

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADINLARDA HBA1C DÜZEYLERİNİN
MAKİNE ÖĞRENMESİ TABANLI BELİRLENMESİ**

Kadra MOHAMED ABDİLLAHİ

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Biyokimya Programı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ

2024

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADINLARIN HBA1C DÜZEYLERİNİN MAKİNE
ÖĞRENMESİ TABANLI BELİRLENMESİ**

Kadra MOHAMED ABDİLLAHİ

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Biyokimya Programı İçin Öngördüğü

YÜKSEK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Doç. Dr.Fatma Ceyla Eraldemir

Dr. Öğr. Üyesi İrfan KÖSESOY

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Proje No: 11.24. 2023/192

KOCAELİ

2024

Özet

Demir Eksikliği Anemisi Olan Kadınlarda HbA1c Düzeylerinin Makine Öğrenmesi Tabanlı Belirlenmesi

Amaç: Bu çalışma ile, Demir eksikliği anemisi (DEA) olan kadınlarda ileri seviye makine öğrenimi (MÖ) algoritmalarını kullanarak hemoglobin (Hb)A1c ölçüm değerlerini yeniden tanımlamak amaçlanmaktadır.

Yöntem: Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya 2017-2022 yılları arasında HbA1c düzey analizi yapılmış 17.526 yetişkin kadın dahil edilmiştir. Veri seti anemik olmayan (AO) ve DEA'lı olarak iki gruba ayrılmıştır. Veriler, model eğitimi etkilemeden dağılım analizi için HbA1c ve açlık plazma glikozu (APG) seviyelerine göre diyabetik, prediyabetik veya diyabetik olmayan olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra, AO veri kümesi rastgele bir şekilde 80-20 oranında eğitim ve test kümelerine bölünmüştür. Eğitim seti tahmin modellerini eğitmek için kullanılırken, test seti bu modellerin tahmin performansını değerlendirme amacına hizmet eder. HbA1c seviyelerini tahmin etmek için MÖ yöntemleri olarak Destek Vektör Makineleri (DVM), Doğrusal Regresyon (DR), Rastgele Orman Regresyon (ROR) ve K-En Yakın Komşu (KYK) algoritmaları kullanılmış ve modelin eğitilmesinin ardından, eğitilen model kullanılarak, DEA'lı kadınlar için HbA1c değerleri tahmin edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada kullanılan makine öğrenimi teknikleri ortalama mutlak hata (MAE), ortalama kare hata (MSE), kök ortalama kare hata (RMSE) ve R-kare (R²) değerleri gibi metrikleri kapsamaktadır. ROR'nin eğitilen diğer üç modele kıyasla daha üstün sonuçlar verdiği kaydedilmiştir. ROR değerleri incelendiğinde MAE değerinin 0,093 (0,361-0,268), MSE değerinin 0,099 (0,242-0,143) ve RMSE değerinin 0,114 (0,492-0,378) olarak değiştiği görülmektedir. Sonuçlarımıza göre, HbA1c değerlerindeki 0,1 birimlik değişiklik 1116 diyabetik olmayan bireyin 49'unda (%4), 346 prediyabetik bireyin 34'ünde (%9) ve 406 diyabetik bireyin 15'inde (%3) klinik karar değişikliğine neden olmuştur.

Sonuç: DEA'lı kadınlarda HbA1c sonuçlarını analiz etmek için MÖ kullanılması, HbA1c değerleri kritik tıbbi karar eşiklerine yakın seyreden hastaların sonuçlarında farklılık ortaya çıkarabilir. Teknoloji ve laboratuvar biliminin bu kesişimi, tıbbi karar verme süreçlerinde hassasiyeti artırma konusunda umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: HemoglobinA1c, Demir eksikliği anemisi, Makine Öğrenimi Algoritmaları

ABSTRACT

Machine Learning-Based Determination of HbA1c Levels in Women with Iron Deficiency Anemia

Objective: In response to the nuanced glycemic challenges faced by women with iron deficiency anemia (DEA), this study uses advanced machine learning algorithms to redefine hemoglobin (Hb)A1c measurement values. We aim to improve the accuracy of glycemic interpretation by recognizing the critical interaction between erythrocytes, iron, and glycemic levels in this specific demographic group.

Method: This retrospective observational study included 17,526 adult women with HbA1c levels recorded from 2017 to 2022. The dataset was divided in two groups as non-anemic (NA) and with DEA. Samples were classified as diabetic, prediabetic, or non-diabetic based on HbA1c and fastig blood glucose (FBG) levels for distribution analysis without impacting model training. Subsequently, the NA dataset is randomly partitioned into training and testing sets at an 80-20 ratio. The training set is utilized to train prediction models, while the test set serves the purpose of assessing the predictive performance of these models. Support Vector Machines (SVM), Linear Regression (LR), Random Forest Regression (RFR), and K-Nearest Neighbor (KNN) algorithms as machine learning (ML) methods were used to predict HbA1c levels. Following the training of the model, HbA1c values predicted for the DEA samples using the trained model.

Results: The ML techniques utilized in the study encompass metrics such as mean absolute error (MAE), mean square error (MSE), root mean square error (RMSE), and R-squared (R²) values. It was noted that ROR yielded superior results compared to the other three trained models. When examining the ROR values, it is observed that the MAE value changed to 0.093 (0.361-0.268), the MSE value to 0.099 (0.242-0.143), and the RMSE value to 0.114 (0.492-0.378). According to our results, a 0.1 unit change in HbA1C values resulted in a clinical decision change in 49 (4%) out of 1116 nondiabetic individuals, 34 (9%) out of 346 prediabetic individuals, and 15 (3%) out of 406 diabetic individuals.

Conclusions: Utilizing ML to analyze HbA1c results in women with DEA may unveil distinctions among patients whose HbA1c values hover near critical medical decision thresholds. This intersection of technology and laboratory science holds promise for enhancing precision in medical decision-making processes.

Keywords: HemoglobinA1c, Iron deficiency anemia, Machine Learning Algorithms

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimiyle bana her türlü desteği veren, karşılaştığım sorunların çözümünde bana yol gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Fatma Ceyla Eraldemir'e teşekkür ederim.

Tez eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İrfan Kösesoy'a da teşekkürlerimi iletmek isterim. Bana verdikleri destek ve yol göstericilik için minnettarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince çok şey öğrendiğim hocalarım Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı Başkanı hocam Prof. Dr. Meltem Dillioğlugil'e, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvar Sorumlusu Prof. Dr. Hale Maral Kır'a, Dr. Ö.Ü. Berrin Öztaşa sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Herhangi bir sorun ile karşılaştığımda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı araştırma görevlileri Arş.Gör. Fatih Hunç'a, Arş.Gör. Özgür Doğa Özsoy'a ve tüm asistan arkadaşlarıma birlikte geçirdiğimiz güzel çalışma zamanları adına teşekkür ederim.

Bu yolculuk boyunca beni destekleyen canım aileme, anneme, babama, kardeşlerime ve sevgili dostlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

ORJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Demir Eksikliği Anemisi Olan Kadınlarda HbA1c Düzeylerinin Makine Öğrenmesi Tabanlı Belirlenmesi**” başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir / hipotezi tümüyle bana aittir.

Yukarıdaki belirtilen hususlar Turnitin intihal programı kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

..... /..... /.....

Kadra Mohamed Abdillahi

İmza

İçindekiler

Özet.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ORJİNALLİK BİLDİRİMİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER	iv
TABLolar	v
1. GİRİŞ.....	6
1.1. Diyabetes Mellitus.....	6
1.1.1. Tanımlama.....	6
1.1.2. Diyabet Epidemiyolojisi.....	6
1.1.2.1. Diyabetin Küresel İstatistikleri.....	6
1.1.2.2. Türkiye'de Diyabet Prevalansı.....	8
1.1.3. Diyabet Tanı Kriterleri	8
1.1.3.1. Plazma Glukozu Testi	8
1.1.3.2. HbA1c Testi	8
1.1.3.3. ADA Kılavuzları: Prediyabet ve Diyabet Tanısı Kriterleri	9
1.1.4. Diyabet Türleri	10
1.1.4.1. Tip 1 Diyabet.....	10
1.1.4.2. Tip 2 Diyabet.....	10
1.1.4.3. Gestasyonel Diyabet.....	12
1.1.4.4. Diğer Özel Tip Diyabetler.....	12
a. MODY (gençlerin olgunluk çağı diyabeti):	12
b. Mitokondriyal Diyabet:	12
c. İlaç Kullanımına Bağlı Diyabet:.....	13
1.2. HbA1c Ölçümünün Arka Planı	13
1.2.1 Tanımlama.....	13
1.2.2 Diyabet Yönetiminde HbA1c'nin Önemi	15
1.3. Anemi	17
1.3.1 Tanımlama.....	17
1.3.2 Anemilerin Sınıflandırılması.....	18
1.3.2.1. Mikrositik Anemiler	18
1.3.2.2. Makrositik Anemiler	19
1.3.2.3. Normositik Anemiler.....	20

1.4.	DEA'ne Genel Bakış	21
1.4.1	Tanımlama:.....	21
1.4.2	Epidemiyoloji	21
1.5.	Kadın Diyabetiklerde DEA'nın Yaygınlığı ve Etkisi	22
1.5.1	DEA'nın HbA1c Düzeyleri Üzerindeki Etkisi	22
1.5.2	DEA'nın HbA1c Düzeyleri Üzerindeki Etki Mekanizmaları	23
1.6.	HbA1c Ölçümü için Geleneksel Yöntemler	24
1.7.	Sağlık Hizmetlerinde Makine Öğrenimi	25
1.7.1	Öğreniminin Tanımı ve İlkeleri.....	25
1.7.2	Makine Öğrenimi Algoritmalarının Temel Kavramları	25
4.1 1	Makine Öğreniminin Üç Temel Yönü:	25
4.1 2	Makine öğrenimi algoritmalarının temel kavramları	26
1.7.3	Sağlık Hizmetlerinde Makine Öğrenimi Uygulamaları	26
1.8.	HbA1c Analizinde Makine Öğreniminin Rolü.....	27
1.8.1.	HbA1c Analizi için Makine Öğrenimini Kullanmanın Potansiyel Avantajları	27
2.	AMAÇ	29
3.	YÖNTEM	30
3.1.	Çalışma tasarımı ve katılımcılar	30
3.2.	Katılımcı seçimi	32
3.3.	Biyokimyasal analiz	33
a.	APG	34
b.	Ferritin.....	34
c.	UIBC	35
d.	TIBC.....	35
e.	Transferrin.....	36
a.	Özet ve Aşamaları	37
b.	Empedans Yöntemi	38
c.	Radyo Dalgaları (Radyo Frekansı, RF).....	38
d.	Optik lazer saçılma	38
3.4.	Etik Onay.....	39
3.5.	Tahmin Yöntemleri	39
4.	BULGULAR.....	42
4.1.	AO modeli için tahmin sonuçları: AO örnekleri ile eğitilen ve test edilen model	42
4.2.	DEA modeli için tahmin sonuçları. Model AO'lu örneklerle eğitilmiş ve DEA'li örneklerle test edilmiştir.....	44

5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZGEÇMİŞ	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AO	Anemik Olmayan
CBC	Tam Kan Sayımı
CLSI	Clinical ve Laboratory Standarts Institut
CNN	Evrişimli Sinir Ağları
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
DR	Doğrusal Regresyon
DVM	Destek Vektör Makineleri
EASD	Diyabet Çalışmaları Derneği
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GA	Glikozile Albumin
GAD	Glutamat Dekarboksilaz
Hb	Hemoglobin
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFCC	Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu
IgG	İmmünoglobulin G
IgM	İmmünoglobulin M
KYK	K-En Yakın Komşu
KNN	K-Nearest NeighBor
LR	Linear Regression
MAE	Ortalama Mutlak Hata
MCH	Ortalama Korpusküler Hemoglobin

MCHC	Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Korpusküler Hacim
ML	Machine learning
MÖ	Makine Öğrenimi
MODY	Gençlerin Olgunluk Çağı Diyabeti
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen
NA	Anemik Olmayan
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCA	Temel Bileşen Analizi
R²	R-kare
RFR	Random Forest Regression
ROR	Rastgele Orman Regresyonu
RMSE	Kök Ortalama Kare Hata
SED	Standart Hata Farkı
SVM	Support Vector Machine
T1DM	Tip 1 Diyabet
T2DM	Tip 2 Diyabet
TDBC	Toplam Demir Bağlama Kapasitesi
TS	Transferrin Satürasyonu
UIBC	Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi



ŞEKİLLER

Şekil 1. İki ana diyabet türü	12
Şekil 2. HbA1c glikozilasyonu	14
Şekil 3. HbA1c'nin Oluşumu	14
Şekil 4. HbA1c yapısı	15
Şekil 5. Eritrosit morfolojisine göre anemi sınıflandırması	18
Şekil 6. HbA1c tahminlerinin uygulanmasında ve değerlendirmelerin yürütülmesinde yer alan sıralı adımların gösterimi.	31
Şekil 7. Model eğitimi ve klinik kararın gösterimi.	32

TABLÖLAR

Tablo 1. Diyabetiklerin yaygınlığı ve tahmini sayısı (18 yaş ve üzeri yetişkinler).(WHO, 2023)....	7
Tablo 2. Prediyabet ve Diyabetin Taranması ve Tanısı İçin Kriterler.	10
Tablo 3. Araştırmadaki veri setinin dağılımı.....	33
Tablo 4. AO modeli için Tahmin Sonuçları. Model, AO örnekleri ile eğitilmiş ve test edilmiştir ..	42
Tablo 5. AO modeli için tahmin sonuçları. Model AO'lu örneklerle eğitilmiş ve DEA'li örneklerle test edilmiştir.	44
Tablo 6. 0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Diyabetik olmayan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak.....	46
Tablo 7. 0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Prediyabetik olan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak.....	47
Tablo 8.0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Diyabetik olan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak.....	47

1. GİRİŞ

1.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus, kan şekerinin regülasyonunun sağlanamamasına bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle, özellikle uzun vadede yaşam kalitesini bozan ve yaşamı tehdit edebilen kronik bir hastalıktır. Düzenli kontrollerle hastalığın gidişatının kontrolü hastalığın yönetiminde önemlidir (Hutchinson ve diğerleri, 2016).

1.1.1. Tanımlama

Diyabetes Mellitus, pankreas yeterince insülin üretmediğinde veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamadığı durumda ortaya çıkan ciddi bir kronik hastalıktır. İnsülin, kan şekerini düzenleyen bir hormondur. Hiperglisemi, kontrolsüz diyabetin yaygın bir sonucudur ve zamanla, özellikle sinirler ve kan damarları olmak üzere, vücudun birçok sistemine ciddi zararlar verir (WHO, 2023).

Diyabet tanı ve sınıflamasında yıllar içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayımlandı ve 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küçük değişikliklerle kabul edildi. WHO'nun 1999'da yayınladığı rapor, diyabetin çeşitli etiyolojik tiplerini ve hastalık evrelemesini (normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, insülin tedavisi gerektirmeyen diabetes mellitus, kan şekeri kontrolü için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus ve sağkalım için insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus) içeriyordu. Bu sınıflama, insülin bağımlı veya insülin bağımlı olmayan terimlerinin yerine tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus terimlerini kullanmaya başladı. 2010 yılından itibaren, hem WHO hem de ADA, HbA1c'nin diabetes mellitus tanısında bir tanı standardı olarak kullanılmasını kabul etti.

1.1.2. Diyabet Epidemiyolojisi

1.1.2.1. Diyabetin Küresel İstatistikleri

Diyabet, alarm verici bir hızla ilerleyen kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2017 yılında dünya genelinde tam olarak 425 milyon diyabetli kişi olduğunu belirlemiş ve bu rakamın 2030 yılında 522 milyona ulaşacağını öngörmüştür (Tair ve Kebour, 2019). Dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalar, 2014 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %0,085'inin diyabetli olduğunu göstermektedir (Tablo 1). 2019 yılında, 1,5 milyon insanın doğrudan diyabet nedeniyle

hayatını kaybetmiştir ve diyabet kaynaklı ölümlerin %48'i 70 yaşından önce meydana gelmiştir. Ek olarak böbrek hastalığı nedeniyle gerçekleşen 460.000 ölüm diyabet nedeniyle oluşan böbrek hastalığı nedeniyledir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklardan ölümün yaklaşık % 20'nden hiperglisemi sorumlu görünmektedir(Global Burden of Disease Collaborative Network, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Bölgeleri	Prevalans %		Sayılar (milyonlar)	
	1980	2014	1980	2014
Afrika Bölgeleri	0,031	0,071	4	25
Amerika Bölgeleri	0,05	0,083	18	62
Doğu Akdeniz Bölgeleri	0,059	0,137	6	43
Avrupa Bölgeleri	0,053	0,073	33	64
Güneydoğu Asya Bölgeleri	0,041	0,086	17	96
Batı Pasifik Bölgeleri	0,044	0,084	29	131
Toplam	0,047	0,085	108	422

Tablo 1. Diyabetiklerin yaygınlığı ve tahmini sayısı (18 yaş ve üzeri yetişkinler).(WHO, 2023)

2000 ve 2019 yılları arasında, diyabete bağlı ölüm oranları %3 artmıştır. Düşük-orta gelirli ülkelerde diyabete bağlı erken ölüm oranı %13 artmıştır (WHO, 2023). Buna karşılık, 30 ila 70 yaşları arasında dört ana bulaşıcı olmayan hastalık türünden (kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, kronik solunum yolu hastalıkları veya diyabet) birinden ölme olasılığı 2000 ile 2019 yılları arasında küresel olarak %22 azalmıştır (WHO, 2023). Diyabet nedeniyle ölüm sayısı 2030 yılına kadar 5 milyona ulaşabilir; ancak 35 yaş üstü nüfus arasında her iki diyabetliden birine teşhis konulmamıştır (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2020).

1.1.2.2. Türkiye'de Diyabet Prevalansı

2021 yılında, dünya genelinde yetişkin nüfusun %10,5'ini temsil eden 537 milyon kişinin diyabete sahip olduğu tahmin edilmektedir. IDF Diabetes Atlas, Türkiye'de tanısı konmamış diyabet oranını %41,8 olarak tahmin etmektedir (Sun H, Saeedi P et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045, 2021).

1.1.3. Diyabet Tanı Kriterleri

1.1.3.1. Plazma Glukozu Testi

Bir hasta aşağıdaki durumlardan herhangi birinde diyabetik olarak kabul edilir (American Diabetes Association, 2008). Plazma glukoz düzeyleri:

- (en az 8 saatlik açlık süresinden sonra alınan) 126 (mg/dl) veya 7 (mmol/l) veya daha yüksek olmalıdır.
- Günün herhangi bir zamanında, hiperglisemi belirtileri (çok idrara çıkma, çok su içme, açıklanamayan kilo kaybı genellikle aşırı yeme ile birlikte) varsa, plazma glukozu 200 (mg/dl) veya 11,1 (mmol/l) veya daha yüksek olmalıdır.
- Oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde (75g anhidrat glukoz içeren bir çözeltiyle uygulanan oral glukoz tolerans testi, WHO'nun önerilerine göre kullanılan) plazma glukozu 200 (mg/dl) veya 11,1 (mmol/l) veya daha yüksek olmalıdır. Normal glukoz değerleri, açlıkta 100 (mg/dl) ve oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde 140 (mg/dl) ve altındadır.
- Açlık plazma glukozu 100 ile 125 mg/dl (veya 5,6 ile 6,9 mmol/l) arasında ise, bunun bozulmuş açlık glukozu olduğu söylenebilir.
- Oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde, glukoz seviyesi 140 ile 199 mg/dl (veya 7,8 ile 11,1 mmol/l) arasında ise, bu glukoz intoleransı olarak adlandırılır.
- Glikoz intoleransı ve bozulmuş açlık glukozu, kendileri başlı başına bir klinik hastalık olmasa da, diyabet veya kardiyovasküler hastalık oluşumu için risk faktörleri olarak kabul edilir (American Diabetes Association, 2008).

1.1.3.2. HbA1c Testi

Glikozile hemoglobin ölçümü, bir hastanın son iki veya üç ay boyunca ortalama kan şekeri seviyesini tahmin etmeyi sağlar. Genellikle yüzde olarak ifade edilen bu değer, diyabet hastalarının glikoz dengesinin izlenmesine olanak tanır. Temel olarak glikoz dengesinin bir takip unsuru olmasına rağmen, ADA tarafından son zamanlarda HPLC yöntemi ile belirlenmiş %6,5 veya daha

yüksek olan HbA1c seviyesi, tek başına kullanılabilecek diyabet tanı kriteri olarak, diyabet tanı kriterlerine dahil edilmiştir (American Diabetes Association, 2008).

Glikozile hemoglobin, kan hemoglobininin glikasyonundan kaynaklanmaktadır. Glikasyon, glukozun proteinlere geri dönüşümsüz bir şekilde bağlandığı, enzimatik olmayan bir reaksiyondur. Proteinlerin glikasyon derecesi, glukozla maruz kalma oranlarına bağlıdır. Ortalama glikoz seviyesi ile HbA1c yüzdesi arasında bir korrelasyon bulunmuştur (Procopiu, 2006; Gillery, 2014).

Düşük bir HbA1c değeri iyi bir glikoz kontrolü anlamına gelir. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasını önlemek için HbA1c düşük düzeyde tutulmaya çalışılır. HbA1c'deki her bir yüzde artış için diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında %30 oranında bir artış görülmüştür (Kowall ve Rathmann, 2013).

Bu ölçüm, son iki-üç ay boyunca ortalama glikoz seviyesini geriye dönük olarak değerlendirmeye olanak tanır ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve terapötik hedeflere göre yeniden düzenlemek için kullanılabilir. HbA1c'nin %7,5'ten yüksek olması aynı zamanda kardiyovasküler komplikasyon riski oluşturur (Procopiu, 2006).

Standardizasyon ve tanı eşiğindeki belirsizlikler nedeniyle, glikozilleşmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1c)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda, dünya çapında standardizasyon çabaları ve prognostik önemine dair kanıtların artması, A1c'nin diyabet için bir tanı testi olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tüm laboratuvarların kullandıkları A1c ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi gerekmektedir.

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), diyabet için A1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir.

1.1.3.3. ADA Kılavuzları: Prediyabet ve Diyabet Tanı Kriterleri

Mevcut ADA kılavuzları, Tablo 2'te görüldüğü gibi prediyabet ve diyabetin taranması ve tanısı için öneriler içermektedir. ADA, prediyabet ve diyabet tanısı için bu kriterlerden herhangi birinin kullanılmasını önermektedir.

Test	Pre-Diyabet	Diyabet
A1C	5.7–6.4% (39–47 mmol/mol)	≥6.5% (48 mmol/mol) [†]

Açlık plazma glukozu (APG)	100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
75-g OGTT sırasında 2 saatlik plazma glukozu	140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)†
Rastgele plazma glukozu	-	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)‡

Tablo 2. Prediyabet ve Diyabetin Taranması ve Tanısı İçin Kriterler.

OGTT; Oral glikoz tolerans Testi

American Diabetes Association, "Standards of Medical Care in Diabetes—2024."

1.1.4. Diyabet Türleri

1.1.4.1. Tip 1 Diyabet

Genellikle insülinin mutlak eksikliğine yol açan beta hücrelerinin yok edilmesine karşılık gelir. İki alt tip halinde sınıflandırılır (Şekil 1) (Drouin ve ark., 1999):

Otoimmün tip 1 diyabet: Beta hücrelerinin otoimmün süreç tarafından yok edilmesi, adacık hücrelerine karşı antikorlar, insülin, glutamat dekarboksilaz (GAD), tiyozin fosfataz IA-2 ve IA 2 b varlığıyla doğrulanır. Bu form, HLA sisteminin DQA ve DQB genleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve DRB genlerinden etkilenir. Burada beta hücrelerinin yok edilmesi hızlı olabilir. Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir (Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, pernisiyöz anemi). Tipik olarak genç bireylerde (çocuklar, ergenler) ortaya çıkan otoimmün tip 1 diyabet, 70 yaşından sonra da dahil olmak üzere her yaşta ortaya çıkabilir (Drouin ve ark., 1999).

İdiopatik tip 1 diyabet: Azınlık bireylerde görülür. Bazıları, kalıcı insülinopeni ve nedeni bilinmeyen ketoasidoz ile birlikte olabilir; bu genetik kökenli güçlü bir form, Afrikalı veya Asyalı bireylerde daha yaygındır. Afrikalılarda benzer bir form, insülin tedavisinin gerekli olmadığı bir ketoasidozu takiben gelişen diyabetle karakterizedir (Drouin ve ark., 1999).

1.1.4.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve insülin salgılanmasında kısmi bir eksiklik ile karakterizedir. Başlangıcı yavaştır: birçok doku ve organda fonksiyonel hasara yol açmaya yetecek derecede

hiperglisemi ile ilerleyebilir ancak klinik semptomlar görülmediğinden genellikle birkaç yıl boyunca tanı konulamaz (Şekil 1) (Monnier, 2010).

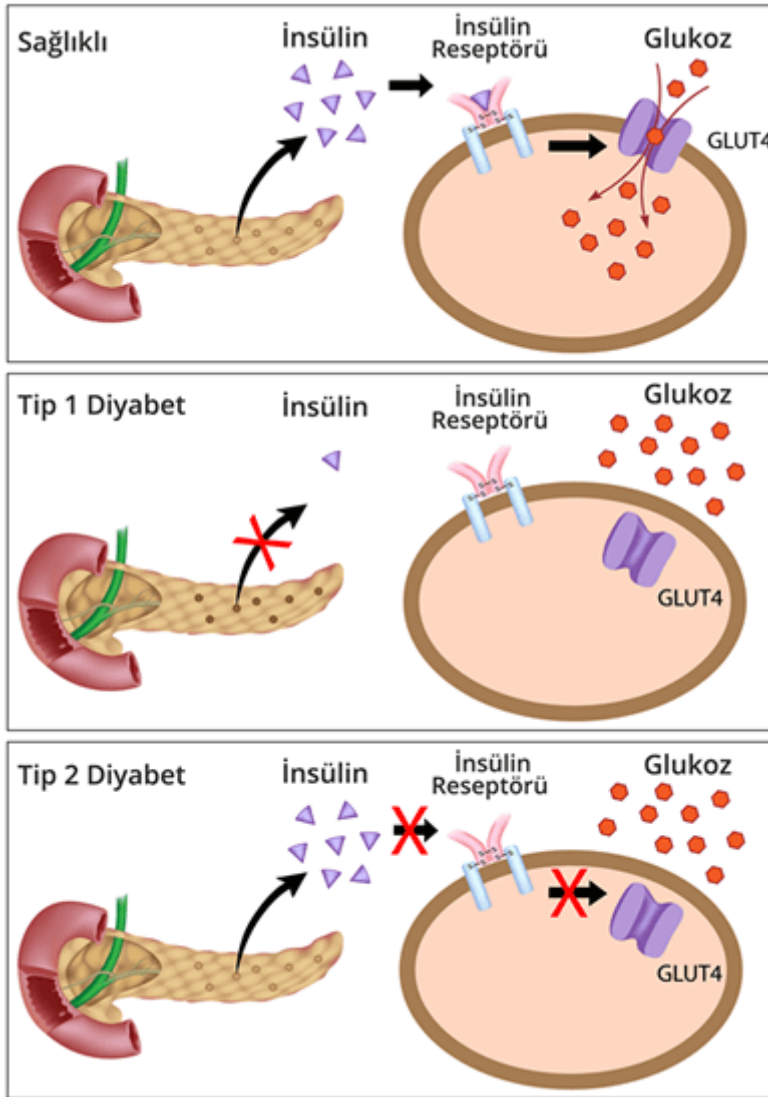
Ayrıca şunları belirtmek önemlidir:

-İnsülin direncinin oluşumunda obezitenin, göbek ve bel çevresi rolü önemlidir,

-Muhtemelen genetik kökenli olan ailesel yatkınlık mevcuttur

-Makro ve mikrovasküler komplikasyon riskinin yüksekliği mevcuttur

-Yaş, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ile tip 2 diyabet riskinin artması, gestasyonel diyabet geçiren kadınlarda ve hipertansif veya dislipidemik bireylerde daha sık görülmektedir. (Drouin ve ark, 1999).



Şekil 1. İki ana diyabet türü

(<https://www.accu-chek.com.tr/diyabet/sorularla-diyabet/diyabet-nedir>)

1.1.4.3. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GD), WHO tarafından, hamilelik sırasında başlayan veya ilk kez teşhis edilen değişken şiddette hiperglisemiye yol açan bir glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır; gerekli olan tedavi ve postpartum evrim ne olursa olsun. Bu tanım aslında iki farklı durumu kapsar. Bu durumlar (Taiar ve Kebour, 2019):

- Gebelikten önce var olan ve ancak hamilelik sırasında keşfedilen genellikle tip 2 diyabet (T2D); aşikar diyabettir ve doğumdan sonra devam edecektir.
- Genellikle Gebeliğin ikinci yarısında geçici olarak ortaya çıkan ve postpartum dönemde kaybolan glukoz tolerans bozukluğu. GD'in dünya çapında sıklığı değişkendir, gebeliklerin yaklaşık %4 ila %6'sında GD olduğu tahmin edilmektedir. Tanısı genellikle 24 ila 28 hafta arasında konulmaktadır (Taiar ve Kebour, 2019).

1.1.4.4. Diğer Özel Tip Diyabetler

a.MODY (gençlerin olgunluk çağı diyabeti):

MODY, T1DM'den farklı nadir bir diyabet şeklidir. Genellikle 25 yaşından önce normal kilolu bireylerde başlar. Özellikleri genellikle T1DM'e uyar, ancak bu, T2DM'e daha çok benzemektedir (Gardner ve Tai, 2012). Bu diyabet, bir genetik mutasyona bağlı olarak insülin salınımındaki anormallikle karakterizedir. Bu hastalıkta ailesel yatkınlık güçlüdür, taşıyıcı olduğunuzda çocuğunuza geçirme riski %50'dir. MODY diyabeti olan hastalar, oral antidiyabetik ilaçlar veya insülinle tedavi edilir (Taiar ve Kebour, 2019).

b.Mitokondriyal Diyabet:

Mitokondriyal DNA'da bir adenin'in, transfer RNA'sında bir guanin'e değiştirilmesiyle ilişkili konjenital bir durumdur, mitokondriyal diyabet olarak adlandırılır (Taiar ve Kebour, 2019). Bu diyabet genellikle anneden geçişlidir. Gerçekten, bir ailede hem erkekleri hem de kadınları etkileyebilir, ancak sadece kadınlar aracılığıyla aktarılır. Prevalansı, popülasyona bağlı olarak %0,5 ila %2,8 arasında değişmektedir (Taiar ve Kebour, 2019).

c.İlaç Kullanımına Bağlı Diyabet:

Bazı ilaçlar, geçici veya kalıcı olarak diyabet riskini artırabilir: glukokortikoidler ve kolesterol bozuklukları için ilaçlar (statinler), hipertansiyon için ilaçlar (tiyazidler), hormon ilaçları, bazı zihinsel sağlık sorunlarını tedavi etmek için ilaçlar ve epilepsi için ilaçlar gibi (Pelletier, 2019).

Hastalıklara Bağlı Diyabet: Diyabet, bazı hastalıklar veya sağlık koşulları ile yaşayan kişilerde ortaya çıkabilir, bunlar:

- Pankreas hastalıkları (pankreatit, neoplazi, mukoviskidoz, vb.)
- Endokrinopatiler (hipertiroidi, glukagonom, Cushing sendromu, vb.).
- Viral enfeksiyonlar (konjenital kızamıkçık, sitomegalovirüs, vb.)
- Genetik sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu, vb.)(Philippe, 2014).
- Kortikosteroidler, β blokerler, seçilmemiş β blokerler; Diüretikler; hipokalemi; Progestatifler; Sempatikomimetikler (Salbutamol); Anti-proteazlar (AIDS tedavisi) (Tair ve Kebour, 2019).

1.2. HbA1c Ölçümünün Arka Planı

1.2.1 Tanımlama

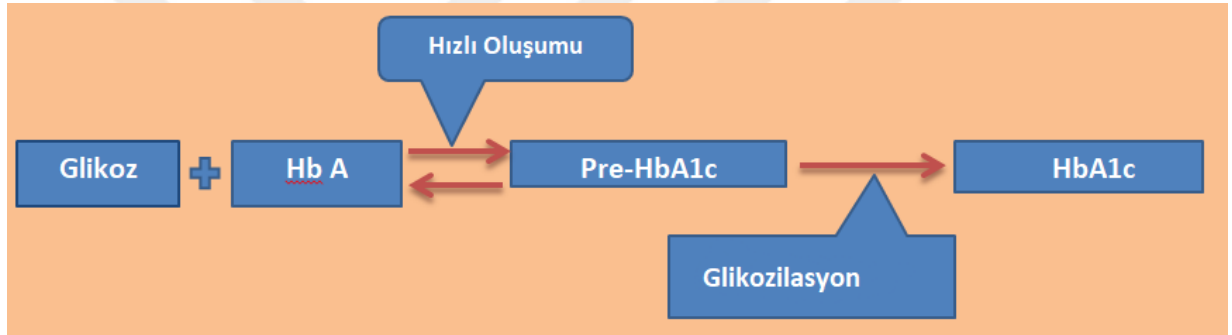
HbA1c ölçümü, bir hastanın son iki ila üç aydaki ortalama kan glikozunun tahmin edilmesini sağlar. Tipik olarak yüzde olarak ifade edilen bu değer, diyabetik hastalarda glisemik kontrolün gidişatını izlemek için kullanılır ve ADA (Amerikan Diyabet Derneği) tarafından $\%6,5 \geq \text{HbA1c}$ düzeyi diyabette tanı kriteri olarak tanımlanmıştır (American Diabetes Association, 2008).

Glikasyon, glikozun proteinlere geri dönüşümsüz bir şekilde bağlandığı enzimatik olmayan bir reaksiyondur. Protein glikasyonunun derecesi glikoza maruz kalmaya ve dolayısıyla hiperglisemi seviyesine ve proteinin glikoza maruz kalma süresine bağlıdır. Ortalama kan şekeri seviyeleri ile HbA1c yüzdesi arasında bir korelasyon vardır (Procopiu, 2006 ; Gillery, 2014).

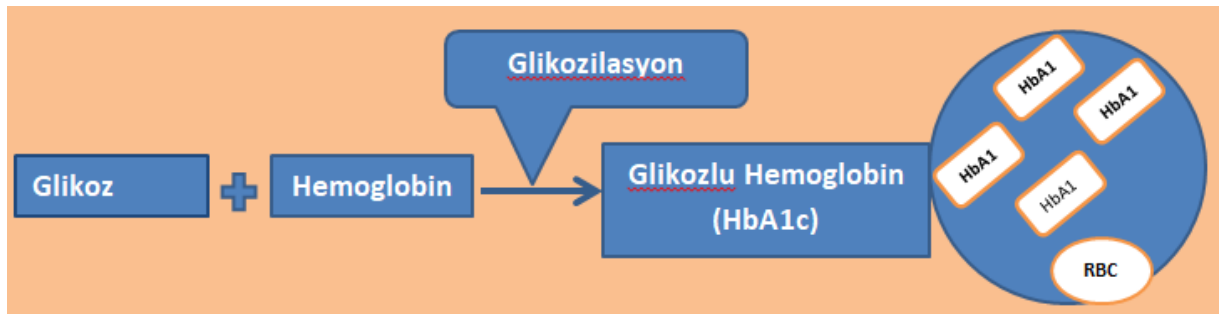
Kan şekeri seviyelerinin regülasyonu, diyabetle ilişkili mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesini önlemeye yardımcı olması beklenen düşük bir HbA1c değeri sağlar. Her %1'lik HbA1c artışı için diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında gözlenen göreceli artış %30'dur (Kowall ve Rathmann, 2013).

HbA1c, ortalama kan şekeri seviyelerini yansıtan kararlı bir belirteçtir. HbA1c'nin seviyesi aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

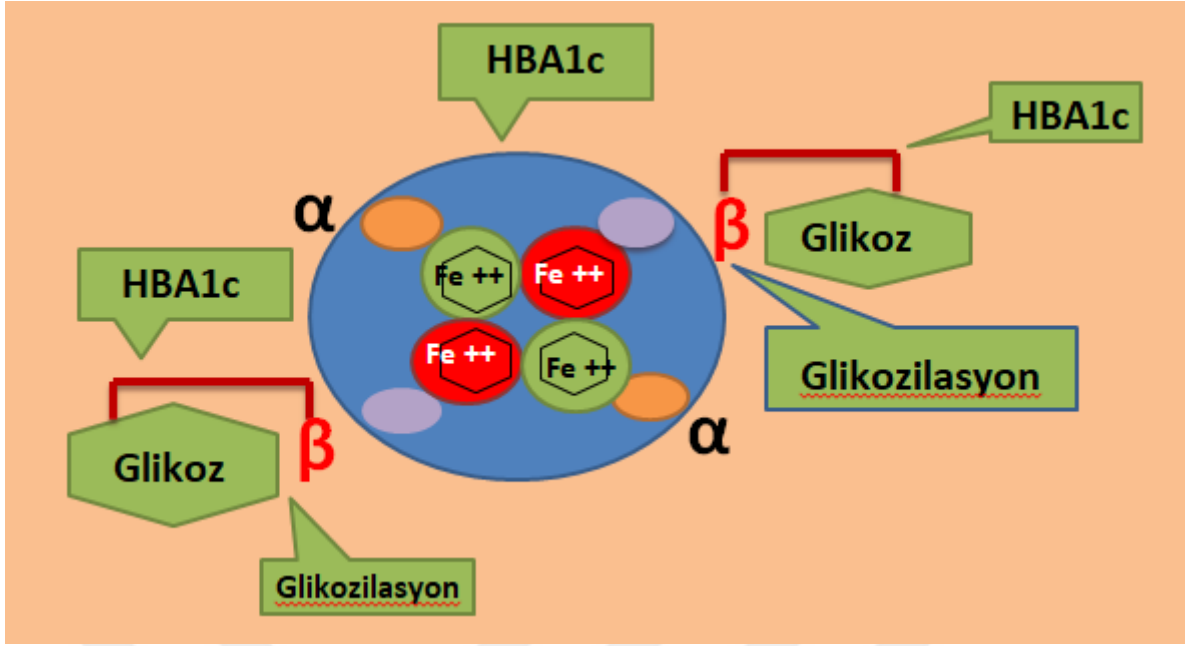
- Kırmızı kan hücrelerinin ortalama ömrü yaklaşık 120 gündür
- Kandaki glikoz konsantrasyonu
- HbA1c'nin oluşma hızı doğrudan kan glikoz seviyeleri ile ilişkilidir.
- HbA1c değeri, önceki 6 ila 8 hafta boyunca kan şekeri seviyelerinin toplu bir ölçüsünü sağlar.
- Günlük kan glikozundaki kısa süreli dalgalanmalar HbA1c seviyelerini önemli ölçüde etkilemez.
- Glikozilasyon süreci, glikozun RBC'lere bağlandığı, RBC'lerin glikoz açısından zengin kan akışında bulunduğu sürekli bir süreçtir.
- Başlangıçta, glikozun RBC'lere bağlanması geri dönüşebilir bir adımdır, ancak sonunda kararlı bir bağlantı haline gelir.



Şekil 2. HbA1c glikozilasyonu



Şekil 3. HbA1c'nin Oluşumu



Şekil 4. HbA1c yapısı

1.2.2 Diyabet Yönetiminde HbA1c'nin Önemi

HbA1c, diyabet yönetiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Birçok çalışma, diyabetli bireyler arasında glisemik kontrolün izlenmesi ve iyileştirilmesinde HbA1c düzeylerinin önemini vurgulamıştır.

AlQahtani ve arkadaşları, Suudi Arabistan'ın Cidde kentindeki birinci basamak sağlık merkezlerinde diyabet bireysel yönetim uygulamalarının düzeyini değerlendirmek için kesitsel bir çalışma yürütmüş ve bireysel diyabet yönetiminin glisemik kontrol ile ilişkisini analiz etmiştir. Bulgular, diyabet hastaları arasında optimal glisemik kontrolün sağlanmasında bireysel yönetim uygulamalarının kritik rolünün altını çizmiştir. Çalışma, daha iyi sağlık sonuçları için bu uygulamaların önemini vurgulamıştır (AlQahtani. et al, 2020).

LeBrón ve arkadaşları, interaktif grup oturumlarının bireysel diyabet yönetimini ve sonuçlarını iyileştirmede oynadığı önemli rolü vurgulayarak, bu topluluklar için diyabet bakımını iyileştirmeyi amaçlayan toplantılarda HbA1c seviyelerinin öneminin ele alınmasının altını çizmiştir (Alana M W LeBrón.et al, 2021).

Ayrıca, Cho ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, diyabetli bireylerde glikoz seviyelerini kontrol etmek için bireysel yönetimde hemşirelik uygulamalarının yerine odaklanan kapsamlı bir sistematik inceleme ve meta-analiz gerçekleştirmişlerdir. Bulgular, hemşirelik müdahalelerini takiben HbA1c düşüşü üzerinde orta düzeyde bir etki boyutunu

vurgulayarak, bu yaklaşımların diyabet yönetimindeki ve glisemik kontrolün geliştirilmesindeki öneminin altını çizmiştir (Mi-Kyoung Cho, 2021).

Popoviciu ve arkadaşları, diyabetli hastalardan oluşan farklı bir örnekleme diyabet bireysel bakım faaliyetlerinin glisemik kontrol üzerindeki etkisinin kapsamlı bir değerlendirmesini yapmıştır. Çalışmalarında, glisemik kontrolü izlemek ve analiz etmek için HbA1c seviyelerini temel bir ölçüt olarak titizlikle kullanmışlar ve diyabet yönetiminde titiz öz bakım faaliyetlerinin önemini vurgulamışlardır (Mihaela Simona Popoviciu et al, 2022).

1.2.3 Diyabet yönetiminde alternatif olabilecek glikasyon ürünleri

Fruktozamin:

Albümin, globulinler ve lipoproteinler de dahil olmak üzere dolaşımdaki proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonunun bir ölçüsüdür. Fruktozamin (1-amino-1-deoksi fruktoz), glikoz ile proteinin amino grubu (ağırlıklı olarak albümin) arasındaki reaksiyonla oluşan stabil bir ketoamindir. Karbonhidratın aldehit grubunun proteinin N terminal amino asidi ile bağlanması, aldimin ara maddesi olan tersinir Schiff bazı ürünü oluşturur. Schiff bazı ürünü tekrar glikoz ve proteine dönüştürülebilir veya kararlı fruktozamin oluşturmak üzere Amadori yeniden düzenlemesine tabi tutulabilir. Bu süreç enzimatik olmayan glikasyon olarak bilinir ve Maillard reaksiyonu olarak da adlandırılır.

Glikozile Albumin (GA):

Albümin, serum proteinleri arasında en bol bulunanı olduğundan, fruktozamin ağırlıklı olarak glikozillenmiş albüminin (GA) bir ölçüsüdür; bu, glikozillenmiş albüminin yüzdesini temsil eder.

Fruktozamin ve GA, diyabetin teşhisi, izlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir role sahiptir. GA, özellikle dolaşımdaki ana protein albümini (35 g/L ila 50 g/L) içeren ketoamin oluşumunu ifade eder. Glikasyonlu albümin fruktozaminin (FA) bir örneğidir. Fruktozamin ve glikolize albüminin oluşumu, proteinlerde meydana gelen translasyon sonrası modifikasyonlardır (Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, et al, 2024).

Fruktozamin analizleri sıcaklıktaki değişikliklerden ve serumda C vitamini ve bilirubin gibi indirgeyici maddelerin artan varlığından etkilenir. Fruktozamin ve GA'nın her ikisinin de standart analizleri yoktur. Ek olarak hem fruktozamin hem de GA, serum albümin konsantrasyonlarını etkileyen herhangi bir koşulun varlığından etkilenir. Serum albümini 3,0 g/dl'nin altında olduğunda fruktozamin güvenilir olmaz. Bu, karaciğer sirozu gibi albümin sentezinin azaldığı veya nefrotik sendrom ve protein kaybettiren enteropatiler gibi albümin/protein kaybının olduğu durumları içerecektir. Fruktozamin seviyeleri aynı zamanda multipl miyelomda (artan

immünoglobülinlere bağlı olarak) ve poliklonal gamopatilerde olduğu gibi toplam protein seviyelerinin yükseldiği durumlardan da etkilenebilir (Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, et al, 2024).

İmmünoglobulin olmayan serum proteinlerinin yarı ömrü çok daha düşüktür, yaklaşık 14-21 gün. Fruktozamin veya GA ölçümü son 2-3 haftadaki glukoz kontrolü hakkında bilgi sağlar. HbA1c ile bir diğer önemli fark, olan albüminin enzimatik olmayan glikasyon hızı HbA1c'den yaklaşık 9 ila 10 kat daha yüksektir (Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, et al, 2024)

1.3. Anemi

1.3.1 Tanımlama

Anemi dolaşımdaki eritrositlerin vücudun fizyolojik gereksinimleri için gerekli olan oksijeni taşıma yeteneklerinde azalmanın olduğu bir durum (WHO, 2011) veya azalmış toplam sayısı olarak da tanımlanabilir (Schreir SL 2018). Teşhis genellikle düşük Hb konsantrasyonu veya hematokrit seviyelerinin belirlenmesini içerir (Schreir SL 2018), aneminin teşhisi ayrıca RBC sayımı, ortalama korpusküler hacim, kan retikülosit sayımı, periferik yayma veya Hb elektroforezi ile de mümkündür (Özaltın E, et al. 2011.). Hb konsantrasyonu, hematolojik değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılır. Bu, dokulara oksijen taşıma işlevinde kritik bir rol oynayan Hb'nin, aneminin tanımlanmasındaki temel gösterge olmasından kaynaklanmaktadır. Anemi ile ilişkilendirilen yaygın klinik belirtiler arasında yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntılar ve azalmış Hb seviyelerine bağlı olarak konjonktivanın ve avuç içlerinin solgunluğu bulunur (WHO, 2003).

Normal Hb için laboratuvar spesifik kesim noktaları biraz farklılık gösterebilir, ancak genel olarak sağlıklı referans aralıkları şunlardır:

Erkeklerde 13.5 ila 18.0 g/dL

Kadınlarda 12.0 ila 15.0 g/dL

Çocuklarda 11.0 ila 16.0 g/dL

Hamilelikte trimestre bağlı olarak değişir, ancak genellikle 10.0 g/dL'nin üzerindedir (Hillman, Ault, Leporrier, & Rinder, 2012).

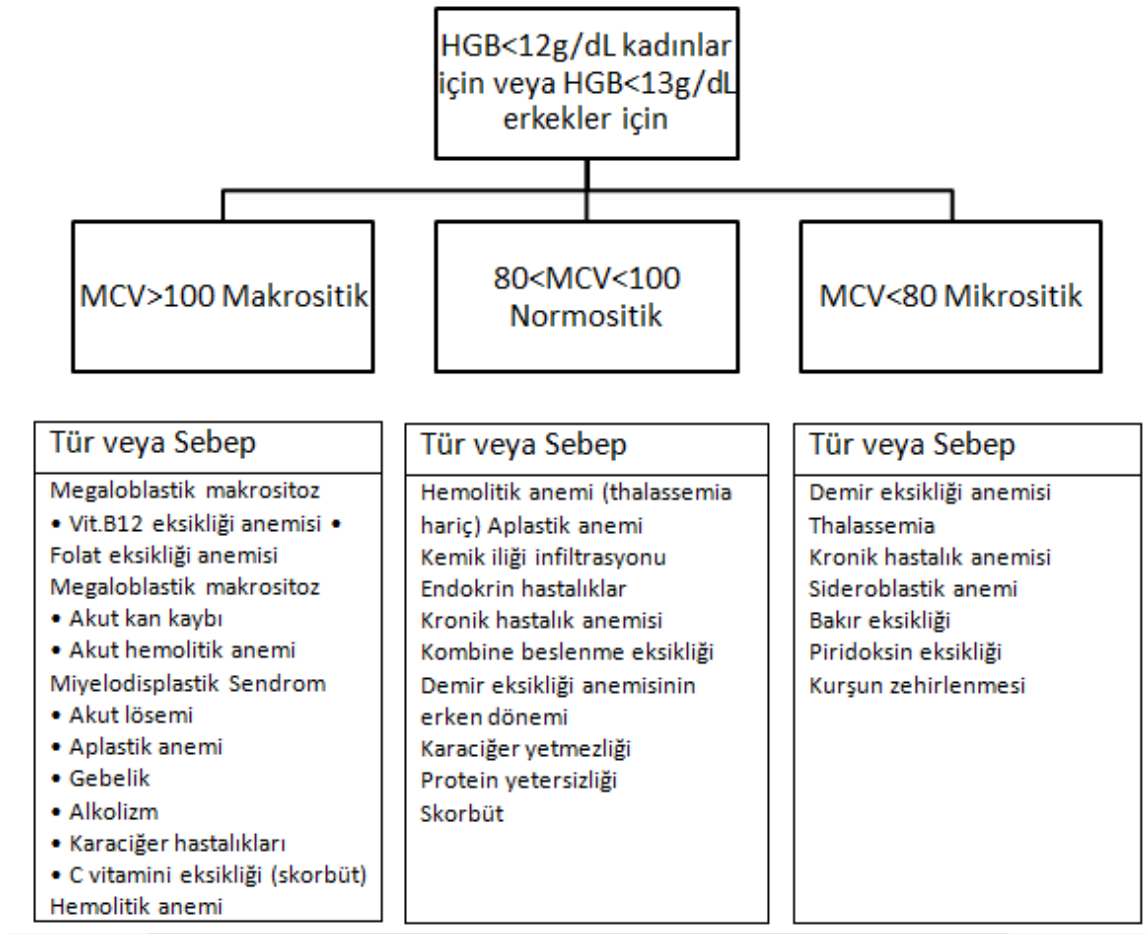
1.3.2 Anemilerin Sınıflandırılması

Anemi, RBC boyutuna göre, yani MCV'ne göre sınıflandırılabilir (Şekil. 5):

Mikrositik anemi: MCV < 80

Normositik anemi: MCV 80 – 100

Makrositik anemi: MCV > 100



Şekil 5. Eritrosit morfolojisine göre anemi sınıflandırması

(Tuba Karagül Yıldız, 2021)

1.3.2.1. Mikrositik Anemiler

Mikrositik anemi, MCV'ü 80 fl'den düşük olan anemi olarak tanımlanır. Hb eksikliği olduğunda, yeterli Hb konsantrasyonunu korumak için eritrositlerin ekstrasidan bölünmesi söz konusudur. Bu,

daha küçük ve daha soluk (hipokromik) eritrositlerin oluşumuna neden olur. Mikrositik aneminin en yaygın nedeni demir eksikliği anemisidir.

Demir eksikliği anemisinde: Vücutta Hb sentezi için gerekli olan demir düzeylerinde eksiklik vardır. Bu nedenle yeterince Hb sentezlenemez. Bu durum genellikle hafif semptomlarla (örn. yorgunluk, çarpıntı) kendini gösterir ve bazen buz, toprak veya nişasta yemek gibi pika olarak adlandırılan garip isteklerin olduğu durumu doğurabilir (Mayo Clinic Staff, 2019).

Sideroblastik anemi: Sideroblastik anemi, doğuştan veya edinilmiş nedenlerden kaynaklanabilecek kusurlu protoporfirin sentezi ile karakterize edilen bir durumdur. Bu tür anemide sorun, hem oluşumunu engelleyen protoporfirinin eksikliğidir (Geeky Medics, 2024).

Talasemi: Talasemiler, globin genini etkileyen kalıtsal mutasyonlar nedeniyle meydana gelir. Ayrıca, etkilenen spesifik gene (alfa veya beta) ve durumun şiddetine (major, minor veya trait) göre daha da sınıflandırılabilirler (Centres for Disease Control and Prevention, 2020).

1.3.2.2. Makrositik Anemiler

Bu anemi alt kümesi, 100 fl'nin üzerinde bir MCV ile karakterize edilir ve megaloblastik ve non-megaloblastik nedenlere ayrılır. Megaloblastik nedenler, DNA sentezini bozar ve MCV'nin artmasına neden olur. Non-megaloblastik nedenler de MCV'nin artmasına neden olur, ancak DNA sentezini etkilemez. Serum homosistein ve metilmalonik asit seviyeleri, ayırıcı tanıda yararlıdır (Geeky Medics, 2024).

Folat Eksikliği (Megaloblastik):

Folat eksikliğinin kötü beslenme, artan ihtiyaç (hamilelik, hemolitik anemi, kanser) veya folat antagonistlerinin kullanımı gibi birçok nedeni olabilir (Geeky Medics, 2024).

Vitamin B12 Eksikliği (Megaloblastik):

Vitamin B12 eksikliği genellikle, mide parietal hücrelerinin otoimmün tahribatı nedeniyle intrinsek faktörün eksikliğine bağlı gelişen pernisiyöz anemi nedeniyle oluşur. Bu durum, metilmalonik asit seviyelerinin yükselmesine bağlı olarak nörolojik semptomlara yol açabilir. Diğer potansiyel nedenler arasında pankreas yetmezliği, terminal ileumun hasarı veya diyet yetersizliği (örneğin, vegan diyet) bulunur (Geeky Medics, 2024).

Non-megaloblastik Makrositik Anemi:

Bu anemi türü, folat veya vitamin B12 eksikliğinden kaynaklanmayan artmış bir MCV ile sınıflandırılır. Nedenler arasında alkolizm, hipotiroidizm, retikülositoz ve florourasil gibi ilaçlar bulunur (Geeky Medics, 2024).

1.3.2.3. Normositik Anemiler

Bu anemi alt kümesi, 80-100 fl arasındaki normal bir MCV ile tanımlanır.

Eritrositlerin boyutu değişmediği için, azalan Hb başka bir nedenle, ya hemoliz (intravasküler veya ekstravasküler) ya da normal boyutta eritrositlerin yeterince üretilmemesi nedeniyle olmalıdır.

Retikülosit sayımı, iki neden arasındaki ayrımı sağlar. Yüksek bir retikülosit sayısı, kemik iliğinin normal çalıştığını ve dolayısıyla aneminin yetersiz üretimden kaynaklanma olasılığının düşük olduğunu gösterir. Mikrositik anemilerden farklı olarak, normositik anemiler genellikle normokromiktir (American Association for Clinical Chemistry, 2020).

Hemoliz iki farklı yerde meydana gelebilir. Ekstravasküler hemoliz, öncelikle dalakta meydana gelir ve intravasküler hemolizden daha yaygındır. İntravasküler hemoliz daha az yaygındır ve serbest Hb'nin kan dolaşımına salınmasına neden olur. Bu iki tür hemoliz arasındaki klinik ayrım net olmayabilir ve önemli ölçüde örtüşme gösterebilir. (Geeky Medics, 2024).

Kronik hastalık anemisi, malignite, kronik enfeksiyonlar veya otoimmün durumlar gibi altta yatan kronik hastalıklar nedeniyle hepcidin gibi akut faz reaktanlarının üretimi ile karakterizedir. Hpcidin, serumdaki demirin kullanılabilirliğini azaltmak için demiri ferritinde saklar, bu da normositik anemiye yol açar ve daha sonra ilerleyerek mikrositik anemiye ilerleyebilir (Geeky Medics, 2024).

Hereditör sferositoz, ankyrin ve spektin gibi eritrosit iskelet membran proteinlerinde bir kusur nedeniyle oluşur, bu da eritrositlerin anormal şekle sahip olmasına neden olur. Bu durum, eritrositlerin dalaktan geçişini zorlaştırır, onların sıkışmasına ve sonunda yok edilmesine (hemoliz) yol açar. Sonuç olarak, splenektomi genellikle uygulanır (Geeky Medics, 2024).

Orak hücre hastalığı, hemoglobinin beta-globin zincirinde meydana gelen bir mutasyon nedeniyle oluşur ve bu durum, anormal orak şekilli eritrositlere ve potansiyel hemolize yol açar. Dalak, bu şekil bozukluğuna sahip eritrositlerin yıkımını sağlar (Geeky Medics, 2024).

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, glikosilfosfatidilinositoldeki edinilmiş bir kusur nedeniyle hücrelerin kompleman sistemine karşı daha hassas hale gelmesiyle oluşur. Uyku sırasında yüzeysel

nefes almak CO₂ birikimine, hafif solunum asidozuna ve komplemanın aktivasyonuna yol açar, bu da koruyucu faktörün yokluğunda eritrositlerin lizisine neden olur (Geeky Medics, 2024).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, Eritrositleri oksidatif strese karşı daha hassas hale getirir. Normalde, G6PD, hücreyi oksidatif hasardan korumak için NADPH ve dolayısıyla indirgenmiş glutatyon oluşturur. G6PD eksikliği, oksidatif stres nedeniyle eritrositlerin intravasküler hemolizine neden olur (Geeky Medics, 2024).

İmmün Hemolitik Anemi (IgG veya IgM Aracılı), IgG aracılı hemoliz genellikle ekstrasvaskülerdir, oysa IgM aracılı hemoliz intravaskülerdir.

Mikroanjyopatik Hemolitik Anemi:

Bu durumda, eritrositlerin mikrotrombüsleri, protez kalp kapakları ve aort stenozu gibi damar yapısındaki sorunlar nedeniyle tahrip olur. Bazen eritrositler bu çıkıntılı yapılarda yırtılarak, belirgin şekilde farklı şistositler oluşturur (Geeky Medics, 2024).

1.4. DEA'ne Genel Bakış

DEA, dolaşımdaki total Hb'de azalma ile karakterize bir durumdur (Kaur, 2016). Kötü beslenme, malabsorpsiyon ve aşırı kan kaybı gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir (Kaur, 2016). Bu durumun düşük doğum ağırlığı, bağışıklık sisteminin zayıflaması ve zayıf bilişsel gelişim gibi sağlık üzerinde önemli olumsuz etkileri olabilir (Kaur, 2016). Serum ferritini, DEA için önemli bir tanısal belirteçtir (Kaur, 2016).

1.4.1 Tanımlama:

DEA, aneminin en yaygın şeklidir. Demir depolarındaki azalmanın neden olduğu küçük ve soluk eritrositler (hipokromik mikrositik anemi) ile karakterizedir..Yetişkinlerde DEA'nin en sık nedeni gastrointestinal kanama veya kadınlarda menstrüel kanamadır. Bebekler, küçük çocuklar, ergenler ve hamile kadınlar gibi vücudun demir ihtiyacının arttığı dönemlerde yetersiz demir alımı da bu eksikliğe yol açabilir. Ayrıca Çölyak hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıklar sindirim sisteminde demir emilimini azaltabilir (Braunstein, 2021).

1.4.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nden alınan bilgilere göre, dünya çapında 1,5 milyardan fazla insan anemiden etkilenmektedir ve bu rakam küresel nüfusun yaklaşık dörtte birini temsil etmektedir. Bu istatistiksel veriler 1993 ve 2005 yılları arasında DSÖ tarafından toplanmıştır. Prevalans, çocuklar

ve hamile olmayan kadınlar arasında önemli ölçüde daha yüksektir. Aslında, küçük çocukların (6 yaş altı) yaklaşık %45'i ve hamile olmayan kadınların %30'undan fazlası anemiden muzdariptir. Buna karşılık, her yüz erkekten sadece 12'si anemiden etkilenmektedir (Guezati et Hennache, 2021).

1992 yılında DSÖ uzmanlarından oluşan bir komite tarafından bir bireyin anemik olarak kabul edildiği çeşitli eşik değerler tanımlanmıştır. Bu eşik değerler fizyolojik sınıfa göre değişmektedir (Guezati et Hennache, 2021)

1.5. Kadın Diyabetiklerde DEA'nın Yaygınlığı ve Etkisi

Anemik olan bireylerin %85'inde neden demir eksikliği olarak tespit edilmiştir ve bu oran özellikle kırsal alanlarda oldukça yaygındır. Bu durum, DEA'nın kırsal nüfus üzerindeki önemli etkisini vurgulamakta ve halk sağlığında bu sorunun üstesinden gelmek için etkili yaklaşımlara duyulan acil gereksinimi vurgulamaktadır (Anjum, 2023).

DEA, diyabetli kişilerde sık görülen bir durumdur ve bildirilen prevalans oranları %13 ila %47 arasında değişmektedir. Bu yüksek oran, diyabetik popülasyonlarda DEA'nın etkili bir şekilde yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır. Demir eksikliği ve diyabet arasındaki etkileşim, her iki durum da birbirinin ilerlemesini ve tedavi stratejilerini etkileyebileceğinden, klinik uygulamada belirli zorluklar ortaya çıkarmaktadır (Elsheikh 2023).

DEA, diyabetli kadınlar arasında yaygın bir sorundur ve diyalize bağımlı olmayan tip 2 diyabetli bireylerde %18,5'lik bir prevalans bildirilmiştir. Bu durum, bu spesifik grupta DEA'nın tespit edilmesinin ve ele alınmasının önemini vurgulamaktadır, zira bu durum bu kişilerin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. DEA ve diyabetin eş zamanlı varlığı karmaşık bir klinik durum yaratır, çünkü her iki durum birbirlerinin etkilerini kötüleştirebilir. Kadın diyabet hastalarında sık görülmesine rağmen, DEA genellikle uygun şekilde teşhis veya tedavi edilememekte, bu da potansiyel komplikasyonlara ve hastanın prognozunda kötü gidişe yol açabilmektedir. (Iancu, 2015).

1.5.1 DEA'nın HbA1c Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

DEA'nın HbA1c seviyelerini etkilediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir.

Diyabetli, pre-diyabetli ve diyabetli olmayan Hintli yetişkinlerde DEA, yüksek HbA1c seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. DEA'nın HbA1c ölçümlerinin doğruluğunu etkileyebileceğini ve diyabeti olan veya olmayan bireylerde glisemik kontrolün yanlış yorumlanmasına neden olabileceğini göstermektedir (Chhikara, 2022).

Bir araştırmada, DEA olan non-diyabetik Suudi kadınların HbA1c seviyelerinde düşüklük tespit edilmiştir. Bu durum, DEA ile HbA1c arasındaki ilişkinin karmaşık doğasını vurgulamakta ve DEA'nın HbA1c seviyeleri üzerindeki etkisinin çeşitli nüfus grupları arasında farklılık gösterebileceğine işaret etmektedir (Bindayel, 2021).

Bununla birlikte, DEA olan non-diyabetik Pakistanlı bireylerde, DEA'nın varlığı HbA1c seviyelerinin yanı sıra yükselmesine neden olmuştur (Saeed, 2021).

Bu bulgular, DEA'nın HbA1c düzeylerini etkileyebileceğini ve potansiyel olarak hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde glisemik kontrolün yanlış yorumlanmasına yol açabileceğini göstermektedir.

1.5.2 DEA'nın HbA1c Düzeyleri Üzerindeki Etki Mekanizmaları

DEA'lerinin, HbA1c'nin stabilitesini ve ölçümünü etkileyen çeşitli faktörler nedeniyle yanlış yüksek HbA1c değerlerine neden olabileceğine bilmek önemlidir. (Fruktozamin - StatPearls - NCBI Bookshelf, 2020).

Eritrositler ve diyabet arasındaki ilişki, HbA1c oluşumunun önemini vurgular. Bu bileşik, eritrositlerin ömrü boyunca yavaşça parçalanmadığı için HbA1c seviyesi, ortalama kan şekeri seviyesini gösteren önemli bir ölçüttür. Dolayısıyla, HbA1c'yi etkileyen faktörleri, demir eksikliği gibi diğer faktörlerle birlikte anlamak önemlidir (Wange, Y. et al, 2012).

Artan glikozla bağlanmış HbA1c seviyeleri ile demir eksikliği arasındaki ilişki önemlidir. Demir eksikliği, vücuttaki demir içeren enzimlerin aktivitesini etkileyebilir. Bu durum, HbA1c ölçümlerinde yanlış sonuçlara ve genel sağlık üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Wenjia Guo. et al, 2019).

Demir eksikliği gibi kırmızı kan hücrelerinin ömrünü etkileyen bozuklukların HbA1c seviyeleri üzerinde etkisi olabilir ve HbA1c bulguları yorumlanırken dikkate alınmalıdır (Kaiafa, G. et al, 2020; Chen, Z. et al, 2022).

Eritrositlerin ömrünü kısaltan faktörler (örnek olarak DEA) potansiyel olarak HbA1c seviyelerinin düşmesine neden olur. HbA1c sonuçlarını yorumlarken bu faktörleri göz önünde bulundurmak önemlidir. (Wang, J. et al, 2023; Katwal, P. et al, 2020).

IDA'da kırmızı kan hücrelerinin üretiminin azalması, dolaşımdaki eritrositlerin ortalama yaşının daha yüksek olmasına ve dolayısıyla HbA1c seviyelerinin yükselmesine yol açar. Kan glukoz değerleri normal olan ancak demir eksikliği anemisi tedavisinden sonra olduğu gibi normalden daha genç kırmızı kan hücrelerine sahip hastalarda HbA1c konsantrasyonu azalır. Ancak demir

eksikliği uzun süre devam ederse, kırmızı kan hücresi üretim hızı azalır, bu da sadece anemiye değil, aynı zamanda dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin ortalama yaşının yükselmesine ve sonuç olarak HbA1c seviyelerinde artışa neden olur (Vishal K. et al,2014).

Orak hücre hastalığı gibi belirli koşullara sahip bireylerde kırmızı kan hücrelerinin ömrü kısalabilir. Bu durum glikasyon sürecini etkileyebilir ve potansiyel olarak HbA1c seviyelerini önemli ölçüde etkileyebilir (Alzahrani, B. et al, 2023).

Reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres, glikasyon sürecinde çok önemli bir rol oynar ve antioksidanlar oksidatif hasarın azaltılmasında karmaşık bir şekilde yer alır. Demir eksikliğinin antioksidan enzimlerin aktivitesini önemli ölçüde etkileyebileceği ve potansiyel olarak oksidatif stresin artmasına ve glikozlanmış eritrositlerde hasara yol açabileceği bulunmuştur. (Jomova, K. et al 2023).

Genel olarak, demir eksikliğinin glikasyon süreci, enzim aktivitesi, HbA1c oluşumu ve sağlığın diğer önemli yönleri üzerinde geniş kapsamlı sonuçları olabilir. Bu durum, diyabetli bireylerde demir durumunun anlaşılması ve ele alınmasının önemini vurgulamaktadır. (Twarda-Clapa, A. et al 2022).

Guo ve arkadaşları da DEA olan bireylerde HbA1c seviyelerinin yüksek olabileceğinden bahsetmektedir (Guo. Et al 2019).

Sharda ve meslektaşları (2023) öglisemik tip 2 diyabetik hastalarda artan HbA1c düzeyleri ile demir eksikliği anemisi (DEA) arasındaki bağlantıyı incelemiş ve bu hastalarda aneminin, özellikle de normositik normokromik anemi ve DEA'nın yaygın olduğunu tespit etmiştir. Araştırma, aneminin HbA1c seviyelerini nasıl etkilediğini keşfetmeyi amaçlamış ve kontrollü kan şekere rağmen orta derecede aneminin HbA1c üzerindeki önemli etkisini vurgulamıştır. Bu çalışma, böbrek tutulumu olmayan diyabetik hastalarda aneminin HbA1c ölçümleri üzerindeki etkisinin bilinmesinin önemini vurgulamaktadır (Sharda. et al, 2023).

1.6. HbA1c Ölçümü için Geleneksel Yöntemler

HbA1c testi, diyabetli kişilerde uzun vadeli kan şekeri seviyelerini belirlemek için standart bir yöntemdir. HbA1c, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), immünoassay, boronat afinite kromatografisi ve kapiler elektroforez dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar prosedürleri kullanılarak ölçülebilir (Gupta, S., Jain, U. ve Chauhan, N. 2017).

HPLC, HbA1c seviyesini ölçmek için kullanılan en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Kırmızı kan hücreleri hemolize edilir ve serbest hemoglobin reaktiflerle muamele edilir. HbA1c daha sonra

sıvı kromatografisi kullanılarak diğer hemoglobin türlerinden izole edilir ve UV absorpsiyonu sonucu tanımlanır (Weykamp, C. 2013).

1.7. Sağlık Hizmetlerinde Makine Öğrenimi

1.7.1 Öğreniminin Tanımı ve İlkeleri

Makine öğrenimi, algoritmalar ve istatistiksel modeller oluşturmaya odaklanan dinamik bir yapay zeka alanıdır. Bu modeller, bilgisayar sistemlerinin sürekli olarak verilerden öğrenerek belirli görevler üzerindeki performanslarını artırmalarına olanak tanır. Açık programlama olmadan bu algoritmalar ve modeller, bilinçli kararlar veya tahminler yapmak için karmaşık veri modellerini analiz edebilir. Makine öğreniminin yinelemeli doğası, algoritmalara büyük miktarlarda veri beslenmesini içerir ve zaman içinde adapte olmalarını ve gelişmelerini sağlar. Bu süreç sayesinde makine öğrenimi modelleri, insanların geleneksel analiz yöntemleriyle fark etmesi zor olabilecek eğilimleri, kalıpları ve içgörülerini belirleyebilir. Makine öğreniminin nihai amacı, insan müdahalesi olmadan verilerden sürekli öğrenme yoluyla kendi kendini geliştirebilen otonom akıllı sistemler geliştirmektir (Sewell, 2020).

Makine öğrenimi, verileri etkili bir şekilde işlemek ve analiz etmek için matematiksel optimizasyon, istatistiksel teknikler ve algoritma geliştirmeyi kullanır. Bu yöntemler, optimum işleyiş için algoritmaları rafine etmek üzere birleştirilir. İstatistiksel yaklaşımlar, verilerden önemli kalıplar ve içgörüler çıkarırken, algoritma geliştirme, yinelemeli adaptasyon ve öğrenme yeteneğine sahip karmaşık modeller oluşturmak için gereklidir. Amaç, performans ve tahmin hassasiyetinde sürekli artıştırmaktır (Arora, 2019).

1.7.2 Makine Öğrenimi Algoritmalarının Temel Kavramları

4.1 Makine Öğreniminin Üç Temel Yönü:

- **Görev:** Tahminler, öneriler ve tahminlerde ilgilenilen ana problem olarak tanımlanır.
- **Deneyim:** Gelecekteki görevleri tahmin etmek ve çözmek için geçmiş veya geçmiş verilerden öğrenmeyi içerir.
- **Performans:** Bir makinenin makine öğrenimi görevlerini ve sorunlarını çözme yeteneğini temsil eder ve sorunun türüne göre en iyi sonucu sağlar.

Makine Öğrenimi Uygulamaları: Sağlık, pazarlama, finans, altyapı ve otomasyon gibi çeşitli sektörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Makine Öğrenimi ve Yapay Zeka (YZ) arasındaki fark:

- YZ: İnsan davranışını simüle eden akıllı sistemler yaratırken, makine öğrenimi, makinelerin açıkça programlanmadan deneyimlerden öğrenmelerine yardımcı olan bir YZ dalıdır.
- YZ uygulamalarının örnekleri şunları içerir: Siri, Uzman Sistemler ve Çevrimiçi oyun oynama, makine öğrenimi uygulamaları ise Google arama algoritmaları ve Facebook otomatik arkadaş etiketleme önerilerini içerir.

4.1 2 Makine öğrenimi algoritmalarının temel kavramları

Bu kavramlar aşağıdaki gibi farklı bölümlere ayrılmıştır:

- Denetimli Öğrenme:** Nesne sınıflandırmaları için etiketli veri gerektirir ve Regresyon ve Sınıflandırma problemlerini içerir. Tartışılan algoritmalar: Destek Vektör Makinesi, Naive Bayes, Karar Ağacı, K-En Yakın Komşu ve Doğrusal Regresyon.
- Denetimsiz Öğrenme:** K-Means Kümeleme ve Temel Bileşen Analizi üzerine odaklanır: K-Means Kümeleme ve Temel Bileşen Analizi (PCA).
- Takviyeli Öğrenme:** Markov Zinciri ve Monte Carlo yöntemine odaklanır. Tartışılan algoritmalar: Markov Zinciri ve Markov Karar Süreci, Monte Carlo yöntemi.
- Sinir Ağları ve Derin Öğrenme:** Sinir ağları, Derin Öğrenme ve Evrimsel Sinir Ağları (CNN) gösterilmektedir: Sinir ağları, Derin Öğrenme ve CNN Bu temel kavramlar, makine öğrenimi algoritmalarının temel ilkelerini ve metodolojilerini kapsar, işlevlerini ve farklı senaryolardaki uygulamalarını detaylandırır (Ling, Q. 2023).

1.7.3 Sağlık Hizmetlerinde Makine Öğrenimi Uygulamaları

Sağlık hizmetlerinde yapay zekanın temel amacı, belirsiz sağlık hizmeti zorluklarının çözümünde makineleri daha kullanışlı hale getirmektir ve en son teknolojiyi kullanarak verileri doğru ve hızlı bir şekilde yorumlamak mümkündür. Alzheimer, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve meme kanseri, kolon kanseri gibi çeşitli kanser türleri gibi birçok kronik hastalığın erken tespit edilmesine yardımcı olur ve bu da aynı zamanda hastalığın mali yükünü ve şiddetini azaltır. YZ'nin tıbbi olarak uygulanabileceği temel alanlar arasında hastalık tespiti ve tedavisi, hasta bağlantısı ve katılımı ile yönetim ve güvenlik faaliyetleri yer almaktadır (Yu, K.et al, 2019).

Yazarlar, depresyondaki bireylerin ruh halini, duygularını, bilişsel ve motivasyonel durumlarını, faaliyetlerini ve ayrıca çevresel ve sosyal çevrelerini tahmin etmek için makine öğrenimi

algoritmalarını kullanan, birden fazla unsur içeren karmaşık bir mobil müdahaleyi ayrıntılı olarak açıklamışlardır. Ayrıca, davranış ve bakıcıların rehberliği ile ilgili öz değerlendirme amaçlı grafiksel geri bildirim de içeriyordu (Burns ve ark., 2011).

Bu çalışmada, internet kaynaklı kişisel sağlık davranışı değişikliği anlatılarının bireylerin kilo verme konusundaki öz yeterlilikleri üzerindeki etkisini incelemeye odaklanmıştır. Araştırmacılar, kullanıcıların değişim aşamasına, demografik profiline, duygusal tonuna ve genel hikaye kalitesine göre uyarlanmış ilgili hikayeleri belirlemek ve önermek için uyarlanabilir bir güçlendirme algoritması oluşturmuştur (Manuvinaurike ve diğerleri, 2014).

Bu araştırmada, felçleri tahmin etmek için normal ve patolojik yürüyüşler hakkında bilgi toplamak üzere giyilebilir bir cihaz önerilmiştir. Toplanan veriler, gizli Markov modelleri ve DVM kullanılarak işlenecek ve deneklerin %90,5'ini kendi gruplarına doğru bir şekilde sınıflandırabilen bir algoritmaya yol açacaktır (Maninini ve ark., 2016).

Yukarıdaki çalışmalar, sağlık hizmetlerinde makine öğreniminin hastalık tanımlama, tedavi etkinliği değerlendirmesi, hasta katılımı, prognoz tahmini, tıbbi görüntülerin analizi, ses tanıma ve bir dizi veri kaynağı ve metodoloji kullanarak çeşitli sağlık izleme yöntemleri gibi geniş bir uygulama yelpazesinde kullanıldığını göstermiştir.

1.8. HbA1c Analizinde Makine Öğreniminin Rolü

1.8.1. HbA1c Analizi için Makine Öğrenimini Kullanmanın Potansiyel Avantajları

Makine öğrenimi algoritmaları, çoklu kardiyak biyobelirteçleri entegre ederek diabetes mellitus gelişimini tahmin etmede dikkate değer yetenekler göstermiştir. Bu yaklaşım, ikili sınıflandırma görevlerinde %84'e kadar ulaşan üstün test doğrulukları göstermiştir. Bu algoritmalar, çeşitli kardiyak biyobelirteçlerden yararlanarak, yalnızca geleneksel istatistiksel yöntemlerle belirgin olmayabilecek kalıpları ve ilişkileri etkili bir şekilde tanımlayabilir. Karmaşık, çok boyutlu veri setlerini analiz etme yeteneği, daha doğru ve güvenilir tahminler yapılmasını sağlayarak diyabetin erken teşhisi ve yönetimi konusunda değerli bilgiler sunmaktadır (Quincy A. et al, 2019).

Makine öğrenimi algoritmaları, kan şekeri seviyelerinin tahmin edilebilirliğini artırma, gelecekteki hipoglisemik ve hiperglisemik olaylar için gelişmiş uyarılar sağlama ve ayrıca bazal insülin oranlarını ve bolus insülin dozlarını hesaplama potansiyeline sahiptir. Bu gelişmeler kapalı döngü yapay pankreas sistemlerine büyük fayda sağlayabilir (Y. Marcus. et al, 2020).

Makine öğrenimi modelleri, %5,7 veya daha düşük mevcut HbA1c seviyelerini tahmin etmek için umut verici sonuçlar göstermiştir ve hastaların boylamsal verilerini kullanmanın bu tahminlerin performansını önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir (Zakhriya Alhassan.et al , 2020).



2. AMAÇ

Bu yüksek lisans tezinin temel amacı, DEA'li kadınlarda HbA1c düzeylerinin nasıl etkilendiğini gözler önüne sermektir. Bu çalışma ile, DEA'sinin HbA1c ölçümleri üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmaktadır. Ayrıca, bu hasta grubunda HbA1c analizinin hassasiyetini artırabilecek makine öğrenimi modelleri oluşturmaya çalışılmaktadır. Tez, bu araştırmaları yürüterek, klinisyenlere eş zamanlı DEA ve diyabettanısı alan kadın hastalarda kan glukozu regülasyonunu daha doğru bir şekilde yorumlamaları için değerli bilgiler ve öneriler sunmayı amaçlamaktadır.



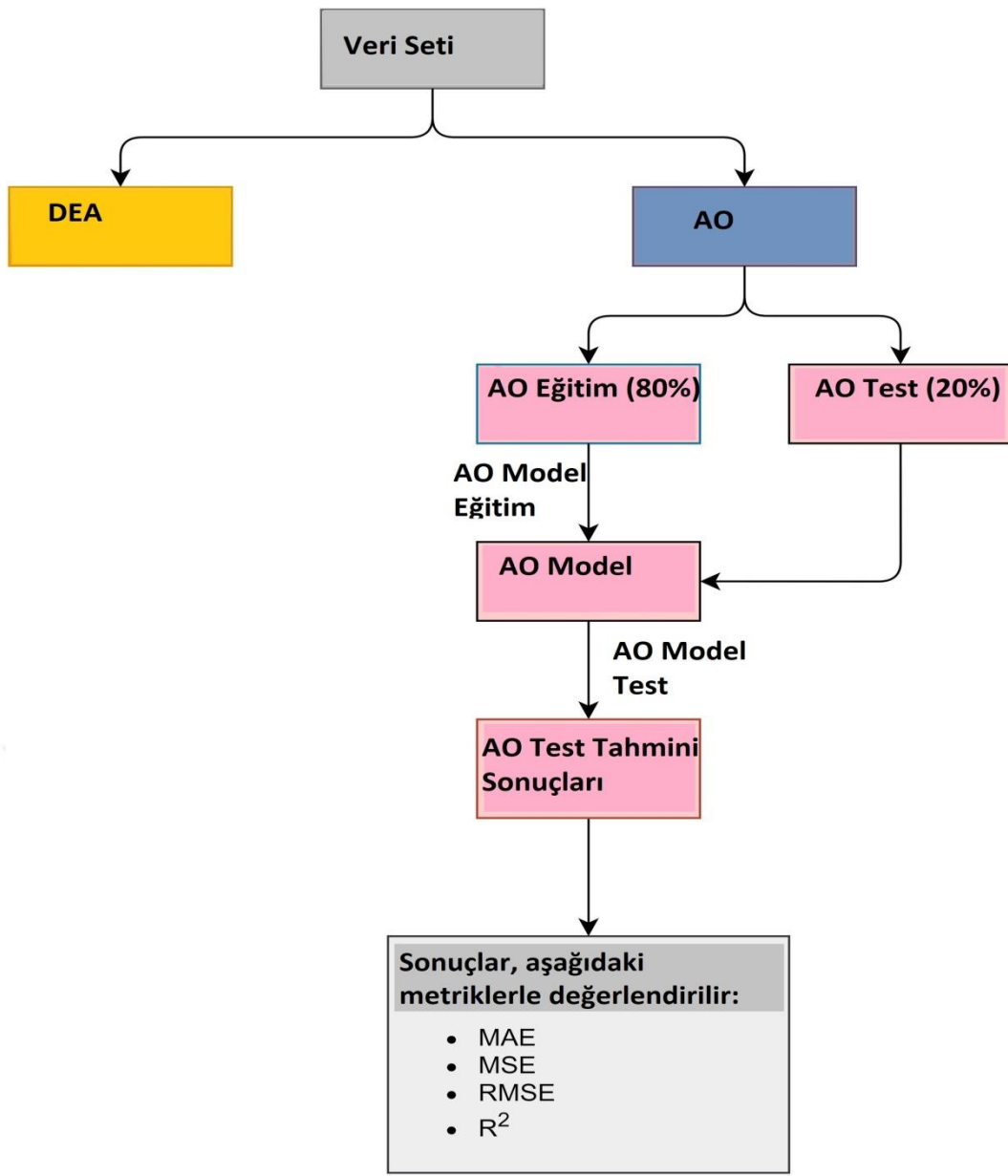
3. YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı ve katılımcılar

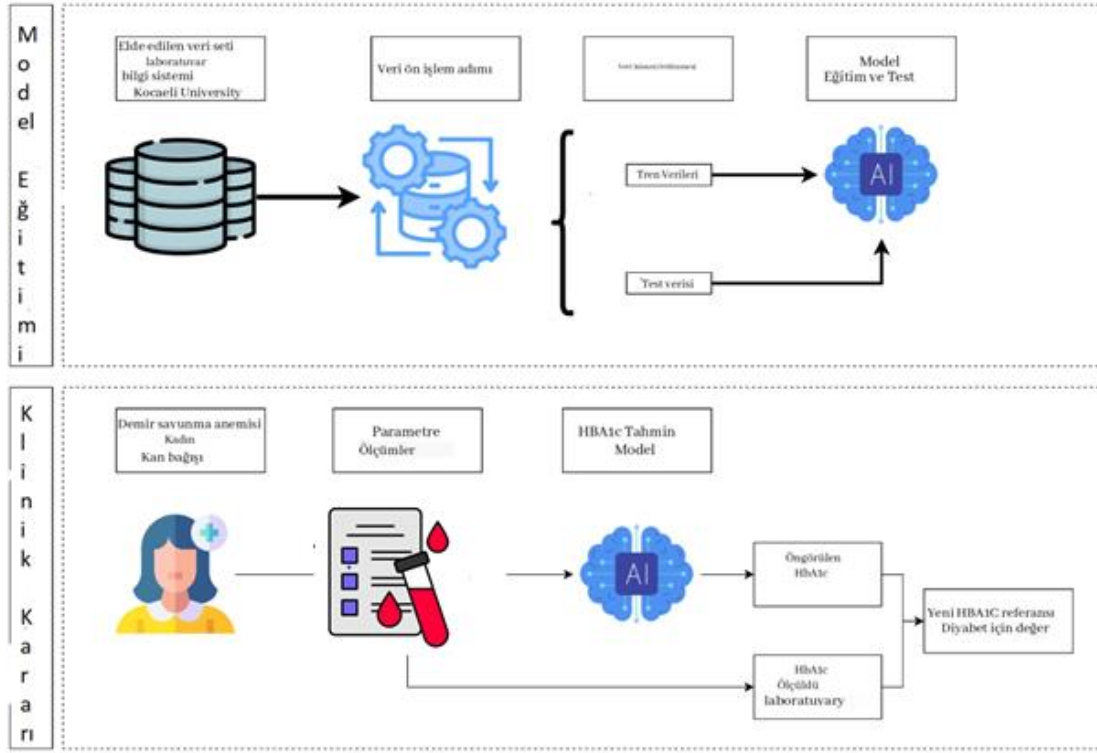
Bu retrospektif gözlemsel kohort çalışmasına 2017 ve 2022 yılları arasında HbA1c analiz sonuçları onaylanmış 18 yaş ve üzeri 17526 kadın dahil edilmiştir. Veri seti Kocaeli Üniversitesi Hastanesi laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Çalışmamızda her katılımcının eş zamanlı analiz edilmiş açık plazma glukozu (APG), HbA1c, total demir bağlama kapasitesi (TDBC), doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC), demir, transferrin satürasyonu (TS), ferritin, hematokrit (htc), hemoglobin (Hb), ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), kırmızı kan hücresi (RBC) değerleri seçilmiştir. Veri kümesi daha sonra Hb düzeyleri baz alınarak AO ve DEA olmak üzere iki alt kümeye ayrılmıştır. Daha sonra, AO veri kümesi rastgele bir şekilde katılımcıların %80'i eğitim seti %20'si test seti olacak şekilde ayrılmıştır. Eğitim seti tahmin modelleri geliştirmek için kullanılırken, test seti bu modellerin tahmin doğruluğunu değerlendirmek için kullanılmıştır. Tahmin modellerinin tahmin hataları test seti için; Ortalama Mutlak Hata (MAE), Ortalama Karesel Hata (MSE) ve Ortalama Karesel Hatanın Kökü (RMSE) metrikleri (daha fazla ayrıntı için kalite metrikleri bölümüne bakın) aracılığıyla hesaplanmıştır.

Veri setinin ayrılması, tahmin modelinin eğitilmesi, testlerin yapılması ve klinik karar süreci **Şekil-6 ve 7'de** sunulmuştur. Modelin eğitilmesinin ardından, bir sonraki hedef eğitilen modeli kullanarak DEA örnekleri için HbA1c değerlerini tahmin etmektir. Benzer tahmin hatası metrikleri daha sonra DEA örnekleri için de hesaplanır.



Şekil 6. HbA1c tahminlerinin uygulanmasında ve değerlendirmelerin yürütülmesinde yer alan sıralı adımların gösterimi.



Şekil 7. Model eğitimi ve klinik kararın gösterimi.

3.2. Katılımcı seçimi

Çalışma AO ve DEA olan kadın hastalardan oluşan iki gruptan oluşmaktadır. Diyabetik ($APG \geq 126$ mg/dL ve $HbA1c \geq \%6,5$), prediyabetik (100 mg/dl $\leq APG < 126$ mg/dL ve $5,7 \leq HbA1c < \%6,5$) ve nondiyabetik ($APG < 100$ mg/dL ve $HbA1c < \%5,7$) gruplar, her gruptaki APG ve HbA1c'ye göre bu grupların alt grupları olarak oluşturulmuştur (Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu, 2022).

DEA grubu, hb düzeyleri 12 g/dL'den düşük, MCV 80 fl'den düşük (Piriyakhuntorn, P.et al, 2018) ve MCH 28 pg/hücre veya daha düşük olan katılımcılardan oluşmuştur (Intra, J.et al, 2019). DEA dışındaki mikrositik anemileri ayırt etmek için transferrin satürasyonu $\%16$ 'nın altında ve serum ferritini 30 ng/mL'nin altında olanlar çalışmaya dahil edilmiştir (Piriyakhuntorn, P.et al, 2018). AO grup; Hb düzeyleri 12,0 ila 15,0 g/dL arasında, MCV 80 ila 100 fl (TURNER. Et al, 2022) arasında ve MCH 28 pg/hücre (Intra, J.et al, 2019) üzerinde olan katılımcılardan AO oluşturulmuştur. Onsekiz (18) yaşın altındaki katılımcılar ve eksik veya tamamlanmamış verileri olan katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır. Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu, diyabetik hastalarda hipoglisemi sınıflandırmasında hipoglisemi uyarı değeri (seviye 1) olarak ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/L) ve klinik olarak anlamlı hipoglisemi seviyesi (seviye 2) olarak < 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l)

kullanılmasını önermiştir. Bu sınırlar özellikle diyabetik hastaların tedavi yönetiminde önemlidir (Diabetologia. 2017). Her laboratuvarın farklı ölçüm belirsizliği olabileceği göz önünde bulundurularak, APG 60 mg/dl'nin altında olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Sık hipoglisemik atak geçirme olasılığı nedeniyle düşük HbA1c'ye sahip olması muhtemel diyabet hastaları olabileceğini düşünerek, bu sınırı kullanmaya karar verdik.

Diyabetik hasta grubunda hem APG hem de HbA1c için her iki kriteri de karşılamayan hastaların sonuçları çalışmaya dahil edilmemiştir. Diyabetik hasta grubunda ise Hb A1c değerleri 6,5 ile 9 arasında olanlar çalışmaya dahil edildi. Özellikle Klinik karar sınır noktasında oluşabilecek değişikliklerin raporlanması için bu aralıkların kullanılmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Modelin eğitimi sırasında alt gruplar dikkate alınmamış; sadece veri setinden örneklerin seçiminde ve dağılımların izlenmesinde kullanılmıştır. Kalan örneklerin nihai sayısı Tablo 3'de verilmiştir.

Diyabet/Demir Eksikliği Anemisi	Demir Eksikliği Anemisi	Anemik Olmayan
Diyabetik Olmayan	1116	10527
Prediabetik	346	2749
Diyabetik	406	2382

Tablo 3. Araştırmadaki veri setinin dağılımı.

3.3. Biyokimyasal analiz

APG, TIBC, UIBC, demir, TS ve ferritin Cobas 8000 e 801 modülü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) modüler immünokimya (IC) otoanalizörü ile analiz edilmiştir. Çalışmamızda tam kan sayımı (CBC) analizi için Sysmex XN-10 otomatik hematoloji analizörü (Sysmex CorporationTM, Kobe, Japonya) kullanılmış ve CBC'den Hb, MCH, MCHC, MCV, RBC ve HCT parametreleri seçilmiştir. HbA1c, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile Liferofic H9 ile ölçülmüştür. (Lifotronic Technology, Shenzhen, Çin). Tüm parametreler için günlük olarak en az iki seviye rutin iç kalite kontrolü yapılmıştır. Dış kalite kontrolleri aylık olarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Biyokimyasal yöntemler

3.3.1.1. Cobas 8000 e 801 modülü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) modüler immünokimya (IC) otoanalizörü

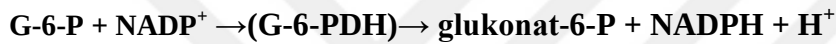
a.APG

Test prensibi UV testi

Hekzokinaz ile enzimatik referans yöntemin formülü:



Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, NADP'nin varlığında glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata okside eder. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum hızı glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. Reaksiyon:



Sınırlar ve aralıklar

Ölçüm aralığı

Serum, plazma, idrar ve BOS 0.11-41.6 mmol/L (2-750 mg/dL)

Testin alt saptama sınırı: 0.11 mmol/L (2 mg/dL) Alt saptama sınırı,

b.Ferritin

Test prensibi (Sandviç prensibi): Numune, biotinlenmiş monoklonal ferritine özgü antikor ve rutenyum kompleksia) ile işaretlenmiş monoklonal ferritine özgü antikor reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı ölçüm hücresine aspire edilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyi üzerine yakalanır. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell II M ile uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması, fotoçoğaltıcı ile ölçülen kemilüminesan emisyonunu başlatır. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyonla cihaza özgü bir şekilde oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ve cobas link aracılığıyla sağlanan bir ana eğri ile belirlenir.

Sınırlar ve aralıklar

Ölçüm aralığı 0.50-2000 µg/L (ng/mL)

Alt ölçüm sınırları

Boş Sınırı = 0.25 µg/L (ng/mL)

Saptama Sınırı = 0.50 µg/L (ng/mL)

Ölçüm Sınırı = 2.0 µg/L (ng/mL)

c.UIBC

Test prensibi

FerroZine ile doğrudan tayin. UIBC prensibin formülü:



Renk yoğunluğu bağlanmamış fazlalık demir konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve doymamış demir bağlama kapasitesi ile ters orantılıdır. Fotometrik olarak absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.

Sınırlar ve aralıklar

Ölçüm aralığı

3-125 µmol/L (16.8-700 µg/dL).

Alt ölçüm sınırları

alt sınır için -125 µmol/L (-700 µg/dL, -7 mg/L) ve üst sınır için -3 µmol/L (-16.8 µg/dL, -0.17 mg/L) olarak tanımlanmıştır.

d.TIBC

Test Prensibi:

- Kolorimetrik test
- pH < 2.0

TIBC prensibin förmülü:

Transferrin-Fe-kompleksi $\rightarrow$ (pH < 2.0) $\rightarrow$ apotransferin + Fe³⁺

Fe³⁺ $\rightarrow$ (askorbat) $\rightarrow$ Fe²⁺

Fe²⁺ + FerroZine $\rightarrow$ renkli kompleks

Asidik koşullar altında, demir transferrinden serbest bırakılır. Lipemik örnekler deterjan tarafından temizlenir. Askorbat, serbest bırakılan Fe³⁺ iyonlarını Fe²⁺ iyonlarına indirger ve bu iyonlar daha sonra FerroZine ile reaksiyona girerek renkli bir kompleks oluşturur. Renk yoğunluğu, demir konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülebilir.

Sınırlar ve Aralıklar

Ölçüm aralığı

0.90-179 μ mol/L (5.00-1000 μ g/dL, 0.05-10.0 mg/L)

Ölçümün alt sınırları

Testin alt tespit sınırı: 0.90 μ mol/L (5.00 μ g/dL, 0.05 mg/L)

e. Transferrin

Test Prensibi (İmmünoturbidimetrik test) : İnsan transferini, spesifik bir antiserum ile bir çökelti oluşturur ve bu, turbidimetrik olarak belirlenir. Transferrini belirlemek için radyal immünodifüzyon, nefelometri ve turbidimetri dahil olmak üzere çeşitli yöntemler mevcuttur. Roche transferrin testi, immünolojik aglütinasyon prensibine dayanır.

Ölçüm aralığı

2.2-35.0 mg/L (0.22-3.5 mg/dL)

Ölçümün alt sınırları

Boş Sınırı = 1.0 mg/L (0.10 mg/dL)

3.3.1.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

a. Özet ve Aşamaları

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı; hareketli faz haznesi, pompa, numune enjeksiyon sistemi, kolon, dedektör, kaydedici ve atık deposu gibi birimlerden oluşur. Bu cihazın temel işlevi, bir karışımdaki bileşenleri ayırarak analiz etmektir. Hareketli faz haznesi çözücüyü pompaya, pompa ise enjeksiyon sistemine gönderir. Numune enjekte edildikten sonra kolon aracılığıyla ayrılır ve dedektörde ölçüm yapılır. Kaydedici ise dedektörden gelen sinyalleri zamana bağlı olarak kaydeder (Skoog et al, 1998; Meyer, 1988; Krstulovic & Brown, 1982; Hamilton & Sewell, 1982; Adamovics, 1997; Christian, 2004).

- **Hareketli Faz Haznesi:**

- Çözücüyü içerir ve gaz giderici ve filtreleme sistemlerine sahiptir.
- Çözücü süzülmesi ve gazlardan arındırılmalıdır.

- **Pompa:**

- Çözücüyü kolona gönderir.
- 400 atm'ye kadar basınç üretir ve sabit veya değişken akış hızları sağlar.

- **Numune Enjeksiyon Sistemi:**

- Numunenin mobil faza enjekte edilmesini sağlar.
- Manuel veya otomatik enjeksiyon valfleri kullanılır.

- **Kolon:**

- Bileşenlerin ayrımını gerçekleştirir.
- Paslanmaz çelik, teflon veya cam malzemelerden yapılır.
- Emniyet kolonu ve kolon termostatları kullanılabilir.

- **Dedektör:**

- Analiz edilen bileşenlerin miktarını ölçer.

- UV absorbands, floresans, kırma indisi gibi dedektör türleri kullanılır.

- **Kaydedici:**

- Dedektörden gelen sinyalleri kaydeder.

- Mikroişlemciler ve bilgisayarlarla kontrol edilir.

Bu aşamalar sırasıyla gerçekleştirildiğinde, HPLC cihazı karışımları etkili bir şekilde ayırarak bileşenlerin analiz edilmesini sağlar.

3.3.1.3. Sysmeks hemogram cihazı

Sismeks cihazı bu 3 kuralı takip eder:

- Empedans
- Radyo dalgaları
- Optik lazer saçılması

b. Empedans Yöntemi

Aynı ozmotik basınca sahip bir çözelti içinde asılı duran kan hücreleri, emme kullanılarak bir açıklıktan başka bir bölmeye çekilir. Hücreler açıklıktan geçerken, yalıtkan özellikleri nedeniyle her iki taraftaki elektrotlar arasında voltaj dalgalanmaları yaratırlar. Bu voltaj dalgalanmaları bir osiloskop tarafından kaydedilir ve hücrelerin miktarı ve boyutları hakkında bilgi verir. Bu veriler trombositler ve lökositler için histogramlar olarak sunulmaktadır (Aykut Köroğlu, 2013).

c. Radyo Dalgaları (Radyo Frekansı, RF)

Beyaz kan hücrelerini empedans tekniğiyle ölçerken, radyo dalgaları beyaz kan hücresi çekirdeklerinin boyutları, yoğunlukları ve sitoplazmik granülleri hakkında da bilgi verebilir. Coulter STKS ve MaxM kan sayım cihazları, lökosit formülünü belirlemek için bu yaklaşımı kullanır. Bu yöntem VCS teknolojisi olarak adlandırılır; burada V Hacim, C İletkenlik ve S Saçılma anlamına gelir (Aykut Köroğlu, 2013).

d. Optik lazer saçılma

Ortho Diagnostics, kan testleri için tanı ürünleri geliştiren ve üreten bir şirkettir, 1970 yılında kan sayımı için "Optik Lazer Saçılımı" yöntemini kullanmıştır (Aykut Köroğlu, 2013).

Optik lazer saçılma tekniği, kan hücreleri bir akış odasında önünden geçerken lazer ışığının saçılmasına neden olarak eritrositlerin, lökositlerin ve trombositlerin sayılmasını sağlar. Bu yöntem, kan sayım cihazlarında bağımsız olarak veya empedans yöntemiyle birlikte kullanılabilir. Floresan boyalarla boyandığında, bu yaklaşım hem hücre sayımına hem de hücre yapılarının kapsamlı bir şekilde incelenmesine olanak tanır. Çağdaş çok kanallı kan sayım cihazları, daha kapsamlı kan sayım sonuçları elde etmek için çeşitli yöntemleri entegre etmektedir. Sismeks cihazı bu kuralı kullanır (Aykut Köroğlu, 2013).

3.4. Etik Onay

Bu çalışma hastanemiz Girişimsel olmayan Klinik araştırmalar etik kurulu tarafından GOKAEK-11.24 proje numarası ile onaylanmıştır. 2023/192. Anonimleştirilmiş ve anonim hale getirilmiş verilerin kullanılması nedeniyle, bu retrospektif analiz için bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

3.5. Tahmin Yöntemleri

HbA1c seviyelerinin tahminine Destek Vektör Makineleri, Doğrusal Regresyon, Rastgele Orman ve k-en yakın Komşu yöntemleri kullanılarak yaklaşılmıştır. Bu yöntemlerin kısa açıklamaları bu bölümde verilmiştir.

3.5.1. Destek Vektör Regresyonu

Destek Vektör Makineleri (DVM), makine öğreniminde hem sınıflandırma hem de regresyon görevleri için yaygın olarak kullanılmaktadır (García, L. et al. 2020). Regresyon problemlerine uygulandığında, yöntem Destek Vektör Regresyonu (DVM) olarak adlandırılır (Ahmed, M. S. et al. 2022). DVM, yüksek boyutlu bir özellik uzayında ϵ -duyarsız tüp olarak bilinen belirli bir hata payı içinde en iyi uyan doğruyu bulmayı amaçlayan parametrik olmayan bir makine öğrenimi yöntemidir (Tong, H., Chen, D., & Peng, L. 2008). Bu, giriş verilerinin bir çekirdek işlevi kullanılarak daha yüksek boyutlu bir uzaya eşlenmesi ve ardından bu uzayda doğrusal regresyon gerçekleştirilmesiyle elde edilir.

3.5.2. Doğrusal Regresyon (DR)

Doğrusal regresyon, bir bağımlı değişken ile bir veya daha fazla bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi modellemek için kullanılan temel bir istatistiksel yöntemdir (Zelterman, D. 2010). Değişkenler arasındaki ilişkiyi tanımlayan ve bağımsız değişkenlere dayalı olarak bağımlı

değişkenin tahmin edilmesini sağlayan en uygun doğrusal denklemi bulmayı amaçlar. Bu yöntem, basitliği ve yorumlanabilirliği nedeniyle tıp, biyoloji ve bilgisayar bilimleri dahil olmak üzere çeşitli alanlarda yaygın olarak uygulanmaktadır (Sainani, K. L. 2013).

3.5.3. Rastgele Orman Regresyonu (ROR)

Rastgele Orman, sağlamlığı ve yüksek tahmin doğruluğu nedeniyle regresyon problemleri için önemli ölçüde dikkat çeken güçlü bir makine öğrenme yöntemidir. Rastgele Orman algoritması, kapsamlı bir model oluşturmak için birden fazla karar ağacını birleştiren bir topluluk öğrenme yöntemidir (Sun, J. et al. 2022). Rastgele Orman'daki her ağaç, bağımsız olarak ve ormandaki tüm ağaçlar için aynı dağılımla örneklenen rastgele bir vektörün değerlerine bağlıdır (Breiman, L. 2001). Bu yaklaşım, Rastgele Orman'ın verilerdeki karmaşık ilişkileri ve etkileşimleri yakalamasına olanak tanıyarak onu regresyon görevleri için çok uygun hale getirir.

3.5.4. K-En Yakın Komşu Regresyonu (KYK)

K-En Yakın Komşular (KYK), amacın sürekli bir sonucu tahmin etmek olduğu regresyon problemleri için kullanılan parametrik olmayan bir makine öğrenimi algoritmasıdır. KYK regresyonunun teorik arka planı, benzerliğe dayalı tahmin kavramına dayanmaktadır. KYK, benzer veri noktalarının benzer çıktı değerlerine sahip olma eğiliminde olduğu ilkesine göre çalışır. Yeni bir veri noktasının tahmin edilmesi gerektiğinde algoritma, Öklid mesafesi gibi seçilen bir mesafe metriğine dayalı olarak eğitim veri kümesindeki k-en yakın komşuları belirler ve ardından komşuların değerlerinin ortalamasını veya çoğunluk oyunu alarak çıktı değerini tahmin eder (Zhang, M. L., & Zhou, Z. H. 2007).

3.5.5. Kalite Ölçütleri

3.5.5.1 Ortalama mutlak hata (MAE)

Ortalama mutlak hata (MAE), regresyon analizinde tahmin edilen ve gerçek değerler arasındaki hataların ortalama büyüklüğünü ölçen ve yaygın olarak kullanılan bir metriktir. Tahmin edilen ve gerçek değerler arasındaki mutlak farkların ortalaması olarak hesaplanır. MAE, düşük MAE değerlerinin daha iyi tahmin performansına işaret ettiği modelin doğruluğunun basit bir ölçüsünü sağlar. Ortalama Mutlak Hata için formül şu şekilde verilir:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i| \quad (1)$$

Denklem-1'de n örnek sayısı, y_i 'inci örnek için gerçek (gözlenen) değer ve $\hat{y}_i$ 'inci örnek için tahmin edilen değerdir.

3.5.5.2 Ortalama Karesel Hata (MSE)

Ortalama karesel hata (MSE), bir tahmin modelinin doğruluğunu değerlendirmek için kullanılan bir metriktir. Tahmin edilen değerler ile gerçek değerler arasındaki farklar olan hataların veya artıkların karelerinin ortalamasını ölçer. MSE, tahmin edilen ve gerçek değerler arasındaki farkların karelerinin ortalaması alınarak hesaplanır. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilebilir:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (2)$$

3.5.5.3 Kök ortalama karesel hata (RMSE)

Kök ortalama karesel hata (RMSE), ortalama karesel hatadan (MSE) türetilir ve tahmin edilen ve gerçek değerler arasındaki karesel farkların ortalamasının karekökünün bir ölçüsünü sağlar. RMSE, amacın tahmin edilen ve gözlemlenen değerler arasındaki farkları en aza indirmek olduğu regresyon modellerinin performansının değerlendirilmesinde özellikle değerlidir. Matematiksel olarak RMSE şu şekilde ifade edilebilir:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (3)$$

3.5.5.4 R-kare (R²)

R-kare (R²), bir regresyon modelinde bağımsız bir değişken veya değişkenler tarafından açıklanan bağımlı değişkene ilişkin varyansın oranını temsil eder. Bir regresyon modelinin uyum iyiliğini değerlendirmek için çok önemli bir ölçüttür. R-kare değerleri 0 ile 1 arasında değişir; burada 0, modelin yanıt verilerinin ortalaması etrafındaki değişkenliğinin hiçbirini açıklamadığını ve 1, modelin yanıt verilerinin tüm değişkenliğini açıkladığını gösterir. R² için formül şu şekilde verilir:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (4)$$

4. BULGULAR

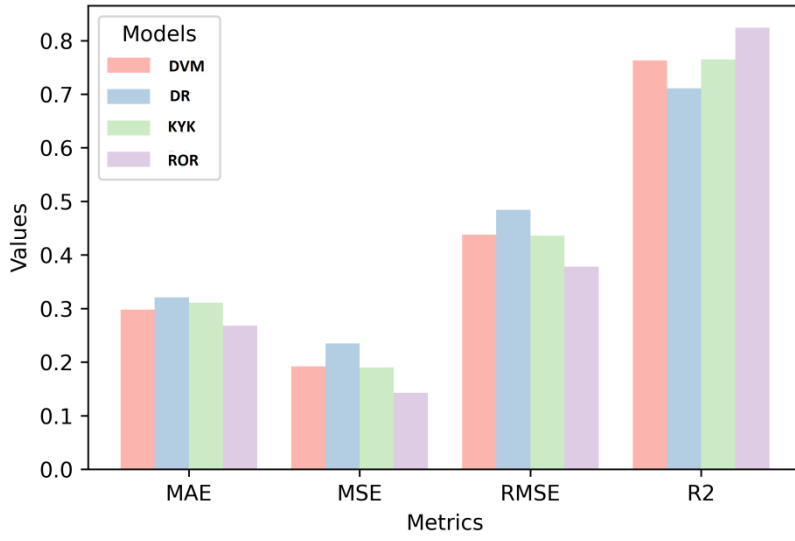
Deneysel incelemelerde DVM, DR, KYK ve ROR tahmin yöntemleri uygulanmıştır. Bu yöntemleri değerlendirmek için MAE, MSE, RMSE ve R2 metrikleri kullanılmıştır. Tahmin modelleri Tablo 4'de özetlenen veri seti kullanılarak eğitilmiştir. Her tahmin yöntemi AO ve DEA alt veri kümeleriyle eğitilmiş, böylece her tahmin yönteminden iki farklı tahmin modeli (DEA, AO) geliştirilmiştir. Tüm veri kümesi iki alt gruba (DEA, AO) ayrıldıktan sonra, özellik değerleri model eğitiminde kullanılmadan önce normalize edilmiştir. Eğitilen her model için test sonuçları tablolarda (tablo 4 5) verilmiştir. Ayrıca tablolardaki sonuçlar daha kolay yorumlanabilmesi için çubuk grafikler (şekil 12, 13) halinde görselleştirilmiştir. Deneysel çalışmaların uygulama adımları Şekil 6'de olarak verilmiştir.

■ AO modeli için tahmin sonuçları: AO örnekleri ile eğitilen ve test edilen model

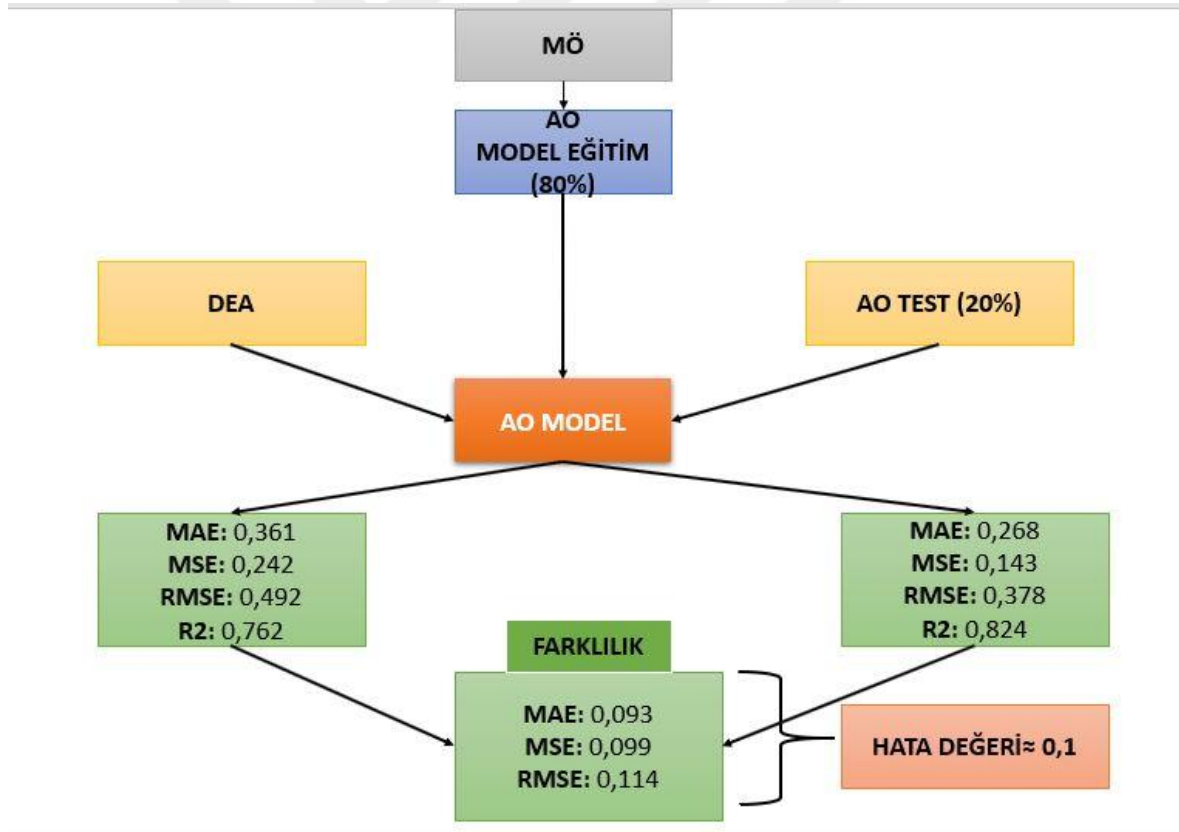
Tablo 4 ve Şekil 12 ve 13'te verilen sonuçlar incelendiğinde, AO verileriyle eğitilen modellerin ROR yönteminin uygulanmasıyla en iyi sonucu verdiği görülmektedir. Tahmin modelleri arasında DR yöntemi en yüksek hata değerini sergilemiştir. En iyi ve en kötü tahmin modelleri için MSE ve RMSE sonuçları arasındaki fark sırasıyla 0,092 (0,143 ve 0,235) ve 0,106 (0,378 ve 0,484) olarak gözlemlenmiştir.

Model	MAE	MSE	RMSE	R2
DVM	0.298	0.192	0.438	0.763
DR	0.321	0.235	0.484	0.711
KYK	0.311	0.190	0.436	0.765
ROR	0.268	0.143	0.378	0.824

Tablo 4. AO modeli için Tahmin Sonuçları. Model, AO örnekleri ile eğitilmiş ve test edilmiştir



Şekil 8. AO modeli için tahmin sonuçları



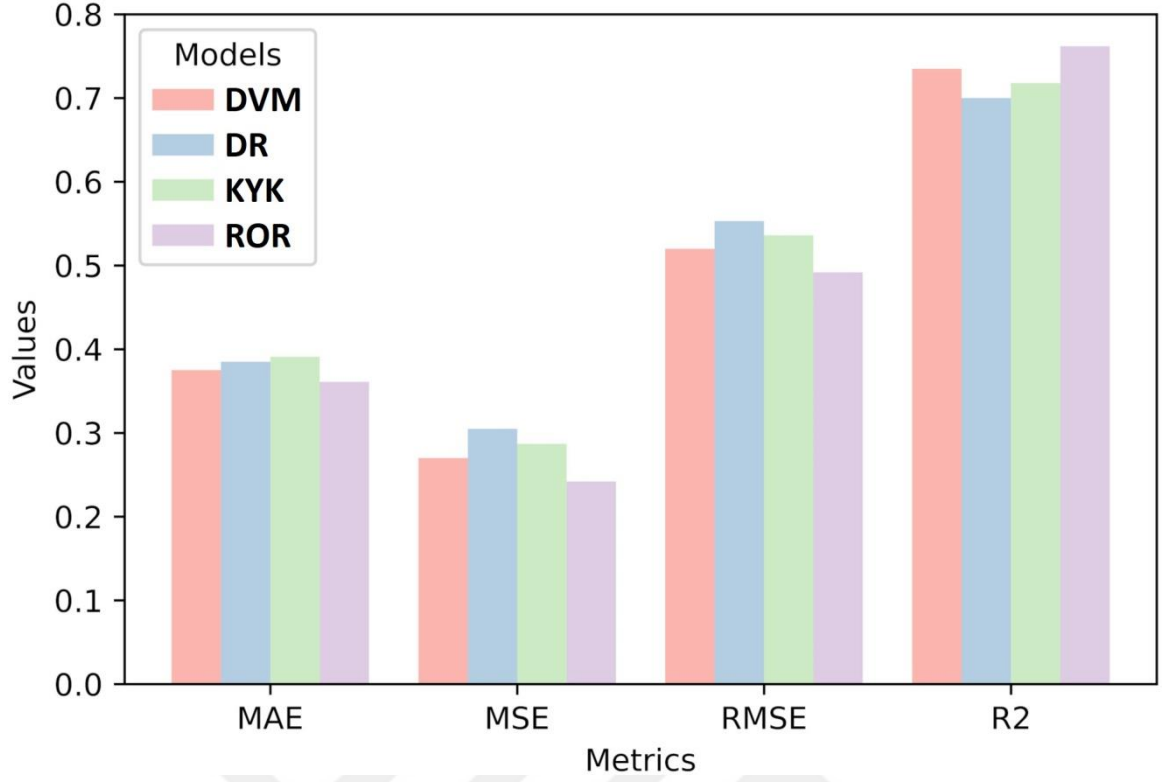
Şekil 9. HbA1C Tahminlerinin Uygulanması ve Sonuçların Rastgele Orman Regresyon Algoritması ile Değerlendirilmesi İçin Sıralı Adımlar

DEA modeli için tahmin sonuçları. Model AO'lu örneklerle eğitilmiş ve DEA'li örneklerle test edilmiştir.

Çalışmamızda gözlemlemeyi amaçladığımız asıl sonuç ise AO modeline DEA örnekleri verildiğinde tahmin hatalarının ne ölçüde olduğudur. Tablo 5 ve Şekil 13 bu deneyin sonuçlarını sunmaktadır. Yöntemlerin deneydeki başarısına bakıldığında yine en iyi sonucun ROR yöntemi ile elde edildiği görülmektedir. Ayrıca diğer deneylerde olduğu gibi tahmin yöntemlerinin başarı sırası değişmemiştir. Ancak deneyde beklendiği gibi hata oranları DEA tahmin modelleri için daha yüksektir. AO modeline bir DEA örneği verildiğinde, hata değerleri tüm metrikler için artmıştır. Örneğin, ROR yönteminde MAE metriği için hata değeri 0,268'den 0,361'e (0,093) yükselmiştir. MSE ve RMSE metriklerindeki farklar ise sırasıyla 0,099 ve 0,114'dir. Sonuçlarımıza göre, veri setimiz için karar eşiğinin yaklaşık olarak 0,1 civarında olduğu söylenebilir.

Model	MAE	MSE	RMSE	R2
DVM	0.375	0.270	0.520	0.735
DR	0.385	0.305	0.553	0.700
KYK	0.391	0.287	0.536	0.718
ROR	0.361	0.242	0.492	0.762

Tablo 5. AO modeli için tahmin sonuçları. Model AO'lu örneklerle eğitilmiş ve DEA'li örneklerle test edilmiştir.



Şekil 10. AO modeli için tahmin sonuçları. Model AO örnekleri ile eğitilmiş ve DEA örnekleri ile test edilmiştir.

0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Diyabetik olmayan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak

Tablo 6'de gösterilen veriler demir eksikliği anemisi olan bireylerin HbA1c seviyelerindeki değişiklikleri özetlemektedir; başlangıçtaki ve makine öğrenimi modelinin uygulandıktan sonraki seviyeler arasındaki farkı göstermektedir. Başlangıçta normal kan şekeri seviyesine sahip bireylerin (örneğin 5 numaralı katılımcının kan şekeri düzeyi 5) analiz sonrasında önemli ölçüde yükseldi ve bu durum Diyabet veya Prediyabet teşhisine yol açtı. Örneğin 5 numaralı katılımcının kan şekeri değeri ulaştığı için diyabet tanısı konuldu. Benzer şekilde 41 numaralı katılımcının başlangıçta olan yüzde 4 oranındaki kan şekeri seviyesi 1,4'lük artış gösterdi ve prediyabet olarak sınıflandırıldı.

Bu tablo, HbA1C seviyelerindeki değişimlerin makine öğrenimi modellerinin potansiyel etkilerini vurgulamakta ve diyabetle ilgili sonuçların tahmini ve yönetiminde doğru modellemenin önemini göstermektedir.

Veri Seti	DEA-HbA1C	Diyabet durumu	MÖ-DEA-HbA1C	Nasıl etkiledi?	MÖ-Sonrası
5	5.6	Normal	6.7	Artış: 1.1	Diyabet
9	4.9	Normal	8	Artış: 3.1	Diyabet
24	5.6	Normal	6.9	Artış: 1.3	Diyabet
30	5.6	Normal	7	Artış: 1.4	Diyabet
31	5.4	Normal	6.9	Artış: 1.5	Diyabet
41	4.8	Normal	6.2	Artış: 1.4	Prediyabet

Tablo 6. 0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Diyabetik olmayan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak

0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Prediyabetik olan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak

Tablo 7'de prediyabetli kişilerin makine öğrenimi modelinin uygulanması öncesinde ve sonrasındaki HbA1c değerleri görülmektedir. Tablo ilk HbA1c seviyesini gösterirken diyabet durumunu ve tedavi sonrası HbA1c seviyesini de içermektedir ve ayrıca HbA1c değişimlerini ve sonraki diyabet durumunu da ele almaktadır.

Çoğunluğun HbA1c seviyesinde düşüş yaşadığı ve normal seviyelere döndüğü görülmektedir; örneğin katılımcılar 4, 16, 19, 26 ve 27. Ancak katılımcı 8, HbA1C seviyesinde bir artış gösterdi ve diyabet geliştirdilerdir. Bu bulgular makine öğrenme modelinin HbA1c seviyesini ve diyabet sonucunu etkleme potansiyelini vurgulamaktadır.

Veri Seti	DEA-HbA1C	Diyabet durumu	MÖ-DEA-HbA1C	Nasıl etkiledi?	MÖ-Sonrası
4	6	Prediyabet	5.6	Azalış: 0.4	Normal
8	5.7	Prediyabet	7.6	Artış: 1.9	Diyabet
16	5.9	Prediyabet	5.4	Azalış: 0.5	Normal

19	5.7	Prediyabet	5.3	Azalış: 0.4	Normal
26	6	Prediyabet	5.2	Azalış: 0.8	Normal
27	6	Prediyabet	5.5	Azalış: 0.5	Normal

Tablo 7. 0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Prediyabetik olan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak

0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Diyabetik olan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak

Tablo 8'te diyabet hastalarının makine öğrenimi modelinin uygulanması öncesi ve sonrasında HbA1c değerleri sunulmuştur. Tablo, başlangıçtaki HbA1c seviyelerini (DEA-HbA1C), diyabet durumunu (Diyabet durumu), tedavi sonrası HbA1c seviyelerini (MÖ-HbA1C), HbA1c değişimlerini (Nasıl etkiledi?) ve nihai diyabet durumunu (MÖ-Sonrası) içermektedir.

Tüm katılımcıların HbA1C seviyesinde düşüş yaşandığı gözlemlendi ve çoğunluğunun 6, 12, ve 28 gibi normal seviyelere geri döndüğü görüldü. Ancak bazı katılımcılar 13, 14, ve 17 gibi düşük HbA1C seviyelerine sahip olmasına rağmen tedavi sonrası prediyabetik olarak sınıflandırıldılar. Bu bulgular makine öğrenimi modelinin HbA1C düşürmedeki etkinliğini ve diyabet yönetimini iyileştirme potansiyelini işaret ediyor.

Veri Seti	DEA-HbA1C	Diyabet durumu	MÖ-DEA-HbA1C	Nasıl etkiledi?	MÖ-Sonrası
6	6.7	Diyabet	4.9	Azalış: 1.8	Normal
12	7.4	Diyabet	5.5	Azalış: 1.9	Normal
13	6.6	Diyabet	6	Azalış:0,6	Prediyabet
14	7.6	Diyabet	6	Azalış: 0,6	Prediyabet
17	7	Diyabet	5.8	Azalış: 1.2	Prediyabet
28	7.3	Diyabet	5.4	Azalış: 1.9	Normal

Tablo 8. 0,1 hata değerinin klinik kararlar üzerindeki etkisi: Diyabetik olan hastalar ve ROR yöntemi kullanılarak

5. TARTIŞMA

HbA1c, diyabet yönetiminde kullanılan önemli bir laboratuvar testidir. HbA1c, HbA'nın bir yüzdesi olarak ifade edilir. Laboratuvarlar, hasta sonuçlarıyla birlikte testlerin yorumlanması için klinik karar sınırları (KKS) nı raporlar. HbA1c, birden fazla düşük ve yüksek KKS ile raporlanan bir testtir. Laboratuvarlarda HbA1c için belirlenen KKS hasta sonuçlarıyla birlikte şu şekilde raporlanmaktadır: $\geq 6,5$ (Diyabet), $5,7 \leq \text{HbA1c} < 6,5$ (prediyabet), $\text{HbA1c} < 5,7$ (diyabetik olmayan) (Ozarda et al., 2018). Bununla birlikte, HbA1c glikozun bağlı olduğu Hb'i ölçtüğünden, Hb'deki anormallikler HbA1c'nin yanlış değerlendirilmesine yol açabilir. Bu tür hastalarda HbA1c'ye dayanarak doğru diyabet tanısı veya takibi yapılamayacağı bilinmektedir. Nitekim yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda DEA olan hastalarda yüksek HbA1c değerleri elde edildiği, bazı çalışmalarda ise düşük HbA1c değerleri gözleendiği bildirilmiştir (Bünyamin Aydın, et al, 2022; Basil A. et al, 2023; Seher Çetinkaya Altuntaş. Et al, 2021; Marjolijn D. Akkermans. Et al 2018). Belirli bir glisemik düzey için HbA1c düzeylerindeki potansiyel ırksal farklılıklar göz önüne alındığında (Conlin et al., 2017) DEA popülasyonumuzu AO popülasyonumuzun verilerine dayanarak değerlendirmenin anlamlı olabileceğini varsaydık. Çalışmamızda, kadın DEA hastalarında HbA1c sonuçlarının değerlendirilmesini, popülasyonumuz için MÖ yöntemlerini kullanarak iyileştirmeyi amaçladık. Çalışmamızda dört farklı tahmin yöntemi kullandık. Bu yöntemlerin başarısını karşılaştırmak için dört farklı değerlendirme ölçütü kullandık ve ROR'nin en başarılı yöntem olduğunu gördük.

Aydın ve arkadaşları tarafından yürütölen prospektif bir çalışmada, artan HbA1c konsantrasyonları ile DEA arasında bir ilişki olduğunu ve demir tedavisini takiben HbA1c'de anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir (Aydın et al., 2022).

DEA olan 103 diyabetik olmayan hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, DEA tedavisi sonrası hemoglobin seviyelerinin düzeltilmesini takiben HbA1c seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (%5,75'ten %5,44'e) (Basil A. et al, 2023).

Ancak bu çalışmada anemi devam ederken çalışma sonlandırılmış, alt grupları değerlendirmek için yeterli ve homojen hasta sayısına ulaşamamıştır.

Bu çalışmaların aksine, diyabeti olmayan DEA tanısı konmuş toplam 263 katılımcıyı (131 DEA'lı, 132 anemik olmayan) içeren prospektif bir çalışma, aneminin şiddeti arttıkça HbA1c seviyelerinin düştüğünü ortaya koymuştur. Ayrıca DEA'nın düşük HbA1c seviyeleriyle ilişkili olduğu ve demir tedavisinden sonra HbA1c seviyelerinin yükseldiği görölmüştür (Seher Çetinkaya Altuntaş. Et al, 2021).

Farklı bir çalışmada, demir uygulamasının HbA1c seviyelerinde önemli bir değişikliğe yol açmadığı keşfedilmiştir. Araştırma, tip 1 diyabetli 227 hasta (yaşları 1 ila 19 arasında değişen) kapsamış ve demir seviyeleri ile HbA1c seviyeleri arasındaki korrelasyonu incelemeye odaklanmıştır; ancak önemli bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu katılımcılardan DEA teşhisi konulan yedi kişiden altısı demir replasman tedavisi yoluyla uygun tedavi almıştır. Tedavinin ardından HbA1c'de kayda değer bir fark gözlenmemiştir (Marjolijn D. Akkermans. Et al 2018). Ancak bu çalışmada, demir tedavisi sırasında hastaların diyabet regülasyonu izlenmemiştir. Ek olarak, anlamlılık değerlendirmesinin altı hastadan oluşan çok küçük bir sayıya dayandığı unutulmamalıdır.

Biz çalışmamızda hastaları Tip1 veya Tip 2 Diyabet olup olmamalarına göre değerlendirmedik. Yani hastaların klinik tanı veya ön tanılarına bakılmadı. Bizim çalışmamızda hastaların laboratuvar test sonuçları baz alındı. Tüm sub gruplarda ADA kriterlerinde yer alan APG ve HbA1c değerlerinin her ikisini aynı anda sağlamış olan hasta sonuçlarını çalışmamıza dahil ettik.

Kan HbA1c seviyeleri, HbA1c'nin maruz kaldığı glikoz konsantrasyonu ile orantılı olarak artar. Çünkü anaerobik glikolizle yaşamını sürdüren kırmızı kan hücrelerine kolaylaştırılmış transportla insüliniden bağımsız olarak sürekli bir glikoz transportu olur. Alınan fazla glikoz geri dönüşümsüz olarak Hb'e bağlanır. HbA1c testi, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) normal ömrünü yansıtan, son 2-3 ay içinde glikozla glikozlanmış Hb miktarını ölçmek için kullanılır. Ancak, eritrosit ömrünün uzadığı bazı durumlarda, uzun süre glikoza maruz kalmanın ve geri dönüşümsüz bağlanmanın etkisiyle HbA1c seviyeleri yükselebilir (Saudek. et al, 2005). DEA, kırmızı kan hücrelerinin üretim ve yıkım süreçlerini etkileyerek dolaylı olarak onların daha uzun süre dolaşımında kalmasına sebep olarak HbA1c seviyelerinin yanlışlıkla yükselmesine neden olabilir (Conlin.et al, 2017). Ayrıca DEA'da artan malondialdehit seviyeleri de hb'nin glikasyonunu kolaylaştırır (Vikøren. et al, 2014). DEA'nde, Hb konsantrasyonundaki azalmayla birlikte, serum glukozu aynı kalsa bile kırmızı kan hücresi başına düşen glukoz konsantrasyonu artar. Bu da Hb'deki glikolitik fraksiyonda artışa yol açabilir (El-Agouza et al., 2002). Bildiğimiz kadarıyla, Hb ile HbA1c arasındaki ilişki şimdiye kadar çoğunlukla sınırlı sayıda küçük hasta gruplarında araştırılmıştır. Ayrıca, söz konusu çalışmalarda belirli bir cinsiyet belirtilmemiştir. Bizim çalışmamız bu çalışmalara kıyasla çok daha fazla sayıda hastayı içermekte ve özellikle kadın hastaları kapsamaktadır.

Yakın zamanda Japonya'da yapılan bir çalışmada, MÖ tabanlı büyük ölçekli veriler kullanılarak Hb ve HbA1c arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada aneminin HbA1c üzerindeki etkisinin popülasyona göre değiştiği ve ilişkinin kolayca formüle edilemeyeceği sonucuna varılmıştır (Takeuchi & Kawakami, 2018). Ancak bizim çalışmamız, bu araştırmadan farklı olarak, DEA'li kadınlarda Hb ve HbA1c arasındaki ilişkiyi, diyabetik olmayan, prediyabet ve diyabet tanılarını

koyabilmede oluşabilecek olası farklılıkları görebilmek amacıyla tahmin etmeye odaklanmıştır. Takeuchi ve arkadaşlarının çalışmalarındaki veriler sağlık kontrolü kayıtlarından elde edilmiş ve sadece Hb, HbA1c ve açlık glukoz seviyeleri gibi test sonuçlarının analizini içermiştir. Ancak, serum ferritin seviyeleri veya retikülosit sayılarını içermemektedir. Bizim çalışmamız ise daha spesifik bir kadın grubuyla yürütülmüş ve Hb, MCV, MCH, TIBC, UIBC, demir, transferrin satürasyonu ve ferritin gibi DEA tanısına yardımcı olabilecek parametreler dikkate alınmıştır.

Subgrub olarak hem Tip 2 Diyabet hem de DEA hastalarını (956 kişi) içeren bu çalışmada, hastalara 3 ay boyunca demir takviyesi sağlanmıştır. Bu hastalarda demir takviyesi öncesi ve sonrası sağlık kontrolü sonuçları incelendiğinde, Hb ile HbA1c arasında U şeklinde bir eğri gözlemlendiği belirtilmektedir. Bu bulgu, DEA'dan iyileşme aşamasının daha düşük HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Takeuchi & Kawakami, 2018).

Çalışmamızda, DEA hastalarında HbA1c'nin arttığını mı yoksa azaldığını mı kesin olarak söyleyemediğimizi gördük. Bu nedenle, sonuçlarımızın Takeuchi ve arkadaşlarının çalışmasıyla tutarlı olabileceğini düşündük. Sonuçta, hastalarımızı DEA tanısı için belirli kriterlere göre çalışmamıza dahil etmiş olsak da, bazı hastaların demir tedavisi alıyor olabilmesi nedeniyle bu sonuçlara ulaştığımızı düşündük.

Çalışmamızda MÖ modeli eğitimi AO bireyler için gerçekleştirilmiştir. Eğitimden sonra, AO tahmin modelinin doğruluğunu ve AO modelde DEA verilerinin tahminlerinin doğruluğunu değerlendirdik. DEA verileri ile yapılan tahminlerde tüm sonuçlar için hata değerlerinin arttığını gördük. Sonrasında tahmin yöntemleri arasında en iyi sonuçları veren ROR yöntemi esas alınarak, çalışmamız yürütüldü. Tablo 4 ve 5'teki ROR değerlerine bakıldığında MAE değeri 0,093 (0,361-0,268), MSE değeri 0,099 (0,242-0,143) ve RMSE değeri 0,114 (0,492-0,378) farklılık olarak değişmiştir. Bu hata değerleri göz önüne alındığında, veri setimiz için karar eşiğinin 0,1 civarında değişebileceğini sonucuna varabiliriz. Çalışmamızda, bazı DEA'lı hastalarda bazı klinik karar değişikliklerinin meydana geldiğini tespit ettik. Sonuçlarımıza göre, HbA1c değerlerindeki 0,1 birimlik artışın klinik karar değişikliklerine yol açtığını tespit ettik. Sonuçlarımıza göre, bu artış, 1116 diyabetik olmayan bireyin 49'unda (%4), 346 prediyabetik bireyin 34'ünde (%9) ve 406 diyabetik bireyin 15'inde (%3) klinik karar değişikliğine neden olmuştur.

Tablo 6, 7 ve 8, demir eksikliği anemisi olan kişilerin HbA1C değerlerinin makine öğrenme modelinin uygulanmasından önce ve sonra nasıl değiştiğini gösteren veriler bulunuyor. Tablo 6'da demir eksikliği anemisi olan kişilerin çoğunun HbA1C düzeylerinde artış görüldü ve bazıları diyabet veya prediyabet tanısı aldılar. Tablo 7'deki verilere göre ise prediyabetli katılımcıların HbA1C seviyesinde düşüş yaşandı ve normal değerlere geri döndüler ancak bir kişi diyabete

ilerledi. Son olarak Tablo 8'deki verilere göre ise diyabet hastalarının çoğunda HbA1C seviyesinde azalma oldu ve normal seviyelere gerid döndüler ancak bazı katılımcılar tedavi sonrası hala prediyabetik olarak sınıflandırıldılar. Bu bulgu lar, modelin HbA1C seviyesini düzeltme ve diyabet yönetim sonucunu etkleme potansiyelini göstermektedir.

Yakın zamandalaboratuvar verilerine dayanarak, retrospektif olarak yürütölmüş bir çalışmada, yaklaşık 12.000 DEA ve 21.000 DEA olmayan hasta değeriendirilmiş, DEA hastalarında HbA1c konsantrasyonlarının daha yüksek olduğı tesbit edilmiştir (Saber-Karimian et al., 2021). Klinisyenlerin HbA1c konsantrasyonlarına dayalı terapötik kararlar vermeden önce DEA durumunu göz önünde bulundurmalarının önemini vurgulayan bu çalışma da bizim çalışmamızın sonuçlarının klinik uygulamada faydalı olabileceğini düşündürmesi açısından destekleyicidir.

Çalışmamızda ROR tekniğı hem AO hem de DEA örnekleri için en başarılı tahmin modeli olarak belirlenmiş ve sürekli olarak en küçük hata değerielerini üretmiştir.. Klinik tahmin modellemesinde ROR tekniğinin etkin performansı yakın zamanda başka klinik çalışmalarda da gösterilmiştir, (Peerbashab ve arkadaşları 2023).

Çalışmamızda en etkili MÖ yöntemi olarak bulduğumuz ROR yöntemini laboratuvarımızda uygulamayı düşündük. Bu sayede DEA hastalarımız için üretilen HbA1c sonuçlarını cihaz ölçüm sonuçlarıyla birlikte raporlayabilecektik. Raporlama sırasında MÖ ile elde edilen HbA1c için ek bir sonuç verilmesinin ve bunun MÖ'den elde edildiğinin belirtilmesinin hastayı değeriendiren hekime yol gösterebileceğine inanıyoruz.

HbA1c için belirlenen KKS'na ek olarak, son kılavuzlar diyabet tanısı almış hastaların izlenmesinde bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı vurgulamaktadır. Hastanın klinik durumu, komorbiditeleri, reçete edilen ilaç tedavileri ve yaşam beklentisine göre farklı HbA1c hedef aralıklarının uygulanması önerilmektedir. Bu bağlamda, diyabetik hastaların izlenmesinde HbA1c için farklı bireysel KKS'nın uygulanmasının varlığı ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak, DEA'li hastaların HbA1c sonuçlarının ROR yöntemi ile elde edilen sonuçlarla birlikte raporlanması hastalığın yönetiminde faydalı olacaktır.DEA olan kadınların demir tedavisi alıp almadıklarını bilmiyor olmamız çalışmamızın kısıtlılığı olabilir. Ayrıca HbA1c ve APG düzeyleri alınırken hastaların Diyabet tanılı olup olmadıklarını kontrolünün sağlanması da daha uygun olabilirdi. Ayrıca, çalışma grubumuzda hemoglobin varyantları hakkında bilgi bulunmaması, sonuçlarımızın uygulanabilirliğini kısıtlayabilir.

Gelecekteki çalışmalar, DEA tedavisinin HbA1c düzeylerini ve diyabet yönetimini nasıl etkilediğini değeriendirmek için uzun vadeli veri toplama tekniklerini kullanabilir. Çeşitli DEA

tedavi planlarının HbA1c üzerindeki etkisi incelenebilir. Ayrıca, varyant Hb ‘i olan DEA hastalarında Hb varyantlarının HbA1c seviyeleri üzerindeki etkisi incelenebilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Özetle, araştırmamız makine öğrenimi tekniklerini kullanarak DEA olan kadınlarda HbA1c sonuçlarının değerlendirilmesini geliştirmeyi amaçlamıştır. Dört farklı tahmin yaklaşımı kullandık ve bunların etkinliğini bir dizi kriter kullanarak değerlendirdik.

Çalışmamız, makine öğrenimi tekniklerini kullanarak demir eksikliği anemisi olan kadınlarda HbA1c seviyelerinin tahminini geliştirme üzerine odaklanmıştır ve geniş veri setleri kullanılmıştır.

Araştırmamızın klinik uygulamalar için önemli çıkarımları vardır. Makine öğrenimi modellerinin kullanılması, DEA olan hastalarda HbA1c düzeylerinin daha hassas bir şekilde değerlendirilmesinde yardımcı olabilir ve özellikle HbA1c sonuçları KKS'na yakın olan hastalarda klinik kararları değiştirebilir. Çalışmamızın sınırlıkları ortadan kaldırdıktan sonra yürütülecek ileriki çalışmalar bu alandaki mevcut akademik bilgiye önemli bir katkılar sağlayabilir.

Sonuçlarımızı doğrulamak ve makine öğreniminin farklı hasta gruplarında ve tıbbi ortamlarda kullanımını araştırmak için ek araştırmalar gereklidir. Çalışmamız, HbA1c bulgularını yorumlarken DEA'ni dikkate almanın önemini vurgulamakta ve makine öğreniminin klinik karar verme prosedürlerini ilerletme üzerindeki etkisinin altını çizmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Ahmed, M. S., Alzahrani, B. A., Alsharm, F. S., Baljoon, J. M., Abukhodair, A. O., Ahmed, M. E., Malaikah, H., & Radi, S. (2023). The effect of different types of anemia on HbA1c levels in non-diabetics. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01280-y>
- AlQarni, A. M., Alghamdi, A. A., Aljubran, H. J., Bamalan, O. A., Abuzaid, A. H., & AlYahya, M. A. (2023). The Effect of Iron Replacement Therapy on HbA1c Levels in Diabetic and Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(23), 7287. <https://doi.org/10.3390/jcm12237287>
- Alzahrani, B. A., Salamatullah, H. K., Alsharm, F. S., Baljoon, J. M., Abukhodair, A. O., Ahmed, M. E., Malaikah, H., & Radi, S. (2023). The effect of different types of anemia on HbA1c levels in non-diabetics. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01280-y>
- American Diabetes Association (2008). Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*; 31 Suppl 1: S12–54.
- American Association for Clinical Chemistry. Anemia. Published in 2020.
- American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes—2024." *Clinical Diabetes*, vol 47, issue 1, January 2024. https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1.
- Anjum, A., ., N., Kiran, S., Malik, T. M., & Ashraf, H. (2023). A Retrospective Study on the Prevalence of Iron Deficiency Anemia Frequency in Rural Areas of District Faisalabad. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*.
- Arora, S. (2019). Mathematics of machine learning: An introduction. In *Proceedings of the International Congress of Mathematicians (ICM 2018)*.
- Balarajan, Y., Ramakrishnan, U. (2011). Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*, 378, 2123–2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62304-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62304-5)
- Braunstein, E. M. (2021). Anémie aplasique. *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-du-sang/an%C3%A9mie/aplasie%C3%A9m%C3%A9dullaire>
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45, 5-32.
- Burns, M. N., Begale, M., Duffecy, J., Gergle, D., Karr, C. J., Giangrande, E., et al. (2011). Harnessing context sensing to develop a mobile intervention for depression. *Journal of Medical Internet Research*, 13(3), e55. <https://doi.org/10.2196/jmir.1838>
- Centres for Disease Control and Prevention. (2020). *Thalassemia*. <https://www.cdc.gov/ncbddd/thalassemia/index.html>
- Cho, M.-K., Kim, M. Y. (2021). Self-Management Nursing Intervention for Controlling Glucose Among Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), 30. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010030>
- Conlin, P. R., Colburn, J., Aron, D., Pries, R. M., Tschanz, M. P., & Pogach, L. (2017). Synopsis of the 2017 US Department of Veterans Affairs/US Department of Defense clinical practice guideline.
- Management of type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 167(9), 655–663. <https://doi.org/10.7326/m17-1361>

- Drouin, P., Blickle, J. F., Charbonnel, B., Eschwege, E., Guillaus, G., & Plouin, P. F. (1995). Management of diabetic patients with severe chronic renal failure. *Diabetes & Metabolism*, 21(2), 123–131.
- Dudenbostel, T., & Calhoun, D. A. (2017). Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *Journal of Human Hypertension*, 31, 281–287. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.73>
- Engberink, M. F., Bakker, S. J., Brink, E. J., van Baak, M. A., van Rooij, F. J., Hofman, A., et al. (2009). Dietary acid load and risk of hypertension: The Rotterdam Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(2), 525–531. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28425>
- Forouhi, N. G., Wareham, N. J. (2014). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 42(12), 698-702.
- Garg, R., Williams, G. H., Hurwitz, S., Brown, N. J., Hopkins, P. N., & Adler, G. K. (2010). Low-salt diet increases insulin resistance in healthy subjects. *Metabolism*, 59(8), 965–968. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.022>
- Gillery, P (2014). Assays of HbA1c and Amadori products in human biology. *Ann Pharm Fr* 2014; 72: 330–6.
- Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, et al. Fructosamine. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470185/>
- Hermann, L. S., Scherstén, B., Bitzén, P. O., Kjellström, T., Lindgärde, F., & Melander, A. (1991). Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: A double-blind controlled study. *Diabetes Care*, 14(2), 173–177. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.2.173>
- Hernandez, A. V., Usmani, A., Rajamanickam, A., Moheet, A., Thota, P., & Perez, A. I. (2008). Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*, 48(1), 347A–348A.
- Hutchinson, A. F., Graco, M., Rasekaba, T. M., Parikh, S., Berlowitz, D. J., & Lim, W. K. (2015). Relationship between health-related quality of life, comorbidities and acute health care utilisation, in adults with chronic conditions. *Health and quality of life outcomes*, 13, 69. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0260-2>
- Huxley, R., James, W. P. T., Barzi, F., Patel, J. V., Lear, S. A., Suriyawongpaisal, P., et al. (2008). Ethnic comparisons of the cross-sectional relationships between measures of body size with diabetes and hypertension. *Obesity Reviews*, 9(Suppl. 1), 53–61. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00438.x>
- International Diabetes Federation. (2019). *IDF diabetes atlas* (9th ed.). <https://www.diabetesatlas.org>
- Jung, H. S., Chang, Y., Ryu, S., Kim, C. W., & Yun, K. E. (2017). The association between the risk of type 2 diabetes and sleep duration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 17, 727. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4721-4>
- Kabadi, U. M., & Kabadi, M. U. (2014). A study on fasting as an effective treatment for hypertension among the Jain population. *Journal of Fasting and Health*, 2(2), 59–63.
- Kaplan, N. M., Opie, L. H. (2006). Controversies in hypertension. *Lancet*, 367(9505), 168–176.
- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., Pacini, G., Sexl, A., & Thomaseth, K. (2016). Iron metabolism and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 39(4), 718–724. <https://doi.org/10.2337/dc15-2112>
- Khan, H. A., Sobki, S. H., & Khan, S. A. (2004). Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clinical and Experimental Medicine*, 4(3), 121–125. <https://doi.org/10.1007/s10238-004-0034-4>
- Kim, M. Y., Cho, M.-K. (2021). Self-Management Nursing Intervention for Controlling Glucose Among Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), 30. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010030>

Kowall, B, Rathmann, W (2013). HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cut off perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* ; : 477.

Lee, K. K., Miller, M. R., Shah, A. S., Air, T., Wilkinson, T., Pienaar, R., et al. (2017). Use of a multi-biomarker approach to identify recent myocardial damage. *Clinical Biochemistry*, 50(4-5), 221–225. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.11.012>

Li, C., Ford, E. S., Zhao, G., Mokdad, A. H. (2009). Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Diabetes Care*, 32(2), 342-347. <https://doi.org/10.2337/dc08-1795>

Li, G., Zhang, P., Wang, J., An, Y., Gong, Q., Gregg, E. W., et al. (2008). Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: A 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1(1), 42–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70057-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70057-9)

Lim, L. L., Lau, E. S., Kong, A. P., Davies, M. J., Levitt, N. S., Eliasson, B., et al. (2014). Aspects of Multicomponent Integrated Care Promote Sustained Improvement in Surrogate Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*, 37(1), 111-119. <https://doi.org/10.2337/dc13-1982>

Lipscombe, L. L., Austin, P. C., Manuel, D. G., Shah, B. R., Hux, J. E., & Booth, G. L. (2013). Income-related differences in mortality among people with diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 185(6), E261–E266. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121875>

Maruthur, N. M., Wang, N. Y., Appel, L. J. (2011). Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. *Circulation*, 124(18), A13510.

Mather, K. J., Verma, S., & Anderson, T. J. (2001). Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(5), 1344–1350. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01129-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01129-8)

Mayo Clinic Staff. Iron deficiency anemia. Published in 2019.

Mendis, S., Puska, P., Norrving, B. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization.

Mihaela Simona Popoviciu; Violeta Nicoleta Marin; Cosmin Mihai Vesa; Simona Diana Stefan; Roxana Adriana Stoica; Cristian Serafinceanu; Emanuele Maria Merlo; Ali A Rizvi; Manfredi Rizzo; Stefan Busnatu; Anca Pantea Stoian; "Correlations Between Diabetes Mellitus Self-Care Activities and Glycaemic Control in The Adult Population: A Cross-Sectional Study", *HEALTHCARE (BASEL, SWITZERLAND)*, 2022. (IF: 3)

Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L. F., et al. (2009). Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, 5, 757–765.

Mor, A., Berencsi, K., Nielsen, J. S., Rungby, J., & Friborg, S. (2017). Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1797. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611887>

Monnier, L (2010). *Diabétologie. Issy-les-M oulineaux*: Elsevier M asson, 2010.

Nakagami, T., Qiao, Q., Carstensen, B., Nhr-Hansen, C., Hu, G., Tuomilehto, J., et al. (2003). Age, body mass index and Type 2 diabetes-associations modified by ethnicity. *Diabetic Medicine*, 20(10), 785–791. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01030.x>

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387(10027), 1513–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., Hu, F. B., Wu, T. (2015). Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12), 958-967. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00316-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00316-2)
- Petrie, J. R., Chaturvedi, N., Ford, I., Brouwers, M., Greenlaw, N., Tillin, T., et al. (2022). Cardiovascular and metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes and a history of myocardial infarction: results from the EXSCEL trial. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01491-6>
- Procopiou M (2006) . *Rev M édicale Suisse* 2006; 2: 1473–4, 1476–9.
- Pozzilli, P., & Leslie, R. D. (2014). Infections and diabetes: Mechanisms and prospects for prevention. *Diabetic Medicine*, 31(9), 128-132.
- Ramachandran, A., Snehalatha, C., Mary, S., Mukesh, B., Bhaskar, A. D., Vijay, V. (2006). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 49(2), 289–297. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0097-z>
- Rao, K., Kadirvelu, A., Vijayakumar, V., Ranganathan, K., Arumugam, M., et al. (2015). Association between anemia and glycated hemoglobin levels among type 2 diabetics. *Indian Journal of Community Medicine*, 40(2), 122-126. <https://doi.org/10.4103/0970-0218.153864>
- Raymond, N. T., Varadhan, L., Reynold, D. R., Bush, K., Sankaranarayanan, S., Bellary, S., et al. (2010). Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: A cross-sectional study. *Diabetes Care*, 33(4), 875–880. <https://doi.org/10.2337/dc09-1595>
- Rong, Y., Chen, L., Zhu, T., Song, Y., Yu, M., Shan, Z., et al. (2016). Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 346, e8539. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8539>
- Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., et al. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375(9733), 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Saydah, S., Bullard, K. M., Imperatore, G., Geiss, L., Gregg, E. W. (2013). Cardiometabolic risk factors among US adolescents and young adults and risk of early mortality. *Pediatrics*, 131(3), 679–686. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2359>
- Saydah, S., Bullard, K. M., Cheng, Y., Ali, M. K., Gregg, E. W., Geiss, L. S. (2014). Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010. *Obesity*, 22(8), 1888-1895. <https://doi.org/10.1002/oby.20847>
- Schnell, O., Rydén, L., Standl, E., Ceriello, A. (2018). Update on cardiovascular outcomes at 2 years of the DEVOTE trial. *Diabetes*, 67(Supplement 1), 1411-P.
- Schulze, M. B., Manson, J. E., Ludwig, D. S., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., et al. (2004). Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*, 292(8), 927–934. <https://doi.org/10.1001/jama.292.8.927>

- Shah, B. R., Hux, J. E., & Laupacis, A. (2005). Zinman B, van der Sloot P, Nathan DM. Measuring diabetes prevalence in Ontario using administrative data: Retrospective validation of population-based prevalence estimates. *Diabetes Care*, 28(1), 104–109. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.104>
- Sharma, S., Jain, S., Rajput, A., Sharma, S., Singh, T. (2013). Study of prevalence of anemia in patients with diabetes mellitus. *Journal of Association of Physicians of India*, 61(3), 178-181.
- Sharma, S., Sharma, V., Choudhary, R., & Sharma, S. (2015). Prevalence of anemia in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with microvascular complications. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(4), OC10–OC13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11310.5795>
- Singh, A. K., Singh, R., & Singh, A. K. (2015). Assessing the magnitude of anaemia in diabetes mellitus with special reference to HbA1c and duration of diabetes. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 2(3), 526-530.
- Sowers, J. R., Epstein, M., & Frohlich, E. D. (2001). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: An update. *Hypertension*, 37(4), 1053–1059.
- Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., Wentworth, D. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16(2), 434-444. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.2.434>
- Tandon, N., Ali, M. K., Narayan, K. M. V. (2012). Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 12(1), 7–22. <https://doi.org/10.2165/11595240-000000000-00000>
- Tuba Karagül Yıldız a,†, Nilüfer Yurtay a, Birgül Öneç; “Classifying anemia types using artificial learning methods” *Engineering Science and Technology, an International Journal*, 2021.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131), 837–853. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- United States Renal Data System. (2020). 2020 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Vardavas, C. I., Linardakis, M. K., Hatzis, C. M., Malliaraki, N., Saris, W. H. M., Kafatos, A. G. (2009). Cardiovascular disease risk factors and dietary habits of farmers from Crete 45 years after the first description of the Mediterranean diet. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 16(1), 72–76. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328315e8bb>
- Vasudevan, A. R., Balasubramanyam, A. (2019). Thematic review series: Lipotoxicity: Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 50(5), 1-15.
- Weir, C. B., Jan, A. (2019). BMI Classification Percentile and Cut Off Points. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- WHO (2011). Anemia. The global prevalence of anaemia in 2011: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564960>
- WHO. (2023). Diabète. Geneva: World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053.

Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., et al. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)

Zhang, P., Zhang, X., Brown, J., Vistisen, D., Sicree, R., Shaw, J., et al. (2010). Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(3), 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.01.026>



8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Kadra Mohamed Abdillahi
Doğum Yeri ve Tarihi	CİBUTİ / 26-07-1998
İletişim Adresi	
Telefon	
E-Posta	
Eğitim Bilgileri	
Mesleki Deneyim/İş Yeri Bilgileri	
Yabancı Dil Bilgileri	
Üye Olduğu Mesleki / Sosyal Kuruluşlar	
Bilimsel Etkinlikler	
Makaleler	
Projeler	
Bildiriler	

