279-81.
50. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators *Lancet*. 2004;364(9438):937.
51. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. Ambrose JA, Barua RS *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731.
52. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. Mayhan WG, Sharpe GM *J Appl Physiol* (1985). 1996;81(5):1996.

53. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. Mayhan WG, Patel KP *Am J Physiol.* 1997;272(5 Pt 2):H2337.
54. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract--role of free radicals and attenuation by captopril. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, Ohgushi M, Matsumura T, Doi H, Ogata N, Oka H, Yasue H *Atherosclerosis.* 1997;131(2):195.
55. Life time smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Oct;17(10):2167-76.
56. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM *Am J Cardiol.* 2002;89(9):1117.
57. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC *Heart.* 1997 Sep;78(3):273-7.
58. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF *Clin Sci (Lond).* 1995;88(4):485.
59. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T *Circulation.* 1996;94(12):3109.
60. Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. Sawada M, Kishi Y, Numano F, Isobe M *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;40(4):571.
61. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: in sights from the Framingham Study. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ *Am Heart J.* 1987;113(4):1006.
62. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(11):3321.
63. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H *Circulation.* 1996;93(7):1346.
64. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA *J Clin Invest.* 2000;105(11):1605.
65. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD *Circulation.* 1998;98(8):800.
66. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM *Circulation.* 2000;101(13):1586.
67. Enhanced endothelium-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. Mathew V, Cannan CR, Miller VM, Barber DA, Hasdai D, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Lerman A *Circulation.* 1997;96(6):1930.

68. Coexpression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis. Ihling C, Szombathy T, Bohrmann B, Brockhaus M, Schaefer HE, Loeffler BM *Circulation*. 2001;104(8):864.
69. Endothelin-converting enzyme expression in the rat vascular injury model and human coronary atherosclerosis. Minamino T, Kurihara H, Takahashi M, Shimada K, Maemura K, Oda H, Ishikawa T, Uchiyama T, Tanzawa K, Yazaki Y *Circulation*. 1997;95(1):221.
70. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS *J Clin Invest*. 2001;107(10):1255.
71. Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice. Johnson RC, Chapman SM, Dong ZM, Ordovas JM, Mayadas TN, Herz J, Hynes RO, Schaefer EJ, Wagner DD *J Clin Invest*. 1997;99(5):1037.
72. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice. Dong ZM, Brown AA, Wagner DD *Circulation*. 2000;101(19):2290.
73. Inhibition of alpha 4 integrin and ICAM-1 markedly attenuates macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, Yeh ET *Circulation*. 1998;97(1):75.
74. Genetics of atherosclerosis. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:189-218.
75. The immuneresponse in atherosclerosis: a double-edged sword. Hansson GK, Libby P *Nat Rev Immunol*. 2006 Jul;6(7):508-19. Epub 2006 Jun 16.
76. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK, Herrington DM, Hong Y, Jaquish C, McDermott DA, O'Donnell CJ, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, American Heart Association Stroke Council, Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group *Circulation*. 2007 Jun;115(22):2878-901. Epub 2007 May 21.
77. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. Cameron J, HolloøL, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP *Hum Mol Genet*. 2006 May;15(9):1551-8. Epub 2006 Mar 28.
78. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C *Hum Mutat*. 2009;30(4):520.
79. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH *J Lipid Res*. 2009 Apr;50 Suppl:S172-7. Epub 2008 Nov 19.

80. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH *Nat Genet.* 2005 Feb;37(2):161-5. Epub 2005 January 16.

81. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH *Am J Hum Genet.* 2006 Sep;79(3):514-23. Epub 2006 Jul 18.

82. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH *N Engl J Med.* 2006 Mar;354(12):1264-72.

83. Tertov VV, Orekhov AN, Kacharava AG, Sobenin IA, Perova NV, Smirnov VN. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis. *Experimental and Molecular Pathology.* Haziran 1990;52:300-8

84. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease Christian Høyer, MD,a,b, Jes Sandermann, MD,c,d, and Lars J. Petersen, MD, DMSc,e,f, Viborg, Aalborg, and Aarhus, Denmark

85. Coronary Heart Disease Statistics 2010, British Heart Foundation: www.heartstats.org.

86. Health Status, OECD Database 2014. Available online: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT (accessed on 20 April 2015).

87. Aboyanlar V, Ricco JB, Bartelink M, LELBjörck M, Brodmann M, Cohnert T. ve diğerleri Avrupa Damar Cerrahisi Derneği (ESVS) ile işbirliği içinde, periferik arter hastalıklarının tanı ve tedavisine ilişkin 2017 ESC kılavuzları. *Avro. Kalp J.* 2018; 39 : 763-816

88. Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Pagoto S L ve diğerleri Periferik arter hastalığını teşhis etmek için ayak bileği-kol indeksinin duyarlılığı ve özgüllüğü: yapılandırılmış bir inceleme *Vask. Med.* 2010; 15 (Epub 2010/10/12. PubMed PMID: 20926495) : 361-369

89. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. ABI yüksekliği olan hastalarda PAH prevalansı ve risk faktörleri. *Avro. J. Vasc. Endovasc. cerrah.* 2008; 35 (Epub 2008/03/04. PubMed PMID: 18313338) : 709-714

90. Aboyanlar V, Ho E, Denenberg J O, Ho L A, Natarajan L, Criqui M H. Diyabetik ve diyabetik olmayan kişilerde yüksek ayak bileği sistolik basınçları ile periferik tıkalı arter hastalığı arasındaki ilişki. *J. Vasc. cerrah.* 2008; 48 : 1197-1203

91. Babaei M R, Malek M, Rüstemi F, Emma Z, Madani N H. Tip 2 diyabetli kişilerde non-invaziv vasküler değerlendirme: periferik arter hastalığının tespiti için pletismografik ve doppler kaynaklı ayak bileği brakial indeksi, ayak parmak brakial indeksi ve nabız hacmi dalga analizinin tanısal performansı. *Birinci Basamak Diyabet.*

92. Vriens B.D'AbatF.ÖzdemirBAFennerC.MaynardW.Buda J.ve diğerleriDiyabete bağlı ayak ülserasyonu olan kişilerde periferik arter hastalığı tanısında klinik muayene ve non-invaziv tarama testleri.*diyabet. Med.* 2018; 35 : 895-902

93. J Wound Care2021 Jan 2;30(1):65-73.doi: 10.12968/jowc.2021.30.1.65.Isolated lowtoe-brachial index is associated with increased mortality and morbidity: a retrospective cohort study ChrisAduseiManu¹, Hani Slim², Dean Huang³, ChristopherJasonWilkins³, Prashanth R Joseph Vas¹, HishamRashid², KirstyWinkley⁴, Michael Edmonds¹

94. Kataoka M, Warren R, Luben R, Camus J, Denton E, Sala E, et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular diseaseand risk factors when found at screening mammography? *AmericanJournal of Roentgenology.* 2006;187(1):73-80.

95. A.D. Lopez, C.D. Mathers, M. Ezzati, D.T. Jamison, C.J. Murray, Global andregionalburden of diseaseand risk factors, 2001: systematicanalysis of populationhealth data, *Lancet* 367 (2006) 1747–1757.

96. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et all.Effectiveness-basedguidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update:aguideline from the american heart association.*Circulation* 2011;123:1243

97-101. WHO GLOBAL HEALTH ESTİMATES

102. Coronary Heart Disease Statistics 2010, British Heart Foundation: www.heartstats.org.

103. Health Status, OECD Database 2014. Available online: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT (accessed on 20 April 2015).

104. Health Status, OECD Database 2014. Available online: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT (accessed on 20 April 2015).

105. Ross, R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115– 126. 106.Wildgruber, M.; Swirski, F.K.; Zernecke, A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. *Theranostics* 2013, 3, 865–884.

107. Enos, W.F.; Holmes, R.H.; Beyer, J. Coronarydiseaseamong United-States soldier skilled in action in korea. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1953, 152, 1090–1093.

108. Strong, J.P.; Malcom, G.T.; McMahan, C.A.; Tracy, R.E.; Newman, W.P., 3rd; Herderick, E.E.;Cornhill, J.F. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youthstudy. *JAMA* 1999, 281, 727–735

109. Murray, C.J.L.; Vos, T.; Lozano, R.; Naghavi, M.; Flaxman, A.D.; Michaud, C.; Ezzati, M.;Shibuya, K.; Salomon, J.A.; Abdalla, S.; et al. Disability-adjusted life years (dalys) for

291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012, 380, 2197–2223.

110. Carter SA Lezack JD Arteriyel hastalıkta alt ekstremitede dijital sistolik basınçlar.*dolaşım*. 1971; 43 : 905-914

111. Williams DT 'siHardingKG'siFiyatP. Diyabette alt ekstremitte arter hastalığı taramasında kullanılan yöntemlerin etkinliğinin değerlendirilmesi.*Diyabet bakımı*. 2005; 28 : 2206-2210

112. Weinberg I.GiriJ.CalfonM.A.HawkinsB.M.WeinbergM.D.Margey R.et al.Anatomic correlates of supra-normal anklebrachialindices.*CatheterCardiovascInterv*. 2012; ([Epubahead of

113. Suominen V.RantanenT.VenermoM.SaarinenJ.SaleniusJ.Prevalenceand risk factors of PAD among patients with elevate dABI.*Eur J VascEndovascSurg*. 2008; 35: 709-714

114. BrooksB.DeanR.PatelS.WuB.MolyneauxL.evet DKTBI ya da TBI değil: soru bu. Diyabetik hastalarda ayak bileği basıncını ölçmek ayak bileği basıncını ölçmekten daha mı iyidir? *DiyabetMed*. 2001; 18 : 528-532

115. Carter SA Alt ekstremitelerin arteriyel tıkalıcı hastalıklarında dolaylı sistolik basınçlar ve nabız dalgaları .*dolaşım*. 1968; 37 : 624-637

116. Carter SA TateRB Periferik arter hastalığı ve kritik ekstremitte iskemisinin ciddiyetinin değerlendirilmesinde sistolik basınçlara ek olarak ayak nabız dalgalarının değeri.

117. Ramsey DEMankeDAYazDS'si Ayak tansiyonu. Periferik arter hastalığını değerlendirmek için ayak bileği basıncı ölçümüne değerli bir yardımcı.*JKardiyovasküler Cerrahi (Torino)*. 1983; 24 : 43-48

118. Arveschoug AK Vammen B.Yoshinaka E.Sorensen D.Jodal L.Brochner-Mortensen J.Gerinim ölçer tekniğiyle ölçülen sağlıklı yaşlı ve orta yaşlı bireylerde distal kan basıncı için referans veriler. Bölüm I: dinlenme distal kan basıncı.*Scand J ClinLabInvest*. 2008; 68 : 249-253

119. Salih D.Eliasson B.Svensson M.BlohmeG.Eliasson M.Samuelsson P.ve diğerleri Ayak parmağı kan basıncının değerlendirilmesi, alt ekstremitte arter hastalığı olan diyabet hastalarını belirlemek için etkili bir tarama yöntemidir.*Anjiyoloji*. 2004; 55 : 641-651

120. Muro Y.Sugiura K.Morita Y.Tomita Y. Sistemik skleroz ve diğer bağ dokusu hastalıklarında vasküler tutulumu ölçen ayak parmağı brakial indeksinin etkinliğinin değerlendirilmesi.*ClinExpRomatol*. 2009; 27 : 26-31

122. How many cases of Type 2 diabetes mellitus are due to be ingover weight in middleage? Evidence from the Midspan prospective cohort studies using mention of diabetes mellitus on hospital discharge or death records.Hart CL, Hole DJ, Lawlor DA, Davey Smith G.DiabetMed. 2007 Jan;24(1):73-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02016.x.

123. [Abdominal obesity and cardiometabolic risk][Article in Turkish]Ahmet Temizhan

124. Norgren L.HiattWRDormandyJANehlerMRHarrisKAFowkesFG ve diğerleri Periferik Arter Hastalığı Yönetimine İlişkin Toplumlar Arası Uzlaş (TASC II).*Eur J VascEndovascSurg.* 2007; 33 : S1-S75

125. İx JHMillerRGCriquiMH meyvebahçesi Tip 1 diyabette röntgende medial arteriyel kalsifikasyon için ayak bileği-kol indeksi ve ayak bileği-kol farkının test özellikleri

126. Salih D.EliassonB.SvenssonM.BlohmeG.Eliasson M.SamuelssonP.ve diğerleri Ayak parmağı kan basıncının değerlendirilmesi, alt ekstremitte arter hastalığı olan diyabet hastalarını belirlemek için etkili bir tarama yöntemidir.

127. Diagnostic accuracy of resting systolic to epressure for diagnosis of peripheral arterial disease in people with and without diabetes: a cross-sectional retrospective case-controlstudyPeta Ellen Tehan,^{1,2} AlexLouise Barwick,³ Mathew Sebastian,^{4,5} and VivienneHelaine Chuter¹

128. Diyabetli hastalarda parmak sistolik basıncı ve parmak brakiyal indeksinin güvenilirliği Mary T Romanos ,AnitaRaspoviç Byron M Perrin

129. CriquiMHBrownerD.FronekA.KlauberMRCoughlinSSBarrett-Connor E.ve diğerleri Büyük damarlardaki periferik arter hastalığı epidemiyolojik olarak küçük damar hastalığından farklıdır. Risk faktörlerinin analizi.

130. Suominen V.UurtoI.SaarinenJ.VenermoM.Salenius J.ABI yüksekliği olan hastalarda mortalite için bir risk faktörü olarak PAH - bir klinik çalışma.*Eur J VascEndovascSurg.* 2010; 39 : 316-322

131. Papanalar N.Tziakas D MaltezosE.KekesA.HatzinikolaouE.Parcharidis G.ve diğerleri Diabetes mellituslu ve diyabetik olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner aterosklerozun yaygınlığının bir göstergesi olarak periferik arter tıkalıcı hastalık.*JIntMedRes.* 2004; 32 : 422-428

132. Empagliflozin ile SGLT2 inhibisyonu, diyabetik farelerin kalbindeki miyokardiyal oksidatif stresi ve fibrozu hafifletir ChenguangLi¹, JieZhang¹, MeiXue¹, XiaoyuLi¹, Fei Han¹, XiangyangLiu¹, LinxinXu¹, Yunhong Lu¹, YingÇeng¹, TingLi¹, XiaochenYu¹, bei güneş², LimingChen³

133. Tip 2 Diabetes Mellitus, Yerleşik Kardiyovasküler Hastalık ve Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Empagliflozin ve Klinik Sonuçlar Christoph Wanner¹, John M Lachin², Silvio E Inzucchi³, David Fitchett⁴, Michaela Mattheus⁵, Jyothis George⁵, Hans J Woerle⁵, Uli C Broedl⁵, Maximilian von Eynatten⁵, Bernard Zinman⁶, EMPA-REG SONUÇ Müfettişleri

134. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes Bernard Zinman¹, Christoph Wanner, John M Lachin, David Fitchett, Erich Blumhki, Stefan Hantel, Michaela Mattheus, Theresa Devins, Odd Erik Johansen, Hans J Woerle, Uli C Broedl, Silvio E Inzucchi, EMPA-REG OUTCOME Investigators

135. Toe-brachial index as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in people with type 2 diabetes and microalbuminuria Emilie H. Zobel, Bernt Johan von Scholten, Henrik Reinhard, Frederik Persson, Tine W. Hansen, Hans-Henrik Parving, Peter K. Jacobsen & Peter Rossing

136. Kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi tahmin etmek için Framingham Risk Skoru ile birleştirilmiş ayak bileği brakiyal indeksi: bir meta-analiz Ayak Bileği Kol İndeksi İşbirliği; FGR Fowkes, GD Murray, ben kasap, CL Heald, RJ Lee, LE Chambless, AR Folsom, Hirsch'te, M Dramaix, G de Backer, JC Wautrecht, M Kornitzer, AB Newman, M Cushman, K Sutton-Tyrrell, FGR Fowkes, AJ Lee, JF Fiyatı, RB d'Agostino, JM Murabito, PE Norman, K Jamrozik, JD Kaldırım, KH Masaki, BL Rodriguez, JM Dekker, LM Bouter, RJ Heine, G Nijpels, CDA Stehouwer, L Ferrucci, MM McDermott, Hırsızlar, JD Hooi, JA Knottnerus, M Ögren, B Hedblad, JC Witteman, MMB Breteler, MGM Hunink, bir Hofman, MH Kriqui, RD Langer, bir Fronek, WR Hiatt, R Hamman, O Resnick, J Güralnik, MM McDermott PMID: 18612117 PMID: PMC2932628 DOI: 10.1001/jama.300.2.197

137. Klinikler (Sao Paulo). 2014 Eylül; 69(9): 653. doi: 10.6061/klinikler/2014(09)13 PMID: PMC4192426 PMID: 25318099 Koroner arter hastalığında ayak bileği-kol indeksi Şevket Balta, ^{I,*}Sait Demirkol, ^{II}Mustafa Demir, ^{II}Cengiz Öztürk, ^{II}Mustafa Aparcı, ^{III}ve Turgay Çelik ^{II}Yazar bilgileri Telif hakkı ve Lisans bilgileri Sorumluluk Reddi

138. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda düşük ayak bileği-kol indeksi ile mortalite arasındaki ilişki Liqiang Zheng¹, Jue Li, Dayı Hu, Yingyi Luo, Xiankai Li, Yuanxi Xu, Zhaoqing Sun, Yingxian Güneşi

139. Küresel diyabet prevalansı: 2000 yılı için tahminler ve 2030 için projeksiyonlar. AU Vahşi S, Roglic G, Yeşil A, Sicree R, Kral H

140. Son Kanıtlar Işığında Tip 2 Diabetes Mellituslu Erişkinlerde Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesine İlişkin Güncelleme: Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Diyabet Derneği'nden Bilimsel Bir Açıklama. AU Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de

Boer IH, Deedwania P, Eckel RH, Ershow AG, Fradkin J, Inzucchi SE, Kosiborod M, Nelson RG, Patel MJ, Pignone M, Quinn L, Schauer PR, Selvin E, Vafiadis DK, Amerikan Kalp Derneği Diyabet Komitesi Yaşam Tarzı ve Kardiyometabolik Sağlık Konseyi, Klinik Kardiyoloji Konseyi, Kardiyovasküler ve İnme Hemşireliği Konseyi, Kardiyovasküler Cerrahi ve Anestezi Konseyi, Bakım Kalitesi ve Sonuçları Araştırma Konseyi, ve Amerikan Diyabet Derneği

140. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. AUNewman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS SJ AmCollCardiol. 2017;70(7):883.

141. Inflammation in obesity and diabetes: is let dysfunction and the rapeutic opportunity.AUDonath MY, DalmasÉ, Sauter NS, Böni-Schnetzler M SOCellMetab. 2013;17(6):860.

142. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor.AU Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM SOBlood. 1993;82(2):513.

143. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: partI.AUPaneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F SOEurHeart J. 2013;34(31):2436. Epub 2013 May 2.

144. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. AUGeraldes P, King GL SOCircRes. 2010;106(8):1319.

145. Peripheral arterial disease in patients with diabetes.AUMarso SP, Hiatt WR SOJ AmCollCardiol. 2006;47(5):921. Epub 2006 Feb 9.

146. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: partI.AUPaneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F SOEurHeart J. 2013;34(31):2436. Epub 2013 May 2.

147. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. AUCreager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA SOCirculation. 2003;108(12):1527.

148. Mechanisms under lying endothelial dysfunction in diabetes mellitus.AU Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Skatchkov M, Thaiss F, Stahl RA, Warnholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T SOCircRes. 2001;88(2):E14.

149. Oxidative stress and diabetic complications. AUGiacco F, Brownlee M SOCircRes. 2010;107(9):1058.

150. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. AUBrownlee M SONature. 2001;414(6865):813.

151. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus. AU Cardillo C, Campia U, Bryant MB, Panza JA SOCirculation. 2002;106(14):1783.

152. TI Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2 diabetic subjects. AUCefalu WT, Schneider DJ, Carlson

HE, Migdal P, GanLim L, Izon MP, Kapoor A, Bell-Farrow A, Terry JG, Sobel BE SODiabetesCare. 2002;25(12):2123.

153. Hiperglisemi ve hiperinsülineminin kan pıhtılaşmasının doku faktörü yolu üzerindeki etkileri.AUBoden G, Rao AK CurrDiabRep. 2007;7(3):223.

154. Hiperglisemi ve hiperinsülineminin dolaşımdaki doku faktörü prokoagulan aktivitesi ve trombosit CD40 ligandı üzerindeki etkileri.AUVaidyula VR, Rao AK, Mozzoli M, Homko C, Cheung P, Boden G Şeker hastalığı. 2006;55(1):202.

155. Platelet dysfunction in type 2 diabetes.AUVinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL SODiabetesCare. 2001;24(8):1476.

156. Third Report of theNationalCholesterolEducation Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, andTreatment of High Blood Cholesterol in Adults (AdultTreatment Panel III) final report.NationalCholesterolEducation Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, andTreatment of High Blood Cholesterol in Adults (AdultTreatment Panel III) Circulation. 2002;106(25):3143.

157. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study.Kannel WB, McGee DL Circulation. 1979;59(1):8. Theimpact of cardiovascular disease was compared in non-diabetic sand diabetics in the Framingham cohort. In the first 20 years of the study about 6% of the women and 8% of the men were diagnosed as diabetics. The incidence of cardiovascular disease among diabetic men wastwice that amongnon-diabetic men. Among diabetic women the incidence of cardiovascular disease was three times that among non-diabetic women. Judging from a comparison of standardized coefficients for the regression of incidence of cardiovascular disease on specified risk factors, there is no indication that the relationship of risk factors to the subsequent development of cardiovascular disease is different for diabetics and non-diabetics. This study suggests that the role of diabetes as a cardiovascular risk factor does not derive from an altered ability to contend with known risk factors.