

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**LİBYA'DAKİ DİYABET HASTALARI İÇİN KORONER KALP HASTALIĞINI
ERKEN TESPİT ETMEK AMACIYLA KOAGÜLASYON FAKTÖRÜ VE CRP-
HS'NİN ERKEN TANISAL ARAÇLAR OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mohamed Alhosen Ali DEGM

KİMYA ANABİLİM DALI

**ÇANKIRI
2025**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Mohamed Alhosen Ali DEGM tarafından hazırlanan “**Libya’daki Diyabetik Hastalarda Koroner Kalp Hastalığını Saptamak için Erken Tanısal Araçlar Olarak Pıhtılaşma Faktörü ve Yüksek Duyarlılık CRP’nin Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması 03/12/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Şevki ADEM

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Hakan ÇOLAK
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Volkan EYÜPOĞLU
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Şevki ADEM
Kimya Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Beytullah EREN
Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı
Sakarya Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ümit YIRTICI
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü
Kırıkkale Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Ali YİĞİT

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum **“Libya’daki Diyabetik Hastalarda Koroner Kalp Hastalığını Saptamak için Erken Tanısal Araçlar Olarak Pıhtılaşma Faktörü ve Yüksek Duyarlılık CRP’nin Değerlendirilmesi”** konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (03/12/2025).

Mohamed Alhosen Ali DEGM

ÖZET

Doktora Tezi

LİBYA'DAKİ DİYABETİK HASTALARDA KORONER KALP HASTALIĞINI SAPTAMAK İÇİN ERKEN TANISAL ARAÇLAR OLARAK PIHTILAŞMA FAKTÖRÜ VE YÜKSEK DUYARLIKLIL CRP'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mohamed Alhosen Ali DEGM

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Şevki ADEM

Koroner kalp hastalığı (KKH), özellikle tip 2 diyabet mellituslu (T2DM) hastalarda dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Libya'da, diyabet dahil olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıkların yüksek prevalansı, KKH yükünü daha da artırmaktadır. Bu çalışma, Libya'daki diyabetli hastalar arasında koroner kalp hastalığı (KKH) için erken biyobelirteçler olarak pıhtılaşma faktörlerinin (özellikle protrombin zamanı (PZ), kısmi tromboplastin zamanı (KTZ), uluslararası normleştirilmiş oran (INR) ve D-dimer) ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteinin (hs-CRP) tanısal potansiyelini değerlendirmektedir. Toplam 150 denek incelendi; 75'i diyabet hastası, 75'i sağlıklı kontrol grubu olmak üzere. Bu biyobelirteçlerin farklılıklarını ve öngörü yeteneklerini değerlendirmek için t-testleri, Mann-Whitney U testleri ve lojistik regresyon dahil olmak üzere çeşitli istatistiksel analizler yapılmıştır. Bulgular, diyabet grubunda KTZ, INR ve hs-CRP seviyelerinde önemli yükselmeler olduğunu ortaya koydu; özellikle hs-CRP, KKH riski için erken bir gösterge olarak umut verici sonuçlar verdi. Bu sonuçlar, diyabetli popülasyonlarda KKH'nin erken tespiti ve risk sınıflandırması için hs-CRP ve seçilmiş pıhtılaşma parametrelerinin kullanımını desteklemektedir. Bu bulguları doğrulamak ve bu biyobelirteçleri Libya'da gelişmiş kardiyovasküler sonuçlar için klinik uygulamaya entegre etmek amacıyla daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

2025, 54 sayfa

ANAHTAR KELİMELE: Pıhtılaşma faktörü, CRP-HS, koroner kalp hastalığı, Diyabet

ABSTRACT

PhD Thesis

EVALUATION OF CLOTTING FACTOR AND CRP-HS AS EARLY DIAGNOSTIC TOOLS TO DETECT CORONARY HEART DISEASE FOR DIABETIC PATIENTS IN LIBYA

Mohamed Alhosen Ali DEGM

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Prof. Dr. Şevki ADEM

Coronary heart disease (CHD) remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide, particularly in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In Libya, the burden of CHD is exacerbated by a high prevalence of non-communicable diseases, including diabetes. This study evaluates the diagnostic potential of clotting factors—specifically prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), international normalized ratio (INR), and D-dimer—and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as early biomarkers for CHD among diabetic patients in Libya. A total of 150 subjects were studied, comprising 75 diabetic patients and 75 healthy controls. Various statistical analyses, including t-tests, Mann-Whitney U tests, and logistic regression, were conducted to assess the differences and predictive capabilities of these biomarkers. The findings revealed significant elevations in PTT, INR, and hs-CRP levels in the diabetic group, with hs-CRP showing particular promise as an early indicator of CHD risk. These results support the use of hs-CRP and selected clotting parameters in the early detection and risk stratification of CHD in diabetic populations. Further studies are recommended to validate these findings and to integrate these biomarkers into clinical practice for improved cardiovascular outcomes in Libya.

2025, 54 pages

Keywords: Clotting Factor, CRP-HS, coronary heart disease, Diabetes

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tamamlanması, çok sayıda bireyin ve kurumun sarsılmaz desteği olmadan mümkün olmazdı. Bu araştırmanın her aşamasını şekillendiren uzman rehberliği, sabırlı danışmanlığı ve paha biçilmez içgörülerinden dolayı, değerli danışmanım Prof. Dr. Şevki ADEM'e* en derin şükranlarımı sunarım. Bilgeliği ve teşviki benim akademik pusulamdı. Fedakarlıkları, koşulsuz sevgileri ve hayallerime olan sarsılmaz inançlarıyla başarılarımın temelini atan sevgili babam ve annem. Sen benim sonsuz ilham kaynağımsın. Sadık eşim, kayam ve en büyük müttefikim. Sonsuz sabrınız, duygusal desteğiniz ve sarsılmaz inancınız, şüphe anlarında beni ayakta tuttu. Bu başarı benim kadar senin de.

Çankırı Karatekin Üniversitesi'ne bu çaba için gerekli olan akademik kaynakları, altyapıyı ve bilimsel ortamı sağladığı için. Öğrenme yolculuğumu kolektif uzmanlıklarıyla zenginleştiren Bölüm öğretim üyeleri.

Son olarak, bu çaba boyunca bana rehberlik eden İlahi lütfu kabul ediyorum. Doğrudan veya dolaylı olarak katkıda bulunan herkese teşekkürler.

Mohamed Alhosen Ali DEGM

Çankırı, Aralık 2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Genel Bakış	1
1.2 Amaçlar ve Hedefler	3
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
2.1 Koroner Kalp Hastalığı (KKH)	4
2.1.1 KKD'nin risk faktörleri	4
2.1.2 KKH'nin patofizyolojisi	5
2.1.3 KKH tanısı.....	5
2.1.4 KKH'nin yönetim stratejileri	6
2.1.5 KKH'nin klinik sunumu	6
2.1.6 KKH'nin gelecekteki yönleri	6
2.1.7 KKH'nin gelecek perspektifleri.....	7
2.2 Diyabet	7
2.2.1 Diyabetin sınıflandırılması ve tipleri	7
2.2.2 Diyabetin epidemiyolojisi ve risk faktörleri	10
2.2.3 İnsülin direnci	10
2.2.4 Diyabetin patofizyolojisi.....	13
2.2.5 Diyabetin komplikasyonları ve eşlik eden hastalıkları.....	13
2.2.6 Gelişen trendler ve gelecek yönelimleri	14
2.3 D-Dimer.....	14
2.3.1 D-dimer oluşumu ve yapısı	15
2.3.2 D-Dimer ölçüm yöntemleri	15

2.3.3 D-dimer'in klinik uygulamaları.....	15
2.3.4 D-dimer'in tanısal performansı ve yorumlanması.....	16
2.3.5 D-Dimerin sınırlamaları ve zorlukları.....	16
2.3.6 D-dimer'in gelecek perspektifleri.....	17
2.4 Protrombin Zamanı (PZ)	17
2.4.1 Fizyoterapi'nin fizyolojik PZ	17
2.4.2 PZ ölçüm yöntemleri	18
2.4.3 PZ'nin klinik uygulamaları.....	19
2.4.4 PZ'nin yorumlanması ve referans aralıkları.....	19
2.4.5 PZ'nin sınırlamaları ve zorlukları	19
2.4.6 PZ'nin gelecek perspektifleri	20
2.5 Kısmi Tromboplastin Zamanı (KTZ)	20
2.5.1 KTZ'nin fizyolojik temeli.....	20
2.5.2 KTZ ölçüm yöntemleri	21
2.5.3 KTZ'nin klinik uygulamaları	22
2.5.4 KTZ'nin yorumlanması ve referans aralıkları	22
2.5.5 KTZ'nin sınırlamaları ve zorlukları	22
2.5.6 KTZ'nin gelecek perspektifleri	23
2.6 Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (hs-CRP).....	23
2.6.1 hs-CRP'nin fizyolojik temeli.....	24
2.6.2 hs-CRP ölçüm yöntemleri	24
2.6.3 hs-CRP'nin klinik uygulamaları	24
2.6.4 hs-CRP'nin yorumlanması ve referans aralıkları	25
2.6.5 hs-CRP'nin sınırlamaları ve zorlukları	25
2.6.6 hs-CRP'nin gelecek perspektifleri.....	25
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1 Çalışma Tasarımı	27
3.2 Çalışmanın Örneklemi ve Materyalleri	27
3.3 Kan Örneği Araçları.....	28
3.4 İstatistiksel Teknikler	30
3.5 Veri Analizi Yöntemi	30
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	31

4.1 Bulgular.....	31
4.1.1 Merkezi eğilim ölçüleri.....	31
4.2 Diyabet Grubu Hipotezi Sonuçları.....	36
4.3 Kontrol Grubu Hipotezi	39
4.4 Diyabet ve Kontrol Grupları için Eşleştirilmiş Örnek Testi.....	41
4.5 Tartışma	43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ.....	54



SİMGELER DİZİNİ

-	Eksi
%	Yüzde
+	Artı
±	Artı veya eksi
µL	Mikrolitre
mg	Mikrogram
mL	Mililitre
nm	Nanometre



KISALTMALAR DİZİNİ

FPG	Açlık plazma glukozu
ACS	Akut koroner sendrom
ROC	Alıcı işletim karakteristiği
g	Bağıl santrifüj kuvveti (örneğin yerçekimi, 2000g)
IFG	Bozulmuş açlık glikoz
IGT	Bozulmuş glikoz toleransı
NCD	Bulaşıcı olmayan hastalıklar
COBAS	COBAS INTEGRA 400 plus (klinik kimya analizörü)
CRP	C-reaktif protein
AUC	Eğri altında kalan alan
ECG	Elektrokardiyogram
ELISA	Enzim bağlı immünoabsorbent testi
D-dimer	Fibrin yıkım ürünü (koagülasyon aktivitesinin belirteci)
HbA1c	Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin)
IL-6	İnterlökin-6
CVD	Kardiyovasküler Hastalık
KTZ	Kısmi tromboplastin zamanı
CABG	Koroner arter baypas grefti
KKH	Koroner kalp hastalığı
MI	Miyokard enfarktüsü
p-value	Olasılık değeri
OGTT	Oral glikoz tolerans testi
n	Örneklem büyüklüğü
PCI	Perkütan koroner girişim
PZ	Protrombin zamanı
SPSS	Sosyal bilimler için istatistiksel paket
SPSS v26.0	SPSS yazılımının 26.0 sürümü
SE	Standart Hata
SD	Standart sapma
T2DM	Tip 2 diyabetes mellitus
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran
ANOVA	Varyans analizi
BMI	Vücut kitle indeksi
hs-CRP	Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
TNF- α	Tümör nekroz faktörü-alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Kardiyovasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı oranı yüksek olan Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkeleri (Dugani <i>et al.</i> 2020)	1
Şekil 1.2 Mendel rastgeleleştirme literatürü aracılığıyla KHD ve T2DM arasındaki ilişkinin gösterimi	2
Şekil 2.1 D-Dimerin şematik görünümü	14
Şekil 2.2 Grafik PZ temsili.....	18
Şekil 2.3 KTZ için şematik plan	21
Şekil 3.1 Hettich EBA 200 santrifüj	28
Şekil 3.2 Kırmızı tüp	29
Şekil 3.3 Sodyum sitrat tüpü	29
Şekil 3.4 COBAS INTEGRA 400 artı	29
Şekil 3.5 Coatron M1	30
Şekil 4.1 Diyabet ve kontrol grubu için cinsiyet.....	31
Şekil 4.2 Diyabet ve kontrol grubu için yaş kategorileri	32
Şekil 4.3 Yaşlar (diyabet ve kontrol grubu).....	33
Şekil 4.4 Kilo (diyabet ve kontrol grubu)	34
Şekil 4.5 D-dimer pıhtılaşma faktörü.....	34
Şekil 4.6 KTZ pıhtılaşma faktörü	35
Şekil 4.7 PZ pıhtılaşma faktörü.....	35
Şekil 4.8 INR pıhtılaşma faktörü	36
Şekil 4.9 CRP-HS enfeksiyon faktörleri	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

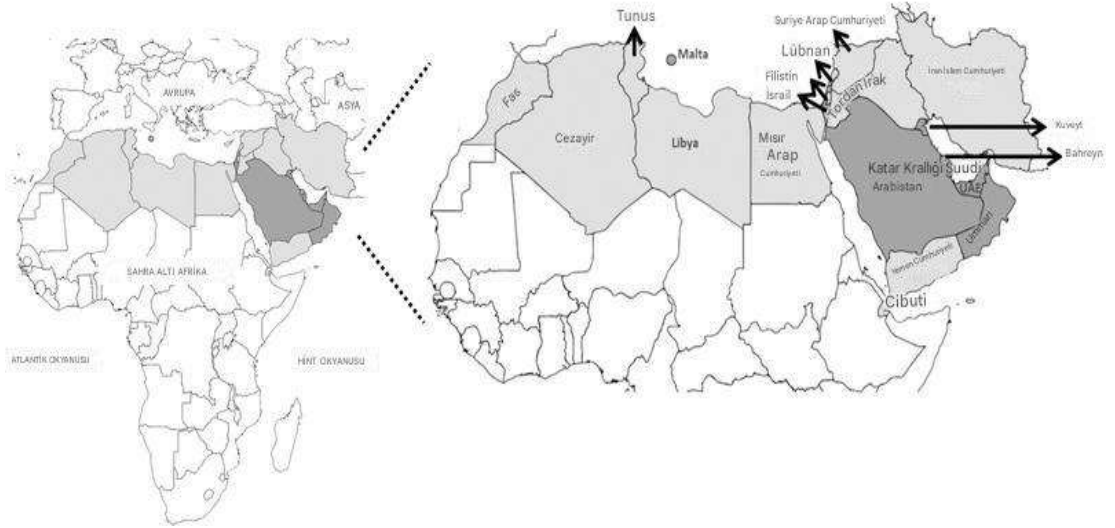
Çizelge 2.1 Sitokinlerin karakteristik özellikleri	13
Çizelge 2.2 Kan basıncı ve kolesterol ile ilişkili olarak hs-CRP ile ilişkili bağımsız risk miktarı.....	23
Çizelge 2.3 hs-CRP grafiksel diyagramı	25
Çizelge 4.1 Nitel veriler için tanımlayıcı istatistikler (Diyabet ve Kontrol grubu)	31
Çizelge 4.2 Tanımlayıcı istatistikler (yaş, kilo, D-dimer, KTZ, PZ, INR ve crp-hs).....	33
Çizelge 4.3 Diyabet grubu için tanımlayıcı ve hipotez sonuçları	38
Çizelge 4.4 Kontrol grubu için tanımlayıcı ve hipotez sonuçları.....	40
Çizelge 4.5 Eşleştirilmiş örneklem testi için tanımlayıcı istatistikler ve hipotezler	42



1. GİRİŞ

1.1 Genel Bakış

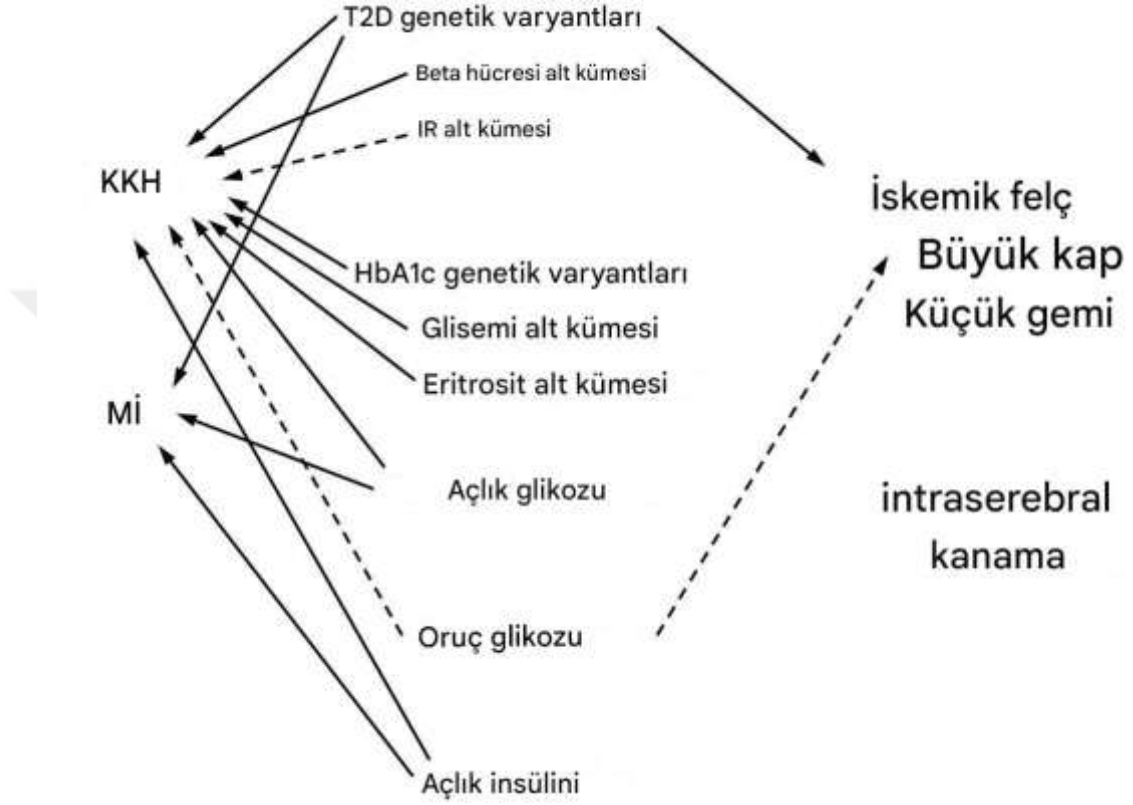
Miyokard enfarktüsü (MI), aort anevrizması, periferik vasküler hastalık veya inme gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkları (KVD'ler) içeren kardiyovasküler süreklilik, ateroskleroz üzerine kuruludur (Adam *et al.* 2022). Koroner kalp hastalığı (KKH), dünya çapında ölüm ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Gao and Yan 2022). Afrika ve Orta Doğu'da koroner kalp hastalığı son derece yaygındır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansı nedeniyle kardiyovasküler hastalık ve ölüm yükünün kalıcı olması muhtemeldir (Almahmeed *et al.* 2012). Orta Doğu ve Kuzey Afrika (MENA) bölgesi, erken miyokard enfarktüsü (MI) ve akut koroner sendromdan (AKS) kaynaklanan yüksek morbidite ve mortalite yüküne sahiptir (erkeklerde 55 yaş; kadınlarda 65 yaş) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Kardiyovasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı oranı yüksek olan Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkeleri (Dugani *et al.* 2020)

Diyabet, pankreasın yeterli insülin (glikozun hücrelere girmesine yardımcı olan bir hormon) üretmemesi veya hücrelerin insüline iyi yanıt vermemesi (insülin direnci) durumunda ortaya çıkar. Diyabet Mellitus, Libya'da önemli bir halk sağlığı sorunudur ve hastalıktan etkilenen bireylerin sayısı artmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların diyabeti

olmayanlara göre koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliği (KY) geliştirme olasılığı daha yüksektir (Roth *et al.* 2020). Çeşitli çalışmalar, epidemiyolojik, fizyolojik ve moleküler çalışmaları içeren T2D ve KKH arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Mendel rastgeleştirme literatürü, KKH ile T2DM arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2 Mendel rastgeleştirme literatürü aracılığıyla KKH ve T2DM arasındaki ilişkinin gösterimi

Katı çizgiler, nedenselliğin çürütülemez kanıtını temsil eder. Karışık sonuçlar noktalı çizgilerle gösterilmektedir (Goodarzi and Rotter 2020).

Pıhtılaşma faktörü, kanamayı durdurmaya ve kan kaybını önlemeye yardımcı olan kan pıhtılaşma sürecine katılan herhangi bir protein için kullanılan genel bir terimdir. Fibrinojen, protrombin ve faktör VIII gibi birçok pıhtılaşma faktörü türü vardır. Bazı pıhtılaşma faktörleri, çeşitli durumlarda kanama veya tromboz (kan pıhtıları) riskini değerlendirmek için kan testleriyle ölçülebilir (Guo *et al.* 2023).

C-reaktif protein (CRP), ilerlemeyi ve gelişmeyi teşvik ettiği bulunmuş bir inflamatuvar biyobelirteçtir. Yüksek hassasiyetli (Hs-Crp), CRP'nin son derece düşük plazma seviyelerini tespit eden yeni bir modifiye testtir. Hs-CRP, ateroskleroz ve tip-2 diyabet mellitus kardiyovasküler hastalıklarının bir öngörücüsü olarak kullanılır (Wang *et al.* 2022). ve aksi takdirde sağlıklı bireylerde veya bu hastalıkların gelişimi veya ilerlemesi için risk faktörleri olan veya olmayan bireylerde inme riski (Ridker *et al.* 2002).

Libya'da, ülkedeki ölümlerin yaklaşık %70'ini oluşturan koroner kalp hastalığı (KKH) ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların (BOH) prevalansı yüksektir. Libya'da ayrıca sigara, obezite, fiziksel inaktivite ve sağlıklı beslenme gibi kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar (KBO) için yüksek risk faktörü prevalansı görülmektedir (Al-Jawaldeh and Abbass 2022). Bu nedenle, Libya'daki diyabetli hastalar arasında KKH'nin erken teşhisine yardımcı olabilecek yeni biyobelirteçlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

1.2 Amaçlar ve Hedefler

Bu çalışmanın birincil amacı, Libya'daki diyabetli hastalarda erken teşhis için potansiyel biyobelirteçler olarak pıhtılaşma faktörü ve CRP Hs'nin tanısal doğruluğunu değerlendirmektir. Özellikle, çalışma şu amaçları taşımaktadır:

- Koroner kalp hastalığı olan ve olmayan kişilerde pıhtılaşma faktörü ve CRP düzeylerini değerlendirin.
- Pıhtılaşma faktörü ve CRP Hs düzeyleri ile KKH varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemek
- Koroner kalp hastalığının erken evresinde diyabetik hastaları belirlemede pıhtılaşma faktörü ve CRP Hs'nin tanısal doğruluğunu geleneksel risk faktörleriyle karşılaştırın.
- Diyabetli hastalar arasında koroner kalp hastalığı (KKH) risk sınıflandırmasını iyileştirmek için pıhtılaşma faktörü ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) ile mevcut risk tahmin modellerinin potansiyelini araştırın.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Koroner Kalp Hastalığı (KKH)

Tüm dünyada, bazen koroner arter hastalığı olarak da adlandırılan koroner kalp hastalığı (KKB), ölümlerin %13,3'ünü oluşturmasının yanı sıra, hastalık ve ölümün ana nedenidir. Yaş, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), erkek olmak, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi, KKH için başlıca klasik risk faktörleridir. Kalp kasına besin ve oksijen taşıyan koroner arterlerin daralmasını veya tıkanmasını tanımlar. Atardamar duvarlarında plak birikimiyle karakterize bir bozukluk olan ateroskleroz, KKH'nin birincil nedenidir. Aterosklerotik plak oluşumu, endoteldeki değişikliklerin neden olduğu karmaşık bir sürecin sonucudur. Koroner arterin ateroskleroz tarafından daralması sonucu miyokardın kan akışı azalır. (Jain *et al.* 2018). Bu derinlemesine inceleme aracılığıyla, patogenezi, risk faktörleri, klinik belirtileri, tanı teknikleri, yönetim yaklaşımları ve gelecekteki görünümü dahil olmak üzere KKH'ye genel bir bakış sunulması amaçlanmaktadır.

2.1.1 KKH'nin risk faktörleri

Koroner kalp hastalığının hem başlangıcında hem de ilerlemesinde bir dizi risk faktörü rol oynar. Yaş, cinsiyet (erkekler daha yüksek risk altındadır) ve erken KKH aile öyküsü, değiştirilemeyen risk faktörlerinin tümüdür. Muhtemelen ileri yaş, diyabet ve belirli lipoproteinler kadınlar için erkeklerden daha fazla gösterge olmakla birlikte, KKH için risk faktörleri hem erkekler hem de kadınlar için eşdeğer risk oluşturuyor gibi görünmektedir (Wenger 2003). Bu risk değişkenlerinin ve menopoz durumunun yüksek sıklığı, kadınlar yaşlandıkça eş zamanlı olarak ortaya çıkar ve daha yaşlı kadınlarda hem bu risk faktörlerinin fazlalığı hem de bu risk faktörlerinin kümelenmesi muhtemeldir. Yaşla birlikte, erkek ve kadın koroner risk faktörleri arasında belirgin bir geçiş görülür. Erkekler, erken ve orta yaşlarda kadınlardan daha fazla hipertansiyon geliştirme eğilimindedir. Özellikle yaşlı erkeklerle kıyasla, yaşlı kadınların izole sistolik hipertansiyona yakalanma olasılığı daha yüksektir. Hipertansiyon, dislipidemi (yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol), sigara içme, diyabet mellitus, obezite, hareketsizlik ve doymuş ve trans yağlardan zengin beslenme, hepsi değiştirilebilir risk

faktörleridir. Koroner kalp hastalığı riski, bir dizi risk faktörü tarafından artırılır (Tayefi *et al.* 2017).

2.1.2 KKH'nin patofizyolojisi

Aterosklerotik plak büyümesi, inflamasyon ve risk faktörleri, KKH'ye neden olmak için karmaşık bir şekilde etkileşir. Endotel disfonksiyonu, yani arterin iç yüzeyinde hasar, sürecin ilk adımıdır. Bu, bağışıklık hücrelerinin ve kolesterolün sızmasını mümkün kılar, bu da yağlı şeritlerin oluşmasına ve plak oluşumunun başlamasına neden olur (Krantz and McCeney 2002). Bir süre sonra plak kırılabilir, bu da koroner arterin tamamen veya kısmen tıkanmasına neden olabilecek bir kan pıhtısı oluşumuna yol açabilir, bu da miyokard iskemisine veya kalp krizine neden olur (Libby and Theroux 2005).

2.1.3 KKH tanısı

Kadınların obstrüktif anjiyografik KKH'si erkeklerinkinden daha az şiddetli olsa da, yine de benzer veya daha kötü bir prognoza sahiptirler, bu da bu durumun kadınlarda teşhis edilmesini hayati önem taşır. Ancak bu, kadınların daha az şiddetli anatomik koroner tıkanıklığı ve daha az kapsamlı obstrüktif anjiyografik KKH'si nedeniyle invazif olmayan tanı yöntemleri için bir zorluk oluşturmaktadır. Klinik karar vermede kanıta dayalı bilgilerin kullanımını daha da sınırlayan bir diğer faktör ise invaziv olmayan test çalışmalarında kadınların ciddi şekilde yetersiz temsil edilmesidir (Wenger 2003). Koroner kalp hastalığını değerlendirmek için çeşitli tanı teknikleri kullanılır. Miyokard iskemisi veya enfarktüsüyle ilişkili ST segmenti değişiklikleri elektrokardiyografi (EKG) ile tespit edilebilir. Egzersiz stres testi, stres ekokardiyografisi ve nükleer görüntüleme teknikleri kullanılarak egzersizin neden olduğu kalp fonksiyonu ve perfüzyon değişiklikleri değerlendirilebilir (Wenger 2003). Koroner anjiyografi, bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (BTA) ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), koroner arterlerin kapsamlı bir şekilde görüntülenmesini sağlayan ve hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirlemeye yardımcı olan görüntüleme yöntemleridir.

2.1.4 KKH'nin yönetim stratejileri

Koroner kalp hastalığı (KKH) bakımının amaçları arasında semptomların hafifletilmesi, hastalığın yayılmasının durdurulması, kardiyovasküler olayların azaltılması ve genel sonuçların iyileştirilmesi yer alır. Yönetimin temel taşı, sigarayı bırakmak, düzenli egzersiz yapmak, kalp sağlığına uygun beslenmek, kilonuzu kontrol etmek ve stresi azaltmak gibi yaşam tarzı değişiklikleridir (Pepine *et al.* 2003). Koroner kalp hastalığı (KKH) tedavisinin kritik bir bileşeni olan farmakoterapi kapsamında, antiplatelet ilaçlar, statinler, beta blokerler, ACE inhibitörleri ve nitrogliserin gibi ilaçlar, komorbiditeleri tedavi etmek, riski azaltmak ve semptomları kontrol altına almak için kullanılır. Kalp kasına kan akışını yeniden sağlamak için, perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter baypas grefti (KABG) gibi revaskülarizasyon tedavileri zaman zaman gerekebilir (Pfisterer *et al.* 2003).

2.1.5 KKH'nin klinik sunumu

Akut koroner sendromlar (AKS) ile asemptomatik KKH arasındaki geniş yelpaze, KKH'nin klinik sunumundaki muazzam çeşitliliğin sadece birkaç örneğidir. Nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntı ve göğüs ağrısı (anjina pectoris) tipik belirtilerdir. (Tweet *et al.* 2012). Nadir durumlarda, özellikle diyabetli veya yaşlı kişilerde, KKH sessiz bir miyokard enfarktüsü olarak ortaya çıkabilir. Semptomları tanımak ve doğru bir şekilde değerlendirmek çok önemlidir, çünkü erken teşhis ve tedavi komplikasyonları önlemek ve morbiditeyi azaltmak için esastır (Yancy *et al.* 2006).

2.1.6 KKH'nin gelecekteki yönleri

Koroner kalp hastalığında yeni çalışma alanlarını ve olası gelecekteki yolları vurgulamak için literatür incelemesi sonuçlandırılmaktadır. Roman biyobelirteçlerin ve genetik belirteçlerin risk değerlendirmedeki, odaklanmış tedavilerin oluşturulmasındaki, invazif olmayan görüntüleme yöntemlerindeki iyileştirmelerdeki ve kişiselleştirilmiş tıp stratejilerinin uygulanmasındaki rolleri bunlardan sadece birkaçıdır.

2.1.7 KKH'nin gelecek perspektifleri

Mevcut çalışmaların amacı, KKH'yi daha iyi anlamak ve tedavi etmektir. Koroner kalp hastalığı geliştirme riski yüksek olan bireyler, risk tahmin modellerindeki, genetik profillemadaki ve kişiselleştirilmiş tedavideki gelişmeler sayesinde belirlenebilir ve onlara özel tedaviler uygulanabilir. Ek olarak, araştırmacılar iltihaplanma, plak stabilizasyonu ve damar sağlığı için son teknoloji tedavileri araştırıyor. Dijital sağlık teknolojisi kullanımı

2.2 Diyabet

Diyabet mellitus insanları ve sağlık sistemlerini önemli ölçüde etkiler ve küresel bir sağlık sorunudur. Nüfus yaşlandıkça, yetişkin obezite oranlarında artış, diyabet açısından yüksek riskli azınlık gruplarının sayısında artış ve dünya çapında milyonları etkileyen ve kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, nöropati ve retinopati dahil olmak üzere bir dizi komplikasyonla bağlantılı olan bu durumun insidansında artış bekleyin. Çocukluk çağı obezite oranlarının artması ve çocuklarda ve genç yetişkinlerde tip 2 (eski adıyla "erişkin başlangıçlı") diyabet teşhislerinin artması sonucunda, daha fazla insan diyabet hastası olacak ve hayatlarının çoğunda bu hastalığı yönetmek zorunda kalacak (Deshpande *et al.* 2008).

2.2.1 Diyabetin sınıflandırılması ve tipleri

Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer farklı varyasyonlar, var olabilecek çeşitli diyabet türlerinden sadece birkaçıdır. Bu bölümde, her türün benzersiz özellikleri, etiyolojisi ve klinik özellikleri incelenmekte, ayrıca fizyopatolojideki ve tedavi yöntemlerindeki farklılıklar vurgulanmaktadır.

2.2.1.1 Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabette bağışıklık sistemi, genellikle insüline bağımlı diyabet veya genç yaşta başlayan diyabet olarak adlandırılan pankreastaki insülin üreten hücreleri hedef alır ve öldürür. Sonuç olarak vücut insülin üretemez. Her yaşta ortaya çıkabilse de, bu tür diyabet genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde gelişir (Katsarou *et al.* 2017). Tip 1 diyabetlilerin, tip 1 diyabette hayatta kalmak için ömür boyu insülin tedavisi görmesi gerekir; pankreas hücrelerinin ölümü genellikle insülinin tamamen eksikliğine yol açar. İki türü bulunuyor: Tip 1A, hücre aracılı bir otoimmün saldırı sonucu hücrelerde meydana gelir. Oysa Tip 1B çok daha az yaygın, bilinen bir nedeni yok ve ağırlıklı olarak Asya veya Afrika kökenli insanları etkiliyor. Tip 1B hastaları, nadir ketoasidoz atakları arasında çeşitli derecelerde insülin yetersizliği yaşarlar (Riordan 2003).

2.2.1.2 Tip 2 diyabet

En yaygın diyabet türü, insüline bağımlı olmayan diyabet veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da bilinen tip 2 diyabettir. Bu, vücudun kan şekeri seviyelerini normal aralıkta tutmak için yeterli insülin üretmeyi durdurması veya insülinin etkilerine karşı direnç geliştirmesi durumunda ortaya çıkar. input_sentence: 2. tip diyabetin doğal seyrinin erken dönemlerinde, insülin üretiminde telafi edici bir artış nedeniyle glikoz toleransı hala normal olsa da, insülin direnci kesin olarak yerleşmiştir. İnsülin direnci ve ikisi arasındaki bu dinamik ilişki her iki açıdan da yaygın olarak çalışılmıştır. Normal glikoz toleranslı popülasyondaki kişilerin %20 ila %25'i, insülinin glikoz emilimi üzerindeki uyarıcı etkisine karşı şiddetli direnç gösterir (Krantz and McCeney 2002). Obezite, hareketsizlik ve kötü beslenme alışkanlıkları, tip 2 diyabetle sıklıkla ilişkilendirilen yaşam tarzı değişkenleri arasındadır. Diyet değişiklikleri, oral ilaçlar ve bazen insülin enjeksiyonlarıyla kontrol altına alınabilir (Libby and Theroux 2005).

2.2.1.3 Gebelik şekeri

Carrington'ın 1957'de "gebelik diyabeti" ifadesini icat etmesine rağmen, 1961 ve 1964'te John O'Sullivan'ın yazılarıyla yaygın olarak kabul edilmeye başlandı. Hamile kadınların yaklaşık %3 ila %10'u hamilelikleri boyunca gestasyonel diyabet geliştirir. Bu nedenle, "GDM" terimi, geç gebelikte görülen hafif bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya bozulmuş açlık glikozu (BAG) gibi hiperglisemi çeşitliliğinden, erken gebelikte (20 haftalık gebelik) görülen belirgin diyabet (veya nadiren yeni başlangıçlı tip 1 diabetes mellitus (T1DM)) düzeylerini gösteren glikoz seviyelerine kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Bu, gebelikte insülin direncinin neden olduğu yüksek kan şekeri seviyelerinin ortaya çıkmasıyla meydana gelir. Gebelik diyabeti tipik olarak doğumdan sonra kaybolursa da, bu hastalığı geçirmiş kadınların daha sonra tip 2 diyabet geliştirme olasılığı daha yüksektir. Hem anne hem de doğmamış çocuk için sorunlardan kaçınmak amacıyla hamilelik sırasında kan şekeri seviyelerini kontrol etmek esastır (DeFronzo *et al.* 2015, DeFronzo 2015) (McIntyre *et al.* 2015).

2.2.1.4 Prediyabet

Normalin üzerinde ancak henüz tip 2 diyabet olarak kategorize edilmeyecek kadar yüksek olmayan kan şekeri seviyelerine prediyabet denir. Prediyabet, diyabet gelişimi için yüksek riskli bir durumdur ve sıklıkla tip 2 diyabetin öncüsü ve uyarıcı bir göstergesi olarak işlev görür. Prediyabetli çok sayıda kişi, hiçbir önlem alınmazsa sonunda tip 2 diyabete ilerleyecektir (Tweet *et al.* 2012). input_sentence: Bir kişide, 6 ile 7 mmol/L arasında bir açlık plazma glikozu (APG) konsantrasyonu olarak tanımlanan bozulmuş açlık glikozu (BAG) veya 7 ile 11 mmol/L arasında bir APG konsantrasyonu ve 75 g oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında ölçülen yük sonrası 2 saatlik plazma glikozu konsantrasyonu olarak tanımlanan bozulmuş glikoz toleransı (BGT) olmadan, veya BGT varsa, bu kişilerde diyabet gelişme riski yüksektir. Ancak prediyabeti olanlar için kilo vermek, iyi beslenmek ve sık sık egzersiz yapmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri, tip 2 diyabetin başlangıcını önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabilir (Yancy *et al.* 2006).

2.2.1.5 Diğer diyabet türleri

Daha az yaygın birkaç tür diyabet de var. Bunlar şunlardan oluşur:

- Tek Genli Diyabet: Tek bir gendeki değişikliklerden kaynaklanan, nadir görülen bir diyabet türü.
- Kistik Fibrozis Kaynaklı Diyabet: Bu durum kistik fibrozisli kişileri etkiler ve pankreas sorunlarından kaynaklanır.
- Diğer Nedenlere Bağlı Diyabet: Hormonal dengesizlikler veya ilaç yan etkileri gibi diğer tıbbi sorunlar sonucu gelişen diyabet.

2.2.2 Diyabetin epidemiyolojisi ve risk faktörleri

2003 tahminlerine göre, 314 milyon kişide glikoz toleransı bozukluğu vardı ve dünya genelinde 194 milyon yetişkin diyabetliydi. 2007 yılına kadar bu prevalans %60 ve %75'e yükselmiş, 2025 yılına kadar ise sırasıyla %73 ve %80'e ulaşması beklenmektedir. 2025 yılına kadar dünya genelinde 380 milyon diyabetli olacak. Zengin ülkelerde diyabetin tüm vakalarının %85-95'i tip 2'dir ve bu sayı gelişmemiş ülkelerde önemli ölçüde daha yüksektir (Ramachandran *et al.* 2010). Bu nedenle, diyabetin epidemiyolojisini anlamak, etkili önleme ve yönetim stratejileri için çok önemlidir. Ayrıca, bölgesel farklılıklar ve gelecek için projeksiyonlar dahil olmak üzere diyabetin küresel yaygınlığı. Ek olarak, obezite, hareketsiz yaşam tarzı, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi diyabet gelişimiyle ilişkili başlıca risk faktörlerini tartışmaktadır (Ramachandran *et al.* 2010), (Fong *et al.* 2004).

2.2.3 İnsülin direnci

Tip 2 diyabet gelişebilecek kişilerdeki ilk ölçülebilir kusur insülin direncidir. Hücre fonksiyonunun azalması mı yoksa insülin direncinin mi önce geldiği konusundaki tartışmalara rağmen, insülin direncinin mevcut diyabet salgınıyla yakından ilişkili olduğu kesindir. Tip 2 diyabet hastalarının çoğunluğunda insülin direnci bulunur ve bu durum,

glikoz toleransının bozulduğu erken prediyabet aşamasında da mevcuttur. Bu, iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu dahil olmak üzere vücut dokularının insülinin etkilerine aynı derecede iyi yanıt vermeyi bıraktığında ortaya çıkar. İnsülin sinyal yollarını bozan serbest yağ asitleri ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınması sonucunda, yağ dokusu insülin direnci üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Goldstein 2002). İnsülin direnci veya insülin eksikliği durumları üç genel kategoriye ayrılır: -Hücreleri tarafından insülin salgısının azalması; plazmada insülin antagonistleri, ya karşı düzenleyici hormonlar ya da insülin reseptörlerini veya sinyalizasyonu etkileyen hormonsuz maddeler sonucu; ve hedef dokularda insüline duyarlılığın azalması ilk ikisidir (Galicia-Garcia *et al.* 2020).

2.2.3.1 Glikoz düzenlemesi

Glukoz homeostazını korumak için insülin kesinlikle gereklidir. İnsülin, özellikle yemekten sonra kan şekeri seviyeleri yükseldiğinde, hücrelerin, özellikle kas ve yağ dokusunun glikozu emmesine yardımcı olur. Karaciğer ve iskelet kaslarını daha fazla glikozu glikojen olarak depolamaya teşvik eder. Ek olarak, insülin karaciğerin glikoz üretme yeteneğini baskılayarak kan dolaşımına girebilecek glikoz miktarını sınırlar. Bu hassas denge, insülin fonksiyonunun azalması nedeniyle diyabette bozulur ve bu da hiperglisemiye yol açar (Galicia-Garcia *et al.* 2020).

2.2.3.2 Glikoneogenez ve glikojenoliz

Glikoneogenez, karaciğerin amino asitler ve gliserol gibi karbonhidrat dışı kaynaklardan glikoz ürettiği süreçtir. Oruç sırasında veya düşük karbonhidrat alımı dönemlerinde kan glikoz seviyelerini korumak için hayati bir mekanizmadır. Diyabette, karaciğerin glukoneogenezi düzenlemesi değişir, bu da artmış glikoz üretimine yol açar ve yüksek kan glikozu seviyelerine katkıda bulunur. Glikojenin glikoza parçalanması olan glikojenoliz de diyabette artan kan glikozu seviyelerine katkıda bulunur (Chung *et al.* 2015). Glikoz üretimine giden çeşitli yollar, glukoneogenezin ve glikojenolizin gerçek katkılarının anlaşılmasıyla haritalandırılmıştır. Bu da glukoneogenez sürecinin fazlalığını ve etkinliğini aydınlatmada çok önemli olmuştur. Glukoneogenez ile ilgili hücre içi süreçlerin takibi, radyoaktif ve kararlı izotoplar kullanılarak çeşitli yöntemlerle

yapılmıştır. Mutlak glukoneogenez hızı, şu anda daha güncel izotopik tekniklerle bağımsız olarak ölçülen bu iki miktarın çarpılmasıyla elde edilir. Daha sonra glikoz sentezi ve mutlak glukoneogenez hızları arasındaki fark, glikojenoliz hızını hesaplamak için kullanılır.

2.2.3.3 Bozulmuş glikoz taşıması

İnsülin, glikoz taşıyıcılarının (GLUT4) hücre zarına taşınmasını teşvik ederek glikozun hücrelere girmesini kolaylaştırır. Bu, özellikle iskelet kası ve yağ dokusunda geçerlidir. İnsülin direnci olduğunda, GLUT4 translokasyonu engellenir, bu da hücrelerin glikoz alımını düşürür. Bu da kan glikoz seviyelerindeki artışı daha da körükler (Singleton *et al.* 2003).

2.2.3.4 Beta hücre disfonksiyonu ve apoptoz

Beta hücreleri, tip 2 diyabette yüksek kan şekeri seviyelerine, iltihaba ve oksidatif strese sürekli maruz kalmaları sonucunda işlev bozukluğu gösterebilir ve apoptoza (hücre ölümü) uğrayabilir. Beta hücre kütlesi ve fonksiyonunun bu devam eden kaybı insülin yetersizliğini kötüleştirir ve glikoz kontrolünü daha da tehlikeye atar.

2.2.3.5 Enflamasyon ve sitokinler

Sitokinler olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı polipeptitler farmakolojik olarak aktiftir ve otokrin, parakrin ve yakımsal etkileri vardır. Tanımlayıcı özellikleri kronik düşük dereceli inflamasyon ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interleukin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin artmış seviyeleri olan bu durum, insülin direncinin gelişmesinde ve beta hücre disfonksiyonunda rol oynar. Bu inflamatuvar süreçler, diyabetin patofizyolojisine katkıda bulunarak onu obezite ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer metabolik bozukluklarla ilişkilendirir (Navarro-Gonzalez and Mora-Fernandez 2008) (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1 Sitokinlerin karakteristik özellikleri

Tipik olarak, çok az veya hiç yapısal sitokin üretimi olmaz.
Sentezi kontrol etmek için düzenleyici veya klinik düzeylerde çok sayıda tetikleyici faktör görev yapar.
Sitozinlerin etki yarıçapı küçük olabilir ve üretilmeleri düzensizdir.
Sitokinler, etkilerini göstermek için yüksek afiniteli hücre yüzeyi reseptörleriyle etkileşime girerler.
Sitokin etkilerinin çoğu, hedef hücrelerdeki değişmiş gen ekspresyon eğilimleriyle ilgilidir.
Hücre farklılaşması, hücre çoğalması ve/veya öngörülen fonksiyonların ortaya çıkması, sitokinlerin etkisiyle fenotipik olarak etkilenir.
Sitokinlerin sıklıkla çok sayıda aktivitesi (pleiotropi) ve çok sayıda hedef hücresi vardır.
Yedeklilik, farklı sitokinlerin örtüşen etki spektrumlarına sahip olma olasılığını ifade eder.
Hücreler aynı anda farklı sitokine maruz kaldığında, niteliksel olarak farklı şekillerde (sinerjizm/antagonizm) tepki verebilirler.
Transmodülasyon, sitokinlerin diğer sitokinler için reseptörlerin ifadesini değiştirdiği süreçtir.
Transsinyalizasyon, sitokinlerin diğer sitokin reseptörlerinin nasıl sinyal verdiğini etkileyebilme şekli için kullanılan bir terimdir.
Başka bir sitokinin üretimi sitokinlerden etkilenebilir.

2.2.4 Diyabetin patofizyolojisi

Kronik olarak yükselmiş kan şekeri seviyeleri, insülin üretiminde, etkisinde veya her ikisinde de eksikliklerden kaynaklanan bir metabolik durum olan diyabetin belirgin özelliğidir. Diyabetin patogeneğinde çok sayıda organ, hormon ve metabolik süreç arasında karmaşık etkileşimler yer almaktadır (Ramachandran *et al.* 2010).

Etkili tedaviler ve yönetim teknikleri oluşturmak için diyabetin temel nedenini anlamak esastır. Diyabet araştırması ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken önemli alanlar arasında insülin direncini ele almak, beta hücre fonksiyonunu korumak ve glikoz homeostazını teşvik etmek yer alır. Bu mekanizmalara müdahale etmek ve optimal kan şekeri seviyelerini korumak için yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar ve insülin tedavisi kullanılır.

2.2.5 Diyabetin komplikasyonları ve eşlik eden hastalıkları

Diyabet, hasta sağlığını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir dizi komplikasyonla ilişkilidir. Bu bölüm, kardiyovasküler hastalık, diyabetik nefropati, nöropati, retinopati ve ayak komplikasyonları dahil olmak üzere diyabetin yaygın akut ve

kronik komplikasyonlarını incelemektedir. Ayrıca, bu komplikasyonları önlemek ve yönetmek için kapsamlı ve çok disiplinli bakımın önemini vurgulamaktadır (Long and Dagogo-Jack 2011).

2.2.6 Gelişen trendler ve gelecek yönelimleri

Diyabet araştırmaları alanı, devam eden gelişmeler ve ortaya çıkan eğilimlerle sürekli olarak evrimleşmektedir. Bu bölüm, yeni tedavi hedefleri, rejeneratif tıp yaklaşımları, kişiselleştirilmiş tıp, yapay zeka ve dijital sağlık teknolojileri dahil olmak üzere umut verici araştırma alanlarını tartışmaktadır. Ayrıca, son keşiflerin diyabetin gelecekteki yönetimi ve önlenmesi üzerindeki potansiyel etkisini de inceliyor.

2.3 D-Dimer

D-dimer adı verilen bir fibrin yıkım ürünü, trombotik ve koagülasyon hastalıklarının tespiti ve tedavisinde faydalı bir biyobelirteç olarak büyük ilgi görmüştür. Fibrinoliziste yer alan birincil enzim olan plazmin tarafından oluşturulur ve çapraz bağlı fibrini parçalar (Embolism 2013). Şekil 2.1, birçok klinik ortamda, D-dimer seviyelerini ölçmek tromboembolik olayları belirlemek ve dışlamak için hayati bir tanı aracı haline gelmiştir. Bu Bölümün amacı, D-dimer hakkında genel bir inceleme sunmaktır; bu inceleme, üretimi, ölçüm teknikleri, klinik uygulamaları, kısıtlamaları ve gelecekteki beklentileri dahil olmak üzere D-dimer'i kapsamaktadır.



Şekil 2.1 D-Dimerin şematik görünümü

2.3.1 D-dimer oluşumu ve yapısı

Çapraz bağlı fibrin plazmin tarafından parçalandığında, iki D etki alanına ve bir E etki alanına sahip parçalar serbest bırakılır ve D-dimer'in tam olarak bu yöntemle üretildiği şeklindedir. Bu parçaların D-dimer olarak da bilindiği gibi, bunlar kanda dolaşır ve belirli testlerle bulunabilir. D-dimer adı, iki D etki alanından oluşan ve merkezi bir E etki alanı ile birleşen yapısal bileşimine yansır (Von Känel *et al.* 2005). Plazmin tarafından çapraz bağlı fibrinden kurtarılan kadar D-dimer antijeni tespit edilemez. D-dimer üretiminin son aşamasında plazmin tarafından fibrin yüzeyinde üretilen plazmin (Adam *et al.* 2009).

2.3.2 D-Dimer ölçüm yöntemleri

Yaygın intravasküler pıhtılaşma (YIP) dahil olmak üzere çok sayıda hastalık durumunun plazma D-dimer ölçümü kullanılarak izlenmesi faydalıdır. D-dimer seviyeleri çeşitli tekniklerle ölçülebilir. D-dimer epitoplarına karşı antikorlar kullanan immünoassayler en sık kullanılan yöntemdir. Bu immünoassayler arasında immünotürbidimetrik, lateks aglutinasyon ve enzim bağlantılı immünoabsorbent testler (ELISA) bulunmaktadır. Klinik bir ön test olasılık skoruyla birlikte kullanıldığında, D-dimer ölçümü özellikle derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi (PE) dışlamak için faydalıdır ve güçlü negatif öngörücü değerlere sahiptir. Ek olarak, daha yeni teknikler, örneğin otomatik analizörler ve floresan immünoassayler, duyarlılığı ve özgüllüğü artırarak hızlı ve hassas D-dimer testi yapılmasını sağlamıştır (Jennings *et al.* 2007).

2.3.3 D-dimer'in klinik uygulamaları

D-dimer yardımıyla çeşitli tromboembolik hastalıklar teşhis edilebilir ve tedavi edilebilir. Klinik değeri, özellikle pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT) değerlendirilmesinde dikkate değerdir. Yüksek D-dimer değerleri, klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte düşük riskli hastalarda bu hastalıkları dışlamaya yardımcı olur, böylece gereksiz görüntüleme ve invaziv tedavilere olan ihtiyaç en aza indirilir (Adam *et al.* 2009). Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDIK), aşırı pıhtılaşma ve

kanama ile karakterize karmaşık bir durumdur ve D-dimer testi yardımıyla teşhis edilebilir. D-dimer, çeşitli kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda risk değerlendirmesi, sonuç tahmini ve antikoagülan ilaç yanıtlarının izlenmesinde de potansiyel göstermiştir.

2.3.4 D-dimer'in tanısal performansı ve yorumlanması

Altta yatan hastalığa, kullanılan test yöntemine ve seçilen eşik değerlerine bağlı olarak D-dimer'in tanısal performansı değişir. Genel olarak, D-dimer testleri iyi bir duyarlılığa ancak sınırlı bir özgüllüğe sahiptir. Sonuç olarak, normalden yüksek D-dimer değerleri trombotik olayların varlığını doğrulamaktan çok, bu olayları dışlamada daha faydalıdır (Goodacre *et al.* 2005). D-dimer verilerini yorumlamanın doğru yolu, test öncesi olasılık puanlarını, klinik öyküyü ve risk değişkenlerini içeren klinik olasılık değerlendirmesiyle belirlenir. Klinik olasılık değerlendirmesi ayrıca sonraki yönetim kararlarını da yönlendirir (Elf *et al.* 2010).

2.3.5 D-Dimerin sınırlamaları ve zorlukları

Klinik önemine rağmen, D-dimer testi bazı dezavantajlara ve zorluklara sahiptir. Yanlış pozitif test sonuçları, karaciğer hastalığı, hamilelik, malignite, yakın zamanda geçirilmiş ameliyat, yaşlanma, iltihaplanma ve malignite dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Düşük seviyeli trombotik olaylar, erken evre venöz tromboembolizm veya geç başvurma durumlarında yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Ek olarak, ilaç etkileşimleri D-dimer seviyelerini etkileyebilir ve yorumlamayı karmaşıklaştırabilir. D-dimer yorumlamasıyla ilgili zorluklar, çeşitli hasta popülasyonları arasındaki farklılıklar ve belirlenmiş eşik seviyelerinin olmaması nedeniyle daha da kötüleşmektedir (Adam *et al.* 2009).

2.3.6 D-dimer'in gelecek perspektifleri

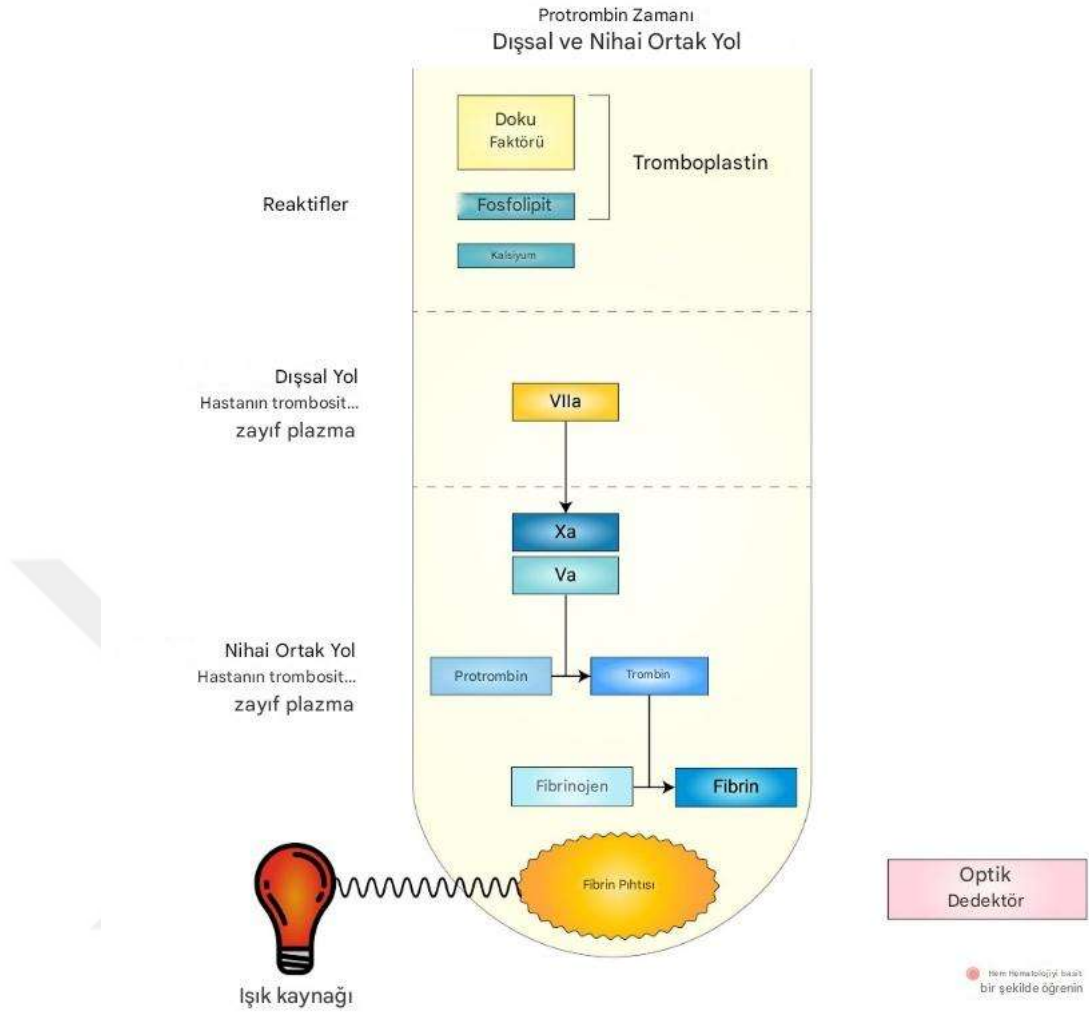
D-dimer alanındaki araştırmalar, sınırlamaları gidermeyi ve klinik uygulaması için yeni yollar keşfetmeyi amaçlayarak devam etmektedir. Tanı doğruluğunu ve risk sınıflandırmasını artırmak için yeni biyobelirteçler ve testler araştırılıyor. D-dimer'in diğer klinik ve genetik belirteçlerle entegrasyonu, hasta yönetimine daha kapsamlı ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sağlayabilir. Ayrıca, (Adam *et al.* 2009)'deki gelişmeler.

2.4 Protrombin Zamanı (PZ)

Pıhtılaşma kaskadının dış yolunu değerlendiren yaygın bir laboratuvar testi protrombin zamanıdır (PZ). Kalsiyum klorür ve doku faktörü eklendikten sonra plazmanın pıhtılaşmasının ne kadar sürdüğünü ölçer. PT, çeşitli koagölasyon hastalıklarını tanımlamak ve izlemek, antikoagölün ilaç tedavisinin başarısını değerlendirmek ve karaciğer fonksiyonunu belirlemek için önemli bir tekniktir (Rao *et al.* 2000). Bu bölümün amacı, fizyolojik temeli, ölçüm teknikleri, klinik kullanımları, yorumlanması, kısıtlamaları ve gelecekteki beklentileri dahil olmak üzere, Fizik Tedavi'ye genel bir bakış sunmaktır.

2.4.1 Fizyoterapi'nin fizyolojik PZ

Fibrin pıhtısının oluşumu, pıhtılaşma kaskadı olarak bilinen pıhtılaşma bileşenleri arasındaki karmaşık bir dizi etkileşimin sonucudur. Yaralanmış vasküler endotelden üretilen doku faktörleri, öncelikle PT ile değerlendirilen dış yolu başlatır (Hoekstra *et al.* 2013). Doku faktörü ve faktör VII tarafından oluşturulan bir bileşikte, protrombin nihayetinde sonraki pıhtılaşma faktörlerini aktive ederek trombine dönüştürülür. Daha sonra, trombin fibrinogenin fibrine dönüşümünü katalize ederek pıhtıların oluşmasına neden olur (Tripathi *et al.* 2017) (şekil 2.2).



Şekil 2.2 Grafik PZ temsili

2.4.2 PZ ölçüm yöntemleri

Koagulopati şüphesi olan hastalarda en sık kullanılan laboratuvar testleri, sitratlı plazmada protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (AKTZ) ölçümüdür. Bir hastanın plazma örneği, hastanın PT'sini belirlemek için standart miktarda doku faktörü ve kalsiyum klorür ile karıştırılır. Pıhtı oluşumu için gereken süre miktarı not edilir ve bir referans veya kontrol süresiyle karşılaştırılır. Doğru ve güvenilir sonuçlar veren otomatik koagülasyon analizörleri, testi yapmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Sonuçları sunmak için tipik olarak kullanılan uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), çeşitli laboratuvarlarda standardizasyon ve karşılaştırılabilirlik sağlar (Rizzo *et al.* 2008).

2.4.3 PZ'nin klinik uygulamaları

Koagülasyon sorunlarının tespiti ve tedavisi, PZ'nin birçok klinik kullanım alanından sadece ikisidir. Karaciğerin pıhtılaşma faktörlerinin çoğunu ürettiği göz önüne alındığında; karaciğerin ne kadar iyi çalıştığını belirlemede özellikle faydalıdır. PZ, durumun gelişimini izleyebilir, siroz veya hepatit dahil olmak üzere karaciğer sorunlarını tespit edebilir ve tedavinin etkinliğini değerlendirebilir (Levy *et al.* 2014). Ayrıca, PZ, dozun doğru olduğundan emin olmak ve pıhtılaşmayı önlemek ile kanamadan kaynaklanan sorunları önlemek arasında bir denge sağlamak için varfarin gibi antikoagülan ilaç kullanan kişileri takip etmek amacıyla kullanılır. Hemofili ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDIK) gibi kalıtsal ve edinilmiş kanama hastalıkları da PZ ile teşhis edilir ve tedavi edilir (Whiting and DiNardo 2014).

2.4.4 PZ'nin yorumlanması ve referans aralıkları

PZ sonuçları, her laboratuvara ve klinik ortama özgü referans aralıklarıyla karşılaştırmalara dayanarak yorumlanır. INR, özellikle oral antikoagülan tedavisi gören hastalar için PZ sonuçlarını standartlaştırmak amacıyla sıklıkla kullanılır. Düşük INR değerleri protrombotik bir durumu gösterebilirken, yüksek INR değerleri uzamış pıhtılaşma sürelerini ve artmış kanama riskini ifade eder. Klinisyenlerin mümkün olan en iyi kararları vermesine yardımcı olmak için yorumlama sırasında yaş, komorbiditeler, ilaçlar ve hasta öyküsünün tümü dikkate alınmalıdır (Kamal *et al.* 2007).

2.4.5 PZ'nin sınırlamaları ve zorlukları

Sonuçları analiz ederken, PZ'nin sınırlamalarını dikkate almak gerekir. Çünkü öncelikle dış yolu değerlendirir, bu nedenle pıhtılaşma kaskadının içsel veya ortak yollarındaki sorunları doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Ek olarak, PZ her zaman tromboz veya kanamanın klinik riskini yeterince yansıtamıyordu. Lupus antikoagülanları veya faktör inhibitörleri dahil olmak üzere bazı elementler, PZ ölçümlerini engelleyebilir ve

güvenilmez sonuçlar üretebilir. Ek olarak, PZ'nin belirli koagülasyon hastalıklarını tespit etmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü farklılık gösterebilir (Tripodi *et al.* 2007).

2.4.6 PZ'nin gelecek perspektifleri

Sürekli araştırmalar ve teknolojik gelişmeler, PZ'nin klinik faydasını artırmayı hedefliyor. Bunlar arasında, hızlı sonuçlar ve daha fazla erişilebilirlik sunan hasta başı test cihazlarının geliştirilmesi de yer almaktadır. Ek olarak, PT'nin aktive parsiyel tromboplastin zamanı (AKTZ) gibi diğer koagülasyon testleriyle birlikte kullanılması, koagülasyon durumunun daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlayabilir. Yeni antikoagülan ilaçların ortaya çıkması, bu ilaçların etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için sürekli çalışmalar yapılmasını da gerektirmektedir.

2.5 Kısmi Tromboplastin Zamanı (KTZ)

İçsel pıhtılaşma kaskad yolunu değerlendiren sık kullanılan bir laboratuvar testi, kısmi tromboplastin zamanı (KTZ) testidir. input_sentence: Kalsiyum klorür ve genellikle kaolin veya selit olan bir aktivatör eklendikten sonra plazmanın pıhtılaşmasının ne kadar sürdüğünü ölçer (Levy *et al.* 2014, Tripodi *et al.* 2001). KTZ, çeşitli pıhtılaşma hastalıkları için önemli bir tanı ve izleme aracıdır ve antikoagülan ilaçların etkinliğini ve kanama riskini belirlemek için kullanılır (Gu *et al.* 2014). KTZ testi, fizyolojik temeli, ölçüm teknikleri, klinik uygulamaları, yorumlanması, kısıtlamaları ve gelecekteki potansiyel uygulamaları ile birlikte bu bölümde kısaca tartışılacaktır.

2.5.1 KTZ'nin fizyolojik temeli

Langdell, Wagner ve Brinkhous'un 1953'te oluşturduğu KTZ, pıhtılaşma araştırmalarında yeni bir çağa öncülük etmeye yardımcı oldu. Kaolin, 1961'de dünyanın dört bir yanındaki koagülasyon laboratuvarlarında tanıtılan Proctor ve Rapaport'un modifiye testinde "temas aktivatörü" olarak kullanılmıştır. Faktör eksikliği olan plazmalar kullanılarak faktör spesifik tek aşamalı testlerin oluşturulması, kolay ve güvenilir KTZ testinden sonra geldi.

Ardından, çeşitli koagülasyon plazma faktörlerinin saflaştırılması süreci geldi; bu da nihayetinde bu faktörlerin karakterizasyonuna, kaskad hipotezine yol açan olaylar dizisinin tanımlanmasına ve terapötik konsantrasyonların oluşturulmasına yol açtı. Fibrin pıhtısının oluşumu, pıhtılaşma kaskadı olarak bilinen pıhtılaşma bileşenleri arasındaki karmaşık etkileşimler dizisinin sonucudur. Temas aktivasyonu, KTZ testinin çoğunlukla baktığı içsel yolu başlatır. Faktör XII, kan kaolin veya selit gibi bir aktivasyon yüzeyiyle temas ettiğinde aktive olur (Lippi and Favaloro 2008). Bu, sonuçta protrombinin trombine dönüşmesiyle sonuçlanan bir dizi pıhtılaşma faktörüyle ilgili olaya neden olur. Daha sonra, trombin fibrinogenin fibrine dönüşümünü katalize ederek pıhtıların oluşmasına neden olur (Park *et al.* 2009) Şekil 2.3.



Şekil 2.3 KTZ için şematik plan

2.5.2 KTZ ölçüm yöntemleri

KTZ testini yapmak için hastanın plazma örneğine kaolin veya selit gibi bir aktivatör ve kalsiyum klorür eklenir. Pıhtı oluşumu için gereken süre miktarı not edilir ve bir referans veya kontrol süresiyle karşılaştırılır. Hassas ve tekrarlanabilir sonuçlar veren otomatik koagülasyon analizörleri, test için sıklıkla kullanılmaktadır. Belirli pıhtılaşma faktörlerini daha fazla değerlendirmek için, fosfolipidler veya özel faktör testleri gibi diğer reaktifler zaman zaman kullanılabilir (Souto *et al.* 2000).

2.5.3 KTZ'nin klinik uygulamaları

Pıhtılaşma sorunlarının tespiti ve tedavisi, KTZ testinin başlıca klinik kullanım alanlarıdır. Hemofili A veya B gibi içsel yolda şüpheli veya kanıtlanmış defektleri olan hastalar, bu yöntem kullanılarak sıklıkla taranır ve izlenir. Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDIK) ve von Willebrand hastalığı, KTZ yardımıyla teşhis edilebilen ve izlenebilen iki edinilmiş durumdur. KTZ takibi, fraksiyone olmayan heparin gibi antikoagülan ilaç kullanan hastalarda uygun dozajı ve terapötik aralığı sağlamak için gereklidir (Levy *et al.* 2014).

2.5.4 KTZ'nin yorumlanması ve referans aralıkları

KTZ değerlerinin her laboratuvara özgü referans aralıkları ve klinik ortamlarla karşılaştırılması, bu değerlerin yorumlanmasının temelini oluşturur. İçsel yolda bir veya daha fazla pıhtılaşma faktörünün eksikliği veya işlev bozukluğu, uzamış KTZ seviyeleri ile gösterilir. Uzamanın şiddetinin süresi, tam olarak hangi faktör(ler)in etkili olduğuna dair ayrıntıları ortaya çıkarabilir. En iyi tanı ve tedavi seçeneklerini belirlemek için KTZ verilerinin klinik değerlendirme, hasta öyküsü ve diğer koagülasyon testleri ile ilişkili olarak nasıl yorumlanması gerektiğini dikkate almak çok önemlidir (Kamal *et al.* 2007).

2.5.5 KTZ'nin sınırlamaları ve zorlukları

KTZ testinde dikkate alınması gereken bazı kısıtlamalar ve zorluklar vardır. Çünkü çoğunlukla içsel yolu değerlendirir, bu nedenle pıhtılaşma kaskadının dış veya ortak yollarındaki sorunları doğru bir şekilde yansıtmayabilir. KTZ her zaman kanama veya trombotik tehlikeleri yeterince göstermeyebileceğinden, kapsamlı bir inceleme için PT veya spesifik faktör testleri gibi ek testler gerekebilir (Tripodi *et al.* 2001). KTZ sonuçlarının doğruluğu, lupus antikoagülanları veya diğer inhibitörlerin etkileşimi nedeniyle potansiyel olarak etkilenebilir. Reaktif, ekipman ve preanalitik değişken değişiklikleri hepsi değişkenlik yaratabilir ve sonuçların nasıl yorumlandığı üzerinde etkili olabilir.

2.5.6 KTZ'nin gelecek perspektifleri

KTZ testinin klinik değeri, devam eden araştırmalar ve teknolojik gelişmelerle artırılıyor. Bu aynı zamanda, hızlı sonuçlar ve daha iyi erişilebilirlik sağlayan hasta başı test araçlarının oluşturulmasını da içerir. Ayrıca, tek tip bir yapı oluşturmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.6 Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

Kardiyovasküler tıp ve inflamasyon araştırması alanlarında büyük ilgi gören bir biyobelirteç, yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteindir (hs-CRP). Hs-CRP, 50 prospektif çalışmanın en güncel ve kapsamlı meta-analizinde yine kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlandı. Aslında, 2010 tarihli bir meta-analiz, hs-CRP'nin kanın veya kanla ilişkili kolesterolün veya kan basıncının her ikisinden de daha büyük bir risk oluşturduğunu bulmuştur (Çizelge 2.2). Karaciğerin vücuttaki iltihabi süreçlere yanıt olarak ürettiği bir akut faz proteindir (Windgassen *et al.* 2011). hs-CRP'nin ölçülmesi, özellikle düşük dereceli kronik inflamasyon olmak üzere sistemik inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemek için faydalı bir araçtır (Takemura *et al.* 2006). Bu bölümde, hs-CRP'ye genel bir bakış sunulacak ve fizyolojik arka planı, ölçüm teknikleri, klinik uygulamaları, yorumlanması, kısıtlamaları ve potansiyel gelecekteki kullanımları hakkında bilgi verilecektir.

Çizelge 2.2 Kan basıncı ve kolesterol ile ilişkili olarak hs-CRP ile ilişkili bağımsız risk miktarı

Faktör	Risk Oranı (95% CI)
hs-CRP	1.37 (1.27–1.48)
Sistolik kan basıncı	1.35 (1.25–1.45)
Non-HDL-C	1.28 (1.16–1.40)

2.6.1 hs-CRP'nin fizyolojik temeli

Başıklık sisteminin doku hasarı, enfeksiyon veya iltihaba karşı verdiği yanıtın bir parçası olarak, C-reaktif protein (CRP) akut faz yanıtının bir bileşenidir. İnterlökin-6 (IL-6) ve diğer proinflatuar sitokinlere tepki olarak karaciğer CRP üretir. Bu sitokinler, CRP üretimini artıran inflammatuar uyarılara yanıt olarak salınır. CRP'yi daha düşük miktarlarda tespit edebilen daha hassas bir ölçüm yöntemi ise hs-CRP'dir. Yüksek hs-CRP seviyeleri vücutta devam eden iltihabın bir işaretidir (Pepys and Hirschfield 2003).

2.6.2 hs-CRP ölçüm yöntemleri

hs-CRP'yi değerlendirmek için immünotürbidimetrik testler, enzim bağlantılı immünoabsorbent testler (ELISA) ve partikül takviyeli immüno-nefelometri gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bu teknikler, CRP'ye özgü antikorlar kullanarak kanda CRP seviyesini ölçümlenmektedir. Çok hassas testlerin geliştirilmesi, CRP seviyelerini daha dar bir aralıkta tespit ederek düşük dereceli kronik iltihabı tanımlamayı mümkün kılmıştır (Ockene *et al.* 2001).

2.6.3 hs-CRP'nin klinik uygulamaları

hs-CRP'nin, özellikle kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde olmak üzere, önemli klinik kullanımları vardır. Miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi gelecekteki kardiyovasküler olayların, bunun tarafından güçlü bir şekilde öngörüldüğü gösterilmiştir. Geleneksel risk faktörlerinin yokluğunda bile, hs-CRP'yi ölçmek kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek risk altındaki kişileri belirlemeye yardımcı olabilir. Ek olarak, hs-CRP tedavi sonuçlarını izlemek ve kardiyovasküler risk azaltma programlarının başarısını değerlendirmek için faydalıdır (Windgassen *et al.* 2011).

2.6.4 hs-CRP'nin yorumlanması ve referans aralıkları

Her laboratuvara özgü referans aralıklarına dayanarak, hs-CRP testi bulguları yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi değişkenler dikkate alınarak yorumlanır. Çizelge 2.3, Hs-CRP seviyelerini 1 mg/L'nin altında olduğunda düşük riskli ve 1-3 mg/L arasında olduğunda orta riskli olarak sınıflandırmıştır. Kardiyovasküler olaylar, 3 mg/L'nin üzerindeki seviyelerle daha yüksek olasılıkla ilişkilidir. Genel kardiyovasküler riski uygun şekilde belirlemek için hs-CRP'nin diğer klinik verilerin yanı sıra dikkate alınması gerektiğini hatırlamak çok önemlidir. (Chenillot *et al.* 2000).

Çizelge 2.3 hs-CRP grafiksel diyagramı

Risk	hs-CRP düzeyi
Düşük	<1 mg/L
Orta	1-3 mg/L
Yüksek	>3 mg/L

2.6.5 hs-CRP'nin sınırlamaları ve zorlukları

hs-CRP testi yapmanın bazı kısıtlamaları ve zorlukları vardır. Çünkü iltihabın spesifik olmayan bir belirticidir, bu nedenle iltihabın çeşitli kaynakları veya nedenleri arasında ayırım yapamaz. Hs-CRP seviyeleri otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar ve bazı kanser türleri tarafından da artırılabilir. Sonuç olarak, hs-CRP yorumlanırken hastanın klinik öyküsü ve ilgili herhangi bir inceleme dikkate alınmalıdır. Ek olarak, genetik farklılıklar, yaşam tarzı seçimleri ve ilaç kullanımı dahil olmak üzere çeşitli değişkenler hs-CRP değerlerini etkileyebilir (Mcdade *et al.* 2012).

2.6.6 hs-CRP'nin gelecek perspektifleri

Devam eden araştırmanın amacı, hs-CRP'nin kardiyovasküler risk değerlendirmesinin yanı sıra tıbbi ortamlarda nasıl kullanılabileceğini belirlemektir. Diyabet, romatoid artrit ve çeşitli maligniteler dahil olmak üzere bir dizi kronik durumda inflamatuvar yükün belirlenmesinde değerini saptamak için çalışmalar yürütülmektedir. Ek olarak, hs-

CRP'nin diğ er biyobelirteçler ve genetik profillerle kombinasyonu, risk sınıflandırmasını artırabilir ve hastalık yönetimi ve önlenmesi için daha hedeflenmiş yöntemler sağlayabilir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, Libya'nın Trablus şehrindeki Ulusal Diyabet ve Endokrinoloji Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmanın amacına uygun (diyabete bağlı komplikasyonları olan hastalar) katılımcılardan (kontrol ve hastalar) örnekler toplandı ve çalışmanın yaş aralığı 20 ile 60 yaş arasında belirlendi. Örnek toplanmadan önce katılımcılara araştırmanın detayları ve amacı açıklanmıştır. Çalışmanın kurulmasından önce, onay formu her iki tarafça doldurulmuş ve imzalanmıştır. Katılımcılar hakkında ad, yaş, cinsiyet, semptomlar, hastalık öyküsü, aile öyküsü ve diğer ilgili sağlık sorunları gibi ayrıntılı bilgiler toplandı. Kontrol denekleri, daha önce veya şu anda herhangi bir sağlık komplikasyonu olmayan sağlıklı bireyler olarak seçildi.

3.2 Çalışmanın Örneklemi ve Materyalleri

Bu çalışmada, diyabet taklit eden hastalardan (Grup A: 75 diyabet hastasından oluşmaktadır) ve (Grup B: kontrol grubu olarak 75 hastadan oluşmaktadır) oluşan 150 örnek alınmıştır. Her hasta için cinsiyet, yaş ve tıbbi geçmiş dikkatlice kaydedildi. Hastanın gece 10 saat boyunca normal diyetine devam ederken oruç tutması gerekiyordu. Ertesi sabah, hastanın D-dimer, pıhtılaşma faktörleri (PT, PTT) ve hs-CRP'sini ölçmek için aç karnına periferik venöz kan alındı. Uzman kan alma uzmanlarından 3 mL kan toplamak için iki tüp kullanıldı. Örnekler daha sonra çökelmeye bırakıldı ve Hettich EBA 200 santrifüjünde 10 dakika boyunca 2000 g'de santrifüjlendi. Yaşamsal belirtiler için düz bir tüp kullanıldı ve diğer tüp, pıhtılaşma faktörleri için kullanılan %3.2 sodyum sitrat içeriyordu ve 20 dakika boyunca 2000 g'de santrifüjlendi. Analiz için tüpten serum çekildi.

Biyokimyasal analizler için COBASINTEGRA 400 plus analizörü kullanıldı. Otomatik olarak çalıştırılan ve yazılım tarafından kontrol edilen, rastgele erişimli bir analiz sistemidir. Bu özellikler onu verimli laboratuvar işlemleri için ideal hale getiriyor. Ayrıca

günde çok sayıda test yapabilme kapasitesine sahiptir. Sistemin diğer özellikleri arasında modüler bir tasarım, serum/plazma/tam kan kullanımı, in vitro kantitatif test kullanılarak çok çeşitli analizlerin analiz edilebilmesi, fotometrik testler ve iyon seçici elektrot ölçümleri yer almaktadır (Gundersen Sağlık Sistemleri, 2019). ve pıhtılaşma faktörlerini ölçmek için Coatron M1 kullanıldı. Her grubun 75 kişiden oluşması planlanmıştı. Her grup için (kontrol + diyabet), COBAS INTEGRA 400 plus ile (hs-Crp, D-D) ve Coatron M1 ile pıhtılaşma faktörleri (PZ, KTZ).

Bu çalışmanın dışlama kriterleri şunlardı:

- Kötü huylu bir tümörle.
- Kapak hastalığı veya kardiyomiyopatisi olanlarda.
- Aktif romatizmal hastalık.

3.3 Kan Örneği Araçları

Bu, tam kan, idrar, kan bileşenleri, serum ve plazmanın örneklerinin ayrılması için kullanılır. Normalde tıbbi uygulamalarda, veteriner kliniklerinde ve küçük laboratuvarlarda bulunur Şekil 3.1. Kan alımı için kullanılan diğer araçlar şunlardır Şekil 3.2 ve Şekil 3.3:



Şekil 3.1 Hettich EBA 200 santrifüj



Şekil 3.2 Kırmızı tüp



Şekil 3.3 Sodyum sitrat tüpü



Şekil 3.4 COBAS INTEGRA 400 artı



Şekil 3.5 Coatron M1

3.4 İstatistiksel Teknikler

Hem diyabet hem de kontrol gruplarındaki nicel veriler için sonuçları göstermek amacıyla frekans, ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum gibi çeşitli istatistiksel teknikler kullanılmıştır. Ek olarak, cinsiyet, diyabet ve kontrol grupları arasında bazı giyim faktörleri arasında anlamlı farklılıklar hipotezini test etmek için örneklem testi, Kruskal-Wallis testi ve eşleştirilmiş örneklem testi kullanılmıştır.

3.5 Veri Analizi Yöntemi

Koroner kalp hastalığı (KKB) olan diyabet hastalarında KKB'yi değerlendirmek için giyim faktörlerinin ve biyobelirtecini değerlendirilmesi, IBM SPSS Statistics 25. sürümü kullanılarak başarıyla tamamlandı. Microsoft Word ve Excel de bu bulgulardaki başarıya katkıda bulundu.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

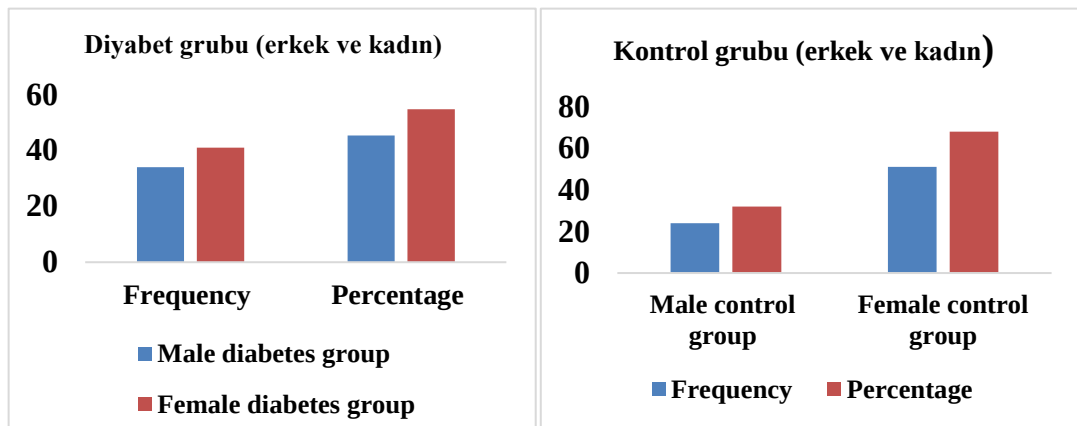
4.1 Bulgular

4.1.1 Merkezi eğilim ölçüleri

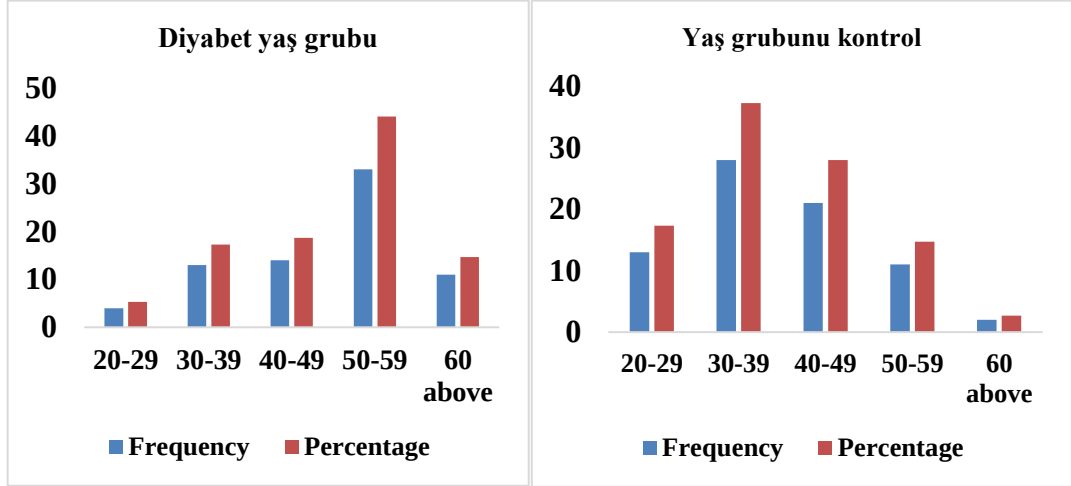
Bu bölümde, diyabet ve kontrol grubu verilerini ayrı ayrı sunmak için grafikler dahil olmak üzere frekans ve yüzdelere kullanılmıştır. Çizelge 4.1, diyabet grubundaki kadınların oranı (%54,7) erkeklerden (%45,3) daha yüksekken, kontrol grubunda kadınlar (%68,0) ve erkekler (%32,0) oluşturmuyordu (Şekil 4.1). Diyabet hastaları arasında 50-59 yaş grubu daha yüksek bir oranla (%44,0) temsil edilirken, kontrol hastalarında 30-39 yaş grubu daha yüksek bir oranla (%37,3) temsil edilmiştir (Şekil 4.2).

Çizelge 4.1 Nitel veriler için tanımlayıcı istatistikler (Diyabet ve Kontrol grubu)

Cinsiyet	Diyabet grubu		Kontrol grubu	
	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde
Erkek	34	45.3	24	32.0
Kadın	41	54.7	51	68.0
Toplam	75	100.0	75	100.0
Yaş grubu	Diyabet grubu		Kontrol grubu	
	Sıklık	Yüzde	Sıklık	Yüzde
20-29	4	5.3	13	17.3
30-39	13	17.3	28	37.3
40-49	14	18.7	21	28.0
50-59	33	44.0	11	14.7
60 above	11	14.7	2	2.7
Toplam	75	100.0	75	100.0



Şekil 4.1 Diyabet ve kontrol grubu için cinsiyet



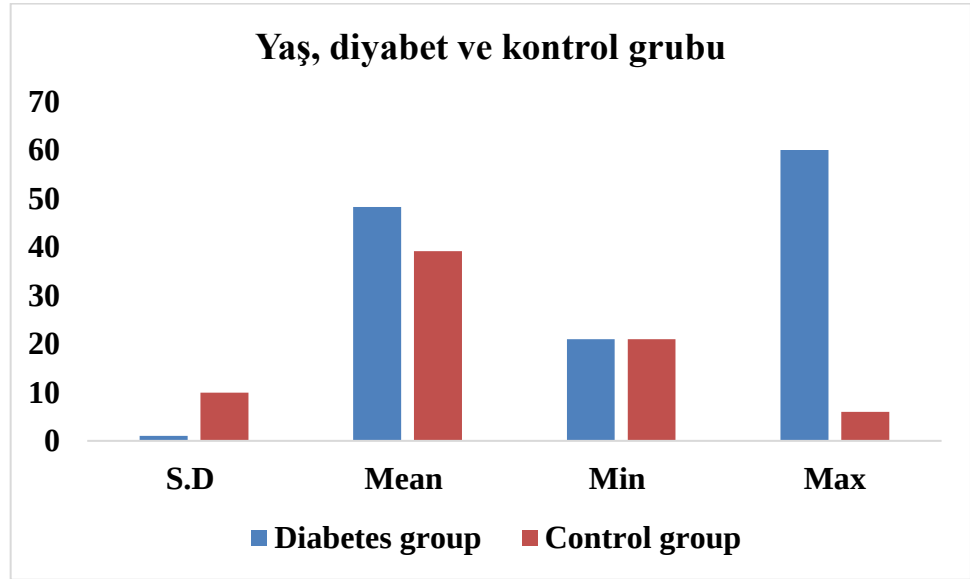
Şekil 4.2 Diyabet ve kontrol grubu için yaş kategorileri

4.1.1.1 Merkezi eğilim ölçüleri

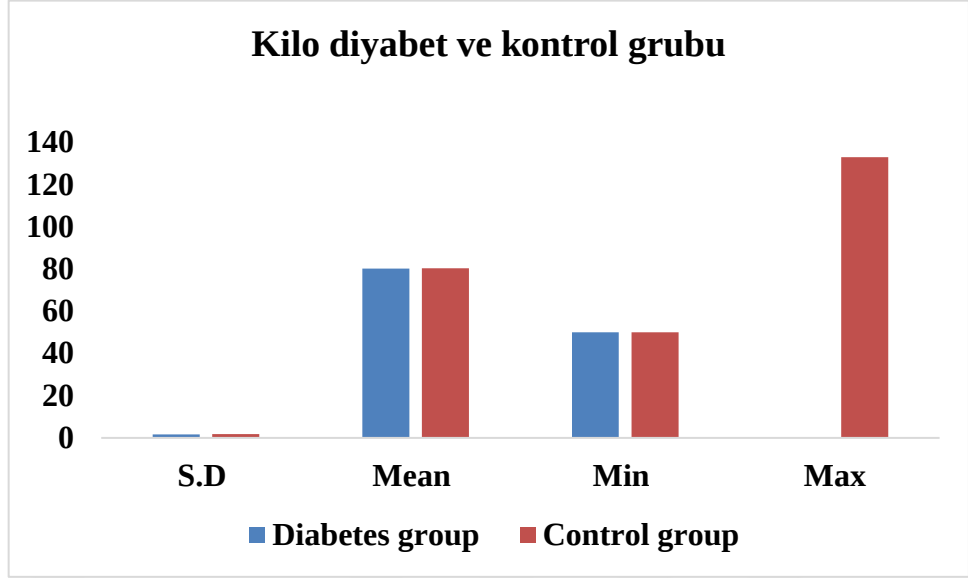
Çizelge 4.2'de analiz şu şekilde sunulmaktadır: Kontrol grubundaki yaş için standart sapma (SD) 9.95 iken, bu değer diyabet grubundaki yaş için SD'den 1.022 daha yüksekti. Diyabet grubundaki yaş ortalaması 48.266 iken, bu değer kontrol grubundaki yaş ortalamasından 39.106 daha yüksekti (Şekil 4.3). Daha sonra, kontrol grubundaki ağırlık için standart sapma (SD) ve ortalama sırasıyla 1.776 ve 80.453 olup, diyabet grubundakilerden (1.710 ve 80.226) daha yüksekti (Şekil 4.4). Diyabet grubunda D-dimer için standart sapma ve ortalama sırasıyla 0.469 ve 0.468 idi, bu da kontrol grubundaki değerlerden (sırasıyla 0.334 ve 0.408) daha yüksekti (Şekil 4.5). Kontrol grubundaki PTT'nin SD'si, diyabet grubundaki PTT'nin SD'sinden 4.336 daha yüksekti (3.954); ancak, diyabet grubundaki PTT'nin ortalaması, kontrol grubundaki KTZ'nin ortalamasından 37.648 daha yüksekti (35.388). (Şekil 4.6). Diyabet grubundaki PZ için SD ve ortalama, kontrol grubundaki PT'den sırasıyla 1.553 ve 12.473 daha yüksekti, 0.809 ve 12.404 (Şekil 4.7). Diyabet grubunda INR için standart sapma, kontrol grubunda INR için standart sapmadan 0.143 daha yüksekti (0.095), kontrol grubunda INR için ortalama ise diyabet grubunda INR için ortalamadan 1.025 daha yüksekti (0.918) (Şekil 4.8). CRP-HS, diyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bir SD ve ortalama değeri kaydetti: 6.933 ve 3.427 (Şekil 4.9).

Çizelge 4.2 Tanımlayıcı istatistikler (yaş, kilo, D-dimer, KTZ, PZ, INR ve crp-hs)

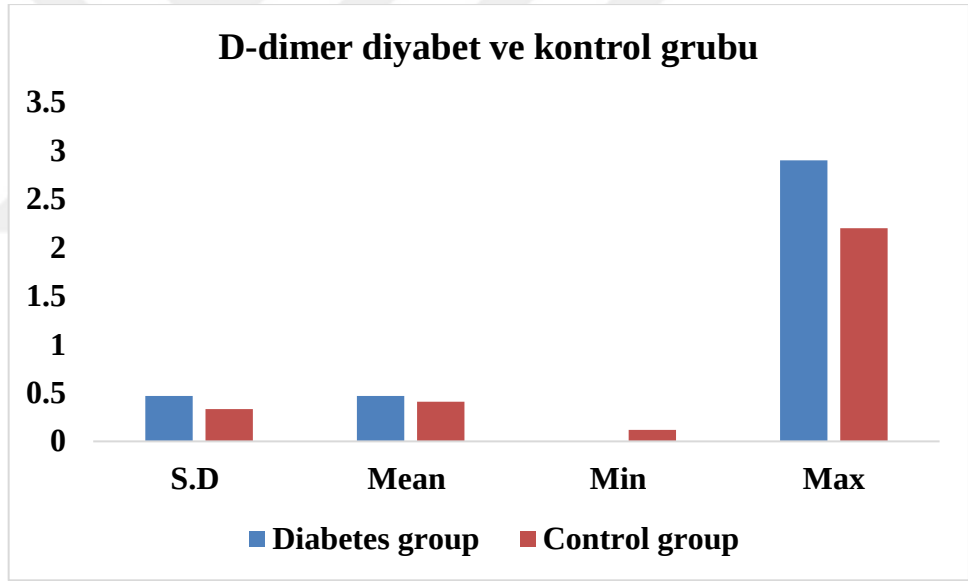
İstatistiksel ölçüler	Yaş diyabet grubu	Yaş kontrol grubu
S.D ± Ortalama	1.022 ± 48.266	9.954 ± 39.106
Min ve Maks	21.00 and 60.00	21.00 and 60.00
Sıklık	75	75
	Kilo diyabet grubu	Kilo kontrol grubu
S.D ± Ortalama	1.710 ± 80.226	1.776 ± 80.453
Min ve Maks	50.00 and 139.00	50 and 133.00
Sıklık	75	75
	D-dimer diyabet grubu	D-dimer kontrol grubu
S.D ± Ortalama	0.469 ± 0.468	0.334 ± 0.408
Min ve Maks	0.00 and 2.90	0.12 and 2.20
Sıklık	75	75
	KTZ diyabet grubu	KTZ kontrol grubu
S.D ± Ortalama	3.954 ± 37.648	4.336 ± 35.388
Min ve Maks	28.70 and 46.00	21.90 and 46.60
Sıklık	75	75
	PZ diyabet grubu	PT kontrol grubu
S.D ± Ortalama	1.553 ± 12.473	0.809 ± 12.404
Min ve Maks	10.00 and 18.60	10.10 and 15.20
Sıklık	75	75
	INR diyabet grubu	INR kontrol grubu
S.D ± Ortalama	0.143 ± 0.918	0.095 ± 1.025
Min ve Maks	0.70 and 1.60	0.70 and 1.30
Sıklık	75	75
	Crp-hs diyabet grubu	Crp-hs kontrol grubu
S.D ± Ortalama	6.933 ± 5.077	3.427 ± 2.795
Min ve Maks	0.28 and 44.63	0.11 and 20.32
Sıklık	75	75



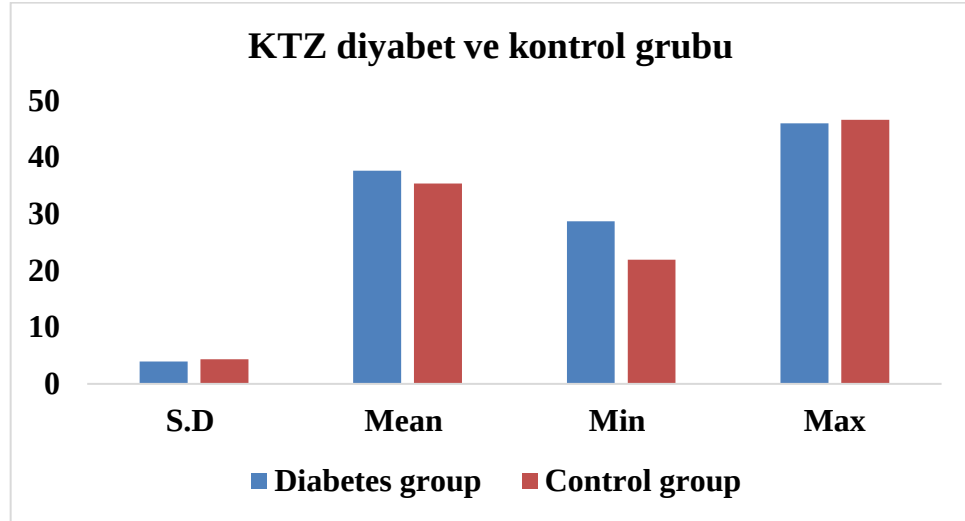
Şekil 4.3 Yaşlar (diyabet ve kontrol grubu)



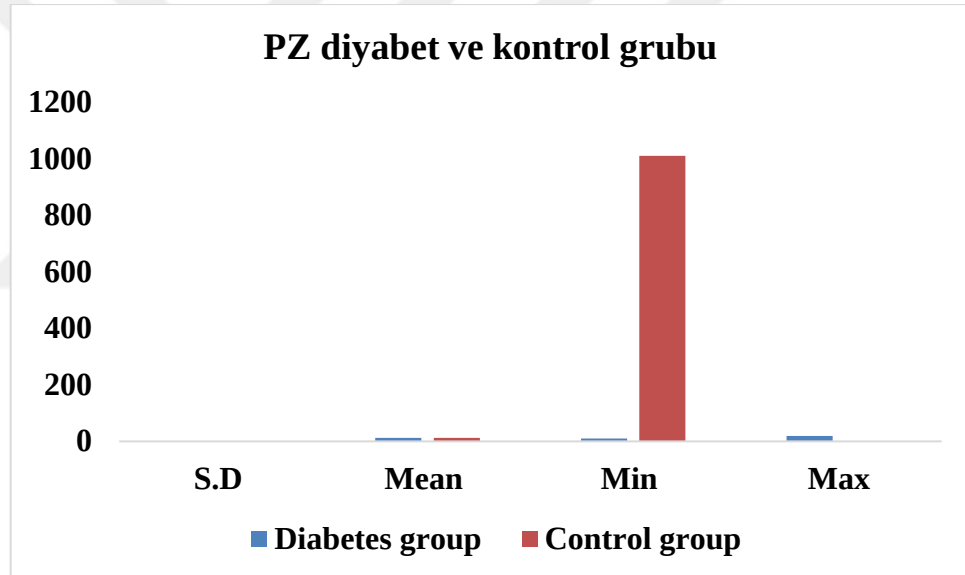
Şekil 4.4 Kilo (diyabet ve kontrol grubu)



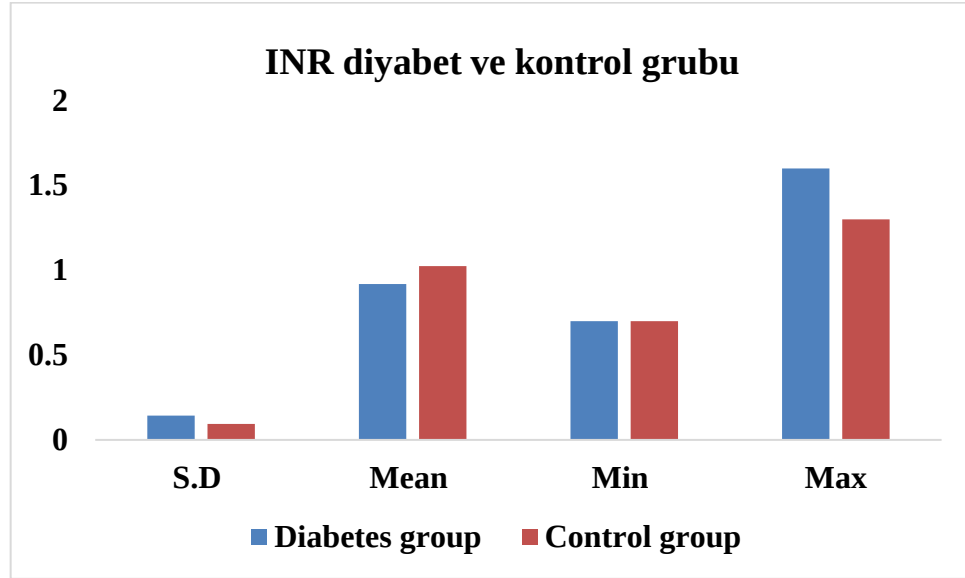
Şekil 4.5 D-dimer pıhtılaşma faktörü



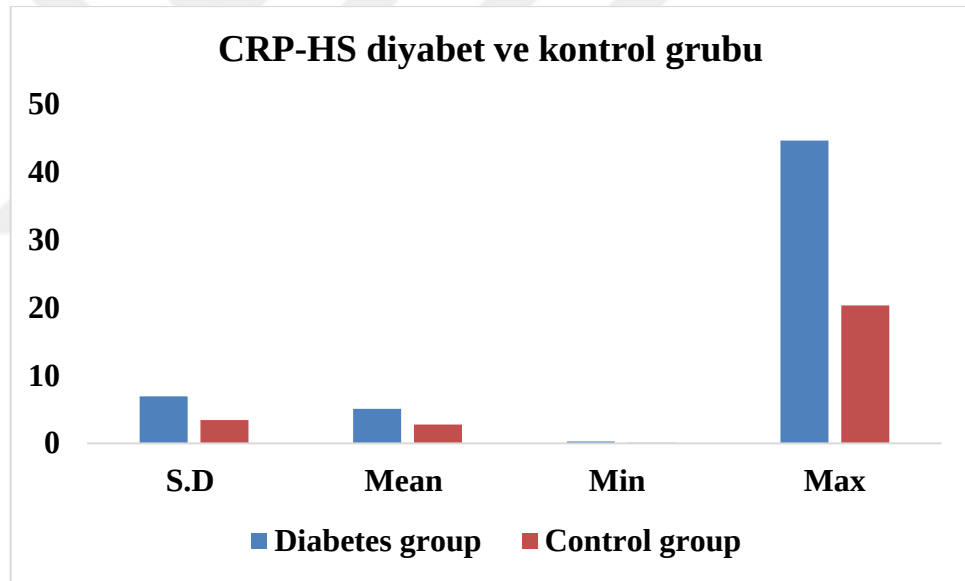
Şekil 4.6 KTZ pıhtılaşma faktörü



Şekil 4.7 PZ pıhtılaşma faktörü



Şekil 4.8 INR pıhtılaşma faktörü



Şekil 4.9 CRP-HS enfeksiyon faktörleri

4.2 Diyabet Grubu Hipotezi Sonuçları

Çizelge 4.3 gösterildiği gibi, diyabet grubundaki tüm değişkenler normallik testinden geçirildi. Cinsiyetler arasında sadece PT normallik parametrik testini karşıladı. Örnek t-testinin parametrik testini desteklemesine rağmen, p değeri önemsizdi (0.858), bu da diyabetli gruptaki erkeklerin PZ'sinin diyabetli gruptaki kadınların PT'sine eşit olduğunu

gösteriyordu. Ancak, kalan değişkenler Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi ve yaş, kilo, D-dimer, KTZ, PZ, INR ve CRP-hs'de P değeri önemsizdi. Diyabetli grupta erkeklerin yaşının diyabetli grupta kadınların yaşına eşit olduğunu (0.777), diyabetli grupta erkeklerin ağırlığının diyabetli grupta kadınların ağırlığına eşit olduğunu (0.753), diyabetli grupta erkeklerin D-dimer düzeyinin diyabetli grupta kadınların D-dimer düzeyine eşit olduğunu (0.091), diyabetli grupta erkeklerin PTT düzeyinin diyabetli grupta kadınların PTT düzeyine eşit olduğunu (0.247), diyabetli grupta erkeklerin INR düzeyinin diyabetli grupta kadınların INR düzeyine eşit olduğunu (0.488) ve diyabetli grupta erkeklerin CRP-hs düzeyinin diyabetli grupta kadınların CRP-hs düzeyine eşit olduğunu (0.466) gösterir.



Çizelge 4.3 Diyabet grubu için tanımlayıcı ve hipotez sonuçları

		N	Mean	Median	SD	Min	Max	IQ	P
Yaş	Erkek	34	47.8824	50.0000	10.23886	21.00	60.00	17.75	0.777
	Kadın	41	48.5854	53.0000	10.32951	25.00	60.00	13.00	
Kilo	Erkek	34	80.2353	75.0000	17.52584	50.00	130.00	20.50	0.753
	Kadın	41	80.2195	73.0000	16.96984	60.00	139.00	20.50	
D-dimer	Erkek	34	0.4835	0.2900	0.48242	0.12	2.50	0.27	0.091
	Kadın	41	0.4556	0.3100	0.46391	0.00	2.90	0.31	
KTZ	Erkek	34	38.1559	40.0000	3.98491	28.70	45.00	5.00	0.247
	Kadın	41	37.2268	36.0000	3.92760	30.00	46.00	5.00	
PZ	Erkek	34	12.5088	12.2000	1.45130	10.00	15.10	2.48	0.858
	Kadın	41	12.4439	12.1000	1.65152	10.20	18.60	2.15	
INR	Erkek	34	0.9358	0.9000	0.16115	0.70	1.60	0.20	0.488
	Kadın	41	0.9037	0.9000	0.12668	0.70	1.30	0.20	
crp-hs	Erkek	34	5.1562	2.3300	8.16602	0.28	044.63	4.22	0.466
	Kadın	41	5.0117	2.6800	5.82376	0.46	30.78	4.33	

4.3 Kontrol Grubu Hipotezi

Çizelge 4.4'teki kontrol grubu, cinsiyetler arasında yaşların normallik koşulu testini karşıladığını gösterdi ve bu da parametrik örnek t-testinin uygulanmasına izin verdi. Ve varyans eşitliği için Levene testinin P değeri (0.206) önemsizdi, bu da kontrol grubundaki erkeklerin yaşının kontrol grubundaki kadınların yaşına eşit olduğunu gösteriyordu. Ancak, kalan değişkenler için daha ileri alternatif, Mann-Whitney U Testi ile desteklendi ve P değeri, ağırlık ve D-dimer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi. Erkek ağırlığı kadın ağırlığına eşit değildir ($P = 0.001$) ve erkek D-dimeri kadın D-dimerine eşit değildir ($P = 0.002$). Kalan değişkenler önemsizdi, bu da kontrol grubundaki erkek PTT'nin kontrol grubundaki kadın KTZ'ye eşit olduğunu ($P = 0.074$), kontrol grubundaki erkek PT'nin kontrol grubundaki kadın PZ'ye eşit olduğunu ($P = 0.225$), kontrol grubundaki erkek INR'nin kontrol grubundaki kadın INR'ye eşit olduğunu ($P = 0.207$) ve kontrol grubundaki erkek crp-hs'nin kontrol grubundaki kadın crp-hs'ye eşit olduğunu ($P = 0.178$) göstermektedir.

Çizelge 4.4 Kontrol grubu için tanımlayıcı ve hipotez sonuçları

		N	Mean	Median	SD	Min	Max	IQ	p-value
Yaş	Erkek	24	37.1667	35.0000	8.11690	22.0	55.00	10.25	0.206
	Kadın	51	40.0196	40.0000	10.6630	21.00	60.00	18.00	
Kilo	Erkek	24	88.3750	87.5000	1.4095	69.00	110.00	27.25	0.001
	Kadın	51	76.7255	72.0000	1.8208	50.00	133.00	20.00	
D-dimer	Erkek	24	0.2800	0.2150	0.20216	0.12	1.04	0.16	0.002
	Kadın	51	0.4696	0.3700	0.36756	0.12	2.20	0.37	
KTZ	Erkek	24	36.8208	35.9500	4.64505	30.00	46.00	5.00	0.074
	Kadın	51	34.7137	35.0000	4.05699	21.90	46.10	4.00	
PZ	Erkek	24	12.5083	12.5500	0.59631	11.40	13.90	0.72	0.255
	Kadın	51	12.3549	12.3000	0.89383	10.10	15.20	0.70	
INR	Erkek	24	1.0500	1.0000	0.7802	0.90	1.30	0.10	0.207
	Kadın	51	1.0137	1.0000	0.10202	0.70	1.20	0.10	
crp-hs	Erkek	24	1.8754	1.4300	2.12439	0.11	8.46	1.85	0.178
	Kadın	51	3.2282	1.6400	3.83581	0.11	20.21	3.98	

4.4 Diyabet ve Kontrol Grupları için Eşleştirilmiş Örnek Testi

Bu bölümde, sadece diyabet ve kontrol hastaları için nicel değişkenler kullanılmıştır. İlk analiz, diyabet hastaları ile kontrol hastaları arasındaki anlamlılığı ve ortalama farkı test etmek için eşleştirilmiş örneklem testi önerdi. Standart olarak, veri değişkenlerinin normal dağılım gösterip göstermediğini kontrol etmek için bir normallik testi uygulandı. Bu değişkenlerin eşleştirilmesinin nedeni, ölçümden sonra diyabetli ve kontrol hastaları arasında hangi değişkenin farklılık gösterdiğini bulmaktır. Çizelge 4.5, diyabetli yaşlı hastaların kontrol hastalarına kıyasla ortalama olarak, diyabetli hastalarda ortalama yaşın (48.2267) ve kontrol hastalarında ortalama yaşın (39.1067) olmasından sonra, $P = 0.000$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Ortalama olarak, ağırlık, $P = 0.954$ 'te diyabet hastalarındaki ağırlık ile kontrol hastalarındaki ağırlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi ve kontrol hastalarında ortalama ağırlık (80.4533) skoru, diyabet hastalarındaki ortalama ağırlık (80.2267) skorundan daha yüksek çıktı. Ancak D-dimer $P = 0.224$ 'te önemsizdi, bu da ortalama olarak diyabet hastalarının kontrol hastalarındaki D-dimer'den (0.4089) daha yüksek bir ortalama (0.4683) puanı verdiğini gösteriyordu. KTZ ölçümü $P = 0.001$ 'de istatistiksel olarak anlamlıydı ve diyabet hastalarında kontrol hastalarına göre (35.3880) anlamlı derecede daha yüksek bir ortalama (37.6480) puan farkı ortaya koydu. Diyabetli hastalarda PZ ortalaması (12.4733) skoru, kontrol hastalarındaki PT ortalaması (12.4040) skorundan yüksektir, bu da diyabetli hastalar ile kontrol hastaları arasında $P = 0.737$ 'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. P değeri 0.000'e göre, kontrol hastalarında INR ölçümü (1.0253) ile diyabet hastalarında INR ölçümü (0.9181) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama fark vardı. Son olarak, crp-hs $P = 0.004$ 'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ve diyabet hastalarında (5.0772) ve kontrol hastalarında (2.795) crp-hs zaman ölçümünden sonra önemli bir iyileşme olduğunu ortaya koydu.

Çizelge 4.5 Eşleştirilmiş örneklem testi için tanımlayıcı istatistikler ve hipotezler

	N	Mean	Median	SD	Min	Max	IQ	p-value
Yaş DG	75	48.2667	51.0000	10.2249	21.00	60.00	15.00	0.000
Yaş KG	75	39.1067	38.0000	9.95473	21.00	60.00	15.00	
Kilo DB	75	80.2267	75.0000	17.10664	50.00	139.00	21.00	0.954
Kilo KG	75	80.4533	76.0000	17.76825	50.00	133.00	21.00	
D-dimer DG	75	0.4683	0.30000	0.46937	0.00	2.90	0.29	0.224
D-dimer KG	75	0.4089	0.29000	0.33456	0.12	2.20	0.29	
KTZ DG	75	37.6480	36.5000	3.95431	28.70	46.00	5.00	0.001
KTZ KG	75	35.3880	35.0000	4.33664	21.90	46.60	5.80	
PZ DB	75	12.4733	12.1000	1.55393	10.00	18.60	2.00	0.737
PZ KG	75	12.4040	12.4000	0.80964	10.10	15.20	0.80	
INR DG	75	0.9181	0.9000	0.14322	0.70	1.60	0.20	0.000
INR KG	75	1.0253	1.0000	0.9599	0.70	1.30	0.10	
crp-hs DG	75	5.0772	2.3500	6.93367	0.28	44.63	4.38	0.004
crp-hs KG	75	2.7953	1.4600	3.42751	0.11	20.32	3.05	

*DG= Diyabet grubu *KG=Kontrol grubu

4.5 Tartışma

Libya nüfusunda diyabet görülme sıklığındaki artış, Atair ve ark. (2022) çalışması dahil olmak üzere çeşitli çalışmalarda öngörülmüştür. Maenpaa ve ark. tarafından yayınlanan çok modlu bir görüntüleme çalışması, T2DM'de CAD ile ilişkili morbiditelerde diyabetik olmayanlara kıyasla artış olduğunu da ortaya koymaktadır (Mäenpää ve ark. 2023). Bu çalışmada, Çizelge 4.1 gösterildiği gibi, hem kontrol (41, %54,3) hem de diyabetli (51, %68,0) hastalarda kadın cinsiyeti yüksek bir yüzde ve sıklıkla temsil edilmektedir. Bu, Libya'daki Al-Bayda nüfusunda kadınların yüzdesinin erkeklere göre nispeten daha yüksek olduğu (Atair ve ark. 2022, Mäenpää ve ark. 2023) çalışmalarına paraleldir. Yaşlanma, tüm canlılarda meydana gelen sürekli değişiklikler arasındadır. Bu değişiklikler doğrudan vücudun fizyolojik gerilemesini veya bozulmasını etkiler. Diyabetes mellitus'un biyolojik yaşın artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bahour ve ark. 2022). 50-59 yaş grubu daha fazla etkilenirken, en yüksek diyabet hasta sayısı 33 (44.0) idi; 30-39 yaş grubu daha fazla etkilenirken, en yüksek kontrol altında hasta sayısı 28 (37.3) idi (Bkz. Çizelge 4.1).

Çizelge 4.3, PZ örnek t-testini yürütmek için parametrik testi yerine getirmesine rağmen, p değeri $P > 0.05$ 'te önemsizdi. Benzer şekilde, Mann-Whitney Test sonuçları kullanılarak yürütülen tüm diyabet giyim faktörlerinde, hiçbir faktör istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermedi, bu da giyim faktörlerinin diyabetli hastaların teşhisine katkıda bulunmadığını gösterdi. Buna karşılık, Tablo 6'da kontrol grubu, bazı giyim faktörlerinin kontrol altındaki hastaların teşhisine katkıda bulunduğunu kanıtladı. Kontrol altında olan hastaları gösteren, $P = 0.001$ 'de ağırlık ve $P = 0.002$ 'de D-dimer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

Ancak, Mann-Whitney U Testi ve normallik testinden geçen P değeri (yaş, kilo, D-dimer, KTZ, PZ, INR ve Crp-hs) aşağıdaki gibidir. Erkek diyabet hastalarının yaşı, kadın diyabet hastalarının yaşına benzer (0.777); diyabetli erkek hastaların kilosu, diyabetli kadın hastaların kilosuna benzer (0.753); diyabetli erkek hastaların D-dimer değeri, diyabetli kadın hastaların D-dimer değerine benzer (0.091); diyabetli erkek hastaların KTZ değeri, diyabetli kadın hastaların KTZ değerine benzer (0.247); diyabetli erkek hastaların INR

değeri, diyabetli kadın hastaların INR değerine benzer (0.488); ve diyabetli erkek hastaların CRP-hs değeri, diyabetli kadın hastaların CRP-hs değerine benzer (0.466).

Çizelge 4.5 Eşleştirilmiş Örnek Testi, yaş (0.00), KTZ (0.001), INR (0.000) ve crp-hs (0.004) değerlerindeki P değerleri dikkate alındığında, diyabet hastaları ile kontrol hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Bu ölçümlerden sonra, ortalama olarak diyabet hastalarında ve kontrol hastalarında önemli ölçüde daha yüksek iyileşme görüldü; diyabet hastalarında yaş (48.22670, kontrol hastalarında yaşlılara göre (2.795) daha yüksek ortalama puan gösterdi), diyabet hastalarında KTZ (37.6480), kontrol hastalarında KTZ'ye göre (35.3880) daha yüksek ortalama puan gösterdi ve ayrıca diyabet hastalarında INR (1.0253), kontrol hastalarında INR'ye göre (0.9181) daha yüksek ortalama puan gösterdi. ve diyabet hastalarının CRP-hs değerleri (5.0772) kontrol hastalarından (2.7953) daha yüksekti. Birçok çalışmada Hs-CRP seviyesindeki düşüş, çalışma bileşiğinin KHD üzerinde iyileştirici bir etkisini göstermektedir (Emami ve Salim 2024). Birçok çalışma T2DM ile KHD arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur ve T2DM hastaları KHD açısından yüksek risk altındadır (Bahour ve ark. 2022). Bu, KHD ve T2DM ile bağlantılı birçok metabolik yolda meydana gelen bir bozulmadan kaynaklanmaktadır. Hs-CRP, KHD'nin bir biyobelirteci olup, KHD'nin korunmasına yönelik bir tedavi yaklaşımını hedeflemektedir. Bu çalışma, Hs-CRP'nin kontrol ve hastalık grupları arasında önemli bir fark gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, yüksek hs-CRP seviyeleri, Libya nüfusunda diyabetli hastalarda KHD'yi teşhis etmek için erken bir araç olarak hizmet edebilir.

Sonuç olarak, aynı Çizelge 4.5, kilo, D-dimer ve PZ, diyabet hastaları ile kontrol hastaları arasında istatistiksel olarak önemsiz bir fark gösterdi. Ortalama olarak, önemli ortalama iyileşmeleri şu şekildeydi. Diyabet hastalarındaki kilo (80.45330) kontrol hastalarındaki kilodan (80.2267) daha fazla iyileşti. Kilo alımı veya kaybı, diyabet ve KHD gibi birçok metabolik hastalıkta risk faktörü olmuştur. Kilo alımının, adiponektin gibi inflamatuvar biyobelirteçleri ve insülin seviyelerinde dengesizliği bozduğu bildirilmiştir (Ibitoye ve ark. 2017).

Diyabet hastalarının D-dimer değerlerinde kontrol hastalarının D-dimer değerlerine kıyasla (0.4089) önemli bir ortalama iyileşme (0.4683) gözlemlendi. Tip 2 diyabet hastalarında yüksek plazma D-dimer seviyeleri, kardiyovasküler hastalık olayları riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Cheng ve ark. 2022). Yüksek d-dimer seviyeleri, diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların biyobelirteçleri olarak kullanılır. Son olarak, kontrol hastalarında ortalama PZ değeri (12.4733), kontrol hastalarında ortalama PZ değerine (12.4040) kıyasla daha yüksekti. Diyabet hastalarında INR seviyeleri üzerine yapılan çalışmalar hala tartışmalıdır, çünkü bazı çalışmalar artış bildirirken, diğerleri düşüş bildirmiştir. INR seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı olduğu bulunmuştur. Bulgu, diyabetli hastaların INR seviyesinde düşüş gösterdiği (Ephraim ve ark. 2017) çalışmasıyla uyumludur. Ancak, Zhang ve ark. (2013) gibi çalışmalar.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Libya'daki diyabetli bireylerde koroner kalp hastalığını (KKH) teşhis etmek için pıhtılaşma faktörleri ve yüksek duyarlıklı C-reaktif proteinin (hs-CRP) erken teşhis teknikleri olarak kullanılması umut verici sonuçlar vermektedir. Bu çalışma, yüksek hs-CRP seviyelerinin tip 2 diyabetli kişilerde koroner kalp hastalığı riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler olayların bağımsız bir öngörücüsü olarak hareket ettiğini göstermiştir. Uygulamasının optimize edilmesi için ek araştırmalar ve klinik doğrulama yapılması, mevcut teşhis araçlarını tamamlamasını ve bölgede gelişmiş kardiyovasküler sağlık sonuçlarına katkıda bulunmasını sağlamak için zorunludur.



KAYNAKLAR

- Adam, C. A., Şalaru, D. L., Prisacariu, C., Marcu, D. T. M., Sascău, R. A. and Stătescu, C. 2022. Novel biomarkers of atherosclerotic vascular disease—Latest insights in the research field. *International journal of molecular sciences*, 23(9): 4998.
- Adam, S. S., Key, N. S. and Greenberg, C. S. 2009. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(13): 2878-2887.
- Al-Jawaldeh, A. and Abbass, M. M. 2022. Unhealthy dietary habits and obesity: the major risk factors beyond non-communicable diseases in the eastern Mediterranean region. *Frontiers in nutrition*, 9, 817808.
- Almahmeed, W., Arnaout, M. S., Chettaoui, R., Ibrahim, M., Kurdi, M. I., Taher, M. A. and Mancina, G. 2012. Coronary artery disease in Africa and the Middle East. *Therapeutics and clinical risk management*, 65-72.
- Asaf, T., Reuveni, H., Yermiahu, T., Leiberman, A., Gurman, G., Porat, A. and Kapelushnik, J. 2001. The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 61(3): 217-222.
- Atair, A., Mohamed, M., Magid, N. and Aeteer, M. 2022. The prevalence of prediabetes phase and associated risk factors in a sample of the non-diabetic population in Al-Bayda City, Libya: a cross-sectional study. *AlQalam Journal of Medical and Applied Sciences*, 338-345.
- Bahour, N., Cortez, B., Pan, H., Shah, H., Doria, A. and Aguayo-Mazzucato, C. 2022. Diabetes mellitus correlates with increased biological age as indicated by clinical biomarkers. *Geroscience*, 44(1): 415-427.
- Cheng, L., Fu, Q., Zhou, L., Fan, Y., Liu, F., Fan, Y. and Wu, X. 2022. D-dimer as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1): 82.
- Chenillot, O., Henny, J., Steinmetz, J., Herbeth, B., Wagner, C. and Siest, G. 2000. High sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits.

- Chung, S. T., Chacko, S. K., Snehag, A. L. and Haymond, M. W. 2015. Measurements of gluconeogenesis and glycogenolysis: a methodological review. *Diabetes*, 64(12): 3996-4010.
- DeFronzo, R. A. 2015. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *International textbook of diabetes mellitus*, 371-400.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J. and Weiss, R. 2015. Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1): 1-22.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M. and Schootman, M. 2008. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*, 88(11): 1254-1264.
- Dugani, S. B., Murad, W., Damilig, K., Atos, J., Mohamed, E., Callachan, E. and Alsheikh-Ali, A. A. 2020. Premature myocardial infarction in the Middle East and North Africa: rationale for the Gulf PREVENT study. *Angiology*, 71(1): 17-26.
- Elf, J. L., Strandberg, K. and Svensson, P. J. 2010. The diagnostic performance of APC–PCI complex determination compared to D-dimer in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 29(4): 465-470.
- Emami, M. R. and Salim, S. J. 2024. The effects of omega-3 fatty acid supplementation on serum myostatin, body composition, blood glucose, lipid profile and hs-CRP level in overweight men with coronary heart disease: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Human Nutrition and Metabolism*, 36, 200248.
- Embolism, P. 2013. *Annals of Internal Medicine Article for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. no. pp. 589–607.
- Ephraim, R. K., Awuku, Y. A., Adu, P., Ampomah, L. T., Adoba, P., Panford, S. and Agbodzakey, H. 2017. High risk of coagulopathy among Type-2 Diabetes Mellitus clients at a municipal hospital in Ghana. *Ghana medical journal*, 51(3): 101-107.
- Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D. and American Diabetes Association. 2004. Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*, 27(suppl_1): s84-s87.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B. and Martín, C. 2020. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17): 6275.

- Gao, X. and Yan, B. 2023. The mechanism and diagnostic Value of Tbx20 in cardiovascular diseases. *Gene Reports*, 30, 101723.
- Goldstein, B. J. 2002. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 90(5): 3-10.
- Goodacre, S. 8., Sampson, F. C., Sutton, A. J., Mason, S. and Morris, F. 2005. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. *Qjm*, 98(7): 513-527.
- Goodarzi, M. O. and Rotter, J. I. 2020. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease. *Circulation research*, 126(11): 1526-1548.
- Gu, J. M., Ramsey, P., Evans, V., Tang, L., Apeler, H., Leong, L. and Myles, T. 2014. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEG ylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*, 20(4): 593-600.
- Guo, L., Lv, H., Wang, J., Zhang, B., Zhu, Y., Zhang, X. and Xia, Y. 2023. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in three-vessel disease patients with and without type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1): 91.
- Hoekstra, L. T., de Graaf, W., Nibourg, G. A., Heger, M., Bennink, R. J., Stieger, B. and van Gulik, T. M. 2013. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Annals of surgery*, 257(1): 27-36.
- Ibitoye, O. B., Ghali, U. M., Adekunle, J. B., Uwazie, J. N. and Ajiboye, T. O. 2017. Antidyslipidemic, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Activities of Aqueous Leaf Extract of *Dioscoreophyllum cumminsii* (Stapf) Diels in High-Fat Diet-Fed Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017(1): 8128125.
- Jain, M., Singh, C. and Agarwal, P. 2018. Association of food patterns, central obesity measures and metabolic risk factors for coronary heart disease in adult men. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 9(9): 71-76.
- Jennings, I., Woods, T. A., Kitchen, D. P., Kitchen, S. and Walker, I. D. 2007. Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration. *Thrombosis and haemostasis*, 98(11): 1127-1135.
- Kamal, A. H., Tefferi, A. and Pruthi, R. K. 2007. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. In *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 82(7): 864-873.

- Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J. and Lernmark, Å. 2017. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1): 1-17.
- Krantz, D. S. and McCeney, M. K. 2002. Effects of psychological and social factors on organic disease: a critical assessment of research on coronary heart disease. *Annual review of psychology*, 53(1): 341-369.
- Levy, J. H., Szlam, F., Wolberg, A. S. and Winkler, A. 2014. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34(3): 453-477.
- Libby, P. and Theroux, P. 2005. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111(25): 3481-3488.
- Lippi, G. and Favaloro, E. J. 2008. Activated partial thromboplastin time: new tricks for an old dogma. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*. © Thieme Medical Publishers, 34(07): 604-611.
- Long, A. N. and Dagogo-Jack, S. 2011. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *The journal of clinical hypertension*, 13(4): 244-251.
- Mäenpää, M., Kujala, I., Harjulahti, E., Stenström, I., Nammass, W., Knuuti, J. and Maaniitty, T. 2023. The impact of diabetes on the relationship of coronary artery disease and outcome: a study using multimodality imaging. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1): 129.
- Mcdade, T. W., Tallman, P. S., Madimenos, F. C., Liebert, M. A., Cepon, T. J., Sugiyama, L. S. and Snodgrass, J. J. 2012. Analysis of variability of high sensitivity C-reactive protein in lowland Ecuador reveals no evidence of chronic low-grade inflammation. *American Journal of Human Biology*, 24(5): 675-681.
- McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R. and Damm, P. 2019. Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 5(1): 47.
- Navarro-Gonzalez, J. F. and Mora-Fernandez, C. 2008. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(3): 433-442.

- Ockene, I. S., Matthews, C. E., Rifai, N., Ridker, P. M., Reed, G. and Stanek, E. 2001. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clinical chemistry*, 47(3): 444-450.
- Park, M. S., Martini, W. Z., Dubick, M. A., Salinas, J., Butenas, S., Kheirabadi, B. S. and Holcomb, J. B. 2009. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 67(2): 266-276.
- Pepine, C. J., Handberg, E. M., Cooper-DeHoff, R. M., Marks, R. G., Kowey, P., Messerli, F. H. and INVEST Investigators. 2003. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama*, 290(21): 2805-2816.
- Pepys, M. B. and Hirschfield, G. M. 2003. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12): 1805-1812.
- Pfisterer, M., Buser, P., Osswald, S., Allemann, U., Amann, W., Angehrn, W. and Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients (TIME) Investigators. 2003. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *Jama*, 289(9): 1117-1123.
- Ramachandran, A., Ma, R. C. W. and Snehalatha, C. 2010. Diabetes in asia. *The Lancet*, 375(9712): 408-418.
- Rao, L. V., Okorodudu, A. O., Petersen, J. R. and Elghetany, M. T. 2000. Stability of prothrombin time and activated partial thromboplastin time tests under different storage conditions. *Clinica chimica acta*, 300(1-2): 13-21.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E. and Cook, N. R. 2002. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England journal of medicine*, 347(20): 1557-1565.
- Riordan, B. 2003. The mathematics of O'Brien's principle: an invitation to quantification. *Intelligence and National Security*, 18(3): 168-173.
- Rizzo, F., Papasouliotis, K., Crawford, E., Dodkin, S. and Cue, S. 2008. Measurement of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) on canine

- citrated plasma samples following different storage conditions. *Research in veterinary science*, 85(1): 166-170.
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M. and GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. 2020. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American college of cardiology*, 76(25): 2982-3021.
- Singleton, J. R., Smith, A. G., Russell, J. W. and Feldman, E. L. 2003. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 52(12): 2867-2873.
- Souto, J. C., Almasy, L., Muniz-Diaz, E., Soria, J. M., Borrell, M., Bayén, L. and Fontcuberta, J. 2000. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(8): 2024-2028.
- Takemura, M., Matsumoto, H., Niimi, A., Ueda, T., Matsuoka, H., Yamaguchi, M. and Mishima, M. 2006. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *European Respiratory Journal*, 27(5): 908-912.
- Tayefi, M., Tajfard, M., Saffar, S., Hanachi, P., Amirabadizadeh, A. R., Esmaeily, H. and Ghayour-Mobarhan, M. 2017. hs-CRP is strongly associated with coronary heart disease (CHD): A data mining approach using decision tree algorithm. *Computer methods and programs in biomedicine*, 141, 105-109.
- Tripathi, M. M., Egawa, S., Wirth, A. G., Tshikudi, D. M., Van Cott, E. M. and Nadkarni, S. K. 2017. Clinical evaluation of whole blood prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR) using a Laser Speckle Rheology sensor. *Scientific reports*, 7(1): 9169.
- Tripodi, A., Caldwell, S. H., Hoffman, M., Trotter, J. F. and Sanyal, A. J. 2007. The prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Alimentary pharmacology and therapeutics*, 26(2): 141-148.
- Tweet, M. S., Hayes, S. N., Pitta, S. R., Simari, R. D., Lerman, A., Lennon, R. J. and Gulati, R. 2012. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*, 126(5): 579-588.

- Von Känel, R., Dimsdale, J. E., Adler, K. A., Patterson, T. L., Mills, P. J. and Grant, I. 2005. Exaggerated plasma fibrin formation (D-dimer) in elderly Alzheimer caregivers as compared to noncaregiving controls. *Gerontology*, 51(1): 7-13.
- Wang, Z., Zhao, H. and Zhou, Q. 2022. [Retracted] Analysis of Risk Factors of Coronary Heart Disease and Its Correlation with Inflammatory Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2022(1): 6818888.
- Wenger, N. K. 2003. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. *Progress in cardiovascular diseases*, 46(3): 199-229.
- Whiting, D. and DiNardo, J. A. 2014. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *American journal of hematology*, 89(2): 228-232.
- Windgassen, E. B., Funtowicz, L., Lunsford, T. N., Harris, L. A. and Mulvagh, S. L. 2011. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. *Postgraduate medicine*, 123(1): 114-119.
- Yancy, C. W., Lopatin, M., Stevenson, L. W., De Marco, T., Fonarow, G. C. and ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. 2006. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(1): 76-84.
- Zhang, H., Gao, C., Fang, L. and Yao, S. K. 2013. Increased international normalized ratio level in hepatocellular carcinoma patients with diabetes mellitus. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(15): 2395.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Mohamed Alhosen Ali DEGM

Eğitim

Doktora	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	2022-2025
---------	--	-----------

Yüksek Lisans	Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2019-2021
---------------	---	-----------

Lisans	Tripoli Üniversitesi Tıp Teknolojisi Fakültesi Tıbbi Laboratuvar Anabilim Dalı	2007-2011
--------	--	-----------

İş Deneyimi

Yıl	Kurum	Görev
2012-Halen	Diyabet ve Endokrin Hastanesi	Analist