

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA NABIZ
DALGA HIZI, KARDİYOVASKÜLER HASTALIK
RİSKİ VE VİSSERAL ADİPOZİT İNDEKS İLE
TRİMETİLAMİN-N-OKSİT DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Metehan TEKİN

2024

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa İSSİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi
olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU _____

Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ _____

Prof. Dr. Kadir BATÇIOĞLU _____



ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Adı Soyadı Metehan Tekin

Tarih 15.01.2024

İmza

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ELA ZİĞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim dönemim ve tez çalışmam sürecinde tüm bilgi birikimleriyle her zaman bana destek olan tezimin ve öğrenim hayatımın her aşamasında çok desteğini gördüğüm saygıdeğer tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Yüksek lisans eğitimi boyunca üzerimde Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında görevli tüm öğretim üyeleri hocalarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tez çalışmamın farklı aşamalarında bana destek ve yardımları olan Fırat Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Doç. Dr. Burkay YAKAR'a İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doç. Dr. Erhan ÖNALAN'a ve Fırat Üniversitesi Hastanesi genel dâhiliye diyabet eğitim hemşiresi Aysel ÇİMEN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam sürecinde her daim beni destekleyen her konuda benden yardımını esirgemeyen tüm eğitim hayatım boyunca destekleriyle hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	viii
GRAFİK LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR	xii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	16
3.1.1. Tanım	16
3.1.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi.....	16
3.1.3. Patolojisi.....	17
3.1.4. Kardiyovasküler risk faktörleri	17
3.2. Ateroskleroz	22
3.2.1. Tanım	22
3.2.2. Histopatolojisi	22
3.2.3. Arter Sertliği.....	23
3.3. Mikrobiyota.....	25
3.3.1. Tanım	25
3.3.2. Etkileri.....	26
3.4. Diyabet	26
3.4.1. Tanım	26
3.4.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi.....	27
3.4.3. Diyabet Türleri	29
3.4.4. Risk Faktörleri.....	29
3.5. Tip 2 Diyabet.....	30
3.5.1. Tanımı	30

3.5.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi.....	30
3.5.3. Fizyopatolojisi.....	32
3.5.4. Tanı Süreci	32
3.5.5. Tedavi Yaklaşımı	33
3.6. TMAO.....	34
3.6.1. Tanım	34
3.6.2. Patolojisi.....	35
3.6.3. Ateroskleroz İlişkisi	36
3.7. Nabız Dalga Hızı.....	37
3.7.1. Tanım	37
3.7.2. Ölçüm Mekanizmaları.....	38
3.7.3. AIX (Augmentation Index - Büyütme İndeksi)	41
3.7.4. Altın Standart	42
3.8. Visseral Adipozite.....	43
3.8.1. Tanım	43
3.8.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi.....	44
3.8.3. Patolojisi ve Genel Sağlık Üzerinde Etkisi	44
3.9. OxLDL	45
3.9.1. Tanım	45
3.9.2. Biyokimyasal Etkileri.....	46
3.10. Homosistein	47
3.10.1. Tanım	47
3.10.2. Biyokimyasal Etkileri.....	47
3.11. Lipopolisakkarit	48
3.11.1. Tanım	48
3.11.2. Biyokimyasal Etkileri.....	48
3.12. Amaç	49
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4.1. Araştırma Tasarımı.....	51
4.2. Veri Toplama Araçları	52
4.4.Dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	60
5. BULGULAR.....	61

5.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Gruplar	61
5.2. Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	65
5.3. Tip 2 Diyabetik Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Cinsiyet, Yaş ve Sigara Kullanımına Göre Karşılaştırılması	69
5.4. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Cinsiyet, Yaş ve Sigara Kullanımına Göre Karşılaştırılması	71
5.5. Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler	73
5.6. Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	82
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	87
6.1. Sonuç.....	99
7. SINIRLAMALAR.....	101
8. KAYNAKLAR	102
9. EKLER.....	110
EK – 1:BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	110
EK – 2:DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU	113
EK – 3:BESİN TÜKETİM FORMU	114
EK – 4:FRAMİNGHAM RİSK SKORU	116
EK – 5:SCORE RİSK DEĞERLENDİRME SİSTEMİ.....	117
EK-6	120

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Katılımcıların Demografik Bilgileri.....	61
Tablo 2.	Katılımcıların Yaş Dağılımı	62
Tablo 3.	Katılımcıların Boy, Kilo ve BKİ Dağılımı.....	63
Tablo 4.	Grupların Rutinde Ölçülen Parametreleri	63
Tablo 5.	Katılımcıların Gruplara göre BKİ Dağılımı	64
Tablo 6.	Katılımcıların Sigara Kullanımı Bulguları.....	64
Tablo 7.	Katılımcıların Cinsiyete Göre BKİ Dağılımı	65
Tablo 8.	Gruplarda Kardiyovasküler Risk Parametreleri	66
Tablo 9.	Gruplarda TMAO, Homosistein, OxLDL ve Lipopolisakkarit.....	67
Tablo 10.	Gruplarda NDH ve Aİx bulguları.....	69
Tablo 11.	Tip 2 Diyabetik Grubunda Erkek ve Kadınların Parametrelerinin Karşılaştırılması	69
Tablo 12.	Tip 2 Diyabetik Grubunda Ortalamanın Altı ve Üstü Yaş Grubunda Yer Alan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	70
Tablo 13.	Tip 2 Diyabetik Grubunda Sigara Kullanan ve Kullanmayan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	71
Tablo 14.	Kontrol Grubundaki Erkek ve Kadınların Parametrelerinin Karşılaştırılması	72
Tablo 15.	Kontrol Grubundaki Ortalamanın Altı ve Üstü Yaş Grubunda Yer Alan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	72
Tablo 16.	Kontrol Grubundaki Sigara Kullanan ve Kullanmayan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	73
Tablo 17.	Tip 2 Diyabet Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler	74
Tablo 18.	Tip 2 Diyabet Grubundaki Erkeklerde Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	79

Tablo 19. Tip 2 Diyabet Grubundaki Kadınlarda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	81
Tablo 20. Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler..	82
Tablo 21. Kontrol Grubundaki Erkeklerde Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	85
Tablo 22. Kontrol Grubundaki Kadınlarda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler.....	86



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Katılımcıların Demografik Dağılımı	62
Grafik 2. Gruplarda Kardiyovasküler Risk Parametreleri	66
Grafik 3. Gruplarda TMAO ve Homosistein Bulguları	67
Grafik 4. Gruplarda OxLDL ve Lipopolisakkarit Bulguları	68
Grafik 5. Gruplarda NDH ve Aİx Bulguları	68
Grafik 6. Gruplara göre SCORE - Framingham korelasyonu.....	75
Grafik 7. Gruplara göre TMAO ile OxLDL, Homosistein ve LPS korelasyonu .	76
Grafik 8. Gruplara göre NDH ile LPS ve OxLDL korelasyonu	77
Grafik 9. Gruplara göre NDH ile TMAO ve Homosistein korelasyonu.....	78

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Endotel plak oluşumu	24
Şekil 2. TMAO üç boyutlu formül gösterimi	34
Şekil 3. TMAO oluşum mekanizması.....	35
Şekil 4. AIX formül gösterimi	42
Şekil 5. Nabız Dalga Hızı Ölçüm Cihazı	53
Şekil 6. Nabız Dalga Hızı Ölçüm Mekanizması.....	54
Şekil 7. ELİZA kitleri bilgi kitapçıkları.....	58



KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
aNDH:	Aort Nabız Dalga Hızı
apoB:	Apolipoprotein B100
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BÇ:	Bel Çevresi
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
BM:	Birleşmiş Milletler
DM:	Diabetes mellitus
DMA:	Dimetilamin
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
FMO:	Flavine Bağımlı Monooksijenaz
GBB:	γ-Bütirobetain
GDM:	Gestasyonel Diyabet
HcY:	Homosistein
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
İKH:	İskemik Kalp Hastalıkları
kfNDH:	Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı
KKH:	Koroner Kalp Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPS:	Lipopolisakkarit
MACE:	Major Advers Kardiyovasküler Olay
MR:	Manyetik Rezonans
MS:	Metabolik Sendrom
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NDH:	Nabız Dalga Hızı
PWV:	Pulse Wave Velocity
SR:	Skavenger Reseptörler
SVH:	Serebrovasküler Hastalıklar
T.C.:	Türkiye Cumhuriyeti

TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG:	Trigliserit
TMA:	Trimetilamin
TMAO:	Trimetilamin N–Oksit
THcy:	Total Homosistein
USG:	Ultrasonografi
VAİ:	Viseral Adipozit İndeksi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi



1. ÖZET

Diyabetik hastalarda ateroskleroz hızla ilerlemektedir. Tip 2 diyabetin makrovasküler komplikasyonları koroner kalp hastalıkları ile bağlantılıdır. Arter nabzının damar duvarı boyunca hareket etme hızı olarak tanımlanan Nabız Dalga Hızındaki artmış değerlerin, aterosklerotik sürecin gizli bir göstergesi olduğu ve klasik semptom ve bulgulardan daha erken ortaya çıktığı belirtilmiştir Nabız Dalga Hızı ile ölçümlenen arteriyel sertlik, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir. Bu çalışma yeni tanı alan Tip 2 diyabet hastalarında Trimetilamin N-oksit (TMAO), OxLDL, Homosistein ve Lipopolisakkarit (LPS) düzeyleri ile Framingham, SCORE ve Nabız Dalga Hızı ve Visseral Adipozit İndeks arasındaki ilişkileri araştırmak amaçlamıştır. Çalışmamız 40-65 yaşları arasında 36 Tip 2 Diyabetli hasta ve 36 sağlıklı birey bulunan kontrol grubu ile yapılmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylerin Framingham, SCORE ve Visseral Adipozit İndeks değerleri hesaplanmıştır. TMAO, OxLDL, Homosistein ve LPS düzeyleri ELİZA yöntemi ile ölçülmüştür. Tip 2 diyabetli hasta grubunda Nabız Dalga Hızı $8,46 \pm 1,7$ sağlıklı bireylerin Nabız Dalga Hızı $6,94 \pm 0,6$ bulunmuştur ve farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,01$). Tip 2 diyabetik hastalarda Framingham ve SCORE risk değerlerinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Tip 2 diyabetik hastalarda TMAO, Homosistein, OxLDL ve LPS düzeyleri normal bireylere göre artmış iken bu artışın önemli olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Framingham ile SCORE pozitif ve anlamlı ($r = 0,534$) $p < 0,01$ ilişki olduğu bulunmuştur. Ayrıca TMAO ile homosistein ($r = 0,602$) ve OxLDL ($r = 0,432$) arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı

bulunmuştur ($p<0,01$ - $p<0,05$). Yine Tip 2 diyabetli erkeklerde VAI ile TMAO ve OxLDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$, $r =0,451$ - $r =0,433$). Sonuç olarak Tip 2 diyabetiklerde Framingham ve SCORE risk değerlendirmeleri ile VAI ve NDH ile TMAO ve OxLDL ölçümleri arasında yakın bir ilişkinin varlığı ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabet, Nabız Dalga Hızı, Kardiyovasküler Hastalık, Trimetilamin-N-Oksit, Vissereal Adipozit İndeks.



2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PULSE WAVE VELOCITY, CARDIOVASCULAR DISEASE RISK AND VISCERAL ADIPOSITY INDEX AND TRIMETHYLAMINE N-OXIDE LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Atherosclerosis progresses rapidly in diabetic patients, and macrovascular complications of type 2 diabetes are associated with coronary heart disease. Increased values of Pulse Wave Velocity, defined as the speed of movement of the artery wall along the vessel, have been indicated as an early indicator of the atherosclerotic process, emerging earlier than classical symptoms and signs. Arterial stiffness measured by Pulse Wave Velocity is an independent determinant of cardiovascular morbidity and mortality. This study aimed to investigate the relationships between Trimethylamine N-oxide (TMAO), Oxidized Low-Density Lipoprotein (OxLDL), Homocysteine, Lipopolysaccharide (LPS) levels, Framingham, SCORE, Pulse Wave Velocity, and Visceral Adiposity Index in newly diagnosed type 2 diabetes patients. Our study included 36 type 2 diabetic patients aged 40-65 and a control group consisting of 36 healthy individuals. Framingham, SCORE, and Visceral Adiposity Index values were calculated for all patients and control group members. TMAO, OxLDL, Homocysteine, and LPS levels were measured using the ELISA method. Pulse Wave Velocity was 8.46 ± 1.7 in the type 2 diabetic patient group and 6.94 ± 0.6 in healthy individuals,

and the difference was found to be significant ($p < 0.01$). Framingham and SCORE risk values were found to be higher in type 2 diabetic patients compared to normal individuals, and this was statistically significant ($p < 0.05$). TMAO, Homocysteine, OxLDL, and LPS levels were found to be increased in type 2 diabetic patients compared to normal individuals, but this increase was not significant ($p > 0.05$). There was a positive and significant relationship between Framingham and SCORE ($r = 0.534$, $p < 0.01$). Additionally, moderate positive and significant relationships were found between TMAO and homocysteine ($r = 0.602$) and OxLDL ($r = 0.432$) ($p < 0.01$ - $p < 0.05$). Furthermore, in type 2 diabetic males, there was a statistically significant relationship between Visceral Adiposity Index and TMAO and OxLDL levels ($p < 0.05$, $r = 0.451$ - $r = 0.433$). In conclusion, a close relationship was demonstrated between Framingham and SCORE risk assessments and Visceral Adiposity Index and Pulse Wave Velocity with TMAO and OxLDL measurements in type 2 diabetics.

Keywords: Type 2 Diabetes, Pulse Wave Velocity, Cardiovascular Disease, Trimethylamine–N–Oxide, Viscereal Adiposity Index..

3. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); insülinin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozulmalar dolayısıyla gündeme gelen ve organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli düzeyde yararlanamamasını beraberinde getiren kronik bir metabolizma hastalığı olarak değerlendirilebilmektedir. Tip 2 diyabet ise, insülin direnci ve insülin salgısında ciddi azalma durumuyla karakterize bir diyabet türüdür. İnsülin direnci, hepatik ve periferel hücrelerdeki azalan insülin duyarlılığı ile Tip 2 diyabet oluşumuna öncülük etmektedir. Bununla birlikte insülin direnci; obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik hastalık tablosu gibi birçok kronik hastalığın ve sağlık sorununun patofizyolojisinde önemli düzeyde etkiye sahiptir (1).

DM, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimi bağlamında da en önemli risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda 1979 yılı itibariyle yayımlanan Framingham Çalışması ile de; çalışmaların örnekleminde yer alan hasta gruplarının 20 yıllık takiplerine endeksli olarak, diyabetik hastalarda aterosklerotik KVH gelişme oranının, diyabetik olmayan hastalara göre 2 ile 3 kat düzeyinde arttığı ortaya konulmuştur (2). Diyabetik hastalarda KVH gelişme oranının yüksek düzeyde gerçekleşmesine neden olan fizyopatolojik bağlantılar, son derece karmaşık bir yapı arz etmektedir ve bu karmaşık yapının bütünüyle ortaya konulamadığı da söylenebilmektedir. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun, kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda en önemli belirleyiciler arasında yer aldığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda önemli bir

fizyopatolojik süreç de, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin glikolizasyonu olarak ifade edilebilmektedir. Zira glikolizasyonla birlikte, LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve LDL partikülleri, daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi de ateroskleroza hızlandırmakla birlikte, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır (2).

DM; KVVH, böbrek fonksiyon bozuklukları ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından bilinen önemli bir risk faktörünü ifade etmektedir. DM'ye arteriyel sertlik eşlik etmesi durumunda ise, KVVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski çok daha yüksek düzeyde gerçekleşmektedir. Yüksek açlık kan glukoz konsantrasyonu, arteriyel sertlik açısından potansiyel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Prediyabetik ve diyabetik hastaların nabız dalga hızının (NDH) da, normal kan glukoz konsantrasyonundaki bireylerden daha yüksek olduğu görülmüştür (3).

Yüksek Trimetilamin N-oksit (TMAO) konsantrasyonları, glukoz homeostazını bozabilmekte ve diyabetik komplikasyonların klinik sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Çok sayıda prospektif kohort olgusu kapsamında gerçekleştirilen çalışma doğrultusunda da; yüksek plazma TMAO konsantrasyonlarının, bağımsız olarak artmış diyabet riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir moleküldür. Homosistein ya da ilgili bir metabolitinin neden olduğu aterotrombozun moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, konu ile ilgili elde edilen çok sayıda epidemiyolojik kanıt; koroner, serebral ve periferik

damarlardaki ateroskleroz için hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (5).

LDL'nin endotelde oksidasyona uğraması ise, aterosklerozun gelişiminde başlatıcı etken niteliği taşımaktadır. LDL; lipooksijenaz, myeloperoksidaz ve reaktif nitrojen türleri ya da metal iyonları ile okside olabilmektedir (6). OxLDL'nin proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırdığı ve hem damar duvarına monosit girişine hem de vasküler endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. OxLDL, makrofajların aterosklerotik plakta yer alan köpük hücrelerine dönüşümünde de rol oynamaktadır (7).

Bağırsak mikrobiyotası; insan konakçısı ile simbiyotik olan, tek başına yaşayamayan ve varlığını devam ettiremeyen ikinci insan genomu ve unutulmuş organ olarak kabul edilmektedir (8). Çok sayıda mikroorganizma; insan vücudunda ve başta gastrointestinal sistem olmak üzere deride, ürogenital sistemde ve solunum sisteminde koloni oluşturmaktadır. Bununla birlikte fizyolojik denge açısından, özellikle intestinal mikrobiyotanın dinamik dengesi oldukça önemli addedilmektedir. Bağırsak florasına yönelik ilaç kullanımı, antibiyotikler, doğum şekli, intrauterin dönem, infantil dönem, çocukluk dönemi, yaşlanma etkileri, genetik özellikler, beyin ve bağırsak ilişkisi ve özellikle diyet içeriği, intestinal mikrobiyotaya etki etmektedir. Söz konusu edilen bu etkiler sonucunda da, bozulmuş mikrobiyota florası oluşabilmektedir. Bozulmuş bağırsak mikrobiyota ve mikrobiyomu, endotoksikasyona neden olabilecek maddelerinin oluşumuna ve bağırsak bariyerinde disfonksiyona neden olmaktadır (9). Disbiyotik bağırsak mikrobiyotası ise; bağırsak geçirgenliği, endotoksemi,

proinflatuar sitokinler, adiposit, insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom gibi faktörlerin artmasını beraberinde getirmektedir (10).

Kolin ve karnitin sağlayan esas bileşikler; et, balık, süt ve süt ürünleri ve kümes hayvanlarıdır. Diyetle alınan kolin ve karnitin, bağırsak lümeninde metabolize edilmekte ve trimetilamin (TMA) oluşturmaktadır. Karnitin, CoA transferaz enzimi ile karnitin üzerinden oluşan γ -bütirobetain (GBB); üzerinden karnitin dehidrogenaz enzimi ile oluşan betain ve kolin üzerinden, kolin ve betain aldehit dehidrogenaz enzimleri tarafından oluşturulan betain de TMA oluşumunda kullanılmaktadır. GBB, betain ve karnitin, TMA liyaz enzimi ile TMA'ya dönüştürülmektedir. Kolin ise, TMA liyaz enzimi ile TMA'ya dönüştürülmektedir. Biyolojik amin ve bir histidin türevi olan ergotiyonein de, ergotiyonaz enzimi ile TMA'ya dönüştürülmektedir. Bağırsakta TMA'dan, TMAO monooksijenaz enzimi ile TMAO oluşturulabilirken; oluşturulan TMAO'nun, TMAO redüktaz enzimi ile tekrar TMA'ya dönüşümü sağlanmaktadır. TMA; bağırsaktan hızla portal dolaşım üzerinden pasif difüzyonla emilmesinin ardından, karaciğerde hepatik flavine bağımlı monooksijenazların Flavin içeren monooksijenaz 1 (FMO1) ve Flavin içeren monooksijenaz 3 (FMO3) izoformları ile TMAO'ya dönüştürülmektedir. FMO3, TMA'nın TMAO'ya dönüştürülmesinden sorumlu ana enzimi ifade etmektedir (11).

Bireylerde TMAO seviyelerinin farkı; FMO3 genindeki zararlı mutasyonla (Balık Kokusu Sendromu) nadiren oluşmakta ve genel olarak da, diyetle TMAO ve öncüllerinin alımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tuzlu su balıkları,

TMAO'nun en zengin kaynaklarını ifade etmektedir ve bu besinler, kan ve idrarda TMAO seviyesinin değişimine neden olmaktadır (12).

Tipik Batı diyeti ile beslenenlerde, bağırsak kökenli olarak 50 mg/gün TMA üretilmektedir. Üretilen TMA'nin yaklaşık olarak %95'i de, TMAO'ya dönüştürülmekte ve idrar ile atılmaktadır (13). TMAO ayrıca; TMAO demetilaz enzimi içeren metanojenik bakteriler tarafından dimetilamin (DMA), formaldehite ve amonyak gibi maddelere metabolize edilebilmektedir (4). TMAO'nun yaklaşık %50'si; 24 saat içerisinde metabolize edilmekte ve idrar, ter ve nefes yoluyla uzaklaştırılmaktadır. TMAO'nun kalan kısmı ise, bakteriler tarafından TMA'ya indirgenmektedir (14).

Plazma TMAO seviyeleri, bireyler arasında geniş varyasyonlar göstermektedir ve TMAO seviyeleri, birkaç faktörün etkisiyle değişime uğramaktadır. Bu bağlamda östrojen, FMO3'ü indüklemekte ve testosteron ise baskılayıcı görev görmektedir. Beslenme de, TMAO oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Batı tipi beslenme ya da yüksek yağlı beslenme sonucunda ise, TMAO seviyesi artmaktadır. Diyet proteini ve idrarla atılan TMAO, pozitif korelasyon göstermektedir. Vejetaryenlerde ya da sebze ağırlıklı beslenen kişilerde ise, bazı bakteri familyalarında FMO3 aktivitesi azalabilmektedir (11).

Vücut sirkülasyonuna katılan TMAO'nun; patolojik olarak beyin bariyer distribüsyonu, obezite, ateroskleroz, tromboz, inflamasyon, diyabet ve kanser gibi durumlara yol açabileceği ya da bu patolojik durumlarda öngörü belirteci olabileceği ifade edilmektedir (14). Kesitsel çalışmaların derlendiği bir meta – analiz çalışması kapsamında ise; artan TMAO düzeyleri, kardiyovasküler olayların %23 oranında artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (12).

Konu ile ilgili literatürde yer alan birçok çalışma kapsamında da; plazma TMAO ve kolin seviyesi ile kalp yetmezliği arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Aynı şekilde yüksek TMAO seviyelerinin, diyastolik disfonksiyon ve kötü hayatta kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek TMAO seviyeleri aynı zamanda; geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, daha uzun vadede mortalite riskinin habercisi olarak değerlendirilmektedir (15).

Konu ile ilgili literatürde yer alan birçok çalışma kapsamında ayrıca, yüksek plazma TMAO seviyesi ile ateroskleroz gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, bu korelasyonun altında yatan kesin mekanizma bilinmemektedir. TMAO'nun endotel disfonksiyonu üzerindeki etkisinin belirlenmesine yönelik gerçekleştirilen çalışma kapsamında da; yüksek TMAO seviyesi ile endotel disfonksiyonunu arttırdığı ve endotel dokunun kendini onarmasına yönelik proteinlerin düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir (16).

Klinik bir çalışma kapsamında ise; TMAO seviyesi, albümin ve prealbümin ile doğru orantı gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda diyet takviyesi olarak kolin, karnitin ile prekarnitin ve hatta tek başına TMAO verilmesi, makrofaj kökenli aterosklerotik plak oluşumunu artırmaktadır. Periferik arter hastalarında yüksek TMAO seviyesinin de, mortalite riskini 2,7 oranında artırdığı bildirilmiştir. Konu ile ilgili olarak gerçekleştirilen son çalışmalar kapsamında da; TMAO'nun inflamatuvar süreçte rol alarak, endotelial lökosit hücrelerinde artışa ve ateroskleroza neden olduğunu gösterilmiştir (14).

TMAO; trombosit hücresinde kalsiyum salınımını artırmakta ve trombosit agregasyonu ve tromboza yol açabilmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalar

örnekleminde gerçekleştirilen araştırmalar kapsamında da; TMAO seviyesinin en yüksek bulunduğu grubun, kötü prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir (18).

Klinik olarak uygulanmış başka bir çalışma doğrultusunda ise; akut koroner sendromlu hastalarda, bağımsız olarak TMAO'nun kardiyovasküler risk oluşturduğu ve yüksek TMAO düzeyine ($>4 \mu\text{mol/L}$) sahip bireylerin KVH ilişkili mortalite düzeyi üzerinde, düşük TMAO seviyesine göre 11 kat fazla etkili olduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte yüksek TMAO düzeyi, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde de öngörücü bir unsur olarak etkide bulunmaktadır (19).

Kohort çalışmasıyla takibi yapılan hastalarda; periferik arter bozukluğu olup, TMAO seviyesi $>2,26$ olan hastalarda KVH ile ilişkili mortalite riski yüksek bulunmuştur (20). TMAO seviyesinin; uzun dönemde mortalite, miyokard infarktüsü ya da inme gibi major advers kardiyovasküler olay (majör adverse cardiovascular events – MACE) artmış riski ile ilişkili belirlenmiştir. Yüksek TMAO seviyesine sahip hastalarda, MACE riski de 2 kat artmıştır. Bununla birlikte, TMAO'nun aterojenik bir madde olduğu ifade edilmiştir (10).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda; yüksek plazma TMAO seviyeleri artmakta ve yüksek plazma TMAO seviyeleri, MACE ve mortalite riski ile ilişkili bir etmen olarak kendisini ortaya koymaktadır (14). Yüksek TMAO konsantrasyonu ayrıca, obezite ile de ilişkilidir. Konu ile ilgili çalışmalar kapsamında, yüksek seviyedeki TMAO konsantrasyonu ile beden kitle indeksi arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (21).

KVH, küresel ölçekte yüksek etkiye sahip bir mortalite nedeni olarak değerlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (2019) verileri doğrultusunda;

17,9 milyon insanın ölüm nedeninin (tüm ölümlerin %31'i), KVH olduğu belirtilmektedir (22).

Arteriyel sertlik, vasküler hasara bağlı olarak hem KVH'ye hem de mortaliteye katkıda bulunan patolojik bir hastalık olma niteliği taşımaktadır. Aort nabız dalga hızı (aNDH), KVH'nın bağımsız bir belirleyicisidir (23). Arter nabzının damar duvarı boyunca hareket etme hızı olarak tanımlanan NDH kapsamındaki artmış değerlerin, diffüz aterosklerotik sürecin gizli bir göstergesi olduğu ve klasik semptom ve bulgulardan daha erken ortaya çıktığı belirtilmiştir (24).

Karotis femoral nabız dalga hızı (kfNDH), arteriyel sertliği ölçmek için “altın standart yöntemi” olarak kabul edilmektedir. 17 çalışma (17.635 katılımcı) kapsamında elde edilen verilerin meta – analiz çalışmasında; kfNDH'nın, belirlenmiş risk faktörleri için düzenleme yapılmasının ardından koroner kalp hastalığı, inme, KVH, KVH mortalitesi ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, kfNDH'nın geleneksel Framingham risk faktörlerine eklenmesi ile orta düzeyde KVH riski altında olanlar hastalarda, 10 yıllık KVH risk tahminini %13 oranında iyileştirilmiştir (25). NDH ile ölçümlenen arteriyel sertlik, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir. Söz konusu edilen bu belirlemeler doğrultusunda da NDH, KVH tespitinde kullanımı giderek daha fazla kabul görmektedir (26).

Kronik arter hastalığı ve KVH'nın başlıca nedeni olan ateroskleroz; küresel ölçekte uzun bir döneme endeksli olarak, önemli bir ölüm nedeni olarak değerlendirilmektedir. Ateroskleroz ile ilişkili geleneksel kardiyovasküler risk

faktörlerinin geniş bir kitlesi; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, obezite ve sigara kullanımını da içermektedir. KVH ile ilgili artan prevalans geleneksel risk faktörleri ile yeterli düzeyde açıklanamamaktadır. Zira özellikle son çalışmalar kapsamında elde edilen kanıtlar; bağırsak mikrobiyotasından türeyen çok sayıda metabolitin, aterosklerotik olaylara katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu kapsamda ortaya konulan kanıtlar arasında TMAO'nun ateroskleroz üzerindeki rolü ile ilgili belirlemelere yer verilmesi de, oldukça dikkat çekici değerlendirilmektedir. Bu kanıtlar neticesinde; TMAO'nun aterosklerozun geleneksel risk faktörlerini tetiklediği, proaterojenik etkiler gösterdiği ve yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra TMAO; endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu gibi, aterosklerotik lezyon oluşumunun karmaşık patolojik süreçlerinde rol oynamaktadır. Köpük hücrelerinin çoğunluğu, lipoprotein metabolizmasını düzenleyebilen makrofajlardan kaynaklanmaktadır. TMAO; makrofaj göçünü ve makrofajın köpük hücresine dönüşümünü teşvik etmekte ve ateroskleroz gelişiminin patolojik sürecine katılmaktadır (27).

Obezite; kalori alımının enerji harcanımından fazla olması ile ortaya çıkan, enerji metabolizmasındaki kronik dengesizliğin fizyolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Visceral yağ (karın içi boşlukta organların etrafında bulunan yağ dokusu); özellikle metabolizmayı ve kardiyovasküler sistemi etkileyebilecek otokrin, parakrin ve endokrin aktiviteleri olan birçok bileşik üretebilmektedir. Bu nedenle de obezite, KVH açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (23).

Visseral yağ dokusu; inflamatuvar aterotrombotik yolla, ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Aşırı viseral adipozit; inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun artmasına ve antienflamatuvar ve anti-aterojenik bir protein olan, koruyucu adiponektinin salgılanmasının azalmasına yol açmaktadır. Konu ile ilgili literatürde yer alan birçok çalışma kapsamında; viseral yağ dokusunun kardiyometabolik komplikasyonların oluşumunda, deri altı yağ dokusuna göre daha patojenik olduğunu gösterilmiştir (22).

Amato ve arkadaşları (22) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; bel çevresine (BÇ) ve vücut kitle indeksine (VKİ) dayalı viseral yağ dağılımının cinsiyete özgü bir göstergesi olan viseral adipozit indeksi (VAI), trigliserit (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein – kolesterolü (HDL-K) ile formülize edilerek geliştirilmiştir. Amato ve arkadaşları (23) tarafından gerçekleştirilen çalışma ile indeks, abdominal manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanarak doğrulanmıştır. Konu ile ilgili literatürde yer alan birçok çalışma kapsamında da; viseral yağ dokusu, koroner arter hastalığı ve karotis aterosklerozu ile ilişkilendirmiştir (22).

Konu ile ilgili literatürde yer alan çalışmalar ile VAI, kardiyometabolik riski dolaylı olarak ifade eden yağ dağılımının ve fonksiyonunun bir göstergesi olarak nitelendirilmiştir (26). Konu ile ilgili çalışmalara endeksli olarak yapılan meta – analiz çalışması sonuçları ile de; dolaşımdaki TMAO ile obezite arasında, artmış VKİ ile birlikte sunulan verilerde pozitif bir ilişki olduğunu ortaya konulmuştur. Meta – analiz çalışması kapsamında ayrıca; artmış serum TMAO konsantrasyonu, doza bağımlı bir şekilde obezite riskinin artması ile ilişkili

bulunmuş ve en yüksek TMAO grubundaki bireylerin, daha yüksek VKİ'ye sahip oldukları tespit edilmiştir (21).

Yüksek yağlı diyetler; bağırsak mukoza bütünlüğünü etkilemekte, geçirgenliğin plazmada lipopolisakkarit (LPS) seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Plazmadaki LPS artışı, enflamasyon artışına ve metabolik hastalıkların oluşum yollarının aktiflenmesine yol açmaktadır. Gram negatif bakterilerin çoğu, patojendir ve patojenite, gram negatif hücre duvarındaki endotoksin özellikteki LPS içeriğinden kaynaklanmaktadır. Konu ile ilgili çalışmalar kapsamında sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde LPS'ye rastlanması, LPS'nin devamlı olarak yüksek oranda bağırsaktan emildiğini göstermektedir. Obez ve tip 2 diyabeti olan olgularda; yüksek yağlı beslenme sonucu, plazmada LPS düzeyinin artması subklinik enflamasyona neden olmaktadır (28).

Çalışma kapsamında da bu doğrultuda, Tip 2 diyabeti olan bireylerde; NDH ölçümü ile tespit edilerek arteriyel sertlik seviyesi, KVH risk ölçüm parametrelerindeki risk grupları ve deri altı yağlanmaya kıyasla daha önemli bir parametre olan VAI ölçümleri ile TMAO plazma seviyesi arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında bu doğrultuda; mikrofloranın disbiyosizini ölçmek amacıyla, LPS seviyeleri ve aterosklerotik risk faktörlerinden OxLDL ve homosistein seviyeleri ölçülerek, TMAO düzeyleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

3.1.1. Tanım

KVH, bulaşıcı olmayan ve önlenabilir hastalıklar kapsamında değerlendirilmektedir. KVH, kalp ve damar hastalıkları ile ilgili tüm rahatsızlıkları kapsayan bir hastalık grubu olarak ifade edilmektedir. Koroner kalp hastalığı (KKH), inme ve diğer serebrovasküler hastalıklar (SVH), hipertansiyon, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalıkları (İKH), periferik vasküler hastalık, romatizmal kalp rahatsızlığı, kardiyomiyopatiler ve doğuştan kalp hastalığı, KVH kapsamında değerlendirilen hastalıklardır (29).

3.1.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi

DSÖ 2023 verileri doğrultusunda, küresel ölçekte her yıl söz konusu olan ölümlerin beşte biri KKH ve yine yaklaşık beşte biri de, inme ve diğer SVH dolayısıyla gündeme gelmektedir (30).

Türkiye özelinde ise, her iki cinsiyet açısından en sık görülen mortalite nedenlerinin başında KVH geldiği ifade edilmektedir. Bununla birlikte erkeklerde İKH, ilk on hastalık içerisinde ilk sırada ve kadınlarda ise, ikinci sırada bulgulanmaktadır. SVH ise hem erkeklerde hem de kadınlarda, ilk on hastalık içerisinde üçüncü sırada yer almaktadır. Neticesinde de ulusal hastalık yükünün onda biri, KVH dolayısıyla gündeme gelmektedir (31).

ABD örnekleminde gerçekleştirilen konu ile ilgili çalışmalar kapsamında; 20 yaş üzeri bireylerde KVH prevalansı kadınlarda %10 ve erkeklerde %9, SVH prevalansı kadınlarda %4 ve erkeklerde % 3 olarak belirlenmiştir. İngiltere

örnekleminde gerçekleştirilen konu ile ilgili çalışmalar kapsamında ise; 16 yaş üzeri bireylerde KVH prevalansı kadınlarda %4 ve erkeklerde %5, SVH prevalansı kadınlarda %2 ve erkeklerde %3 olarak bildirilmiştir (30).

3.1.3. Patolojisi

KVH; metabolik risk faktörleri ile immün mekanizmasının etkileşimi doğrultusunda gündeme gelebilmekte ve arterlerin esneklik özelliklerinin bozulması doğrultusunda, arteriyel darlık ve tıkanmalar gündeme getiren enflamatuvar, multifaktöriyel ve kronik hastalıklar olarak karakterize edilmektedir (32).

3.1.4. Kardiyovasküler risk faktörleri

- **Yaş ve cinsiyet**

Kardiyovasküler hastalıklar açısından yaş ve cinsiyet, önemli bir risk profili oluşturur. İlerleyen yaş, özellikle erkeklerde 45 ve üzeri yaş, kadınlarda 55 yaş ve üzeri olarak belirlenen eşiklerle birlikte, kalp ve damar hastalıklarının artışıyla ilişkilidir. Bu konuda yapılan bir kohort çalışmasında, 40 yaş ve üzerindeki 3,5 milyon bireyin kardiyovasküler hastalık açısından incelendiği taramada, vasküler hastalık prevalansının yaşamın her on yılında belirgin bir artış gösterdiği belirlenmiştir.

Kadınlar, genel olarak erkekler kadar sık kalp ve damar hastalıklarından etkilenmese de, hastalığın ortaya çıkma zamanlaması açısından erkeklere göre 7-10 yıl daha geç bir döneme sahiptir. Kalp hastalığı ve felç istatistiklerine göre, erkeklerin %47'si, kadınların ise %53'ü aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölümlerle karşı karşıya kalmaktadır. (35, 36)

- **Aile öyküsü**

KVH ile ilgili pozitif aile öyküsünün varlığı da, KVH gelişimine neden olan en önemli faktörler arasında değerlendirilmektedir. Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; birinci derece erkek akrabalarında KVH öyküsü bulunan bireylerde, 55 yaşından önce ve birinci derece kadın akrabalarında KVH öyküsü bulunan bireylerde de 65 yaşında önce KVH bulgulandığı bildirilmiştir (34).

Birinci derece akrabalarda erken ateroskleroz öyküsü (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş), gelecekteki kardiyovasküler olaylar için önemli bir öngörücüdür. Framingham çalışmasında yer alan hastalarla yapılan bir analizde, ebeveynlerin birindeki prematür kardiyovasküler hastalık öyküsü, kardiyovasküler riski 2,3-2,6 kat artırmaktadır. (35, 36)

- **Hipertansiyon**

8 yaş üstü erişkinlerde, hipertansiyon sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg ve diyastolik kan basıncının ≥ 80 mmHg olarak tanımlanmasıyla belirlenir. Framingham Kalp Çalışması'na dahil edilen hastalarla yapılan bir analizde, optimal kan basıncına kıyasla yüksek-normal kan basıncı değerleri (130-139 mmHg aralığındaki sistolik kan basıncı, 85-89 mmHg aralığındaki diyastolik kan basıncı veya her ikisi), kardiyovasküler hastalık riskini kadınlarda 2,5 kat, erkeklerde 1,6 kat artırmaktadır. Kronik kan basıncı yüksekliği, endotel hücrelerindeki değişikliğe (bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı), düz kas hücrelerinde büyüme ve yeniden şekillenmeye, pulsatil kan akımına bağlı olarak damar hasarına neden olur. (35, 36)

- **Sigara kullanımı**

Sigara kullanımı, KVH riskini iki katına çıkarmaktadır. Zira sigara; kan basıncının yükselmesine ve kalp atım hızının artmasına neden olmak doğrultusunda, katekolamin salınımının ve periferik damar direncinin artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte solunan sigara dumanında yer alan reaktif oksijen radikalleri, LDL'yi okside etmekte ve OxLDL, arterlerin intimasından damar duvarına monosit adezyonu ile enflamatuvar süreci başlatmakta ve bu süreç ise, aterosklerozla sonuçlanmaktadır. Kronik alkol tüketimi de; kardiyomiyopati, hipertansiyon, kardiyak aritmi, hemorajik inme ve ani ölüme neden olabilen etmenlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (33).

Tütün mamullerinin kullanımı Kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini iki katına çıkarmaktadır. Sigara kullanımıyla ilişkili riskler sadece doğrudan kullanımla sınırlı değildir; sigara, puro, pipo dumanına maruz kalmak da endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Sigara ile ilişkilendirilen ölümlerin yaklaşık %35-40'ı iskemik kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Sigara miktarı arttıkça risk de artmaktadır. Bu risk, yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak, sigara kullanımı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir doz-risk ilişkisi olduğunu göstermektedir. (35, 36)

- **Hiperlipidemi**

Yüksek kolesterol seviyeleri, gelecekteki kardiyovasküler olaylar için güçlü bir öngörücüdür. Genetik bozukluklara bağlı olarak LDL kolesterol seviyeleri çok yüksek olan bireylerde prematür aterosklerotik hastalıklar gözlemlenmektedir. İskemik kalp hastalıklarının genel olarak üçte biri, yüksek kolesterol değerleri ile ilişkilidir(35, 36)

- **Diabetes mellitus**

Diyabetik bireyler, koroner kalp hastalığı açısından 4 kat, kardiyovasküler olaylar açısından ise 2-4 kat daha fazla risk altındadır. Diyabetli kişilerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Koroner arterlerdeki aterosklerotik yük diyabetik hastalarda belirgin olarak artmıştır, bu da aterosklerotik komplikasyonların hem primer korunmada hem de koroner girişimsel prosedürlerde daha sık görülmesine neden olur. İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen asemptomatik iskemi, bazı çalışmalarda diyabetik hastaların %59'unda gözlemlenebilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı ve/veya bozulmuş açlık glukozu olan bireylerin sadece diabetes mellitus oluşması açısından değil, aynı zamanda istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından da artmış bir risk altında olduğu gösterilmiştir. (35, 36)

- **Obezite**

Konu ile ilgili çalışmalar kaspamında; obezitenin de, kalp yetersizliği riskini erkeklerde %5 ve kadınlarda %8 oranında artırdığı bildirilmiştir. Prospektif çalışmalar kapsamında ise, obezite ile KKH arasında yüksek düzeyli ilişki bulunduğu belirtilmiştir. Neticesinde obezite ile yağın abdominal bölgede toplanması doğrultusunda, insülin artışı gündeme gelmekte ve DM, hipertansiyon ve dislipidemi bulgulanabilmektedir (31).

Obezite sıklığı toplumda giderek artmaktadır. Vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan bireyler obez kabul edilmektedir. Direkt veya dolaylı olarak (insülin direnci, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid, küçük yoğun LDL partikülleri, yüksek C-reaktif protein, fiziksel

aktivite azlığı, uyku apnesi gibi mekanizmalarla) kardiyovasküler riski artırır (36).

- **Yetersiz Fiziksel Aktivite**

Haftalık düzenlenen orta düzeydeki egzersiz, kardiyovasküler ölüm ile arasında koruyucu bir ilişki bulunmaktadır. Egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi bu koruyucu ilişkiye etki eder. Fiziksel aktivite, endotelial fonksiyonu düzeltir ve kilo kaybı, glisemik kontrol, kan basıncı, lipid profili üzerinde olumlu etkiler yapar (HDL düzeylerini artırır) ve insülin duyarlılığını geliştirir. Aerobik egzersiz yapan bireylerde, egzersizin etkileri arasında plazma hacminde artış, kan viskozitesinde azalma, trombosit agregasyonunda azalma ve trombolitik kapasitede iyileşme gibi antitrombotik etkiler bulunur. Bu faktörler sayesinde, koroner arterlerde plak yırtılmasına bağlı olarak oluşan koroner tıkanma riski azalır (35).

- **Sağlıklı Beslenme**

Sebze, meyve ve balık tüketiminin düşük olması, aynı zamanda doymuş yağ, trans yağ, kolesterol ve tuzun aşırı miktarda alınması, kalp ve damar hastalıkları riskini artırabilir. Özellikle yüksek miktarda kırmızı et ve yağlı süt ürünleri tüketiminin, kardiyovasküler hastalıkların riskini yükselttiği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, yüksek oranda et tüketiminin kadınlarda %29, erkeklerde %20 artışla kalp ve damar hastalıkları riski ile ilişkilendirildiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, çoklu doymamış bitkisel yağların tercih edilmesi ve trans yağlardan kaçınılması, koroner arter hastalığı (KAH) riskini azaltabilir (35).

3.2. Ateroskleroz

3.2.1. Tanım

Ateroskleroz, atar damar duvarlarının kalınlaşmasını ve sertleşmesini ifade etmektedir. Bu doğrultuda ateroskleroz, kalp krizinin ve inme ile diğer SHV'nin en önemli nedeni olarak değerlendirilmektedir (37).

Atar damar duvarlarının kalınlaşmasına ve sertleşmesine neden olan aterosklerotik lezyon, kronik inflamatuvar bir süreç olarak kendisini ortaya koymaktadır. Bu sürecin içerisinde; damar endoteli, düz kas hücreleri, birtakım büyüme faktörleri, sitokinler ve monositler / makrofajlar da yer almaktadır. Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; birçok genetik ve çevresel faktörün ateroskleroz üzerinde etkili olduğu bildirilmekle birlikte, diğer faktörlerin etkisinden bağımsız olsa da artmış serum kolesterol düzeyinin ateroskleroz gelişimi açısından tek başına yeterli olduğu belirtilmektedir (38).

3.2.2. Histopatolojisi

Patologlar tarafından konu ile ilgili olarak gerçekleştirilen morfolojik incelemeler ve araştırmalar doğrultusunda; yağlı çizgilenmeler, komplike plaklar ve fibröz plaklar kapsamında, üç tip aterosklerotik plak belirlendiği görülmektedir (39).

Yağlı çizgilenmeler şeklinde bulgulanan aterosklerotik plaklar, çok sayıdaki lipid damlacıklarından ve dolu makrofajların intimada birikmesinden meydana gelmektedir. Bu tip aterosklerotik plaklar; lipid damlacıklarının spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınmış olan ve okside olan ya da toplanan LDL'den kaynaklanan esterler dolayısıyla gündeme gelmektedir.

Bununla birlikte yağlı çizgilenmeler şeklinde gelişen olan aterosklerotik plakların, kan akımını etkilemesi söz konusu olmamaktadır (40).

Fibröz plaklar şeklinde söz konusu olan aterosklerotik plaklar hem makrofaj köpük hücrelerinde hem de ekstraselüler matriks içerisinde yer almaktadır. Fibröz plaklar şeklinde söz konusu olan aterosklerotik plaklar ile intima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks, proteinlerin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmaktadır. Komplike plaklar şeklinde söz konusu olan aterosklerotik plaklar ise; lipid, enflamatuvar hücreler ve fibröz doku ile birlikte, trombotik depozitler, hematoma ya da kanama barındıran plakları ifade etmektedir. Koroner ateroskleroz gelişimi dolayısıyla gündeme gelen morbidite ve mortalite, genel olarak komplike plaklar şeklinde söz konusu olan aterosklerotik plaklardan kaynaklanmaktadır (41).

3.2.3. Arter Sertliği

Arteriyel sertlik, elastik arterlerin, yani aortun ve diğer büyük arterlerin esnekliğini kaybetmesini ifade eden bir terimdir. Elastik arterler (veya iletim arterleri), kanı doğrudan kalpten alır ve vücudun en büyük, yani kalbe en yakın arterleridir. Bu arterlerin duvarları, sadece katı olmakla kalmayıp aynı zamanda damarların genişleme yeteneğini sağlayan bol miktarda elastik lif içerir. Bu nedenle, aorta ve büyük arterler, kalbin sistol basıncı sırasında kanın bir kısmını neredeyse depolamak ve diyastol sırasında periferiğe iletmek için genişleyebilir. Bu amortisman işlevi, dolaşımın temel bir parçasıdır çünkü kan basıncındaki büyük değişiklikleri önlemeye ve kan akışını iki kalp atışı arasındaki zaman diliminde mümkün olduğunca düzgün tutmaya yardımcı olur. Arteriyel sertlik,

arteriyel ağaçtaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin bir sonucu olup, yaşa bağlı olarak seviye fark etmeksizin artar. Bu nedenle, arteriyel sertlik, arteriyel ağaç üzerinde yaşlanma ve klasik ve klasik olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin karmaşık bir etkisi olarak ortaya çıkar (42).

Yaşlanmanın yanı sıra, hipertansiyon ve diyabet gibi vasküler hastalıkların arter sertliğinin oluşum sürecini hızlandığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Damar sertliğinin olumsuz sonuçları nedeniyle, bu durumun erken tanınması, daha önce yayınlanan birçok çalışmanın araştırma konusu olmuştur. Bu amaçla, erken dönem damar sertliğini yapısal ve fonksiyonel olarak belirleyen çeşitli yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Son yıllarda özellikle nabız dalgası ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu çalışmalarda, karotis-femoral nabız dalga hızının (karotis-femoral pulse wave velocity) Tip-2 Diyabet, hipertansiyon, kalp damar hastalıkları olanlar ve yaşlılarda arttığı gösterilmiştir. Damar sertliği ile diyabet arasındaki ilişki iyi bilinmekle birlikte, yapılan çalışmalarda henüz eşik bir kan şekeri düzeyi belirlenememiştir (43).



Şekil 1. Endotel plak oluşumu

3.3. Mikrobiyota

3.3.1. Tanım

Mikrobiyata tanımlamasının ilk olarak, 1958 yılı itibariyle Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmış olan Amerikalı bilim insanı Joshua Lederberg tarafından kullanılması söz konusudur (44).

Mikrobiyata; vücutta yaşayan mikroorganizmalar sistemi kapsamında ifade edilmektedir ve milyarlarca sayıdaki mantar, bakteri ve tek hücreli bağlamında değerlendirilmek doğrultusunda, vücudun devamlılığı açısından hayati önem taşıyan ve hassasiyeti yüksek süper organ olarak nitelendirilmektedir (45).

İnsan mikrobiyotası; bakteriler başta olmakla birlikte, haricinde virüslerden, mantarlardan ve birçok ökaryotik mikroorganizmadan meydana gelmektedir. Bu doğrultuda da insan vücudunda; vücudun hayatini devam ettirmesi söz konusu olduğu sürece ona eşlik eden ve genel olarak da kommensal olarak varlığını sürdüren kalıcı mikrobiyotaların ve vücutta birkaç saat ya da günlerce konaklayan, vücudun fiziksel ve/veya kimyasal yapısında değişiklikler meydana getirebilen ve kendisi haricindeki mikroorganizmaların konakladığı bölgede barınmasına izin vermeyen geçici mikrobiyotaların mevcudiyetinden söz edilebilmektedir (46).

Bağırsak mikrobiyotası ise; gastrointestinal kanalda konaklayan virüs, mantar, bakteri ve protozoa kapsamındaki mikroorganizmalardan meydana gelen ve vücudun herhangi bir organı gibi işlev gören ekosistem olarak ifade edilebilmektedir. Herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan bireylerin bağırsak

florasında; “*Firmicutes*”, “*Bacteroidetes*”, “*Proteobacteria*”, “*Actinobacteria*”, “*Fusobacteria*” ve “*Verrucomicrobia*” kapsamında ifade edilen altı tür bakteri mikrobiyotasından söz edilebilmektedir (47).

3.3.2. Etkileri

Mikrobiyota; vücudun sağlık ve hastalık durumlarına ilişkin gelişmelerin düzenlenmesi, bağışıklık sistemine ilişkin fonksiyonların yerine getirilebilmesi amacıyla ihtiyaç duyulan sinyallerin oluşturulması ve sindirilemeyen karbonhidratların absorbe edilmesi kapsamında ifade edilebilen önemli görevler üstlenmektedir. İnsan vücudunda yer alan mikrobiyotaların en büyük bölümünün, sindirim sisteminde yer alması söz konusudur (48).

Konu ile ilgili çalışmalar kapsamında; sindirim sistemi mikrobiyotası elemanları tarafından vücudun önemli bir organı gibi, birçok metabolik süreç başta olmak üzere, sistemik ve mukozal bağışıklık sistemi fonksiyonlarına ilişkin işleyişlerin gerçekleştirildiği belirlenmiştir. İfade edilen bu hususlar doğrultusunda da sindirim sistemi mikrobiyotası elemanlarının; bağışıklık sistemi, beslenme, gastrointestinal epitelin matürasyonu, ilaç metabolizması ve hormonlar üzerinde etkili olduğu görülmektedir (49).

3.4. Diyabet

3.4.1. Tanım

DM; pankreasta beta hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonunun mutlak ya da kısmen eksik veya periferik açıdan etkisiz olması sonucunda gündeme gelen, kapiller membran değişiklikleri ile hızlanmış ateroskleroz ile

seyreden, akut komplikasyonlarla birlikte makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olan, karbonhidrat, kronik hiperglisemi, protein ve yağ metabolizmasının bozulması üzerinde etkileri bulunan ve söz konusu edilen bu kapsamı itibariyle de sürekli destek, tıbbi bakım ve öz bakım gerektiren endokrin ve metabolik bir hastalıktır (50, 51).

3.4.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi

DSÖ tarafından 2006 yılı itibariyle yayımlanan Kronik Hastalık Raporu kapsamında; DM, en sık görülen kronik hastalıklar arasında ifade edilmekte ve 2026 yılına dek küresel ölçekte hızlı bir şekilde artış göstermek doğrultusunda, yaklaşık 1 milyar insanı etkilemesinin beklendiği belirtilmektedir. Söz konusu edilen bu kapsamda DM; DSÖ tarafından, küresel ölçekte görülme sıklığı en fazla artan kronik hastalık olarak nitelendirilmekte ve dolayısıyla da en önemli halk sağlığı sorunları arasında değerlendirilmektedir (52).

Birleşmiş Milletler (BM) tarafından da DM; 2006 yılı itibariyle “pandemi” olarak kabul edilmiş ve küresel ölçekte tüm ülkelerin DM konusunda uyarılması için, “Küresel Farkındalık için Diyabet Çözümü Kampanyası” başlatılmıştır. BM tarafından DM için verilen bu karar ise, bulaşıcı olmayan bir hastalık için verilen ilk karar niteliği taşıması bakımından önemli addedilmektedir. Bununla birlikte BM tarafından alınan karar doğrultusunda; 2007 yılından başlanması ile her yıl 14 Kasım tarihi “BM Dünya Diyabet Günü” olarak adlandırılmaya başlanmış ve söz konusu edilen bu tarih itibariyle de, DM ile ilgili farkındalık ve bilinçlendirme çalışmalarına ağırlık verilme öngörülmüştür (53).

DSÖ tarafından yapılan belirlemeler doğrultusunda; DM, yapılan istatistiksel tahminlerin çok daha ötesinde olmak doğrultusunda küresel ölçekte yayılmaya devam etmekte ve dünya genelinde, dördüncü sırada yer alan mortalite nedeni olarak ifade edilmektedir. DSÖ 2022 verileri doğrultusunda; dünya genelinde 150 milyon kişinin DM hastası olduğu, DM'nin dünya genelinde yaklaşık 5 milyon kişinin mortalite nedeni olarak belirlendiği ve gelişmiş ülkelerde körlüğün, travma dışı amputasyonların ve son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni olduğu belirtilmektedir (54).

Söz konusu edilen bu belirlemeler haricinde DM; küresel ölçekte ilk sırada yer alan mortalite nedeni olarak ifade edilen KVH ile hipertansiyonun ve obezitenin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. DM; Avrupa ülkelerinde, 20 yaş üzerinde söz konusu olan körlüğün birincil nedenini ifade etmektedir. Bununla birlikte, Avrupa ülkelerinde hemodiyaliz tedavisi alan ve böbrek yetmezliği bulunan iki hastadan birisinin DM hastası olduğu belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise; DM'ye bağlı bacak amputasyonlarının, trafik kazalarına bağlı bacak amputasyonlarının sayısından çok daha fazla olduğu ifade edilmektedir. DSÖ 2022 verileri doğrultusunda; DSÖ'nün yıllık sağlık bütçesinin %15'inin, DM ile ilgili harcamalara ayrıldığı ifade edilmektedir. "Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation – IDF)" tarafından yapılan belirlemeler doğrultusunda da; 2021 yılı itibariyle DM ile ilgili maliyetlerin küresel ölçekte 286 Milyar ABD Doları olduğu ifade edilmekte ve 2025 yılı itibariyle ise DM maliyetlerinin, 396 Milyar ABD Doları'na ulaşacağının öngörüldüğü belirtilmektedir (55).

3.4.3. Diyabet Türleri

DM; Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet, gestasyonel diyabet (GDM) ve diğer spesifik DM tipleri kapsamında dört grupta sınıflandırılmaktadır.

Tip 1 Diyabet; pankreas β hücre yıkımı ile insülin eksikliğinin, özellikle çocukluk döneminde ve gençlik döneminde akut olarak ortaya çıkmasını ifade etmektedir. Tip 2 Diyabet, insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğu ile kendisini ortaya koymaktadır. GDM, gebelik döneminde gündeme gelen DM'yi ifade etmektedir. diğer spesifik DM tipleri ise; pankreası etkileyen birçok etmen dolayısıyla ortaya çıkabilmekte ve kan şekerinin yüksek olması şeklinde ifade edilmektedir (56).

3.4.4. Risk Faktörleri

DM'nin risk faktörleri, kontrol edilebilir ya da değiştirilebilir risk faktörleri ve kontrol edilemez ya da değiştirilemez risk faktörleri kapsamında iki grupta değerlendirilebilmektedir. DM bağlamında kontrol edilemez ya da değiştirilemez risk faktörleri; genetik faktörler, yaş ve cinsiyet kapsamında ifade edilmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte DM riskinin artması söz konusu olmakla birlikte; çocukluk döneminde ve gençlik döneminde, Tip 2 diyabet gelişiminde artış görüldüğü ifade edilmektedir (57).

DM bağlamında kontrol edilebilir ya da değiştirilebilir risk faktörleri ise; bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş. glukoz toleransı (BGT), GDM, hipertansiyon, dislipidemi gibi metabolik bozukluklar, obezite, sigara, sağlıklı beslenme ve aktivite azlığı kapsamında değerlendirilebilmektedir (58).

Bu doğrultuda özellikle santral obezitesi bulunan ve hareketsiz yaşam sürdüren, birinci derece akrabalarında DM tanılanan, iri bebek doğuran ya da GDM öyküsü bulunan, hipertansiyon tedavisi gören, polikistik over sendromu tanılanan, akantozis nigrikans gibi ağır insülin direnci ile komorbid sağlık sorunları bulunan, atipik antipsikotik ilaç kullanımı, şizofreni öyküsüne sahip olan ve erken yaşta KVH tanısı alan bireylerin, DM açısından risk grubunda değerlendirilmeleri söz konusudur (59).

3.5. Tip 2 Diyabet

3.5.1. Tanımı

Tip 2 diyabet; erişkin toplumda en sık görülen metabolizma hastalığı olma niteliği taşımakta ve genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, çevresel faktörlerin de etkili olması doğrultusunda görülmektedir. Tip 2 diyabet patogenezinde; insülin direnci, hepatik glukoz üretimi artışı ve β hücresi fonksiyon bozukluğu gibi, üç temel metabolik bozukluğun sorumlu olması söz konusudur (60).

Tip 2 diyabet bulgulan hastalarda metabolik kontrolün yetersiz olması söz konusu olduğunda, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar görülebilmektedir. Bununla birlikte Tip 2 diyabet hastalarında; dislipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi hastalıkların, DM bulgulanmayan bireylere göre 2 ile 4 kat arasında değişen oranlarda daha fazla bulgulandığı bildirilmektedir (61).

3.5.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi

DSÖ tarafından yapılan belirlemeler doğrultusunda; yaşam tarzındaki hızlı değişim ve hareketsiz bir yaşam sürdürülmeye başlanması ile birlikte, küresel

ölçekte Tip 2 diyabet prevalansının hızla yükselmesi söz konusudur. DSÖ 2022 verilerine göre; küresel ölçekte Tip 2 diyabet hastalarının, DM hastalarının yaklaşık %90 ile %95 arasında değişen bir bölümünü oluşturması söz konusudur. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2022 verileri doğrultusunda ortaya konulduğu üzere de; Türkiye’de genel nüfusun yaklaşık %14’ü DM hastasıdır ve DM hastalarının da yaklaşık %9’unda, Tip 2 diyabet tanılanmıştır (54).

DSÖ verilerine göre; obezite ile insülin direnci arasında mutlak bir ilişki bulunması dolayısıyla, Tip 2 diyabet hastalarının dörtte üçünün obez olması söz konusudur. Tip 2 diyabet; genel olarak orta – ileri yaş dönemlerine ve özellikle de 40 yaş ve üzerinde yer alan bireylere ilişkin bir hastalık olarak görülmekle birlikte, son yıllarda çocuklarda ve gençlerde hareketsiz yaşam tarzı ve fast food olarak nitelendirilen sağlıksız yiyeceklerin sıklıkla tüketilmesi ile çocukluk döneminde ve gençlik döneminde görülme sıklığının da arttığı ifade edilmektedir (54).

Tip 2 diyabetin görülme sıklığı; yaş, cinsiyet, ırk, genetik özellikler, beslenme alışkanlıkları ve çevresel etmenlere göre değişmek doğrultusunda, toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Bununla birlikte Tip 2 diyabet prevalansının, obezite ile paralel olarak arttığı belirtilmektedir. ABD’de erkek nüfusun %30’unun ve kadın nüfusun %35’inin obez olduğu ve obezite hastalarının da yaklaşık %95 oranında Tip 2 diyabet hastası olduğu ifade edilmektedir (62).

3.5.3. Fizyopatolojisi

Tip 2 diyabette hiperglisemi; karaciğer ve kas dokusunda söz konusu olan insülin direnci ve pankreasta insülin üretiminin gittikçe azalması kapsamında, iki bozukluğa endeksli olarak gelişmektedir. Tip 2 diyabette insülin direnci; hâlihazırda kapsamlı olarak belirlenemeyen genetik defektlerle birlikte, çevresel etmenlerin de etkisiyle gelişmektedir. Tip 2 diyabete neden olan çevresel etmenlerin en önemlileri arasında, obezite ve sedanter yaşam sayılabilmektedir (63).

Tip 2 diyabetin doğal seyri sürecinde; erken dönemde insülin direnci ve normal glukoz toleransı olan bireylerde, aşırı miktarda insülin salgılanması ile uyum sağlanmaya çalışılması söz konusudur. Bununla birlikte pankreastan karaciğer ve kas dokusunun insülin direncinin yenilmesini sağlayabilecek insülin sağlanamaması durumunda ise, hiperglisemi gelişmektedir. Tip 2 diyabet hastalarında hem karaciğer hem de kas dokusu insüline dirençlidir ve normal bir öğünle alınan glukozun üçte birlik bölümü, kas dokusu tarafından kullanılmaktadır. Bununla birlikte kas dokusundaki insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransına ve tokluk hiperglisemisine neden olmaktadır (64).

3.5.4. Tanı Süreci

Tip 2 diyabet; DM belirtilerinin erken dönemde görülmemesi dolayısıyla, aslında tanınmasından çok daha önce başlayabilmektedir. Bununla birlikte Tip 2 diyabet hastalarının büyük bir bölümünün obez olması dolayısıyla; obezitenin, Tip 2 diyabetin erken tanınması açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. VKİ kapsamında obez olarak nitelendirilmeyen

Tip 2 diyabet hastalarında ise, genel olarak karın bölgesinde dağılan vücut yağ oranının artması söz konusu olabilmektedir. Tip 2 diyabette; nadir olmakla birlikte ketosidoz da, komorbid hastalıkların stresi ile ilişkili olarak kendiliğinden ortaya çıkmaktadır (65).

Tip 2 diyabet; hipergliseminin yavaş yavaş gelişmesi söz konusu olduğundan ve erken evrelerde DM semptomlarından herhangi birinin fark edilebilecek düzeyde şiddetli olmaması dolayısıyla, sıklıkla uzun dönemler tanılanamamaktadır. Ancak Tip 2 diyabet hastalarının, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişmesi açısından yüksek risk grubunda yer almaları söz konusudur (66).

3.5.5. Tedavi Yaklaşımı

Tip 2 diyabet hastalarında optimal tedavi, mevcut tüm metabolik anomalilerin düzeltilmesi şeklinde ifade edilmektedir. Tip 2 diyabette β hücrelerinin yetersizliği sürekli ilerleyen bir tablo izlediğinden, tedavi girişimlerinin sürekli monitorize edilmesi ve bulgulara göre geliştirilmesi gerekmektedir. Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda da; Tip 2 diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişiminin önlenmesi ya da minimize edilebilmesi amacıyla, HbA1c düzeylerinin %7 ya da altına indirilmesi gerekmektedir (67).

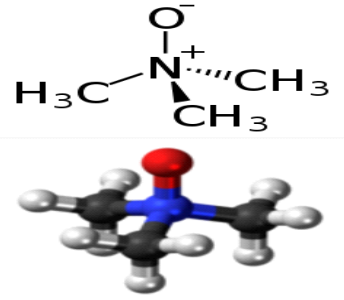
Tip 2 diyabet için alınması gereken önlemler ise, ideal kiloya erişilebilmesi ve insülin direncinin azaltılmasına yönelik olarak düzenli egzersiz programı uygulanması kapsamında ifade edilebilmektedir. Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda da; kilo azaltımının ve düzenli egzersiz programlarının

hem Tip 2 diyabetin ortaya çıkmasını geciktirdiği hem de Tip 2 diyabetin tanılanmasının ardından ve ilaç tedavisi gereken durumlarda, ilacın etkinliğini artırdığı bildirilmiştir. Tip 2 diyabet ilaç tedavisi için de; oral ve enjekte edilebilir ilaçlar ve gastroenterolojik yolağa etkiyen mekanizmalı ilaçlar kullanılabilmektedir (68).

3.6. TMAO

3.6.1. Tanım

TMAO, amin oksit sınıfında yer alan $(CH_3)_3NO$ formülüne sahip renksiz ve organik bir bileşik olma niteliği taşımaktadır. TMAO'nun; anaerobik solunum sürecinde bir elektron alıcısı olarak hareket etmek doğrultusunda, bakteriyel büyümeyi desteklemek gibi temel bir görevi bulunmaktadır (69).



Şekil 2. TMAO üç boyutlu formül gösterimi

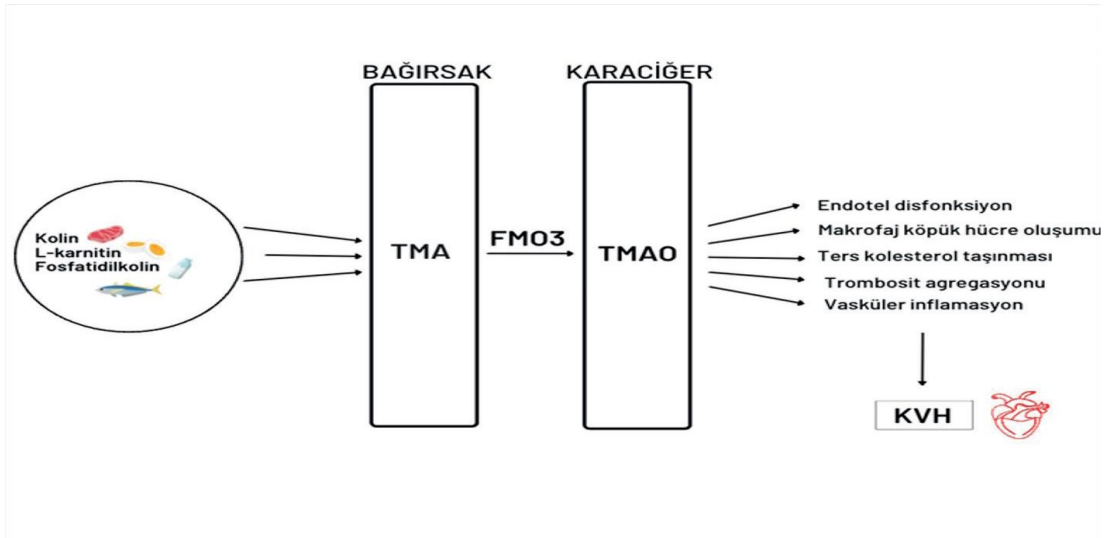
Konu ile ilgili çalışmaların yeterli düzeyde olmaması söz konusu olmakla birlikte; TMAO'nun, KVH ve metabolik hastalıklarla bağlantılı olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte konu ile ilgili son çalışmalardan elde edilen bulgular doğrultusunda; KVH gelişiminde TMAO'nun rolünün ve etkisinin

belirlenmesinin, terapötik yaklaşımların tespit edilebilmesi açısından önemli addedildiği görülmektedir (70).

3.6.2. Patolojisi

Trimetilamin (TMA); kırmızı ette ve diğer hayvansal gıdalarda yer alan kolin ve L-karnitin, bağırsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edilmesi ile oluşmaktadır. TMA'nın ise bu sürecin ardından, karaciğerde TMAO'ya okside edilmektedir (71).

Konu ile ilgili çalışmalar kapsamında; TMAO düzeyinin, kolin ve L-karnitin takviyesi ile artmasının ve antibiyotik tedavisi ile azalmasının söz konusu olduğu belirtilmektedir. Konu ile ilgili çalışmalar ile elde edilen bu bulgu ise; kolinden ve L-karnitinden TMAO üretilebilmesi için, bağırsak mikrobiyotasının gerekli olduğunu ortaya koymaktadır (72).



Şekil 3. TMAO oluşum mekanizması

3.6.3. Ateroskleroz İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotası, konakladığı bedendeki sinyal moleküllerini etkileyebilen en büyük endokrin organ olma niteliği taşımaktadır. Dolayısıyla da bağırsak florasında söz konusu olan anormal değişikliklerin; KVH, DM ve obezite ile bağlantılı olabildiği belirtilmektedir (73).

KVH ve ateroskleroz ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin ortaya konulmasına yönelik olarak, birçok epidemiyolojik çalışma yapılması söz konusudur. Bununla birlikte KVH ve ateroskleroz ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin altında yatan patogenetik nedenlerin belirsiz olduğu ifade edilmektedir (74).

Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda, birlikte KVH ve ateroskleroz ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin altında yatan patogenetik nedenlerin; endotoksemi ve lipopolisakkarit yükü ile gündeme gelen inflamasyon, makrofajlardan köpük hücre oluşumu, bozulan kolesterol metabolizması ve aterojenik lipid ya da aterojenik plak oluşumu kapsamında birtakım mekanizmalara endeksli değerlendirilebileceği belirtilmektedir. TMAO ise; söz konusu edilen bu mekanizmayı açıklayan en olası ihtimali ifade etmek doğrultusunda, KVH ve ateroskleroz ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin altında yatan en önemli patogenetik neden olarak değerlendirilebilmektedir (75).

3.7. Nabız Dalga Hızı

3.7.1. Tanım

Nabız dalga hızı (NDH – pulse wave velocity – PWV); arteriyel sertliğin belirlenmesi sürecinde kullanılan basit, noninvaziv, doğru ve tekrarlanabilir nitelikte bir yöntem olarak ifade edilmektedir. Nabız dalgalarının arteriyel sistem boyunca, duvarların viskoelastik özellikleri ile ters orantılı olacak şekilde ilerlemesi söz konusudur (76).

Arter duvarının ne denli elastikiyeti olur ise, NDH’de o denli yavaş düzeyde olmaktadır. Arter duvarının kollojen oranı artması söz konusu olduğunda da, NDH yükselmektedir. Aynı şekilde glikozaminoglikanların depolanması ve glikasyon son ürünlerinin arter duvarında artması durumunda, damar yapısı bozulmakta ve NDH artmaktadır (77).

Nabız basıncı (NB) “pulse pressure” sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik ve geometrik özelliklerine ve kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteriyel sisteme dağılır. Nabızın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan NDH (PWV), nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir. NDH’nın (PWV) majör belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir. Çeşitli arteriyel sistem modellerinin analizleri sonucu NDH (PWV)’i değerlerini veren iki ayrı formül elde edilmiştir.

$$\text{Moens-Korteweg denklemi: } PWV^2 = \Delta d / \Delta t = E \cdot h / 2r \cdot \rho$$

$$\text{Bramwell-Hill denklemi: } PWV^2 = \Delta d / \Delta t = \Delta P \cdot V / \Delta V \cdot \rho$$

$$\text{Distensibilite: } D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D = 1 / \rho \cdot PWV^2$$

$$\text{Kompliyans: } C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P = \pi \cdot R^2 / \rho \cdot PWV^2 \text{ (cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{s)} \text{)}$$

{ h:arter duvar kalınlığı, r:arter iç çapı, R: arter dış çapı, ρ : kanın yoğunluğu, ΔP : basınçtaki değişim, ΔV : hacimdeki değişim, ΔD : çaptaki değişim, E: Young'ın 'elastik modülüs'u (çapın iki katına çıkması için gerekli cm^2 başına basınçdeğişimi)} (78)

3.7.2. Ölçüm Mekanizmaları

NDH ölçüm mekanizmaları, aşağıda verilen kapsamda ifade edilebilmektedir :

- **Aplanasyon Tonometrisi;**

- ❖ Aplanasyon tonometrisi, göz içindeki göz tansiyonunu ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Aplanasyon tonometrisi, intraoküler basıncı ölçmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte, özel bir cihaz (tonometre), göz yüzeyine hafif bir baskı uygulayarak göz içindeki basıncı değerlendirir. Cihaz, göz yüzeyine dokunduğunda, göz içindeki sıvı basıncını ölçmek için kullanılır.

- **Pletismografi;**

- ❖ Pletismografi, genellikle vücuttaki bir alanın hacmini veya kan akışını ölçmek amacıyla kullanılan bir tıbbi görüntüleme veya ölçüm tekniğidir. Bu yöntem, genellikle bir organın veya doku bölgesinin içindeki değişiklikleri izlemek veya kan dolaşımını değerlendirmek için uygulanır. Pletismografi, çoğunlukla non-invaziv bir yöntemdir. Ancak, kullanılan spesifik uygulama ve cihaz türlerine bağlı olarak yöntemin detayları değişebilir. Kardiyovasküler sistemle ilgili olarak,

pletismografi ile ölçülen parametreler arasında nabız, kan hacmi ve doku oksijenasyonu gibi faktörler bulunmaktadır. Bu veriler, kalp yetmezliği, damar tıkanıklıkları veya dolaşım sorunları gibi durumların teşhisi ve takibi için önemli bir rol oynayabilir.

- **Infrared Sensörler;**

- ❖ Infrared (kızılötesi) sensörler, tıbbi ölçümlerde non-invaziv olarak kardiyovasküler hastalıkları değerlendirmek ve izlemek amacıyla kullanılan hassas cihazlardır. Bu sensörler, kızılötesi ışığı algılayarak vücuttan yayılan ısıyı ölçer ve bu ölçümleri kullanarak çeşitli kardiyovasküler parametreleri değerlendirir. Bu sensörler, genellikle nabız hızının belirlenmesi, kan basıncının izlenmesi, damar fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve vücut sıcaklığının ölçülmesi gibi birçok farklı uygulamada kullanılmaktadır.

- **Osilometrik Yöntemler;**

- ❖ Osilometrik yöntem, tıbbi ölçümlerde kan basıncını invaziv olmayan bir şekilde değerlendirmek için kullanılan bir tekniktir. Genellikle otomatik tansiyon ölçerlerde uygulanır. İşte osilometrik yöntemin temel prensipleri:

Kan Basıncı Ölçümü: Osilometrik yöntem, kan basıncını ölçmek için kullanılır. Kan basıncı, kalbin atışları sırasında arter duvarlarındaki basınç değişikliklerini yansıtır.

Manşet ile Hava Basıncı: İlk adımda, bir manşet kullanılır. Manşet, üst kolun etrafına sarılır ve içine hava pompalanır. Bu, brakiyal arterin geçici olarak kapanmasını sağlar.

Osilasyon Oluşumu: Manşetin içindeki hava, belirli bir basınca yükseltildikten sonra yavaşça boşaltılmaya başlanır. Bu sırada arter duvarlarındaki kan basıncı, manşetin içindeki hava basıncı ile eşleşir.

Osilasyonların Algılanması: Bu eşleşme sırasında kan basıncındaki değişimler, arter duvarlarındaki kan akışının düzensizleşmesine neden olur ve osilasyonlar (dalgalanmalar) meydana gelir. Osilometrik sensörler, bu osilasyonları algılar.

Nabız Basıncının Belirlenmesi: Osilometrik sensörler, osilasyonların zirve ve dip noktalarını algılayarak nabız basıncını belirler. Bu veriler, tansiyon değerlerinin hesaplanmasında kullanılır. (79)

- **Doppler ultrasonografi (USG) ve MR;**
- ❖ Doppler ultrasonografi (USG) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), tıbbi görüntüleme teknikleri olup farklı temel prensiplere dayanırlar.

Doppler Ultrasonografi (USG):

Doppler ultrasonografi, vücut içindeki kan akışını değerlendirmek amacıyla yüksek frekansta ses dalgalarının kullanıldığı bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, ultrasonik ses dalgalarının dokulara yönlendirilip yansıyan dalgaların tespit edilmesi prensibine dayanır. Doppler etkisi, ses dalgalarının hareket eden nesnelerle etkileşime girdiğinde frekanslarında değişikliğe uğraması anlamına gelir. Doppler USG, bu etkiyi kullanarak kan akışının hızını, yönünü ve damar içindeki karakteristik özelliklerini belirleyebilir. Bu yöntem genellikle damar hastalıkları, gebelik izlemesi, kalp ve diğer organların değerlendirilmesi gibi alanlarda kullanılır.

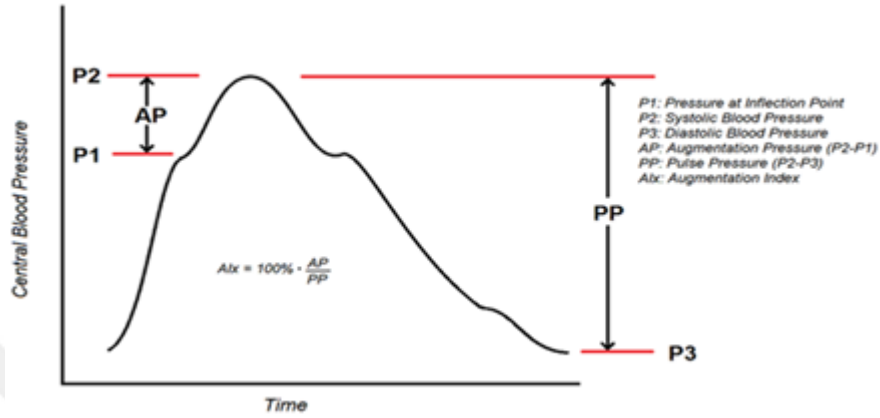
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):

Manyetik rezonans görüntüleme, güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgalarının kullanılmasıyla çalışan bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntem, vücuttaki atom çekirdeklerinin manyetik alana maruz bırakılması ve ardından radyo dalgaları ile uyarılması ilkesine dayanır. Oluşan sinyaller bilgisayarlar tarafından işlenerek detaylı görüntüler elde edilir. MR, yumuşak dokuların, organların ve anatomik yapıların yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlar. Beyin, omurga, eklem ve iç organların detaylı değerlendirilmesinde sıkça kullanılır (80).

3.7.3. AIX (Augmentation Index - Büyütme İndeksi)

AIX, dalga yansımasının merkezi basınç dalgasına yaptığı katkıyı ölçen bir değerdir: sistolik kan basıncına karşılık gelen ikinci ve ilk zirve arasındaki fark olarak tanımlanır ve PP'nin (PP, "Pulse Pressure"ın kısaltmasıdır. Pulse Pressure, nabız basıncı dalgasının tepe noktaları arasındaki farkı ifade eder. Bir başka deyişle, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arasındaki farktır.) yüzdesi olarak ifade edilir. Dolayısıyla, AIX, genellikle karotid sertliğinin dolaylı bir ölçüsü olmasına rağmen, esasen merkezi dalga yansımasının doğrudan bir ölçüsüdür. AIX, kalp hızından etkilendiği için, genellikle bu parametreye ayar yapılması gerekebilir. Ekokardiyografi, arteriyel sertlik ve AIX, aynı gün içinde bir veya birkaç ölçüm yapma olanağı sağlayan sırt üstü pozisyonda ölçülür. Kan basıncı ölçümleri için elde edildiği gibi, 24 saat boyunca ambulator ölçümler, PWV ve AIX için uygun değildir. Bunun aksine, periferik kan basıncı ölçümleri, merkezi kan basıncı ölçümleri ile karşılaştırılabilir. Arteriyel sertlik ve dalga

yansımalarındaki değişiklikler nedeniyle, fizyolojik olarak brakial PP, aynı ortalama arter basıncı (MAP) için merkezi PP'den sürekli olarak daha yüksektir. Yaş ve azalmış kalp hızı, bu fizyolojik amplifikasyonu bağımsız olarak azaltır. (81)



Şekil 4. Aix formül gösterimi

Büyütme İndeksi (AIX), nabız dalgası analizinde temel bir ölçü olup, dalga yansımasını kan basıncı genliği ile ilişkilendirmiştir ve koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı ile daha yakından ilişkilendiği gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalarda, non-invaziv nabız dalgası analizi ile belirlenen Aix olarak nicelendirilen arteriyel dalga yansımalarının koroner anjiyoplasti uygulanan koroner arter hastalığı bulunan hastaların yüksek riskli alt grubunda olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkilendiğini bulunmuştur. (82)

3.7.4. Altın Standart

NDH altın standardı, aortik NDH ölçümünü ifade etmektedir. NDH altın standardı kapsamında aort ND yayılım hızı, aortadan sistolik ejeksiyon basıncı ile iki nokta arasında söz konusu olan ND ilerleme zamanı ve iki nokta arasında söz konusu olan uzaklığın belirlenmesi ile ölçülebilmektedir (83).

Ateriyel sertlik artışının KVH gelişimine endeksli morbidite ve mortalite riski ile ilişkili olması dolayısıyla; KVH riski bulunan hastalarda tedavi stratejilerinin belirlenmesi sürecinde, arteriyel sertlik düzeyinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu nedenle de arteriyel sertlik düzeyinin belirlenebilmesi açısından, santral arteriyel segmentlerin NDH ölçümü ya da altın standardının kullanılması önem arz etmektedir (84).

3.8. Visseral Adipozit

3.8.1. Tanım

Visseral adipozit; yağ dokusunun bozulması sonucunda ortaya çıkan ya da yağ disfonksiyonunun ve normal olmayan yağ dağılımının göstergesi olarak değerlendirilen yağlanmayı ifade etmektedir. Visseral adipozit, “visseral adipozit indeksi (VAİ)” kapsamında yapılan ölçümlere endeksli belirlenebilmekte ve VKİ, bel çevresi, trigliserit ve HDL kolesterol değerlerinin kullanılmasıyla ölçümlenebilmektedir (85).

Konu ile ilgili çalışmalar kapsamında; visseral adipozit düzeyinin, kardiyometabolik risk ve subklinik inflamasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle de visseral adipozit düzeyinin belirlenebilmesi açısından VAİ, obezite ile ilişkili hastalıkların ve özellikle de KVH riskinin detaylı olarak belirlenebilmesi açısından sıklıkla kullanılan yeni bir antropometrik ölçüm yöntemi olarak değerlendirilmektedir (86).

3.8.2. Prevalansı ve Epidemiyolojisi

Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; VKİ değerlerinde söz konusu olan her 1 birimlik artışın, KVH riskini erkeklerde %6 ve kadınlarda ise, %8 oranında artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; VKİ değerlerinde her 0,5 birimlik artışın da, 30 ile 45 yaş arasında KVH nedenli mortalite riskini %3 oranında artırdığı bildirilmiştir (87).

DSÖ verileri doğrultusunda; küresel ölçekte visseral adipozitnin en sık görüldüğü yaş grubunun, 60 – 70 yaş grubu olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte DSÖ verileri doğrultusunda; küresel ölçekte 30 yaş üzeri erişkin bireylerde visseral adipozit bulgulanma düzeyi, yaklaşık %50 olarak ifade edilmektedir. DSÖ Türkiye verileri doğrultusunda ise; Türkiye’de erkeklerde visseral adipozit görülme sıklığının, 40 – 50 yaş grubunda yaklaşık %45 oranında olduğu belirlenmektedir. DSÖ verilerine göre ayrıca; Türkiye’de erkeklerde visseral adipozit görülme sıklığının, ABD’li erkeklerde görülme sıklığından sadece %15 oranında yüksek olması söz konusudur. Türkiye’de genel nüfusta visseral adipozit görülme sıklığının, kırsal nüfus ile kentsel nüfus bağlamında farklılaşmadığı ifade edilmektedir (88).

3.8.3. Patolojisi ve Genel Sağlık Üzerinde Etkisi

Visseral adipozit, genel olarak obezite ya da aşırı kilo ile gündeme gelmektedir. Bununla birlikte bazı spesifik olgular söz konusu olduğunda; visseral adipozitnin, obeziteye ya da aşırı kiloya bağlı olmaksızın bulgulanması olası olabilmektedir. Visseral adipozitnin dolaylı olarak değerlendirilmesinde, bel çevresi önemli bir klinik parametre olarak görülmektedir. Buna karşın visseral

adipozit kitlesi ile deri altı yağ kitlesi arasında gereği gibi ayırım yapılabilmesi açısından, bel çevresi bulguları her zaman yeterli olmayabilmektedir. Bu nokta itibariyle de VAI hem VKİ ve bel çevresi anlamında antropometrik hem de trigliserit ve HDL – kolesterol anlamında metabolik parametrelere endeksli olarak değerlendirilebilmektedir (89).

Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; visseral adipozit MR görüntülerine ve VAI belirlemelerine endeksli olarak, visseral adipozit düzeyi yüksek olan bireylerde KVH riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda risk teşkil eden visseral adipozit düzeyinin erken dönemde belirlenmesi, konu ile ilgili risk teşkil eden durumlara ilişkin erken önlem alınabilmesi açısından gerekli addedilmektedir (90). Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda ayrıca; visseral adipozitnin kardiyometabolik patolojilerle ve Tip 2 diyabetle ilişkili olduğu bulgulanmıştır (91).

3.9. OxLDL

3.9.1. Tanım

OxLDL; apolipoprotein B100 (apoB), triaçilgliserol, kolesteril ester, serbest kolesterol ve fosfolipid moleküllerinden meydana gelen ve 2.000 kDa moleküler ağırlığında olan geniş partiküllü bir molekül olarak ifade edilebilmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyon, lipid ve lipoproteinlerin oksidasyonuna neden olmaktadır. Bu doğrultuda OxLDL oluşumu ile oksidatif stres ve reaktif oksijen türevleri (ROS) varlığı ile neticelenen farklı hastalıkların gelişiminden söz edilebilmektedir (92).

LDL'nin endotel altı hücre dışı matrikse bağlanması ile vasküler hücreler tarafından okside edilmesi söz konusudur. Bu doğrultuda OxLDL'de apoB'nin negatif yükü artmakta ve skavenger reseptörlerle (SRA) makrofaja alınmasıyla, makrofaj yapı hücrelerine dönüşmektedir (93).

3.9.2. Biyokimyasal Etkileri

OxLDL; DM, ateroskleroz, KVH, inme ve diğer SVH, alkol dışı karaciğer yağlanması, metabolik sendrom (MS), yaşlanma, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati ve nefroskleroz lezyonlarının gelişimini desteklemekte ve söz konusu edilen hastalıkların patogeneğinde etkili olmaktadır (94).

Aterosklerozun başlangıcında yer alan olay, LDL ile OxLDL'nin endotel altı aralıkta birikmesi olarak ifade edilmektedir. Söz konusu edilen bu süreci ise, kan hücrelerinin aktivasyonu ve infiltrasyonu izlemektedir. Bu doğrultuda da OxLDL, proteolitik enzimlerin salınımına neden olmakta ve aterosklerotik plak stabilizasyonunun bozulmasını beraberinde getirmektedir (95).

Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; serebral iskemide, OxLDL permeabilite artışı ve miyojenik tonus azalması ile anlamlı düzeyde ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte yüksek oranda OxLDL, kan – beyin bariyer geçirgenliğini artırmakta ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazının aktivasyonu ile süperoksit üretimi gündeme gelmektedir. Neticesinde de OxLDL; dokularda skavenger reseptörlerine bağlanmakta ve doku hasarlarına neden olarak, KVH'nın patogeneğinde etkili rol oynamaktadır (96).

3.10. Homosistein

3.10.1. Tanım

Homosistein (Hcy); metiyoninden metabolize olan, tiol'ü bir molekül olarak ifade edilmektedir. Hcy; kofaktör olarak vitamin B₁₂ kullanılması durumunda, remetilasyon ile yeniden metiyonine ya da vitamin B₆ kullanılması durumunda ise, transsülfürasyonla sisteine metabolize olabilmektedir (97).

Hcy, insan plazmasında farklı formlarda bulunabilmektedir ve bu formların yaklaşık %80'inin de, albümine olmak üzere proteinlere disülfid bağları ile bağlı olması söz konusudur. İnsan plazmasında bulunan yaklaşık %20 oranındaki homosistein ise; oksidlenmekte ve homosistin tiyolaktonlar oluşturmaktadır. Bununla birlikte Hcy, %1 gibi oldukça düşük bir oranda dolaşımında serbest olarak yer almaktadır (98).

3.10.2. Biyokimyasal Etkileri

Homosistinüri bireylerde, artan homosistinüri vasküler komplikasyonların artması söz konusudur. Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda da; tHcy konsantrasyonları yüksekliği ile KVH, ateroskleroz, inme ve diğer SVH, periferik damar hastalıkları ile venöz tromboz damar hastalıkları arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir (99).

Yüksek plazma tHcy ile beklenmeyen kardiyovasküler vakalar arasındaki ilişki düzeyi, yaş döneminin ilerlemesiyle birlikte artmaktadır. Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; 65 yaş ve üzeri KVH olgularında, aynı yaş grubunda yer alan sağlıklı bireylere göre daha yüksek tHcy düzeyi bulgulanmıştır (100).

Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda ayrıca; ciddi düzeyde ekstrakraniyal karotid arter darlığı bulunan 65 yaş ve üzeri yaş grubunda bulunan hastaların yaklaşık %50'sinde ve ekstrakraniyal karotid arter darlığı bulunmayan 65 yaş ve üzeri yaş grubunda bulunan hastaların ise, yaklaşık %20'sinde yüksek plazma tHcy seviyesi bulgalandığı gösterilmiştir (101).

3.11. Lipopolisakkarit

3.11.1. Tanım

Lipopolisakkarit (LPS); gram negatif bakterilerde, hücre duvarlarının toksik bir bileşeni olarak ifade edilmektedir. Gram negatif bakteri hücre duvarının iç kısmında, peptidoglikan tabaka ve dış kısmında ise; LPS, fosfolipidler ve proteinler yer almaktadır. LPS tabakada yer alan endotoksin molekülü, hücre membranında kalmaya devam ettiği müddetçe inaktif olarak kalmaktadır (102).

LPS; hücrenin hızlı büyümesi ya da hücre yıkımı esnasında açığa çıkan endotoksin sepsis olaylar zincirinin başlamasına neden olan anahtar molekülü olarak nitelendirilmektedir. LPS, bakteriyel enfeksiyon modeli oluşturulabilmesi açısından sıklıkla kullanılmaktadır (103).

3.11.2. Biyokimyasal Etkileri

Konu ile ilgili çalışmalar doğrultusunda; LPS uygulaması yapılması ile bağırsaklarda nektorik villuslarda lümene dökülme, kanama ve villuslarda dejeneratif değişiklikler bulgalandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte LPS'nin; hücre sayısını diğer gruplara göre anlamlı düzeyde artırdığı ve apoptotik hücre

sayısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkide bulunduğu gösterilmiştir (104).

Bakteriyel LPS'nin doku ve organlar üzerinde inflamasyona neden olduğu ve sistemi inflamasyonu tetiklemek doğrultusunda, sepsise neden olabildiği bildirilmiştir. Bu doğrultuda LPS'nin; ince bağırsakta mukozal lezyonların gelişimine, apoptozise, ileumda makrofajların çoğalmasına ve nötrofil infiltrasyonun artmasına neden olduğu belirlenmiştir (104).

3.12. Amaç

Bu çalışmadaki amacımız, Tip 2 diyabetli bireylerde nabız dalga hızı, kardiyovasküler hastalık riski ve visseral adipozite indeksi ile Trimetilamin-N-oksit, OxLDL, Homosistein ve LPS düzeyleri arasındaki ilişkileri detaylı bir şekilde incelemeyi hedeflemektedir.

Bu araştırmada, yeni tanı alan Tip 2 diyabetli bireylerde nabız dalga hızının arteriyel sertlik seviyesini belirlemedeki rolü, kardiyovasküler hastalık riski ölçüm parametrelerindeki risk grupları ile visseral adipozite indeksi ölçümleri arasındaki ilişki ve deri altı yağlanmaya kıyasla visseral adipozitenin daha belirgin bir parametre olup olmadığı detaylı bir şekilde incelenecektir.

Ayrıca, TMAO plazma seviyeleri ile mikrofloranın disbiyosizini ölçmek için lipopolisakkarit (LPS) seviyeleri, aterosklerotik risk faktörlerinden okside LDL ve homosistein seviyeleri arasındaki ilişkiler araştırılacaktır.

Bu çalışmada Framingham risk skoru ve SCORE kardiyovasküler riski tanımlayan tarama araçlarının 10 yıllık KVH risk düzeylerinin yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, LDL, sigara içme alışkanlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı

ve diyabet olmak üzere risk hesaplamasında toplam 9 koroner risk faktörünü dikkate alan bu skorlamalara, OxLDL, Homosistein, LPS ve TMAO ile NDH, VAI ile ilişkilerini araştırmak ve sınıflandırmalara bu faktörlerin eklenebilip/eklenemeyeceğini ortaya koymaktır.

Bu tez, Tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerini ve metabolik belirteçleri anlamak için kapsamlı bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırma Tasarımı

Çalışma kapsamında; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Polikliniği'nde ve Endokrinoloji Polikliniği'nde rutin olarak takibi yapılan ve son 1 yıl içerisinde Tip 2 diyabet tanısı almış olan 40 – 65 yaş aralığındaki 36 hasta ile herhangi bir hastalığı bulunmayan 36 kişi olmak üzere, toplam 72 kan örneği alınmıştır. Çalışmamız 02.06.2022 tarihinde 2022/07-34 oturum sayılı etik kurulu kararı ile onay almıştır. Biyokimyasal analizler kapsamında ise; trigliserid, total kolesterol, HDL, VLDL ve LDL düzeyleri, rutin kan tetkiklerinden elde edilmiş ve ek olarak araştırma grubunda bulunan hastalardan ve sağlık bireylerden, 4 cc kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri; soğuk zincir koşullarında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na getirilmiş ve 30 dakika bekletildikten ardından, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrılmış ve biyokimya ve ELİZA çalışmak için ayrı eppendorf tüplere konulmuştur. Serum örnekleri, ELİZA çalışmaları için –80 °C'de muhafaza edilmiştir. Serum TMAO, LPS, OxLDL ve Hcy düzeyleri ELİZA Yöntemi'ne göre çalışılmıştır.

Çalışma kapsamında aynı zamanda, gönüllülük esasına dayalı olarak çalışmaya katılım gösteren kişilerden günlük besin tüketim kaydı alınmıştır (Ek.3).

4.2. Veri Toplama Araçları

Demografik Bilgi Formu

Çalışma kapsamında yer alan katılımcılar ile ilgili demografik belirlemelerde bulunulabilmesi amacıyla; yaş, cinsiyet, VKİ, boy ve sigara kullanma durumu değişkenlerine endeksli “Demografik Bilgi Formu” düzenlenmiştir (Ek.2).

Besin Tüketim Formu (Ek. 3)

Katılımcıların diyet özelliklerinin belirlenebilmesi amacıyla uygulanmıştır.

Framingham Risk Skoru (Ek. 4)

Çalışma kapsamında “Framingham Risk Skoru” belirlemesi için; katılımcıların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL – kolesterol, sigara kullanma durumu ve DM varlığı, Framingham verilerine endeksli olarak önerilen risk hesaplama sistemine girilerek, katılımcıların total kalp damar hastalığı riski hesaplanmış ve yüzdesel karşılığı verilere dâhil edilmiştir.

SCORE Risk Değerlendirme Sistemi (Ek. 5)

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Sistemi; 11 Avrupa ülkesinde yapılan 12 prospektif çalışmaya ve genel nüfustan alınan 205 binden fazla bireyin izlemine (2,1 milyon kişi/yıl) dayanmaktadır. SCORE Risk Değerlendirme Sistemi’nde; diğer tüm sistemlerden farklı olarak, ölümcül (fatal) kardiyovasküler olay riski hesaplanmaktadır. Cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL – kolesterol ve sigara kullanma durumu dikkate alınarak risk puanı hesaplanması, Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology – ESC) mobil uygulaması içeriğindeki 10 yıla kadar olan risk hesaplama sistemi ile yapılmıştır.

VAİ Hesaplama

Katılımcıların VAİ düzeyleri, aşağıda verilen formüllere endeksli olarak hesaplanmıştır:

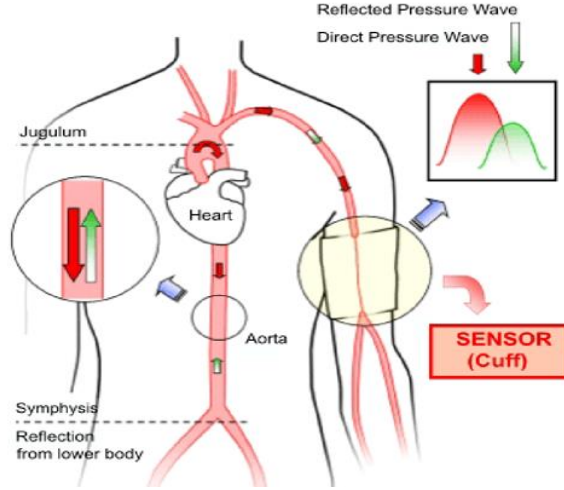
$$\text{VAİ Kadınlar} = (\text{Bel çevresi (cm)} / (36.58 + (1.89 \times \text{VKİ})) \times (\text{Trigliserid (mmol/L)} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDL (mmol/L)})$$

$$\text{VAİ Erkeklerde} = (\text{Bel çevresi (cm)} / (39.68 + (1.88 \times \text{VKİ})) \times (\text{Trigliserid (mmol/L)} / 1.03) \times (1.31 / \text{HDL (mmol/L)})$$

Mobil O-Graph gibi cihazlar, arteriyel sertliği değerlendirmek ve kardiyovasküler riskleri ölçmek için kullanılan güvenilir araçlar olarak görülmektedir. NDH, arteriyel sertliği ile ilişkilidir ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini değerlendirmek için önemli bir belirteçdir.



Şekil 5. Nabız Dalga Hızı Ölçüm Cihazı



Şekil 6. Nabız Dalga Hızı Ölçüm Mekanizması

Mobil O-Graph tansiyon holter cihazı, ambulatuvar kan basıncı izleme yapabilen bir cihazdır. Aynı zamanda NDH, merkezi kan basıncını (cBP), büyütme indeksini (AIX) ve merkezi nabız basıncını (cPP) otomatik olarak ölçebilen ve değerlendirebilen bir özelliğe sahiptir. Bu ölçümler, arteriyel sertlik ve genel kardiyovasküler sağlık hakkında bilgi sağlar. NDH indeksi, arteriyel duvarlardaki sertlik ve elastikiyet kaybını yansıtan bir parametredir. Daha yüksek NDH değerleri, arteriyel sertliğin arttığını ve bu durumun KVH riskini artırabileceğini gösterebilmektedir. Bu tür cihazlar; non-invaziv bir şekilde ölçüm yapabildikleri için, hastalar için rahat ve güvenilir bir değerlendirme yöntemi sunmaktadır. Bununla birlikte 7/24 sürekli izleme yapabilme özellikleri sayesinde, günlük aktiviteler ve değişkenliklerin etkilerini daha iyi değerlendirebilmektedirler (105).

Arteriograph, ilk olarak gerçek sistolik ve diyastolik kan basınçlarını osilometrik olarak ölçer, ardından cihaz manşeti boşaltır. Birkaç saniye içinde cihaz, manşeti tekrar şişirmeye başlar; önce gerçek ölçülen diyastolik basınca,

ardından suprasistolik (gerçekten ölçülen sistolik +35 mmHg) basınca ve her iki manşet basıncı seviyesinde 8 saniye boyunca (isteğe bağlı olarak 10 saniyeye kadar) sinyalleri kaydeder. Cihaz tarafından alınan tüm sinyaller, bir dizüstü bilgisayara veya masaüstü bilgisayara kablosuz olarak iletilir. Bu amaçla tasarlanmış yazılım (Ek.6) veri analizi gerçekleştirmek üzere kullanılır. Cihazın yazılımı, aşağıdaki formülü kullanarak artış indeksini belirler (105):

$$AIx (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$

Burada P1, ilk (doğrudan) dalga genliğidir, P2, geç (yansımali) sistolik dalga genliğidir ve PP nabız basıncını temsil eder.

NDH'yi belirlemek için; Arteriograph, dalga yansımanın fizyolojik davranışını kullanır. Cihaz, doğrudan (ilk) ve yansımali (geç) sistolik dalga tepeleri arasındaki zaman aralığını ölçer (dönüş süresi - RT). İnvaziv ve noninvaziv NDH hesaplamaları için, göğüs kemiğinin üst kenarından pubik kemiğin üst kenarına olan mesafe (Jugulum-Symphysis 'Jug - Sy') kullanılır, çünkü bu gerçek aort uzunluğunun en yakın değerini sağlar. Mesafenin beden yüzeyinde ölçülerek abartılmasından kaçınılmıştır. Bunun yerine, bu anatomik noktalar arasında paralel, düz bir çizgi mesafesi ölçülmüştür. NDH formülü (105):

$$NDH \left(\frac{m}{s} \right) = \frac{Jug - Sy (m)}{RT/2 (s)}$$

Hastalar en az beş dakika dinlenme sonrası ve son otuz dakika içerisinde sigara kullanmamış ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde sessiz bir ortamda ölçüme alınmıştır.

ELIZA (Enzim Bağlı İmmünsorbent Test)

ELIZA (Enzim Bağlı İmmünsorbent Test), immünoloji ve biyokimya alanlarında sıklıkla kullanılan bir laboratuvar tekniğidir. Bu yöntem, özellikle

belirli bir antijeni veya antikoru tespit etmek amacıyla kullanılır ve Enzim Bağlı İmmünsorbent Test (ELIZA) olarak adlandırılır. ELIZA, biyolojik sıvılardaki belirli bileşenleri ölçmek veya tanımak için geniş bir uygulama alanına sahiptir. Aşağıda ELIZA yöntemi ve temel adımları açıklanmaktadır:

Kaplama (Coating): ELIZA'nın başlangıç adımı, genellikle polistiren mikrolakaların birincil antijen veya antikor ile kaplanmasıdır. Bu adım, plakaların duvarlarına antijen veya antikoru bağlanmasını sağlar.

Bloklama (Blocking): Kaplanmış plakalar, spesifik olmayan bağlanmayı engellemek ve reaktanların doğrudan kaplama yüzeyine bağlanmasını önlemek amacıyla bir bloklayıcı çözelti ile işlenir. Bu adım, plaka yüzeyindeki boş alanları doldurarak spesifik bağlanmayı artırır.

Prob (Probe): Bu adımda, belirli bir antikor veya antijenle işaretlenmiş bir enzim eklenir. İşaretli bu bileşen, belirli bir analit ile etkileşime girdiğinde saptama işlemi için bir reaktif oluşturur.

Yıkama (Washing): Mikrolakalar, işaretli antijen veya antikorla bağlanmayan maddeleri temizlemek ve spesifik bağlanmayı artırmak amacıyla bir yıkama adımından geçirilir.

Algılama (Detection): ELIZA'nın ana adımı, belirli antijen veya antikoru varlığını belirlemek için bir enzimatik reaksiyonu içerir. İşaretli enzim, miktarı ölçülen analit ile etkileşime girer ve renkli bir ürün oluşturur.

Ölçüm (Measurement): Renkli ürün, spektrofotometre veya özel bir ELIZA okuyucu kullanılarak ölçülür. Bu ölçümler, analit konsantrasyonunu belirlemek için kullanılır.

ELIZA, hastalık teşhisi, hormon düzeylerinin ölçümü, alerji testleri, virüs tespiti ve çeşitli biyolojik ve biyokimyasal analizler için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Direkt, indirekt, sandviç ve kompetitif ELIZA olmak üzere farklı türleri bulunmaktadır.

Direkt ELIZA:

- Antijen içeren numune mikropalakaya adsorbe edilir.
- İkinci adımda, enzimle işaretlenmiş antikor antijene bağlanır ve inkübe edilir.
- Yıkama ile bağlanmayan antikorlar uzaklaştırılır.
- Enzim substratı eklenerek renkli bir ürün oluşur, bu ürün spektrofotometre ile ölçülerek sonuç elde edilir.

İndirekt ELIZA:

- Antijen içeren numune mikropalakaya adsorbe edilir.
- İşaretsiz primer antikorlar antijene bağlanır.
- Yıkama ile bağlanmayan antikorlar uzaklaştırılır.
- Enzimle işaretlenmiş sekonder antikor eklenir ve inkübe edilir.
- Yeniden yıkama işlemi uygulanarak bağlanmayan antikorlar temizlenir.
- Enzim substratı eklenir, renkli ürün oluşur ve spektrofotometre ile ölçüm yapılır.

Sandviç ELIZA:

- Direkt veya indirekt olarak uygulanabilir.
- Mikropalaka yüzeyine antikorlar immobilize edilir.
- Numunedeki antijen ile antikor kompleksi oluşur.

- Yıkama işlemi ile bağlanmayan antijenler temizlenir.
- İkinci bir enzimle işaretlenmiş antikor eklenir, inkübe edilir.
- Yeniden yıkama ve enzim substratı eklenerek renkli ürün oluşur ve

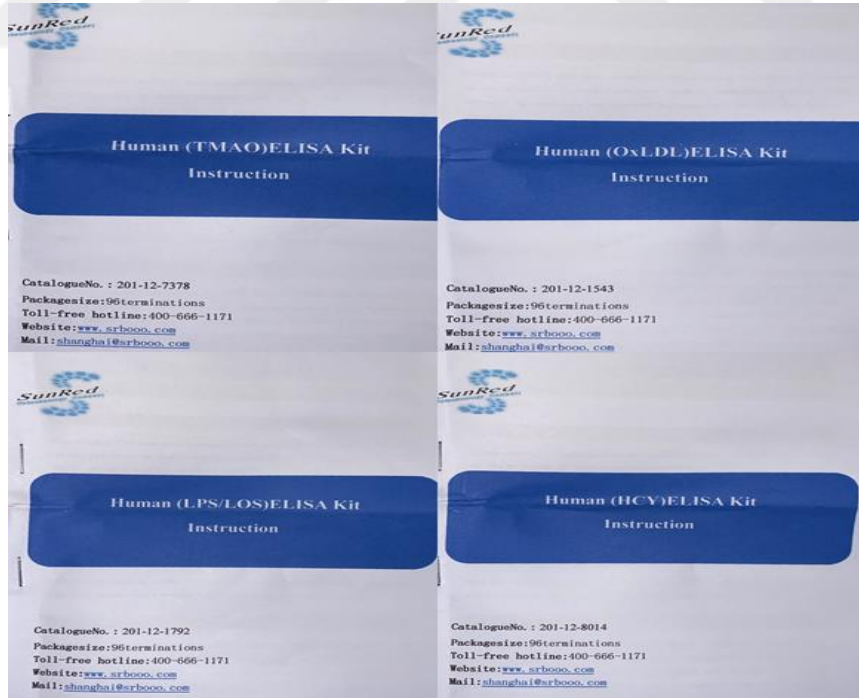
spektrofotometre ile ölçüm yapılır.

Kompetitif ELİZA:

- Mikroplaka yüzeyine antijen veya antikorlar bağlanır.
- İşaretli ve işaretsiz ligantlar eklenir ve rekabet ettirilir.
- Yıkama ile bağlanmayan ligantlar uzaklaştırılır.
- Enzim substratı eklenir, renkli bileşen oluşur ve spektrofotometre

ile ölçüm yapılır.

- Renkli bileşen oranı, işaretli ligant miktarı ile doğru orantılı, işaretsiz ligant miktarı ile ters orantılıdır (106).



Şekil 7. ELİZA kitleri bilgi kitapçıları

Çalışmamızdaki Tip 2 diyabetli hastalar ve sağlıklı gruptan alınan serum örnekleri sandviç ELİZA yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. TMAO, Homosistein, OxLDL ve Lipopolisakkarit için düzeyleri ELİZA kitleri kullanılmıştır.

4.3. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışma kapsamında toplanan veriler, IBM SPSS 22 İstatistik Programı kullanılarak nicel analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı bulguların tespitinde; aritmetik ortalama, standart sapma ve medyan gibi tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile frekans ve yüzde analizinden faydalanılmıştır. Oranlara dayalı grup karşılaştırmalarında, Ki – Kare Testi ve Fisher’s Exact Test (hücrelerin %20’sinden fazlasında beklenen değerin 5’ten az olması halinde) kullanılmıştır. Ortalamalara dayalı grup karşılaştırmalarında ise; normal dağılım şartının sağlanması halinde, Bağımsız Gruplar t – Testi ve normal dağılım şartının sağlanamaması halinde, Mann – Whitney U Testi’ne başvurulmuştur. Normal dağılımın tespiti, çarpıklık ve basıklık değerlerinin incelenmesi yoluyla yapılmıştır. Bu değerlerin $\pm 2,00$ arasında olması, normal dağılım sınırları içinde kabul edilmiştir. George ve Mallery’e (2020: 115) göre, bu değerlerin $\pm 2,00$ aralığında olması normal dağılımı göstermektedir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin tespitinde ise; normal dağılımın olması halinde, Pearson Korelasyon Analizi ve normal dağılımın olmaması halinde, Spearman Brown Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Ayrıca analizlerin tamamı %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir (107).

4.4.Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Araştırmaya katılan bireyler, 40-65 yaş arasında olup, koroner arter hastalığı geçmişi bulunmayan ve kardiyovasküler risk skorlaması için lipid paneli rutin muayene sırasında değerlendirilen çalışmaya gönüllük esasına dayalı olarak, bilgilendirme formu (Ek.1) okutulmuş ve onayı alınmış kişiler seçilecektir. Çalışma dışlanma kriterleri şunlardır: bilinen koroner arter hastalığı, mevcut malign hastalıklar, vaskülit, romatolojik hastalıklar, geçmişte obezite cerrahisi geçirmiş bireyler, steroid kullananlar, organ yetmezliği olanlar ve çalışmaya katılımı reddeden bireyler çalışmadan dışlanacaklardır.

5. BULGULAR

5.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Gruplar

Çalışmaya; hasta grubunda 36 (%50) ve kontrol grubunda 36 (%50) olmak üzere, toplam 72 katılımcı dâhil edilmiştir. Katılımcı hastaların %68,1'i erkek, %31,9'u kadın ve %88,9'u evli, %11,1'i bekârdır.

Çalışma kapsamında yer alan katılımcılar içerisinde, farklı eğitim düzeylerine sahip bireyler bulunmaktadır. Ancak %33,3 ile katılımcıların çoğunluğu lise mezunudur. Çalışmaya dâhil edilen gruplar; cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumu bakımından birbirinden anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 1 ve Grafik 1).

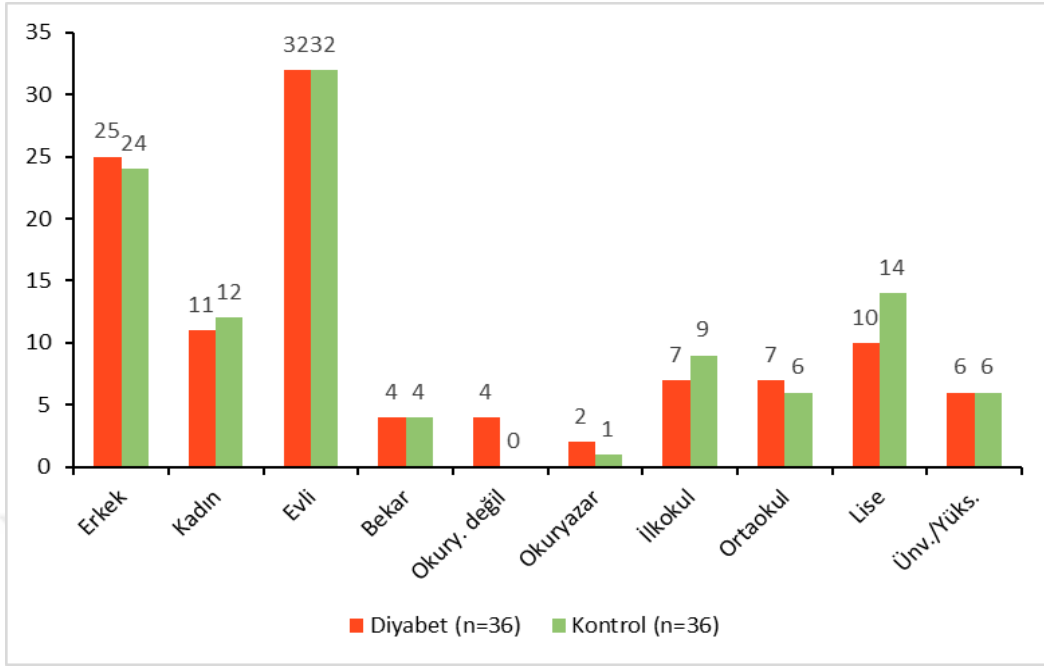
Tablo 1. Katılımcıların Demografik Bilgileri

		Diyabet (n = 36)		Kontrol (n = 36)		p**
		n	%*	n	%	
Cinsiyet	Erkek	25	69,4	24	66,7	0,800
	Kadın	11	30,6	12	33,3	
Medeni Durum	Evli	32	88,9	32	88,9	1,000
	Bekâr	4	11,1	4	11,1	
Eğitim Durumu	Okuryazar Değil	4	11,1	0	0,0	0,377
	Okuryazar	2	5,6	1	2,8	
	İlkokul	7	19,4	9	25,0	
	Ortaokul	7	19,4	6	16,7	
	Lise	10	27,8	14	38,9	
Üniversite / Yüksekokul		6	16,7	6	16,7	

* Sütun yüzdesini göstermektedir.

** Ki – Kare Testi yapılmıştır.

Yaş hasta grubunda $55,39\pm 9,73$ (57) ve kontrol grubunda, $51,22\pm 9,25$ (49) olarak tespit edilmiştir. Gruplar, medyan yaş bakımından anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Hasta grubunun ortalama yaşı daha yüksektir (Tablo 2).



Grafik 1. Katılımcıların Demografik Dağılımı

Tablo 2. Katılımcıların Yaş Dağılımı

	Diabetes (n = 36)	Kontrol (n = 36)	p**
	Ort.±s. (M*)	Ort.±s. (M)	
Yaş	55,39±9,73 (57)	51,22±9,25 (49)	0,028

* Medyan.

** Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

Hasta grubunun boy ortalaması 166,17±10,58 cm, kilo ortalaması 83,93±14,49 kg ve BKİ ortalaması 30,62±6,19'dur (kg/m²). Kontrol grubunda ise bu değerler; 169,31±10,36 cm, 78,33±12,55 kg ve 27,47±4,44 kg/m² olarak tespit edilmiştir.

Gruplar, boy ve kilo bakımından anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Ancak BKİ ortalaması bakımından, anlamlı farklılık göstermektedir

($p<0,05$). Hasta grubunun BKİ ortalaması, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların Boy, Kilo ve BKİ Dağılımı

	Diyabet	Kontrol	
	(n = 36)	(n= 36)	
	Ort.±s.	Ort.±s.	p*
Boy (cm)	166,17±10,58	169,31±10,36	0,208
Ağırlık (kg)	83,93±14,49	78,33±12,55	0,084
BKİ (kg/m²)	30,62±6,19	27,47±4,44	0,015

* Bağımsız Gruplar t – Testi yapılmıştır.

Tablo 4. Grupların Rutinde Ölçülen Parametreleri

Grup		HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trigliserid mg/dl	Sistolik mmHg	Diastolik mmHg	T.Kolesterol mg/dl	HbA1c %	Glukoz mg/dl
	Kişi (n)	33	33	33	36	36	33	33	33
Diyabet (n=36)	Ortalama	44,94	141,24	190,45	142	94	224,30	8,7	151,6
	Std.	8,69	34,49	73,38	28,82	18,43	43,24	1,7	46,5
	Sapma								
	Kişi (n)	19	19	19	36	36	19	19	19
Kontrol (n=36)	Ortalama	43,47	137,16	147,16	127	88	207,79	5,1	86,4
	Std.	10,43	30,09	55,54	15,85	12,39	34,25	0,4	6,9
	Sapma								
p		0,608	0,658	0,020	0,012	0,112	0,136	0,011	0,035

** Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

* Bağımsız Gruplar t – Testi yapılmıştır.

Tablo 4’ te rutin parametreler verilmiştir. Diyabetik hastalar ve sağlıklı gruptaki bireyler HbA1c, kan glukoz değeri, trigliserid düzeyi ve sistolik kan basıncı açısından anlamlı bir fark göstermiştir.

Tablo 5’te ise, hastaların BKİ gruplarına göre dağılımları verilmiştir. Her iki grupta da hastalar, en fazla oranda (hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %44,4 ve %55,6) fazla kilolu grubunda yer almaktadırlar.

Ayrıca her iki grupta da I. derece obez ve normal kilolu bireyler, birbirine benzer oranlardadır. Bunların sonucu olarak hasta ve kontrol grupları, BKİ gruplarına göre dağılım bakımından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların Gruplara göre BKİ Dağılımı

BKİ Grup	Diyabet (n =36)		Kontrol (n = 36)		p**
	n	%*	n	%	
Normal Kilolu	6	16,7	7	19,4	0,331
Fazla Kilolu	16	44,4	20	55,6	
I. Derece Obez	7	19,4	6	16,7	
II. Derece Obez	3	8,3	3	8,3	
III. Derece Obez	4	11,1	0	0,0	

* Sütun yüzdesini göstermektedir.

** Ki – Kare Testi yapılmıştır.

Sigara kullanımı bakımından ise; kontrol grubundaki oran (%61,1) hasta grubundan (%41,7) yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Katılımcıların Sigara Kullanımı Bulguları

		Diyabet		Kontrol		p*
		(n = 36)		(n = 36)		
		%		%		
Sigara Kullanımı		4		6		0,0
	5	1,7	2	1,1		99

* Ki – Kare Testi yapılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların BKİ dağılımları cinsiyete göre incelendiğinde, erkek ve kadınlardaki dağılımın birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Erkeklerin %59,2'si fazla kilolu iken, kadınların %52,1'i obezdir (Tablo 7)

Tablo 7. Katılımcıların Cinsiyete Göre BKİ Dağılımı

BKİ Grup	Erkek (n = 49)		Kadın (n = 23)		p**
	n	%*	n	%	
Normal Kilolu	9	18,4	4	17,4	0,041
Fazla Kilolu	29	59,2	7	30,4	
I. Derece Obez	8	16,3	5	21,7	
II. Derece Obez	2	4,1	4	17,4	
III. Derece Obez	1	2,0	3	13,0	

* Sütun yüzdesini göstermektedir.

** Fisher's Exact Testi sonucu raporlanmıştır.

5.2. Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

VAİ değeri ortalaması; hasta grubunda $7,31\pm2,81$ ve kontrol grubunda $5,44\pm1,95$ olarak bulunmuş ve hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$).

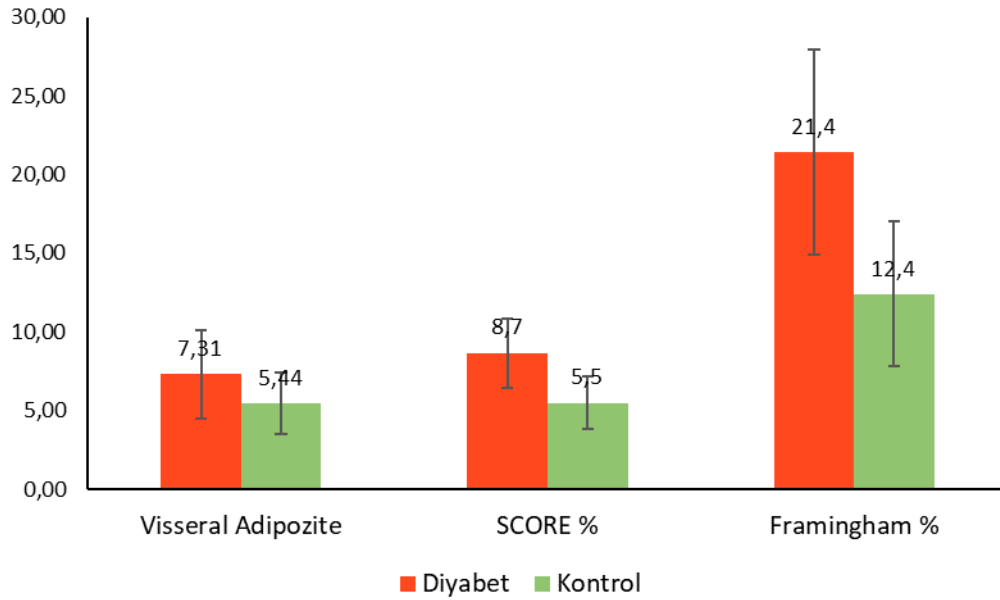
Grupların SCORE ve Framingham risk skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$, $p<0,01$). Hasta grubunun SCORE ve Framingham ortalamaları (%8,7 ve %21,4), kontrol grubundan (%5,5 ve %12,4) anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Tablo 8 ve Grafik 2).

Tablo 8. Gruplarda Kardiyovasküler Risk Parametreleri

	Diyabet (n = 36)	Kontrol (n = 36)	p**
	Ort.±s.	Ort.±s.	
VAİ	7,31±2,81	5,44±1,95	0,012*
SCORE (%)	8,7±2,2	5,5±1,7	<0,001**
Framingham (%)	21,4±6,5	12,4±4,6	<0,001**

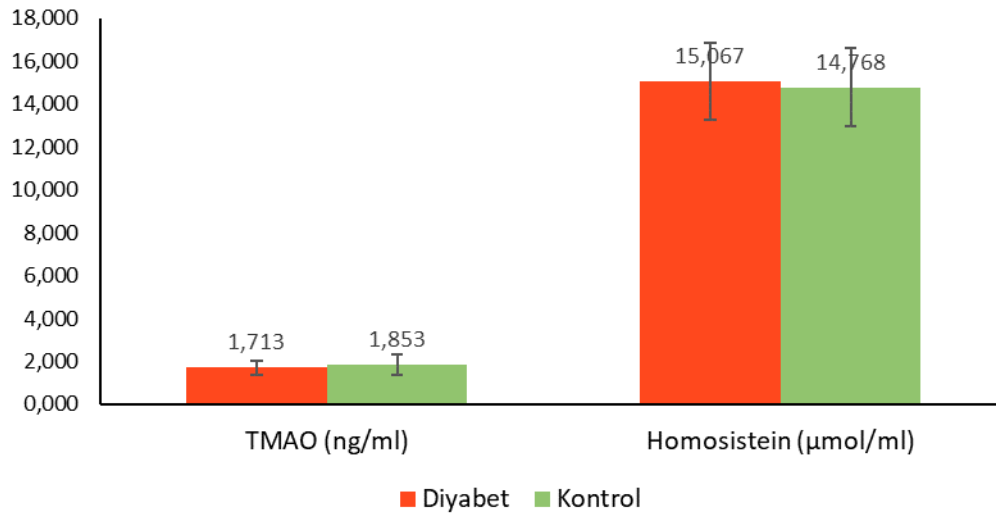
* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

** Bağımsız Gruplar t – Testi yapılmıştır.



Grafik 2. Gruplarda Kardiyovasküler Risk Parametreleri

Grupların TMAO, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit düzeylerine ait ortalamaları birbirinden anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9, Grafik 3 ve Grafik 4).

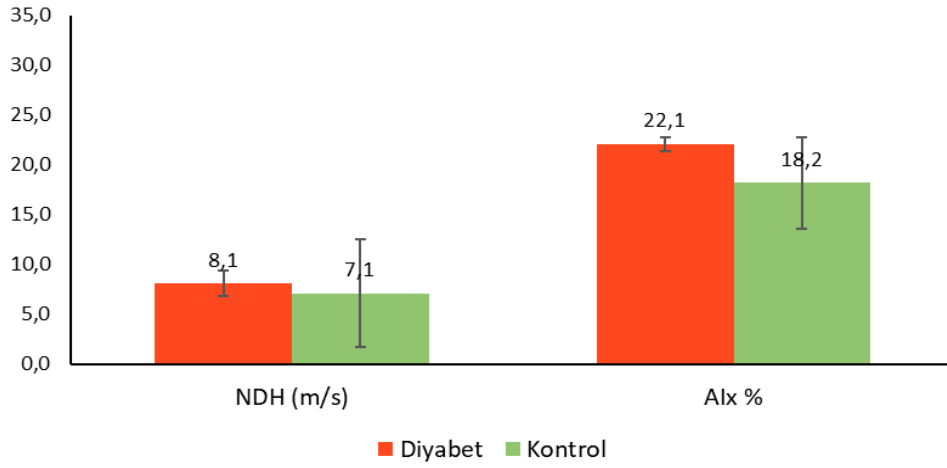


Grafik 3. Gruplarda TMAO ve Homosistein Bulguları

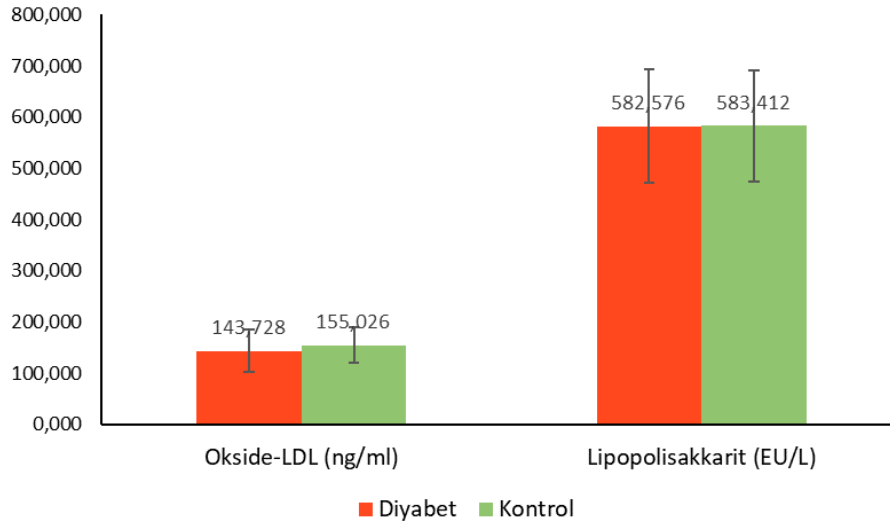
Tablo 9. Gruplarda TMAO, Homosistein, OxLDL ve Lipopolisakkarit Bulguları

	Diyabet (n = 36)	Kontrol (n = 36)	p**
	Ort.±s.	Ort.±s.	
TMAO (ng/ml)	1,853±0,456	1,713±0,327	0,152*
Homosistein (µmol/ml)	15,067±1,809	14,768±1,831	0,493*
OxLDL (ng/ml)	155,026±35,294	143,728±41,530	0,220*
Lipopolisakkarit (EU/L)	582,576±109,972	583,412±108,777	0,974*

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.



Grafik 4. Gruplarda OxLDL ve Lipopolisakkarit Bulguları



Grafik 5. Gruplarda NDH ve Aix Bulguları

Grupların NDH ve AIX bulguları karşılaştırıldığında ise; hasta ve kontrol grupları, AIX ve NDH bakımından anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$). Hasta grubunun NDH ortalamasının ($8,1\pm1,3$ m/s), kontrol grubundan ($7,1\pm0,7$ m/s) anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunun AIX ortalaması ($22,1\pm5,4$ %), kontrol grubundan ($18,2\pm4,6$ %) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 10 ve Grafik 5).

Tablo 10. Gruplarda NDH ve Aİx bulguları

	Diyabet	Kontrol	
	(n = 36)	(n = 36)	
	Ort.±s.	Ort.±s.	p**
NDH (m/s)	8,46±1,7	6,94±0,6	<0,001**
Aİx (%)	22,1±5,4	18,2±4,6	<0,001**

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

** Bağımsız Gruplar t – Testi yapılmıştır.

5.3. Tip 2 Diyabetik Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Cinsiyet, Yaş ve Sigara Kullanımına Göre Karşılaştırılması

Hasta grubunda, cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonucunda; erkek ve kadınların VAI, SCORE, Framingham, TMAO, homosistein, OxLDL, Lipopolisakkarit ve NDH ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Ancak erkek ve kadınların ve AIX ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,05, p<0,01). Kadınların AIX ortalama değerleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Tip 2 Diyabetik Grubunda Erkek ve Kadınların Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Erkek (n = 25)	Kadın (n = 11)	p**
	Ort±s.	Ort±s.	
VAİ	7,04±2,65	8,14±3,32	0,542
SCORE (%)	9,3±1,9	7±2,4	0,160
Framingham (%)	22±5,8	19,6±8,4	0,608
TMAO (ng/ml)	1,701±0,345	1,737±0,300	0,729
Homosistein (µmol/ml)	15,102±1,646	14,989±2,210	0,644
OxLDL (ng/ml)	150,200±38,425	129,606±46,349	0,150
Lipopolisakkarit (EU/L)	576,631±123,294	595,547±76,720	0,679
NDH (m/s)	8,9±1,5	9,1±2,12	0,148
Aİx (%)	20,6±4,8	25,5±5,1	0,006

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

Hasta grubunda, yaş grubuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda yaşı ortalamının (54 yaş) altında ve üstünde olan hastaların VAI, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit ve AIX ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Ancak yaşı ortalamının altında ve üstünde olan hastaların SCORE ($p<0,05$), Framingham ($p<0,05$) ve NDH ($p<0,01$) ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermiştir. 54+ yaş grubunun SCORE, Framingham ve NDH değerleri 54 yaş altındakilerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Tip 2 Diyabetik Grubunda Ortalamanın Altı ve Üstü Yaş Grubunda Yer Alan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması

	<54 yaş (n = 15)	54> yaş (n = 21)	p**
	Ort±s.	Ort±s.	
VAİ	6,98±3,14	7,55±2,60	0,512
SCORE (%)	7,5±2	9,5±2,1	0,012
Framingham (%)	18,7±6,9	23,2±5,6	0,038
TMAO (ng/ml)	1,645±0,415	1,758±0,256	0,504
Homosistein (µmol/ml)	15,3,14±2,148	14,881±1,540	0,217
OxLDL (ng/ml)	143,480±52,970	143,913±31,918	0,987
Lipopolisakkarit (EU/L)	550,649±141,234	606,521±74,401	0,92
NDH (m/s)	6,98±0,5	9,5±1,5	0,000
AIX (%)	20,8±5,3	23,1±5,3	0,232

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

Son olarak, hasta grubundaki sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda, kardiyovasküler risk parametreleri ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (Tablo 13).

Tablo 13. Tip 2 Diyabetik Grubunda Sigara Kullanan ve Kullanmayan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Sigara + (n = 11)	Sigara - (n = 15)	p**
	Ort±s.	Ort±s.	
VAİ	7,03±2,01	7,65±3,60	0,539
SCORE (%)	8,5±2,5	8,9±1,9	0,818
Framingham (%)	20,6±7,2	22,4±5,4	0,477
TMAO (ng/ml)	1,756±0,257	1,656±0,406	0,486
Homosistein (µmol/ml)	14,734±1,823	15,510±1,752	0,142
OxLDL (ng/ml)	143,381±45,188	144,190±37,642	0,800
Lipopolisakkarit (EU/L)	586,653±83,495	577,140±140,905	1,0
NDH (m/s)	7,97±2	8,81±1,5	0,054
AIx (%)	22,3±5,5	21,9±5,4	0,896

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

5.4. Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Cinsiyet, Yaş ve Sigara Kullanımına Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubunda, cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonucunda; erkek ve kadınların sadece Lipopolisakkarit ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Kadınların Lipopolisakkarit değerleri (633,443 EU/L), erkeklerin Lipopolisakkarit değerlerinden (558,397 EU/L) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

Kontrol grubunda; yaş grubuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda yaşı ortalamasının (54 yaş) altında ve üstünde olan hastaların VAI, SCORE, Framingham, TMAO, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak yaş ortalamasının altında ve üstünde olan hastaların NDH ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$).

54+ yaş grubunun NDH değerleri 54 yaş altındakilerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 14. Kontrol Grubundaki Erkek ve Kadınların Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Erkek (n = 24)	Kadın (n = 12)	p**
	Ort±s.	Ort±s.	
VAİ	5,47±2,02	5,4±1,98	0,877
SCORE (%)	5,9±1,8	4,9±1,2	0,436
Framingham (%)	13,8±5,3	10,4±2,6	0,123
TMAO (ng/ml)	1,756±0,407	2,046±0,504	0,058
Homosistein (μmol/ml)	14,573±1,561	15,160±2,306	0,306
OxLDL (ng/ml)	147,944±33,036	169,161±36,783	0,099
Lipopolisakkarit (EU/L)	558,397±121,355	633,443±52,536	0,024
NDH (m/s)	6,9±0,6	7,1±0,5	0,283
AIx (%)	18,4±4,8	17,8±4,4	0,519

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

Tablo 15. Kontrol Grubundaki Ortalamanın Altı ve Üstü Yaş Grubunda Yer Alan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması

	<54 Yaş (n = 25)	54> Yaş (n = 11)	p**
	Ort±s.	Ort±s.	
VAİ	5,72±1,88	4,78±2,15	0,186
SCORE (%)	5,3±1,4	5,9±2,3	0,506
Framingham (%)	12,4±5,2	12,5±3,3	0,664
TMAO (ng/ml)	1,827±0,441	1,912±0,505	0,742
Homosistein (μmol/ml)	14,371±1,857	15,672±1,469	0,071
OxLDL (ng/ml)	152,592±34,609	160,559±37,902	0,546
Lipopolisakkarit (EU/L)	582,150±122,969	586,281±71,480	0,904
NDH (m/s)	6,8±0,5	7,3±0,4	0,004
AIx (%)	17,3±4,4	20,3±4,8	0,117

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

Son olarak, kontrol grubundaki sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda; VAI, SCORE, Framingham, TMAO, homosistein, OxLDL, LPS ve AIX ortalamalarının anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Ancak, sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin NDH ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Sigara kullanan bireylerin NDH ortalamaları (6,8 m/s), kullanmayanlardan (7,2 m/s) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. Kontrol Grubundaki Sigara Kullanan ve Kullanmayan Bireylerin Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Sigara + (n = 14)	Sigara - (n = 22)	p**
	Ort±s.	Ort±s.	
VAİ	4,98±1,69	5,75±2,13	0,440
SCORE (%)	4,8±1,2	5,9±1,8	0,129
Framingham (%)	10,4±2,6	13,8±5,8	0,123
TMAO (ng/ml)	1,964±0,522	1,782±0,405	0,226
Homosistein (µmol/ml)	15,480±1,7	14,316±1,802	0,108
OxLDL (ng/ml)	162,633±37,331	150,185±33,915	0,379
Lipopolisakkarit (EU/L)	616,774±63,822	562,182±126,432	0,135
NDH (m/s)	7,2±0,4	6,8±0,6	0,020
AIX (%)	19,9±4,4	17,1±4,5	0,189

* Mann – Whitney U Testi yapılmıştır.

5.5. Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

Tablo 17’de, hasta grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler verilmiştir.

Tablo 17. Tip 2 Diyabet Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

		VAİ	Fram.	SCORE	TMAO	Hcy	OxLDL	LPS	NDH
VAİ	p								
	r								
Framingham (%)	p	0,204							
	r	-0,230							
SCORE (%)	p	0,107	0,002						
	r	-0,290	0,534**						
TMAO (ng/ml)	p	0,178	0,757	0,668					
	r	0,252	-0,060	-0,083					
Hcy (μmol/ml)	p	0,616	0,572	0,387	0,000				
	r	0,092	-0,105	-0,161	0,602**				
OxLDL(ng/ml)	p	0,487	0,972	0,419	0,012	0,004			
	r	0,128	0,007	0,151	0,432**	0,476**			
LPS (EU/L)	p	0,080	0,932	0,252	0,064	0,003	0,110		
	r	0,314	0,016	0,212	0,326	0,148**	0,275		
NDH (m/s)	p	0,521	0,057	0,038	0,977	0,009	0,186	0,293	
	r	0,116	0,340	0,368*	0,005	0,436*	-0,229	0,088	
AIX (%)	p	0,404	0,690	0,690	0,866	0,624	0,258	0,114	0,261
	r	0,150	-0,073	-0,075	0,031	0,086	-0,197	-	0,192

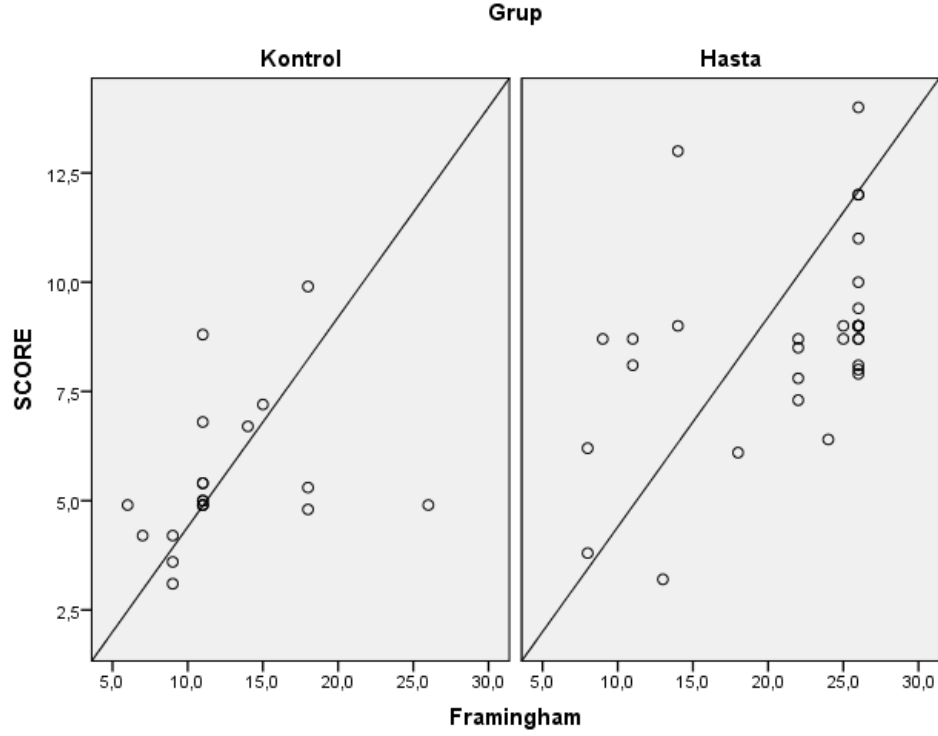
(* p<0,05, ** p<0,01) (r değeri için 0.01 - 0.29 düşük, 0.30 - 0.70 orta, 0.71 - 0.99

yüksek, 1.00 mükemmel ilişki anlamındadır.)

Tablo 17’de görüldüğü üzere;

- VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX düzeyleri arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).
- Framingham ile TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Ancak Framingham ile SCORE (r = 0,534) arasındaki ilişki orta

düzeyde pozitif ve anlamlı ($p<0,01$) bulunmuştur. Framingham, SCORE güçlü bir ilişki ile birlikte artış ya da birlikte azalış göstermektedir.

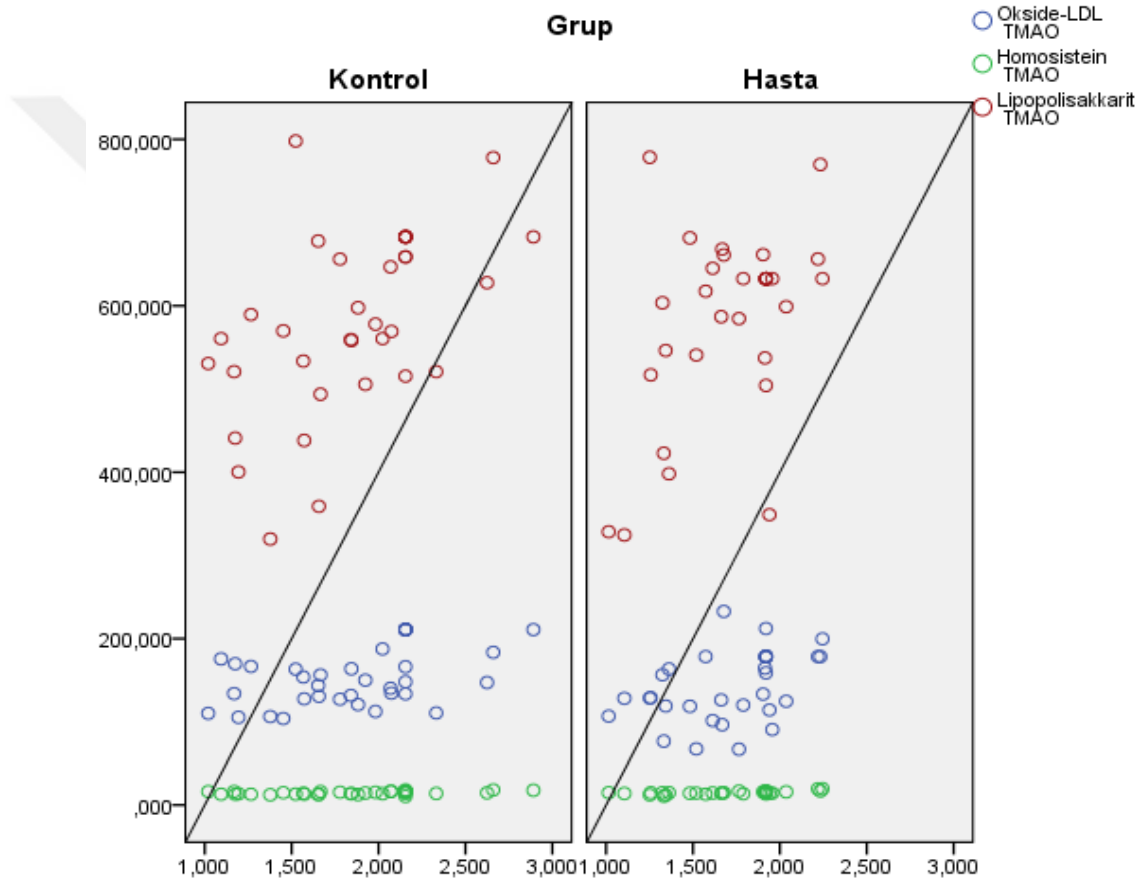


Grafik 6. Gruplara göre SCORE - Framingham korelasyonu

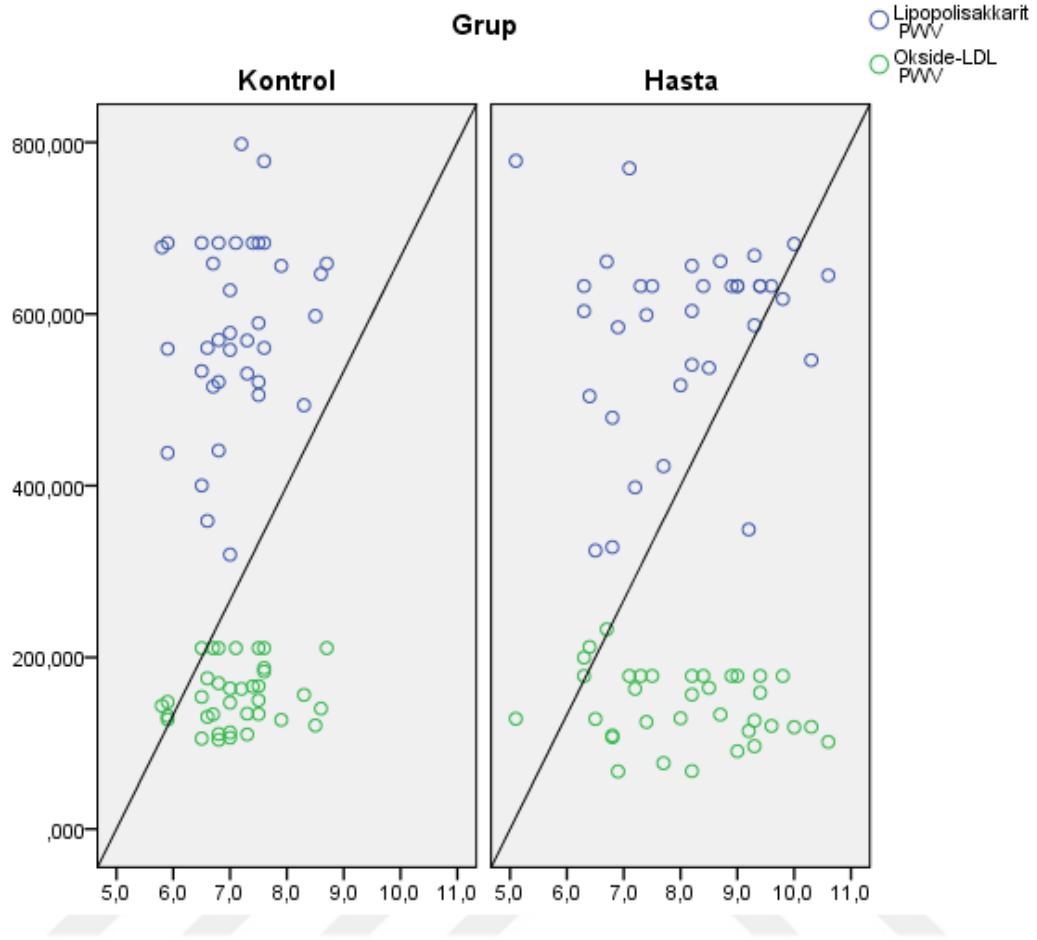
- Diyabetiklerde TMAO ile LPS, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak TMAO ile homosistein ($r = 0,602$) ve OxLDL ($r = 0,432$) arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı ($p<0,01 - p<0,05$) bulunmuştur. TMAO, homosistein ve OxLDL orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış ya da birlikte azalış göstermektedir.
- Homosistein ile OxLDL arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($r = 0,476$; $p<0,01$). Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir.
- NDH ile OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak NDH ile homosistein arasındaki ilişki orta

düzeyde ve anlamlı bulunmuştur ($r = 0,436$; $p < 0,01$). NDH ile SCORE arasında da orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($r = 0,368$; $p < 0,05$).

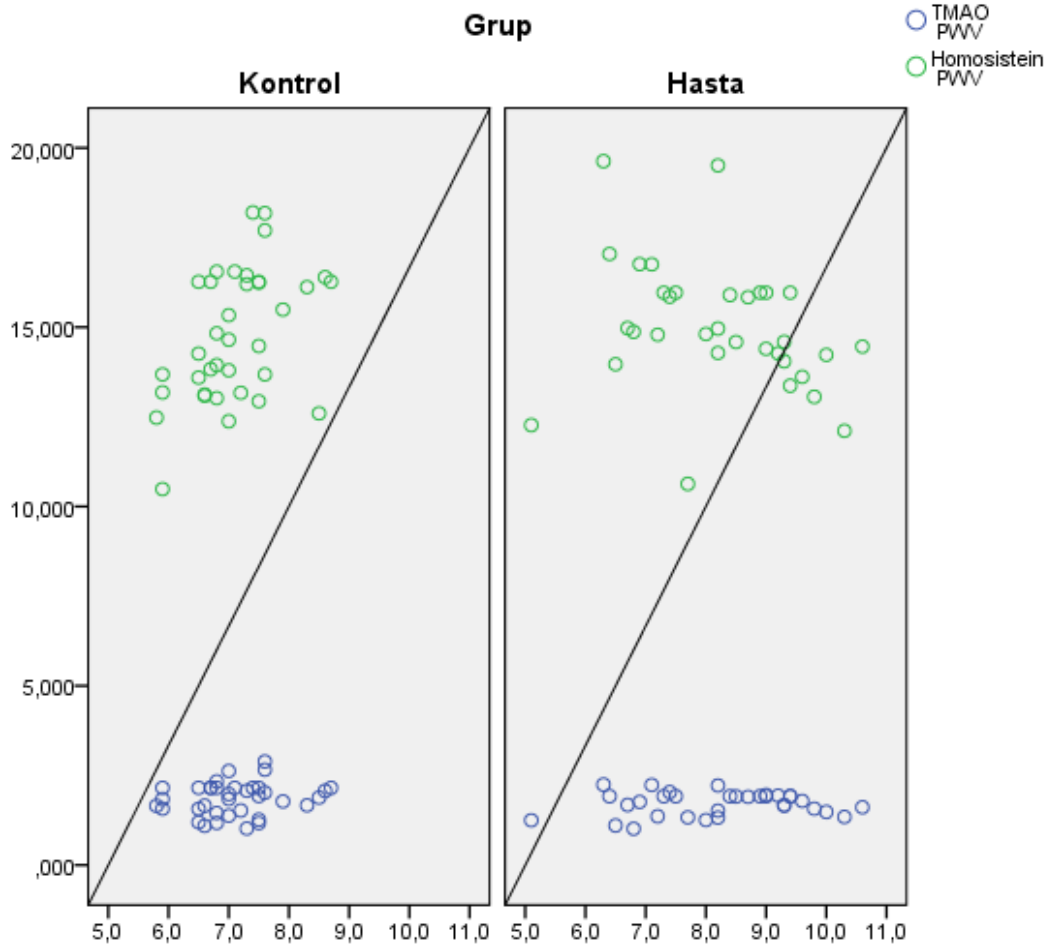
- AIX ile diğer kardiyovasküler risk parametreleri (Framingham ve SCORE) VAI, TMAO, homosistein, OxLDL, LPS ve NDH arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Grafik 7. Gruplara göre TMAO ile OxLDL, Homosistein ve LPS korelasyonu



Grafik 8. Gruplara göre NDH ile LPS ve OxLDL korelasyonu



Grafik 9. Gruplara göre NDH ile TMAO ve Homosistein korelasyonu

Tablo 18’da ise, diyabetik grubundaki erkeklerde (n = 25) biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler verilmiştir. Tablo 19’da görüldüğü üzere:

- VAI ile Framingham, SCORE, homosistein, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak VAI ile TMAO ($r = 0,451; p<0,05$) ve OxLDL ($r = 0,433; p<0,05$) arasındaki korelasyon ilişkisi orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur.

- SCORE ile NDH ($r = 0,424; p < 0,05$) arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. Bu iki parametre birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir.
- TMAO ile Homosistein ($r = 0,600; p < 0,01$) ve OxLDL ($r = 0,524; p < 0,05$) arasındaki korelasyon ilişkileri orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. TMAO ile Homosistein ve OxLDL orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir.
- SCORE ve Homosistein ($r = 0,436; p < 0,05$) arasında orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 18. Tip 2 Diyabet Grubundaki Erkeklerde Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

		VAİ	Fram.	SCORE	TMAO	Hcy	OxLDL	LPS	NDH
VAİ	P								
	r								
Framingham	P	0,520							
	r	-0,138							
SCORE	P	0,176	0,160						
	r	-0,285	0,296						
TMAO	P	0,035	0,138	0,129					
	r	0,451*	-0,335	-0,342					
Homosistein	P	0,158	0,160	0,037	0,003				
	r	0,298	-0,303	0,436*	0,600*				
OxLDL	P	0,034	0,100	0,452	0,012	0,143			
	r	0,433*	-0,350	-0,165	0,524*	0,308			
LPS	P	0,106	0,425	0,631	0,078	0,351	0,029		
	r	0,339	-0,175	0,106	0,383	0,199	0,447*		
NDH	P	0,786	0,103	0,039	0,703	0,031	0,561	0,578	
	r	0,057	0,341	0,424*	0,086	0,442*	-0,125	0,119	
Aİx	P	0,834	0,974	0,837	0,311	0,006	0,294	0,364	0,515
	r	0,044	-0,007	0,044	0,226	0,541**	0,223	0,194	-0,137

(* $p<0,05$, ** $p<0,01$) (r değeri için 0.01 - 0.29 düşük, 0.30 - 0.70 orta, 0.71 - 0.99

yüksek, 1.00 mükemmel ilişki anlamındadır.)

Ayrıca;

- Homosistein ve AIX parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. ($r=0,541;p<0,01$) Bu parametreler birlikte artış ve azalış göstermektedir. Ancak Homosistein ve NDH arasındaki orta düzeyde anlamlı ($r = 0,442;p<0,01$) bir ilişki gözlenmiştir.

- OxLDL ile LPS ($r = 0,447;p<0,05$) arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. OxLDL ve LPS orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir.

Tablo 19’de ise, hasta grubundaki kadınlarda ($n = 11$) biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler verilmiştir. Tablo 19’de görüldüğü üzere;

- VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Framingham ile TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak Framingham ile SCORE arasındaki ilişki güçlü düzeyde ($r = 0,912;p<0,01$) pozitif ve anlamlı bulunmuştur. Framingham ve SCORE güçlü bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir.

Tablo 19. Tip 2 Diyabet Grubundaki Kadınlarda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

		VAİ	Fram.	SCORE	TMAO	Hcy	OxLDL	LPS	NDH
VAİ	P								
	r								
Framingham	p	0,315							
	r	-0,409							
SCORE	p	0,608	0,002						
	r	-0,216	0,912**						
TMAO	p	0,435	0,193	0,210					
	r	-0,323	0,514	0,498					
Homosistein	p	0,289	0,717	0,352	0,040				
	r	-0,429	0,153	0,381	0,624*				
OxLDL	P	0,385	0,136	0,048	0,196	0,003			
	r	-0,357	0,575	0,710	0,422	0,802**			
LPS	p	0,520	0,224	0,098	0,523	0,727	0,696		
	r	0,268	0,484	0,624	0,216	0,119	0,133		
NDH	p	0,588	0,264	0,183	0,592	0,403	0,583	0,004	
	r	0,228	0,450	0,523	-0,182	-0,280	-0,187	0,789**	
AIx	p	0,587	0,987	0,573	0,251	0,043	0,145	0,281	0,173
	r	0,228	0,007	-0,236	-0,378	-0,617	-0,469	0,357	0,442

(* p<0,05, ** p<0,01) (r değeri için 0.01 - 0.29 düşük, 0.30 - 0.70 orta, 0.71 - 0.99

yüksek, 1.00 mükemmel ilişki anlamındadır.)

- TMAO ile homosistein düzeyleri ($r = 0,624; p < 0,05$) arasındaki korelasyon ilişkisi orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. TMAO ve homosistein orta düzeyde pozitif olarak birlikte artış ve azalış göstermektedir.
- Homosistein ile OxLDL düzeyleri arasındaki ilişki güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($r = 0,802; p < 0,01$). Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir.

- NDH ile TMAO, homosistein ve OxLDL arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak NDH ile LPS ($r=0,789; p<0,01$) arasındaki ilişki güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. NDH ve LPS birlikte artış ve azalış göstermektedir.

5.6. Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

Tablo 20’de kontrol grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler verilmiştir.

Tablo 20. Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

		VAİ	Fram.	SCORE	TMAO	Hcy	OxLDL	LPS	NDH
VAİ	p								
	r								
Framingham (%)	p	0,882							
	r	-0,037							
SCORE (%)	p	0,200	0,018						
	r	0,308	0,523*						
TMAO (ng/ml)	p	0,268	0,496	0,728					
	r	-0,260	-0,162	0,083					
Hcy (μmol/ml)	p	0,685	0,561	0,301	0,001				
	r	0,097	-0,138	0,243	0,548**				
OxLDL(ng/ml)	p	0,628	0,208	0,466	0,007	0,014			
	r	-0,115	-0,294	0,173	0,444**	0,405*			
LPS (EU/L)	p	0,849	0,759	0,571	0,000	0,005	0,000		
	r	-0,046	0,073	0,135	0,568**	0,460**	0,582**		
NDH (m/s)	p	0,785	0,300	0,756	0,399	0,006	0,231	0,139	
	r	-0,065	-0,244	0,074	0,145	0,453**	0,205	0,251	
Aix (%)	p	0,026	0,958	0,599	0,964	0,301	0,836	0,916	0,400
	r	0,496*	0,013	-0,125	-0,008	0,177	0,036	-0,018	0,145

(* $p<0,05$, ** $p<0,01$) (r değeri için 0.01 - 0.29 düşük, 0.30 - 0.70 orta, 0.71 - 0.99

yüksek, 1.00 mükemmel ilişki anlamındadır.)

Tablo 20’de görüldüğü üzere kontrol grubunda;

- VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit ve NDH arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak VAI ile AIX ($r = 0,496; p<0,05$) arasında ilişki anlamlı olup orta düzeyde korelasyon bulunmuştur.
- Framingham ile TMAO, homosistein, Ox-LDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak Framingham ile SCORE ($r = 0,523$) arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. Framingham ve SCORE orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir.
- TMAO ile NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak TMAO ile homosistein ($r = 0,548$), OxLDL ($r = 0,444$) ve lipopolisakkarit ($r = 0,568$) arasındaki ilişkiler pozitif ve anlamlı ($p<0,01$) bulunmuştur. OxLDL, Homosistein ve LPS ile TMAO korelasyon ilişkisi orta düzeydedir. TMAO, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir.
- Homosistein ile OxLDL ($r = 0,405; p<0,05$), LPS ($r = 0,460; p<0,01$) ve NDH ($r = 0,453; p<0,01$) arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir.
- OxLDL ile LPS ($r = 0,582; p<0,01$) arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. OxLDL ve LPS birlikte artış ve azalış göstermektedir.
- NDH ve AIX ile TMAO, OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 21’de ise kontrol grubundaki erkeklerde (n = 24) biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler verilmiştir. Tablo 21’de görüldüğü üzere;

- VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$).
- SCORE ile Homosistein ($r = 0,620; p<0,05$) ve NDH ($r = 0,631; p<0,05$) arasındaki korelasyon orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. Bu parametreler birlikte artış ve azalış göstermektedir.
- TMAO ile NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak TMAO ile homosistein ($r = 0,616$) ve LPS ($r = 0,419$) arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı ($p<0,01$, $p<0,05$) bulunmuştur. TMAO, homosistein ve LPS ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir.

Tablo 21. Kontrol Grubundaki Erkeklerde Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

		VAİ	Fram.	SCORE	TMAO	Hcy	OxLDL	LPS	NDH
VAİ	p								
	r								
Framingham	p	1							
	r	0,000							
SCORE	p	0,278	0,283						
	r	0,359	0,338						
TMAO	p	0,810	0,271	0,465					
	r	-0,078	-0,346	0,234					
Homosistein	p	0,607	0,493	0,032	0,001				
	r	0,166	-0,220	0,620*	0,616**				
OxLDL	P	0,581	0,192	0,661	0,210	0,128			
	r	-0,177	-0,405	0,142	0,266	0,319			
LPS	p	0,965	0,353	0,206	0,042	0,012	0,014		
	r	0,014	0,294	0,393	0,419*	0,504*	0,495*		
NDH	p	0,878	0,937	0,028	0,231	0,004	0,305	0,190	
	r	-0,050	-0,026	0,631*	0,254	0,565*	0,218	0,277	
AIx	p	0,260	0,350	0,119	0,882	0,113	0,548	0,467	0,414
	r	-0,353	-0,296	-0,475	0,032	0,332	0,129	0,156	0,175

(* p<0,05, ** p<0,01) (r değeri için 0.01 - 0.29 düşük, 0.30 - 0.70 orta, 0.71 - 0.99 yüksek, 1.00

mükemmel ilişki anlamındadır.)

Ayrıca;

- Homosistein ile OxLDL arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (p>0,05), ancak LPS (r =0,504;p<0,05) ve NDH (r =0,565;p<0,01) ile arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir.
- OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki (r = 0,495; p<0,05) ilişki anlamlı orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. OxLDL ve LPS beraber artış ve azalış göstermektedir.

- AIX ile homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22. Kontrol Grubundaki Kadınlarda Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkiler

		VAİ	Fram.	SCORE	TMAO	Hcy	OxLDL	LPS	NDH
VAİ	p								
	r								
Framingham	p	0,584							
	r	-0,230							
SCORE	p	0,706	0,027						
	r	0,160	0,764*						
TMAO	p	0,129	0,962	0,664					
	r	-0,583	0,020	-0,183					
Homosistein	p	1	0,892	0,486	0,135				
	r	0,000	-0,058	-0,290	0,458				
OxLDL	p	0,881	0,711	0,224	0,080	0,181			
	r	0,063	0,156	0,484	0,524	0,414			
LPS	p	0,865	0,749	0,637	0,002	0,065	0,069		
	r	-0,072	-0,136	-0,199	0,797**	0,548	0,542		
NDH	p	0,570	0,052	0,053	0,422	0,530	0,925	0,395	
	r	-0,238	-0,702	-0,700	-0,256	0,201	0,031	-0,270	
AIX	p	0,017	0,273	0,400	0,905	0,863	0,828	0,408	0,789
	r	0,799*	0,442	0,347	0,039	-0,056	-0,070	-0,264	0,087

(* $p<0,05$, ** $p<0,01$) (r değeri için 0.01 - 0.29 düşük, 0.30 - 0.70 orta, 0.71 - 0.99 yüksek, 1.00 mükemmel ilişki anlamındadır.)

Tablo 22’de ise kontrol grubundaki kadınlarda ($n = 12$) biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler verilmiştir. Tablo 21’de görüldüğü üzere;

Kontrol grubu kadınlarda VAİ ile AIX arasında güçlü düzeyde ve anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. ($r = 0,799$; $p<0,05$).

Kontrol grubu kadınlarda, Framingham ve SCORE arasında güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,764$; $p<0,05$). TMAO ile LPS arasında güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,797$; $p<0,01$). Bu iki parametre birlikte artış ve azalış göstermektedir.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma kapsamında, Tip 2 diyabeti olan bireylerde; NDH ölçümü ile tespit edilecek arteriyel sertlik seviyesi, KVH risk ölçüm parametrelerindeki risk grupları ve deri altı yağlanmaya kıyasla daha önemli bir parametre olan VAI ölçümleri ile TMAO, OxLDL, Homosistein ve Lipopolisakkarit plazma düzeyleri arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında bu doğrultuda; aterosklerotik risk faktörlerinden TMAO, OxLDL, homosistein ve LPS seviyeleri ölçülerek, NDH düzeyleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

Çalışmada; TMAO, OxLDL, Homosistein ve Lipopolisakkarit düzeylerinin, VAI, Framingham ile SCORE kardiyovasküler risk skorlamalarının beraber incelenmesi ile diyabetiklerde NDH ölçümleri ilk kez bu çalışmada yapılmıştır. Çalışmada aynı zamanda, gönüllülük esasına dayalı olarak çalışmaya katılım gösteren kişilerden günlük besin tüketim kaydıda alınmıştır.

Çalışmaya Tip 2 diyabetli hasta grubunda 36 ve kontrol grubunda 36 olmak üzere, toplam 72 katılımcı dâhil edilmiştir. Katılımcı hastaların %68,1'i erkek, %31,9'u kadındır (Tablo 1).

Çalışma kapsamında yer alan katılımcılar içerisinde, farklı eğitim düzeylerine sahip bireyler bulunmaktadır. Ancak katılımcıların çoğunluğu lise mezunudur. Çalışmaya dâhil edilen gruplar; cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumu bakımından birbirinden anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Çalışmaya dâhil edilen tüm grupların ortalama yaşı yaklaşık olarak 53'dür. Ayrıca diyabetik hasta grubunda ortalama yaş yaklaşık 55 ve kontrol grubunda 51 olarak tespit edilmiştir. Gruplar, ortalama yaş bakımından anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Hasta grubunun yaş ortalaması daha yüksektir (Tablo 2).

Gruplar, boy ve kilo bakımından anlamlı farklılık göstermemektedir. Ancak BKİ ortalaması bakımından, anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Diyabetik Hasta grubunun BKİ ortalaması, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Çalışmaya dâhil edilen hastaların BKİ dağılımları cinsiyete göre incelendiğinde, erkek ve kadınlardaki dağılımın birbirinden anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Erkeklerin %59,2'si fazla kilolu iken, kadınların %52,1'i obezdir (Tablo 5).

Sigara kullanımı bakımından ise; kontrol grubundaki oran hasta grubundan yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 6).

Diyabetik hastalarda VAI ($p<0,05$), SCORE ve Framingham risk skorları birbirleri ile kıyaslandığında anlamlı farklılık göstermiştir. Hasta grubunun VAI, SCORE ve Framingham ortalamaları, sağlıklı gruptan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Grupların TMAO, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit parametrelerine ait ortalamaları birbirinden anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Grupların NDH ve AIX bulguları değerlendirildiğinde ise; hasta ve kontrol grupları, AIX ve NDH bakımından anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$). Hasta grubunun NDH ve AIX ortalaması, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Hasta grubunda, cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonucunda; erkek ve kadınların VAI, SCORE, Framingham, TMAO, homosistein, OxLDL,

lipopolisakkarit ve NDH ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak erkek ve kadınların AIX ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$). Kadınların AIX değerleri, erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Amato ve arkadaşları (2010) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında da; kadın ve erkekler arasında VAI, homosistein, lipopolisakkarit ve NDH ortalamaları bakımından anlamlı farklılık bulunmadığı ve erkeklerin OxLDL değerlerinin kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (90). Çalışmadan elde edilen bulgunun da bu doğrultuda, Amato ve arkadaşları (2010) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüştüğü belirlenmiştir. Çalışmamız ile kıyaslandığında VAI, homosistein, lipopolisakkarit ve NDH düzeylerinin literatürdeki gibi anlamlı bir farklı oluşturmadağı ancak yine literatürden farklı olarak OxLDL düzeylerinin de çalışmamızda fark göstermediğı farklı olarak AIX değerlerinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Tip II DM tanılı hastaları ortalama 10.7 yıl takip edilen bir çalışmada zamanla artan aortik NDH değeri mortalite ile ilişkili bulunmuştur(109). Bizim çalışmamızda diyabetik hasta grubunda, yaş grubuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda yaşı ortalamanın (54 yaş) altında ve üstünde olan hastaların VAI, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit ve AIX ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak yaşı ortalamanın altında ve üstünde olan hastaların SCORE, Framingham ($p<0,05$) ve NDH ($p<0,01$) ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir. 54+ yaş grubunun SCORE, Framingham ve NDH değerleri 54 yaş altındakilerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Riksen ve arkadaşları (2003) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında da; 50 yaş altında yer alan erişkin hastalarda VAI, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit ortalamaları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmadığı ve 50 yaş üstünde yer alan hastalarda VAI, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit ortalamaları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunduğu belirlenmiştir (98). Çalışmadan elde edilen bulgunun da bu doğrultuda, Riksen ve arkadaşları (2003) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüştüğü belirlenmiştir.

Son olarak, hasta grubundaki sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda çalışma dahilindeki parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 13).

Deussen (2003) tarafından gerçekleştirilen araştırma kapsamında da; sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin NDH düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunduğu belirlenmiştir (99). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Deussen (2003) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüştüğü belirlenmektedir.

Kontrol grubunda, cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonucunda; erkek ve kadınların LPS ve NDH ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ($P<0,05$). Kadınların LPS ve NDH değerleri, erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 14).

Kontrol grubunda; yaş grubuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda yaşı ortalamasının (54 yaş) altında ve üstünde olan hastaların VAI, SCORE, Framingham, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit ve AIX ortalamaları anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak yaşı ortalamasının altında ve üstünde olan

hastaların NDH ortalamaları anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,01$). 54+ yaş grubunun NDH değerleri 54 yaş altındakilerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 15).

Kontrol grubundaki sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda; VAI, SCORE, Framingham, TMAO, homosistein, OxLDL, Lipopolisakkarit ve AIX ortalamalarının anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Ancak NDH ortalamaları sigara kullanmayanlarda, kullananlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo 16).

Diyabetik hasta grubunda VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Framingham ile TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit ve AIX arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Ancak Framingham ile SCORE ($p<0,01$) ve NDH ($p<0,05$) arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. Framingham, SCORE ve NDH orta bir ilişki ile birlikte artış ya da birlikte azalış göstermektedir (Tablo 17).

Hasta grubunda TMAO ile LPS, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Ancak TMAO ile homosistein ($p<0,01$) ve OxLDL ($p<0,05$) ve arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. TMAO, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış ya da birlikte azalış göstermektedir (Tablo 17).

Turgut ve arkadaşları (2007) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; diyabetik hastaların homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit düzeyleri arasında pozitif yönlü ve anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (97).

Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Turgut ve arkadaşları (2007) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüştüğü belirlenmektedir.

Tip 2 diyabetli hasta grubunda Homosistein ile OxLDL arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir (Tablo 17).

Çalışmalar, yüksek plazma trimetilamin N-oksit (TMAO) seviyeleri ile ateroskleroz arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu ve TMAO'nun aterojenik ve trombotik aktivasyon yapan bir inflamatuvar molekül olduğunu göstermektedir. İnsanlarda yapılan 220 birey sayılı bir çalışmada, artmış serum TMAO düzeyleri ile aterosklerozun erken belirtileri arasındaki ilişki incelenmiş ve daha yüksek TMAO düzeylerinin, aterosklerozun tanınmış bir erken belirtisi olan karotis intima-media kalınlığında bir artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (12).

Hafif hiperhomosisteinemi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantı, retrospektif vaka-kontrol çalışmalarında gösterilmiştir. Homosisteinin, ateroskleroz ve trombozdaki rolleri tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, son araştırmalar hiperhomosisteineminin doğrudan vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olabildiğini, endotelini antikoagülan özellikten prokoagülan özelliğe dönüştürebildiğini ve in vitro düz kas hücrelerinde çoğalma neden olabildiğini göstermektedir (108).

Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (OxLDL), arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir ve öncül olarak endotel hasarına neden olur. OxLDL, çöpçü reseptörler aracılığıyla makrofajlar tarafından içine alındığından, arter intima içinde kolesterol birikmesi sonucu engellenemeyen köpük hücre ve lezyon

oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca, OxLDL, düz kas hücrelerinden ve endotelden salınan faktörlerden monosit kemotaksisi için bir kimyasal çekici (kemoattractant) madde olarak görev yapar, böylece damar intima alanına göçlerini hızlandırır (6).

Tip 2 Diyabetli hasta grubundaki erkeklerde VAI ile Framingham, SCORE, homosistein, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Ancak VAI ile TMAO ($p<0,05$) ve OxLDL ($p<0,05$) arasındaki korelasyon ilişkisi orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur. SCORE ile NDH ($p<0,05$) arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı ($p<0,01$) bulunmuştur. VAI ile TMAO ve OxLDL, SCORE ile NDH orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir (Tablo 18).

Pekgör ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; çalışma grubunda yer alan hastaların VAI ile homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (88). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Pekgör ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüşmediği belirlenmektedir.

Hasta grubu erkeklerde Framingham ile SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18).

Diyabetik erkeklerde TMAO ile NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Ancak TMAO ile homosistein ve OxLDL arasındaki ilişkiler orta düzeylerde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$ - $p<0,05$). TMAO, homosistein ve OxLDL ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir (Tablo 18).

Hasta grubu erkeklerde Homosistein ile AIX arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir. Yine hasta grubu erkeklerde OxLDL ve LPS arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). OxLDL ve LPS hasta grubu erkeklerde birlikte artış ve azalış göstermektedir. (Tablo 18)

Doğanyigit ve arkadaşları (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; çalışma grubunda yer alan hastaların Homosistein ile OxLDL ve LPS düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (102). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Doğanyigit ve arkadaşları (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüşmediği belirlenmektedir.

Hasta grubu erkeklerde NDH ile TMAO, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır (Tablo 18).

Hasta grubu kadınlarda VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 19).

Diyabetik hasta grubu kadınlarda Framingham ile TMAO, homosistein, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur. Ancak Framingham ile SCORE ve OxLDL arasındaki ilişki güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$ - $p<0,05$). Framingham, SCORE ve OxLDL ile güçlü bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir. (Tablo 19)

Hasta grubu kadınlarda TMAO ile homosistein arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tang ve arkadaşları (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; çalışma grubunda yer alan hastaların TMAO ile homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit ve NDH düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (75). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Tang ve arkadaşları (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüşmediği belirlenmektedir.

Hasta grubu kadınlarda Homosistein ile OxLDL arasındaki ilişki güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$) . Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir. Ayrıca Homosistein ile AIX arasında orta düzeyde negatif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tang ve arkadaşları (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; çalışma grubunda yer alan hastaların homosistein ile OxLDL düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (75). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Tang ve arkadaşları (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüştüğü belirlenmektedir.

Diyabetik kadınlarda NDH ile homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır (Tablo 19).

Tang ve arkadaşları (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; çalışma grubunda yer alan hastaların NDH ile homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (75). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Tang ve arkadaşları (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüştüğü belirlenmektedir.

Hasta grubu kadınlarda Aİx ile homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Ancak LPS ile NDH arasında güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir ($p<0,01$) (Tablo 19).

Kontrol grubunda VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit ve Aİx arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Ancak VAI ile NDH orta düzeyde negatif ve anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir (Tablo 20).

Kontrol grubunda Framingham ile TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve Aİx arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur. Ancak Framingham ile SCORE arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Framingham ve SCORE orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir (Tablo 20).

Kontrol grubunda TMAO ile NDH ve Aİx arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur. Ancak TMAO ile homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). TMAO, homosistein, OxLDL ve lipopolisakkarit birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir (Tablo 20).

Kontrol grubunda Homosistein ile OxLDL, Lipopolisakkarit ve NDH arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$ - $p<0,01$). Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir. Ayrıca OxLDL ve LPS arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($p<0,01$) (Tablo 20).

Janerio ve arkadaşları (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; çalışma grubunda yer alan hastaların homosistein ile OxLDL

düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (71). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Janerio ve arkadaşları (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüştüğü belirlenmektedir.

NDH ile TMAO, Homosistein, OxLDL ve LPS arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır (Tablo 20).

Janerio ve arkadaşları (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında; çalışma grubunda yer alan hastaların NDH ile OxLDL düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirlenmiştir (71). Çalışmadan elde edilen bulguların bu doğrultuda, Janerio ve arkadaşları (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında elde edilen bulgularla örtüşmediği belirlenmektedir.

Kontrol grubu erkeklerde VAI ile Framingham, SCORE, TMAO, homosistein, OxLDL, lipopolisakkarit, NDH ve AIX arasındaki ilişkilerin tamamı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo 21).

Kontrol grubu erkeklerde Framingham ile TMAO, SCORE, Ox – LDL, lipopolisakkarit ve AIX arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur. Ancak Framingham ile Homosistein arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Framingham ile Homosistein orta düzeyde bir ilişki ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir (Tablo 21).

Kontrol grubu erkeklerde TMAO ile OxLDL, NDH ve AIX arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Ancak TMAO ile homosistein ve lipopolisakkarit arasındaki ilişkiler orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$ - $p<0,05$). TMAO, homosistein ve lipopolisakkarit ile birlikte artış veya birlikte azalış göstermektedir (Tablo 21).

Kontrol grubu erkeklerde Homosistein ile OxLDL arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır, ancak LPS ve NDH arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$ - $p<0,01$). Parametreler birlikte artış veya azalış göstermektedir (Tablo 21).

Kontrol grubu erkeklerde OxLDL ve lipopolisakkarit arasındaki ilişki orta düzeyde pozitif anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 21).

Kontrol grubu kadınlarda VAI ve AIX arasında güçlü düzeyde negatif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Yine bu grup içerisinde Framingham ve SCORE arasında güçlü düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca TMAO ve LPS arasında da güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($p<0,01$). (Tablo 22)

Çalışma kapsamında, Tip 2 diyabeti olan bireylerde; NDH ölçümü ile tespit edilecek arteriyel sertlik seviyesi, KVH risk ölçüm parametrelerindeki risk grupları ve deri altı yağlanmaya kıyasla daha önemli bir parametre olan VAI ölçümleri ile TMAO plazma seviyesi arasındaki ilişkilerin, konu ile ilgili literatürde yer alan bazı çalışmaların bulguları ile örtüştüğü, bazı çalışmaların bulgularından da farklılık gösterdiği gözlenmiştir.

Konu ile ilgili literatürde yer alan çalışmalar detaylı bir şekilde tarandığında; Tip 2 diyabeti olan bireylerde NDH ölçümü ile tespit edilerek arteriyel sertlik seviyesi, Framingham ve Score risk belirteçleri ve deri altı yağlanmaya kıyasla daha önemli bir parametre olan VAI ölçümleri ile TMAO plazma seviyesi arasındaki ilişkilerin incelenmesine yönelik bir çalışmanın olmadığı görülmüştür.

KVH'ı öngörmeye çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin basit olması yanında KVH'ı tahmin etmede doğruluk oranı en üst düzeyde olması gerekmektedir. Günümüzde KVH'ı öngörmeye kullanılan yöntemlerde ciddi mesafeler katedilmiştir. Çalışma kapsamında, Tip 2 diyabeti olan bireylerde; KVH düzeyini belirlemek için, NDH ölçümü ile arteriyel sertlik seviyesi, VAI ölçümleri ile plazma TMAO, okside LDL, homosistein ve LPS düzeyleri arasındaki ilişkilerin ortaya konulması tanıyı öngörmeye yeni destekleyici parametreler olarak kullanılabileceklerdir.

6.1. Sonuç

Sonuç olarak, çalışma yeni tanı alan Tip 2 diyabetli bireylerde Framingham ve Score ile VAI risk belirteçleri ile biyokimyasal parametreler ve arteriyel sertlik arasındaki ilişkileri değerlendirmiştir. Elde edilen bulgular, belirli risk faktörleri ve biyokimyasal ölçümler arasında anlamlı ilişkilerin olduğunu göstermektedir. Araştırma, Tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler sağlık üzerine derinlemesine bir anlayış sağlamayı amaçlamıştır. Elde edilen bulgular ile Framingham ve SCORE ile VAI risk belirteçlerinin NDH ile pozitif bir korelasyon gösterdiği, ayrıca VAI değerleri ile TMAO ve okside LDL düzeylerinin anlamlı pozitif bir ilişki sergilediğini gösterdik. TMAO düzeyleri ile Homosistein ve OxLDL düzeylerinin birlikte artıp azalarak bir kardiyovasküler hastalık belirteci ve öncül maddesi olabileceğini tespit ettik. NDH ve Aİx ile Homosistein ve OxLDL düzeylerinin gösterdiği pozitif ilişki NDH ölçümlerinin kalp damar problemlerinde erken tespit için kullanılabilecek bir non-invaziv yöntem olduğunu göstermektedir. Ancak tüm bunların kabulü için daha kapsamlı

ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Nabız dalga hızı; poliklinik şartlarında mobil bir cihaz ile maliyetsiz ölçülebilmektedir ölçüm tekniği non invaziv bir yöntem olduğu için rahat kullanılabilir. Nabız dalga hızının birçok çalışmada KVH açısından bağımsız bir riske sahip olduğu saptanmıştır ancak tip 2 diyabetiklerde ek risk faktörlerinin varlığına göre olası NDH değerleri günümüzde net olarak tespit edilememiştir. Çalışmamızda yeni tanı alan tip 2 diyabetik hastalarda nabız dalga hızı sağlıklı kontrol bireylere göre anlamlı artmıştır. Bu tez çalışmasının sonuçlarına göre nabız dalga hızının tip 2 diyabetiklerde KVH tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. Gelecekte tip 2 diyabetin neden olabileceği KVH riskini erken belirlemek için nabız dalga hızının ve Aİx düzeylerinin ölçülmesinin yaygın bir hale gelmesi beklenmektedir.

Bu bağlamda çalışmadan elde edilen bulgular doğrultusunda; Tip 2 diyabeti olan bireylerde NDH ölçümü ile tespit edilerek arteriyel sertlik seviyesi, KVH risk ölçüm parametrelerindeki risk belirteçleri ve VAI ölçümleri ile plazma TMAO seviyesi arasındaki ilişkilerin incelenmesine yönelik daha fazla çalışma yapılması gerekliliği bulunmaktadır.

7. SINIRLAMALAR

Çalışmanın hasta grubu kan örnekleme toplanırken poliklinik şartları ve yeni tanı hastaların bulunması ve tespit edilmesi zorluklar çalışmamızı sınırlandırmıştır. Hasta sayısının düşük olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.



8. KAYNAKLAR

1. Küçükerdönmez Ö, Ermumcu MŞK, Seçkiner S, Köksal E. Tip 2 diyabetli bireylerde abdominal obezite / adipozit ve aterosjenik belirteçlerin değerlendirilmesi. *Bes ve Diyet Derg* 2018; 46(1): 7–15.
2. Keskin Ö, Balcı B, Diabetes mellitus ve kardiyovasküler komplikasyonlar. *Kafkas Tıp Bil Derg* 2011; 1(2): 81–85.
3. Zheng M, Zhang X, Chen S, Song Y, Zhao Q, Gao X, Wu S, Arterial stiffness preceding diabetes. *Circ Res* 2020; 127: 1491–1498.
4. Liu W, Wang C, Xia Y, Xia W, Liu G, Ren C, Gu Y, Li X, Lu P, Elevated plasma trimethylamine-N-oxide levels are associated with diabetic retinopathy. *Acta Diabet* 2021; 58: 221–229.
5. Dirican M, LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. *Biyo Derg* 1999; 1(24): 41–48.
6. Tanrıverdi B, Tetik ŞS, Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharma Jour* 2017; 21: 1–9.
7. Kurnaz Ö, Koroner arter hastalarında okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör polimorfizmleri ve ACE I/D gen polimorfizmlerinin incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi*, 2008.
8. Li Y, Zhang Y, Wei K, He J, Ding N, Hua J, Zhou T, Niu F, Zhou G, Shi T, Zhang L, Liu Y. Review: Effect of gut microbiota and its metabolite SCFAs on radiation – induced intestinal injury. *Front in Cel and Infec Mic* 2021; July, 11(July): 1–13.
9. Kılıç O, Kalp Yetersizliğinde bağırsak mikrobiyotası ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi. *Jour of Chem Infor and Model* 2019; 53(9): 1689–1699.
10. Aksoyalp ZŞ, Nacitarhan C. Kardiyovasküler hastalıklarda barsak mikrobiyotasının rolü. *Türk Hij ve Deney Biy Derg* 2018; 75(2), 213–224.
11. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of trimethylamine n – oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients* 2018; 10(10): 1–22.
12. Ünal RN, Gönen B, Kardiyovasküler hastalıklarda bağırsak mikrobiyota metaboliti Trimetilamin N – oksit (TMAO) : Önlenme ve tedavi için yeni bir molekül mü? *Akdeniz Tıp Derg* 2021; 7(3): 436–447.
13. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Minireview trimethylamine and Trimethylamine N – oxide, a flavin – containing axis implicated in health and disease. *Drug Metab and Disp* 2016; November, 44: 1839–1850.
14. Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N – oxide: Breathe new life. *Brit Jour of Pharm* 2018; 175(8): 1344–1353.

15. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, Wu Y, Hazen SL. Heart failure: Refining the gut hypothesis. *Jour of the Am Col of Card* November, 2015; 64(18): 1908–1914.
16. Ma G, Pan B, Chen Y, Guo C, Zhao M, Zheng L, Chen B. Trimethylamine N – oxide in atherogenesis: Impairing endothelial self – repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosc Rep*, March, 2017; 1–12.
17. Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, Von Eckardstein A. Mu, D. Plasma concentrations of Trimethylamine – N – oxide are directly associated with dairy food consumption and low – grade inflammation in a German adult population. *Nutr Epid* 2016; 146(2): 1–7.
18. Kinugasa Y, Nakamura K, Kamitani H, Hirai M, Yanagihara K, Kato M, Yamamoto K. (2021). Trimethylamine N-oxide and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021; March, 8(3): 2103–2110.
19. Eyileten C, Popek JJ, Jakubik D, Gasecka A, Wolska M, Ufnal M, Postula M, Toma A, Lang IM, Siller – Matula JM. (2021). Plasma Trimethylamine –N – Oxide is an independent predictor of long – term cardiovascular mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Front in Cardio Med* October, 2021; 8: 1–10.
20. Roncal C, Martínez – Aguilar E, Orbe J, Ravassa S, Fernandez – Montero A, Saenz – Pipaon G, Ugarte A, De Mendoza AE, Rodriguez JA, Fernández – Alonso S. Trimethylamine – N – oxide (TMAO) predicts cardiovascular mortality in peripheral artery disease. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1–8.
21. Dehghan P, Nikniaz Z, Farhangi MA, Nikniaz L, Asghari – Jafarabadi M. Gut microbiota – derived metabolite trimethylamine N – oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose – response meta – analysis. *Obes Rev* 2020; October, 21(5): 1–10.
22. Son DH, Ha HS, Lee HS, Han D, Choi SY, Chun EJ, Han HW, Park SH, Sung J, Jung HO, Lee JW, Chang H.J. Association of the new visceral adiposity index with coronary artery calcification and arterial stiffness in Korean population. *Nut Met Cardio Dis* 2021; 31(6), 1774–1781.
23. Choi HS, Cho YH, Lee SY, Park EJ, Kim YJ, Lee JG, Yi YH, Tak YJ, Hwang HR, Lee SH. Association between new anthropometric parameters and arterial stiffness based on brachial – ankle pulse wave velocity. *Dia Met Synd Obes* 2019; 12: 1727–1733.
24. Yıldız M, Kavaklı B, Seymen O, Şahin B, Şahin A, Kavaklı B. Esansiyel hipertansiyonda perindoprilin arteriyel nabız dalga hızı ilerleme zamanına etkileri. *Cerrah Tıp Derg* 2006; 24(4): 14–16.
25. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: Systematic review and meta – analysis. *Arterio Thromb Vasc Biol* 2015; 35(1): 243–252.

26. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofso D, Røislien J, Saltvedt E, Os I, Hjelmæsæth J. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardio Dis* 2011; 11(7), 1471–2261.
27. Zhu Y, Li Q, Jiang H, Li Q. Gut microbiota in atherosclerosis: Focus on trimethylamine N – oxide. *Apmis* 2020; 128(5), 353–366.
28. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kard Dern Arş* 2017; 45(3), 286–296.
29. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Europ Heart J* 2010; 31(6): 642–648.
30. Rout A, Duhan S, Umer M, Li M, Kalra D. Atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction: Current state – of – the – art. *BMJ* 2023; 1: 1–10.
31. Civek S, Akman M. Dünya’da ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi. *Jour Turk Fam Phy* 2022; 13(1): 21–28.
32. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC State – of – the – art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(6): 632–647.
33. Wu J, Han X, Sun D, Zhang J, Li J, Qin G, Deng W, Yu Y, Xu H. Age – specific association of stage of hypertension at diagnosis with cardiovascular and all – cause mortality among elderly patients with hypertension: A cohort study. *BMC Card Disor* 2023; 23: 1–12.
34. Zhang H, Zhao Z, He H, Zhu. Different cardiovascular outcomes in new – onset hypertension in China. *Journal of the Am Col of Cardiol* 2020; October, 76(15): 1813.
35. Dülek H., Tuzcular Vural Z., Gönenç I. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *The Journal Turkish Family Physician* 2018; 09 (2): 53-58. doi: 10.15511/tjtfp.18.00253.
36. Gülel O, Kardiyovasküler risk faktörleri Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi 2012; 29: S107-S116 doi: 10.5835/jecm.omu.29.s3.003
37. Sakurai K, Sawamura T. Stress and vascular responses: Endothelial dysfunction via lectin – like oxidized low density lipoprotein receptor – 1: Close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 182 – 186.
38. Chen XP, DU GH. Lectin – like oxidized lowdensity lipoprotein receptor – 1: Protein, ligands, expression and pathophysiological significance. *Chin Med J* 2007; 120: 421 – 426.
39. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411–418.
40. Scioli MG, Storti G, D’Amico F, Guzmán RR, Centofanti F, Doldo E, Miranda EMC, Orlandi A. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: Potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 1–39.
41. Özdoğu H. İnflamasyonda baş aktör: Endotel. Ankara, Türkiye Hematoloji Derneği Yayınları, Ankara. 2007.
42. Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P and Boletis JN., Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Co-morbid Conditions, Evolution,

- and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes., *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 6:67. doi: 10.3389/fcvm.2019.00067
43. Şahin H, Gökçe M, Gül K, Oğuz A, Nacitarhan V, Şahin M, Şentuna D, Prediyabet ile Periferik Nabız Dalga Değerleri ve Karotis İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişki, *Van Tıp Dergisi* 2023; 30(1):15-21, DOI: 10.5505/vtd.2023.77853
44. Lederberg J, McCray AT. ‘Ome sweet ‘omics – A genealogical treasury of words. *Sci* 2001; 15(7): 8 – 8.
45. Yılmaz K, Altındış M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med* 2017; 13(1): 9 – 15.
46. Varım P, Vatan MB, Varım C. Kardiyovasküler hastalıklar ve mikrobiyota. *J Bio Str Hlt Res* 2017; 1: 141–147.
47. Özdemir A, Demirel ZB. Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *J Bio Str Hlt Res* 2017; 1: 25–33.
48. Karatay E. Mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotikler. *And Gün Tıp Derg* 2019; 1(3): 68–71.
49. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Della Casa Muttini E, Lucaccioni L, Iughetti L, Berardi A. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Mat Fet Ne Med* 2020; 33(6): 1036–1043.
50. Satman I, Ömer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, Karşıdağ K, Genç S, Telci AGS, Canbaz B, Türker F, Yılmaz T, Çakır B, Tuomilehto J. Twelve – year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169–180.
51. Olgun N, Eti – Aslan F, Coşansu G, Çelik S. Diabetes mellitus. İçinde: Karadakovan A, Aslan FE. (Editörler). *Dâhili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. Adana: Nobel Tıp 2010: 829–864.
52. WHO: Definition and Diagnosiss of Diabetes Mellitus and Intermedia Hyperglycemia – Report of WHO/IDF Consultation. Geneva: Switzerland 2006.
53. Kabalak T, Çetinkalp Ş. Tip 2 diabetes mellitus. İçinde İmamoğlu Ş, Ersoy C. (Editörler). *Diabetes Mellitus*. İstanbul: Deomed Medikal 2009: 54 – 72.
54. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu – 2022. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2022.
55. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation 2021.
56. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diab Care* 2003; 26: 881 – 885.
57. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligras P, Katsilambros N. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Dia Met* 2011; 37(2): 144–151.
58. Abduelkarem AR, Sharif SI, Hammrouni AM, Aldouibi SS, Albraiki WM, El-Shareif HJ. Risk calculation of developing type 2 diabetes in Libyan adults. *Pract Dia Int* 2009; 26(4): 148–151.

59. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar İ, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H. Population – based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Dia Care* 2002; 25: 1551–1556.
60. Sosale A, Saboo B, Sosale B. Saroglitazar for the treatment of hypertriglyceridemia in patients with type 2 diabetes: Current evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 189–196.
61. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double – blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217–2224.
62. Pyrros A, Borstelmann SM, Mantravadi R, Zaiman Z, Thomas K, Price B, Greenstein E, Siddiqui N, Willis M, Shulhan I, Hines – Shah J, Horowitz JM, Nikolaidis P, Lungren MP, Rodríguez – Fernández JM, Gichoya JW, Koyejo S, Flanders AE, Khandwala N, Gupta A, Garrett JW, Cohen JP, Layden BT, Pickhardt PJ, Galanter W. Opportunistic detection of type 2 diabetes using deep learning from frontal chest radiographs. *Nature Com* 2023; 14: –12.
63. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 diabetes and osteoporosis: A guide to optimal management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102: 3621–3634.
64. Sharma AM. Mediastinal fat, insulin resistance, and hypertension. *Hypertens* 2004; 44: 117–118.
65. Kant R, Yadav P, Barnwal S, Dhiman V, Abraham B, Gawande K. Prevalence and predictors of depression in type 2 diabetes mellitus. *J Edu Health Promot* 2021; 10: 1–7.
66. Xu, G. Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, Bao W. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: Population based study. *BMJ* 2018; 361: 1–7.
67. Dall TM, Yang W, Halder P, Franz J, Byrne E., Semilla AP, Chakrabarti R, Stuart B. Type 2 diabetes detection and management among insured adults. *Popul Health Metr* 2016; 14: 1–11.
68. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, Lawrence, JM, Liese AD, LIU LL, Mayer – Davis EJ, Rodríguez BL, Standiford D, SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diab Care* 2012; 35: 2515–2520.
69. Rahman M, Islam F, Rashid H, Al Mamun A, Rahaman S, Islam M, Meem AFK, Sutradhar PR, Mitra S, Mimi AA, bn Emran T, Fatimawali, Idroes R, Tallei TE, Ahmed M, Cavalu S. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol* 2022; June, 20: 1–22.
70. Nesci A, Carnuccio C, Ruggieri V, D'Alessandro A, Di Giorgio A, Santoro L, Gasbarrini A, Santoliquido A, Ponziani FR. Gut microbiota and cardiovascular disease: Evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 1–20.

71. Janeiro M, Ramírez M, Milagro F, Martínez J, Solas M. Implication of Trimethylamine N – oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. *Nutr* 2018; 10(10): 1–22.
72. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt E, Fu X, Wu Y, Li L, Smith J, DiDonato J, Chen J, Li H, Wu G, Lewis J, Warrier M, Brown J, Krauss R, Tang W, Bushman F, Lusis A, Hazen S. Intestinal microbiota metabolism of L – carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19(5): 576–585.
73. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32(6): 761–766.
74. Qi J, You T, Li J, Pan T, Xiang L, Han Y, Zhu L. Circulating trimethylamine N – oxide and the risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta – analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cel Mol Med* 2018; 22(1): 185–194.
75. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, Wu Y, Hazen S. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe – generated metabolite trimethylamine – N – oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(18): 1908–1914.
76. Vona M, Codeluppi GM, Iannino T, Bogousslavsky FJ, von Segesser LK. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium – dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119:1601–1608.
77. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71(8): 802–807.
78. Uçar H, Behçet Hastalarında Arteriyel “STİFFNESS”, T.C. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Bursa-2008
79. Uçar G, Kavak A, Yıldırım E. T, Yakut M, Uzaktan Hasta İzleme Sistemi İçin Osilometrik Yaklaşımla Tansiyon Ölçümünün Gerçeklenmesi, Akademik Platform, <https://isites.info/PastConferences/ISITES2014/ISITES2014/papers/C10-ISITES2014ID179.pdf>
80. Aydoğdu A, Aydoğdu Y, Yakıncı D. Z, TEMEL RADYOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİNİ TANIMA, İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, ISSN:2147-7892, 2017;Cilt 5, Sayı 2
81. Safar E. M, Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension, *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2008;2(1) 13–24, DOI: 10.1177/1753944707086652
82. Webera T, O'Rourke F. M, Lassnig E, Porodko M, Ammer M, Rammer M, Eber B, Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography, *Journal of Hypertension* 2010, 28:797–805, DOI:10.1097/HJH.0b013e328336c8e9

83. Willum – Hansen T, Staessen JA, Torp – Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113(5): 664–670.
84. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, Investigators IS. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: A randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(3): 487–493.
85. Ismaiel A, Jaaouani A, Leucuta DC, Popa SC, Dumitrascu DL. The visceral adiposity index in non – alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis – systematic review and meta – analysis. *Biomed* 2021; 9: 1–19.
86. Yi X, Zhu S, Zhu L. Diagnostic accuracy of the visceral adiposity index in patients with metabolic associated fatty liver disease: A meta – analysis. *Lip Hea Dis* 2022; 28: 1–10.
87. Chiang J, Koo M. Lipid accumulation product: A simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12(78): 1–6.
88. Pekgör S, Duran C, Berberoğlu U, Eryılmaz MA. The Role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2019; 17: 296–302.
89. Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. Comparison of lipid accumulation product index with body mass index and waist circumference as a predictor of metabolic syndrome in Indian population. *Metab Syndr Relat Disord* 2018; 16: 240–245.
90. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo, A. Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33: 920–922.
91. Elffers TW, de Mutsert R, Lamb HJ, de Roos A, Willems van Dijk K, Rosendaal FR, Jukema JW, Trompet S. Body fat distribution, in particular visceral fat, is associated with cardiometabolic risk factors in obese women. *PLoS One* 2017; 12: 1–10.
92. Itabe H, Ueda M. Measurement of plasma oxidized low-density lipoprotein and its clinical implications. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 1–11.
93. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GO, aCalò LA. The role of oxidized low – density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Med Inflamm* 2013; 2013: 1–13.
94. Oteiza A, Li R, McCuskey RS, Smedsrød B, Sørensen KK. Effects of oxidized low – density lipoproteins on the hepatic microvasculature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: 684–693.
95. Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H, Kimura T, Kita T. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor – 1 levels are elevated in acute coronary syndrome a novel marker for early diagnosis. *Circulation* 2005; 112: 812–818.

96. Chen M, Kakutani M, Minami M. Increased expression of lectin – like oxidized low density lipoprotein receptor – 1 in initial atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1107–1115.
97. Turgut G, Rota S, Aybek H, Turgut S, Sert S, Genç O. The effects of adenosine on plasma homocysteine levels and some other biochemical parameters. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2007; 14(4): 25–29.
98. Riksen NP, Rongen GA, Blom HJ, Russel FGM, Boers GHJ, Smits P. Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia. *Cardio Res* 2003; 56: 271–276.
99. Deussen A. A denosine – the missing link to understanding homocysteine pathogenicity or more smoke on the horizon? *Cardio Res* 2003; 59: 259–261.
100. Paganelli F, Mottola G, Fromont J, Marlinge M, Deharo P, Guieu R, Ruf J. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: Is the adenosinergic system the missing link? *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1–20.
101. Sen U, Sathnur PB, Kundu S, Givvimani S, Coley DM, Mishra PK, Qipshidze N, Tyagi N, Metreveli N, Tyagi SC. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; July, 303(1): 41–51.
102. Doğanyığıt Z, Öztürk – Küp F, Silici S, Deniz K, Yakan B, Atayoğlu T. Protective effects of propolis on female rats' histopathological, biochemical and genotoxic changes during LPS induced endotoxemia. *Phytomed* 2013; 20: 632–639.
103. Okan A, Kaymak E, Üner AK, Silici S, Doğanyığıt Z. Apilarnil protects the LPS induced endotoxemic heart. *Türk Hij Den Biy Derg* 2022; 79(4): 720–729.
104. İlçe F, Gök G, Pandir D. Acute effects of lipopolysaccharide (LPS) in kidney of rats and preventive role of vitamin E and sodium selenite. *HET* 2019; 38(5): 547–560.
105. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziráki A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010; October, 28(10): 2068–2075.
106. Kabala İ. S, Çelik S, Tıbbi Laboratuvarlarda kullanılan ELİSA ve LC-MS cihazlarının analiz ölçümleri üzerinden karşılaştırılması, *Journal of Engineering and Science*, 2022;8-2, 427-438, DOI: 10.34186/klujes.1204116
107. George D, Mallery P, IBM SPSS Statistics 23 Step by Step, New York, 2016
108. Temel İ, Özerol E, Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 9(2) 149-157

9. EKLER

EK – 1:BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Tip 2 Diyabetli Hastalarda Nabız Dalga Hızı, Kardiyovasküler Hastalık Riski ve Vissereal Adipozit İndeks ile Trimetilamin–N–oksit Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” başlıklı çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır, ancak; size ait bazı bilgileri kullanacağımız için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz, bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Ferit GÜRSU’nun sorumluluğu altındadır.

Eğer bu çalışmaya katılacak olursanız; hastalığınız nedeni ile yapılan rutin (alışılmış) tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda Trimetilamin–N–oksit (TMAO), Lipopolisakkarit (LPS), OxLDL ve Homosistein düzeylerine bakılacaktır. Kan örneği, 4 cc olacak şekilde ve bir defa alınacaktır. Bu işlem esnasında normal tetkikler için kan verme işlemi esnasında olabilecek türden (ağrı, enfeksiyon riski ve kanama) komplikasyonları, düşük riskle de olsa görülebilmektedir. Herhangi bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz, ancak; araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda, gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızca yapılacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz bile, istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz. Kabul etmediğiniz durumda da; doktorlar muayene ve diğer işlemlerde size önceden olduğu gibi iyi davranır, önceki duruma göre herhangi bir farklılık olmaz. İrtibat telefon numarası ve adres, formda yer almaktadır. İmzalamanızın ardından, formun bir kopyası size verilecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.
- 2) Az bir ihtimal de olsa, iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Ancak bunlardan en az zarar görmeyi sağlamak için, gerekli tüm önlemler alınacaktır.

Araştırma sonucunda elde edilecek bilgilerin; yoğun bakım hastalarında hastalık seyri, hastanede kalım süresi ve ölüm riski konusunda daha fazla bilgi sahibi olunmasını sağlayacağını ve daha etkili, daha spesifik ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde fayda olacağını düşünülmektedir.

Çalışmaya katılmakla, parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma; doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir, ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde sizinle ilgili bilgileri, etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilmektedir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız bulunmaktadır.

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

Prof. Dr. M. Ferit GÜRSU

Proje Yöneticisi –

KATILIMCI / HASTA BEYANI

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Dyt. Metehan TEKİN tarafından, tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda, zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında, herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla, araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili, herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen kişisel bilgilerimin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya, kendi rızamla ve gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

İmza:

Hekim

Unvan Adı Soyad:

Adresi:

Tel:

İmza:

EK – 2:DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Sayı						
Yaş						
Cinsiyet	Erkek			Kadın		
Medeni Durum	Bekâr	Evli		Dul		Boşanmış
Eğitim Durumu	Okuryazar Değil	Okuryazar	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite / Yüksekokul
Meslek	 (Lütfen Belirtiniz)					
Gelir Durumu	(..... TL)			(Hane halkı Sayısı:)		
Hipertansiyon Hastalığınız Var Mı?	Evet			Hayır		
Bilinen Kronik Hastalığınız Var Mı? (Diyabet Dışında)	Evet	Hayır	 (Lütfen Belirtiniz)			
Sürekli Kullandığınız Bir İlaç Var Mı?	Evet	Hayır	 (Lütfen Belirtiniz)			
Sigara Kullanıyor Musunuz?	Evet (Paket / Yıl/.....)			Hayır		
Boy						
Ağırlık						
Vücut Kitle İndeksi						
Bel Çevresi						

EK – 3:BESİN TÜKETİM FORMU

SAYI	
GÜN 1	GÜN 2
<u>Sabah</u> Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):	<u>Sabah</u> Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):
<u>Ara Öğün</u> Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):	<u>Ara Öğün</u> Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):
<u>Öğle</u> Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):	<u>Öğle</u> Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):

Ara Öğün Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):	Ara Öğün Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):
Akşam Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):	Ara Öğün Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):
Ara Öğün Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):	Ara Öğün Süt ve Süt Ürünleri: Ekmek Yerine Geçenler (EYG): Et Ürünleri: Sebze: Meyve: Yağ: Tatlılar: Diğer (Hazır Paket ve Fast Food Ürünler):

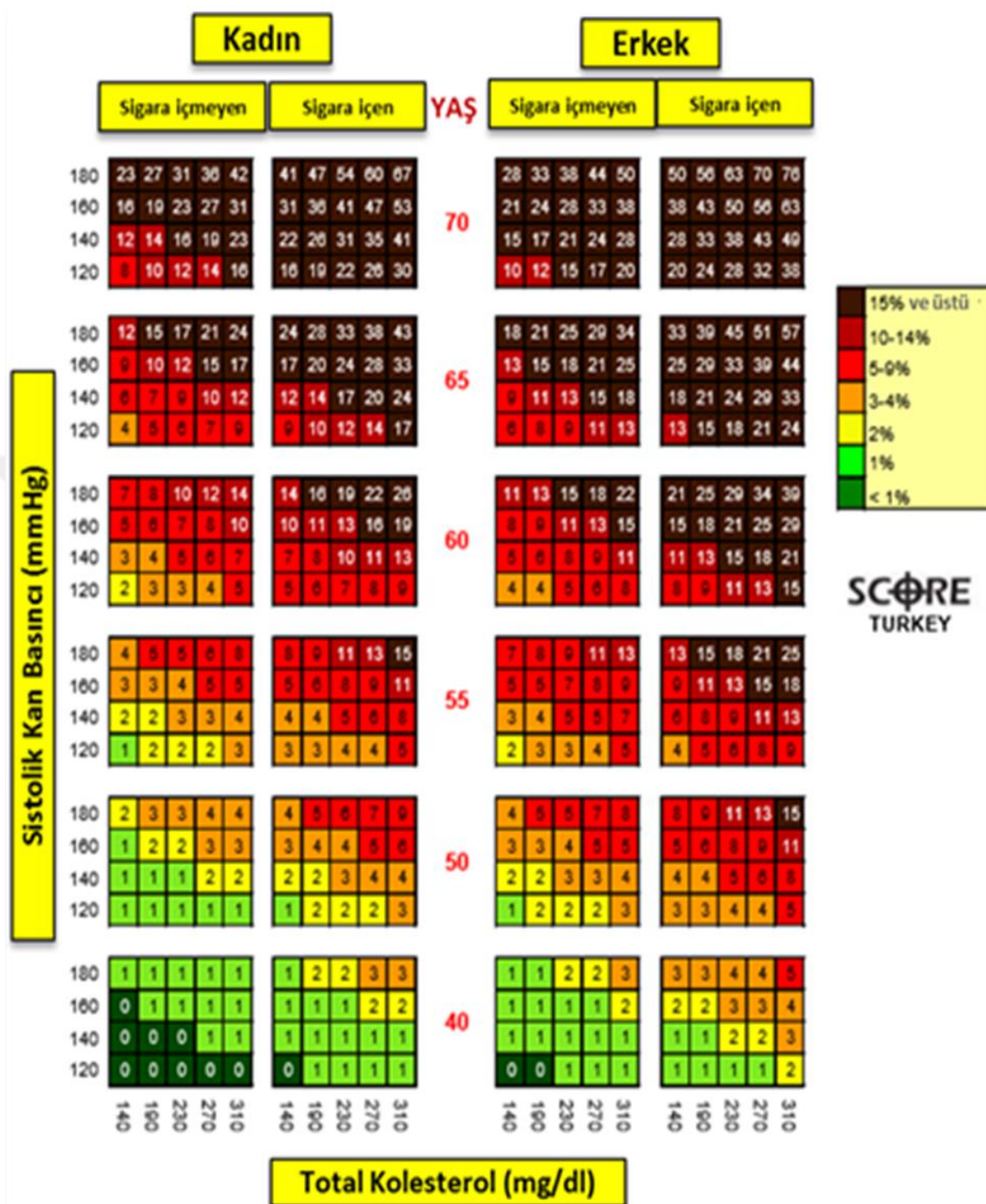
EK – 4:FRAMİNGHAM RİSK SKORU

SAYI									
Framingham Risk Skorlama Sistemi – Kadınlar İçin									
YAŞ		LDL mg/dL							
30 – 34	– 9	<100 (.....)				– 2			
35 – 39	– 4	100-129 (.....)				0			
40 – 44	0	130-159 (.....)				0			
45 – 49	3	160-190 (.....)				2			
50 – 54	6	≥190 (.....)				2			
55 – 59	7								
60 – 64	8	DİYABET							
65 – 69	8	Yok		☐		0			
70 – 74	8	Var		☐		2			
HDL mg/dl		DİYASTOLİK TANSİYON mm/Hg							
<35 (.....)	5	SİSTOLİK TANSİYON mm/Hg		<80 (.....)	80 – 84 (.....)	85 – 89 (.....)	90 – 99 (.....)	≥100 (.....)	
35 – 44 (.....)	2	<120 (.....)		– 3		0	2	3	
45 – 49 (.....)	1	120 – 129 (.....)		0					
50 – 59 (.....)	0	130 – 139 (.....)							
≥60 (.....)	-2	140 – 159 (.....)							
SİGARA		≥160 (.....)							
Yok	☐	0							
Var	☐	2							
PUAN		10 YILLIK RİSK							
≤– 2		%1							
– 1		%2							
0		%2							
1		%2							
2		%3							
3		%3							
4		%4							
5		%5							
6		%6							
7		%7							
8		%8							
9		%9							
10		%11							
11		%13							
12		%15							
13		%17							
14		%20							
15		%24							
16		%27							
≥17		%≥32							

EK – 5: SCORE RİSK DEĞERLENDİRME SİSTEMİ

SAYI									
Framingham Risk Skorlama Sistemi – Erkekler İçin									
YAŞ		LDL mg/dL							
30 – 34	– 1	<100 (.....)				– 3			
35 – 39	0	100 – 129 (.....)				0			
40 – 44	1	130 – 159 (.....)				0			
45 – 49	2	160 – 190 (.....)				1			
50 – 54	3	≥190 (.....)				2			
55 – 59	4								
60 – 64	5	DİYABET							
65 – 69	6	Yok ☐				0			
70 – 74	7	Var ☐				2			
HDL mg/dl				DİYASTOLİK TANSİYON mm/Hg					
<35 (.....)	2	SİSTOLİK TANSİYON mm/Hg		<80 (.....)	80 – 84 (.....)	85 – 89 (.....)	90 – 99 (.....)	≥100 (.....)	
35 – 44 (.....)	1	<120 (.....)		0					
45 – 49 (.....)	0	120 – 129 (.....)		0		1			
50 – 59 (.....)	0	130 – 139 (.....)					2		3
≥60 (.....)	– 1	140 – 159 (.....)							
SİĞARA		≥160 (.....)							
Yok ☐	0								
Var ☐	2								
PUAN					10 YILLIK RİSK				
≤ – 3					%1				
– 2					%2				
– 1					%2				
0					%3				
1					%4				
2					%4				
3					%6				
4					%7				
5					%9				
6					%11				
7					%14				
8					%18				
9					%22				
10					%27				
11					%33				
12					%40				
13					%47				
14					≥%56				

SCORE			
RISK KATEGORİLERİ			
	%15 ve Üzeri	Çok Yüksek Risk	Aşağıdakilerden herhangi biri olanlar: Klinik olarak veya görüntüleme yöntemleri ile kesin kanıtlanmış KVVH olanlar. Kanıtlanmış klinik KVVH; akut miyokart infarktüsü, akut koroner sendrom geçirmiş olanlar, koroner revaskülarizasyon ve diğer arteriyel revaskülarizasyon işlemleri uygulanmış olanlar, geçici iskemik atak ve inme geçirmiş olanlar, periferik arter hastalığı ve aort anevrizması olanlar. Görüntüleme ile desteklenen KVVH; koroner anjiyografi veya karotis ultrasonografisinde anlamlı plak (%50 ve üstü darlık yapan) görülmesidir (karotis intima – media kalınlığında bir miktar artış olması bu gruba dâhil değildir. - Hedef organ hasarı olan (Proteinüri) veya sigara içen veya belirgin hiperkolesterolemi veya belirgin hipertansiyon gibi önemli bir risk faktörü bulunan diyabetes mellituslu bireyler. - Ciddi kronik böbrek hastalığı olan bireyler (GFR <30 mL/dk / 1,73 m²). - Hesaplanmış SCORE Puanına göre 10 yıllık ölümcül KVVH riski ≥% 10
	%10 – %14		
	%5 – %9	Yüksek Risk	- Belirgin olarak yükselmiş tek risk faktörleri olanlar, özellikle kolesterol >310 mg/dL (> 8 mmol/L (Örneğin ailesel hiperkolesterolemide) veya kan basıncı ≥180/110 mmHg. - Yukarıdaki özellikleri taşımayan Diabetes mellituslu bireyler (Tip 1 DM’li gençler hariç ve önemli risk faktörleri olmayan düşük veya orta derecede risk altında olanlar). - Orta kronik böbrek hastalığı olan bireyler (GFR 30 – 59 mL/dak / 1.73 m²). - Hesaplanmış SCORE Puanına göre 10 yıllık ölümcül KVVH riski ≥5% ve <10%.
	%3 – %4	Orta Risk	SCORE Puanına göre 10 yıllık ölümcül KVVH riski ≥1% ve <% 5 olanlar. Çoğu orta yaşlı kişi bu kategoriye girmektedir.
	%2		
	%1		
	<% 1	Düşük Risk	Hesaplanmış SCORE Puanı <% 1.



EK-6

DEM GmbH - HMS CS 6.1

- □ X



12/04/1971

#ID-2023-0000000103

DEM

Patient information Blood Pressure - PWA ECG Weight

Office BP

09/11/23 (PWA)

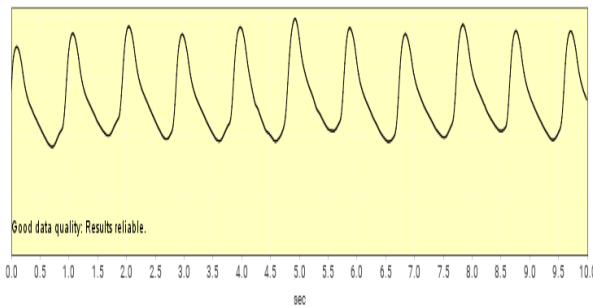
24h ABPM

T-HBPM

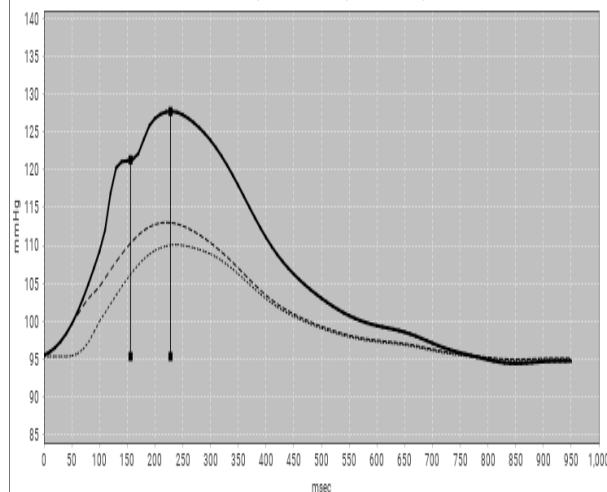


Pulse wave analysis

Peripheral pulse wave (measured)



Central pulse wave (calculated)



Systole	mmHg	129 ▲
Diastole	mmHg	95
MAP	mmHg	108
Pulse pressure	mmHg	34
Heart rate	1/min	62
cSys _{MAP-C}	mmHg	128
cDia _{MAP-C}	mmHg	96
cPP _{MAP-C}	mmHg	32
Pulse pressure amplification		—
Hemodynamic		
Stroke volume	ml	71.2
Cardiac output	l/min	4.4
Total vascular resistance	dyn*s/cm ²	1956.9
Cardiac Index	l/min*1/m ²	2.8
Arterial Stiffness		
Augmentation pressure	mmHg	6
Reflection Magnitude	%	85
Augmentation Index@75 [90% CI] %		11 [18,39]
PWV [90% CI]	m/s	7.4 [6.7,8.0]
Vital statistics		
Height	cm	150
Weight	kg	61