



Tıp Fakültesi

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LDL DÜZEYİ OLAN HASTALARDA
ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER
HASTALIK RİSKİNİN YAPAY ZEKÂ YARDIMIYLA
BELİRLENMESİ**

**DR. HAKAN ÖMER KARATAŞ
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2025



Tıp Fakültesi

**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LDL DÜZEYİ OLAN HASTALARDA
ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER
HASTALIK RİSKİNİN YAPAY ZEKÂ YARDIMIYLA
BELİRLENMESİ**

**DR. HAKAN ÖMER KARATAŞ
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: PROF. DR. ALİ SERDAR FAK

İSTANBUL 2025

ÖNSÖZ

Eğitim sürecim boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz'a,

Tez sürecim boyunca bilgi, deneyim ve engin akademik bakış açılarından faydalanma fırsatı bulduğum, destekleyici tutum ve yol göstericilikleriyle gelişime büyük katkılarda bulunan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Serdar Fak ve Doç. Dr. Gökhan Tazegül'e,

Öğrencilik ve asistanlık sürecim boyunca mesleki etik ve deontoloji anlayışımın gelişiminde büyük emekleri olan Prof. Dr. Neşe İmeryüz, Doç. Dr. Sinem Yıldız, Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli, Prof. Dr. Zübeyde Serhan Tuğlular, Prof. Dr. Mehmet Pamir Atagündüz, Uzm. Dr. Abidin Gündoğdu, Prof. Dr. Feyza Dilber, Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan, Prof. Dr. Mehmet Koç ve Prof. Dr. Sait Karakurt'a saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Tez sürecim boyunca sabırla, gece gündüz demeden sorularıma vakit ayırarak yanıt veren, değerli dostum Safa Abdullah Söğütlügil'e,

Zor zamanlarımda yanımda olan, yüzümden gülümsemeyi eksik etmeyen değerli dostlarım Büşra Akgün, İlayda Fatma Bekler Şeker, Çağatay Çelik ve Ahmet Emre Tok'a, hayatımı huzurlu ve güzel kılan Banu Ocak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi, hayatını beni mutlu etmeye adanmış, güzeller güzeli annem Mihrican Güngör'e ithaf ediyorum.

Hakan Ömer Karataş

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	II
TABLOLAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR VE SİMGELER	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. LİPID, LİPOPROTEİN VE APOLİPOPROTEİNLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	4
2.2. LİPOPROTEİN METABOLİZMASI	5
2.3. LİPID DEĞERLERİNİN BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMÜ	6
2.4. NORMAL LİPID DEĞERLERİ, HİPERLİPIDEMİ VE DİSLİPIDEMİ	7
2.5. DİSLİPIDEMİ HASTASINA YAKLAŞIM.....	8
2.5.1. Ülkemizde Dislipidemi	10
2.5.2. Primer veya Ailesel Dislipidemiler	12
2.5.2.1. Ailesel Hiperkolesterolemi.....	14
2.5.3. Apolipoprotein B İçeren Lipoproteinler ve Ateroskleroz Süreci.....	16
2.6. ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	17
2.6.1. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Revaskülarizasyon	18
2.6.2. Abdominal Aort Anevrizması.....	19
2.6.3. Periferik Arter Hastalığı.....	20
2.6.4. İskemik İnme ve Geçici İskemik Atak.....	21
2.7. ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA TANIMLANMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ	22
2.7.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri.....	22
2.7.1.1. Yaş	22
2.7.1.2. Cinsiyet	23
2.7.1.3. Aile Öyküsü.....	24
2.7.1.4. Etnik Köken	24
2.7.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	25
2.7.2.1. Dislipidemi	25
2.7.2.1.1 Serum LDL-Kolesterol düzeyleri ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki nedensel ilişkinin incelenmesi	26
2.7.2.2. Sigara	28
2.7.2.3. Hipertansiyon	29
2.7.2.4. Diyabet	29
2.7.2.5. Obezite	30
2.7.2.6. Yetersiz fiziksel aktivite.....	31
2.7.2.7. Diyet içeriği ve fazla alkol tüketimi.....	32
2.8. ÇOK YÜKSEK LDL-KOLESTEROL DÜZEYLERİ VE ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR ...	32
2.9. ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN TAHMİNİ	35
2.10. HİPERKOLESTEROLEMİSİ OLAN HASTALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMI	40
2.10.1. Birincil Korunma	40

2.10.2. İkincil Korunma	41
2.11. YAPAY ZEKA SİSTEMLERİ	44
2.11.1. Makine Öğrenmesi	45
2.11.1.1. Denetimli öğrenme (Supervised learning)	45
2.11.1.1.1. Lojistik regresyon (Logistic regression)	47
2.11.1.1.2 Karar ağacı (Decision tree)	47
2.11.1.1.3 Gradyan artırımı (Gradient boosting)	47
2.11.1.1.4 Rastgele orman (Random forest)	48
2.11.1.1.5 K - En yakın komşu algoritması (K – Nearest Neighbours, KNN)	49
2.11.1.2. Denetimsiz öğrenme (Unsupervised learning)	49
2.11.1.3. Yarı denetimli öğrenme (Semi-supervised learning)	50
2.11.1.4. Pekiştirmeli öğrenme (Reinforcement learning)	50
2.11.2 Sağlık Sistemlerinde Yapay Zekanın Yeri	51
2.11.3. Kardiyovasküler Risk Hesaplanmasında Yapay Zeka	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1. ARAŞTIRMA GRUBU VE ÇALIŞMA TASARIMI	57
3.2. VERİ TOPLAMA SÜRECİ	57
3.3. ELDE EDİLEN VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	59
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	62
3.4.1. Konvansiyonel Analiz	62
3.4.2. Yapay Zekâ Modeli Geliştirme	62
4. BULGULAR	65
4.1. TANIMLAYICI BULGULAR	65
4.1.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri	65
4.1.2. Katılımcıların Lipid Profili, Dislipidemilerine Yönelik Farkındalıkları ve Kullandıkları İlaçlara İlişkin Bulgular	69
4.1.3 Aile Öyküsüne Ait Bulgular	73
4.2. KONVANSİYONEL ANALİZ	74
4.2.1. Demografik Verilerin Hastaların ASKVH Durumuna Göre Dağılımları	74
4.2.2 Aile Bireylerinde Görülen Hastalıkların Çalışma Popülasyonundaki Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Durumlarına Göre Dağılımı	81
4.2.3 Laboratuvar Değerlerinin Çalışma Popülasyonundaki Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Durumlarına Göre Dağılımı	83
4.3. YAPAY ZEKA TEMELLİ ANALİZLER	87
4.3.1. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Bulgular	88
4.3.1.1. Lojistik regresyon modeli	89
4.3.1.2. Catboost modeli	90
4.3.1.3. XGBoost modeli	91
4.3.1.4. Rastgele orman modeli	91
4.3.1.5. LightGBM modeli	92
4.3.2. Subklinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Bulgular	92
4.3.2.1. LightGBM Modeli	93
4.3.2.2. Catboost Modeli	94
4.3.2.3. XGBoost Modeli	94
4.3.2.4. Rastgele Orman Modeli	94

4.3.2.5. Lojistik Regresyon Modeli	95
4.3.3. Herhangi Bir ASKVH’si Olan Hastalar ile ASKVH’si Olmayan Hastaların Ayırımında Kullanılan Modellere Ait Bulgular.....	95
4.3.3.1. XGBoost modeli	96
4.3.3.2. LightGBM modeli.....	97
4.3.3.3. Rastgele orman modeli.....	97
4.3.3.4. Lojistik regresyon modeli	97
4.3.3.5. Catboost modeli	98
5. TARTIŞMA	99
6. SONUÇ	112
7. KAYNAKÇA	113
8. EKLER.....	129



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması	8
Tablo 2. Hiperkolesterolemilerin Sınıflandırılması	9
Tablo 3. Sekonder Dislipidemiye Sebep Olan Durum ve İlaçlar	9
Tablo 4. Fredericson Sınıflamasına Göre Ailesel Dislipidemiler.....	13
Tablo 5. Hollanda Lipid Kliniği Ağı (DLCN) kriterleri.....	15
Tablo 6. Kardiyovasküler Hastalık ve İlişkili Mortalite Riskinin Hesaplanmasında Yararlanılan Skorlama Sistemleri.....	37
Tablo 7. Kardiyovasküler Risk Sınıflaması ve LDL – K için Tedavi Hedefleri	41
Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Ait Demografik Veriler	66
Tablo 9. Çalışma Popülasyonunun Fiziksel Özelliklerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	67
Tablo 10. Çalışma Popülasyonunun Dökümanate Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarının Dağılımı	69
Tablo 11. Katılımcıların Serum Lipid Profili.....	70
Tablo 12. Katılımcıların Dislipidemi Farkındalığı ve Geçmişteki Kolesterol Yönetimi	70
Tablo 13. Katılımcıların Kullandığı İlaçlar.....	71
Tablo 14. Katılımcıların 1. Derece Akrabalarındaki Hastalıkların Dağılımı	73
Tablo 15. Çalışma Popülasyonunda Aile Bireylerinde Erken Yaşta Gelişen Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların Dağılımı.....	74
Tablo 16. Demografik Verilerin Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Durumuna Göre Dağılımı.....	75
Tablo 17. Hastaların Birinci Derece Akrabalarındaki Erken Yaşta Gelişmiş Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların, Çalışma Popülasyonundaki ASKVH Durumlarına Göre Dağılımı	81
Tablo 18. Çalışma Popülasyonunun 1. Derece Akrabalarındaki Dahili Komorbiditelerin Çalışma Popülasyonundaki ASKVH Durumlarına Göre Dağılımı	82
Tablo 19. Çalışma Popülasyonundaki Laboratuvar Değerlerin Sunumu.....	84
Tablo 20. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Metrikler.....	88
Tablo 21. Subklinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Metrikler.....	92
Tablo 22. Herhangi Bir ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Metrikler.....	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

<i>Şekil 1. Dislipidemili Hastaya Risk Temelli Yaklaşım Algoritması</i>	<i>42</i>
<i>Şekil 2. LDL-K Düşürmeyi Hedefleyen Farmakolojik Tedavi Algoritması</i>	<i>43</i>
<i>Şekil 3. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellerin Kıyaslanması</i>	<i>88</i>
<i>Şekil 4. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Catboost Modelinin ROC Eğrisi</i>	<i>90</i>
<i>Şekil 5. Subklinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellerin Kıyaslanması</i>	<i>93</i>
<i>Şekil 6. Herhangi Bir ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellerin Kıyaslanması</i>	<i>96</i>

KISALTMALAR VE SİMGELER

AAA: Abdominal Aort Anevrizması
AF: Atriyal Fibrilasyon
AH: Ailesel Hiperkolesterolemi
AHA: Amerikan Kalp Derneği
AKS: Akut Koroner Sendrom
ALP: Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin Aminotransferaz
ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AST: Aspartat Aminotransferaz
Apo: Apolipoprotein
CRP: C-Reaktif Protein
DLCN: Hollanda Lipid Kliniği Ağı (Dutch Lipid Clinic Network)
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
eGFR: Hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı
EAS: Avrupa Ateroskleroz Derneği
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FDA: Amerikan İlaç ve Gıda Enstitüsü (Food and Drug Administration)
GİA: Geçici İskemik Atak
HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HT: Hipertansiyon
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KV: Kardiyovasküler
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
KVO: Kardiyovasküler Olay
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lp(a): Lipoprotein (a)
MI: Miyokard İnfarktüsü
Non-HDL-K: HDL Dışı Kolesterol
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PCSK9: Pro-Protein Konvertaz Subtilisin/Keksin 9
SCORE: Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (Systematic Coronary Risk Evaluation)
SVO: Serebrovasküler Olay
ŞM: Şilomikron
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG: Trigliserid
Total-K: Total Kolesterol
TSH: Tirotropin
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

LDL-Kolesterol (LDL-K) düzeyi 190 mg/dL'nin üzerinde olan bireylerin artmış kardiyovasküler (KV) riske sahip oldukları bilinmekle birlikte, bu riske katkıda bulunan faktörler literatürde net olarak tanımlanmamıştır. Geleneksel KV risk hesaplama algoritmalarının bu hasta grubunda riski gerçekten daha düşük hesapladığı bilinmektedir. Çalışmamızda, LDL-kolesterol düzeyi 190 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar arasında ASKVH geçirmiş bireyler ile geçirmemiş bireyler arasındaki farkları tespit ederek, bu bireyler için hangi faktörlerin ek riskler oluşturduğunun ortaya koyulması amacıyla yapay zekâ temelli makine öğrenmesi algoritmaları geliştirilmiştir.

Çalışmaya, 01.03.2014 - 01.03.2025 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinde yapılan kan tetkiklerinde serum LDL-K düzeyi 190 mg/dL'nin üzerinde tespit edilen 40-80 yaş aralığındaki hastalara ulaşılmış, çalışmaya katılmak için gönüllü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik özgeçmişleri, biyokimyasal parametreleri, antropometrik ölçüleri, yaşam tarzı faktörleri ve aile öykülerine ilişkin veriler hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyalarından edinilmiştir. Hastalar sahip oldukları ASKVH'nin klinik semptom veya bulgu oluşturma durumuna göre subklinik, klinik ve her iki durumu da içeren tüm ASKVH olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda ASKVH olan ve olmayan hastaların ayırımında yararlanılabilecek faktörleri belirlemeyi amaçlayan lojistik regresyon, CatBoost, LightGBM, rastgele orman ve XGBoost modelleri geliştirilmiştir. Modellerin eğitimi için 196 olgudan oluşan bir eğitim seti kullanılmış, test aşamasında ise 50 olgudan oluşan bir test seti ile değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi ve yapay zeka temelli modellerin geliştirilmesi sürecinde Python 3.13.2 veri bilimi ekosistemi kapsamındaki temel kütüphanelerden yararlanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için P değerinin <0,05 olması kabul edilmiştir.

Çalışmaya toplam 246 hasta katılmış olup, medyan yaş 54 (48-60)'tür. Katılımcıların 69'u (%28) erkek, 177'si (%72) ise kadındır. Hastaların 37'sinin (%15) subklinik, 30'unun (%12,1) klinik, 67'sinin (%27,2) ise herhangi bir ASKVH'ı

mevcuttu. Klinik ASKVH'si olan ve ASKVH'si olmayan hastaların ayırımında yararlanılan modellerden CatBoost 0.894, lojistik regresyon 0.886, XGBoost 0.860, LightGBM ise 0.845 AUROC değeri elde etmiştir. ASKVH'si olmayan hastalar ile subklinik ASKVH ayırımında yararlanılan modeller arasında LightGBM 0.756, CatBoost ise 0.619 AUROC değerine sahipti. ASKVH'si olmayan hastalar ile herhangi bir ASKVH'si olan hastaların ayırımında XGBoost, 0.644 AUROC değeriyle öne çıkmaktaydı. Modellerimizde, ASKVH'li ve ASKVH'siz hastaları ayırt eden ortak faktörler arasında STOP-BANG skoru, yaş, hipertansiyon, trigliserid düzeyi, lökosit ve nötrofil sayısı, vücut kitle indeksi, kreatinin, HbA1c, apolipoprotein B seviyeleri, FIB-4 skoru, total kolesterol/HDL kolesterol oranı gibi parametrelerin yanı sıra, periferik nabızlardan en az birinin alınamaması veya karotis arterde sistolik üfürüm saptanması gibi fizik muayene bulgularının da yer aldığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda, obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) taramasında kullanılan STOP-BANG skorunun, klinik ASKVH'si olan hastaların ASKVH'si olmayan hastalardan ayırt edilmesinde en belirleyici faktör olduğu tespit edilmiştir. Literatürde hipertansiyon üzerindeki etkileriyle bilinen OUAS, hiperkolesterolemik hastalarda primer tedavi kararları alınırken göz önünde bulundurulması gereken bir risk belirleyici faktör olabilir. İleri yaş, hipertansiyon ve yüksek Apolipoprotein B seviyeleri gibi geleneksel KV risk hesaplama algoritmalarında yer alan faktörlerin yanı sıra, kronik inflamasyon düşündürebilecek lökosit ve nötrofil sayısı, azalmış glomerüler filtrasyon hızıyla ilişkili kreatinin ve çeşitli metabolik problemleri yanında getiren artmış vücut kitle indeksi modellerin birçoğunda ASKVH ayırt edici faktör olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, FIB-4 skoru ve rezidüel KV risk ile ilişkilendirilmiş trigliserid seviyeleri gibi değişkenlerin, klinik ASKVH'si olanları ayırt etmede önemli olabileceği görülmüştür. Bulgularımız, çok yüksek LDL-K düzeyleri gibi tek bir yüksek risk faktörü olan bir popülasyonda, ikincil risk faktörlerinin çeşitli kardiyometabolik yollar aracılığıyla oluşabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda belirlenen parametrelerin, daha geniş bir hasta grubunda prospektif kohort çalışmalarında değerlendirilmesi, kardiyovasküler risk tahminine yönelik algoritmaların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Böylece, bu hasta grubunda takip ve tedavi kararlarının daha etkin ve kanıta dayalı şekilde verilmesi mümkün olabilir.

ABSTRACT

Although it is well-established that individuals with LDL cholesterol (LDL-C) levels above 190 mg/dL are at an increased cardiovascular (CV) risk, the factors contributing to this risk are not clearly defined in the literature. It is known that traditional cardiovascular risk calculation algorithms tend to underestimate the risk in this patient group. In our research, we developed artificial intelligence-based machine learning algorithms to identify additional risk factors in individuals with LDL-C levels exceeding 190 mg/dL, by differentiating between those who have experienced Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) and those who have not.

The study included patients aged 40-80 years whose serum LDL-C levels were identified as above 190 mg/dL between 01.03.2014 and 01.03.2025, and who voluntarily participated in the study. Clinical histories, biochemical parameters, anthropometric measurements, lifestyle factors, and family history data of the patients were obtained from the hospital's information management system and patient records. Patients were classified into three subgroups based on their ASCVD status: subclinical, clinical, and a combined group of both clinical and subclinical ASCVD. Logistic regression, CatBoost, LightGBM, random forest, and XGBoost models were developed to identify factors that can differentiate between ASCVD and non-ASCVD patients. A training set consisting of 196 cases and a test set consisting of 50 cases were used for model evaluation. Python 3.13.2 data science ecosystem libraries were used for statistical analysis and the development of artificial intelligence models. Statistical significance was set at a p-value of <0.05 .

A total of 246 patients participated in the study, with a median age of 54 (48-60). Of the participants, 69 (28%) were male, and 177 (72%) were female. Thirty-seven patients (15%) had subclinical ASCVD, 30 (12.1%) had clinical ASCVD, and 67 (27.2%) had any form of ASCVD. Among the models used for distinguishing between patients with clinical ASCVD and those without, CatBoost achieved an AUROC of 0.894, logistic regression 0.886, XGBoost 0.860, and LightGBM 0.845. In differentiating between non-ASCVD patients and those with subclinical ASCVD, LightGBM achieved an AUROC of 0.756, while CatBoost showed 0.619. In

differentiating between non-ASCVD patients and any ASCVD patients, XGBoost had an AUROC of 0.644. Common factors identified by our models for distinguishing between ASCVD and non-ASCVD patients included the STOP-BANG score, age, hypertension, triglyceride levels, leukocyte and neutrophil counts, body mass index, creatinine, HbA1c, apolipoprotein B levels, FIB-4 score, total cholesterol/HDL cholesterol ratio, and physical examination findings such as the inability to measure peripheral pulses or the presence of systolic murmur in the carotid artery.

Our study found that the STOP-BANG score used in the screening for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) was the most significant factor in distinguishing between patients with clinical ASCVD and those without. OSAS, known for its effects on hypertension in the literature, may be considered an important risk modifier in making primary treatment decisions for hypercholesterolemic patients. In addition to traditional cardiovascular risk factors such as advanced age, hypertension, and high apolipoprotein B levels, markers of chronic inflammation such as leukocyte and neutrophil counts, creatinine and increased body mass index, which is linked to various metabolic issues, were identified as distinguishing factors in several models. Furthermore, variables like the FIB-4 score used for predicting MAFLD and triglyceride levels associated with residual CV risk were found to be significant in differentiating patients with clinical ASCVD among those with LDL $\geq$ 190 mg/dL. Our findings suggest that in a population with a single high-risk factor like very high LDL-C levels, secondary risk factors may emerge through various cardiometabolic pathways. The parameters identified in our study could contribute to the development of cardiovascular risk prediction algorithms if evaluated in prospective cohort studies with a larger patient population. This could enable more effective and evidence-based decisions in the follow-up and treatment of this patient group.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) erişkinlerde en sık ölüm nedenleri arasındadır. Güncel Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology; ESC) kılavuzlarına göre ASKVH: akut koroner sendrom, koroner arter hastalığına bağlı ölüm, koroner veya diğer arteriyel revaskülarizasyon öyküsü, inme veya geçici iskemik atak, aort anevrizması, periferik arter hastalığı veya görüntülemeye, koroner anjiyografi veya karotis ultrasonu/anjiyografisinde, aterosklerotik plak varlığı olarak kabul edilmektedir (1). Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerdeki intima tabakasında biriken kolesterol ve fibrin yumağı, daha çok bilinen adıyla plak ile karakterize, fokal inflamasyonla seyreden bir atardamar hastalığıdır. Aterogenezi başlatan ana olayın düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-K) ve apolipoprotein (Apo) B gibi diğer kolesterolden zengin apolipoproteinlerin erken yaşlardan itibaren arteriyel duvarda birikmesi olduğu bilinmektedir (2,3).

Aterosklerozun kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde sahip olduğu önemin anlaşılmasıyla beraber ASKVH ile ilişkilendirilmiş değiştirilebilir risk faktörlerinden dislipidemiye yönelik araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Dislipidemi çoğunlukla asemptomatiktir ve ateroskleroz sürecini hızlandırır. Prospektif gözlemsel çalışmalar ve Mendelyen randomizasyon analizlerinde daha düşük LDL-K değerine sahip hastaların daha düşük kardiyovasküler (KV) olay geçirme riskine sahip olduğunun ortaya konulmasıyla birlikte lipid düşürücü tedavilerin ASKVH'lara yönelik primer ve sekonder korunmadaki rolünün araştırıldığı çalışmalar hız kazanmıştır (4–6). Toplam 26 randomize kontrollü klinik çalışmanın incelendiği meta-analizde statin grubu ilaçların LDL-K düzeyinde her 1 mmol/L (38,6 mg/dL) azalma için majör vasküler hadise olarak tanımlanan: miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığına bağlı ölüm, inme veya koroner revaskülarizasyonu %22, akut koroner sendromu %23, koroner arter hastalığına bağlı mortaliteyi %20, iskemik inmeyi %16 ve total mortaliteyi %10 azalttığı gösterilmiştir (5,6).

Bireylerin ASKVH riski, hastalık gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin erken saptanması ve bunlara yönelik gerekli önlemlerin alınması yoluyla azaltılabilir. Toplam kardiyovasküler risk, kişide yakın gelecekte ASKVH gelişme olasılığını tanımlar. ASKVH gelişiminde etkili olduğu gösterilmiş değiştirilemeyen (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik köken) ve değiştirilebilir (sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, obezite vb.) risk faktörleri mevcuttur. Hastaların sahip olduğu risk faktörlerine göre gelecekteki KVH ve/veya ölüm riski tahmin edilebilmektedir. Mevcut literatürde toplam kardiyovasküler risk genellikle 40 yaş ve üzeri yetişkinler için 10 yıllık bir süre üzerinden hesaplanmaktadır. Sık kullanılan KVH ve ölüm riski hesaplama sistemleri arasında SCORE2, Framingham, Reynolds ve QRISK2 örnek olarak gösterilebilir (7,8).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Türkiye'nin KV hastalık açısından yüksek riskli ülkelerden biri olması nedeniyle SCORE2 risk hesaplama algoritmalarının kullanılmasını önermektedir (9). SCORE2 ölçeği geçirilmiş ASKVH öyküsü, ailesel hiperkolesterolemisi veya diyabeti bulunmayan, LDL-K değeri 190 mg/dl'nin altında olan 40-69 yaş arasındaki bireylerde, 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamak amacıyla geliştirilmiştir. SCORE2 toplam kolesterolden HDL-K'nin çıkarılmasıyla elde edilen HDL olmayan kolesterol değerinin yanı sıra yaş, cinsiyet, sigara tüketimi ve sistolik kan basıncı parametrelerinden yararlanmaktadır (10).

Yakın zamanda gerçekleştirilen ulusal ailesel hiperkolesterolemi prevalans çalışmasında Türkiye'de yaklaşık 1 milyon erişkin bireyin (1/22) serum LDL-K değerinin 190mg/dl'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (11). Bu bireylerde KV olayların daha erken ve şiddetli geliştiği bilinmektedir (12–14). Ancak, bu skrolama sistemlerinin temel alındığı çalışmalarda bu hasta popülasyonunun genellikle yetersiz temsil edildiği, hatta bazı çalışmalara hiç dahil edilmediği görülmektedir (10). Avrupa Kardiyoloji Derneği, çok yüksek serum kolesterol değerlerine sahip olan hastaların (LDL-K > 190mg/dl) ailesel hiperkolesterolemi açısından değerlendirilmesi gerektiği ve bu hastalarda, SCORE2 ile hesaplanan KVH riskinin büyük ihtimalle gerçek KVH riskinden daha düşük olacağını belirtilmektedir (7,9,10). Buna benzer görüşler UK NICE Ailesel Hiperkolesterolemi Kılavuzunda ve Ulusal Lipid Birliği Ekspert Paneli

(ABD) raporunda da savunulmaktadır (15,16). Dislipidemi yönetim kılavuzlarında bu hastaların özellikle serum kolesterol seviyelerinin yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik müdahalelerle düşürülmesine yönelik çeşitli öneriler bulunsa da, bu hastaların gelecekteki KVVH riskini belirlemede yararlanılabilecek valide edilmiş bir risk hesaplama sistemi mevcut değildir. Bu nedenle, LDL-K düzeyi 190 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda KVVH gelişiminde etkili risk faktörlerini ve bunların rölatif etkilerini belirleyebilecek yeni hesaplama sistemlerine ihtiyaç vardır.

Günümüzde yapay zeka sağlık alanında da giderek daha fazla kullanılır hale gelmiştir ve belirli alanlarda kanıta dayalı yararları şimdiden gösterilmektedir. Yapay zekanın çok sayıda parametreyi farklı örüntülerle ve çok hızlı işleme yeteneği sayesinde insan emeği veya klasik istatistiksel yöntemlerle gerçekleştirilmesi mümkün olmayan analizler yapılabilmektedir. Şimdiden var olan verileri kullanarak veya görüntü işleme yöntemleri ile radyolojide, patoloji, kardiyoloji, dermatoloji ve nöroloji alanları başta olmak üzere çok sayıda yapay zeka algoritması farklı amaçlarla kullanıma girmiştir (17,18). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından klinik kullanım amaçlı olarak sertifikalandırılmış toplamda 1018 adet yapay zeka algoritması barındıran tıbbi ekipman bulunmaktadır (19). Yapay zekanın özellikle risk öngörme yetisi hakkında çok sayıda yayın bulunmaktadır ve geleneksel risk skorlama sistemleri kadar iyi olduğu hatta çoğu durumda riski öngörmede klasik risk skorlama sistemlerinden daha üstün olabileceği belirtilmektedir (20,21).

Bu sebeple yapay zekadan yararlanarak LDL-K > 190 mg/dl hastalarda ASKVH riskini daha iyi öngörmemiz mümkün olabilir. Geliştirilecek yapay zeka temelli bir ASKVH risk hesaplama algoritması, bu hastalarda risk belirleme, tedavi ve takip süreçlerinde klinik karar desteği sağlayarak mevcut bilgilerimize ek katkı sunabilir. Çalışmamızda, LDL kolesterol düzeyi 190 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların özgeçmişlerinde saptanmış ASKVH varlığı başta olmak üzere, aile öyküsü ve diğer olası etkenler üzerinden yola çıkılarak hangi ilave faktörlerin ASKVH risk tahmininde rol oynayabileceğinin yapay zekâ algoritmalarıyla belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipid, Lipoprotein ve Apolipoproteinler Hakkında Genel Bilgiler

Lipidler vücudumuzda enerji depolama, hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü sağlama, steroid hormonlarının ve safra asitlerinin sentezi, inflamasyon ve immün yanıtı düzenleme, yağda çözünen vitaminlerin emilimini destekleme ve biyolojik sinyal iletiminde rol oynama gibi kritik işlevlere sahiptir. Plazmada bulunan başlıca lipidler kolesterol, fosfolipitler, trigliseridler ve serbest yağ asitleri olarak sınıflandırılabilir.

Kolesterol, hücre membranının yapısal bir bileşeni olmasının yanı sıra, gonadal ve adrenal steroid hormonlarının ve hepatik safra asitlerinin öncül maddesi olarak önemli bir rol oynar. Kolesterol, hem diyetle eksojen olarak alınabilir hem de birçok dokuda endojen olarak sentezlenebilir. Plazmadaki Apo B içeren lipoproteinler, eksojen ve endojen kökenli kolesterolü periferik dokulara taşır. Kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) içinde yer alan temel lipiddir. Günlük besin tüketimiyle vücuda alınan lipidlerin büyük kısmı trigliseridlerden oluşur. Trigliseridler, enerji rezervi olarak depolanırken kas dokusunda da enerji üretimi için kullanılır. Şilomikronlar ve VLDL, trigliserid taşınımında önemli rol oynar. Hormon duyarlı lipaz enzimi yağ asitlerinin dolaşıma salınmasını düzenlerken, insülin bu süreci baskılar. Karaciğerde yağ asitleri beta-oksidasyon yoluyla parçalanarak ATP üretimine katkıda bulunurken, inflamasyon ve immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan Eikosanoidler de yağ asitlerinden sentezlenmektedir (22).

Lipoproteinler, trigliserid (TG) ve kolesterol esterlerinden oluşan hidrofobik çekirdeğin etrafını saran serbest kolesterol, fosfolipidler ve apolipoproteinlerden oluşan bir dış katmandan oluşur. Serum lipoproteinlerini sınıflarken elektroforez, ultra-santrifüj ve immünolojik yöntemler gibi çeşitli laboratuvar teknikleri kullanılabilir. Klinik pratikte kan dolaşımındaki lipoproteinler yoğunluklarına göre, ultrasantrifüj yöntemiyle ulaşılan ayırma göre, başlıca altı ana gruba ayrılır: şilomikronlar ve şilomikron kalıntıları, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein), IDL (orta yoğunluklu lipoprotein), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek

yoğunluklu lipoprotein) ve lipoprotein(a). Bu lipoprotein grupları farklı oranlarda kolesterol, fosfolipid ve trigliserid içerir (22).

Apolipoproteinler, lipoprotein partiküllerinin temel yapısal bileşenleri olup, lipoprotein reseptörleri için ligand görevi görür ve lipoprotein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivatörleri veya inhibitörleri olarak işlev görürler. ApoA-I, HDL'nin ana bileşeni olarak ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 ile etkileşerek olgunlaşmamış HDL'yi oluşturur ve LCAT enzimini aktive eder. ApoB-100, VLDL, IDL ve LDL'nin yapısal bileşeni olup, karaciğerde sentezlenir ve trigliseridlerin periferik dokulara taşınmasını sağlar. VLDL'nin LPL ile parçalanması IDL ve LDL'yi oluştururken, LDL'nin hücrelere alımı LDL reseptörü ile gerçekleşir. VLDL ve IDL'nin klirensinde ApoE rol oynarken, bağırsakta sentezlenen ApoB-48, şilomikronların yapısal bileşenidir. ApoC-II, LPL'nin önemli bir kofaktörü olup trigliserid metabolizmasını düzenlerken, ApoC-III bu aktiviteyi baskılar. ApoE ise LDLr, LRP1 ve VLDL reseptörlerine bağlanarak lipoproteinlerin karaciğere alımını kolaylaştırır. ApoE'deki yapısal kusurlar, şilomikron ve VLDL kalıntılarının plazmadan uzaklaştırılmasını bozarak ailesel disbetalipoproteinemi gibi hastalıklara neden olabilir. (11).

2.2. Lipoprotein Metabolizması

Lipoprotein metabolizması üç ana yolak içerir: eksojen, endojen ve ters kolesterol taşınması yolağı. Eksojen yolak, diyetle alınan lipidlerin emilimini ve karaciğere taşınmasını kapsar. Endojen yolakta, karaciğerde sentezlenen lipidler periferik dokulara iletilir. Ters kolesterol taşınması ise periferik dokulardaki fazla kolesterolün HDL aracılığıyla karaciğere taşınarak vücuttan atılımını sağlar ve aterosklerozun önlenmesinde büyük öneme sahiptir.

Diyetle alınan lipidler ince bağırsakta ApoB-48 ile birleşerek şilomikronları oluşturur ve ApoE, ApoC gibi proteinlerle zenginleşir. Lipoprotein lipaz (LPL), ApoC-II'nin desteğiyle trigliseridleri hidroliz ederek serbest yağ asitlerini kas ve yağ dokusuna yönlendirir. Kalan şilomikron kalıntıları, ApoE aracılığıyla LDL reseptörü veya LRP üzerinden karaciğere alınır ve burada metabolize edilir ya da safra yoluyla atılır. Karaciğerde ise fazla karbonhidratlardan sentezlenen trigliseridler, ApoB-100

ile birleşerek VLDL formunda dolaşıma salınır. VLDL, HDL'den aldığı apoproteinlerle zenginleşirken, LPL tarafından parçalanarak LDL'ye dönüşür ve periferik dokulara kolesterol taşır (22).

ApoA-I periferik dokulardaki hücrelerden serbest fosfolipid ve kolesterolü toplayarak diskoidal HDL oluşumunu sağlar. Kolesterolün HDL'ye aktarımı ABCG1 ve ABCG4 proteinleriyle desteklenirken, LCAT enzimi kolesterolü esterleştirerek HDL'nin olgunlaşmasını sağlar. CETP, HDL'deki kolesterol esterlerini diğer lipoproteinlere taşırken, SR-B1 reseptörü HDL'den kolesterol esterlerini karaciğere aktarır. Kolesterol, safra yoluyla atılır veya HDL yeniden dolaşıma katılır. Bu süreç, arter duvarındaki makrofajlardan kolesterolü temizleyerek vücuttan uzaklaştıran tersine kolesterol taşınımı (RCT) olarak adlandırılır ve kolesterol homeostazında kritik bir rol oynar (22).

2.3. Lipid Değerlerinin Biyokimyasal Ölçümü

Dislipidemi değerlendirmelerinde açlık durumunun lipid düzeyleri üzerindeki etkisi geçmişte merak konusu olmuştur. Kanada'da 209 bin hastanın dahil edildiği ve yemekten sonraki ilk saatten 16. Saate kadar düzenli aralıklarla yapılan lipid profil ölçümlerinin alındığı çalışmada, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Trigliserid seviyelerinde ise özellikle erkeklerde yemekten sonraki 6. saatten 10-12. saat aralığına kadar bir azalma gözlemlendiği ancak klinik olarak fark yaratacak anlamlı bir dalgalanma olmadığı belirtilmiştir (23). Avrupa Ateroskleroz Derneği ve Avrupa Klinik Biyokimya Federasyonu'nun ortak raporunda da serum lipid ölçümleri için açlığın gerekli olmadığı belirtilmiştir. Bu durumun tek istisnasının tokluk trigliserid düzeyi 440 mg/dl'nin üzerinde olduğu hastalar oluşturur (24). Klinik pratikte tüm lipoprotein konsantrasyonları doğrudan ölçülmemektedir. Bunun yerine genellikle kolesterol içeriği üzerinden hesaplamalardan yararlanılır. Standart serum lipid profili toplam kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ölçümlerini içerir. LDL-kolesterol genellikle *Friedewald formülü* ile hesaplanır:

$$LDL-K (mg/dl) = Total Kolesterol - HDL-K - (Trigliserid/5) mg/dl$$

Bu yöntem kullanışlı olmakla birlikte özellikle yüksek trigliserid düzeylerinde (>400 mg/dl) ve çok düşük LDL seviyelerinde yanlış sonuçlara yol açabilmektedir. Hesaplamadaki bu sınırlamaları aşmak için doğrudan enzimatik ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Alternatif olarak, aterojenik lipoproteinleri daha geniş bir perspektifle değerlendirmek için HDL olmayan kolesterol değeri kullanılabilir. Bu değer, toplam kolesterolden HDL-kolesterolün çıkarılmasıyla hesaplanır ve aterojenik ApoB içeren tüm lipoproteinlerin taşıdığı toplam kolesterolü temsil eder. Dislipidemi yönetiminde kullanılan yöntemlerin sınırlarını bilmek, doğru teşhis ve tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir (7).

2.4. Normal Lipid Değerleri, Hiperlipidemi ve Dislipidemi

Hiperlipidemi, plazmada kolesterol (LDL, VLDL, IDL) veya trigliserid (TG) seviyelerinin kabul edilen normal sınırların üzerinde olması durumu olarak tanımlanır. Buna karşın dislipidemi, sıklıkla lipoproteinlerin işlevsel bozuklukları nedeniyle lipoprotein konsantrasyonlarının normal aralıkların dışına çıkması sonucu ortaya çıkan durumlar bütünüdür. Bu terimler bazen birbirlerinin yerine kullanılabilir ancak hiperlipidemi teriminden farklı olarak, dislipidemilerde plazma lipoproteinleri, normalden düşük seviyelerde de olabilir.

Kolesterol ve trigliserid seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklar ile olan ilişkisi üzerine yapılan geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, belirli seviyelerin ASKVH riskini daha belirgin artırdığını göstermiştir. Bu çalışmalar ve güncel kılavuzlardan yola çıkılarak oluşturulmuş TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda serum lipid düzeyleri ASKVH açısından barındırdığı riske göre optimal, sınırdaki yüksek ve yüksek riskli düzeyler olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama Tablo 1'de özetlenmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2019 yılında yayınladığı Dislipidemi Yönetim Kılavuzunda ve Amerikan Kalp Derneği 2018'de yayınladığı Kolesterol Yönetim Kılavuzunda benzer bir sınıflamaya yer verilmediği ancak hastaların sahip olduğu kardiyovasküler risk faktörlerine göre farklı lipid seviyelerinin "yüksek" olarak atfedildiği ve hedef kolesterol değerlerinin bu risk faktörlerine göre belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (7,8).

Tablo 1. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması

	Optimal	Sınırdan Yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	< 200	200-239	> 240
LDL-K (mg/dL)	< 100 < 70*	130-159	> 160 ≥ 190**
HDL-K (mg/dL)	≥ 60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	< 150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG)
Apo B (mg/dL)	< 90 < 80*		

*ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, **Çok yüksek, HTG: Hipertrigliseridemi,

Uyarılma:

1. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021

2. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. AACE Task Force for management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologist's Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis: executive summary. Endocr Pract. 2012 mar-Apr;18(2):269

2.5. Dislipidemi Hastasına Yaklaşım

Dislipidemi genellikle asemptomatik seyrettiğinden, sistematik bir değerlendirme yaklaşımı uygun takip ve tedavi kararı için kritiktir. Bu süreç detaylı anamnez ve fizik muayeneyi içerir. Anamnezde sekonder dislipidemiye yol açabilecek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, ailesel öykü, kardiyovasküler risk faktörleri ve komplikasyonlar sorgulanmalıdır. Fizik muayenede boy, kilo, bel çevresi, VKİ ve kan basıncı değerlendirilmelidir. Aşıl tendonu, el bileği, dirsek tendonları ve metakarpofalangeal eklemlerde ksantomlar, ciddi trigliserid yüksekliğinde ise yaygın erüptif ksantomlar gözlenebilir. LDL-K yüksekliği olan bireylerde arkus kornea ve ksantelezma saptanabilir. Kardiyak ve periferik vasküler muayenede ateroskleroz kaynaklı nabız zayıflığı tespit edilebilir (7,9). Hastanın beslenme düzeni ve egzersiz alışkanlıkları ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca sigara, alkol, haz verici madde kullanımı da dikkatle irdelenmelidir. Hastanın birinci derece akrabalarında dislipidemi, diyabet, hipertansiyon ve erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır (25). Hiperlipidemi altta yatan temel patofizyolojiye göre primer, sekonder veya multifaktöriyel olarak sınıflandırılabilir. Tablo 2’de bu sınıflama özetlenmiştir. Sekonder dislipidemi nedenlerinin serum lipid profiline olan etkileri ise Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 2. Hiperkolesterolemilerin Sınıflandırılması

1. Primer
1.1. Genetik
1.1.1 Monogenik
i. Dominant :
- Ailesel hiperkolesterolemi: Heterozigot veya Homozigot
- Dominant disbetalipoproteinemi
ii. Resesif
- Otozomal resesif hiperkolesterolemi, Familyal disbetalipoproteinemi
- Sitosterolemi, Lizozomal asit lipaz eksikliği
iii. Kompleks:
- Hiperlipoproteinemi (a)
1.1.2 Poligenik: Poligenik hiperkolesterolemi
1.2. İdiopatik
2. Sekonder
2.1. Hastalıklar Hipotiroidizm , nefrotik sendrom, kolestaz, gebelik, anoreksiya nervoza
2.2. İlaçlar Siklosporin, proteaz inhibitörleri, anti-psikotikler, kortikosteroidler
3. Multifaktöriyel
3.1. Multifaktöriyel izole hiperkolesterolemi
3.2. Multifaktöriyel kombine hiperlipidemi

Uyarlama: Civeira F, Arroyo-Olivares R, Zambón D, Pocoví M. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2022;16(6):813-821. doi:10.1016/j.jacl.2022.10.001.

Tablo 3. Sekonder Dislipidemiye Sebep Olan Durum ve İlaçlar

Hastalıklar	LDL Kolesterol	Trigliserid	HDL Kolesterol
Nefrotik sendrom	Artar		
Kronik böbrek hastalığı		Artar	Azalır
Kolestatik hastalıklar	Artar		
Gebelik, Tip 2 DM, Obezite, Aşırı alkol tüketimi		Artar	Azalır
Hipotiroidizm, Sedanter yaşam	Artar	Artar	Azalır
İlaçlar			
Anabolik steroidler	Artar		
Östrojen	Azalır	Artar	Artar
Progestinler	Değişken	Değişken	Azalır
Kortikosteroid ve oral kontraseptifler		Artar	Azalır
Tiyazid diüretikler, beta blokerler, 1. jenerasyon antipsikotikler		Artar	Azalır
Siklosporin	Artar	Artar	Artar
HIV tedavisi (proteaz inhibitörleri)	Artar	Artar	Azalır

Uyarlama:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88
2. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021

2.5.1. Ülkemizde Dislipidemi

Türk toplumunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve bu hastalıklarda rol oynayan risk faktörlerinin prevalans ve önemini ortaya koyan öncül çalışmalara Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri çalışmaları (TEKHARF) ve Türk Kalp Çalışması örnek gösterilebilir (26,27). Bu değerli kohortlardan öğrendiğimiz bilgiler kardiyovasküler risklerimizin tanınması ve yönetilmesinde Türk hekimlerine rehber niteliğinde olmuştur.

TC. Sağlık Bakanlığı'nın da desteğiyle yürütülen ve sonuçları 1992'de yayınlanan çalışmaya 20 yaşının üzerinde olan toplam 3689 kişi dahil edilmiş ve toplumumuzdaki dislipidemi prevalansı araştırılmıştır. Türkiye'deki kadınlarda ortalama toplam kolesterol düzeyinin 192 mg/dL, erkeklerde ise 185 mg/dL olduğunu ve en yüksek değerlerin 40-49 yaş grubunda kümelendiğini gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 20'li yaşlara 150 mg/dl civarı bir ortalama kolesterol değeri ile giren Türk toplumunun 40 yaşına kadar toplam kolesterol değerlerinde %25'e varan bir artış olduğu gözlenmiştir (28).

Toplam 6 farklı coğrafi bölgeden yaklaşık 9 bin hastanın dahil edildiği Türk Kalp Çalışmasında Türkiye'deki ortalama LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerini sırasıyla 118 mg/dL, 38 mg/dL ve 117 mg/dL olarak rapor etmiştir. HDL-K düzeyleri incelendiğinde, erkeklerin %53'ünde ve kadınların %26'sında HDL-K değerinin 35 mg/dL'nin altında olduğu tespit edilmiştir. Türk toplumunun ortalama HDL-K değerleri, Batı toplumlarına kıyasla düşük bulunmuştur. Yaş, sigara tüketimi, artmış bel çevresi, C – reaktif protein yüksekliği ve sedanter yaşam tarzının düşük HDL-K düzeyleriyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca erkeklerin %37, kadınların ise %28 'inde LDL kolesterolün 130 mg/dL'nin üzerinde olduğu, İstanbul'daki erkeklerin %26'sının LDL-K değerinin > 160mg/dl olduğu bildirilmiştir. Hipertrigliseridemi prevalansı ise erkeklerde %15, kadınlarda %6 olarak bulunmuştur (26).

TEKHARF 2013/14 kohortunda ortalama trigliserid değerleri erkeklerde 152 mg/dL ve kadınlarda ise 136 mg/dL saptanmışken, hiperkolesterolemi LDL > 130mg/dl olarak tanımlandığında prevalans erkeklerde %39, kadınlarda ise %46'yı bulmaktaydı (29,30). Ülkemizde kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik son 15 yılda

yapılan (zamansallık nedeniyle TEKHARF verilerini içermeyen) 7 farklı epidemiyolojik çalışmanın meta-analizinde hiperkolesterolemi ($LDL > 130\text{mg/}$) sıklığı %29,1 olarak gözlenmiştir. Ülkemizdeki dislipidemi prevalansının araştırıldığı bu çalışmada, erişkin yaşta hastaların dahil edildiği çalışmaların toplu analizinde ortalama LDL-kolesterol düzeyleri $110,7\text{ mg/dl}$, ortalama HDL-K düzeyi $47,7\text{ mg/dl}$ (kadınlarda $50,9\text{ mg/dl}$ ve erkeklerde $43,9\text{mg/dl}$), ortalama TG düzeyi ise $139,2\text{ mg/dl}$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların lipid düşürücü ilaç kullanım verisi yazarların elinde olmadığı için, bu ortalama değerin tedavi alan ve almayan hastaların bir ortalamasını verdiği akılda tutulmalıdır (31).

Ülkemizde AH prevalansı ve klinik özelliklerini, bu hastalarda LDL-K hedeflerine ulaşım oranlarını ve lipid düşürücü tedaviye uyumunu irdeleyen popülasyon bazlı ilk çalışma 2023'te yayınlanmıştır. Yaklaşık 83 milyon vatandaşın 2016-2021 yıllarındaki sağlık verilerinin incelendiği bu değerli çalışmada, modifiye edilmiş DLCN kriterlerine göre (32) kesin veya muhtemel ailesel hiperkolesterolemi sıklığı yetişkinlerde %0,63 (1/158) olarak hesaplanmıştır. Belirtilen dönemde LDL-K ölçümü yapılan yaklaşık 23 milyon yetişkin bireyin %4,56'sında (1.078.653 kişi) serum LDL-K düzeyinin 190 mg/dL 'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Böylece ilk kez, Türkiye'de çok yüksek LDL-K seviyelerine sahip bireylerin prevalansı ortaya koyulmuştur (11).

Hiperkolesterolemi Türkiye'de de bir halk sağlığı problemidir. Ülkemiz genç bir nüfusa sahip olup Batı toplumlarına kıyasla daha düşük hiperkolesterolemi sıklığına sahip olsa da, ASKVH sıklığı beklenenden daha yüksek oranlarda gözlemlenmektedir. Bu durumun, yüksek sigara tüketimi, kadınlarda yaygın obezite, kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet sıklığı, düşük HDL-K seviyeleri gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Türk toplumundaki düşük HDL-K düzeyleri ise genetik yatkınlıkla birlikte fiziksel aktivitenin azlığı, obezite, sigara kullanımı ve tüketilen kalorilerin büyük kısmının karbonhidratlardan sağlanması gibi yaşam tarzı faktörleriyle ilişkilendirilmektedir (26,31,33).

2.5.2. Primer veya Ailesel Dislipidemiler

Çağımızın belki de en büyük sağlık sorunlarından olan obezite, tip 2 diabetes mellitus, sedanter yaşam stili ve yüksek kalorili, karbonhidrat ağırlıklı / hedonistik beslenme dislipidemi sıklığında artışa neden olmaktadır. Ancak dislipideminin tamamen bir hayat stili hastalığı olduğu yanlışına düşülmemelidir. Dislipidemiye yol açan nedenler genellikle genetik, çevresel ve yaşam biçiminin bir kombinasyonunu içerir. Dislipidemilerin bir kısmı poligenik ya da monogenik mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar ve ailesel geçiş gösterir. Ailesel dislipidemi kılavuzlarında genetik tetkiklerin yüksek maliyetli olması, her kurumda çalışılmaması ve hekimlerin daha çok tedaviye odaklanması gibi nedenlerle toplumsal prevalansın olduğundan daha düşük hesaplandığı sıklıkla bahsedilmektedir (16).

Ailesel hiperkolesterolemi ve ASKVH arasındaki ilişki belki de ilk kez 1939 yılında Dr. Carl Müller tarafından kaleme alınan ve tendon ksantomları, yüksek serum kolesterol düzeyleri ve erken yaşta miyokard enfarktüsünü içeren triadın ailesel kümelenme gösterdiği belirtilen çalışmada tanımlanmıştır. İlgili makalesinde Dr. Müller bu ilişkinin patofizyolojisini açıklayamasa da bu durumu “*metabolizmanın doğuştan gelen kusuru*” olarak betimlemektedir. Yıllar sonra tıp ve fizyoloji alanında 1985 yılında Nobel Ödülünü getiren bir dizi önemli araştırma sonucunda Brown ve Goldstein, LDL reseptörünü ve reseptör aracılı endositoz yolağını keşfetmiştir (34). Ailesel dislipidemi, kolesterol sentez ve yıkım yollarının çeşitli basamaklarında görev alan moleküllerdeki genetik defektler nedeniyle ortaya çıkabilir. Çeşitli kombinasyonlar dislipidemiye tetikleyebileceği için, poligenik dislipidemilerin daha yaygın olduğu düşünülmektedir (35).

Lipidlerin elektroforez veya ultrasantrifüj yöntemleriyle lipoprotein dağılım özelliklerine göre ayrıştırılabilmelerinin yaygın olarak kullanıma girmesiyle beraber ailesel dislipidemilerde klinik pratikte Fredericson sınıflaması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ailesel hiperkolesterolemi haricindeki diğer ailesel dislipidemiler, Tablo 4’te Fredericson sınıflamasına göre özetlenmiş ve sınıflandırılmıştır.

Tablo 4. Fredericson Sınıflamasına Göre Ailesel Dislipidemiler

Sınıflandırma (Yüksek lipoproteinler)	Primer dislipidemiler (Sıklığı)	Genetik bozukluk (Kalıtımı)	Laboratuvar özellikleri	Klinik Tablo
Tip I (ŞM)	LPL eksikliği (1:1,000,000) Apo C2 eksikliği (1:1,000,000)	LPL gen defekti (OR) Apo CII gen defekti (OR)	TG >1000 g/dL, Parsiyel tablolarda TG > 500mg/dL	Erüptif Ksantomlar Lipemi retinalis Pankreatit
Tip IIa (LDL)	Poligenik Hiperkolesterolemi (1:20)	Multipl genetik defektler (Kalıtım, var olan genetik defekte göredir)	LDL-K>130 mg/dL	Artmış ASKVH riski
	Heterozigot AH (1:500)	LDLR disfonksiyonu veya yokluğu (OD)	LDL-K>190 mg/dL	Prematür ASKVH riski
	Homozigot AH (1:1,000,000)		LDL-K>350mg/dL, (Genellikle 500- 1000 mg/dL)	Tendon Ksantomları
Tip IIb (LDL, VLDL)	Familyal Kombine Hiperlipidemi (1:50- 1:200)	Çeşitli Apolipoproteinlere ve/veya LPL genine ait multipl genetik defektler	LDL-K >160mg/dL TG >300 mg/dL	Artmış ASKVH riski
Tip III (IDL)	Familyal disbetalipoproteinemi (1:1000-1:5000)	Apo E gen defekti (OR, Nadiren OD)	Total-K > 300mg/dL TG > 300 mg/dL, HDL-K < 50 mg/dL	Prematür ASKVH Palmar Ksantomlar Dirseklerde tuberoeruptif ksantomlar
Tip IV (VLDL)	Familyal Hipertrigliseridemi (1:50-1:100)	Genetik defekt bilinmez (OD)	TG > 150 mg/dl	Pankreatit
Tip V (VLDL, ŞM)	Çok nadir	Genetik defekt bilinmiyor, muhtemelen LPL inhibitörüne bağlı	TG >1000 mg/dl	Pankreatit

Apo: Apolipoprotein; ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık; HDL-K: HDL Kolesterol; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; LDLR: LDL Reseptörü; LPL: Lipoprotein Lipaz; OD: Otozomal Dominant; OR: Otozomal resesif; ŞM: Şilomikron; TG: Trigliserid; Total-K: total Kolesterol; VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Uyarılma:

1. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Ann Intern Med. 1971;75(3):471-472

2. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021

2.5.2.1. Ailesel Hiperkolesterolemi

Fredericson sınıflamasına göre tip 2a grubunda yer almaktadır. Heterozigot formu tedavi edilmediği takdirde erkeklerde 55 kadınlarda ise 60 yaştan önce ASKVH gelişimi ve ekstrem LDL-K düzeyleriyle karakterizedir. Patofizyolojide sıklıkla LDL-R veya APOB (%4-5 hastada) genlerinde fonksiyon kaybıyla veya yaklaşık %1 hastada PCSK-9 geninde fonksiyon kazanımıyla sonuçlanan mutasyonlar yer almaktadır. Heterozigot formunun farklı popülasyonlarda 1/250 - 1/500 arasında bir prevalansa sahip olduğunu gösteren yayınlar olsa da dünya genelinde ülkelerin %90'ında ailesel hiperkolesterolemi (AH) prevalansı bilinmemektedir (7,9). Hollanda Lipid Kliniği Ağı (DLCN) kriterleri AH teşhisini desteklemek için kullanılan bir puanlama sistemidir. Bu sistem hastaların klinik bulgularına, aile öyküsüne, LDL-K düzeyi ve genetik analiz sonuçlarına dayalıdır. Puanlama sistemleriyle konulan tanı, zeminde yatan patojenik mutasyonun gösterilmesiyle doğrulanabilir ancak tanı için şart değildir. DLCN kriterleri Tablo 5'te özetlenmiştir (7,9).

Ailesel hiperkolesterolemiye sahip hastaların tespiti için kılavuzlarca önerilen ve maliyet etkin olarak kabul edilen yol, kesin veya muhtemel AH tanısı almış indeks vakaların aile tarama programına alınmasıdır. Yaklaşık 11 milyon hastanın dahil edildiği bir meta-analizde AH prevalansının iskemik kalp hastalığına sahip hastalarda genel popülasyona kıyasla 10 kat, erken yaşta iskemik kalp hastalığı olanlarda ise 20 kat daha sık olduğu gösterilmiştir (36). AH'ye majör risk faktörleri veya ASKVH eşlik ediyorsa hastalar çok yüksek riskli, eşlik etmiyorsa yüksek riskli kabul edilmelidir. Tedavide çok yüksek riskli hastalarda LDL-K < 55 mg/dl, yüksek riskli hastalarda ise < 70 mg/dl hedeflenmektedir. Homozigot AH ise genellikle çocukluk veya adolesan dönemde ortaya çıkan, tedavi edilmezse erken yaşta mortal seyredabilen bir hastalıktır. LDL-K düzeyleri genellikle 350 mg/dl'nin üzerinde olup, yaygın tendon ksantomları ve ASKVH gelişimi ile karakterizedir. Hastalarda aortik supralvular ve valvüler stenoz görülebilmektedir. Geçmişte prevalansı 1/1.000.000 olarak anılırken, güncel genetik çalışmalar bu oranı 1/170.000 – 1/300.000 olarak belirlemiştir. LDL reseptör fonksiyonlarının ciddi derecede azalması nedeniyle bu hastalarda konvansiyonel tedavilere yanıt sınırlıdır ve erken dönemde lipoprotein aferezi gerekebilmektedir.

Tablo 5. Hollanda Lipid Kliniği Ağı (DLCN) kriterleri

1. Aile Öyküsü	Puan Karşılığı
Birinci derece akrabada erken başlangıçlı (erkek: <55 yaş; kadın: <60 yaş) koroner veya vasküler hastalık veya 95 persantilde LDL-K düzeyi	1 puan
Birinci derece akrabada tendinöz ksantom veya korneal arkus veya <18 yaş birinci derece akrabada > 95 persantilde LDL-K düzeyi	2 puan
2. Klinik Hikâyesi	
Erken başlangıçlı (erkek: <55 yaş; kadın <60 yaş) koroner arter hastalığı	2 puan
Erken başlangıçlı (erkek: <55 yaş; kadın <60 yaş) serebral veya periferik vasküler hastalık	1 puan
3. Fizik muayene	
Tendon ksantomu	6 puan
< 45 yaş altı hastada korneal arkus	4 puan
4. LDL Kolesterol Seviyesi	
LDL $\geq 8,5$ mmol/L (≥ 325 mg/dL)	8 puan
LDL 6,5–8,4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5 puan
LDL 5,0–6,4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3 puan
LDL 4,0–4,9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1 puan
5. DNA Analizi	
LDLR, Apo B veya PCSK9 geninde fonksiyonel mutasyon	8 puan
DLCN Puanlaması ve AH Tanısı	
Puan > 8: Kesin AH, Puan 6–8: Muhtemel AH, Puan 3–5: Olası AH	

Uyarılma: TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021

2.5.3. Apolipoprotein B İçeren Lipoproteinler ve Ateroskleroz Süreci

Endotel, damarların i yüzeyini kaplayan hücre tabakasıdır ve sağlıklı işlev göstermesi damarların normal kan akışını sürdürebilmesi için kritik öneme sahiptir. Endotel hasarı ve disfonksiyonu, yüksek LDL kolesterol düzeyleri, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, inflamasyon, obezite ve yetersiz fiziksel aktivite gibi çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilir. Sigara, içeriğindeki çeşitli oksidan maddeler aracılığıyla endotel hücrelerinde oksidatif stresi artırırken, hiperglisemide normalden daha hızlı oluşan ve biriken ileri glikasyon son rnleri (AGE), artmış serbest radikal oluşumuna ve oksidatif strese yol açar ve bu durum endotel disfonksiyonuna yol açar (1,7).

Ateroskleroz, arter duvarlarının inflamatuvar ve fibrotik süreçlerle kalınlaşması ve sertleşmesiyle karakterize kronik bir hastalıktır. Sürecin temelinde endotel hasarı ve disfonksiyonu yer alır. ApoB içeren lipoproteinlerin intima tabakasına sızması ve burada oksidasyona uğraması aterosklerotik plak oluşumunu tetikler. Okside LDL'ler, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna yol açarak monosit ve makrofaj infiltrasyonunu artırır. Makrofajlar, modifiye LDL'leri fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşür ve arter duvarında biriken lipidlerle birlikte kronik inflamasyonu körükler. Bu süreç, erken dönemde yağlı çizgilenme ile başlar ve ilerleyen evrelerde aterom plaklarının gelişmesine zemin hazırlar. Proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle inflamasyon şiddetlenir ve intimal tabakada daha fazla ApoB içeren lipoprotein ve makrofaj birikir. Makrofajların nekroza uğramasıyla, fibröz doku ve kolesterol yoğunluklu çekirdekten oluşan aterom plakları oluşur. ApoB içeren lipoproteinlere aşırı maruz kalma, aterosklerotik plakların ilerlemesinde önemli bir rol oynar.

Aterosklerotik plak yükünün artması ve yapısındaki değişimler, belirli bir eşiği aşarak plağın stabilitesinin bozulmasına yol açabilir. Bu durum, ani kan akımı kesintisine neden olarak stabil olmayan angina veya miyokard infarktüsüne neden olabilir. Dolaşımdaki ApoB içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunun (%90'dan fazlası) düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (LDL) oluşması nedeniyle klinik pratikte ApoB içeren tüm lipoproteinleri temsilen genellikle LDL-K düzeyi kullanılmaktadır.

2.6. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar

Dünyada ve ülkemizde en yaygın mortalite ve morbidite nedenlerinden biri bulaşıcı olmayan hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalıklar bu ölümlerin %37'sinden sorumlu tutulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yaşlanan nüfus ve artan yaşam süresiyle birlikte kalp ve damar hastalıklarının toplumda görülme sıklığı hızla artmakta ve bu hastalıklar sağlık sistemlerine önemli bir yük oluşturmaktadır (37). Ülkemizdeki duruma bakılacak olursa, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılında bulaşıcı olmayan hastalıklar üzerine hazırladığı izleme raporunda Türkiye'deki ölümlerin %47'sinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğu görülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2023 yılına ait Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri raporunda ise mortalitenin en sık nedeni %33,4 oranla dolaşım sistemi kaynaklı ölümler olarak belirtilir ve bu ölümlerin yaklaşık %42,4'ünü iskemik kalp hastalıkları, %18,6'sını ise serebrovasküler hastalıklar oluşturur (38). Bu nedenle ASKVH riski yüksek olan hastaların erken saptanması, toplumsal düzeyde kolay anlaşılır ve uygulanabilir birincil ve ikincil korunma programlarının oluşturulması büyük önem arz eder.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık genellikle semptomlar ortaya çıkana kadar fark edilemeyen, kronik ve altta yatan nedenlere müdahale edilmedikçe ilerleyici bir süreçtir. ASKVH'ler akut koroner sendrom, koroner arter hastalığına bağlı ölüm, koroner veya diğer arteriyel revaskülarizasyon öyküsü, inme veya geçici iskemik atak, aort anevrizması, periferik arter hastalığı veya görüntüleme, koroner anjiyografide veya karotis ultrasonu/anjiyografisinde, plak varlığı olarak kabul edilmektedir (7). Subklinik ASKVH herhangi bir semptom veya klinik olarak belirgin aterosklerotik hastalığa bağlı olay gelişmeden önce bir veya birden fazla arteriyel bölgede ateromatoz hastalığın varlığı olarak kabul görmektedir (39,40). Kardiyovasküler risk faktörlerini tanımlamak ve bu faktörlere yönelik önleyici tedbirler almak, subklinik aterosklerotik lezyonların ilerlemesini önleyebilir (1).

2.6.1. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Revaskülarizasyon

İskemik kalp hastalıkları asemptomatik (sessiz) iskemi, stabil angina pectoris, kararsız (instabil) angina pectoris, akut miyokart infarktüsü ve bunlarla ilişkili ventriküler aritmileri ve ani kardiyak ölümü içermektedir. Asemptomatik iskemi ve stabil angina pectoris, 2019 yılında ESC/EAS tarafından Kronik Koroner Sendrom çatısı altında bahsedilmeye başlamıştır. Akut koroner sendrom ise unstabil anjina pectoris (kararsız angina) ve akut miyokart infarktüsü (ST segment yükselmeli ve yükselmez) durumlarını kapsamaktadır (41,42). Akut koroner sendrom (AKS) dünya genelinde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. İskemik kalp hastalıkları Avrupa ülkelerinde kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık %44'ünden sorumludur. Genellikle bir süredir stabil olan aterosklerotik plakların yırtılması veya erozyonu sonucu oluşan trombüs oluşumu ve ani koroner arter tıkanıklığı ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra nadiren koroner vazospazm, mikrovasküler disfonksiyon, direkt travma, koroner arterit veya koroner arter diseksiyonu gibi mekanizmalar da rol oynayabilir. Akut Koroner Sendrom riskini artıran en önemli faktörler arasında hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet ve obezite, sedanter yaşam tarzı, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü ve ileri yaş yer almaktadır. Süreçte rol oynayabilen risk faktörlerinin etkin yönetimi, akut koroner sendromun önlenmesinde kritik öneme sahiptir (41).

Türk popülasyonunda koroner kalp hastalığı riskinin Framingham skoruyla gerçekte olduğundan neredeyse yarı yarıya daha düşük tahmin edildiğinin gösterilmesi üzerine, koroner kalp hastalığı tahmininde kullanılmak üzere TEKHARF risk puanı geliştirilmiştir. Bu risk puanında yaş, diyabet varlığı, LDL-Kolesterol >130 mg/dL, sistolik kan basıncı, sigara tüketimi, HDL-Kolesterol seviyesi ve c-reaktif protein parametreleri yer alır. Koroner kalp hastalığından ölüm riskini değerlendirmek için ise TEKHARF risk skoru geliştirilmiştir ve bu skora sistem, yaş, bozulmuş açlık glukozu, diyabet varlığı, sistolik kan basıncı, HDL olmayan kolesterol, HDL kolesterol, sigara tüketimi ve düşük fiziksel aktivite gibi parametreleri içermektedir. Her iki model de LDL-K düzeyi 190 mg/dL üzerindeki hastalar için doğrudan tasarlanmamış olsa da, Türk popülasyonunda bu faktörlerin kardiyovasküler riskin belirlenmesindeki önemi kanıtlanmıştır (27).

Yüksek LDL-K düzeyleri aterosklerotik plakların oluşumunu hızlandırır, plakları daha kararsız hale getirir ve koroner arterlerde trombüs riskini doğrudan arttırmaktadır (7). Statin grubu ajanların LDL kolesterol seviyelerini düşürerek aterosklerotik plak stabilitesini artırdığı, lokal anti-inflamatuar etkileri sayesinde plak progresyonunu yavaşlattığı, PCI sonrası klinik sonuçları iyileştirdiği ve ayrıca stent trombozu riskini azalttığı kanıtlanmıştır. Güncel kılavuzlar AKS geçiren veya koroner revaskülarizasyon işlemi geçirmiş tüm hastalarda LDL seviyelerini 55 mg/dl'nin altına düşürmeyi önermektedir (41).

2.6.2. Abdominal Aort Anevrizması

Aterosklerozun temel lezyonu plaktır ve bu yapı kabaca intimal düz has hücrelerinin proliferasyonu, plağın merkezinde veya düz has hücrelerinde lipid depolanması ve fibröz cepten oluşur. Aterosklerotik lezyonlar vücutta en sık abdominal aortada gözlenmektedir. Anevrizma, damarın patolojik dilatasyonunu tanımlar. Aort anevrizmasının patofizyolojisinde ateroskleroz zemininde arteriyel duvarda inflamasyon ve hücre infiltrasyonu, oksidatif stres ve daha nadiren elastin ve kolajen gibi yapısal maddelerin anormal birikimi sonucu zayıflamış duvar yapısı suçlanmaktadır (1). Sigara, ileri yaş, hiperkolesterolemi, erkek cinsiyet, kronik inflamasyon ve ailede anevrizma öyküsü en önemli risk faktörlerindendir. Buna karşın diyabetin riski azalttığına ve büyüme hızını yavaşlattığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (1,43). Anevrizmanın büyüme hızı kadın ve erkekte benzer olarak görülse de çapı arttıkça yırtılma riski özellikle kadınlarda katlanarak artmaktadır (43).

Abdominal aortik anevrizması (AAA) olan hastalarda lipid düşürücü tedavi önerilmektedir. Bu hastalarda nihai LDL-kolesterol (LDL-C) hedefi olarak < 55 mg/dL seviyesinin belirlenmesi ve bazal LDL-K değerlerine kıyasla %50'den fazla bir LDL-K azalması sağlanması önerilmektedir. Abdominal aort anevrizmasının büyüme ve rüptür riskinin azaltılmasında statin tedavisi etkilidir (43).

2.6.3. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH) ekstremitelerin arteriyel sisteminde veya ekstrakranial karotis & vertebral arterlerde görülebilmektedir. Patofizyolojide ateroskleroz ilişkili plaklar yer alır ve kliniği bu plaklar zemininde gelişen arteriyel lümende daralma meydana getirir. Alt ekstremitte tutulumlu PAH semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik PAH ekstremitte damarlarında nabız kaybı, rastlantısal görüntüleme bulguları veya bozulmuş ayak bileği-kol (AKİ) ile saptanabilir ve genellikle efora bağlı semptomlar göstermez. Semptomatik PAH ise patolojik AKİ ile birlikte aralıklı klodikasyon, efor semptomları ya da en az iki haftadır iyileşmeyen kronik yaralar ile karakterizedir (43). Alt ekstremitte perfüzyon durumunu değerlendirmek için ilk basamak non-invaziv tanı testi AKİ ölçümüdür. AKİ aynı zamanda kardiyovasküler ve genel mortalite için bir belirteç olarak kullanılabilmektedir (43,44).

Ateroskleroz zemininde karotis arter stenozu akut iskemik inmelerin yaklaşık %20'sinde rol oynayan önemli bir klinik durumdur. Geçici iskemik atak (TIA) veya inme tablolarına sebep olur. Fizik muayenede karotis arterler üzerinde üfürüm ile fark edilebilir. Asemptomatik vertebral arter stenozu ise popülasyon çalışmalarında %5-10 oranında bildirilmiştir. Karotis arter stenozuna kıyasla daha az sıklıkta tanı konulsa da, vertebrobaziler yetmezlik nedeniyle inme gelişen hastaların yaklaşık %20-25'inde vertebral arter stenozunun katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu durumlar, senkop ve baş dönmesi gibi semptomların ayırıcı tanısı için yapılan tetkikler sırasında bazen tesadüfen de tespit edilebilir (43,45).

Periferik arter hastalığı için tanımlanmış risk faktörleri arasında diabetes mellitus, sigara, hipertansiyon, dislipidemi, ileri yaş, erkek cinsiyet ve metabolik sendrom yer almaktadır (46). Aterosklerotik periferik arter hastalığı olan hastalarda statin tedavisi önerilir. LDL-K hedefi olarak < 55 mg/dL seviyesinin belirlenmesi ve bazal LDL-K değerlerine kıyasla %50'den fazla bir LDL-K azalma sağlanması önerilmektedir. Sigaranın kesilmesi, sağlıklı diyet ve fiziksel aktivite tüm hastalarda önerilmelidir. Kan basıncının 140/90 mmHg altında tutulması, diyabetik hastalarda ise sıkı glisemik kontrol önerilir (43). Statin tedavisi, TIA sonrası tekrarlayan inme riskini azaltır ve karotis arter stenozu olan hastalarında önerilmektedir (43).

2.6.4. İskemik İnme ve Geçici İskemik Atak

İskemik serebrovasküler olay (İSVO) beynin bir bölgesine kan taşıyan damarın genellikle ateroskleroz zemininde gelişen tromboz, kardiyak emboli veya küçük damar hastalığı nedeniyle engellenmesi sonucu oluşan inme türüdür. Bahsedilen durumlar, beyin parankimine olan kan akışının azalmasına yol açarak iskemi ilişkili doku hasarına ve nörolojik kayıplara neden olabilir. Beyin parankimindeki iskeminin neden olduğu nörolojik kayıpların 24 saat içerisinde ortadan kalktığı ve herhangi bir kalıcı şikayet veya sakatlığa neden olmadığı durum ise geçici iskemik atak (GİA) olarak isimlendirilir (1).

Ülkemizde 2019 yılında inme insidansının %0,15, prevalansının ise %1,3 olduğu bildirilmiştir. İnme olgularının yaklaşık %63'ünün iskemik kökenliken, iskemik inme prevalansı kadınlarda %57 ile erkeklere göre daha fazla gözlenmiştir. İnme vakalarının %17,4'ünün 50 yaş altı bireylerde, yaklaşık %41'i ise 70 yaş üstü bireylerde gözlenmiştir. (47). İskemik SVO için başlıca risk faktörleri arasında yaş, hipertansiyon, geçmişte serebrovasküler olay öyküsü veya diğer ASKVH'lardan birine sahip olmak, atriyal fibrilasyon, sigara, fazla alkol tüketimi, sedanter yaşam ve obezite, dislipidemi, diabetes mellitus, kötü beslenme ve genetik faktörler yer almaktadır. Hipertansiyon SVO'nun en önemli modifiye edilebilir risk faktörlerinden kabul edilir ve tüm inme vakalarının yaklaşık %50'sinde rol oynadığı düşünülmektedir (48). Diyabet, İSVO gelişiminde önemli diğer bir risk faktörüdür. Diyabet hastaları sağlıklı bireylere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla inme riski taşımaktadır (49).

Aterojenik dislipidemi, ateroskleroz zemininde gelişen iskemik serebrovasküler olay riski için önemli bir risk faktörüdür. Serum LDL-K seviyelerinin iskemik inme ve GİA ile nedensel ilişkisi çeşitli randomize klinik çalışma, prospektif çalışmaların meta-analizlerinde ve Mendeliyen randomizasyon çalışmalarında kanıtlanmıştır (6,50,51). İskemik SVO veya GİA geçiren hastalar, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kardiyovasküler hastalık riski sınıflandırmasına göre çok yüksek riskli olup, serum LDL-K için < 55mg/dl hedefi mevcuttur (Sınıf 1, Kanıt Düzeyi A) (1).

2.7. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarda Tanımlanmış Risk Faktörleri

Ateroskleroz patofizyolojisinde endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve oksidatif stres gibi durumlar yer alır ve ASKVH'lar arter duvarlarında plak birikimiyle karakterizedir. Bu hastalıkların gelişiminde genetik, çevresel ve yaşam tarzına bağlı etmenlerin bir kombinasyonu rol oynamaktadır. Dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan ASKVH gelişiminde etkili risk faktörlerinin bilinmesi, ASKVH riskinin azaltılabilmesi ve bu hastalıkların yönetim stratejilerinin oluşturulmasında önemli bir yere sahiptir (1). ASKVH gelişiminde etkisi olan risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen faktörler olarak iki ayrı grupta incelenebilir.

2.7.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri bireyin gelecekte ASKVH yaşama riskini belirlemede önemli göstergelerdir. Bu faktörler hastaların gerek kardiyovasküler riskinin sınıflandırmasında ve gerekse hedefe yönelik önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi noktasında hekimlere rehberlik edebilir. Örneğin bir hastanın ailesinde erken yaşta kardiyovasküler hastalık olması veya yüksek riskli bir etnik gruba mensup olması, hipertansiyon ve dislipidemi gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin daha erken ve agresif bir şekilde yönetilmesine teşvik edebilir (1). Yaş ve cinsiyetin kardiyovasküler risk üzerindeki etkilerinin tanınması, sağlık hizmeti sağlayıcılarının önleme stratejilerini bireyselleştirmesine olanak tanır. Örneğin, periferik arter hastalığı sıklığının yaşlı bireylerde belirgin arttığı bilinmektedir ve bu yaş grubuna özelleştirilmiş tarama programları ve yaşam tarzı müdahaleleri sunulması önemlidir. Benzer şekilde kadın ve erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların farklı yaş ve şekillerde ortaya çıkabileceği bilinci daha kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını teşvik edebilir (1).

2.7.1.1. Yaş

Hem çeşitli risk faktörlerine daha uzun süre maruz kalma hem de kardiyovasküler sistemin doğal yaşlanma süreci doğrultusunda bireyler yaşlandıkça ateroskleroz gelişimi ve dolayısıyla ASKVH prevalansı artar. Birçok geniş ölçekli çalışma yaştan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir etken olduğunu kanıtlamıştır

(1,10,41). Yaş, SCORE, QRISK2 ve ASSIGN gibi birçok kardiyovasküler hastalık risk hesaplama algoritmasında kullanılan bir parametre olup, bazı kardiyovasküler hastalık tahmin modelleri ise yalnızca yaşlı bireyler için tasarlanmıştır. Örneğin SCORE2 risk hesaplaması 40-69 yaş arasındaki bireylerde, SCORE2-OP ise 70 yaş ve üzerindeki bireylerde kullanılmaktadır. Yetmiş yaş üzeri bireyler için SCORE2-OP'un oluşturulması, bu yaş grubunun genç popülasyona kıyasla farklı risk profilleri ve komorbiditelere sahip olmasına dayanır. Ayrıca bu yaş grubundaki bireylerin konvansiyonel risk faktörlerine karşı oluşturdıkları fizyolojik yanıtlarda farklılıklar olabileceği fark edilmiş ve bu durumlar risk değerlendirmesi için özel bir yaklaşımı gerekli kılmıştır. SCORE2-OP, SCORE2'ye benzer yöntemlerle geliştirilmiş ancak ileri yaş grubu için kalibre edilmiştir (10).

2.7.1.2. Cinsiyet

Cinsiyet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini etkileyen önemli bir faktördür ve kadınlarla erkekler arasında belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar erkeklerin genellikle kadınlara göre daha genç yaşta koroner arter hastalığı geliştirme riskine sahip olduğunu göstermektedir. Bu farkın östrojenin premenopozal kadınlarda lipid profillerini olumlu yönde etkilemesi ve damar fonksiyonlarını koruması gibi koruyucu etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür (52). Ancak menopoza sonrası kadınlarda bu koruyucu etkiler ortadan kalkar ve risk artarak erkeklerin riskini aşabilir (53). Altmış beş yaş sonrasında kadınlarda hipertansiyon prevalansı erkeklerden daha yüksek hale gelir. Kadınlarda inme ve kalp yetmezliği kardiyovasküler olaylar arasında daha büyük bir paya sahiptir (54). Bir meta-analizde 30-44 yaş arası olan grup hariç tüm yaş gruplarında, sigara kullanımının kadınlarda erkeklere kıyasla koroner arter hastalığı riskini %25 oranında daha fazla artırdığı saptanmıştır (55). Diğer yandan kadınlar için hamilelik sırasında ortaya çıkan özgün kardiyovasküler risk faktörleri mevcuttur. Örneğin preeklampsi öyküsü olan kadınların gebelikten sonraki 5-15 yıl içinde iskemik kalp hastalığı, inme ve venöz tromboembolik olay riskleri, sağlıklı akranlarına kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla olduğu görülür. Preeklampsinin, gebelik gibi bir stres faktörünün etkisiyle, altta yatan endotel disfonksiyonunu belirginleştirdiği ve bu kişilerin gelecekte artmış ASKVH riskine sahip olduğu düşünülmektedir (54).

2.7.1.3. Aile Öyküsü

Soygeçmişte özellikle erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunması ASKVH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Genetik faktörler lipid profilini, inflamatuvar yanıtı ve endotel fonksiyonları gibi çeşitli basamakları etkileyerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir. Sıklıkla erkeklerde 55, kadınlarda ise 65 yaşının altında geçirilen kardiyovasküler olayların erken olduğu kabul edilse de, literatürde erkeklerde 50 ve kadınlarda 60 yaş gibi farklı tanımlamalarla da karşılaşılabilir (1,56,57). Aile öyküsünde 50 yaşından önce miyokard infarktüsü veya koroner arter revaskülarizasyon olmasının erken yaşta koroner kalp hastalığı (KKH) varlığı olarak tanımlandığı bir çalışmada, konvansiyonel risk faktörleri için yapılan düzeltmeler sonrasında ailesinde erken yaşta koroner kalp hastalığı olanlarda 10-20 yıl arası dönemde KKH bağlı mortalitenin 1,59 kat ve 20 yıl sonrasında ise 1,43 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aile öyküsü olmayan yaşlılarıyla kıyaslandıklarında koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite açısından yaklaşık %50 daha yüksek bir yaşam boyu riske sahip oldukları saptanmıştır (58).

Kardiyovasküler hastalıkların risk tahmininde yararlanılan skorlama sistemlerinin sadece bir kısmında aile öyküsüne yer verildiği görülmektedir. Örneğin, aile öyküsü SCORE ve Framingham Risk hesaplamalarında yer almazken, InterHeart ve QRISK2 skorlama sistemlerinde yer almaktadır. Bu duruma neden olarak aile öyküsünün çeşitli çalışmalarda farklı tanımlarla sorgulanması ve konvansiyonel risk faktörlerinin aile öyküsünün etkisinin ciddi bir kısmını karşılaması gösterilmiştir (1).

2.7.1.4. Etnik Köken

Etnik köken, ASKVH riskini etkileyen önemli faktörlerden biri olarak bilinir. Çeşitli popülasyonlar genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı alışkanlıkları nedeniyle daha düşük veya yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansına sahip olabilir. SABRE çalışmasında konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak etnisitenin karotis arterde aterosklerotik plak prevalansını etkileyebildiği gösterilmiştir (59). Afrika kökenli Amerikalılarda hipertansiyon ve diyabet insidansının daha yüksek olması nedeniyle ASKVH açısından daha yüksek risk taşımakta oldukları bilinmektedir. Bu hastalarda hipertansiyon ilişkili periferik arter hastalığı, koroner arter sıklığı ve inme riskinde artış olduğu gibi, anti – hipertansif tedaviye verdikleri

yanıt da farklı olabilmektedir (60–62). Hispanik paradoksu, Hispanik kökenli bireylerin sosyoekonomik açıdan dezavantajlı olmalarına ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) için çeşitli risk faktörlerine sahip olmalarına rağmen, diğer toplumlara kıyasla benzer veya daha düşük ASKVH insidansına sahip olmaları olarak tanımlanmaktadır. Güçlü aile bağları ve sosyal destek sistemleri, düşük sigara kullanım oranları ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının bu durumda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (63).

2.7.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla (ASKVH) ilişkilendirilmiş değiştirilemeyen risk faktörlerinin bilinmesi, erken tanı ve önleyici stratejilerin geliştirilmesine olanak tanır. Ayrıca, riskin azaltılmasına yönelik müdahalelerin bireyselleştirilmesinde önemli bir rol oynar. Ancak, ASKVH riskinin azaltılmasında değiştirilebilir risk faktörleri kuşkusuz daha büyük bir öneme sahiptir; zira bu faktörler, uygun yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi yaklaşımlarıyla etkin bir şekilde kontrol altına alınabilir. ASKVH riskini artırdığı bilinen değiştirilebilir risk faktörleri arasında dislipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, obezite, yetersiz fiziksel aktivite, diyet içeriği ve yoğun alkol tüketimi gibi durumlar örnek gösterilebilir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve sekonder korunma stratejilerinde bu risk faktörlerine yönelik çeşitli yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi yaklaşımları kritik öneme sahiptir.

2.7.2.1. Dislipidemi

Aterosklerotik plak ve dolayısıyla ASKVH gelişiminde serum lipid profilinin doğrudan etkisi vardır. ApoB içeren lipoproteinler ile ateroskleroz arasındaki önemli ilişki, “Apo B İçeren Lipoproteinler ve Ateroskleroz Süreci” başlığı altında ele alınmıştır (Bkz. sayfa 16). Serum TG seviyeleri, dolaşımdaki apoB içeren ve TG'den zengin VLDL ve VLDL kalıntılarının konsantrasyonunu yansıtır. Artmış TG seviyeleri ASKVH riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ancak bu ilişki, HDL olmayan kolesterol için düzeltilindiğinde anlamını yitirmektedir. Örneğin, Fibrat grubunun tedavide kullanılmasının kardiyovasküler hastalık riskinde sağladığı azalma, HDL olmayan kolesterol üzerinde yaptığı değişiklikle doğru orantılıdır (64). Mendeliyen randomizasyon çalışmaları, TG seviyelerinin koroner kalp hastalığı riski ile nedensel

bir bağlantısı olabileceğini öne sürse de, TG ile ilişkilendirilen genetik varyantların genellikle HDL-K, LDL-K veya Lipoprotein (a) seviyeleriyle de ilişkili olması, bu bulguların dikkatle yorumlanmasını gerektirir (64).

HDL-K'nın plazma seviyeleri ile ASKVH riski arasındaki ters ilişki, birçok gözlemsel çalışma ile ortaya konulmuştur (65–67). Ancak Mendeliyen randomizasyon çalışmalarında veya HDL-K seviyelerini arttırmaya yönelik tedavilerin randomize kontrollü klinik çalışmalarında ise bu ilişki desteklenememiştir. HDL-K seviyelerini düşüren genetik varyantların neredeyse tamamı TG ve/veya LDL-K seviyelerini de etkilediği için Mendeliyen randomizasyon çalışmalarında HDL-K seviyelerinin ASKVH riski ile arasındaki ilişki daha karmaşık görünmektedir (64). ACCELERATE çalışmasında konvansiyonel lipid düşürücü tedaviye eklenen bir CETP inhibitörü olan Evacetrapib'in kardiyovasküler olaylara olan etkisi araştırılmış, HDL-K'de %133'e varan bir artış gözlense de hastaların ASKVH riskinde ilave anlamlı bir azalma gözlenmemesi üzerine çalışma erken sonlandırılmıştır (68). Plazma HDL-K seviyesini farmakolojik olarak arttırmanın ASKVH riskini azaltacağını gösteren genetik veya randomize kontrollü klinik bir çalışma bulunmamaktadır (7).

Mendeliyen çalışmalarla yüksek Lp(a) seviyelerinin, LDL-K kadar kuvvetli bir ilişkiyle olmasa da, artmış ASKVH riskine neden olduğu kanıtlanmıştır. Anti PCSK9 monoklonal antikorların lipoprotein (a) düzeylerini %18-40 oranında azaltabildiği ve bu azalmanın gelecekte ASKVH geçirme riskini düşürebileceğine yönelik sonuçlar mevcuttur (69,70).

2.7.2.1.1 Serum LDL-Kolesterol düzeyleri ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki nedensel ilişkinin incelenmesi

Hiperkolesterolemi ateroskleroz patogenezinde yer alan başlıca faktörlerdendir ve dolayısıyla aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Prospektif kohort çalışmalar ve bu çalışmaların meta-analizleri, lipid metabolizmasının kalıtsal hastalıklarından edinilen bilgiler, Mendeliyen randomizasyon çalışmaları ve randomize kontrollü klinik çalışmalar serum LDL-K seviyeleri ve ASKVH arasındaki ilişkiyi birçok farklı açıdan ele alarak ortaya koymuştur (6,8,50,71–73). Böylelikle serum LDL-K seviyeleri günümüzde

ASKVH riskini azaltmak adına gerek birincil gerekse ikincil korunma programlarında önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir.

Toplamda 21 farklı çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı bir meta-analizde (CTT), farklı yoğunluktaki statin tedavilerinin etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmış ve LDL-K'da her 1 mmol/L'lik (38,67 mg/dl) düşüşün kardiyovasküler risk ve mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Daha yüksek yoğunluktaki statin tedavisinin, düşük yoğunluktaki statin tedavisine kıyasla LDL-K seviyesini 19,71 mg/dl daha fazla düşürerek majör vasküler olaylarda ek %15 azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu meta-analizin sonucunda LDL-K'daki her 38,6 mg/dl azalmanın tüm nedenlere bağlı mortalitede %10 ve koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede %20 azalmayla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (6).

Benzer bir şekilde *Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC)* tarafından yürütülen ve 68 prospektif çalışmanın dahil edildiği meta-analizde plazma LDL kolesterol düzeylerinin ölümle sonuçlanmayan MI ve KAH ilişkili mortalite arasındaki log-lineer ilişki ortaya koyulmuştur. Ayrıca bu çalışmada, ölçülen LDL-K, hesaplanan LDL-K ve HDL dışı kolesterol değerlerinin koroner kalp hastalığı riskine olan etkisinin eşdeğer kabul edilebileceği gösterilmiştir (74). Altmıştan fazla prospektif kohort çalışmayı içeren Prospective Studies Collaboration meta-analizinde ise toplam kolesterol düzeyindeki her 1 mmol/L'lik (38,67 mg/dl) azalmanın iskemik kalp hastalığı nedenli mortalite üzerinde yaş gruplarına göre: 40-49 yaş grubunda yaklaşık %56, 50-69 yaş grubunda %34 ve 70-89 yaş grubunda ise %17'ye varan azalmayla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın verileri serum kolesterol seviyeleri ile iskemik kalp hastalığı ilişkili mortalite arasında güçlü ilişkiyi ortaya koymaktadır (75).

LDL-K seviyeleri ve ASKVH arasındaki nedenselliği inceleyen kohort çalışmalar ve bunlardan yararlanılan meta-analizler bizlere her ne kadar güçlü kanıtlar sunsalar da randomizasyon içermemeleri nedeniyle çeşitli yanlış çıkarım ve yanlışlıkları (bias) bünyelerinde barındırabilirler. LDL-K seviyelerini kendilerine özgü yollarla düşüren onlarca farklı genetik varyantın kullanıldığı Mendeliyen randomizasyon çalışmaları, LDL-K'nın ASKVH üzerindeki nedensel etkisini ortaya koymaktadır. Ayrıca HMGCR, NPC1L1 ve PCSK9 gibi LDL-K'da azalmaya neden

olabilen varyantlara ait sonuçlar LDL-K'daki azalmayla elde edilen klinik yararın, LDL-K'nın düşme mekanizmasından bağımsız olduğunu da bizlere göstermektedir (2,4,5). Geçtiğimiz yıllarda yayınlanan meta-analizlerde serum LDL-K'daki azalmanın doğrudan ASKVH sıklığını azalttığına gösterilmesinden sonra, daha sonraları statin hipotezi olarak da adlandırılan, çeşitli yazarlar tarafından bu klinik faydanın statin grubu ajanlara özgü olabileceği gündeme getirilmişti. Özellikle ezetimib ve PCSK-9 inhibitörleriyle ilerleyen yıllarda yapılan çok merkezli randomize kontrollü klinik çalışmalar ve bahsi geçen Mendeliyen randomizasyon çalışmaları bu durumun aksini ispat etmişlerdir (2,76,77).

İlk statin çalışmalarından bugüne dek, statinlerin uygun kişilerde ve gereken dozlarda kullanıldığında hem birincil hem de ikincil korumada ASKVH'lara bağlı morbidite ve toplam mortaliteyi azalttığı çok sayıda kontrollü klinik çalışma ile defalarca kanıtlanmıştır. Bu yarar, gerçek yaşam verileri ile de teyit edilmiştir (71–73,78,79). LDL düşürücü farmakolojik tedavisinin yararının bugün için ASKVH korunmasında ve tedavisinde en etkin farmakolojik müdahale olduğu kabul edilmektedir (8). Daha fazla yararın sağlanması için hedef LDL değerleri sık güncellenmekte ve statin grubu ilaçlarla bu hedeflere ulaşılamaz ise ezetimib ve PCSK9 inhibitörlerini içeren kombinasyon tedavileri de önerilmektedir (7,80).

2.7.2.2. Sigara

Sigara kullanımı endotel disfonksiyonuna yol açarak nitrik oksit sentezini inhibe eder, inflamatuvar yanıtı artırır ve tromboz riskini yükseltir. Ayrıca, aterosklerotik lipid profiline neden olarak LDL-K seviyelerini artırırken HDL-K düzeylerini düşürmekte, LDL oksidasyonunu teşvik ederek ateroskleroz patogenezi hızlandırmaktadır (81). ASKVH'ye bağlı mortalitenin önemli bir kısmı sigarayla ilişkili olup (82,83), yetişkin hayatı boyunca sigara içen bireylerde yaşam süresinin yaklaşık 10 yıl kadar kısalabileceği hesaplanmıştır (84). Türkiye'de sigara kullanımına ilişkin epidemiyolojik veriler zaman içinde değişiklik göstermiş; geçtiğimiz dekatlarda erkeklerde azalma eğilimi gözlenirken, kadınlarda artış saptanmıştır (27,85,86). Sigaranın bırakılması, ASKVH riskini ve mortalite oranlarını anlamlı düzeyde azaltmakta olup (87,88), davranışsal ve farmakolojik müdahaleler bu süreçte etkin tedavi stratejileri arasında yer almaktadır.

2.7.2.3. Hipertansiyon

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2024 Hipertansiyon Kılavuzu'na göre, hipertansiyon tanısı ofiste ölçülen kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg, ambulator veya ev ölçümlerinde ise $\geq 135/85$ mmHg olarak belirlenmiştir. Yükselmiş kan basıncı ise ofis ölçümlerinde $120-139/70-89$ mmHg, ambulator veya ev ölçümlerinde $120-134/70-84$ mmHg aralığında tanımlanmaktadır (48). Yüksek kan basıncı, endotel fonksiyonunu bozarak vasküler inflamasyonu artırır, arteriyel sertleşmeye neden olur ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak kardiyovasküler olay riskini artırır. Epidemiyolojik çalışmalar kan basıncı ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin özellikle sistolik kan basıncı 90mmHg'nin üzerindeyken sürekli ve log-lineer bir ilişkide olduğunu ortaya koymuştur. Mendeliyen randomizasyon çalışmaları bu ilişkinin bağımsız bir neden-sonuç bağlantısı taşıdığını kanıtlarken, randomize kontrollü çalışmalar ise etkin antihipertansif tedaviyle kardiyovasküler olaylarda belirgin azalma sağlanabildiğini göstermektedir (89–91).

Geleneksel olarak hipertansiyon tedavisi 140/90 mmHg sınırına göre şekillense de, yeni kanıtlar bazı yüksek riskli hastaların daha düşük kan basıncı seviyelerinde de farmakolojik tedaviden fayda görebileceğini göstermektedir. Kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ilişkili organ hasarı, SCORE-2 risk skoru $< \%10$ olan 60 yaşının altındaki tip 2 DM tanılı hastalar hariç tüm diabetes mellitus tanılı hastalar, aterosklerotik KVVH öyküsü veya ailesel hiperlipidemi (DLCN skor ≥ 6) gibi ek risk faktörlerine sahip hastalar bu grupta değerlendirilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, hipertansiyonun yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu, ancak hastaların önemli bir kısmının tanı almadığı veya tedavi edilse bile hastaların azımsanmayacak bir kısmında kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı gösterilmiştir (92,93).

2.7.2.4. Diyabet

Diabetes mellitus, ateroskleroz ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) açısından güçlü bir risk faktörüdür. Kronik hiperglisemiye bağlı gelişen ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), endotel fonksiyonunu bozarak damar duvarında birikmekte, inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) ve serbest oksijen radikallerinin artışına yol açmaktadır. Bu süreç nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak vazodilatasyonu

bozmakta ve aterosklerotik süreçleri hızlandırmaktadır (94). Diyabetik bireylerde sıklıkla hipertansiyon, aterojenik dislipidemi ve diğer metabolik bozuklukların eşlik etmesi, kardiyovasküler riski daha da artırmaktadır. Diyabetik hastalarda en önemli mortalite nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır. İskemik kalp hastalığı, arteriyel revaskülarizasyon, inme & geçici iskemik atak ve karotis ve periferik arter hastalığı diyabetin makrovasküler komplikasyonları olarak kabul edilmektedir. (49).

Diyabet, ASKVH'nin en önemli nedenlerinden biri olup, koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Meta-analizler diyabetin koroner kalp hastalığı için 2 kat, iskemik inme için 2,27 kat, hemorajik inme için ise 1,56 kat risk artışıyla ilişkili olduğu göstermiştir (95). Framingham, QRISK ve INTERHEART gibi kardiyovasküler risk hesaplama sistemleri diyabeti bir değişken olarak içermektedir (1,8). 2023 yılında kullanıma sunulan SCORE2-Diyabet skoru, 40 yaş üstü diyabetik bireylerde 10 yıllık kardiyovasküler riski belirlemek için geliştirilmiş olup glomerüler filtrasyon hızı ve HbA1c düzeyi gibi ek parametreler içermektedir (96). Bu skora göre diyabetik bireylerde ASKVH riski düşükten çok yüksek seviyeye kadar sınıflandırılmakta ve yüksek riskli bireylerin daha agresif kardiyovasküler korunma programlarına yönlendirilmesi önerilmektedir.

2.7.2.5. Obezite

Obezite, özellikle abdominal obezite, hücre düzeyinde insülin direnci ve inflamasyonu arttırması, dislipidemiye yatkınlık yaratması ve fiziksel aktiviteyi kısıtlayabilen bir faktör olması nedeniyle ASKVH gelişimiyle doğrudan ilişkilidir (1). Vücut kitle indeksi (VKİ) obezitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir parametre olup, 18,5-24,9 kg/m² normal vücut ağırlığı, 25-29,9 kg/m² fazla kiloluluk, VKİ $\geq$ 30 kg/m² ise obezite olarak kabul edilmektedir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin özellikle ileri yaş gruplarında yaygınlaştığını ve son dekatlarda belirgin bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (27,93,97).

Obezitenin hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik risk faktörleriyle birlikte seyrederek ASKVH riskini artırdığı, bu doğrultuda kişiselleştirilmiş yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik müdahalelerin ise obeziteli

bireylerde ASKVH insidansını azaltmada önemli katkılar sunduğu gösterilmiştir (1,8,98). Ancak geniş ölçekli prospektif çalışma ve meta-analizlerde VKİ, bel çevresi veya bel-kalça oranı gibi antropometrik ölçümlerin kardiyovasküler hastalık risk tahmin modellerine eklenmesinin belirgin bir ayırım gücü kazandırmayabileceği savunulmaktadır (1,99). Bu doğrultuda Framingham, SCORE ve Reynolds gibi yaygın kullanılan risk hesaplama sistemlerinde bu parametrelere yer verilmezken, QRISK skoru gibi bazı modellerde VKİ'nin bir değişken olarak kullanıldığı görülmektedir (1).

2.7.2.6. Yetersiz fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite, endotel fonksiyonunu iyileştirerek nitrik oksit salınımını artırmakta, böylece doku oksijenizasyonunu desteklemektedir. Ayrıca insülin duyarlılığını artırarak metabolik dengeyi iyileştirmekte, sistemik inflamasyonu azaltarak aterosklerotik süreçleri yavaşlatmakta ve aterojenik lipid profilini düzelterek tromboza eğilimi azaltmaktadır. Bu nedenle düzenli fiziksel aktivitenin ateroskerozun önlenmesinde ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde kritik bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Yapılan geniş ölçekli çalışmalar, fiziksel aktivitenin hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolünde önemli rol oynadığını kanıtlamıştır. Haftada en az 150-300 dakika orta şiddette veya 75-150 dakika yüksek şiddetli aerobik egzersizin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (1,100–102).

Meta-analizler, fiziksel aktivitenin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığını ve bu etkinin doz bağımlı olduğunu göstermektedir. Aerobik egzersizlere ek olarak direnç egzersizlerinin de haftada en az iki gün uygulanması önerilmekte olup, bu kombinasyonun kardiyovasküler sağlığa ek katkılar sunduğu belirlenmiştir (101,102). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, toplumun büyük bir kısmının önerilen fiziksel aktivite düzeylerine ulaşamadığını ve sedanter yaşam tarzının yaygın olduğunu göstermektedir (93). Hiperlipidemik bireylerde fiziksel aktivitenin artırılmasına yönelik bireyselleştirilmiş yaklaşımlar, davranış değişikliği teknikleri ve teknolojik desteklerin kullanımının, fiziksel aktiviteye katılımı teşvik edebileceği düşünülmektedir (1,7,8). Fiziksel aktivitenin KVH riskini azaltmadaki önemi tartışmasız olsa da, ölçümdeki belirsizlikler, doz-yanıt ilişkisini

belirlenmenin zorluğu ve diğer risk faktörleriyle olan güçlü etkileşimi nedeniyle birçok risk skorlama modelinde bağımsız bir değişken olarak yer almadığı görülmektedir.

2.7.2.7. Diyet içeriği ve fazla alkol tüketimi

Sağlıklı bir diyet, fiziki ve ruhsal sağlığın korunması için oldukça önemlidir. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için Akdeniz tipi veya benzeri türde bir diyetin benimsenmesi önerilir. Doymuş yağ asitlerinin yerine, çoklu ve tekli doymamış yağ asitleri (PUFA ve MUFA) ve tam tahıllardan oluşan karbonhidratların tüketimi teşvik edilmeli, toplam enerji alımının %10'undan azının doymuş yağlardan sağlanması önerilmektedir. Total kolesterolü arttırdığı bilinen trans yağ asitleri ve işlenmiş gıdalar mümkün olduğunca az tüketilmeli, kan basıncını düşürme ve ASKVH riskinin azaltılması amacıyla tuz tüketimi günlük 5 gramın altında tutulmalıdır (1,7).

Beslenme alışkanlıkları kardiyovasküler riske genellikle serum lipid profili, kan basıncı, vücut ağırlığı ve diyabet gibi risk faktörleri üzerinden etki gösterir. Alkol kullanmayan bireylerin alkol tüketen bireylere kıyasla kardiyovasküler hastalık sonuçları açısından daha düşük riske sahip olduğunu göstermektedir. Herhangi bir miktarda alkol tüketiminin kan basıncını ve vücut kitle indeksini artırdığı, haftalık 100 gramdan fazla alkol tüketiminin ise yaşam beklentisini azalttığı bildirilmiştir (103). Beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi ve genellenebilir bir kriter haline getirilmesinin önündeki engeller nedeniyle bu parametrenin kardiyovasküler risk tahmin modellerinde nadiren yer verildiği görülmektedir.

2.8. Çok Yüksek LDL-Kolesterol Düzeyleri ve Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar

Ailesel hiperkolesterolemi otozomal dominant kalıtılan, çok yüksek LDL-K düzeyleri (>190 mg/dl) ve erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimiyle karakterize bir hastalıktır. Literatürde serum LDL-K değerleri 190mg/dl üzerinde olan hastaları inceleyen öncül çalışmaların genellikle AH çevresinde şekillendiği görülmektedir (7,36,104,105). Ancak zamanla serum LDL-K değerleri 190mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda genetik vurgu azalmış ve bu grupta klasik AH kriterlerini karşılamayan bireylerde de artmış ASKVH riskini destekleyen kanıtlar giderek çoğalmıştır

(13,14,105–108). Böylece, LDL-K ≥ 190 mg/dL olan bireylerin esasında heterojen bir grup olduğu ve klasik AH'den farklı kardiyovasküler risk profillerine sahip olabilecekleri anlaşılmıştır.

Klasik monogenik AH ile fenotipik olarak benzer özellikler gösteren ancak genetik mutasyon tespit edilemeyen hastalar klinik AH olarak adlandırılmaktadır. İzlanda'da yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, 49 bin kişinin tüm genom analizi sonucunda monogenik AH prevalansı 1/836 olarak belirlenmiş ve bu oranın Danimarka'da 1/217, Birleşik Krallıkta 1/176 olarak saptanan diğer toplum taramalarından oldukça düşük bulunmuştur (109,110). Monogenik AH hastalarının 40 yaşına kadar olan LDL-K maruziyetinin, sağlıklı bireylerde 70 yaşına kadar gözlenen maruziyete eşdeğer olduğu ve bu bireylerde koroner arter hastalığı riskinin belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, 79 bin kişilik bir popülasyonda modifiye DLCN kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirmede, katılımcıların %2,2'sinin muhtemel veya kesin AH tanısını karşıladığı ve bunların yalnızca %5,2'sinin monogenik AH olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, klinik AH'nin monogenik AH'ye kıyasla çok daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur (32).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütölen ve yaklaşık 50 bin hasta verisinin değerlendirildiğı bir çalışmada LDL kolesterol seviyesi ≥ 190 mg/dl olan hastalarda AH ilişkili mutasyonlarının sıklığını ve bu durumun koroner arter hastalığı riskine etkisini değerlendirmiştir. Katılımcıların 26.025'inin genetik analizi yapılmış, LDL-K seviyesi 190mg/dl üzerinde olan bireylerin yalnızca %2.5'inde AH ilişkili genetik mutasyon tespit edilmiştir. LDL kolesterolü ≥ 190 mg/dl olup AH mutasyonu taşımayan bireylerde KAH riskinin sağlıklı popülasyona göre 6 kat, hem yüksek LDL-K düzeyine hem de AH mutasyonuna sahip bireylerde bu riskin ise 22 kat fazla olduğu saptanmıştır. Klinik tanı kriterlerinin genetik testlerle doğrulanmasının önemini araştıran ileri analizde ise AH mutasyonu taşıyan bireylerin yalnızca %24'ünün DLCN tanı kriterlerine göre muhtemel veya kesin AH tanısı aldığı gözlenmiştir (105).

ABD'de yer alan bir hastanede 2010-2020 yılları arasında tedavi görmüş LDL-K düzeyi ≥ 190 mg/dL olan 18.740 hasta verisi retrospektif olarak analiz edilerek, 9 yıllık bu süre zarfı içinde gelişen mortalite ve mortalitede rol oynayabilecek risk

faktörleri araştırılmıştır. Yüksek mortaliteyle ilişkilendirilen klinik faktörler arasında erkek cinsiyet (düzeltilmiş HR 1.31), ileri yaş (düzeltilmiş HR 1.19, her 5 yıl artış için), hipertansiyon (düzeltilmiş HR 2.01), kronik böbrek hastalığı (düzeltilmiş HR, 1.68), diyabet (düzeltilmiş HR 1.79), kalp yetmezliği (düzeltilmiş HR 1.51), miyokard enfarktüsü (düzeltilmiş HR 1.41) ve vücut kitle indeksinin $<20 \text{ kg/m}^2$ olması (düzeltilmiş HR 3.36) yer almaktadır (12). Geçtiğimiz yıl yayınlanan bu çalışma, bu hasta popülasyonunda mortalite ile ilişkilendirilebilecek hiperkolesterolemi dışındaki diğer risk faktörlerini ortaya koyan tek büyük çalışmadır. Çalışmada, birçok kılavuzda çok yüksek seviyelerde hiperkolesterolemiye sahip hastalarda tanı anında statin tedavisinin başlatılmasını önerildiği, ancak bu yüksek risk grubunda daha ileri düzeyde bir risk sınıflandırması yapılmadığı vurgulanmaktadır. Bunun başlıca nedeni olarak ise bu hasta grubunda risk sınıflandırması yapmaya olanak tanıyacak kanıtların henüz yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Kore Ulusal Sağlık Sigortası Servisi (NHIS) veri tabanından yararlanılan, popülasyon temelli bir kohort çalışmasında, çok yüksek ($\text{LDL-K} > 190 \text{ mg/dL}$) kolesterol düzeylerine sahip bireylerde kardiyovasküler olay riski ve lipid düşürücü tedavilerin etkinliği değerlendirilmiştir. LDL-K düzeyi 190 mg/dL 'nin altında olan yaklaşık 2 milyon birey ve bu değerin üzerinde olan 20 bini aşkın birey çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar, LDL-K düzeylerine göre beş alt gruba ayrılmıştır: $\geq 260 \text{ mg/dL}$, $225\text{-}259 \text{ mg/dL}$, $190\text{-}224 \text{ mg/dL}$, $160\text{-}189 \text{ mg/dL}$ ve $<160 \text{ mg/dL}$ (referans grup). Altı yıllık takip sürecinde, kardiyovasküler olay insidansının LDL-K düzeyi ile doğrusal bir ilişki gösterdiği saptanmış, LDL-K $\geq 190 \text{ mg/dL}$ olan bireylerde agresif statin tedavisinin belirgin risk azalması sağladığı gösterilmiştir (14).

Türk popülasyonunun %4,56'sı çok yüksek LDL-K düzeylerine sahiptir. Bu bireylerin, sahip oldukları genetik ve çevresel faktörlerden bağımsız olarak, ASKVH gelişimi açısından yüksek risk grubunda oldukları kabul edilmektedir. Ancak bu hasta grubunun yalnızca belirli bir kısmında klinik bulgu ve semptom veren, morbidite ve mortaliteye neden olan miyokard infarktüsü veya inme gibi bir ASKVH gelişmektedir. Çok yüksek LDL-K düzeyine sahip hastalar arasında ASKVH açısından daha yüksek riske sahip olan bireylerin belirlenmesinde etkili olan faktörler literatürde net olarak belirlenmemiştir. Bu popülasyonda ASKVH geçiren hastalar ile ASKVH geçirmemiş

hastaların hangi yönlerden farklılık gösterdiğinin anlaşılması, risk faktörlerinin daha iyi yönetilmesine olanak sağlayarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önlenmesine katkıda bulunabilir.

2.9. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Tahmini

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Türk Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için oluşturulmuş risk tahmin modellerinin klinik pratikte kullanımını önermektedir. Bu modeller öncelikle 10 yıllık ASKVH nedenli ölüm riskini tahmin etmeye yönelik olarak geliştirilmişlerse de özellikle genç hastalardaki ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların toplumlar için oluşturduğu yükün öneminin anlaşılmasıyla beraber son yıllarda oluşturulmuş risk modellerinde ölümcül olmayan ASKVH risk de değerlendirilir.

Bu modeller, kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite ve morbiditeyi azaltmak adına alınabilecek önlemlerden en fazla fayda görebilecek hastaların saptanması konusunda hekimlere yol göstermeyi amaçlar. Bu hesaplama sistemlerinde: “aile hikâyesi, vücut kitle endeksi, cinsiyet, DM veya kronik böbrek hastalığı varlığı, etnik köken, sigara, sistolik kan basıncı, plazma kolesterol düzeyleri ve yaş” gibi faktörlere yer verilir. Ayrıca, bilgisayarlı tomografi yardımıyla koroner anjiyografi ve koroner arter kalsiyum skoru, karotis doppler ultrason gibi görüntüleme yöntemleri ve ayak bileği kol indeksi gibi bulgular da risk değerlendirmelerinde kullanılmaktadır. Farklı risk hesaplama sistemleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Avrupa Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu, Avrupa nüfusuna ait prospektif verilere dayanan SCORE sisteminin kullanılmasını önermektedir. 2003 yılında yayımlanan SCORE projesinde 10 yıllık ölümcül olan kardiyovasküler hastalıkların olasılık tahmini yer alırken ölümcül olmayan KVH risk tahminine yer verilmemiştir. Ayrıca bu projede, kardiyovasküler risk faktörleri olan cinsiyet, sigara, sistolik kan basıncı parametreleri sabitken, total kolesterol ve kolesterol/HDL kolesterol oranı eklenerek oluşturulmuş iki farklı risk şeması mevcuttur. SCORE veri

tabanında yapılan çalışmalar, total ve HDL-kolesterol değerlerinin risk hesaplamasında önemli bir faktör olduğunu göstermiştir.

SCORE sistemi, birincil koruma amacıyla kullanılmak üzere oluşturulmuştur. Orijinal çalışmada ASKVH sahip olan hastaların SCORE hesabına bakılmaksızın otomatik olarak yüksek riskli kabul edilmesi ve ona göre sekonder koruma algoritmalarıyla takip edilmesi gerektiği, diyabetli hastaların verilerinin homojen olarak toplanamamış olması nedeniyle diyabet varlığında kullanılmak üzere ayrı bir risk şeması oluşturulmadığı vurgulanır. Güncellenmiş SCORE algoritması olan SCORE2, 2021 yılında yayımlanmıştır. SCORE2 ve SCORE2-OP, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan ulusal kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm oranlarına göre ülkeleri düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına ayırır. Türkiye, yüksek risk grubunda (100.000 kişide 150-300 KVH kaynaklı ölüm) yer almaktadır.

Tablo 6. Kardiyovasküler Hastalık ve İlişkili Mortalite Riskinin Hesaplanmasında Yararlanılan Skorlama Sistemleri

Sistem	Risk	Değişkenler
<i>Framingham Risk Skoru</i>	10 yıllık KVO riski	Cinsiyet, DM, HDL-K, HT tedavisi, Sistolik kan basıncı, Sigara, Total-K ve Yaş
<i>SCORE</i>	10 yıllık ölümcül KVH riski	Cinsiyet, Sigara, Sistolik kan basıncı, TK/HDL-K, Total-K ve Yaş.
<i>SCORE2</i>	10 yıllık KVH riski	Cinsiyet, Sigara, Sistolik kan basıncı, Total-K, HDL-K ve Yaş.
<i>ASSIGN</i>	10 yıllık KVO riski	Ailede KVH öyküsü, Alan bazlı yoksunluk indeksi, Cinsiyet, DM (Diyabet), HDL-K, Sigara (sayı), Sistolik kan basıncı, Total-K ve Yaş
<i>QRISK2</i>	10 yıllık KVO riski	AF, Ailede KVH öyküsü, Alan bazlı yoksunluk indeksi, Antihipertansif tedavi, BKİ, Cinsiyet, DM, Etnik köken, KBH evre 4-5, RA, Sigara, Sistolik kan basıncı, Total-K/HDL-K ve Yaş
<i>Reynolds Risk Skoru</i>	10 yıllık MI, inme, koroner revaskülarizasyon veya kardiyovasküler ölüm	Ailede erken Mİ hikâyesi (<60 yaş), Cinsiyet, DM varsa HbA1c, HDL-K, hsCRP, Sigara, Sistolik kan basıncı, Total-K ve Yaş
<i>Globorisk</i>	10 yıllık KVH ölüm riski	Cinsiyet, DM, Sigara, Sistolik kan basıncı, Total-K ve Yaş
<i>InterHeart Risk Skoru</i>	10 yıllık KAH riski	Yaş, Cinsiyet, Sigara Maruziyeti, DM, HT Varlığı, Ebeveynlerde Kalp Krizi Öyküsü, Bel ve Kalça Çevresi, Psikososyal Faktörler, Diyet, Fiziksel Aktivite

AF: Atrial Fibrilasyon, BKİ: Beden Kitle İndeksi, DM: Diabetes Mellitus, HDL-K: HDL Kolesterol, hsCRP: Yüksek hassas CRP, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, MI: Miyokard İnfarktüsü, RA: Romatoid Artrit, Total-K: Total Kolesterol, KVH: Kardiyovasküler hastalık

Uyarılma:

1. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for The Management of Dyslipidemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88.

SCORE2 daha önceden ASKVH geçirmemiş, ailesel hiperlipidemisi veya LDL-Kolesterol düzeyi $> 190\text{mg/dl}$ olmayan, diyabetik olmayan 40-69 yaş arasındaki bireylerde ölümcül kardiyovasküler olay (koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve inme kaynaklı ölümler, ani ölüm) ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve inmenin 10 yıllık riskini tahmin eder. ASKVH geçirmeyen bireylerde kullanılabildiği için klinik pratikte özellikle birincil korunma tedavilerine uygun hasta seçiminde yararlanılır.

SCORE2 risk modelinin oluşturulmasında toplam 677.684 hasta verisi kullanılmış olup, katılımcıların %44'ü erkektir ve ortalama yaş 57'dir. Katılımcıların %15'i sigara içmekte, %5'inde diabetes mellitus tanısı bulunmaktadır. Ortalama total kolesterol ve HDL-K sırasıyla 224,28 mg/dL ve 54,14 mg/dl iken toplam takip süresi ise 10,7 yıldır. SCORE2 risk modelini klinik pratiğinde kullanacak olan klinisyenin dikkat etmesi gereken birkaç durum mevcuttur. Öncelikle, risk tahmin modellerinin oluşturulması için kullanılan 45 kohortun çoğunlukla Avrupa'nın düşük ve orta riskli ülkelerinden olduğu bilinmelidir. Yazarlar, yüksek ve çok yüksek riskli bölgelerden kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin uzun yıllar boyunca takip edildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ve güvenilir ulusal veri tabanlarının oluşturulması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, modelin oluşturulması ve yeniden kalibrasyonu için kullanılan kohort ve medikal kayıtların önemli bir kısmında hastaların kullandığı ilaçlar (antihipertansif ve anti-lipidemik ilaçlar dahil), aile geçmişi, sosyo-ekonomik durumu, diyeti, fiziksel aktivitesi, böbrek fonksiyonu veya etnik kökenleri gibi önemli bilgilerin yer almadığı belirtilmiştir. Bu nedenle, SCORE2 tahminlerinin yorumlanması, özellikle bu faktörlerin önemli olabileceği bireyler (Örneğin anti hipertansif veya lipid düşürücü tedavi altında olanlar, soygeçmişinde kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar, kronik böbrek hastalığı olanlar veya risk altında olan sosyo-ekonomik ve etnik gruplardaki bireyler) için dikkatli klinik değerlendirme gerektirmektedir. Ayrıca, modelin oluşturulmasında verisi kullanılan kohortlardaki bazı bireylerin takip sırasında önleyici tedaviye (örneğin, statin) başlamış olabileceği ve bunun primer sonlanım noktalarına olan etkisinin hesaba katılmadığının bilinmesi gereklidir (1,10).

Diğer yandan Avrupa Kardiyoloji Derneği, LDL-K > 190 mg/dl olan hastaların ailesel hiperkolesterolemi açısından ileri inceleme gerektirdiğini belirtmektedir. Ayrıca, bu popülasyonda SCORE2 ile hesaplanan kardiyovasküler riskin, AH tanısından bağımsız olarak, gerçekte olduğundan daha düşük saptanabileceğini belirtmektedir (10). Hiperkolesterolemisi olan hastalarda risk hesaplama sistemlerinin kullanımındaki kısıtlılıklardan UK NICE Ailesel Hiperkolesterolemi kılavuzunda ve Ulusal Lipid Birliği Ekspert Panelinde (ABD) de bahsedilmektedir. Bu kılavuzlarda hali hazırda erken yaşta koroner kalp hastalığı açısından yüksek riskte olan hiperlipidemik hastalarda koroner kalp hastalığı risk hesaplama araçlarının (SCORE2, QRISK2 ve temelleri Framingham algoritmasına dayanan diğerleri) yanıltıcı sonuçlar verebileceği vurgulanmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Dislipidemi Yönetim Kılavuzu'nda da SCORE gibi toplam kardiyovasküler risk hesaplama sistemlerinin serum LDL-K düzeyi 190 mg/dl üzerinde olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir. (Sınıf 1, Kanıt Düzeyi C) Aynı kılavuzda, genel popülasyonda kullanım için tasarlanan risk skorlarının ailesel hiperlipidemi hastalarında kullanımı da önerilmemektedir. (Sınıf 3, Kanıt Düzeyi C) Bu durum özellikle sekonder nedenlerin dışlandığı şiddetli hiperkolesterolemiye (LDL > 190mg/dl) sahip ve bu nedenle DLCN sınıflamasına göre ailesel hiperkolesterolemine sahip olma ihtimali en az olası olan hastalarda geleceğe yönelik kardiyovasküler risk tayininde hekimleri karanlıkta bırakmaktadır.

Ulusal ve uluslararası dislipidemi yönetim kılavuzları, bu hasta grubunda serum kolesterol seviyelerinin gerek yaşam tarzı değişiklikleri gerekse farmakolojik müdahalelerle düşürülmesine yönelik çeşitli öneriler sunmaktadır. Ancak, çok yüksek LDL-K düzeyine sahip hastalarda gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini belirlemeye yönelik, valide edilmiş bir risk hesaplama sistemi bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu hasta grubunda KVH gelişimine katkıda bulunan risk faktörlerinin daha iyi tanımlanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.10. Hiperkolesterolemisi Olan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

2.10.1. Birincil Korunma

Geçirilmiş bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa veya ASKVH riskini belirgin arttıran diabetes mellitus, kronik böbrek hasarı, ailesel hiperkolesterolemi gibi durumlara sahip olmayan bireylerde, ilerleyen yıllarda gelişmesi öngörülen kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi maksadıyla başlanan farmakolojik tedavi primer (birincil) korunma olarak adlandırılır. Klinik pratikte birincil korunmada tedavi kararı verilirken ve tedavi başlanan hastalarda LDL-K hedefi belirlenirken sıklıkla SCORE2 gibi risk hesaplayıcılardan yararlanılır. 2019 ESC/EAS Dislipidemi Yönetim Kılavuzunda hastalar sahip oldukları komorbiditeler ve SCORE risk puanlarına göre farklı kardiyovasküler risk kategorilerine ayrılmıştır. LDL-Kolesterol seviyelerinin düşürülmesinin kardiyovasküler olay sıklığı ve mortalitede sağladığı yararların kanıtlanmasıyla beraber kardiyovasküler risk kategorileri ve LDL-K seviyeleri arasındaki ilişki önem kazanmış ve farmakolojik tedavinin ana hedeflerinden biri olmuştur. KV risk sınıflaması ve risklere göre belirlenmiş hedef serum LDL-K seviyeleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Kardiyovasküler hastalık riskini belirleyen değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik sigaranın bırakılması, uygun kiloda olunması ve düzenli egzersiz yapılması tüm hastalarda önerilmelidir. Hipertansif olan hastalarda en geç üç ay içerisinde optimal kan basıncının sağlanması, diyabetik hastalarda ise HbA1c’nin hedef değerlere getirilmesi oldukça önemlidir. Güncel kılavuzlara göre, birincil korunma amacıyla yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak farmakolojik tedavi başlanması gereken hastalar şu şekilde özetlenebilir: LDL-K düzeyi >190 mg/dL olanlar, SCORE riski %5-10 arasında olup LDL-K değeri ≥ 100 mg/dL olanlar ve SCORE riski ≥ 10 olup LDL-K değeri 70 mg/dL’nin üzerinde olanlar.

Tablo 7. Kardiyovasküler Risk Sınıflaması ve LDL – K için Tedavi Hedefleri

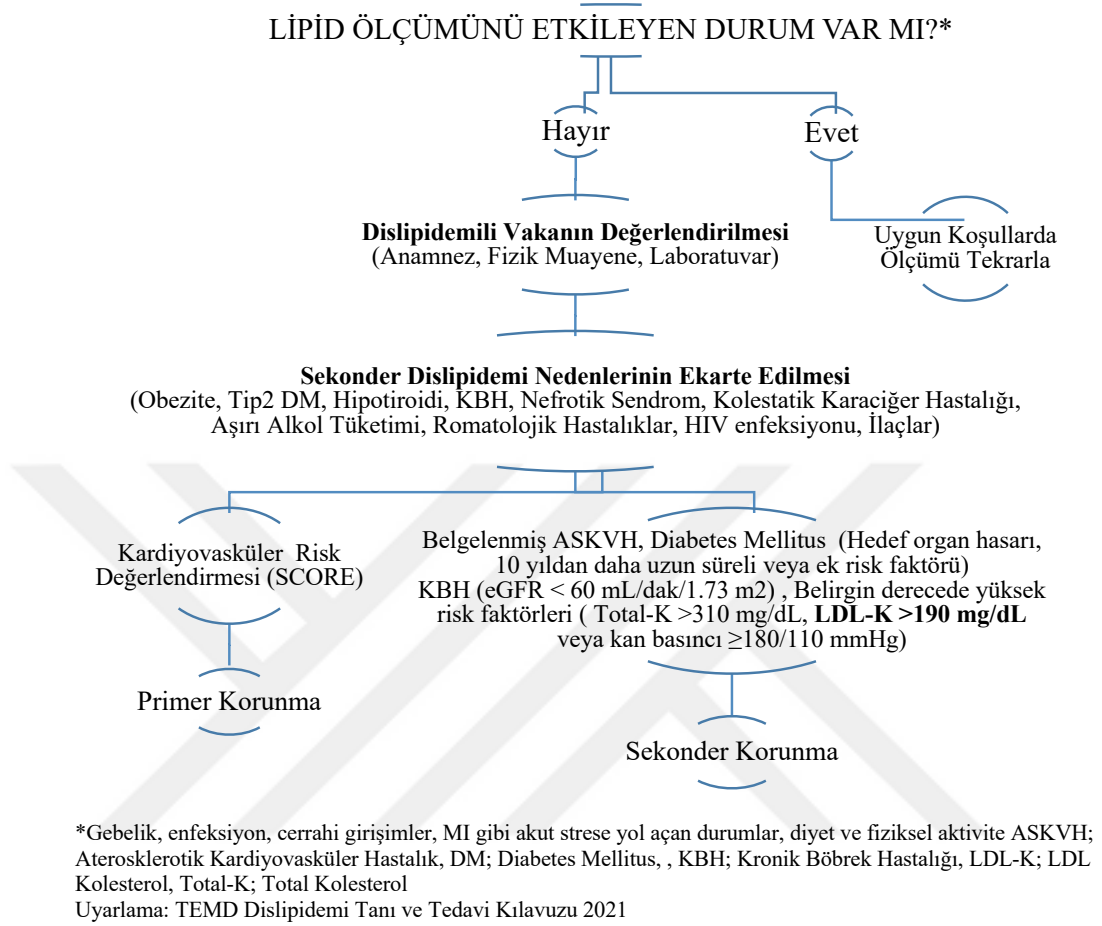
Kardiyovasküler Risk Sınıflaması	LDL – K için Tedavi Hedefi
Düşük Risk - SCORE < %1	< 116mg/dL
Orta Risk - SCORE >%1 ve <%5 - Diabetes Mellitus süresi <10 yıl olan ve diğer risk faktörleri olmayan genç hasta (Tip 1 DM için <35 yaş, Tip2 DM için <50 yaş)	< 100mg/dL
Yüksek Risk - SCORE >%5 ve <%10 - Tek bir artmış risk faktörü olması (Total kolesterol > 310mg/dl veya LDL-K > 190mg/dl veya kan basıncı > 180/110 mmHg) - Diğer risk faktörlerinin eşlik etmediği ailesel hiperlipidemi - Orta dereceli KBH (eGFR 30-59ml/dk) - 10 yıldan uzun süredir Diabetes Mellitus tanılı olup hedef organ hasarı olmayan veya diğer risk faktörlerinin eşlik etmediği hastalar	<70mg/dL ve LDL-K’da başlangıca göre >%50 azalma
Çok Yüksek Risk - ASKVH varlığı - SCORE > %10 - Diğer risk faktörlerinin veya ASKVH eşlik ettiği ailesel hiperlipidemi - İleri seviye kronik böbrek yetmezliği (eGFR <30 ml/dk) - Hedef organ hasarı veya eşlik eden 3 majör risk faktörü olan diabetes mellitus tanılı hastalar - 20 yıldan uzun süredir olan erken başlangıçlı Tip 1 DM varlığı	<55mg/dL ve LDL-K’da başlangıca göre >%50 azalma

Uyarılama: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88

2.10.2. İkincil Korunma

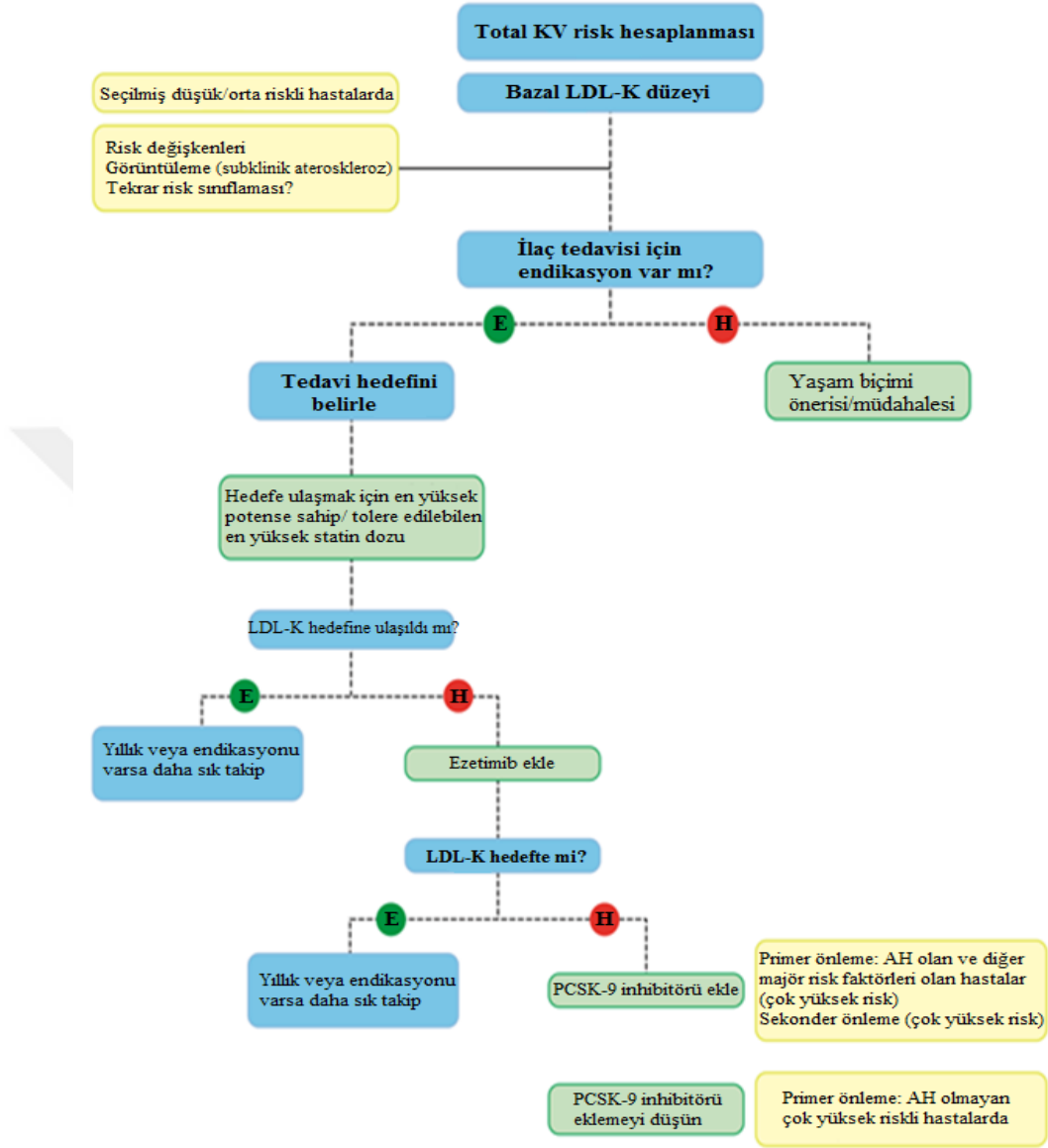
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa sahip tüm bireylerde aksi bir durum mevcut değilse statin tedavisi endikasyonu vardır. Ayrıca çeşitli kılavuzlar kronik böbrek hasarı, diyabet ve ek risk faktörünün eşlik ettiği ailesel hiperlipidemi gibi ASKVH eş değer kabul edilebilecek durumlarda da statin tedavisi başlanabileceğini önermektedir. Sekonder korunma tedavisi önerilen hastalar için belirlenen LDL-K hedefleri Tablo 7’de sunulmuştur.

Şekil 1. Dislipidemili Hastaya Risk Temelli Yaklaşım Algoritması



Hiperlipidemili bir hastanın değerlendirilmesinde ilk adım, lipid ölçümünü etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesidir. Gebelik, sistemik enfeksiyon, cerrahi girişimler ve miyokard infarktüsü gibi akut stres durumları ile uygunsuz kan alımına bağlı uzamış venöz staz, lipid profilinde yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Bu tür etkenlerin varlığında ölçüm tekrarlanmalıdır. Dislipideminin gerçek olduğu düşünüldüğünde, hastanın eşlik eden hastalıkları değerlendirilerek sekonder dislipidemi nedenleri dışlanır. Hasta, Şekil 1’de belirtilen kriterlerden en az birini karşılıyorsa sekonder korunma stratejileri doğrultusunda izlenmelidir. Bu kriterleri sağlamayan hastalarda ise SCORE sistemi kullanılarak kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmalı ve sonuçlara göre primer korunma tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Hiperkolesterolemi tedavisinde güncel yaklaşım algoritması Şekil 2’de özetlenmiştir.

Şekil 2. LDL-K Düşürmeyi Hedefleyen Farmakolojik Tedavi Algoritması



Uyarlama:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020(41):111-88
2. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021

2.11. Yapay Zeka Sistemleri

Yapay zekâ, insan analiz ve sentez yeteneklerini makineler aracılığıyla taklit eden, günümüzde karmaşık sorunları konvansiyonel yöntemlere göre daha hızlı çözmek için yararlanılabilen bir teknoloji ürünüdür. Yapay zekânın (YZ) kökeninin 1930’larda ünlü bir matematikçi olan Alan M. Turing’in geliştirdiği kendi hafızasına sahip olan, taradığı sembollerden anlam yaratabilen komplike bir hesap makinası olan “Turing Makinesi” çalışmalarına dayandığı kabul edilir (111).

Yıllar içinde çeşitli iyimserlik ve durgunluk dönemleri yaşayan YZ sistemleri, 2010’lu yılların başında yüksek hızla çalışan bilgisayar devrelerinin günlük hayata girmesi ve bu sayede derin öğrenme yöntemlerinin önceki tekniklerden üstün performans göstermesiyle yaygınlık kazanmıştır ve bu alana olan yatırımlar hızla artmaktadır. Günümüzde gelişmiş web arama motorları, YouTube, Amazon ve Netflix gibi platformlarda kullanılan öneri sistemleri, Google Asistan, Siri ve Alexa gibi kullanıcılarından edindiği bilgilerle kendini sürekli geliştiren sanal asistanlar, Waymo gibi otonom araçlar, ChatGPT ve türevleri gibi üretici araçlar çeşitli YZ formlarını bünyelerinde barındırmaktadır. (112).

Yapay zekanın çeşitli alt dalları, belirli hedefler ve araçlar etrafında şekillenmiştir. Geleneksel hedefler arasında akıl yürütme ve problem çözme, planlama, öğrenme, doğal dil işleme ve algılama gibi alanlar yer alır. Bunların yanı sıra, genel yapay zeka (General AI) olarak da adlandırılan ve insan kapasitesi seviyesinde tüm görevleri benzer başarıyla gerçekleştirmeyi amaçlayan sistemler de mevcuttur. Yapay zeka sistemleri bahsi geçen hedeflere ulaşabilmek adına matematik, felsefe, filoloji, psikoloji, istatistik ve ekonomi gibi çeşitli bilim dallarından önemli ölçüde yararlanmaktadır.

Makine öğrenmesi (machine learning; ML), yapay zekanın temel taşlarından biridir ve sistemlerin belirli bir görevi kendi başına iyileştirebilmesini sağlar. Denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme, pekiştirmeli öğrenme ve transfer öğrenimi gibi farklı yöntemler, çeşitli veri türlerini anlamada ve modellemede kullanılır. Derin öğrenme, biyolojik sinir ağlarından esinlenilerek geliştirilen bir yöntemdir ve birçok öğrenme biçiminde önemli bir rol oynar.

Doğal dil işleme (natural language processing; NLP) yapay zekanın insan dilini anlamasına, bu dilde içerik üretmesine ve iletişim kurmasına imkan sağlar. Modern NLP teknikleri kelime yerleştirme ve transformer (dönüştürücü) mimarilerden yararlanır. Ön eğitim aşamasında öncelikle dil bilgisi kuralları gibi temel özellikleri öğrenirken, ince ayar aşamasında ise hedefe yönelik uyum süreçleriyle daha doğru yanıtlar oluşturabilmek için kendini geliştirir. Bu süreçler yapay zekanın insan seviyesinde yazılı ve sözlü dil performansı sergilemesinde görevlidir. Doğal dil işleme sistemini kullanan yapay zeka modellerine ChatGPT örnek olarak gösterilebilir (113). Makine algısı ise sensörlerden elde edilen görsel, işitsel veya taktik verileri analiz edilebilir hale getirerek anlamlandırmayı hedefler. Yüz tanıma, robotik algı ve konuşma algılama gibi alanlar bu kapsamda değerlendirilebilir. Sosyal zekaya yönelik sistemler ise insan duygularını taklit ederek daha doğal etkileşimler sağlar (114).

2.11.1. Makine Öğrenmesi

Makine öğrenmesi, herhangi bir konuda yeterince veri sağlanan bilgisayar sistemlerinin bu amaçla açıkça programlanmaksızın sunulan veriyi öğrenmesini ve kendini geliştirmesini içeren bir yapay zeka dalıdır. Genellikle büyük veri setlerinden bilgi çıkarma, neden sonuç ilişkilerini veya örüntüleri tanıma ve tahminlerde bulunma gibi görevlerde kullanılır. Makine öğrenmesinin temel özelliklerinden biri sistemlerin deneyimlerden (sunulan verilerden) öğrenerek zaman içinde daha iyi performans göstermeyi amaçlamasıdır. Makine öğrenmesi günümüzde finans, tarım, sağlık ve otomotiv gibi birçok sektörde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellik çıkarma, başlıca bileşen analizi, gizli anlamsal indeksleme, özellik seçme ve sınıflandırma gibi yöntemler ML'nin temelini oluşturur. Makine öğrenmesi genellikle 4 farklı grupta sınıflandırılır. Her bir yöntem veri türüne, problem yapısına ve hedeflere bağlı olarak benzersiz avantajlar sunabilmektedir (115).

2.11.1.1. Denetimli öğrenme (Supervised learning)

Denetimli öğrenme, makine öğrenmesinin en yaygın kullanılan türlerinden biridir. Bu yöntemde, modelin eğitilmesi için etiketlenmiş veri kullanılır. Her bir girdinin karşılık gelen bir çıktısı olduğu bilinir ve model bu ilişkiyi öğrenmeye çalışır. Eğitim sürecinde model doğru çıktıyı tahmin etmek için veriler arasındaki bağlantıları özümser. Model, tahminlerindeki doğruluğu artırmak için tahminlerini eğitim verileriyle karşılaştırarak

hata oranını en aza indirmeye çalışır. Denetimli öğrenme sınıflandırma ve regresyon olarak iki ana kategoride ele alınır (113). Sınıflandırma verilerin belirli kategorilere ayrılmasını ifade eder; örneğin, bir hastanın "obez" ya da "obez değil" olarak sınıflandırılması gibi. Veriler sınıflandırılırken yapay sinir ağları ve rastgele orman gibi yöntemlerden yararlanır. Regresyon ise sürekli bir değişkenin tahmin edilmesini içerir; örneğin bir hastanın yaş, VKİ ve kan basıncı gibi faktörlerine dayanarak kardiyovasküler hastalık riskini öngörmek için kullanılabilir. Denetimli öğrenme modelleri arasında lojistik regresyon, karar ağaçları, destek vektör makineleri ve derin sinir ağları bulunur (113,115).

Model oluşturma sürecinde eğitim, doğrulama (validasyon) ve test veri setleri kullanılır. Eğitim veri seti modelin öğrenmesini sağlarken, doğrulama veri seti hiperparametre ayarlarının yapılması ve modelin aşırı öğrenmeden kaçınması amacıyla kullanılır. Son aşamada ise test veri seti, modelin genelleme yeteneğinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Günümüzde sağlıkta yapay zekada artık validasyonun dış veri setleri ile de yapılması beklenmektedir. Dış validasyon (external validation) adı verilen bu süreçte eğitim seti verilerinden tamamen bağımsız olarak farklı bir merkezin, bölgenin veya coğrafyanın dış verileri ile algoritma test edilir. Dış validasyonda da başarılı olan bir algoritmanın yaygın kullanılabilir olabileceği kabul edilmektedir (116).

Makine öğrenmesi modelleri, istatistiksel temelli algoritmalarla eğitim veri setlerindeki giriş-çıkış ilişkisini öğrenir. Bu süreçte, modelin veriye aşırı uyum sağlamasının (overfitting) önlenmesi kritik öneme sahiptir. Aşırı öğrenme, modelin rastgele özellikleri ilişkilendirmesine neden olarak test verilerinde düşük performansla yol açabilir (115). Modelin başarılı bir şekilde değerlendirilmesi için yaygın olarak sinama seti yaklaşımı (hold-out) ve çapraz doğrulama (cross-validation) metotları kullanılmaktadır. Hold-out yönteminde veri genellikle %80 eğitim ve %20 test veri seti olarak ikiye bölünür. Bu yöntemin dezavantajı, veri setinin ikiye bölünmesi nedeniyle yeterli büyüklükte bir örnekleme ihtiyacı duymasındır. Alternatif olarak çapraz doğrulama, veriyi "k" sayısı kadar bölerek her bir bölümün sırayla test veri seti olarak kullanılması esasına dayanır (k – fold cross validation). Tüm bölümler test edildikten sonra hata oranları ortalaması hesaplanarak daha güvenilir bir sonuç elde

edilebilmektedir. Model doğrulama (validasyon) sürecinde diskriminasyon ve kalibrasyon yöntemlerinden yararlanılabilir. Kalibrasyon, tahmin edilen risk ile gözlenen olay oranlarının uyumunu belirler. Tahmin edilen riskin ortalamasının gözlenen olay sıklığına olan uyumuna göre modelin aşırı veya eksik tahmin yapıp yapmadığı anlaşılabilir (115).

2.11.1.1.1. Lojistik regresyon (Logistic regression)

Denetimli öğrenme modelleri arasında oldukça yaygın kullanılan, şeffaf ve anlaşılır modellerden biridir. Bir olayın meydana gelme olasılığını tahmin etmek için kullanılır ve ikili (binary) sonuçların bulunduğu durumlarda, başarılı veya başarısız olmak gibi, özellikle öne çıkmaktadır. Matematiksel olarak lojistik regresyon, lojit fonksiyonu (odds oranının doğal logaritması) kullanarak çıkışları tahmin eder. Lineer regresyondan farklı olarak lojistik regresyonda sonuçlar odds oranı kullanılarak 0 ile 1 arasında bir olasılık olarak ifade edilir. Lojistik regresyon, etki büyüklüklerini anlamak için katsayıları yorumlamaya izin verir ancak performansı doğrusal olmayan ilişkilerin bulunduğu veri setlerinde sınırlıdır (115).

2.11.1.1.2 Karar ağacı (Decision tree)

Karar ağacı veri setini çeşitli özelliklere göre dallara ayırarak karar verme sürecini modelleyen algoritmalar. Bu modeller veriyi anlamlı bir şekilde kategorize ederek sonuçlara giden yolda çoklu karar noktaları oluşturur. Karar ağacı, hem sınıflandırma hem de regresyon problemleri için kullanılabilir. Bir karar ağacının her bir dalı bir karar kuralını temsil eder ve bu kurallar veri setindeki özellikler kullanılarak belirlenmektedir. Veriyi görselleştirme yeteneği ve yorumlama kolaylığı nedeniyle tercih edilirler. Karar ağacının önemli bir dezavantajı, veri setine aşırı uyum sağlamadır (overfitting). Bu nedenle, karar ağaçları genellikle daha karmaşık modellerin temel bileşeni olarak kullanılır (115,117).

2.11.1.1.3 Gradyan artırımı (Gradient boosting)

Gradyan artırımı, zayıf öğrencileri bir araya getirerek güçlü bir öğrenci oluşturmayı amaçlayan bir makine öğrenme algoritmasıdır. Genellikle karar ağaçları kullanılan bu

yöntemde her yeni model, bir öncekinin hatalarını en aza indirmeye odaklanmaktadır. Bu iteratif süreç sonucunda tahmin doğruluğu ve genellenebilirlik artırılmış olur (117).

Gradyan artırımının avantajları arasında yüksek doğruluk oranları, gürültüye dayanıklılığı, hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerinde kullanılabilmesi sayılabilir. Ancak aşırı öğrenme (overfitting) riski, hiperparametre seçiminin zorluğu ve yüksek hesaplama maliyetleri gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle doğru hiperparametre ayarlaması (hyperparameter tuning) ile modelin optimize edilmesi kritik bir öneme sahiptir (115,117). Gradyan artırımı algoritmasının optimize edilmiş bir versiyonu olan ve 2016'da kullanıma giren XGBoost, hızı, paralel öğrenme yetenekleri ve aşırı uyumu engelleyen mekanizmaları ile son yıllarda popülerite kazanmıştır. XGBoost, hata fonksiyonlarını daha karmaşık matematiksel yaklaşımlarla aşarak verimli sonuçlar üretebilmektedir. Sağlık alanında, özellikle büyük veri setlerinde ve hızlı model oluşturma gereksinimlerinde oldukça kullanışlıdır. LightGBM, Microsoft ekibi tarafından 2017'de geliştirilen, büyük veri setleri üzerinde çalışmak için optimize edilmiş diğer bir gradyan artırımı algoritmasıdır. LightGBM veri setini yaprak temelli (leaf-wise) veya seviye odaklı (level-wise) bir şekilde bölerek öğrenimini gerçekleştirir ve bu yöntem diğer gradyan artırımı yöntemlerine göre daha hızlı sonuçlar üretmesine imkan sağlar (118).

Kategorik verilerden oluşan veri setlerinde konvansiyonel makine öğrenmesi algoritmaları zorlanmaktaydı. CatBoost (Category Boosting) özellikle kategorik verilerle çalışılması gereken durumlarda kullanılmak üzere 2017 yılının ikinci yarısında kullanıma sunulan diğer bir Gradyan artırımı algoritmasıdır. Simetrik olmayan ağaçları simetrik hale getirecek şekilde kodlama uygular ve böylelikle verinin analize hazırlanma sürecini hızlandırır. Ayrıca GPU (grafik işlemci birimi) desteğine sahip olması da diğer bir avantajıdır (115).

2.11.1.1.4 Rastgele orman (Random forest)

Rastgele orman birden fazla karar ağacını birleştirerek tahmin performansını iyileştirmeyi hedefleyen bir topluluk (ensemble) öğrenimi yöntemidir. Bu model, her bir karar ağacının bağımsız olarak öğrendiği bilgileri birleştirmektedir. Rastgele orman hem sınıflandırma hem de regresyon problemleri için etkili bir yöntemdir. Bu yöntemin sağladığı avantaj, birden fazla karar ağacının bir araya gelmesiyle oluşması

nedeniyle aşırı uyum riskinin azaltılmış olmasıdır. Ayrıca veri setindeki özelliklerin önem derecesini belirleme yeteneği sayesinde hangi değişkenlerin modele daha fazla katkı sağladığını anlamak kolaylaşmaktadır (113,115).

2.11.1.1.5 K - En yakın komşu algoritması (K – Nearest Neighbours, KNN)

K-en yakın komşu (KNN) algoritması, gözetimli makine öğrenmesi modellerinde hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerinde kullanılan bir yöntemdir. Algoritma, tahmin edilmek istenen bir gözlemin en yakın K komşusunun bağımlı değişken değerlerine göre sınıflandırılması veya tahmin edilmesi esasına dayanır. Temel varsayımı benzer özelliklere sahip gözlemlerin birbirine yakın olmasıdır. Bu sayede bilinmeyen bir gözlem eğitim verisindeki komşularına göre değerlendirilerek uygun sınıfa atanır (119).

KNN algoritmasının uygulama kolaylığı ve parametrik olmayan yapısıyla farklı veri setlerinde esnek bir şekilde kullanılabilmesi en büyük avantajıdır. Kompleks veya eksik veri setlerinde dahi etkili sonuçlar verebilir. Ancak, büyük veri setlerinde yüksek işlem maliyeti ve bellek gereksinimi gibi dezavantajları vardır. KNN bankacılıkta kredi risk analizleri ve borsa tahminleri gibi finansal uygulamalarda yaygın olarak kullanılır. Bunun yanı sıra biyolojik veri analizleri, metin madenciliği ve sağlık sistemlerinin iyileştirilmesinde de uygulanmaktadır (119).

2.11.1.2. Denetimsiz öğrenme (Unsupervised learning)

Denetimsiz öğrenme veri setlerinde etiketlenmiş bir çıktının bulunmadığı durumlarda kullanılır. Bu öğrenme yönteminde veriler arasındaki örüntü veya kalıpların yapay zeka algoritması tarafından ortaya çıkarılması amaçlanır. Gerçek hayattan bir örnek vermek gerekirse, evde kedi besleyen bir ailenin bebeği ilk kez dışarı çıktığında farklı tür ve renkte bir kediyle karşılaştığında, onu tanıyıp “kedi” olarak algılaması denetimsiz öğrenmeye örnektir. Bebek, sokaktaki kediyle evdeki kedinin kuyruklu ve dört bacaklı olmaları gibi ortak özelliklerini fark ederek bir tahminde bulunmuş olabilir. Ancak, ebeveynleri sokaktaki kediye işaret edip “bu bir kedi” diye açıklasaydı (etiketlenmiş çıktı), bu senaryo bir denetimli öğrenmeye örnek teşkil ederdi (113,115). Sağlık alanında ise; örneğin algoritmanın “obez” olarak etiketlenmiş olan veri setlerini

işlemesi ile, obezite ile ilişkili alt verilerden yola çıkarak “obezite” etiketine algoritmanın kendisinin ulaşarak işlemesi örnek verilebilir.

Denetimsiz öğrenme genellikle kümeleme (tabakalama) ve boyutsal küçülme yöntemlerini içerir. Kümeleme, verileri benzer özelliklere sahip olan gruplara ayırmayı amaçlar. K- means ve hiyerarşik kümeleme bu alanda yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Boyutsal küçülme ise büyük veri setlerindeki sonuca etkide bulunmayan özellikleri filtreleyerek daha basit ve küçük bir örneklem oluşturmayı hedefler. Boyutsal küçülme için yararlanılan yöntemler arasında Ana Bileşen Analizi (PCA) ve t-Dağıtılmış Stokastik Komşu Gömme (t-SNE) örnek gösterilebilir. Denetimsiz öğrenme, keşif analizi ve veri görselleştirme gibi alanlarda sıklıkla kullanılır. Belge sınıflandırması, müşteri segmentasyonu, oyuncu analizi gibi farklı sektörde yararlanılmaktadır (120).

2.11.1.3. Yarı denetimli öğrenme (Semi-supervised learning)

Yarı denetimli öğrenme denetimli ve denetimsiz öğrenmenin bir kombinasyonudur. Bu yöntem genellikle büyük miktarda etiketlenmemiş veriye ve az miktarda etiketlenmiş veriye sahip olunan durumlarda kullanılır. Yarı denetimli öğrenme etiketlenmiş verilerden öğrenirken etiketlenmemiş verilerin de yapısını dikkate alarak daha iyi bir genel performans sunmaya çalışır. Algoritmalar, sınırlı etiketli veriden yararlanarak etiketlenmemiş veriler hakkında çıkarımlar yapabilir ve yüksek performanslı bir model oluşturma maliyet etkin bir yolunu sunar (113,115). Sağlık alanında tıbbi görüntülerin sınıflandırılmasında yarı denetimli öğrenmeden yararlanılabilir çünkü bu tür verilerin büyük kısmı etiketlenmemiştir ve etiketleme süreci oldukça zaman alıcı ve maliyetlidir. Benzer şekilde biyomedikal araştırmalar, doğal dil işleme (NLP) ve sosyal ağ analitiği gibi alanlarda tercih edilmektedir.

2.11.1.4. Pekiştirmeli öğrenme (Reinforcement learning)

Pekiştirmeli öğrenme, modelin belirli bir ortamda kararlar alıp bu kararların sonuçlarından öğrenerek performansını optimize ettiği bir makine öğrenmesi türüdür. Bu yöntem, ödül ve ceza mekanizmalarına dayanır. Amaç uzun vadede en yüksek ödülü elde etmek için en iyi stratejiyi öğrenmektir. Örneğin, labirente yerleştirilen bir

robotun, labirentin çıkışını ararken deneme yanılma ile en kısa mesafeyi bulmaya çalışması ve bu süreçte kullandığı tüm yolları öğrenmesi, bir pekiştirmeli öğrenmedir (121). Bu tür öğrenme genellikle Markov Karar Süreçleri (MDP) gibi matematiksel çerçeveler kullanılarak modellenir. Q-öğrenme ve Derin Pekiştirmeli Öğrenme (Deep Reinforcement Learning) gibi algoritmalar da yararlanılabilmektedir. Pekiştirmeli öğrenme, otonom araçlar ve enerji yönetim sistemleri gibi alanlarda büyük başarılar elde etmiştir (113).

2.11.2 Sağlık Sistemlerinde Yapay Zekanın Yeri

Tıpta yapay zekânın kullanımı 1970’lerde hekimlerin bilgisayar destekli sistemlerle tanı ve takip süreçlerini iyileştirmeye yönelik ilk girişimlerinden itibaren gündemdedir. Dr. Gunn tarafından akut karın ağrısının tanısında bilgisayar analizinden yararlanılabileceğinin öne sürülmesiyle birlikte yapay zekânın sağlık sistemlerinde kullanımına yönelik ilginin arttığı düşünülür (122). İlk yapay zekayla desteklenen robotik cerrahiler ise 1992 yılında ROBODOC sistemiyle gerçekleştirilmiştir (123).

Sağlık alanında yeni teknoloji ve yöntemler sayesinde tanı ve tedavi süreçleri hızlanmakta, hasta bakımı ve genel sağlık hizmetlerinin kalitesi artmaktadır. Hasta verilerinin elektronik olarak kayıt altında tutulması akademik amaçlarla veriye erişim kolaylığı sağlamakla kalmamış, büyük ölçekli çalışmalar için gerekli iş gücünü de azaltmıştır. Makine öğrenmesi temelli yapay zeka algoritmaları verilerin gruplanması, işlenmesi ve analizinde de bilim insanlarına büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Günümüzde klinik çalışmaların plan ve yürütülmesi, ilaç geliştirme süreçlerinde kullanımı da yaygınlaşmaktadır (121).

Yapay zekâ, sağlık sektöründe hem mevcut sistemlerin iyileştirilmesi hem de hasta odaklı yaklaşımların geliştirilmesinde öncü bir rol üstlenmektedir. Sağlıkta yapay zekanın gelişimini iki faktör hızlandırmıştır:

1. Elektronik sağlık kayıtları (Electronic Health Records; EHR): 1960’lı yıllarda başlamış ve internet ile yaygınlaşmış olan ESK, dijitalize edilmiş çok sayıda verinin hızla arşivlenmesi, işlenmesi ve gereğinde farkı setlerle birleştirilebilmesi sayesinde yapay zeka algoritmalarının eğitildiği veri tabanları olarak kullanılmıştır, kullanılmaktadır. Derin öğrenme algoritmaları, EHR büyük veri kümelerini analiz

ederek hastaların özgeçmişi, yaşam tarzı faktörleri, tıbbi görüntülemeleri ve genetik bilgileri gibi verileri insan üstü hızlarda değerlendirerek örüntüleri tespit edebilmekte ve öneriler sunabilmektedir. Disiplinler arası iş birliği ve düzenlemelerin gerekliliği, yapay zekânın sağlık sektöründe güvenli ve etkili bir şekilde entegrasyonu için kritik öneme sahiptir. Ayrıca bu süreçlerin başarısı, kullanılan veri setlerinin kalitesine ve algoritmaların doğruluğuna da bağlıdır. Yetersiz veya yanlışlık içeren veri setleri hatalı tahminlere yol açabileceğinden, bu tür sistemlerin güvenilirliği için geniş ve dengeli veri setlerine ihtiyaç duyulmaktadır (121,124).

2. Giyilebilir Tıbbi Cihazlar: Bu cihazlar giyilebilir akıllı tekstil ürünleri, akıllı telefonlar, saatler, bileklikler veya her türlü taşınabilir akıllı cihazlardır. Oluşturdukları biyolojik verilerin doğruluğu tıbbi otoritelerce onaylanmış olan giyilebilir cihazlar “tıbbi ürün” olarak sertifikalandırılır. Bu ürünlerden alınan gerçek yaşam verileri sağlık hizmetinde risk belirleme, acil durum alarmı oluşturma karar destek sistemleri olarak kullanılabilir. Diğer yandan bu ürünler ve yine tıbbi sertifikalı platformlar ile klinik araştırmalar artık uzaktan, YZ destekli olarak da gerçekleştirilebilmektedir (125). Yakın zamanda bu ürünlerin daha da yaygınlaşması ile prospektif gerçek yaşam verileri ile tarama, tanı, tedavi ve takip süreçleri YZ yardımı ile uzaktan ve daha hızlı gerçekleştirilecektir.

Yakın zamanda klinik kullanıma girmiş örnekler arasında yardımıyla hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon yönetiminde kullanılan ve FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı giyilebilir tıbbi cihazlar sayılabilir (126). Sürekli kan şekeri ölçüm cihazları gün boyunca glukoz seviyelerini izleyerek hipoglisemi ve hiperglisemi gibi durumları daha erken tespit etme imkanı sunmaktadır. Daha az invaziv ve kullanıcı dostu olan bu uygulamalar kan şekerindeki düşüş hızından gelmekte olan hipoglisemi atağını tahmin edilebilmekte ve hastayı uyarabilmektedir. Ayrıca diyabetik hastaların farklı insülin dozlarına verdikleri kan şekeri değişimi yanıtlarını değerlendirerek, hastanın alması gereken insülin dozları hakkında öneriler sunabilen makine öğrenmesi temelli sistemler mevcuttur (127). Fakültemizde makine öğrenmesi yöntemleri ile diyabetik hastalarda “dipper / non-dipper” kan basıncı paterninin başarı ile öngörülebileceği gösterilmiştir (128). Ayrıca Covid-19 pandemisi döneminde de acile başvuran Covid-19 hastalarında ilk başvurudaki verilerle hastalık şiddetinin ve

yoğun bakım ihtiyacının benzer olarak makine öğrenmesi yöntemleri ile hızlı ve ekonomik olarak öngörülebileceği bildirilmiştir (129).

Stanford Üniversitesi'nde yürütülen bir çalışmada, cilt kanserinin görsel değerlendirme yoluyla olan tanı süreci incelenmiş ve konvolüsyonel sinir ağları temelli bir yapay zeka modeli geliştirilmiştir. Toplamda 2.032 farklı hastalığa ait 129.450 klinik görüntüden oluşan bir veri seti kullanılmıştır. Modelin performansı, biyopsi ile doğrulanmış klinik görüntüler üzerinde dermatologların değerlendirmesiyle karşılaştırılmıştır. Modelin çeşitli cilt kanserlerini saptamadaki becerisinin dermatologların ortalama performansı ile eşdeğer olduğu sonucu gözlenmiştir (18).

Medikal görüntülerin analizi üzerinden tanı ve tedavi kararlarına yardımcı olabilecek makine öğrenmesi temelli sistemler radyoloji (röntgen, bilgisayarlı tomografi ve MR kesitlerinden tanı), patoloji (histopatolojik görüntüden tanı), oftalmoloji, kardiyoloji (elektrokardiyogram ve ekokardiyografi verilerinden prognoz tayini) ve gastroenteroloji bilim dallarında (endoskopik görüntülerden malignite riskinin tahmini) da hızla yaygınlaşmaktadır. Ayrıca, robotik cerrahilerde kullanılan yapay zeka destekli sistemler, cerrahların hata oranlarını azaltarak daha güvenli işlemler gerçekleştirmelerine olanak tanımaktadır (124,130,131).

Konvansiyonel risk belirleme tabloları veya skarlama sistemlerinin yerine YZ ile de kardiyovasküler hastalık riskini öngörülebileceğini bildirine çalışmalar giderek artmaktadır. Örneğin, 378.256 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, makine öğrenmesi temelli modellerin geleneksel risk tahmin yöntemlerine kıyasla kardiyovasküler olayları daha yüksek doğrulukla öngördüğü gösterilmiştir. En başarılı algoritma olan yapay sinir ağı modeli (neural network), AUC değerini %3.6 artırarak tahmin performansını iyileştirmiş; böylece hem yüksek riskli bireylerin daha doğru belirlenmesini sağlamış hem de gereksiz tedavi oranını azaltarak daha etkin bir risk yönetimi sunmuştur. (132). Diğer yandan ailesel hiperkolesterolemi (AH) hastalarında mutasyon tespiti için de YZ'nin kullanılabileceği bildirilmiştir. AH tanısında genellikle Hollanda Lipid Kliniği Ağı Skoru'ndan (DLCN) yararlanılır. Pina ve ark. 2020 yılında gradyan artırımı, nöral ağ ve sınıflama ağaçlarından yararlanarak oluşturdukları makine öğrenim algoritmalarıyla ailesel hiperkolesterolemi ilişkili mutasyon taşıyıcı hastaların tahmininde yararlanılabilecek modeller ortaya koymuşlardır. Bu üç farklı

modelin de Hollanda Lipid Kliniği Ağı Skoru'na (DLCN) göre genetik mutasyon taşıyan AH hastalarının tespitinde daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Genetik tetkikin yapılamayacağı merkezlerde veya genetik tetkikin isteneceği hastaların seçiminde bu tip makine öğrenmesi temelli modellerden yararlanılabileceği vurgulanmıştır (133).

Yapay zeka sistemlerinin sağlık alanında kullanımı sağlık hizmetlerinde önemli bir dönüşüm potansiyeli taşımaktadır. Öğrenme, sınıflandırma, problem çözme ve rasyonel kararlar alma gibi görevleri yerine getirme yeteneğine sahip yapay zeka modelleri, klinik uygulamalarda tanı, tedavi ve takip sistemlerini iyileştirebilmektedir. Ancak bu teknolojinin yaygın şekilde benimsenebilmesi için hasta verilerinin güvenliği, etik, insan merkezli ve teknik zorlukların şeffaf biçimde belirlenmesi ve aşılması gerekmektedir. Diğer yandan yapay zekanın rehberlik ettiği kararların (karar destek sistemi olarak sunulan önerilerin) bugün için hukuki sebeplerle nihai olarak bir sağlık profesyoneli tarafından onaylanması ve sorumluluğunun üstlenilmesi gerekmektedir. Günümüzde yapay zekanın sağlık sektörüne entegrasyonu, insan ve makine iş birliğine dayalı güvenli bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır (124).

2.11.3. Kardiyovasküler Risk Hesaplanmasında Yapay Zeka

Makine öğrenmesi modelleri, kardiyovasküler hastalık riskinin hesaplanmasında mevcut sistemlerin iyileştirilmesi ve yeni sistemlerin geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir. Birçok değişkeni aynı anda analiz edebilen ve daha iyi sonuçlar elde edebilmek için kendini sürekli geliştiren bu modeller, önceden fark edilmemiş örüntü ve ilişkileri saptayarak hekimlere yol gösterici olabilmektedir. Kaliteli veri setleri ve bu verilere uygun şekilde geliştirilen kardiyovasküler risk hesaplama algoritmaları, ASKVH riski yüksek hastaların daha erken tespit edilmesini sağlayarak önleyici stratejilerin zamanında uygulanmasına katkıda bulunabilir (134).

Klasik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile potansiyel yeni risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesine olanak tanıyan makine öğrenmesi modellerinde, çeşitli öğrenme sistemlerinden yararlanılabilmektedir. Literatürde, denetimli öğrenme modellerinin bu amaçla daha sık kullanıldığı gözlenmektedir. K-en yakın komşu (KNN), karar ağaçları ve çeşitli gradyan artırımı yöntemleri, en yaygın kullanılan algoritmalara örnek olarak gösterilebilir (135).

Lojistik regresyon temelli klasik KVH risk hesaplama sistemleri, değişkenler ve sonuç arasında istatistiksel olarak doğrusal ilişkiler olduğunu varsayabilir ve geliştirildikleri popülasyonlarda kullanıldığında, risk faktör profillerindeki benzerlikler nedeniyle daha iyi performans gösterebilirler. Ancak, konvansiyonel risk hesaplama sistemleri, farklı etnik kökenlere veya risk faktörü profillerine sahip popülasyonlarda kullanıldığında, hesaplanan risk gerçek riski tam olarak yansıtamayabilir. Makine ğrenmesi tabanlı modeller, bu sınırlamaların üstesinden gelme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, gelecekte makine öğrenmesi modellerinin, kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde kişiselleştirilmiş ve etkin çözümler sunarak klinik karar destek sistemlerinin önemli bir parçası hline gelebileceği düşünülmektedir (136).

Bir alışmada, UK Biobank veri tabanında yer alan toplam 423.604 KVH yks olmayan bireyin verileri kullanarak makine öğrenmesi tabanlı yaklaşımların kardiyovasküler hastalık risk tahmininde geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek doğruluk sağlayıp sağlayamayacağı araştırılmıştır. Çalışmada *AutoPrognosis* isimli makine öğrenmesi modellerini optimize eden algoritmadan yararlanılarak sunulan 473 değişkenden yararlı olabilecek parametrelerin seçildiği birkaç risk tahmin modeli geliştirilmiştir. Bu modelin geleneksel Framingham skoru ve Cox regresyon modellerine kıyasla daha üstün bir performans sergilediği (AUROC: 0.774) ve 5 yıllık takip sresinde gelişen KVH'leri daha doğru tahmin ettiği gözlenmiştir (21). Konvansiyonel risk hesaplamalarında bu kadar fazla değişkenin aynı anda değerlendirilebilmesi ve istatistiksel hesabı mümkün olmamaktadır; yapay zeka temelli modellerle bu durum mümkün hale gelmektedir.

in'de yrtlen ve 23 bin hiperlipidemik hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hiperlipidemi; toplam kolesterol seviyesinin >200 mg/dL, trigliserid seviyesinin >150 mg/dL olması ya da bir doktor tarafından hiperlipidemi için ICD-10 sınıflandırma kodu tanısı girilmesi şeklinde tanımlanmıştır. Çalışmada hastalar üç yıl boyunca takip edilmiş ve kardiyovasküler risk tahmininde 5 farklı yapay zeka temelli modelin etkinliği incelenmiştir. LightGBM modeli kardiyovasküler hastalık riskinin tahmininde Framingham ve SCORE-2'den daha üstün bir başarı göstermiştir (137).

Ülkemizde, LDL-K düzeyi 190mg/dl'nin üzerinde olan 1 milyondan fazla kişi bulunmaktadır (11). Bu hastaların artmış ASKVH riskine sahip olduğu bilinmekte ancak genel popülasyon için tasarlanmış KVH riski hesaplama algoritmalarının, bu popülasyonda kullanımının uygun olmadığı kabul edilmektedir (7,10). LDL-K > 190 mg/dl olan hastalarda artmış KVH riskine katkıda bulunan faktörlerin daha iyi tanımlanmasına ve bu faktörler temelinde KVH riskini tahmin eden algoritmaların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Daha önceden fark edilmemiş neden sonuç ilişkileri ve örüntüleri saptamakta başarısı kanıtlanmış yapay zeka temelli modellerinden bu alanda yararlanılabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu ve Çalışma Tasarımı

Bu araştırma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.02.2024 tarihli 09.2024.245 protokol koduna sahip onayını takiben yürütülmüştür (Ek-1).

Bu çalışmada, 01.03.2014 - 01.03.2025 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Başbüyük Yerleşkesi Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası polikliniklerinde yapılan kan tetkiklerinde, serum LDL-K düzeyi 190 mg/dl'nin üzerinde tespit edilen 40-80 yaş aralığındaki hastalara ulaşılarak çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Bu görüşme sonrası hastalar Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Başbüyük Yerleşkesi Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası'nda Genel Dahiliye, Hipertansiyon Polikliniği'ne rutin ayaktan takibe davet edilmiştir. Bilinç durumu veya eşlik eden hastalıkları nedeniyle veri toplama sürecinde soruları yanıtlamayacak durumda olan, antropometrik ölçümleri sağlıklı bir şekilde yapılamayan ya da çalışma kapsamında değerlendirilecek kan veya idrar tetkikleri eksik olan hastalar çalışma dışında bırakılmış; bu kriterleri taşımayan, çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve yazılı onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Veri Toplama Süreci

Araştırma kapsamında elde edilen veriler hastalar ve/veya birinci derece yakınlarından alınırken; hastaların komorbiditeleri, medikal tedavi geçmişleri ve laboratuvar sonuçları ise hastane bilgi yönetim sistemi veya hasta dosyalarından temin edilerek kayıt altına alınmıştır.

Hastalarla yapılan görüşmelerde hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, düzenli kullandığı ilaçları, mesleği ve çalışma yeri, eğitim durumu, geçmiş ve günümüzdeki sigara tüketim alışkanlıkları, alkol tüketim sıklığı ve miktarı, günlük kahve tüketim miktarı öğrenilmiştir. Hastaların tuz tüketim miktarı günlük tahmini kaç çay kaşığı tükettiği üzerinden değerlendirilmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromu açısından horlama, yorgun uyanma, gün içi artmış uykulu olma durumu ve şahitli apne sorgulanmıştır. Katılımcıların dislipidemisine yönelik farkındalık

düzeyleri, geçmişte aldıkları lipid düşürücü tedaviler, bu tedavilere karşı tutumları ve muayene anına kadar ne kadar süreyle lipid düşürücü tedavi kullandıkları sorgulanmıştır. Daha önce gebe kalmış kadın hastalarda gebelik tansiyonu, gestasyonel diyabet, gebelik döneminde tromboembolik hadise ve abortus öyküleri sorgulanmıştır. Hastalara ayrıca fiziksel aktivitelere haftalık ayırdığı süre ve bu fiziksel aktivitelerin şiddeti, kendisinde ve 1. derece akrabalarında belgelenmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varlığı, ailede diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve erken/ani ölüm öyküsü gibi kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilebilecek durumlar hakkında sorular yöneltilerek kayıt altına alınmıştır. Çalışmamızda birinci derece akrabalar anne, baba, çocuk ve kardeşler olarak tanımlanmış, erken yaşta ASKVH aile öyküsü ise erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaşın altında gelişen olaylar olarak kabul edilmiştir (138).

Görüşme sonrası hastalardan çeşitli fiziksel ölçümler alınmıştır. Boy (santimetre) ve kiloları (kilogram) hastalar üzerinde sadece iç çamaşırları varken standart stadiometre ile ölçülmüştür. Bel çevresi ölçümü (santimetre) kişi ayakta belden üstü çıplak halde iken umblikus seviyesinden yapılmıştır. Boyun çevresi ölçümü tiroid kıkırdağın hemen altından, kalça çevresi ölçümü ise hasta dik pozisyonda ve ayakları birleşik pozisyondayken kalçanın en geniş yerinden ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilo/boyun karesi (kg/m^2) olarak hesaplanmıştır. Hastaların ofis tansiyonları ESC 2024 Hipertansiyon rehberinde belirtildiği yöntemle, her iki koldan iki kez ölçülmüştür (48). Ayak bileği kol kan basıncı indeksi hesaplanabilmesi için hastaların ayak bileği tansiyonları 2 kez ölçülmüş ve kayıt altına alınmıştır. Kardiyak değerlendirme için 12 kanal elektrokardiyogram (EKG) çekimi yapılmış ve kayıt altına alınmıştır.

Hastalardan son 3 ay içerisinde çeşitli klinik endikasyonlarla istenmiş ve sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan: “lökosit sayısı ($\text{k}/\mu\text{L}$), hemoglobin konsantrasyonu (g/dL), ortalama korpusküler hacim (MCV, fL), nötrofil sayısı ($\text{k}/\mu\text{L}$), lenfosit sayısı ($\text{k}/\mu\text{L}$), trombosit sayısı ($\text{k}/\mu\text{L}$), LDL-K (mg/dL), HDL-K (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HbA1c (%), glukoz (mg/dL), kreatinin (mg/dL), kan üre azotu (mg/dL), kreatinin (mg/dL), albümin (g/L), aspartat transaminaz (AST, u/L), alanin transaminaz (ALT, u/L), alkalen fosfataz (ALP, IU/L),

gama-glutamyl transpeptidaz (GGT, IU/L), total ve direkt bilirubin (mg/dl), c-reaktif protein (CRP, mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), kreatin kinaz (CK, U/L), laktat dehidrogenaz (U/L), kalsiyum (mg/dl), sodyum (mEq/L), potasyum (mEq/L), ürik asit (mg/dl), TSH (tiroid uyarıcı hormon, µU/ml), serbest T3 (pg/ml) ve serbest tiroksin (T4, ng/dl), Apolipoprotein A1 (mg/dl) ve A2 (mg/dl), Apolipoprotein B (mg/dl), Lipoprotein (a) (g/L), spot idrarda albümin (mg/gr) ve idrarda lökosit ve eritrosit sayısı (hücre/ HPF)” tetkiklerinin sonuçları da kayıt altına alınmıştır.

3.3. Elde Edilen Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH) akut koroner sendrom, arteriyel revaskülarizasyon öyküsü, inme veya geçici iskemik atak, abdominal aort anevrizması, periferik arter hastalığı ya da görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmış aterosklerotik lezyon varlığı durumlarından herhangi biri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, hastaların hastaneye başvurmaya neden olan, klinik semptom ve/veya bulgu yaratan ASKVH’ler klinik ASKVH, asemptomatik hastalarda çeşitli görüntüleme ve/veya ölçüm yöntemleriyle tespit edilmiş aterosklerotik durumlar ise subklinik ASKVH olarak ele alınmıştır. Literatürde klinik ASKVH’nin subklinik ASKVH’ye kıyasla daha yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili olduğunun vurgulanması nedeniyle çalışmamızda klinik ASKVH tanımlayan durumlar risk tahmininde önceliklendirilmiştir (7,8).

Çalışmamızda subklinik aterosklerotik durumlar koroner, karotis, aorta ve dalları veya diğer periferik arterlerin girişimsel veya girişimsel olmayan çeşitli görüntüleme yöntemleriyle saptanan ve klinik karşılığı olmayan aterosklerotik lezyonların varlığı ile muayene sırasında ayak bileği brakial indeksinde $\leq 0,9$ orana sahip olup periferik arter hastalığı klinik bulgularının olmaması olarak kabul edilmiştir. Klinik ASKVH ise miyokard enfarktüsü, arteriyel revaskülarizasyon, geçici iskemik atak ve/veya inme, klinik olarak anlamlı periferik arter hastalığı durumlarından en az birinin varlığı ile tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı aterosklerotik lezyonları bulunan hastalarda eşlik eden subklinik aterosklerotik durumlar (aynı ve/veya farklı arteriyel sistemde) veya tekrarlayan klinik ASKVH vakaları ikinci bir olay olarak değerlendirmeye alınmamıştır. Hastaların yalnızca bir

ASKVH durumu değerlendirmeye alınmış ve bu seçim yapılırken varsa klinik ASKVH durumları önceliklendirilmiştir.

Visseral obezite tanımı için, TEMD Obezite, Dislipidemi ve Hipertansiyon Çalışma Grubu (TEMD-ODHÇG) tarafından yürütülen ve 2013'te yayımlanan çalışmanın bulgularına dayanarak, bel çevresinin erkeklerde 100 cm, kadınlarda 90 cm'nin üzerinde olması kabul edilmiştir (139). Dünya Sağlık Örgütü'nün bel-kalça oranı için erkeklerde $\geq 0,9$, kadınlarda $\geq 0,85$ eşik değerlerini metabolik komplikasyon riskindeki artış ile ilişkilendirmesi nedeniyle, çalışmamızda artmış bel kalça oranını tanımlamak için bu değerler esas alınmıştır (140).

Ayak bileği-kol basıncı indeksi (AKİ) , Dorsalis Pedis Arter ve Posterior Tibial Arter sistolik kan basıncı değerlerinden sayıca yüksek olanının, her iki brakial arter basıncından sayıca yüksek olanına bölünmesiyle elde edilir. Ayak bileği brakial indeksi 1 – 1.3 arası normal olarak değerlendirilirken $ABI \leq 0.90$ periferik arter hastalığı tanısını doğrular. Bu değer > 1.3 olduğu durumlarda ise arteriyel duvarda ciddi medial kalsifikasyon şüphesi doğmaktadır (44).

STOPBANG skoru obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) riskini belirlemek için yaygın olarak kullanılan, Türk toplumunda valide edilmiş (141), sekiz sorudan oluşan basit ve etkili bir tarama aracıdır. Bu parametreler arasında kişinin uyku sırasında yüksek sesle horlama öyküsünün olup olmaması, gün içinde aşırı uyku hali veya yorgunluk hissetmesi ve uyku sırasında solunum duraklamalarının başkaları tarafından gözlemlenmesi (şahitli apne) yer almaktadır. Ayrıca, bireyin hipertansiyon tanısı olup olmadığı, boyun çevresinin geniş olması, vücut kitle indeksinin 35 kg/m^2 'nin üzerinde bulunması, yaşı 50'den büyük olması ve erkek cinsiyette olmak da bu değerlendirme kriterleri arasındadır. Her bir parametre 1 puan değerinde olup, toplam puanın ≥ 3 olması durumunda hasta OUAS açısından artmış riskli kabul edilmektedir (142).

FIB-4 skoru, non-invaziv bir karaciğer fibrozis belirteci olup özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) şüpheli hastalarda fibrozis derecesini tahmin etmek için kullanılır (143). FIB-4 skoru 1.3'ün altında düşük, 1.3 ile 2.67

arasında orta, 2.67'nin üzerinde ise yüksek fibrozis riski olarak değerlendirildi. Bu skor aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$FIB-4 \text{ Skoru} = (Yaş \times AST) / [Trombosit sayısı \times \sqrt[3]{(ALT)}]$$

NAFLD Fibrozis Skoru, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan bireylerde ileri evre fibrozis riskini tahmin etmek amacıyla (AUROC 0,84) geliştirilmiştir. Bu skorda yaş, vücut kitle indeksi, hiperglisemi varlığı (bozulmuş açlık glikozu veya diyabet), AST, ALT, trombosit sayısı ve albümin düzeyi parametreleri yer alır. Risk altında olan hastaların erken saptanması ve tedavi planlarının oluşturulmasını amaçlar (143). NAFLD skoru -1.455'in altında F0-F2 fibrozis şiddetine, 0.675'in üzerinde ise F3-F4 fibrozis şiddetine işaret eder. Skorun -1.455 ile 0.675 arasında olması ise fibrozis şiddeti açısından belirsiz kabul edilmektedir. Fibrozis şiddeti ölçeğinde F0 fibrozis yokluğunu, F1 hafif, F2 orta ve F3 ise şiddetli fibrozisi, F4 sirozu temsil eder. Skor aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$NAFLD \text{ Skoru} = -1.675 + (0.037*yaş) + (0.094*VKİ [kg/m^2]) + [1.13*(bozulmuş açlık glukozu veya diyabet varsa 1, yoksa 0)] + (0.99*AST/ALT) - (0.013*trombosit sayısı [\times 10^9/L]) - (0.66*albümin [g/dl])$$

Tedavi öncesi güncel LDL-K değeri bilinmeyen ve son 1 aydır düzenli lipid düşürücü tedavi kullanan hastalar için literatürde yaygın olarak kullanılan düzeltme faktörleri kullanılarak tedavi öncesi LDL-K değerleri tahmin edilmiştir. Ölçülen LDL-K değeri, uygun düzeltme faktörü ile çarpılarak hastaların tedavi öncesi LDL-K seviyeleri belirlenmiştir (4,5). Bu referansa göre Ezetimib için düzeltme faktörü 1.2 olarak kullanılmıştır. Atorvastatin kullanan hastalarda düzeltme faktörleri, 10 mg için 1.6, 20 mg için 1.8, 40 mg için 2.0 ve 80 mg için 2.2 olarak kullanılmıştır. Rosuvastatin kullanan hastalarda, 5 mg için 1.8, 10 mg için 1.9, 20 mg için 2.1 ve 40 mg için 2.4 düzeltme faktörleri kullanılmıştır. Pitavastatin için bu değer net olarak tanımlanmamış olup, Pitavastatin'in doz-bağımlı etkilerini inceleyen ve 47 çalışmanın verilerini içeren bir analizde, bu etken maddenin 1-16 mg dozları arasında LDL kolesterol düşüş oranlarının doğrusal olduğu saptanmıştır. Pitavastatin'in 1 mg/gün kullanımının LDL kolesterolü %33,3 azalttığı, her iki kat doz artışında ek olarak %5,35 düşüşe neden olduğu belirtilmiştir. Bu doğrultuda, tedavi öncesi LDL kolesterol düzeylerini tahmin

etmek için $1 / (1 - \text{LDL düşüş oranı})$ formülüyle düzeltme faktörleri hesaplanmıştır. Buna göre, 1 mg için 1.50, 2 mg için 1.63 ve 4 mg için 1.79 olarak belirlenmiştir (144). Pitavastatin kullanan hastaların tedavi öncesi LDL-K değerlerinin tahmininde bu düzeltme faktörlerinden yararlanılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analizler

3.4.1. Konvansiyonel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi ve yapay zeka temelli modellerin geliştirilmesi sürecinde Python 3.13.2 (Python Software Foundation, Hollanda) veri bilimi ekosistemi kapsamında scikit-learn, pandas, numpy, scipy, matplotlib ve seaborn gibi temel kütüphanelerden yararlanılmıştır. Kod geliştirme sürecinin daha sistematik hale getirilmesi ve hata tespitinin kolaylaştırılması amacıyla Cursor 0.10.6 (Replit, Inc.) adlı kod editöründen yararlanılmıştır. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro – Wilk testiyle değerlendirilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlar ise medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile; kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Normal dağılan sayısal değişkenler için Student's t-testi kullanılmış, normal dağılmayan sayısal veriler için ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki, beklenen gözlem frekansına göre Ki-kare veya Fisher's Exact testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0.05 olması kabul edilmiştir.

3.4.2. Yapay Zekâ Modeli Geliştirme

Çalışmaya dahil edilen hastalar, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) öyküsü olan ve olmayanlar şeklinde gruplandırılmış; bu gruplar arasındaki farklardan yola çıkarak hastalık gelişiminde rol oynayabilecek ek risk faktörlerini belirlemek amacıyla makine öğrenmesi algoritmaları kullanılmıştır. Bu amaçla CatBoost, XGBoost, Lojistik Regresyon, LightGBM ve Rastgele Orman modellerinden yararlanılmıştır. Modellerin eğitimi için n=196 olgudan oluşan bir eğitim seti kullanılmış, test aşamasında ise n=50 olgudan oluşan bir test seti ile değerlendirme yapılmıştır.

Model eğitimi ve değerlendirme aşamalarında, k-kat çapraz doğrulama (cross-validation) yöntemi uygulanarak modellerin genellenebilirliği artırılmaya çalışılmıştır. Modelin düzenliliğini sağlamak ve aşırı öğrenmeyi (overfitting) engellemek amacıyla L1 (Lasso) ve L2 (Ridge) düzenleme (regularization) yöntemlerinden yararlanılmıştır. Budama (pruning) teknikleri ile ağaç derinliği ve karmaşıklığını kontrol edilmiş, hiperparametre optimizasyonu için ızgara arama (grid search) ve rastgele arama yöntemlerinden yararlanılmıştır. LightGBM modelinde yaprak odaklı (leaf-wise) ağaç büyüme stratejisinden, histogram tabanlı algoritmalarından ve özel değişken paketinden (exclusive feature bundling) yararlanılmıştır.

Makine öğrenmesi modellerinin performans değerlendirilmesinde kullanılan metrikler, modelin genellenebilirliğini ve tahmin doğruluğunun değerlendirilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Alıcı Çalışma Karakteristiği (ROC) eğrisinde X ekseninde yalancı pozitiflik oranı, yani 1 - Özgüllük, yer alırken; Y ekseninde ise Gerçek Pozitiflik Oranı, yani duyarlılık, yer alır. ROC eğrisinin altındaki alan (AUROC - Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve), modelin gerçek pozitiflik ve yalancı pozitiflik oranları arasındaki dengeyi ölçen bir metriktir.

Doğruluk oranı (accuracy) ise modelin yaptığı tüm tahminler içindeki doğru tahminlerin oranını ifade eder ve şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Doğruluk Oranı} = (\text{Gerçek Pozitif} + \text{Gerçek Negatif}) / \text{Tüm Durumlar}$$

Duyarlılık, modelin gerçek pozitif sınıfı ne kadar doğru tahmin ettiğini gösterir ve şu formül ile hesaplanır:

$$\text{Duyarlılık} = \text{Gerçek Pozitif} / (\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yalancı Negatif})$$

Özgüllük (specificity) ise modelin negatif sınıfları doğru tahmin etme oranını belirler ve şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Özgüllük} = \text{Gerçek Negatif} / (\text{Gerçek Negatif} + \text{Yalancı Pozitif})$$

Özgüllük, modelin yanlış pozitifleri minimize etme kapasitesini gösterir. Özgüllüğün dengesinin kontrolü için kesinlik (precision) ve F1-skoru gibi metrikler kullanılır. Kesinlik (precision), modelin pozitif tahminlerinin ne kadarının gerçekten pozitif olduğunu gösterir ve şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Kesinlik} = \text{Gerçek pozitif} / (\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yalancı Pozitif})$$

Kesinlik özellikle yanlış pozitiflerin fazla olduğu durumlarda önem kazanır. Duyarlılık (recall) ve kesinlik (precision) arasındaki dengeyi sağlamak amacıyla F1-skoru kullanılır. F1-skoru, duyarlılık ve kesinliğin harmonik ortalamasını alarak modelin hem yanlış pozitifleri hem de yanlış negatifleri göz önünde bulundurmasını sağlar. F1-skorunun matematiksel formülü şu şekildedir:

$$F1 \text{ skoru} = 2 \times (\text{kesinlik} \times \text{duyarlılık}) / (\text{kesinlik} + \text{duyarlılık})$$

Harmonik ortalama, aritmetik ortalamaya kıyasla aşırı değerlere daha az duyarlıdır ve dengesiz dağılımlarda daha doğru bir ölçüm sunar. Bu nedenle, duyarlılık ve kesinlik arasındaki büyük farkların etkisini azaltarak modelin genel başarısını daha adil bir şekilde yansıttığı düşünülür.

AUPRC, kesinlik-duyarlılık (Precision-Recall) eğrisinin altındaki alanı ifade eden bir değerlendirme metriğidir. Dengesiz veri setlerinde AUROC'a kıyasla daha güvenilir bir performans ölçütü olarak kabul edilir. Matematiksel formülü şu şekildedir:

$$AUPRC = \int_0^1 P(R) dR$$

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

4.1.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmaya katılan toplam hasta sayısı 246'dır. Katılımcıların medyan yaşı 54 olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %28'ini (n=69) erkekler, %72'sini (n=177) kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların eğitim düzeyleri incelendiğinde %42,3'ünün 1-8 yıl, %27,2'sinin 9-12 yıl, %19,5'inin 13-18 yıl, %11,0'inin ise 18 yıl ve üzeri eğitim aldığı gözlenmiştir. Hastaların %63,0'ü herhangi bir işte çalışmazken, %8,5'i masa başında fiziksel efor gerektirmeyen işlerde, %25,6'sı ise sahada veya mobil olarak çalışmaktadır. Katılımcıların medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 27,77 (25,1-31,54) kg/m² olarak hesaplanmıştır. VKİ'ne göre sınıflandırıldığında, 56 kişi (%23,6) normal kilolu, 98 kişi (%41,4) fazla kilolu, 66 kişi (%27,8) evre 1 obez, 17 kişi (%7,2) ise evre 2 veya 3 obez grubunda yer almaktadır. Hastaların %44,3'ünde muayene sırasında hipertansiyon tanısı mevcuttu. Hipertansif bireylerde medyan hastalık süresi 6 yıl olarak belirlenmiştir. Hastalık süresi incelendiğinde 45 kişi (%41,3) 5 yıldan daha kısa süredir, 16 kişi (%14,7) 5-10 yıl ve 48 kişi (%44,0) ise 10 yıldan uzun süredir hipertansiyon tanısına sahipti.

Çalışma popülasyonunun %69,9'unda diyabet öyküsü bulunmazken, %5,7'sinde Tip 1 diyabet, %24,4'ünde ise Tip 2 diyabet mevcuttu. Diyabet tanısı olan hastaların %39,4'ünün 5 yıldan kısa süredir, %21,1'inin 5-10 yıldır ve %39,4'ünün ise 10 yıldan uzun süredir diyabeti mevcuttu. Diyabet tanısı olan hastalarda medyan hastalık süresi 5 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %41,2'si hiç sigara içmezken, %16,7'si sigarayı bırakmış ve %42,0'si halen sigara kullanmaktadır. Ömründe bir paketten fazla sigara içmiş hastaların geçmişte tükettikleri ortalama sigara miktarı 23,8 paket-yıl olup, aktif sigara içenlerin günlük sigara tüketimi 0,41 paket olarak belirlenmiştir. Çalışma popülasyonunun sadece %57'sinin günde en az iki öğün meyve ve sebze tükettiği görülmüştür. Haftalık fiziksel aktivite süresi açısından incelendiğinde, hastaların %62,4'ü hiç spor yapmazken, %22,0'si 150 dakikanın altında, %15,5'i ise 150 dakikanın üzerinde spor amaçlı fiziksel aktivite yapmaktaydı. Birinci derece akrabalarında erken yaşta (erkeklerde <55, kadınlarda <65) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü hastaların %49'unda mevcuttu. STOP-

BANG kriterlerine göre belirlenmiş obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) riski açısından, hastaların %45,9'u düşük, %54,1'i ise artmış riskli grupta yer almaktaydı.

Tablo 8. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Ait Demografik Veriler

Parametre	Tüm Katılımcılar (n=246)	Parametre	Tüm Katılımcılar (n=246)
Yaş	54 (48-60)	Sigara Geçmişi (paket yıl)	20 (10-30)
Cinsiyet Erkek Kadın	69 (%28.0) 177 (%72.0)	Sigara Tüketimi İçmiyor Bırakmış İçiyor	101 (%41.2) 41 (%16.7) 103 (%42.0)
Eğitim Süresi Asgari (≤ 8 yıl) Asgari Üstü (> 8 yıl)	104 (%42.3) 142 (%57.7)	Günde 2 Öğün Meyve & Sebze Tüketimi Yok Var	105 (%42.9) 140 (%57.1)
Meslek Tipi Çalışmıyor Masa başı işte çalışıyor Sahada & mobil çalışıyor	155 (%63.0) 21 (%8.5) 63 (%25.6)	Haftada Kaç Dakika Spor Yapıyor Hiç yapmıyor < 150 dakika > 150 dakika	153 (%62.4) 54 (%22.0) 38 (%15.5)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	27.77 (25.1-31.54)	Diabetes Mellitus Tanısı Yok Var	172 (%69.9) 74 (%30.1)
Vücut Kitle İndeksine Göre Zayıf Normal Kilolu Fazla Kilolu Evre 1 Obez Evre 2 veya 3 Obez	- 56 (%23.6) 98 (%41.4) 66 (%27.8) 17 (%7.2)	Dişabetik Hastalarda Hastalık Süresi (yıl) Dişabetik Hastalarda Hastalık Süresi Dağılımı 0-5 yıl 5-10 yıl > 10 yıl	5 (2-12.5) 28 (%39.4) 15 (%21.1) 28 (%39.4)
Hipertansiyon Tanısı Yok Var	137 (%55.7) 109 (%44.3)	STOPBANG Skoruna Göre OUAS Risk Kategorisi Düşük OUAS Riski Artmış OUAS Riski	113 (%45.9) 133 (%54.1)
Hipertansif Hastalarda Hastalık Süresi (yıl)	6 (2-10)	1. derece akrabalarında erken yaşta gelişmiş ASKVH Yok Var	124 (%50.4) 122 (%49.6)
Hipertansif Hastalarda Hastalık Süresi Dağılımı 0-5 yıl 5-10 yıl > 10 yıl	45 (%41.3) 16 (%14.7) 48 (%44.0)		

Kategorik değişkenler frekans (%) olarak, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Tablo 9. Çalışma Popülasyonunun Fiziksel Özelliklerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=246)	Kadınlar (n=177)	Erkekler (n=69)
Boy (cm)	164.10 ± 7.91	161.09 ± 5.89	171.68 ± 7.28
Kilo (kg)	76.57 ± 13.73	73.53 ± 12.40	84.18 ± 14.03
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	28.42 ± 4.46	28.37 ± 4.62	28.55 ± 4.05
Bel Çevre (cm)	98.23 ± 11.70	97.10 ± 11.78	101.12 ± 11.09
Kalça Çevre (cm)	107.42 ± 9.04	107.59 ± 9.82	106.96 ± 6.70
Boyun Çevre (cm)	36.35 ± 3.52	35.06 ± 2.39	39.66 ± 3.79
Nabız (atım/dakika)	74.00 ± 12.31	73.88 ± 11.80	74.30 ± 13.60
Ofis Kan Basıncı: Sistol (mm/hg)	132.28 ± 18.83	132.05 ± 19.77	132.87 ± 16.28
Ofis Kan Basıncı: Diyastol (mm/hg)	80.95 ± 9.73	79.83 ± 9.97	83.87 ± 8.45
Ofis Ayak bileği Kan Basıncı Sağ, Sistol mm/hg	140.45 ± 20.77	138.11 ± 20.21	146.47 ± 21.13
Ofis Ayak bileği Kan Basıncı, Sağ, Diyastol mm/hg	78.53 ± 11.51	77.29 ± 11.35	81.74 ± 11.38
Ofis Ayak bileği Kan Basıncı, Sol, Sistolik mm/hg	139.34 ± 21.84	136.52 ± 21.27	146.61 ± 21.78
Ofis Ayak bileği Kan Basıncı, Sol, Diyastolik mm/hg	78.34 ± 12.16	76.65 ± 12.15	82.71 ± 11.15
Ayak Bileği Brakiyal İndeksi - Sağ	1.05 ± 0.09	1.03 ± 0.09	1.08 ± 0.09
Ayak Bileği Brakiyal İndeksi - Sol	1.04 ± 0.10	1.02 ± 0.10	1.08 ± 0.10
BMI göre			
Zayıf	-	-	-
Normal	56 (%22.76)	44 (%24.86)	12 (%17.39)
Fazla Kilolu	98 (%39.84)	61 (%34.46)	37 (%53.62)
Evre 1 Obez	66 (%26.83)	52 (%29.38)	14 (%20.29)
Evre 2 veya 3 Obez	17 (%6.91)	12 (%6.78)	5 (%7.25)
Bel çevresi erkekler için 100, kadınlar için 90cm'in			
Üzerinde	163 (%66.3)	130 (%73.4)	33 (%47.8)
Altında	78 (%31.7)	43 (%24.3)	35 (%50.7)
Bel / Kalça oranının erkekte 0,9 kadında 0,85			
Üzerinde	179 (%72.8)	129 (%72.9)	50 (%72.5)
Altında	62 (%25.2)	44 (%24.9)	18 (%26.1)
Boyun çevresi 40 cm'in			
Üzerinde	41 (%16.7)	8 (%4.5)	33 (%47.8)
Altında	198 (%80.5)	164 (%92.7)	34 (%49.3)

Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma, kategorik veriler ise hasta sayısı (%) olarak sunulmuştur.

Hastaların ortalama boyu 164.1 cm'dir. Kadınlarda 161.1 cm, erkeklerde ise 171.7 cm'dir. Hastaların ortalama kilosu 76.6 kg'dır. Kadınlarda bu ortalama 73.5 kg, erkeklerde ise 84.2 kg'dır. Kadınlarda ortalama VKİ 28.4 kg/m² iken erkeklerde 28.6 kg/m²'dir. Hastaların ortalama bel çevresi 98.2 cm'dir. Kadınlarda bu ortalama 97.1 cm, erkeklerde ise 101.1 cm'dir. Bel çevresi ölçümlerinde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p = 0.042). Hastaların ortalama kalça çevresi 107.4 cm'dir. Kadınlarda bu ortalama 107.6 cm, erkeklerde ise 107.0 cm'dir.

Hastaların ortalama boyun çevresi ölçümü 36.4 cm'dir. Kadınlarda bu ortalama 35.1 cm, erkeklerde ise 39.7 cm'dir. Boyun çevresi ölçümlerinde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p < 0.001). Erkeklerin %47.8'inin boyun çevresi 40 cm'in üzerindeyken, kadınların sadece %4.5'inin boyun çevresi 40 cm'in üzerindedir. Hastaların ortalama nabız hızı muayene sırasında 74 atım/dakika olarak hesaplanmıştır. Hastaların muayene sırasındaki ortalama sistolik kan basıncı 132.3 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı ise 81.0 mmHg'dir. Kadınlarda diyastolik kan basıncı ortalaması 79.8 mmHg, erkeklerde ise 83.9 mmHg'dir. Diyastolik kan basıncında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p = 0.002).

Hastaların sağ ayak bileği sistolik ve diyastolik kan basıncında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.008 ve p=0.003). Benzer fark, sol ayak bileği sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak bakıldığında da saptanmıştır (p=0.001 ve p<0.001). Hastaların ortalama sağ ve sol ayak bileği brakiyal indeksleri (ABİ) sırasıyla 1.05 ve 1.04'tür. Kadınlarda sağ ve sol ABİ sırasıyla 1.03 ve 1.02 iken erkeklerde bu oran 1.08 ve 1.08'dir. Sağ ve sol ayak bileği brakiyal indeksinde cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.001). Vücut kitle indeksine göre sınıflandırmada cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.066). Kadınların %73'ünün bel çevresi 90cm'in üzerindeyken, erkeklerin %47'sinin bel çevresi 100cm'in üzerindedir. Bel çevresi yüksekliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.001). Hastaların %72'sinin bel/kalça oranı riskli kabul edilen eşik değerlerin üzerindedir (erkeklerde 0.9, kadınlarda 0.85). Bel/kalça oranı yüksekliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.998).

Tablo 10. Çalışma Popülasyonunun Dökümanate Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarının Dağılımı

Dökümanate Edilmiş Aterosklerotik Tanılar	Hasta Sayısı (%)
Miyokard İnfarktüsü & Akut Koroner Sendrom	19 (7.72%)
İnme & Geçici İskemik Atak	10 (4.07%)
Periferik Arter Hastalığı	27 (10.97%)
Abdominal Aort Anevrizması	2 (0.81%)
Arteriyel Revaskülarizasyon	18 (7.32%)
Arteriyel Sistem Görüntülemesinde Plak & Stenoz Varlığı	32 (13.01%)
Klinik Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar	30 (12.19%)
Subklinik Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar	37 (%15,04)
Tüm Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar	67 (27.23%)

Çalışmamızda miyokard infarktüsü veya AKS öyküsü hastaların %7,72'sinde (n=19), inme veya geçici iskemik atak %4,07'sinde (n=10) ve periferik arter hastalığı %10,97'sinde (n=27) tespit edilmiştir. Yapılan ayak bileği-kol basınç indeksi ölçümlerine göre hastaların %9,8'inde (n=23) periferik arter hastalığı (AKİ <0,9) saptanmıştır. Arteriyel revaskülarizasyon uygulanan hasta oranı %7,32 (n=18) iken, geçmiş arteriyel sistem görüntülemelerinde plak veya stenoz varlığı hastaların %13,01'inde (n=32) gözlenmiştir. Klinik ASKVH %12,19 (n=30), subklinik ASKVH ise %15,04 (n=38) oranında tespit edilmiştir. Bir bütün olarak değerlendirildiğinde hastaların %27,23'ünde (n=67) belgelenmiş bir ASKVH mevcuttur.

4.1.2. Katılımcıların Lipid Profili, Dislipidemilerine Yönelik Farkındalıkları ve Kullandıkları İlaçlara İlişkin Bulgular

Örneklem grubunun lipid profili incelendiğinde medyan total kolesterol 277,6 mg/dL, HDL-kolesterol 61 mg/dL, HDL dışı kolesterol 214,9 mg/dL, trigliserid 152,5 mg/dL ve LDL-kolesterol 189 mg/dL olarak saptanmıştır. Total kolesterol/HDL oranı ortalama 4,53 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca total kolesterol/HDL-K oranının ileri analizinde, kadın hastalarda $4,34 \pm 0,90$, erkek hastalarda ise $5,14 \pm 1,07$ olarak gözlenmiştir ($p < 0,0001$). Tedavi öncesi güncel LDL-K değeri bilinmeyen ve son bir aydır düzenli lipid düşürücü tedavi kullanan 55 hastanın (%22) tedaviye göre düzeltilmiş LDL-K düzeyleri dikkate alındığında, örneklem grubunun medyan LDL-K değeri 195 mg/dL olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11. Katılımcıların Serum Lipid Profili

Değişkenler	Laboratuvar Referans Değerleri	Tüm Hastalar (n=246)
Total Kolesterol mg/dl	80-200 mg/dl	277.6 ± 52.1
HDL - Kolesterol mg/dl	40-60 mg/dl	61 (53.25-69.30)
HDL olmayan kolesterol (mg/dl)	-	214.9 ± 48.0
Trigliserid mg/dl	0-150 mg/dl	152.50 (115.2-204)
LDL - Kolesterol (mg/dl)	0-130 mg/dl	189 (157.25-209)
Tedaviye göre düzeltilmiş LDL-K (mg/dl)	-	195 (180-224)
Total Kolesterol / HDL oranı	-	4.53 (3.91-5.13)
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	108-225 mg/dl	152.50 (138-172)
Apolipoprotein A2 (mg/dl)	26-51 mg/dl	35.70 (32.20-40)
Apolipoprotein B (mg/dl)	0-110 mg/dl	142 (118-161.50)
Lipoprotein (a) (g/L)	0,057-0,312 g/L	0.34 (0.14-0.76)

Normal dağılan veriler aritmetik ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan veriler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur.

Tablo 12. Katılımcıların Dislipidemi Farkındalığı ve Geçmişteki Kolesterol Yönetimi

Değişkenler	Hasta Sayısı (%)
Kolesterolünün yüksek olduğunu biliyor mu?	
Evet	218 (88.6%)
Hayır	28 (11.4%)
Geçmişte lipid düşürücü tedavi kullanmış mı?	
Evet	151 (61.4%)
Hayır	95 (38.6%)
Lipid düşürücü tedavi kullanıyor mu?	
Evet	69 (%28)
Hayır	177 (72%)
Geçmişte lipid düşürücü tedavi kullandıysa	
Statin	138 (56.1%)
Statin + Ezetimib kombinasyonu	4 (1.6%)
Omega 3	4 (1.6%)
Diğer kombinasyon	3 (1.2%)
Ezetimib monoterapi	2 (0.8%)
Fibrat monoterapi	1 (0.4%)
Geçmişte statin tedavisi	
Bir süre kullanıp bırakmış	103 (41.9%)
Hiç önerilmemiş	84 (34.1%)
Önerildiği şekilde kullanmış	47 (19.1%)
Önerilmiş ancak kullanmak istememiş	11 (4.5%)

Lipid düşürücü tedavi kullanım durumları değerlendirildiğinde, 103 hastanın (%41,9) ilacı bir süre kullandıktan sonra bıraktığı, 11 hastanın (%4,5) önerilen statin tedavisini kabul etmediği, 47 hastanın (%19,1) tedaviye düzenli olarak devam ettiği görülmüştür. Hastaların %34,1'i daha önce herhangi bir lipid düşürücü tedavi önerisi almadıklarını belirtmiştir. İlacı bırakma nedenleri incelendiğinde, en sık bildirilen sebebin yan etkilerle ilgili endişeler olduğu ve 27 hastanın (%26,2) bu nedenle statin tedavisini erken sonlandırdığı gözlenmiştir. Bunu, LDL kolesterol düzeyinin istenen seviyeye ulaşması sonrası tedaviyi sonlandırma (17 hasta, %16,5), hekim kararıyla tedavinin sonlandırılması (15 hasta, %14,5), ilaca ulaşım güçlüğü (12 hasta, %11,6) ve ilaca bağlı yan etkiler yaşama (11 hasta, %10,6) takip etmektedir. Hastaların %20,3'ü (21 hasta) ise belirli bir nedene bağlı olmadan ilacı bıraktığını ifade etmiştir. Hastalarda ortalama statin kullanım süresi 16 ay olarak hesaplanmıştır.

Tablo 13. Katılımcıların Kullandığı İlaçlar

Farmakolojik Tedaviler	Hasta Sayısı (%)
Lipid Düşürücü Tedavi	
Bu gruptan ilaç kullanmıyor	171 (%69,5)
Statin	66 (26.8%)
Omega-3 monoterapi	5 (2.0%)
Statin ve Fibrat kombinasyonu	2 (0.8%)
Diğer	2 (0.8%)
Anti - hipertansif	
Bu gruptan ilaç kullanmıyor	145 (58.9%)
İki ilaç kombinasyonu	41 (16.7%)
ACE inhibitörü veya ARB	21 (8.5%)
Üçlü ilaç kombinasyonu	16 (6.5%)
Kalsiyum kanal blokeri monoterapi	11 (4.5%)
Beta bloker monoterapi	11 (4.5%)
Anti agregan & Antikoagülan	
Asetil Salisilik Asit (ASA)	37 (15.0%)
Diğer	6 (2.4%)
Anti diyabetik kategorik	
Bu gruptan ilaç kullanmıyor	177 (72.0%)
Tekli oral antidiyabetik	29 (11.8%)
Kombine oral antidiyabetik	22 (8.9%)
İnsülin ve oral antidiyabetik kombinasyonu	13 (5.3%)
Yalnızca insülin	5 (2.0%)

Lipid düşürücü tedaviler (LDT) incelendiğinde, sadece 68 hastanın (%27,6) statin tedavisi aldığı gözlemlendi. Hastaların hiçbirisi muayene sırasında statin ve ezetimib kombinasyon tedavisi kullanmamaktaydı. Statin tedavisi alan 68 hastanın yalnızca %32'si yüksek yoğunluklu statin tedavisi altındaydı. Yüksek yoğunluklu statin tedavisi alan 22 hastanın 9'u (%40) Atorvastatin 40 mg, 2'si (%9) Atorvastatin 80 mg, 7'si (%31) Rosuvastatin 20 mg ve 4'ü (%18) Rosuvastatin 40 mg kullanmaktaydı. Örneklemimizde klinik ASKVH sahibi olan 30 hastanın sadece %46'sı (14 hasta) statin tedavisi alırken, bu hastaların yalnızca 5'i (%35) yüksek yoğunluklu statin tedavisi almaktaydı. Başka bir deyişle, klinik ASKVH olan hastaların sadece %16'sı yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanıyordu. Statin grubu ajanlardan sonra en sık kullanılan LDT'nin omega-3 olduğu (5 hasta, %2) belirlendi. Hastaların %69,5'i (171 hasta) ise herhangi bir lipid düşürücü tedavi kullanmamaktaydı.

Toplamda 29 hasta (%11,8) tekli oral antidiyabetik tedavi, 22 hasta (%8,9) kombine oral antidiyabetik tedavi, 13 hasta (%5,3) insülin ve oral antidiyabetik kombinasyonu, 5 hasta (%2,0) ise yalnızca insülin tedavisi kullanmaktaydı. Hastaların 177'si (%72,0) ise herhangi bir antidiyabetik ilaç kullanmamaktaydı. Hastaların %16,7'si (41 hasta) ikili antihipertansif ajan kombinasyonu kullanırken, 21 hasta (%8,5) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri monoterapisi almaktaydı. Toplamda 16 hasta (%6,5) üçlü antihipertansif kombinasyon, 11 hasta (%4,5) kalsiyum kanal bloker ve başka bir 11 hasta (%4,5) beta bloker monoterapi altındayken, yalnızca 1 hasta (%0,4) dördü antihipertansif ajan kombinasyonu kullanmaktaydı. Hastaların 145'i (%58,9) ise herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmamaktaydı. Ayrıca, toplamda 37 hasta (%15,0) asetilsalisilik asit, 2 hasta (%0,8) klopidoğrel, 2 hasta (%0,8) ikili anti-agregan tedavi ve 1 hasta (%0,4) vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülan tedavisi almaktaydı.

4.1.3 Aile Öyküsüne Ait Bulgular

Tablo 14. Katılımcıların 1. Derece Akrabalarındaki Hastalıkların Dağılımı

	Diyabet	Hipertansiyon	Hiperlipidemi	Ani/Erken Ölüm
Anne	88 (%35,7)	147 (%59,7)	100 (%40,6)	20 (%8,1)
Baba	55(%22,3)	80 (%32,5)	64 (%26,0)	46 (%18,6)
Çocuklar	4 (%1,6)	6 (%2,43)	24 (%9,75)	3 (%1,21)
Kardeşler	79 (%32,1)	89 (%36,1)	98 (%39,8)	14 (%5,6)
1. derece akrabalar	157 (%63,8)	194 (%78,8)	174 (%70,3)	67 (%27,2)

Veriler hasta sayısı (%) olarak sunulmuştur.

Hastaların annelerinde diyabet görülme oranı %35, kardeşlerinde %32 ve babalarında ise %22 olarak saptanmıştır. Birinci derece akrabalar (anne, baba, kardeş ve çocuklar) bir bütün olarak değerlendirildiğinde diyabet sıklığı %63,8 olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların annelerinde hipertansiyon sıklığı %59,7, kardeşlerinde %36,1 ve babalarında %32,5 olarak belirlenmiştir. Annelerinde hiperlipidemi prevalansı %40,6, kardeşlerinde %39,8 ve babalarında %26,0 olarak bulunmuştur. Birinci derece akrabalar birlikte değerlendirildiğinde hiperlipidemi oranı %70,3'e ulaşmaktadır. Ani veya erken ölüm öyküsü hastaların babalarında %18,6 oranında saptanırken, birinci derece akrabalar birlikte değerlendirildiğinde bu oran %27,2 olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların birinci derece yakınlarında erken yaşta gelişmiş ASKVH öyküsü bulunan toplam 122 hasta (%49) tespit edilmiştir. Birinci derece akrabalarındaki ASKVH dağılımı incelendiğinde, miyokard enfarktüsü öyküsü 92 hastada (%37), perkütan veya cerrahi arteriyel revaskülarizasyon öyküsü 78 hastada (%31) ve inme veya geçici iskemik atak öyküsü 32 hastada (%13) saptanmıştır.

Tablo 15. Çalışma Popülasyonunda Aile Bireylerinde Erken Yaşta Gelişen Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların Dağılımı

	Herhangi bir ASKVH	Miyokard İnfarktüs	Arteriyel Revaskül arizasyon	Arteriyel Sistemde Plak veya Stenoz varlığı	Periferik Arter Hastalığı	İnme veya Geçici İskemik Atak	Abdominal Aort Anevrizma
Anne	38 (%15)	21 (%8)	19 (%7)	2 (%0,8)	1 (%0,4)	12 (%4)	2 (%0,8)
Baba	55 (%22)	38 (%15)	25 (%10)	3 (%1)	4 (%1)	14 (%5)	2 (%0,8)
Kardeşler	65 (%26)	50 (%20)	44 (%17)	8 (%3)	5 (%2)	8 (%3)	1 (%0,4)
Çocuklar	3 (%1)	2 (%0,8)	2 (%0,8)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
1. derece akrabalar	122 (%49)	92 (%37)	78 (%31)	11 (%4)	9 (%3)	32 (%13)	5 (%2)

Veriler hasta sayısı (%) olarak sunulmuştur.

Hastaların annelerinde erken yaşta ASKVH öyküsü 38 hastada (%15) mevcutken, miyokard enfarktüsü 21 hastada (%8), arteriyel revaskülarizasyon 19 hastada (%7) ve inme veya geçici iskemik atak öyküsü ise 12 hastada (%4) saptanmıştır. Hastalarımızın 55'inin (%22) babasında erken yaşta ASKVH öyküsü olduğu gözlenmiştir. Babalarındaki ASKVH türleri incelendiğinde, miyokard enfarktüsü 38'inde (%15), perkütan veya cerrahi arteriyel revaskülarizasyon 25'inde (%10) ve inme veya geçici iskemik atak öyküsü 14'ünde (%5) saptanmıştır. Hastalarımızın kardeşlerinde erken yaşta ASKVH oranı %26 (65 hasta) olarak belirlenmiş olup, miyokard enfarktüsü öyküsü ve ilişkili koroner revaskülarizasyon bu ASKVH'ların büyük kısmını oluşturmuştur.

4.2. Konvansiyonel Analiz

4.2.1. Demografik Verilerin Hastaların ASKVH Durumuna Göre Dağılımları

Çalışma popülasyonunda demografik verilerin dağılımı incelenirken klinik, subklinik ve bu iki grubun birleşiminden oluşan herhangi bir ASKVH'si olan hasta alt gruplarının sonuçları, ASKVH'siz alt grup ile ayrı ayrı karşılaştırılarak analiz edilmiş ve Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. Demografik Verilerin Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Durumuna Göre Dağılımı

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=246)	ASKVH Olmayanlar (n=179)	Klinik ASKVH (n=30)	Subklinik ASKVH (n=37)	Herhangi bir ASKVH (n=67)
Yaş	54 (48-60)	53 (47-59)	57.5(53-64) (p=0.003)	57 (51-62) (p=0.009)	57 (52-63) (p<0.001)
Cinsiyet Erkek Kadın	69 (%28.0) 177 (%72.0)	48 (%26.8) 131 (%73.2)	12 (%40.0) 18 (%60.0) (p = 0.208)	9 (%24.3) 28 (%75.7) (p = 0.914)	21 (%31.3) 46 (%68.7) (p = 0.586)
Eğitim Süresi Asgari (≤ 8 yıl) Asgari Üstü (> 8 yıl)	104 (%42.3) 142 (%57.7)	69 (%38.5) 110 (%61.5)	17 (%56.7) 13 (%43.3) (p = 0.096)	18 (%48.6) 19 (%51.4) (p = 0.339)	35 (%52.2) 32 (%47.8) (p = 0.073)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	27.8 (25.2-31.5)	27.7 (25.2-31.4)	30.9 (27.8-33.2) (p = 0.005)	26.8 (23.5-29.9) (p = 0.129)	28.2 (25.4-31.6) (p = 0.461)
Vücut Kitle İndeksine Göre Zayıf Normal Kilolu Fazla Kilolu Evre 1 Obez Evre 2 veya 3 Obez	- 56 (%23.6) 98 (%41.4) 66 (%27.8) 17 (%7.2)	- 42 (%24.3) 73 (%42.2) 47 (%27.2) 11 (%6.4)	- 2 (%6.9) 11 (%37.9) 13 (%44.8) 3 (%10.3) (p = 0.060)	- 12 (%34.3) 14 (%40.0) 6 (%17.1) 3 (%8.6) (p = 0.447)	- 14 (%21.9) 25 (%39.1) 19 (%29.7) 6 (%9.4) (p = 0.820)
Hipertansiyon Tanısı Yok Var	137 (%55.7) 109 (%44.3)	107 (%59.8) 72 (%40.2)	9 (%30.0) 21 (%70.0) (p = 0.005)	21 (%56.8) 16 (%43.2) p = 0.876	30 (%44.8) 37 (%55.2) (p = 0.049)
Hipertansif Hastalarda Hastalık Süresi (yıl)	6 (2-10)	7.50 (3-10.50)	5 (3-16.2) (p=0.815)	6 (2-10) (p=0.197)	5 (2-10) (p=0.529)
Hipertansif Hastalarda Hastalık Süresi Dağılımı 0-5 yıl 5-10 yıl > 10 yıl	45 (%41.3) 16 (%14.7) 48 (%44.0)	27 (%37.5) 11 (%15.3) 34 (%47.2)	10 (%50.0) 2 (%10.0) 8 (%40.0) (p = 0.613)	8 (%47.1) 3 (%17.6) 6 (%35.3) (p = 0.718)	18 (%48.6) 5 (%13.5) 14 (%37.8) (p = 0.528)
Ofis Tansiyonu, Sistolik (mm hg)	132.2 ± 18.8	131 ± 17.7	136.9 ± 20 (p = 0.13)	134.2 ± 22 (p = 0.462)	135.44 ± 21 (p = 0.149)
Ofis Tansiyonu, Diyastolik (mm hg)	80.95 ± 9.73	80.85 ± 9.48	82.10 ± 9.97 (p = 0.512)	80.5 ± 10.8 (p = 0.875)	81.2 ± 10.4 (p = 0.778)
Diabetes Mellitus Tanısı Yok Var	172 (%69.9) 74 (%30.1)	129 (%72.1) 50 (%27.9)	16 (%53.3) 14 (%46.7) (p = 0.065)	27 (%73.0) 10 (%27.0) (p = 1.0)	43 (%64.2) 24 (%35.8) (p = 0.296)

Kategorik değişkenler frekans (%) olarak, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. Sunulan p değerleri, ait oldukları alt grup verilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan alt gruba kıyaslanarak elde edilmiştir.

Tablo 16. (devamı)

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=246)	ASKVH Olmayanlar (n=179)	Klinik ASKVH (n=30)	Subklinik ASKVH (n=37)	Herhangi bir ASKVH (n=67)
Diyabetik Hastalarda Hastalık Süresi (yıl)	5 (2-12.50)	5 (2-15)	6 (4-15) (p=0.638)	2 (1-5.75) (p=0.082)	5 (1.50-10) (p=0.481)
Diyabetik Hastalarda Hastalık Süresi					
0-5 yıl	28 (%39.4)	18 (%36.7)	5 (%38.5)	5 (%55.6)	10 (%45.5)
5-10 yıl	15 (%21.1)	10 (%20.4)	3 (%23.1)	2 (%22.2)	5 (%22.7)
> 10 yıl	28 (%39.4)	21 (%42.9)	5 (%38.5) (p = 1.00)	2 (%22.2) (p = 0.518)	7 (%31.8) (p = 0.670)
Gebelikte Hipertansiyon					
Yok	160 (%91.4)	119 (%90.8)	15 (%88.2)	26 (%96.3)	41 (%93.2)
Var	15 (%8.6)	12 (%9.2)	2 (%11.8) (p = 0.664)	1 (%3.7) (p = 0.699)	3 (%6.8) (p = 0.764)
Gestasyonel Diyabet Öyküsü					
Yok	166 (%94.9)	124 (%94.7)	17 (%100)	25 (%92.6)	42 (%95.5)
Var	9 (%5.1)	7 (%5.3)	0 (%0.0) (p = 1.00)	2 (%7.4) (p = 0.652)	2 (%4.5) (p = 1.00)
Geçmişte Abortus Öyküsü					
Yok	130 (%74.7)	98 (%74.8)	11 (%64.7)	21 (%80.8)	32 (%74.4)
Var	44 (%25.3)	33 (%25.2)	6 (%35.3) (p = 0.550)	5 (%19.2) (p = 0.691)	11 (%25.6) (p = 1.00)
Abort Sayısı	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3.75) (p=0.178)	1 (1-1) (p=0.526)	1 (1-2.50) (p=0.583)
Sigara Tüketimi					
İçmiyor	101 (%41.2)	75 (%42.1)	12 (%40.0)	14 (%37.8)	26 (%38.8)
Bırakmış	41 (%16.7)	27 (%15.2)	6 (%20.0)	8 (%21.6)	14 (%20.9)
İçiyor	103 (%42.0)	76 (%42.7)	12 (%40.0) (p = 0.799)	15 (%40.5) (p = 0.621)	27 (%40.3) (p = 0.562)
Sigara Geçmişi (paket-yıl)	20 (10-30)	20 (10-30)	25 (15-40) (p=0.300)	20 (5-30) (p=0.397)	20 (10-31) (p=0.977)
Haftada Kaç Dakika Spor Yapıyor					
Hiç yapmıyor	153 (%62.4)	113 (%63.5)	23 (%76.7)	17 (%45.9)	40 (%59.7)
< 150 dakika	54 (%22.0)	35 (%19.7)	6 (%20.0)	13 (%35.1)	19 (%28.4)
> 150 dakika	38 (%15.5)	30 (%16.9)	1 (%3.3) (p = 0.140)	7 (%18.9) (p = 0.085)	8 (%11.9) (p = 0.281)
Günde En Az 2 Öğün Meyve ve Sebze Tüketimi					
Yok	105 (%42.9)	80 (%44.9)	12 (%40.0)	13 (%35.1)	25 (%37.3)
Var	140 (%57.1)	98 (%55.1)	18 (%60.0) (p = 0.760)	24 (%64.9) (p = 0.361)	42 (%62.7) (p = 0.352)

Kategorik değişkenler frekans (%) olarak, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. Sunulan p değerleri, ait oldukları alt grup verilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan alt gruba kıyaslanarak elde edilmiştir.

Tablo 16. (devamı)

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=246)	ASKVH Olmayanlar (n=179)	Klinik ASKVH (n=30)	Subklinik ASKVH (n=37)	Herhangi bir ASKVH (n=67)
STOPBANG puanı	3 (2-4)	2 (2-3)	4 (3-4) (p<0.001)	3 (2-4) (p=0.201)	3 (2-4) (p<0.001)
STOPBANG Skoruna Göre Düşük OUAS Riski Artmış OUAS Riski	113 (%45.9) 133 (%54.1)	94 (%52.5) 85 (%47.5)	2 (%6.7) 28 (%93.3) (p<0.001)	17 (%45.9) 20 (%54.1) (p = 0.584)	19 (%28.4) 48 (%71.6) (p = 0.001)
Fib-4 skoru	0.93 (0.73-1.28)	0.90 (0.70-1.27)	1.00 (0.77-1.54) (p=0.165)	0.93 (0.83-1.28) (p=0.162)	0.93 (0.81-1.34) (p=0.067)
FIB-4 Skoruna Göre Fibrozis İshak Skoru 0-1 İshak Skoru 2-3 İshak Skoru 4-6	203 (%83.9) 39 (%16.1) -	148 (%84.6) 27 (%15.4) -	22 (%73.3) 8 (%26.7) - (p = 0.212)	33 (%89.2) 4 (%10.8) - (p = 0.612)	55 (%82.1) 12 (%17.9) - (p = 0.784)
NAFLD Fibrozis Skoru	-1.92 ± 1.27	-2.01 ± 1.27	-1.29 ± 1.1 (p = 0.005)	-2.0 ± 1.19 (p = 1.000)	-1.67 ± 1.2 (p = 0.076)
NAFLD Skoruna Göre Fibrozis F0-F2 F3-F4 İndetermine Skor	142 (%64.0) 1 (%0.5) 79 (%35.6)	103 (%64.4) 1 (%0.6) 56 (%35.0)	15 (%51.7) - 14 (%48.3) (p = 0.330)	24 (%72.7) - 9 (%27.3) (p = 0.518)	39 (%62.9) - 23 (%37.1) (p = 0.913)
Bel Çevresi Yüksekliği Yok Var	78 (%32.4) 163 (%67.6)	55 (%31.4) 120 (%68.6)	5 (%16.7) 25 (%83.3) (p = 0.154)	18 (%50.0) 18 (%50.0) (p = 0.052)	23 (%34.8) 43 (%65.2) (p = 0.725)
Bel / Kalça Oranı Yüksekliği Yok Var	62 (%25.7) 179 (%74.3)	47 (%26.9) 128 (%73.1)	4 (%13.3) 26 (%86.7) (p = 0.169)	11 (%30.6) 25 (%69.4) (p = 0.804)	15 (%22.7) 51 (%77.3) (p = 0.625)
Boyun Çevresi Ölçümü Yüksekliği Yok Var	198 (%82.8) 41 (%17.2)	145 (%82.9) 30 (%17.1)	21 (%72.4) 8 (%27.6) (p = 0.280)	32 (%91.4) 3 (%8.6) (p = 0.308)	53 (%82.8) 11 (%17.2) (p = 1.000)

Kategorik değişkenler frekans (%) olarak, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. Verilen p değerleri, ait oldukları alt grup verilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan alt gruba kıyaslanarak elde edilmiştir. OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Medyan yaşın 54 (48-60) olduğu çalışma popülasyonumuzda, klinik, subklinik veya herhangi bir ASKVH'ye sahip hastalardan oluşan alt grupların, ASKVH olmayan hastalara kıyasla daha ileri yaşta oldukları gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.009$, $p<0.001$). Cinsiyet dağılımı ve eğitim süresi, ASKVH'li alt gruplarla ASKVH'siz hasta grubu arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre çalışmaya dahil edilen hiçbir hasta zayıf kategorisinde yer almazken, hastaların %23.6'sı normal kilolu, %41.4' fazla kilolu, %27.8'i evre 1 obez, %7.2'si ise evre 2 veya 3 obez olarak sınıflandırılmıştır. Medyan VKİ değeri 27.8 olarak saptanmıştır. VKİ değerleri, ASKVH geçirmemiş hastalarda 27.7 (25.2-31.4) iken, klinik ASKVH geçiren grupta 30.9 (27.8-33.2) olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.005$). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %30'u ($n=74$) diabetes mellitus tanısına sahiptir. Diyabet varlığı veya hastalığın süresi açısından yapılan analizlerde, ASKVH olan ve olmayan alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Medyan diyabet hastalık süresi 5 (2-12.5) yıl olarak ölçülmüştür. Diyabet tanısına sahip olma sıklığının, klinik ASKVH olan ve herhangi bir ASKVH'si olmayan alt gruplar arasındaki ilişkisi dikkate değer olsa da (%46'ya karşı %27, $p = 0.06$), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastaların ortalama ofis sistolik kan basıncı 132.28 ± 18.83 mmHg, diyastolik kan basıncı ise 80.95 ± 9.73 mmHg olarak kaydedilmiştir. Hipertansiyon sıklığı açısından, klinik ASKVH sahibi olan hastalar ile ASKVH'si olmayanlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (%70'e karşı %40.2, $p = 0.005$). Benzer şekilde, herhangi bir ASKVH geçiren alt grup ile ASKVH geçirmemiş alt grup karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunmuştur (%55.2'ye karşı %40.2, $p = 0.049$). Hipertansiyon tanısı olan bireylerin %41.3'ünde hastalık süresi 5 yıldan daha kısa iken, %14.7'sinde 5-10 yıl arasında, %44'ünde ise 10 yılın üzerindedir. Hipertansiyon tanısı olan hastalarda medyan hastalık süresi 8.4 yıl olarak hesaplanmıştır.

Hastaların %69.1'i yaşamları boyunca hiç alkol tüketmediğini belirtmiştir. Daha önce alkol kullanan ancak sonrasında bırakmış olanların oranı %4.9, nadiren tükettiğini belirten hastaların oranı ise %21.5'tir. Aşırı miktarda alkol tek seferde içtiğini bildiren bireyler toplam grubun %2.0'ını oluştururken, haftanın en az üç günü alkol tükettiğini ifade eden hastaların oranı %2.4'tür. Günlük tuz tüketimi, çay kaşığı

cinsinden hesaplandığında, ortalama 1.17 ± 0.55 olarak belirlenmiştir. Sağlıklı bireyler ile ASKVH tanısı olan hastalar arasında bu değişken açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.562$).

Hastaların günümüze kadar içtiği sigara miktarı (paket-yıl) veya sigara içenlerde günlük tüketim miktarı ASKVH olmayan hastalar ile sırasıyla subklinik ASKVH, klinik ASKVH ve herhangi bir ASKVH tanısı olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Aktif sigara içenlerde günlük sigara tüketimi tüm katılımcılar arasında ortalama 0.41 paket olarak hesaplanmıştır. ASKVH'si olmayan bireylerde 0.40 paket, klinik ASKVH grubunda 0.50 paket, subklinik ASKVH grubunda 0.40 paket, herhangi bir ASKVH tanısı olan bireylerde ise 0.45 paket olarak belirlenmiştir. Hastalar haftada ortalama 61 dakika spor amaçlı fiziksel aktivite yapmaktaydı. Klinik ASKVH olan hastalarda bu süre 31 dk/hafta iken, ASKVH öyküsü olmayan hastalarda 63 dk/hafta olarak saptanmıştır. Herhangi bir fiziksel aktivitede bulunan hastaların %63.4'ü hafif şiddette, %26.4'ü orta şiddette egzersiz yaptığını belirtmiştir. Ağır şiddette spor yapan bireylerin oranı ise %10.2 olarak gözlenmiştir.

Gebelikte hipertansiyon öyküsü kadın hastaların %8.6'sında, gestasyonel diyabet ise %5.1'inde mevcuttu. ASKVH olmayan hastalar ile subklinik ASKVH, klinik ASKVH ve tüm ASKVH grupları ayrı ayrı karşılaştırıldığında, gestasyonel hastalıklar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalarımızdan yalnızca birinde gebelikte tromboembolik olay öyküsü bulunduğundan, bu değişkenin ASKVH ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Kadın hastaların %25.3'ü geçmişte en az bir kez abortus geçirdiğini belirtmiştir. Abortus geçiren kadınlarda, ASKVH olmayan grupta medyan abortus sayısı 1 (1-2) iken, klinik ASKVH öyküsü bulunanlarda bu değer 2 (1-3.75) olarak belirlenmiştir. Klinik ASKVH olan grup ile ASKVH öyküsü olmayanlar arasında abortus sayısı açısından dikkat çekici bir fark gözlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,17$). Abortus öyküsü olan hastaların %88.4'ü birinci trimesterde, %9.3'ü ikinci trimesterde, %2.3'ü ise üçüncü trimesterde abortus geçirdiğini bildirmiştir. Abortus geçirme trimesterlerinin dağılımı açısından, ASKVH olmayan hastalar ile subklinik ASKVH, klinik ASKVH ve tüm ASKVH grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Bel çevresi ölçümlerinde hastaların %67.6'sında belirlenen eşik değerlerin (erkeklerde 100 cm, kadınlarda 90 cm) üzerinde ölçüm saptanmıştır. Erkeklerde >0.9, kadınlarda ise >0.85 olarak kabul edilen bel-kalça oranı eşik değerinin, hastaların %74.3'ünde aşıldığı belirlenmiştir. Ayrıca, hastaların yalnızca %4'ünde ksantom, ksantelezma veya arcus cornealis saptanmıştır. STOP-BANG kriterlerinden biri olan boyun çevresinin 40 cm üzerinde olması durumu, hastaların %17.2'sinde mevcuttu. STOP-BANG puanlarına bakıldığında, ASKVH olmayan hastalar ile subklinik ASKVH, klinik ASKVH ve tüm ASKVH grupları karşılaştırıldığında, ASKVH geçirmemiş hastalara kıyasla [2 (2-3)], klinik ASKVH grubunda [4 (3-4)] ve herhangi bir ASKVH tanısı bulunan grupta [3 (2-4)] daha yüksek değerler gözlenmiştir.

Örneklemimizde medyan FIB-4 skoru 0.93 (0.73-1.28) olarak hesaplanmıştır. FIB-4 skoru açısından, ASKVH olmayan hastalar ile subklinik ASKVH, klinik ASKVH ve tüm ASKVH grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. FIB-4 skoru baz alınarak yapılan fibrozis tahmininde, hastaların %83.9'unun İshak skoru 0-1 düzeyinde, %16.1'inin ise İshak 2-3 seviyesinde olduğu belirlenmiştir. NAFLD skoruna göre tahmini fibrozis değerlendirmesinde, hastaların %64.0'ının F0-F2, %0.5'inin F3-F4 seviyesinde olduğu, %35.6'sının ise belirlenemeyen grupta yer aldığı tespit edilmiştir. NAFLD fibrozis skoruna göre ise örneklemimizin ortalama NAFLD skoru -1.92 olup, hastaların %64'ü F0-F2, %0.5'i F3-F4 ve %35'i belirlenemeyen fibrozis risk grubunda yer almaktadır.

EKG bulguları incelendiğinde, en sık karşılaşılan patern normal sinüs ritmi olup, hastaların %87'sinde saptanmıştır. Patolojik bulgular arasında komplet sağ dal bloğu (%2.21), inkomplet sağ dal bloğu (%1.77), iskemi veya geçirilmiş infarktüs bulguları (%3.5) ve sol ventrikül hipertrofisi (%1.77) yer almaktaydı. Ayrıca, hastaların %1.33'ünde sol atriyal dilatasyon, %1.33'ünde sinüs taşikardisi ve %0.44'ünde sağ ventrikül hipertrofisi tespit edilmiştir. Bifasiküler blok, sol dal bloğu ve diğer spesifik olmayan ST/T dalga değişiklikleri gibi bulgular daha düşük oranlarda görülmüştür.

4.2.2 Aile Bireylerinde Görülen Hastalıkların Çalışma Popülasyonundaki Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Durumlarına Göre Dağılımı

Tablo 17. Hastaların Birinci Derece Akrabalarındaki Erken Yaşta Gelişmiş Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların, Çalışma Popülasyonundaki ASKVH Durumlarına Göre Dağılımı

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=246)	ASKVH Olmayanlar (n=179)	Klinik ASKVH (n=30)	Subklinik ASKVH (n=37)	Herhangi bir ASKVH (n=67)
1. Derece Akrabalarında Erken Yaşta Gelişmiş ASKVH					
Yok	124 (%50.4)	91 (%50.8)	13 (%43.3)	20 (%54.1)	33 (%49.3)
Var	122 (%49.6)	88 (%49.2)	17 (%56.7)	17 (%45.9)	34 (%50.7)
			(p = 0.573)	(p = 0.861)	(p = 0.938)
Annesinde Erken Yaşta Gelişmiş ASKVH					
Yok	208 (%84.6)	150 (%83.8)	24 (%80.0)	34 (%91.9)	58 (%86.6)
Var	38 (%15.4)	29 (%16.2)	6 (%20.0)	3 (%8.1)	9 (%13.4)
			(p = 0.801)	(p = 0.309)	(p = 0.736)
Babasında Erken Yaşta Gelişmiş ASKVH					
Yok	191 (%77.6)	143 (%79.9)	21 (%70.0)	27 (%73.0)	48 (%71.6)
Var	55 (%22.4)	36 (%20.1)	9 (%30.0)	10 (%27.0)	19 (%28.4)
			(p = 0.327)	(p = 0.475)	(p = 0.226)
Kardeşlerde Erken Yaşta Gelişmiş ASKVH					
Yok	181 (%73.6)	133 (%74.3)	21 (%70.0)	27 (%73.0)	48 (%71.6)
Var	65 (%26.4)	46 (%25.7)	9 (%30.0)	10 (%27.0)	19 (%28.4)
			(p = 0.786)	(p = 1.00)	(p = 0.796)
Annesinde Erken Yaşta Gelişmiş Miyokard İnfarktüsü					
Yok	225 (%91.5)	163 (%91.1)	25 (%83.3)	37 %100.0)	62 (%92.5)
Var	21 (%8.5)	16 (%8.9)	5 (%16.7)	0 (%0.0)	5 (%7.5)
			(p = 0.33)	(p = 0.08)	(p = 0.91)
Annesinde Erken Yaşta Gelişmiş İnme & GİA					
Yok	234 (%95.1)	170 (%95.0)	28 (%93.3)	36 (%97.3)	64 (%95.5)
Var	12 (%4.9)	9 (%5.0)	2 (%6.7)	1 (%2.7)	3 (%4.5)
			(p = 0.661)	(p = 1.00)	(p = 1.00)
Babasında Erken Yaşta Gelişmiş Miyokard İnfarktüsü					
Yok	208 (%84.6)	153 (%85.5)	23 (%76.7)	32 (%86.5)	55 (%82.1)
Var	38 (%15.4)	26 (%14.5)	7 (%23.3)	5 (%13.5)	12 (%17.9)
			(p = 0.340)	(p = 1.00)	(p = 0.648)
Babasında Erken Yaşta Gelişmiş İnme & GİA					
Yok	231 (%93.9)	172 (%96.1)	27 (%90.0)	32 (%86.5)	59 (%88.1)
Var	15 (%6.1)	7 (%3.9)	3 (%10.0)	5 (%13.5)	8 (%11.9)
			(p = 0.159)	(p = 0.054)	(p = 0.041)

Veriler aritmetik ortalama (standart sapma) olarak sunulmuştur. Verilen p değerleri, ait oldukları alt grup verilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan gruba kıyaslanarak elde edilmiştir. GİA: Geçici İskemik Atak, ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

Çalışma popülasyonunda birinci derece akrabalarda erken yaşta gelişen ASKVH öyküsü, tüm katılımcıların yaklaşık %49'unda mevcuttu. Anne, baba, kardeş ve çocuklar için ayrı ayrı veya toplu olarak değerlendirildiğinde, ASKVH olmayan bireyler ile sırasıyla klinik ASKVH, subklinik ASKVH ve herhangi bir ASKVH'si olan hasta alt grupları kıyaslandığında, akrabalarındaki erken yaşta ASKVH gelişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların birinci derece akrabalarında erken yaşta gelişen ASKVH'nin türüne göre, ASKVH olmayan bireyler ile sırasıyla klinik ASKVH, subklinik ASKVH ve herhangi bir ASKVH'si olan hasta alt grupları kıyaslandığında, yalnızca babada erken yaşta gelişen inme veya GİA öyküsünün klinik ASKVH grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,041). Diğer analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Bkz. Tablo 17). Çalışma popülasyonunun kardeşlerinde ve çocuklarında istatistiksel analizi sağlıklı ve güvenilir kılınabilecek kadar yeterli frekansta hastalık durumu saptanmadığı için bu akrabalarındaki ASKVH alt tiplerine yönelik ileri analiz sunulmamıştır.

Tablo 18. Çalışma Popülasyonunun 1. Derece Akrabalarındaki Dahili Komorbiditelerin Çalışma Popülasyonundaki ASKVH Durumlarına Göre Dağılımı

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=246)	ASKVH Olmayanlar (n=179)	Klinik ASKVH (n=30)	Subklinik ASKVH (n=37)	Herhangi bir ASKVH (n=67)
1. derece akrabalarında DM?					
Yok	89 (%36.2)	68 (%38.0)	9 (%30.0)	12 (%32.4)	21 (%31.3)
Var	157 (%63.8)	111 (%62.0)	21 (%70.0)	25 (%67.6)	46 (%68.7)
			p = 0.525	p = 0.653	p = 0.414
1. derece akrabalarında HL?					
Yok	72 (%29.3)	49 (%27.4)	12 (%40.0)	11 (%29.7)	23 (%34.3)
Var	174 (%70.7)	130 (%72.6)	18 (%60.0)	26 (%70.3)	44 (%65.7)
			p = 0.234	p = 0.929	p = 0.363
1. derece akrabalarında HT?					
Yok	52 (%21.1)	40 (%22.3)	3 (%10.0)	9 (%24.3)	12 (%17.9)
Var	194 (%78.9)	139 (%77.7)	27 (%90.0)	28 (%75.7)	55 (%82.1)
			p = 0.147	p = 0.963	p = 0.560
1. derece akrabalarında Ani Ölüm?					
Yok	179 (%72.8)	132 (%73.7)	21 (%70.0)	26 (%70.3)	47 (%70.1)
Var	67 (%27.2)	47 (%26.3)	9 (%30.0)	11 (%29.7)	20 (%29.9)
			p = 0.837	p = 0.818	p = 0.687

Veriler aritmetik ortalama (standart sapma) olarak sunulmuştur. Verilen p değerleri, ait oldukları alt grup verilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan gruba kıyaslanarak elde edilmiştir. DM: Diabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon

Çalışma popülasyonunun 1. derece akrabalarındaki komorbiditeler ve ani ölüm öyküsünün çalışma popülasyonundaki alt gruplarındaki dağılımı incelendiğinde, katılımcıların %63.8'inin 1. derece akrabalarında diabetes mellitus tanılı en az biri olduğu saptanmıştır. Birinci derece akrabaların en az birinde hiperlipidemi varlığı için bakıldığında ise tüm katılımcılarda oran %70.7, ASKVH olmayanlarda %72.6, klinik ASKVH olanlarda %60.0, subklinik ASKVH olanlarda %70.3 ve herhangi bir ASKVH olanlarda %65.7 olarak hesaplanmıştır. Birinci derece akrabalarındaki hipertansiyon prevalansı tüm katılımcılarda %78.9, ASKVH olmayanlarda %77.7, klinik ASKVH olanlarda %90.0, subklinik ASKVH olanlarda %75.7 ve herhangi bir ASKVH olanlarda %82.1'dir. Katılımcıların %27'sinin 1. derece akrabalarında ani ölüm öyküsü mevcuttu. Birinci derece akrabalarında diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon veya ani/erken ölüm öyküsü bulunma oranları açısından klinik, subklinik veya herhangi bir ASKVH bulunan hasta alt grupları ile ASKVH olmayan grup arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.2.3 Laboratuvar Değerlerinin Çalışma Popülasyonundaki Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Durumlarına Göre Dağılımı

Çalışma popülasyonunda laboratuvar değerleri incelenirken klinik, subklinik ve bu iki grubun birleşiminden oluşan ASKVH'li hastalardan meydana gelen alt grupların sonuçları, ASKVH'siz alt grup ile ayrı ayrı karşılaştırılarak analiz edilmiş ve Tablo 19'da sunulmuştur. Lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, ortalama eritrosit hacmi (MCV), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz, spot idrarda albümin/kreatinin miktarı parametrelerinin alt grup kıyaslarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Katılımcılarda medyan glukoz değeri 96 (89-107) mg/dl'dir. Hastalığı olmayan grupta bu değer 94 (89-106) mg/dl iken, klinik ASKVH grubunda 100 (90-129) mg/dl'dir. Subklinik ASKVH grubunda glukoz değeri 95 (88-113) mg/dl ve herhangi bir ASKVH grubunda ise 98 (88-118.38) mg/dl olarak bulunmuştur.

Tablo 19. Çalışma Popülasyonundaki Laboratuvar Değerlerinin Sunumu

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=246)	Hastalığı Olmayanlar (n=179)	Klinik ASKVH (n=30)	Subklinik ASKVH (n=37)	Herhangi bir ASKVH (n=67)
Lökosit (10 ³ /µL)	7.18 (6.02-8.72)	7.09 (5.90-8.53)	7.79 (6.3-8.7) (p=0.157)	7.57 (6.40-9.57) (p=0.134)	7.59 (6.35-9.41) (p=0.055)
Nötrofil (10 ³ /µL)	4.08 (3.27-5.25)	4.01 (3.20-5)	4.57 (3.6-5.4) (p=0.138)	4.26 (3.5-5.7) (p=0.183)	4.27 (3.6-5.5) (p=0.065)
Lenfosit (10 ³ /µL)	2.41 (1.92-2.96)	2.29 (1.85-2.8)	2.54 (2.0-3.0) (p=0.345)	2.63 (2.3-3.0) (p=0.066)	2.55 (2.0-3.0) (p=0.063)
Hemoglobin (g/dL)	13.7 ± 1.5	13.8 ± 1.5	13.4 ± 1.6 (p=0.207)	13.8 ± 1.4 (p=0.950)	13.6 ± 1.5 (p=0.423)
MCV (fL)	87.45 (84.5-90.2)	87.50 (84.3-90.1)	87.05 (84.6-89.7) (p=0.620)	86.80 (84.7-90.5) (p=0.733)	86.90 (84.6-90.3) (p=0.586)
Trombosit (10 ³ /µL)	266 (233-319)	266 (230-314)	255 (221-328) (p=0.916)	285 (247-340) (p=0.094)	280 (235-334) (p=0.272)
CRP (mg/dl)	2.60 (1.50-4.96)	2.36 (1.46-4.83)	2.60 (1.7-5.8) (p=0.319)	3.30 (1.5-5.1) (p=0.323)	3.20 (1.7-5.1) (p=0.190)
Sedimentasyon (mm/saat)	9 (5-17)	8 (4.25-15)	11 (5.5-15) (p=0.397)	11 (7-23.5) (p=0.100)	11 (6-18) (p=0.094)
Hba1c (%)	5.90 (5.70-6.35)	5.90 (5.70-6.30)	6.10 (5.8-8.2) (p=0.007)	5.90 (5.7-6.3) (p=0.490)	6 (5.80-6.55) (p=0.029)
Glukoz (mg/dl)	96 (89-107)	94 (89-106)	100 (90-129) (p=0.116)	95 (88-113) (p=0.805)	98 (88-118) (p=0.257)
BUN (mg/dl)	13 (11-15)	13 (10.50-15)	13 (10.2-18.7) (p=0.391)	13 (12-15) (p=0.172)	13 (11-16) (p=0.139)
Kreatinin (mg/dl)	0.71 (0.62-0.86)	0.71 (0.62-0.82)	0.74 (0.6-0.9) (p=0.132)	0.74 (0.62-0.91) (p=0.380)	0.74 (0.63-0.92) (p=0.123)
Albümin (g/l)	44 (42.50-46)	44 (43-46)	43 (41-46) (p=0.131)	44 (43-46.5) (p=0.438)	44 (42-46) (p=0.688)
Ürik Asit (mg/dl)	5.20 (4.30-6.12)	5.10 (4.22-6.10)	5.30 (4.4-6.9) (p=0.247)	5.40 (4.4-6.2) (p=0.344)	5.35 (4.4-6.4) (p=0.170)
AST (u/l)	22 (18.10-26)	22 (19-26)	23 (18-25) (p=0.884)	24 (18-29) (p=0.263)	23 (18-27.50) (p=0.492)
ALT (u/l)	20 (15-28.90)	20 (16-28)	20 (14.07-32) (p=0.821)	22 (14-28) (p=0.652)	21 (14-29) (p=0.650)
ALP (u/l)	66 (54-80.25)	64 (53.75-80)	70 (60.8-77.5) (p=0.385)	74.35 (52-86) (p=0.276)	72 (54-82) (p=0.196)
GGT (u/l)	23 (17-33)	23 (17-32)	27.35 (19-41) (p=0.079)	20.85 (14-32) (p=0.307)	23 (16-35) (p=0.703)
LDH (u/l)	164 (145-184)	162 (145-181)	164 (148-184) (p=0.524)	181 (146-197) (p=0.034)	168 (146-196) (p=0.063)
Spot İdrarda Albümin/Kreatinin (mg/g)	8.12 (5.18-19.04)	7.82 (4.99-18.48)	15.05 (6.16-27.34) (p=0.135)	7.80 (5.65-20.03) (p=0.651)	9.59 (5.7-22.8) (p=0.208)

Normal dağılan veriler aritmetik ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan veriler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. Verilen p değerleri, ait oldukları alt grup verilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan alt gruba kıyaslanarak elde edilmiştir.

Tablo 19 (devamı)

Değişkenler	Tüm Katılımcılar (n=246)	Hastalığı Olmayanlar (n=179)	Klinik ASKVH (n=30)	Subklinik ASKVH (n=37)	Herhangi bir ASKVH (n=67)
TSH (mIU/L)	1.91 (1.29-2.91)	1.91 (1.23-2.88)	2.05 (1.62-3.26) (p=0.251)	1.63 (1.31-2.40) (p=0.338)	1.94 (1.36-3) (p=0.950)
ST4 (ng/dl)	0.82 (0.73-0.92)	0.81 (0.73-0.91)	0.86 (0.7-0.9) (p=0.327)	0.86 (0.7-0.9) (p=0.062)	0.86 (0.7-0.9) (p=0.057)
Sodyum (mEq/L)	139 (138-141)	139 (138-141)	139.50 (138-140.5) (p=0.867)	140 (139-141) (p=0.105)	140 (138-141) (p=0.306)
Potasyum (mEq/L)	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.3 (p=0.286)	4.5 ± 0.4 (p=0.788)	4.5 ± 0.4 (p=0.438)
Kalsiyum (mg/dL)	9.66 (9.38-9.88)	9.65 (9.34-9.88)	9.67 (9.3-9.80) (p=0.868)	9.69 (9.4-9.9) (p=0.278)	9.68 (9.4-9.8) (p=0.522)
Total Kolesterol (mg/dl)	277.6 ± 52.1	280.8 ± 51.4	261.8 ± 54.0 (p=0.080)	274.9 ± 53.0 (p=0.537)	269.0 ± 53.5 (p=0.122)
HDL - Kolesterol (mg/dl)	61 (53.2-69.30)	60.80 (53.5-69.80)	56.15 (48.8-63.7) (p=0.033)	65.60 (61-70) (p=0.103)	63 (52.4-67.95) (p=0.860)
HDL olmayan kolesterol (mg/dl)	214.9 ± 48	217.8 ± 48.1	205.0 ± 47.6 (p=0.182)	209.4 ± 48 (p=0.337)	207.4 ± 47.5 (p=0.132)
Trigliserid (mg/dl)	152.50 (115.-204.9)	152 (115.5-198.5)	212.40 (127.1-304.2) (p=0.016)	140 (102-181) (p=0.288)	155.30 (113.0-219.8) (p=0.460)
LDL- Kolesterol (mg/dl)	189 (157.25-209)	189 (161.50-211.50)	170.5 (139.2-203.4) (p=0.067)	192 (156-207) (p=0.881)	188 (144-207) (p=0.217)
Tedaviye Göre Düzeltilmiş LDL-K (mg/dl)	195 (180-224)	195 (180-224.50)	207 (183-238.4) (p=0.328)	195 (182-213) (p=0.594)	200.50 (182.25-222) (p=0.825)
Total Kolesterol / HDL oranı	4.53 (3.91-5.13)	4.58 (3.90-5.23)	4.73 (4.03-5.22) (p=0.647)	4.40 (3.9-4.59) (p=0.092)	4.47 (3.93-4.84) (p=0.374)
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	152.50 (138-172)	153 (138-172)	141.50 (132.25-155) (p=0.086)	161.50 (143.2-175.2) (p=0.142)	152 (137.7-171.5) (p=1.000)
Apolipoprotein A2 (mg/dl)	35.70 (32.20-40)	35.75 (32.18-40.62)	35.05 (30.4-38.60) (p=0.205)	36.70 (33-40.5) (p=0.315)	35.70 (32.80-39.40) (p=0.944)
Apolipoprotein B (mg/dl)	142 (118-161.5)	143.50 (120-165)	136.50 (116.5-154.5) (p=0.300)	139.50 (126.7-157.7) (p=0.364)	138.50 (117.7-155.2) (p=0.203)
Lipoprotein (a) (g/L)	0.34 (0.14-0.76)	0.38 (0.13-0.88)	0.30 (0.15-0.57) (p=0.355)	0.24 (0.14-0.53) (p=0.312)	0.28 (0.14-0.54) (p=0.202)

Normal dağılan veriler aritmetik ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan veriler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. Verilen p değerleri, ait oldukları alt grup verilerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan alt gruba kıyaslanarak elde edilmiştir.

Çalışma grubunda medyan HbA1c değerleri incelendiğinde, ASKVH olmayan grupta 5.90 (5.70-6.30) olarak ölçülürken, bu değer klinik ASKVH alt grubunda 6.10 (5.8-8.2), herhangi bir ASKVH bulunan alt grupta ise 6 (5.80-6.55) olarak saptanmış ve her iki grupta da ASKVH olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.029$). Medyan tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri tüm katılımcılarda 1.91 (1.29-2.91) mIU/L, ASKVH olmayanlarda 1.91 (1.23-2.88) mIU/L, klinik ASKVH olanlarda 2.05 (1.62-3.26) mIU/L, subklinik ASKVH olanlarda 1.63 (1.31-2.40) mIU/L ve herhangi bir ASKVH olanlarda 1.94 (1.36-3) mIU/L olarak bulunmuş, ASKVH olan alt gruplar ile ASKVH olmayan gruplara kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır. Laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri tüm katılımcılarda medyan 164 (145-184) u/l, ASKVH olmayanlarda 162 (145-181) u/l, klinik ASKVH olanlarda 164 (148-184) u/l, subklinik ASKVH olanlarda 181 (146-197) u/l ve herhangi bir ASKVH olanlarda 168.50 (146.5-196.7) u/l olarak bulunmuştur. Subklinik ASKVH sahip olan hastalarda, ASKVH'si olmayan hasta alt grupları arasında istatistiksel anlama sahip bir fark mevcuttu ($p=0.03$).

Total kolesterol değerleri çalışma alt grupları arasında benzer bir dağılıma sahipti. Örneklemimizin medyan HDL-Kolesterol değeri 61 (53.25-69.30) mg/dl olarak hesaplanmıştır. HDL-kolesterol değerleri klinik ASKVH grubunda 56.15 (48.85-63.75) mg/dl ($p=0.03$) ile ASKVH olmayan gruba göre [60.8, (53.5-69.8)] anlamlı derecede düşük bulunmuştur. HDL olmayan kolesterol düzeyi tüm katılımcılarda 214.94 mg/dl, hastalığı olmayan bireylerde 217.77 mg/dl, klinik ASKVH hastalarında 204.99 mg/dl, subklinik ASKVH grubunda 209.37 mg/dl ve herhangi bir ASKVH bulunan bireylerde 207.41 mg/dl olarak ölçülmüştür. Çalışma popülasyonunda medyan trigliserid değeri 152.50 mg/dl olarak ölçülmüştür. Klinik ASKVH alt grubunda medyan trigliserid değeri 212.40 mg/dl olarak ölçülmüş ve ASKVH olmayan gruba (152 mg/dl) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.016$). Medyan LDL kolesterol düzeyi tüm katılımcılarda 189 mg/dl, hastalığı olmayan bireylerde 189 mg/dl, klinik ASKVH hastalarında 170.50 mg/dl, subklinik ASKVH grubunda 192 mg/dl ve herhangi bir ASKVH bulunan bireylerde 188 mg/dl olarak ölçülmüştür.

Tedaviye göre düzeltilmiş medyan LDL kolesterol düzeyi tüm katılımcılarda 195 mg/dl, hastalığı olmayan bireylerde 195 mg/dl, klinik ASKVH hastalarında 207 mg/dl, subklinik ASKVH grubunda 195 mg/dl ve herhangi bir ASKVH bulunan bireylerde 200.50 mg/dl olarak ölçülmüştür. Ölçülen LDL kolesterol ve tedaviye göre düzeltilmiş LDL kolesterol değerleri ASKVH olmayan bireyler ile sırasıyla klinik ASKVH, subklinik ASKVH ve herhangi bir ASKVH'si olan hasta alt grupları ile kıyaslandığında anlamlı bir fark göstermemiştir. Total kolesterol/HDL oranı örneklemimizde 4.53 olarak görülmüştür. Medyan apolipoprotein A2 düzeyi tüm katılımcılarda 35.70 mg/dl, hastalığı olmayan bireylerde 35.75 mg/dl, klinik ASKVH alt grubunda 35.05 mg/dl, subklinik ASKVH alt grubunda 36.70 mg/dl ve herhangi bir ASKVH bulunan bireylerde 35.70 mg/dl olarak ölçülmüştür. Lipoprotein (a) düzeyleri incelendiğinde alt gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.3. Yapay Zeka Temelli Analizler

Hastaların medikal geçmişleri, alışkanlıkları, düzenli kullandığı ilaçlar, geçmiş lipid yönetimi bilgileri, soygeçmişinde erken yaşta ASKVH ve dahili komorbiditelerin öyküsü, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümler, laboratuvar sonuçları gibi yaklaşık 150 parametreden girdi olarak yararlanılmış, hastaların muayene sırasında saptanan ve geçmişlerindeki ASKVH'lar ise çıktı olarak işaretlenmiştir. Toplam 196 kişilik eğitim seti eğitildikten sonra 50 kişilik test grubunda klinik, subklinik ve herhangi bir ASKVH alt gruplarını, ASKVH'si olmayan hastalardan ayırt etmeye çalışan modeller geliştirilmiştir. Birbirlerine karşı farklı noktalarda üstünlüğü olan toplamda 5 farklı model çeşidinden yararlanılmıştır. Bu modeller: Lojistik regresyon, CatBoost, LightGBM, Rastgele Orman (Random Forest), XGBoost olarak belirlenmiştir. Kategorik verilerin ASKVH riskine olan etkileri değerlendirilirken SHAP (Shapley additive explanations) analizi ve kısmi bağımlılık grafiğinden (partial dependence plot) yararlanılmıştır.

4.3.1. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayırımında Kullanılan Modellere Ait Bulgular

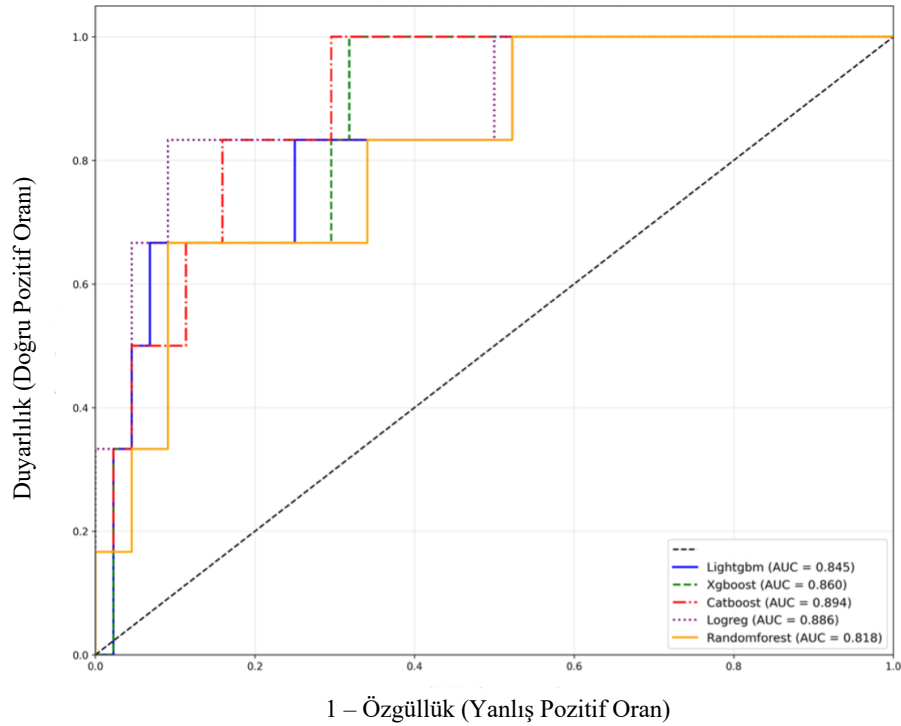
Tablo 20. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayırımında Kullanılan Modellere Ait Metrikler

Model	AUROC	Doğruluk Oranı (Accuracy)	Duyarlılık (Recall)	Keskinlik (Precision)	F1-skoru	AUPRC
LightGBM	0.845	0.900	0.50	0.60	0.540	0,476
XGBoost	0.860	0.720	0.833	0.278	0.417	0,446
Rastgele Orman	0.818	0.660	0.667	0.211	0.320	0,481
CatBoost	0.894	0.820	0.667	0.364	0.471	0,574
Lojistik Regresyon	0.886	0.88	0.667	0.50	0.571	0,672

AUROC: Alıcı Çalışma Karakteristiği (ROC eğrisi) Altındaki Alan

AUPRC: kesinlik-duyarlılık eğrisi altındaki alan

Şekil 3. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayırımında Kullanılan Modellerin Kıyaslanması



4.3.1.1. Lojistik regresyon modeli

Lojistik regresyon modeli, klinik ASKVH'si olanların ASKVH'si olmayan hastalardan ayrımında yararlanılabilecek 6 önemli parametre saptamıştır. Bu parametreler: STOPBANG skorundan düşük risk almak, Kreatinin, vücut kitle indeksi, HbA1c değeri, Hemoglobin konsantrasyonu ve hipertansiyon ilacı kullanmıyor olma durumu olarak saptanmıştır.

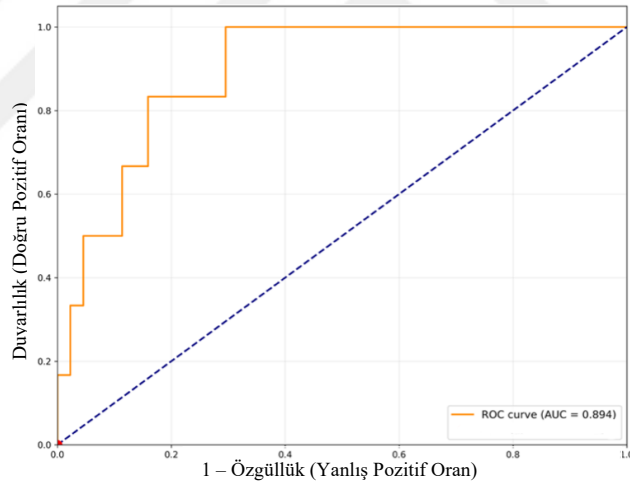
Lojistik regresyon modeline göre, STOPBANG skorundan yararlanılarak saptanan obstrüktif uyku apne sendromu riskinin düşük olma durumu (< 3 puan) ($\beta = -1.447$, OR = 0.24), negatif katsayıya sahip olup, uyku apnesi açısından düşük risk taşıyan bireylerin klinik ASKVH geliştirme olasılığının belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon ilacı kullanmama durumu ($\beta = -1.159$, OR = 0.31) da benzer şekilde klinik ASKVH gelişme riskini azaltır görünümündedir. Kreatinin ($\beta = 0.391$, OR = 1.48) ve vücut kitle indeksindeki ($\beta = 0.306$, OR = 1.36) artış, klinik ASKVH'si olan hastalar ile ASKVH'si olmayan hastalar arasında fark gösteren parametreler arasında yer almıştır. HbA1c ($\beta = 0.290$, OR = 1.34) de benzer şekilde klinik ASKVH'si olan hastalarda daha yüksek bir riskle ilişkilendirilmiştir. Hemoglobin konsantrasyonu ($\beta = -0.328$, OR = 0.72), negatif katsayısı ile daha yüksek hemoglobin seviyelerinin klinik ASKVH gelişimiyle ters orantılı bir ilişki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Modelin performansı çeşitli ölçütler doğrultusunda incelendiğinde, AUC-ROC değeri 0.886, doğruluk oranı %88, özgüllüğü ise 1.00 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte modelin duyarlılığı (recall) %66.7, kesinlik (precision) değeri %50, F1 skoru ise 0.571 olarak saptanmıştır. Optimal eşik değeri analizi, modelin 0.755 eşik değerinde en iyi performansı gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu eşik değeri kullanıldığında, modelin duyarlılığı (recall) 0.667, özgüllüğü (specificity) 0.909, F1 skoru 0.571 ve dengeli doğruluk (balanced accuracy) değeri 0.788 olarak hesaplanmıştır.

4.3.1.2. Catboost modeli

CatBoost modelinde her bir parametreye atanan önem (importance) değeri, modelin tahmin performansına katkı sağlama düzeyini göstermektedir. Ancak bu önem değeri, bir odds ratio gibi doğrudan bir etki gücü belirtmez, yalnızca modelin tahminlerde hangi parametrelere daha fazla yer verdiğini temsil eder. Modelin tahminlerinde en fazla katkıyı sağlayan parametreler arasında STOPBANG puanı, trigliserid seviyesi, serum kalsiyum seviyesi, Spot idrarda Albümin/Kreatinin oranı, potasyum, başvuru anı ile şiddetli hiperkolesteroleminin saptanma tarihi arasındaki gün sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, NAFLD skoruna göre fibrozis durumu, serum apolipoprotein B, ALT ve lipoprotein (a) seviyesi, vücut kitle indeksi , serbest T4 ve BUN yer almaktadır.

Şekil 4. Klinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Catboost Modelinin ROC Eğrisi



Catboost modelinin AUROC değeri 0,894, doğruluk oranı %82, özgüllük oranı %84.1 ve duyarlılık oranı ise %66.7 olarak saptanmıştır. Modelin kesinlik oranı ise %36.4, F1 skoru ise 0.471, kesinlik – duyarlılık eğrisinin altındaki alanı temsil eden AUPRC değeri ise 0.574 olarak saptanmıştır. Dengeli doğruluk oranı ise 0.754 olarak hesaplanmıştır. Negatif tahmin değeri (NPV) ise 0.95 olup, modelin bu konuda oldukça başarılı olduğu söylenebilir. Eşik değeri analizi modelin en iyi performansı gösterdiği optimal eşik değerinin 0.356 olduğunu göstermiş, bu eşik değeriyle modelin duyarlılığı 0.667, özgüllüğü ise 0.841 olarak hesaplanmıştır.

4.3.1.3. XGBoost modeli

Geliştirilen XGBoost modelinin performansı incelendiğinde AUROC değeri 0.860, doğruluk oranı %72, duyarlılığı 0.833, özgüllüğü 0.705, kesinliği 0.278 ve F1 skoru ise 0.417 olarak hesaplanmıştır. Dengeli doğruluk değeri 0.769 olarak belirlenmiştir. Eşik değeri analizi, optimal eşik değerinin 0.36 ve dengeli eşik değerinin 0.39 olduğunu göstermiştir. Bu eşik değerlerinde duyarlılık yaklaşık 0.83, özgüllük 0.70 ve dengeli doğruluk 0.77 olarak hesaplanmıştır. Modelin performansına en çok katkıda bulunan parametreler, önem sırasına göre: STOPBANG puanı, AST, lökosit sayısı, fizik muayenede kardiyak veya karotis bölgesinde üfürüm saptanması, anti-hipertansif ilaç kullanıyor olmak, FIB-4 skoru, kilo, açlık kan şekeri, ofis diyastolik kan basıncı, HbA1c, nötrofil sayısı, toplam statin kullanım süresi, serum trigliserid düzeyi, VKİ, yaş, TSH düzeyi, lenfosit sayısı, boyun çevresi ölçümü, total kolesterol / HDL oranı olarak gözlenmiştir.

4.3.1.4. Rastgele orman modeli

Rastgele orman modelinin AUROC değeri 0.818, AUPRC değeri 0.481, doğruluk oranı ise %66 olarak gözlenmiştir. Modelin özgüllük değeri 1.0 olarak hesaplanmış, bu da sağlıklı bireylerin tamamının doğru sınıflandırıldığını göstermektedir. Duyarlılık oranı 0.667, F1 skoru ise 0.320 olarak hesaplanmıştır. Modelin tahmin performansına en fazla katkı sağlayan değişkenler arasında bilinen tiroid hastalığı olması, fizik muayenede periferik nabızlardan en az birinin alınamaması durumu, fizik muayenede ksantom, ksantelezma veya arcus cornealis saptanması, anti-diyabetik tedavi alıyor olmak ve erkek olmak yer almaktadır. Bunun yanı sıra 1. derece akrabalarında erken yaşta karotis arter hastalığı öyküsü, sigara içicisi olmak, 1. derece akrabalarında erken yaşta miyokard infarktüs öyküsü, vücut kitle indeksi ve kilonun da modelin karar mekanizmasına katkıda bulunduğu görülmüştür.

4.3.1.5. LightGBM modeli

LightGBM modeli test verileri üzerinde %90 doğruluk (accuracy) göstermiş, AUROC değeri ise 0.845 olarak hesaplanmıştır. Kesinlik- duyarlılık (Precision-Recall) eğrisi altındaki alan (AUPRC) 0.476, özgüllüğü (specificity) 0.955 ve duyarlılığı (recall) ise 0.50 olarak hesaplanmıştır. Kesinlik (precision) metriği 0.60, F1 skoru ise 0.54 olarak belirlenmiştir. Modelin en fazla önemsendiği değişken yaş olup, bunu lenfosit sayısı, STOPBANG puanı ve hastanın geçmişte kaç ay boyunca statin tedavisi aldığı bilgisi takip etmektedir. Daha az önemle total kolesterol, trigliserid, ALT ve AST değerleri, geçmişte tüketilen sigara miktarı (paket-yıl), nötrofil sayısı, kreatinin, ürik asit, vücut kitle indeksi ve sedimentasyon hızı gibi biyokimyasal ve klinik parametreler de modelin öngörülerine katkıda bulunmuştur. Bunların yanı sıra Apolipoprotein A2, albümin, HDL-kolesterol ve potasyum düzeyleri ile başvuru anı ve ulaşılabilen en eski LDL-kolesterol > 190 mg/dl saptanma tarihi arasındaki süre ve CRP düzeyi modelin değerlendirdiği diğer önemli değişkenler arasında yer almaktadır.

4.3.2. Subklinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Bulgular

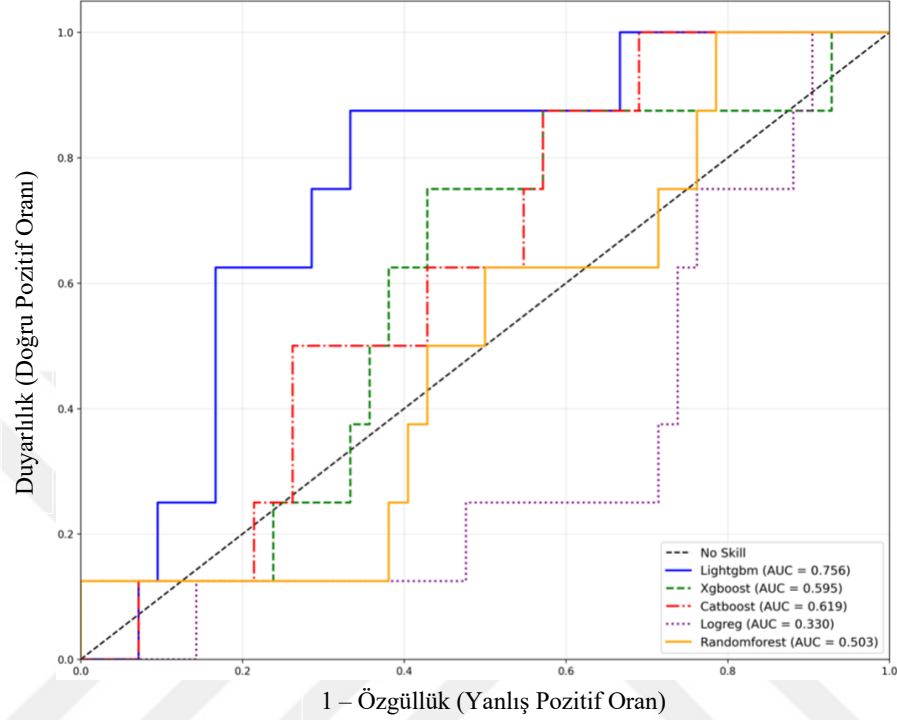
Tablo 21. Subklinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Metrikler

Model	AUROC	Doğruluk Oranı (Accuracy)	Duyarlılık (Recall)	Kesinlik (Precision)	F1-skoru	AUPRC
XGBoost	0.596	0.600	0.750	0.250	0.375	0,305
Rastgele Orman	0.503	0.340	0.625	0.143	0.233	0,272
CatBoost	0.619	0.480	0.625	0.179	0.278	0,222
Lojistik Regresyon	0.330	0.300	0.625	0.135	0.222	0,135
LightGBM	0.756	0.84	0	-	0.000	0,319

AUROC: Alıcı Çalışma Karakteristiği (ROC eğrisi) Altındaki Alan

AUPRC: Kesinlik-duyarlılık eğrisi altındaki alan

Şekil 5. Subklinik ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellerin Kıyaslanması



4.3.2.1. LightGBM modeli

Subklinik ASKVH'si olan hastalar ve ASKVH'si olmayan hastaların ayrımında yararlanılan LightGBM modelinin AUC-ROC skoru 0.756, AUPRC değeri 0.319 olarak hesaplanmıştır. Doğruluk (Accuracy) %84 ve özgüllük 1.00 olarak hesaplanırsa da duyarlılık (Recall) 0.00 olması nedeniyle model hasta bireylerin hiçbirinin doğru şekilde tespit edememiştir. Dolayısıyla kesinlik (Precision) tanımsızdır (0/0). Subklinik ASKVH tahmininde yararlanılan LightGBM modeline göre en yüksek öneme sahip olan parametreler sırasıyla yaş, ALP seviyesi, Apolipoprotein A2 ve klinik ziyaretine en yakın tarihli TSH değerinin $< 0,01$ veya > 10 mIU/L olma durumu, trigliserid düzeyi, günlük tuz tüketimi, Apolipoprotein B, FIB-4 skoru, CRP (C-reaktif protein), HbA1c, sodyum, trombosit ve lökosit sayısı, hipertansiyonu olan hastalarda hastalık süresi, boy ve nötrofil sayısı olarak gözlenmiştir.

4.3.2.2. Catboost modeli

Catboost modelinin AUC-ROC değeri 0.619, doğruluk oranı %48, duyarlılık 0.625 ve özgüllüğü ise 0.452 olarak hesaplanmıştır. Kesinlik 0.179 ve F1 skoru ise 0.278 olan modelin yaptığı tahminlerde en fazla öneme sahip olduğu saptanan parametreler sırasıyla ST4 (ng/dl) seviyesi, FIB-4 skoru, trigliserid (mg/dl), LDL-K (mg/dl) ve Apolipoprotein A2 (mg/dl) seviyesi, vücut kitle indeksi, total kolesterol/HDL-K oranı, sigara kullanım süresi (paket yıl olarak), 1. derece akrabalarda erken miyokard enfarktüsü varlığı, nötrofil sayısı, boyun çevresi (cm), nötrofil sayısı, düşük HDL (mg/dl) seviyeleri, geçmişte statin kullanmış olmak ve bu tedavinin toplam süresi (ay olarak), TSH (mIU/L), Apolipoprotein A1 (mg/dl), STOPBANG skoru, 1. derece akrabalarda hipertansiyon varlığı ve HbA1c (%) olarak gözlenmiştir.

4.3.2.3. XGBoost modeli

XGBoost modelinin AUROC değeri 0.596, kesinlik - duyarlılık (Precision-Recall) eğrisi altındaki alan (AUPRC) 0.305, doğruluk oranı %60, özgüllük %57.1, duyarlılık %75 ve kesinlik (precision) ise %25 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca F1 Skoru 0.375, dengeli doğruluk (balanced accuracy) ise 0.660 olarak saptanmıştır. Modele göre bu ayırmada en yüksek öneme sahip olan parametreler sırasıyla özgeçmişte tiroid hastalığı varlığı, fizik muayenede kardiyak/karotis üfürüm saptanması, trombosit sayısı, bel çevresinin erkeklerde 100, kadınlarda ise 90 cm'nin üzerinde olması, kilo, trigliserid seviyesi, bel çevresi (cm), FIB-4 skoru, ALP (Alkalen Fosfataz) ve Apolipoprotein A2 seviyesi, lökosit sayısı, CK (kreatin kinaz), sodyum, total kolesterol ve serbest T4 seviyeleri, 1. derece akrabalarda erken yaşta gelişen miyokard infarktüsü öyküsü olarak gözlenmiştir.

4.3.2.4. Rastgele orman modeli

Subklinik ASKVH'si olan hastalar ve ASKVH'si olmayan hastaların ayırımında kullanılan rastgele orman modelinin AUROC değeri 0.503, kesinlik – duyarlılık eğrisi altındaki alan (AUPRC) değeri 0.272, doğruluk (accuracy) oranı %34, özgüllüğü %100, duyarlılığı (recall) %62.5 ve kesinliği (precision) ise %14.3 olarak hesaplanmıştır. Modelin F1 Skoru 0.233, dengeli doğruluk (balanced accuracy) ise 0.500 olarak saptanmıştır. Modele göre en yüksek öneme sahip özellikler sırasıyla

gebelikte hipertansiyon varlığı, bel çevresi ölçümü, fizik muayenede periferik nabızlardan en az birinin alınamaması durumu, muayene sırasında hipotiroidi saptanması, diyabet tanısı olan hastalarda hastalık süresi, hastanın geçmişte kaç ay boyunca statin tedavisi aldığı, diabetes mellitus varlığı, vücut kitle indeksi, günde en az 2 öğün meyve/sebze tüketmeme durumu, şahitli apne varlığı, 1. derece akrabalarından herhangi birinde erken yaşta miyokard infarktüsü öyküsü olması olarak saptanmıştır.

4.3.2.5. Lojistik regresyon modeli

Lojistik regresyon modelinin AUC-ROC değeri 0.330, doğruluk oranı %30, özgüllük oranı ise %95 'tir. Duyarlılık oranı %62.5 ancak kesinlik oranı %13.5 ile oldukça düşüktür. F1 skoru 0.222 ve AUPRC değeri ise 0.134 olarak saptanmıştır. Modelde artmış subklinik ASKVH ihtimaliyle ilişkilendirilen parametreler sırasıyla: Kreatinin mg/dl, NAFLD fibrozis skoru, Sedimentasyon (mm/saat), STOPBANG skoru, CK (u/l), nötrofil sayısı ve hastanın kilosu (kg) olarak saptanmıştır. Azalmış subklinik ASKVH ihtimaliyle ilişkilendirilen parametreler ise sırasıyla: bel çevresinin erkekte 100, kadında 90'ın altında olması, boyun çevresi (cm), bilinen bir tiroid hastalığının olmaması, diyabet hastalık süresi ve yaş olarak gözlenmiştir.

4.3.3. Herhangi Bir ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Bulgular

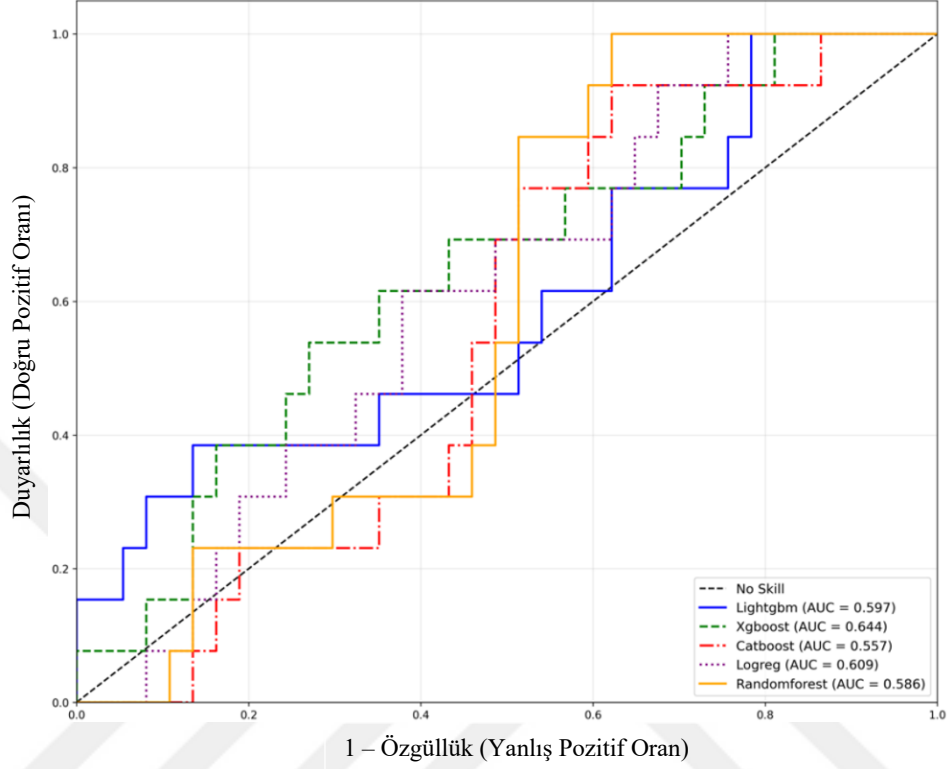
Tablo 22. Herhangi Bir ASKVH'si Olan Hastalar ile ASKVH'si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellere Ait Metrikler

Model	AUROC	Doğruluk Oranı (Accuracy)	Duyarlılık (Recall)	Kesinlik (Precision)	F1-skoru	AUPRC
LightGBM	0.597	0.72	0.385	0.455	0.417	0,462
XGBoost	0.644	0.600	0.692	0.360	0.474	0,420
Rastgele Orman	0.586	0.540	0.692	0.321	0.439	0,302
CatBoost	0.557	0.540	0.692	0.321	0.439	0,284
Lojistik Regresyon	0.609	0.460	0.692	0.281	0.400	0,324

AUROC: Alıcı Çalışma Karakteristiği (ROC eğrisi) Altındaki Alan

AUPRC: Kesinlik-duyarlılık eğrisi altındaki alan

Şekil 6. Herhangi Bir ASKVH’si Olan Hastalar ile ASKVH’si Olmayan Hastaların Ayrımında Kullanılan Modellerin Kıyaslanması



4.3.3.1. XGBoost modeli

Geliştirilen XGBoost modelinin AUC-ROC değeri 0.644, AUPRC değeri ise 0.420 olarak hesaplanmıştır. Modelin doğruluk oranı %60, özgüllük oranı %56.8 ve duyarlılığı ise %69.2’dir. Kesinlik oranı 0,36 iken F1 skoru ise 0.474 olarak hesaplanmıştır. Modelin en fazla yararlandığı parametreler incelendiğinde eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), abortus varlığı, FIB-4 skoru, bel çevresi ölçümü, sigara tüketim geçmişi (paket-yıl), 1. derece akrabalarından herhangi birinde erken miyokard infarktüsü olması, 1. derece akrabalarda hipertansiyon olması, statin tedavisi alıyor olma durumu parametrelerinin öne çıktığı gözlenmiştir. Daha az önemle modele katkıda bulunan diğer durumlar ise fizik muayenede periferik nabızların alınamaması, serum ürik asit seviyesi, STOPBANG skoru, bilinen tiroid hastalığı olması serum ALT düzeyi, başvuru anı ve ulaşılabilen en eski LDL-kolesterol > 190 mg/dl saptanma tarihi arasındaki süre ve vücut kitle indeksi olarak saptanmıştır.

4.3.3.2. LightGBM modeli

XGBoost modelinin AUC-ROC skoru 0.597, AUPRC değerinin ise 0.462 olduğu gözlenmiştir. Ayrıca özgüllük 0.838, duyarlılık 0.385 iken, kesinlik 0.455 olarak hesaplanmıştır. F1 skoru (0.417) olan bu modelin tahminlerinde en çok yararlandığı parametrelerin yaş, total kolesterol/HDL oranı, serum ALT değeri, lenfosit ve lökosit sayısı, sigara tüketim geçmişi (paket-yıl), Apolipoprotein B ve kreatinin olduğu görülmüştür. Daha az önemle CRP, nötrofil sayısı, boyun çevresi ölçümü, diyabet varlığı, STOPBANG puanı, HbA1c ve ofis sistolik tansiyon parametrelerinin de modele katkıda bulunduğu gözlenmiştir.

4.3.3.3. Rastgele orman modeli

Rastgele orman modelinin AUROC değeri 0.586, AUPRC değeri ise 0.302 olarak gözlenmiştir. Doğruluk oranı 0.54, duyarlılık 0.692 ve özgüllük ise 1.0 olarak hesaplanmıştır. Kesinlik (0.321), F1 skoru (0.439) ve dengeli doğruluk (0.500) değerleri, modelin hasta bireyleri tespit etme kapasitesinin kısıtlı olduğunu ortaya koymaktadır. Modelin en fazla yararlandığı parametreler önem sırasına göre abortus varlığı, kilo, yaş, gestasyonel diyabet varlığı, hasta erkekse, sigara tüketim geçmişi (paket-yıl), hipertansiyon varlığı ve vücut kitle indeksi olarak belirlenmiştir. Daha az önemle modele katkıda bulunan durumlar serum TSH değeri, fizik muayenede periferik nabız alınamaması, boy, anti-diyabetik tedavi kullanımı, haftalık spora harcanan süre, bel çevresi, anti-lipidemik tedavi kullanımı, gebelik hipertansiyonu ve 1. derece akrabalarda erken miyokard infarktüsü öyküsü olarak gözlenmiştir.

4.3.3.4. Lojistik regresyon modeli

Herhangi bir tipte ASKVH sahip olan hastaların, ASKVH'si olmayan hastalardan ayrımında yararlanılan lojistik regresyon modelinin performansı incelendiğinde AUC-ROC değeri 0.609, doğruluk oranı 0.460, özgüllüğü ise 1.0, duyarlılığı (recall) 0.692 olarak gözlenmiştir. F1 skoru 0.4, AUPRC değeri ise 0.324 olarak gözlenmiştir. Değişkenlerin önem sıralamasında STOPBANG puanı, ASKVH riski ile en güçlü ilişkiye sahip değişken olarak saptanmıştır. Yaş ve serum kreatinin değeri ve nötrofil sayısında artış hastalık olasılığını artıran faktörler olarak saptanmıştır. Buna karşın,

MCV değeri (fL) negatif katsayıya (coefficient) sahip olup, yüksek MCV seviyelerinin hastalık ihtimaliyle ters bir ilişkiye sahip olabileceği tespit edilmiştir.

4.3.3.5. Catboost modeli

Catboost modelinin performansı incelendiğinde modelin AUROC değeri 0.557, doğruluk oranı 0,54, duyarlılığı 0.692 ve özgüllüğü ise 0.487 olarak hesaplanmıştır. Kesinliği 0.321, F1 skoru 0.439, AUPRC değeri ise 0.284 olarak gözlenmiştir. Modelin kullandığı parametreler arasında sigara içiyor olmak, serum albümin (g/L) değeri, nötrofil sayısı, trigliserid (mg/dl), ALP (u/l), MCV (fL), Apolipoprotein A2 (mg/dl), lenfosit sayısı, total kolesterol/HDL-K oranı ve anti-diyabetik ilaç kullanıyor olma durumu öne çıkmaktadır. Daha az önemle yaş, potasyum, STOPBANG skoruna göre yüksek riskli olmak, LDH (u/L), Apolipoprotein B (mg/dl) ve CRP (mg/dl) gibi parametreler de modele katkıda bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler risk hesaplama algoritmaları, bireylerin gelecekte kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan önemli araçlardır. Bu modeller, kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk altında olan bireylerin saptanmasını sağlayarak, primer korunma stratejilerinin daha erken ve daha rasyonel bir şekilde uygulanmasına olanak tanımaktadır. LDL-Kolesterol düzeyi 190 mg/dL'nin üzerinde olan bireyler, artmış ASKVH riski taşımaktadır (7,8,13). Genel popülasyon için geliştirilmiş kardiyovasküler risk algoritmalarının, bu hasta grubundaki riski olduğundan daha düşük tahmin ettiği bilinmekte (7,139) ve bu hasta grubunda KVH riskine katkıda bulunan faktörler hakkında yeterli kanıta dayalı bilgi bulunmamaktadır. Üstün örüntü saptama ve istatistiksel analiz yeteneklerine sahip makine öğrenmesi temelli yapay zekâ modelleri, farklı hasta gruplarında kardiyovasküler hastalık risk tahmininde etkin bir şekilde kullanılabilineceğini kanıtlamıştır (145–148). Literatürde bu yöndeki bilgi eksikliğini gidermek amacıyla çalışmamızda serum LDL-Kolesterol düzeyi 190 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların belgelendirilmiş ASKVH'lerinden yola çıkılarak, ASKVH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini belirlemeye yönelik çeşitli yapay zekâ temelli makine öğrenmesi modelleri geliştirilmiştir.

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde başlar ve uzun bir süre klinik semptom veya bulgu vermeden subklinik olarak ilerler. Subklinik ateroskleroz, yetişkin bireylerde yaygındır ve ilerleyerek klinik aterosklerotik olaylara dönüşme potansiyeli taşır. Ne yazık ki ASKVH'lerin birçoğu ileriki evrede veya hayatı tehdit eden KV olaylar sonrasında teşhis edilmektedir. Genel popülasyonda çeşitli biyobelirteç ve klinik risk skorlarının aterosklerozun ilerlemesini öngörmeye kullanılabileceği gösterilmiş olsa da (39,149,150), serum LDL-K değerleri çok yüksek olan bireylerde hangi demografik, klinik veya laboratuvar bulgularının ASKVH riskini daha iyi öngörebileceği ortaya koyabilmek bugün için bir ihtiyaç ve önemli bir araştırma alanıdır.

Bu nedenle, çalışma popülasyonumuz, tanımlayıcı konvansiyonel analizler ve yapay zeka modellerinden yararlanılmak üzere, ASKVH'ye sahip olmayanlar,

subklinik ASKVH'si olanlar, klinik ASKVH'si olanlar ve bu iki alt grubun birleşiminden oluşan herhangi bir tipte ASKVH'ye sahip hastalar olacak şekilde 4 alt gruba ayrılmıştır.

Hangi parametrelerin ASKVH gelişiminde etkili olabileceğinin daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla geleneksel istatistiksel yöntemlerden yararlanılarak klinik, subklinik ve herhangi bir tip ASKVH'ye sahip hasta alt gruplarının sonuçları, ASKVH sahip olmayan hastaların sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Klinik ASKVH'si olan hastalar ile ASKVH'si olmayan hastalar kıyaslandığında, klinik ASKVH grubunda ileri yaş, hipertansiyon tanısı, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek STOP-BANG skoru ve bu skorla belirlenen artmış OUAS riski daha yaygın olarak gözlenmiştir. Ayrıca yüksek NAFLD skoru, artmış HbA1c ve trigliserid (TG) seviyeleri ile düşük HDL-K düzeyleri de daha sık saptanmıştır. Analizlerde değerlendirilen diğer komorbiditeler, aile öyküsü ile çeşitli antropometrik ve laboratuvar ölçümleri açısından da bu iki alt grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Subklinik ASKVH'si olan hastalar ile ASKVH'si olmayan hastaların sonuçlarının geleneksel istatistiksel analizlerle kıyaslanması sonucunda, subklinik ASKVH'si olan gruptakilerin yaşlarının daha ileri olduğu ve LDH değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Değerlendirmeye alınan diğer değişkenler için bu iki alt grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Klinik ve subklinik ASKVH'leri olan hastaların birlikte oluşturduğu alt grup ile ASKVH'si olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada ise ASKVH'si olan hastalarda ileri yaş, hipertansiyon tanısı, yüksek STOP-BANG skoru ve bu skorla belirlenen artmış OUAS riski, aile öyküsünde babasında erken yaşta inme ve GİA bulunması ve laboratuvar tetkiklerinden HbA1c yüksekliği daha yaygın olarak gözlemlenmiştir. Genel popülasyonda ASKVH riskini artırdığı bilinen erkek cinsiyet, sigara tüketimi ve diyabet varlığı gibi geleneksel risk faktörlerinin çalışmamızda, ASKVH'si olmayan bireyler ile ASKVH'si olan hasta alt grupları arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği gözlemlenmiştir. Hasta sayımızdaki kısıtlılık, istatistiksel gücü sınırlandırarak gruplar arasındaki olası farkların tespit edilmesini zorlaştırmış olabilir.

Literatürde, LDL-K düzeyi 190 mg/dL'nin üzerinde olan ve AH tanısı şartı aranmayan hastalar üzerinde yürütülen çalışmaların büyük ölçüde serum LDL-K seviyeleri ile ASKVH ve mortalite arasındaki ilişkiye ve lipid düşürücü tedavilerin primer ve sekonder korunmadaki etkilerine odaklandığı görülmektedir (13,14,106–108,151). Buna karşın, bu hasta grubunda ASKVH ve/veya mortaliteye katkıda bulunabilecek risk faktörlerini inceleyen çalışmaların sayısının oldukça sınırlı olduğu ve bu çalışmaların genellikle yalnızca birkaç parametreyle ilgilendiği gözlemlenmektedir. LDL-K düzeyleri 190mg/dl'nin üzerinde olan yaklaşık 18bin hastaya ait verilerin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada yaş, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kalp yetmezliği, vücut kitle indeksinin düşüklüğü, TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü artmış tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Ancak bu çalışmada, yararlanılan değişkenlerin ASKVH gelişimi üzerine etkisi incelenmemiştir (12).

Aile öyküsünde erken yaşta ASKVH geçiren 1. derece akrabaların varlığı, bireyin ASKVH geçirme riskini artırdığı bilinen bir faktördür (1). Çalışmamızda bu ilişki konvansiyonel analizlerle ortaya koyulamamıştır. Anne, baba, kardeş ve çocuklardaki ASKVH öykülerinin ve dahili komorbiditelerin de detaylı analizinde yalnızca babada erken yaşta gelişmiş inme veya GİA varlığının herhangi bir çeşit ASKVH'ye sahip olan alt grupta ASKVH olmayan alt gruba göre anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Türkiye'de yetişkin bireylerde LDL-K düzeylerinin > 190 mg/dl olduğu bireylerin oranı daha önce 1/22 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, AH tanısı konulan yetişkin hastalarda tedaviye göre düzeltilmiş ortalama LDL-K düzeyi 331,2 mg/dl olarak hesaplanmış, hastaların %93'üne son 6 yıl içinde lipid düşürücü tedavi reçete edilmesine rağmen, tarama anında bu hastaların sadece %32,1'inin tedaviye devam ettiği gözlenmiştir (11). Medyan LDL-K düzeyi 195 mg/dl olan çalışma popülasyonumuzda muayene sırasında statin kullanım oranı %27 olarak saptanmıştır. İlaç tedavisinin bırakılma nedenleri incelendiğinde, en sık görülen sebebin yan etki gelişeceğine dair kaygı olduğu (%26.2) tespit edilmiştir. Bununla birlikte, daha önce statin tedavisi almış hastaların yalnızca %10'unun gerçekten yan etki yaşayarak tedaviyi sonlandırdığı saptanmıştır. İlaç tedavisine yönelik hastaların algıladığı fayda-

zarar dengesi önemlidir ve tedaviye uyumu doğrudan etkilemektedir. Medyada yer alan yanlış veya eksik bilgiler hastaların kaygılarını artırarak tedaviye olan inançlarını zayıflatmakta ve bu durum hastaların tedavi yönetimini zorlaştırmaktadır.

Literatürde, çok yüksek LDL-K düzeylerine sahip hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminin tahminine yönelik girişimler şu ana kadar yalnızca AH tanısı olan hastalarla sınırlı kalmıştır. AH tanılı hastalarda KVH risk tahmininde yararlanılabilen skorlama sistemlerine Montreal FH Skoru, SAFEHEART-RE ve FH Risk Skoru örnek gösterilebilir (152). Bu skorlama sistemleri konvansiyonel yöntemlerle ve sınırlı sayıda değişkenden yararlanılarak geliştirilmiş olup genellikle genetik olarak teyit edilmiş AH hastalarında ASKVH ve mortalite riskini tahmin etmeyi amaçlamaktadır (104). Bu modellerde yararlanılan parametrelerde yaş, HDL-K, cinsiyet, hipertansiyon, sigara, vücut kitle indeksi, LDL-K, lipoprotein(a) yer almaktadır. Bu hasta grubunda yapay zeka temelli modeller geliştirilmiş olsa da, bu modeller genellikle hiperkolesterolemisi olan hastalarda AH ihtimalinin belirlenmesi, AH'nin erken tanısı ve AH ilişkili genetik mutasyonların öngörülmesi gibi durumlarda kullanılmaktadır (153). Çalışma popülasyonumuzun AH hastalarından oluşmaması nedeniyle çalışmamızda bu tahmin modelleri kullanılmamış, ancak AH tanılı hastalarda KVH riskini artırdığı gösterilmiş parametrelerden analizlerimizde yararlanılmıştır.

Yaygın kullanılan kardiyovasküler risk hesaplama algoritmaları, büyük ölçekli kohort çalışmaları veya geniş popülasyon verileri temel alınarak geliştirilmiştir. Bu algoritmalar risk tahminini daha pratik hale getirmek için kolay ulaşılabilen ölçüm yöntemleri ve belirli risk faktörlerinden yararlanmaktadır. Ancak bu yaklaşım, geleneksel algoritmaların önemli kısıtlılıklarını da beraberinde getirir. Hekimler, klinik pratikte kardiyovasküler riski etkileyen ancak algoritmalarda kullanılmayan risk faktörleriyle karşılaşsalar da, statik yapıda olan konvansiyonel risk hesaplama sistemlerine bu bilgileri dahil edememektedirler. Ayrıca, geleneksel sistemler kardiyovasküler hastalık riski ile risk faktörleri arasındaki ilişkiyi çoğunlukla doğrusal varsayarken, aslında bu ilişki doğrusal olmayan etkileşimleri de içeren çok daha karmaşık bir yapıdadır. Yapay zeka ve makine öğrenmesi temelli modeller, büyük veri setlerini analiz etme yetenekleri sayesinde yalnızca daha önce tanımlanmış

kardiyovasküler risk faktörlerini değil, aynı zamanda konvansiyonel yöntemlerle ilişkilendirilememiş veya göz ardı edilmiş olabilecek parametreleri de saptayarak hekimlere daha bütüncül bir risk değerlendirme imkânı sunabilir. Elde edilen bu modeller, özel hasta gruplarının takip ve tedavi planını oluşturan hekimlerin daha rasyonel ve hızlı kararlar alabilmesine yardımcı olabilir.

Literatür incelendiğinde diyabet (154), metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (147) ve kalp yetmezliği (145) gibi komorbiditelere sahip hasta grupları için özelleştirilmiş makine öğrenmesi temelli kardiyovasküler risk tahmin modelleri geliştirildiği görülmektedir. Ancak, serum LDL-K seviyesi 190 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda ASKVH gelişiminde rol oynayabilecek parametreleri ortaya koyan yapay zeka destekli herhangi bir model bulunmamaktadır. Çalışmamızda klinik, subklinik ve tüm ASKVH'leri içeren alt gruplardaki hastaları belirlemeye yönelik lojistik regresyon, CatBoost, LightGBM, rastgele orman ve XGBoost modelleri geliştirilmiştir. Tüm veriler ve hastaların ASKVH durumları modellere sunulmuş, bu modeller eğitim setinde bu verilerden öğrenmiş ve ardından hastalık gelişiminde etkili olabilecek parametreleri belirlemişlerdir. Eğitim sürecinin ardından, test setinde modellerin genelleme yeteneğini değerlendirmek amacıyla, hastaların araştırılan ASKVH durumuna sahip olup olmadığını sınıflamaları istenmiş ve bu sınıflamaların doğruluğu, performans metrikleriyle analiz edilmiştir. Kullanılan modeller farklı matematiksel yöntemlere sahiptir. Bazı parametrelerin birden fazla modelde yer alması, bu parametrelerin araştırılan ilişkide tutarlı bir şekilde öne çıktığını ve dolayısıyla bu ilişkilerin gerçekte daha güçlü olabileceğini düşündürülebilir.

ASKVH'si olmayan hastalar ile Klinik ASKVH'si olan hastaların ayrımında yararlanılan modellerin geliştirilmesinde kullanılan parametreler incelendiğinde, modeller arasında en sık yararlanılan parametrelerin STOPBANG puanı, ileri yaş, statin tedavisi altında geçirilen süre, hipertansiyon, HbA1c, serum trigliserid düzeyi, nötrofil sayısı, AST, fizik muayenede periferik nabızlardan en az birinin alınamaması, geçmişte tüketilen sigara miktarı (paket-yıl), kreatinin, vücut kitle indeksi, fizik muayenede karotis arterde üfürüm saptanması, serum apolipoprotein B ve ALT düzeyi ile FIB-4 skoru olduğu gözlenmiştir. Daha düşük önem düzeyinde olmakla birlikte, spot idrarda Albümin/Kreatinin oranı, LDL-K düzeyinin 190 mg/dL üzerinde olduğu

tespit edilen ilk tarih ile başvuru anı arasında geçen süre, serum kalsiyum değeri gibi parametreler de modellerin ayırım performansına katkıda bulunduğu gözlenmiştir.

İleri yaş, hipertansiyon, geçmişte tüketilen sigara miktarı (paket-yıl) ve artmış serum apolipoprotein B ve HbA1c seviyelerinin genel popülasyonda artmış ASKVH gelişimiyle ilişkisi birçok geniş ölçekli çalışmada kanıtlanmış olup (1,7,8), bu parametrelerin hiperkolesterolemik hastalar arasında yapılan sınıflamada en çok yararlanılan parametreler olarak öne çıkması değerli bir bulgudur. Geçmişte uzun süre statin kullanmış hastalar, dolaylı olarak hiperkolesteroleminin daha erken yaşlarda başladığı hastaları temsil ediyor olabilir ve uzamış LDL-K maruziyetinin artmış ASKVH riskiyle ilişkisi kanıtlanmıştır (6). Kronik böbrek hasarı, ASKVH riskini artıran önemli faktörlerden biridir. Bu doğrultuda, SCORE2 modeline tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve spot idrarda albümin/kreatinin oranı eklenerek “SCORE2 CKD Add-on” modeli geliştirilmiştir (155). Serum kreatinin ve albümin/kreatinin oranının klinik ASKVH ayırımında belirleyici faktörler arasında yer alması, bu parametrelerin yalnızca genel popülasyonda değil, aşırı yüksek LDL-K düzeyine sahip bireylerde de risk değerlendirmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Karotis arter bölgesinde sistolik üfürüm saptanması ve periferik nabızlardan en az birinin alınamaması, periferik arter hastalığı ile ilişkili bulgulardır. Çalışmamızda, bu fizik muayene bulgularının LDL-K düzeyi çok yüksek hastalarda klinik ASKVH ile daha sık birlikte gözlemlendiği belirlenmiştir. Laboratuvar tetkiklerine bakıldığında ise artmış nötrofil sayısının, hem ölümcül hem de ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların sıklığıyla ilişkili olduğu, genel popülasyonda yapılan geniş ölçekli çalışmalarla ortaya konmuştur (156). Daha önce fare modellerinde hiperkolesteroleminin nötrofil ekstraselüler tuzaklarının temizlenmesini bozarak artmış inflamasyona yol açtığı ve aterosklerotik plak progresyonuna neden olduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir (157). Ancak, çok yüksek LDL-K değerine sahip hastalarda artmış nötrofil sayısının ASKVH ile ilişkisi, bilginiz dahilinde literatürde daha önce vurgulanmamıştır. Yüksek trigliserid seviyeleri genel popülasyonda ateroskleroz ve artmış ASKVH insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, HDL dışı kolesterol düzeylerine göre düzenleme yapıldığında bu ilişkinin anlamını

kaybettiği bildirilmiştir. Ayrıca, trigliserid düşürücü tedavilerin ASKVH riskini azaltmadaki etkisinin, esas olarak non-HDL-K düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (64,158). Çalışmamızda geliştirilen model, konvansiyonel analizlerle uyumlu şekilde, LDL-K>190mg/dl olan hastalarda TG düzeylerinin klinik ASKVH varlığını ayırt edici bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Vücut kitle indeksinin yüksek olması dislipidemi, MAFLD, hipertansiyon ve uyku apnesi gibi metabolik bozuklukları yanında getirerek kardiyovasküler riski daha da yükseltmektedir (1,7). Çalışma popülasyonumuzda obezite sıklığı ülkemizde gerçekleştirilen geniş ölçekli çalışmalarla benzer şekilde %33 olarak saptanmıştır (159). Modellerimizde vücut kitle indeksinin klinik ASKVH'si olan hastalar ile ASKVH'si olmayan hastalar arasında fark gösteren önemli bir parametre olarak saptanmıştır. Obeziteli ve çok yüksek LDL-K düzeylerine sahip bireylerde, yalnızca dislipidemiye odaklanmak yerine tüm metabolik risk faktörlerini içeren bütüncül bir yaklaşım benimsenmesi önemlidir.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ASKVH riskini artıran önemli bir hastalıktır ve sıklıkla obezite, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklara eşlik eder (160). Konvansiyonel istatistiksel analizlerden elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak, özellikle klinik ASKVH ve tüm ASKVH'yi ayırt etmeye yönelik modellerde, STOP-BANG skoru ve/veya STOP-BANG skoruna göre artmış OUAS riskine sahip olmanın belirleyici faktörler arasında yer aldığı gözlenmiştir. Literatürde, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ile metabolik sendrom, serum lipid profili ve ASKVH arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte (160–163), çok yüksek LDL-K düzeyine sahip bireylerde STOP-BANG skoru kullanılarak OUAS riskinin değerlendirildiği ve bunun ASKVH gelişimindeki rolüyle birlikte ele alındığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Hiperkolesterolemi nedeniyle hali hazırda yüksek kardiyovasküler risk profiline sahip bireylerde, artmış OUAS riski ile ilişkili bulguların varlığı, ASKVH gelişiminde potansiyel bir sinerjistik etkileşim oluşturabilir. Ancak, STOP-BANG skoru yalnızca OUAS riskini belirleyen bir tarama aracı olduğundan, bu ilişkinin doğrudan OUAS varlığı üzerinden değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MAFLD), insülin direnci, kronik inflamasyon, aterosjenik dislipidemi ve hızlanmış ateroskleroz ile ilişkilidir. FIB-4 ve NAFLD fibrozis skorları, risk altında olan hastaların daha erken tespit edilmesi için kullanılmaktadır (1,7). Birden fazla klinik ASKVH ayırım modeli, FIB-4 fibrozis skoru, AST ve ALT değerlerini ayırt edici faktörler olarak kullanmıştır. Metabolik sendromu olan hastalarda, FIB-4 skoru ve bunun temsil ettiği hepatosteatozun, artmış ASKVH riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (168,169). Ancak, LDL-K değeri 190 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda FIB-4 skorları ve bu skorların ASKVH gelişimindeki rolünü inceleyen büyük ölçekli bir çalışma bilginiz dahilinde henüz mevcut değildir.

ASKVH'si olmayan hastalar ile Klinik ASKVH'si olan hastaların ayırımında yararlanılan modellerden bir gradyan artırımı yöntemi olan CatBoost'un en yüksek AUROC değerine (0.894) ulaştığı gözlenmiştir. Bu parametreye göre modeller arasında en iyi ayırım performansına sahip model olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bu model, hastaların %82'sini doğru sınıflamış ve klinik ASKVH'si olan hastaların %66'sını doğru tahmin etmiştir. XGBoost modeli 0.860 AUROC'u, 0,72 doğruluk oranı ve 0,833 duyarlılığı ile dengeli bir performans göstermiştir. Lojistik Regresyon modeli de 0.886 AUROC değeri ve 0,66 duyarlılığı ile CatBoost modeline oldukça yakın bir performans sergilemiştir. LightGBM modeli ise 0.845 AUROC değeri ile iyi bir performans sergilemiş, klinik ASKVH ayırımında kesinliği (accuracy) ve F1 skoru en yüksek olan model olmuştur. Rastgele orman modeli ise 0.818 AUROC ve 0,66 doğruluk oranı ve 0,32 F1 skoru ile orta düzeyde bir performans gösterebilmiştir.

Subklinik ASKVH, aterosklerotik yükün erken bir göstergesi olup, hayatı tehdit edebilecek kardiyovasküler olayların öncü bulgularını içerir. Asemptomatik yetişkinlerde yapılan taramalarda %36-63 arasında subklinik aterosklerotik lezyon saptanabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (149,150). PESA Çalışması, geleneksel risk skorlarının subklinik aterosklerozu yeterince öngöremediğini ve düşük risk kategorisindeki bireylerin önemli bir kısmında aterosklerotik yükün aslında orta veya ileri düzeyde olabileceğini göstermiştir. (149). ESC sınıflamasına göre yüksek KV risk grubunda yer alan çok yüksek LDL-K düzeyine sahip hastalarda subklinik ateroskleroz gelişiminde rol oynayabilecek faktörlerin net bir şekilde tanımlanması,

yüksek KV risk grubu içinde ileri bir sınıflama imkanı tanıyarak hekimlerin daha rasyonel takip ve tedavi stratejileri belirlemesine yardımcı olabilir. Bu amaç doğrultusunda subklinik ASKVH'si olan hastalar ile ASKVH'si olmayan hastaların ayırımında kullanılmak üzere 5 farklı model geliştirilmiştir.

Oluşturulan modellerin en fazla yararlandığı parametreler arasında yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid düzeyleri, FIB-4 skoru, Apolipoprotein B seviyesi, TSH değeri, LDL-K, total kolesterol, C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı, nötrofil sayısı, hipertansiyon hastalığı süresi, sigara kullanım süresi, diyabet hastalık süresi, geçmişte statin kullanımı, bel çevresi, boyun çevresi ve tiroid hastalıkları yer almaktadır. Subklinik ASKVH ayırımını yapan modellerin, klinik ASKVH ayırımında kullanılan modellerle belirli ortak parametreleri dikkate aldığı gözlenmiştir. Bu ortak parametreler arasında yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid düzeyi, FIB-4 skoru, nötrofil sayısı ve geçmişte statin kullanımı öne çıkmaktadır. Klinik ASKVH'nin, subklinik aterosklerotik lezyonların ilerlemesi sonucu geliştiği göz önünde bulundurulduğunda, belirli parametrelerin hem klinik hem de subklinik ASKVH ile ilişkili olması beklenen bir durumdur. Öte yandan, bel çevresi visseral obezitenin dolaylı bir göstergesi olup, genel popülasyonda artmış ASKVH riski ile ilişkilendirilmiştir (164). Subklinik ASKVH ayırımını yapan modellerimizde sık kullanılan parametrelerden biri olarak öne çıkmıştır.

Yüksek total ve LDL-kolesterol düzeyleri, sigara kullanımı, diyabet ve kronik inflamasyon belirteçleri olan nötrofilik lökositoz ile C-reaktif protein yüksekliği, genel popülasyonda hızlanmış ateroskleroz ve artmış ASKVH riski ile ilişkilendirilmiştir (1,7,41,96,149). Bu parametrelerden birçoğu çeşitli kardiyovasküler hastalık risk tahmin algoritmalarında kullanılmaktadır (1,7). Subklinik ASKVH'si olan hastaların ASKVH'si olmayan hastalardan ayırımında yararlanan modellerin sıklıkla bu parametrelerden yararlanması, söz konusu faktörlerin genel popülasyonda olduğu gibi çok yüksek LDL-K düzeylerine sahip hastalarda da aterosklerotik lezyonların gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Hem hipotiroidi hem de hipertiroidinin genel popülasyonda hızlanmış ateroskleroz ve artmış koroner arter hastalığı riskiyle ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (164). TSH değeri veya tiroid hastalığı sorgusu, yaygın olarak kullanılan kardiyovasküler risk tahmin modellerinde

doğrudan yer almamakla birlikte, subklinik ASKVH ayırımına yönelik geliştirilen modellerde dikkate alınan önemli parametrelerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu durum, tiroid fonksiyonlarının subklinik aterosklerotik süreçler üzerindeki potansiyel etkisinin, LDL-K > 190 mg/dL olan hasta grubunda daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Subklinik ASKVH'si olan hastaların ASKVH'si olmayan hastalardan ayırımında yararlanılan modeller arasında en yüksek AUROC değerine LightGBM modeli ulaşmıştır (0.756). Doğruluk oranı 0.84 olarak belirlenen bu model, düşük duyarlılığı nedeniyle subklinik ASKVH vakalarının tespitinde yetersiz kalmaktadır. XGBoost modeli 0.596 AUROC değeri, 0.60 doğruluk oranı ve 0,75 duyarlılığa sahiptir ve orta düzeyde bir performans sergilediği söylenebilir. CatBoost modeli 0.619 AUROC değeri ve 0.48 doğruluk oranı ile XGBoost'a benzer bir performans gösterse de kesinlik oranı oldukça düşüktür (%17). Rastgele orman modeli 0.503 AUROC değeri, 0.625 duyarlılığı ve 0.34 doğruluk oranı ile düşük bir performans sergilemiştir. Lojistik regresyon modeli, 0.330 AUROC değeri ve 0.30 doğruluk oranı ile kötü bir performansa sahiptir. Klinik ASKVH modellerine kıyasla, subklinik ASKVH'si olan hastaları ASKVH'si olmayan hastalardan ayırt etmeye çalışan modellerin başarı oranı daha düşük olmuştur.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar klinik belirti verip vermediğinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Güncel kılavuzlar ASKVH'si saptanan tüm hastalarda optimal medikal tedavinin uygulanmasının önemini vurgulamaktadır (1,7). ASKVH'si olan hastaların (subklinik veya klinik) ASKVH'si olmayan hastalardan ayrılmasında yararlanılan modellerin en sık başvurduğu parametreler arasında sigara tüketim geçmişi (paket-yıl), yaş, eritrosit sedimentasyon hızı, total kolesterol/HDL-K oranı, nötrofil sayısı ve bel çevresi en belirgin değişkenler olarak öne çıkmaktadır. Daha düşük sıklıkla yer alsa da STOP-BANG puanı, Apolipoprotein B, kreatinin, hipertansiyon varlığı ve abortus öyküsü de modellerin yararlandığı değişkenler arasında yer almıştır.

Hipertansiyon, ileri yaş, sigara tüketimi, kreatinin değeri, yüksek STOP-BANG skoru, artmış nötrofil sayısı ve Apolipoprotein B düzeyleri parametreleri,

Klinik ASKVH ile ASKVH'si olmayan hastaları ayırt etmeye çalışan modellerde öne çıkan faktörler arasında yer almıştır. Bu parametreler ve temsil ettikleri klinik durumlar genel popülasyonda artmış ASKVH sıklığıyla ilişkilendirilmiş durumdadır (1,7,8,155,165). Total kolesterol/HDL-K oranının özellikle 5.5'in üzerinde olması, artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir. Türk toplumunda bu oranın Batı toplumlarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmüş, bunun temel nedeni olarak toplumumuzda HDL-K düşüklüğünün daha yaygın olması öne sürülmüştür (26–28). Yaklaşık 9 bin postmenopozal kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada, gebelik kaybı yaşamış kadınların artmış vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diyabet, depresyon, düşük gelir seviyesi, düşük fiziksel aktivite, kötü beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol kullanımı gibi risk faktörlerine daha fazla sahip olduğu bulunmuştur. Bu risk faktörlerine göre yapılan düzeltmelerden sonra bile, gebelik kaybı öyküsünün 16 yıllık takip sürecinde ASKVH riskinde %11'lik artışla ilişkili olduğu belirlenmiştir (166). Çalışmamız, bu değişkenlerin çok yüksek LDL-K seviyelerine sahip hasta popülasyonunda ASKVH ile ilişkilendirilebilecek parametreler olarak kullanılabileceğini gösteren öncü araştırmalardandır.

ASKVH'si olan hastaların (subklinik veya klinik) ASKVH'si olmayan hastalardan ayrımında yararlanılan modeller arasında en yüksek AUROC değerine XGBoost modeli ulaşmıştır (0.644). Modelin doğruluk oranı 0.60 ve duyarlılığı 0.692 iken; kesinliği ise 0.360'tır. LightGBM modeli, 0.597 AUROC değeri ve 0.72 doğruluk oranı ile XGBoost'a yakın bir performans sergilemiştir. Ancak, modelin duyarlılığı 0.385 ve kesinliği 0.455'tir. Lojistik Regresyon modeli, 0.609 AUROC değeri, 0.692 duyarlılığı ve 0.46 doğruluk oranı ile orta düzeyde bir performans göstermiştir. Rastgele orman ve CatBoost modelleri, 0.586 ve 0.557 AUROC değerleri ile oldukça benzer performanslar sergilemişlerdir.

Yapay zeka temelli KVH tahmin modellerinin geliştirilmesi, dislipidemik popülasyonda KVH risk tahmini üzerine büyük ölçekli çalışmaların eksikliğini ortaya koymuş ve bu alandaki ilk önemli çalışma Kasım 2024'te yayınlanmıştır. Üç yıl boyunca takip edilen 23 bin hiperlipidemili hastada meydana gelen 11 bin kardiyovasküler olay kayıt altına alınarak, bu olayları tahmin eden 5 farklı makine öğrenmesi modeli oluşturulmuştur. LightGBM modeli, AUROC 0,883 değeriyle en

başarılı sonuçları vermiş ve en fazla katkı sağlayan 10 parametre arasında yaş, hipertansiyon ve diyabet süresi, ortalama sistolik kan basıncı, trigliserid düzeyi ve LDL-K yer almıştır. Modelde kullanılan parametre sayısının 42 olması genellenebilirliği kısıtlarken, parametre sayısı 7'ye indirildiğinde de AUROC ve kesinlik değerlerinin sırasıyla 0,732 ve 0,689'a gerilediği gözlenmiştir. Tüm modeller, Framingham ve SCORE2 algoritmalarına kıyasla (AUROC 0,486 ve 0,534) belirgin üstünlük göstermiştir (167). Bu çalışma, hiperlipidemisi olan hastalarda mevcut risk hesaplayıcılarının yetersiz kalabileceğini ve makine öğrenmesi tabanlı modellerin KV risk tahmininde daha iyi olabileceğini gösteren, yazarların ifadesine göre bu konudaki ilk büyük çaplı çalışmadır (167). Ancak çalışmada hiperlipidemi, total kolesterol ≥ 200 mg/dL veya trigliserid ≥ 150 mg/dL olarak tanımlanmış olup, LDL kolesterolü ≥ 190 mg/dL olan bireyler için alt grup analizi yapılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda geliştirilen modeller, bu hasta grubunda KVH üzerinde etkili olan risk faktörlerini belirlemeye yönelik öncül araştırmalar arasında yer almaktadır.

Makine öğrenmesi modellerinin başarısı, eğitim veri setinin büyüklüğü, doğru veri bölme stratejileri ve uygun geçerleme yöntemlerinin seçimi ile doğrudan ilişkilidir. Model geliştirme sürecinde aşırı öğrenmenin önlenmesi ve kalibrasyonun sağlanması, klinik uygulamalarda güvenilir tahmin modelleri oluşturmak açısından oldukça önemli olsa da bu modellerin başarısı büyük ölçüde kullanılan verilerin kalitesine ve güvenilirliğine bağlıdır. Eksik veya hatalı veriler modelin doğruluğunu ve genellenebilirliğini kısıtlayarak yanlış tahminlere yol açabilir. Yapay zeka algoritmalarının klinik geçerliliğini değerlendirmek, yanlışlık riskini en aza indirmek ve kalite kontrolünü sağlamak amacıyla TRIPOD-AI ve PROBAST-AI gibi özelleşmiş araçlar geliştirilmiştir (168,169). Yapay zekanın sağlık alanındaki etkin kullanımını desteklemek için model şeffaflığı, veri gizliliği ve etik hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Genel popülasyon ve çeşitli hasta gruplarında kullanılan yapay zeka destekli 79 farklı KVH tahmin modelinin değerlendirildiği bir meta-analiz, bu alanda bazı sınırlamaların varlığına işaret etmektedir. Çalışmaların çoğunda coğrafi dengesizlik, düşük tekrarlanabilirlik, bağımsız validasyon eksikliği ve yanlışlık riski gibi metodolojik kusurlar tespit edilmiştir. Bununla birlikte mevcut eksikliklere rağmen yapay zekanın KVH risk tahmininde önemli bir potansiyele sahip olduğu vurgulanmaktadır (20).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, hasta sayısının 246 ile sınırlı olması model geliştirme aşamasında yeterli varyasyonun sağlanmasını zorlaştırmış ve modellerin performansı açısından kısıtlayıcı bir faktör olmuştur. Diğer yandan çalışmanın tek merkezde yürütülmesi hasta popülasyonunun çeşitliliğini sınırlamış olabilir. Prospektif bir kohorta dayalı veri setinin olmaması ve çalışmamızın olgu-kontrol tasarımıyla yapılmış olması, geliştirilen modelin uzun vadeli kardiyovasküler olayları tahmin etme gücünün değerlendirilmesinin önüne geçmektedir. Çalışmamızda kadın hastaların oranının erkeklere kıyasla daha yüksek olması, bulguların genellenebilirliğini sınırlamış olabilir. Ancak, lipid düşürücü tedavilerin AKSVH gelişimine olan etkilerinin incelendiği randomize klinik çalışmalar ve kohortlarda erkek katılımcıların kadınlardan daha fazla temsil edilmesi eleştirilere neden olmuş bir durumdur (170,171). Bu bağlamda, örneklemimizin kadın ağırlıklı olması, bu hasta grubundaki ASKVH risklerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunuyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir diğeri DLCN skorunun hastalarımızın önemli bir kısmında hesaplanamamış olmasıdır. Özellikle ebeveynlerde tendon ksantom veya korneal arkus varlığı ile aile bireylerinde LDL-kolesterol düzeyinin 95. persantilin üzerinde olup olmadığına dair verilerin teyit edilememesi, DLCN skorunun hesaplanabilmesinin ve dolayısıyla modellerin gelişiminde kullanılmasının önüne geçmiştir. Ayrıca tüm katılımcılardan genetik inceleme talep edilememiş ve eksik veri nedeniyle genetik tetkiklerden modelimizin geliştirilmesinde yararlanılamamıştır. Çalışmamızda asemptomatik bireylerde subklinik aterosklerotik lezyon saptama amacıyla ek bir görüntüleme yöntemi kullanılamamış, yalnızca geçmiş görüntüleme verileri değerlendirilmiş veya AKİ indeksi temelinde asemptomatik PAH taramasına başvurulmuştur. Bu nedenle, çalışma popülasyonumuzda subklinik ASKVH saptanan hastalar %15'lik bir oranla temsil edilebilmiştir. Bu oran tüm hastaların görüntüleme yöntemleriyle değerlendirildiği çalışmalara karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (149,150). Subklinik ateroskerozu olan hastaların yeterince iyi tanımlanamamış olması, ASKVH'si olmayan grupla arasındaki farkların belirginleşmesini kısıtlamış ve modellerin ayırım gücünü sınırlamıştır. Benzer sonuç konvansiyonel istatistiksel yöntemlerle yapılan kıyaslamalarda da gözlenmiştir.

6. SONUÇ

LDL-Kolesterol değerleri 190mg/dl'nin üzerinde olan hastaların yüksek ASKVH riskine sahip olduğu bilinse de, bu riske katkıda bulunan faktörler literatürde henüz net olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda serum LDL kolesterolü 190mg/dl üzerinde olan hastalarda ASKVH gelişiminde etkili oynayabilecek risk faktörleri yapay zeka temelli makine öğrenim modelleri yardımıyla ortaya koyulmuştur.

Klinik ASKVH'si olan hastaların, ASKVH geçirmeyen hastalardan ayrımında kullanılabilecek parametreler arasında, özellikle STOP-BANG skoru, yaş, vücut kitle indeksi, HbA1c değerleri, hipertansiyon, serum lökosit ve nötrofil sayısı, fizik muayenede periferik nabızlardan en az birinin alınamaması veya karotis arterde üfürüm saptanması, geçmişte tüketilen sigara miktarı (paket-yıl), serum kreatinin, trigliserid ve apolipoprotein B düzeyleri, NAFLD skoru ve spot idrarda albümin/kreatinin oranı yer almaktadır. Subklinik ASKVH'si olan hastalarla, ASKVH geçirmeyen hastalar arasındaki ayrımada öne çıkan faktörler arasında, yaş, vücut kitle indeksi, trigliserid düzeyleri, FIB-4 skoru, apolipoprotein B seviyesi, TSH değeri, LDL-K, total kolesterol, C-reaktif protein (CRP), lökosit ve nötrofil sayısı, hipertansiyon süresi, geçmişteki sigara tüketim miktarı (paket-yıl) ve diyabet hastalık süresi olduğu saptanmıştır. ASKVH'si (klinik veya subklinik) olan hastaların, ASKVH geçirmeyen hastalardan ayrılmasında en sık yararlanılan parametreler arasında sigara tüketim geçmişi (paket-yıl), yaş, total kolesterol/HDL-K oranı, abortus öyküsü, nötrofil sayısı, bel çevresi, eritrosit sedimentasyon hızı, STOP-BANG skoru, apolipoprotein B ve serum kreatinin seviyeleri ile hipertansiyon varlığı yer almaktadır.

Çalışmamız çok yüksek serum LDL-K düzeyine sahip hastalar içinde klinik, subklinik ve herhangi bir çeşit ASKVH hastaların ayrımında rol oynayabilecek, literatürde net olarak tanımlanmamış bazı ilişkiler ortaya koymaktadır. Çalışmamızda belirlenen parametrelerin, daha geniş bir hasta grubunda prospektif kohort çalışmalarında değerlendirilmesi, bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler risk tahminine yönelik algoritmaların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Böylece, bu hasta grubunda takip ve tedavi kararlarının daha etkin ve kanıta dayalı şekilde verilmesi mümkün olabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459–72.
3. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. Cell. 2015 Mar;161(1):161–72.
4. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, et al. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. Stroke. 2018 Apr 1;49(4):820–7.
5. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomization Analysis. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 25;60(25):2631–9.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. The Lancet. 2010 Nov;376(9753):1670–81.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E1082–143.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. ISBN: 978-605-4011-45-2, editor. Vol. 9. Baskı. 2021.
10. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021 Jul 1;42(25):2439–54.

11. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, Tasci I, Ayvalı MO, Ata N, et al. Clinical characteristics of adult and paediatric patients with familial hypercholesterolemia: A real-life cross-sectional study from the Turkish National Database. *Atherosclerosis*. 2023 Jun 1;375:9–20.
12. Miles J, Scotti A, Castagna F, Kuno T, Leone PP, Coisne A, et al. Long-Term Mortality in Patients With Severe Hypercholesterolemia Phenotype From a Racial and Ethnically Diverse US Cohort. *Circulation*. 2024 Feb 6;149(6):417–26.
13. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The Severe Hypercholesterolemia Phenotype: Clinical Diagnosis, Management, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 20;63(19):1935–47.
14. Lee CJ, Park S, Han K, Lee S. Cardiovascular Risk and Treatment Outcomes in Severe Hypercholesterolemia: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2022 May 3;11(9).
15. Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 Jun;5(3 SUPPL.).
16. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:483–92.
17. Shlobin NA, Baig AA, Waqas M, Patel TR, Dossani RH, Wilson M, et al. Artificial Intelligence for Large-Vessel Occlusion Stroke: A Systematic Review. Vol. 159, *World Neurosurgery*. Elsevier Inc.; 2022. p. 207-220.e1.
18. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017 Feb 2;542(7639):115–8.
19. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices> (17 Mart 2025 tarihinde incelenmiştir).
20. Cai Y, Cai YQ, Tang LY, Wang YH, Gong M, Jing TC, et al. Artificial intelligence in the risk prediction models of cardiovascular disease and development of an independent validation screening tool: a systematic review. *BMC Med*. 2024 Feb 5;22(1):56.
21. Alaa AM, Bolton T, Di Angelantonio E, Rudd JHF, van der Schaar M. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. *PLoS One*. 2019 May 15;14(5):e0213653.

22. Guo J, Chen S, Zhang Y, Liu J, Jiang L, Hu L, et al. Cholesterol metabolism: physiological regulation and diseases. *MedComm (Beijing)*. 2024 Feb 24;5(2).
23. Sidhu D, Naugler C. Fasting Time and Lipid Levels in a Community-Based Population. *Arch Intern Med*. 2012 Dec 10;172(22):1707.
24. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016 Jul 1;37(25):1944–58.
25. Tall AR, Thomas DG, Gonzalez-Cabodevilla AG, Goldberg IJ. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol. *Journal of Clinical Investigation*. 2022 Jan 4;132(1).
26. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res*. 1995 Apr;36(4):839–59.
27. Onat A. Tekharf 2017 Tıp Dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük . Vols. 978-975-349-081–8. Logos Yayınevi, İstanbul; 2017.
28. Onat A SAGSMOEGY. Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46:470–6.
29. Onat A. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among turks, and impact on coronary heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2004 Sep;4(3):236–45.
30. Onat A. Twenty-five years of the TARF study: The 2015 survey, and temporal trends in mortality and loss to follow-up. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016; 44(5): 365-370 | DOI: 10.5543/tkda.2016.87400
31. Kayıkçioğlu M. Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: prevalence of dyslipidemias and lipid Data. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, cilt.46, sa.7, ss.556-574, 2018 (ESCI)
32. Björnsson E, Thorgeirsson G, Helgadóttir A, Thorleifsson G, Sveinbjörnsson G, Kristmundsdóttir S, et al. Large-Scale Screening for Monogenic and Clinically Defined Familial Hypercholesterolemia in Iceland. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Volume:41, Number:10,
33. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014 Mar;8(2):206–16.

34. Brown MS, Goldstein JL. A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. *Science* (1979). 1986 Apr 4;232(4746):34–47.
35. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013 Nov 6;45(11):1274–83.
36. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May;75(20):2553–66.
37. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Vol. 3, *PLoS Medicine*, 2006, Nov;3(11):e442
38. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2023; Sayı: 53709. 2014.
39. Kawai K, Finn A V., Virmani R, Garg P, Bhatia H, Allen T, et al. Subclinical Atherosclerosis: Part 1: What Is it? Can it Be Defined at the Histological Level? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024 Jan;44(1):12–23.
40. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, Iacono D, Pantano I, Margiotta DPE, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCs (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Dec 3;21(1):204.
41. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 7;44(38):3720–826.
42. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024 Sep 29;45(36):3415–537.
43. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3538–700.
44. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği UV ve ECDFD. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021, ISBN: 978-605-69205-2-3. Bozkurt K, editor.
45. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020 Aug;33(8):917–33.

46. Shamas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007 Apr;3(2):229–34.
47. Topçuoğlu MA. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *Turkish Journal Of Neurology.* 2023 Jan 12;28(4):200–11.
48. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912–4018.
49. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, https://file.temd.org.tr/uploads/publications/guides/documents/diabetes_mellitus2024.pdf, erişim tarihi: 01.03.2025.
50. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jan 2;382(1):9–19.
51. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017 May 4;376(18):1713–22.
52. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and Mechanisms of Vascular Protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Mar;29(3):289–95.
53. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and Risk Factors for Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine.* 1989 Sep 7;321(10):641–6.
54. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar;57(12):1404–23.
55. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *The Lancet.* 2011 Oct;378(9799):1297–305.
56. Björnsson E, Thorgeirsson G, Helgadóttir A, Thorleifsson G, Sveinbjörnsson G, Kristmundsdóttir S, et al. Large-Scale Screening for Monogenic and Clinically Defined Familial Hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Oct;41(10):2616–28.
57. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJP, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* 2010 Dec 15;96(24):1985–9.

58. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association Between Family History and Coronary Heart Disease Death Across Long-Term Follow-Up in Men. *Circulation*. 2012 Jun 26;125(25):3092–8.
59. Tillin T, Forouhi NG, McKeigue PM, Chaturvedi N, Chaturvedi N, Beauchamp N, et al. Southall And Brent REvisited: Cohort profile of SABRE, a UK population-based comparison of cardiovascular disease and diabetes in people of European, Indian Asian and African Caribbean origins. *Int J Epidemiol*. 2010 Feb;41(1):33.
60. Ammous F, Zhao W, Ratliff SM, Mosley TH, Bielak LF, Zhou X, et al. Epigenetic age acceleration is associated with cardiometabolic risk factors and clinical cardiovascular disease risk scores in African Americans. *Clin Epigenetics*. 2021 Dec 16;13(1):55.
61. Williams SK, Ravenell J, Seyedali S, Nayef H, Ogedegbe G. Hypertension Treatment in Blacks: Discussion of the U.S. Clinical Practice Guidelines. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Nov;59(3):282–8.
62. Carnethon MR, Pu J, Howard G, Albert MA, Anderson CAM, Bertoni AG, et al. Cardiovascular Health in African Americans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21).
63. Ruiz JM, Steffen P, Smith TB. Hispanic Mortality Paradox: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Longitudinal Literature. *Am J Public Health*. 2013 Mar;103(3):e52–60.
64. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C–Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*, 2019 Jan 29;321(4):364–73.
65. Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Sedlis SP, et al. Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Increased Risk of Cardiovascular Events in Stable Ischemic Heart Disease Patients A Post-Hoc Analysis From the COURAGE Trial. *J Am Coll Cardiol*;62:1826–33.
66. Hagström E, Roe MT, Hafley G, Neely ML, Sidhu MS, Winters KJ, et al. Association Between Very Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Long-term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome Treated Without Revascularization: Insights From the TRILOGY ACS Trial. *Clin Cardiol*. 2016 Jun 1;39(6):329–37.
67. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* [Internet]. 1980;46(4):649–54.

68. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 18;376(20):1933–42.
69. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 28;4(4).
70. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 16 [cited 2025 Mar 1];372(16):1489–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773378/>
71. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007 Dec; 38(12):3198–204.
72. SCANDINAVIANSIMVASTATINSURVIVAL. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 1994 Nov;344(8934).
73. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002 Jul 6;360(9326):7–22.
74. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. *JAMA*, 2012 Jun 20;307(23):2499–506.
75. MacMahon S, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, De Backer G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829–39.
76. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2097–107.
77. Allara E, Morani G, Carter P, Gkatzionis A, Zuber V, Foley CN, et al. Genetic Determinants of Lipids and Cardiovascular Disease Outcomes: A Wide-Angled Mendelian Randomization Investigation. *Circ Genom Precis Med*. 2019 Dec 1;12(12):543–51.
78. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular Event Reduction and Adverse Events Among Subjects Attaining Low-Density Lipoprotein Cholesterol

<50 mg/dl With Rosuvastatin: The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 19;57(16):1666–75.

79. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 2004 Apr 8;350(15):1495–504.
80. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 18;372(25):2387–97.
81. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol*, 2004 May 19;43(10):1731–7.
82. Wipfli H, Samet JM. Global economic and health benefits of tobacco control: part 1. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Sep;86(3):263–71.
83. Blomster JJ, Woodward M, Zoungas S, Hillis GS, Harrap S, Neal B, et al. The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified release Controlled Evaluation) trial. *BMJ Open*. 2016;6(1).
84. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 24;328(7455):1519.
85. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara : ISBN: 978-975-590-461-0; 2013.
86. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 2013 Feb;28(2):169–80.
87. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg*, 1999 Sep;230(3):289–97.
88. Critchley JA, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 20;(1).
89. Jaeger BC, Bress AP, Bundy JD, Cheung AK, Cushman WC, Drawz PE, et al. Longer-Term All-Cause and Cardiovascular Mortality With Intensive Blood Pressure Control: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Nov 1;7(11):1138–46.

90. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 1 ; 5(9):1011–8.
91. Malik R, Georgakis MK, Vujkovic M, Damrauer SM, Elliott P, Karhunen V, et al. Relationship Between Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease: Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses. *Hypertension*, 2021 Jun 1;77(6):2004–13.
92. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens* [Internet]. 2016 Jun 1;34(6):1208–17.
93. Üner S BMET. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2017 (STEPS). Ankara; 2018.
94. Poznyak A, Grechko A V., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 1;21(5).
95. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22.
96. Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544–56.
97. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 11. Baskı (Çevrim içi yayın): Kasım 2024, ISBN: 978-625-95378-0-1. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu.
98. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
99. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085–95.
100. Bertoni AG, Whitt-Glover MC, Chung H, Le KY, Barr RG, Mahesh M, et al. The Association Between Physical Activity and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 15;169(4):444–54.

101. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, et al. Statement on Exercise: Benefits and Recommendations for Physical Activity Programs for All Americans. *Circulation*, 1996 Aug 15;94(4):857–62.
102. Woodcock J, Franco OH, Orsini N, Roberts I. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2011 Feb 1;40(1):121–38.
103. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth A, Nietert PJ, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*, 2018 Apr 14;391(10129):1513–23.
104. Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiburger T, Hovingh GK, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *The Lancet*. 2021 Nov;398(10312):1713–25.
105. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*, 2016 Dec 23;354(6319).
106. Kim HS, Lee H, Lee SH, Jeong YJ, Kim TM, Yang SJ, et al. Use of Moderate-Intensity Statins for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level above 190 mg/dL at Baseline in Koreans. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Oct 1;121(4):272–8.
107. Rodriguez F, Knowles JW, Maron DJ, Virani SS, Heidenreich PA. Frequency of Statin Use in Patients With Low-Density Lipoprotein Cholesterol ≥ 190 mg/dL from the Veterans Affairs Health System. *Am J Cardiol*. 2018 Sep;122(5):756–61.
108. Jackson CL, Ahmad Z, Das SR, Khera A. The evaluation and management of patients with LDL-C ≥ 190 mg/dL in a large health care system. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Mar;1:100002.
109. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020 Apr 1;5(4):390.
110. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016 May 1;37(17):1384–94.
111. Turing AM. On Computable Numbers, With an Application to the Entscheidungs Problem. 1936;230–64.

112. Amatriain X, Basilico J. Recommender Systems in Industry: A Netflix Case Study. *Recommender Systems Handbook*. 2015;385–419.
113. Andriy Burkov. *The Hundred-page Machine Learning Book*. 2019.
114. Kuznetsov S V., Siswanto WA, Sabirova FM, Pustokhina IG, Melnikova LA, Zakieva RR, et al. Emotional artificial neural network (EANN)-based prediction model of maximum A-weighted noise pressure level. *Noise Mapping*. 2022 Jan 1;9(1):1–9.
115. Kollmannsberger S, D’Angella D, Jokeit M, Herrmann L. Fundamental Concepts of Machine Learning. In 2021. p. 5–18.
116. Collins GS, Dhiman P, Ma J, Schlüssel MM, Archer L, Van Calster B, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation. *The BMJ*. 2024;384:e074819.
117. Chen T, Guestrin C. XGBoost. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. New York, NY, USA: ACM; 2016. p. 785–94.
118. Ke G, Meng Q, Finley T, Wang T, Chen W, Ma W, et al. LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. [cited 2025 Feb 28]; Available from: <https://github.com/Microsoft/LightGBM>.
119. Zhang Z. Introduction to machine learning: k-nearest neighbors. *Ann Transl Med* 2016 Jun 1;4(11):218–218.
120. Eckhardt CM, Madjarova SJ, Williams RJ, Ollivier M, Karlsson J, Pareek A, et al. Unsupervised machine learning methods and emerging applications in healthcare. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Feb 1;31(2):376–81.
121. Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O, Topol EJ. AI in health and medicine. *Nature Medicine* 2022 28:1. 2022 Jan 20 ;28(1):31–8.
122. Gunn AA. The diagnosis of acute abdominal pain with computer analysis. *J R Coll Surg Edinb* . 1976;21:170–2.
123. Guyton SW. Robotic surgery: the computer-enhanced control of surgical instruments. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002 Dec;35(6):1303–16.
124. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med*. 2019 Jan 7;25(1):24–9.
125. Inan OT, Tenaerts P, Prindiville SA, Reynolds HR, Dizon DS, Cooper-Arnold K, et al. Digitizing clinical trials. *NPJ Digit Med*. 2020 Jul 31;3(1):101.

126. Wasserlauf J, Vogel K, Whisler C, Benjamin E, Helm R, Steinhaus DA, et al. Accuracy of the Apple watch for detection of AF: A multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 May 30;34(5):1103–7.
127. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, Slover RH, Schatz D, Weinzimer SA, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med*. 2020 Sep 9;26(9):1380–4.
128. Altikardes ZA, Erdal H, Baba AF, Fak AS, Kokmaz H. Performance evaluation of classification algorithms by excluding the most relevant attributes for dipper/non-dipper pattern estimation in Type-2 DM patients. In: 2015 15th International Conference on Intelligent Systems Design and Applications (ISDA). IEEE; 2015. p. 665–72.
129. Tazegül G, Aydın V, Tükenmez Tigen E, Erturk Sengel B, Köksal K, Doğan B, et al. Machine Learning to Predict Disease Severity and Progression in Hospitalized COVID-19 Patients Using Laboratory Data on Admission. *Turkish Journal of Internal Medicine*. 2024 Oct 29;6(4):144–54.
130. Hernandez M, Ramon-Julvez U, Vilades E, Cordon B, Mayordomo E, Garcia-Martin E. Explainable artificial intelligence toward usable and trustworthy computer-aided diagnosis of multiple sclerosis from Optical Coherence Tomography. *PLoS One*. 2023 Aug 7;18(8):e0289495.
131. Ghorbani A, Ouyang D, Abid A, He B, Chen JH, Harrington RA, et al. Deep learning interpretation of echocardiograms. *NPJ Digit Med*. 2020 Jan 24;3(1):10.
132. Weng SF, Reps J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017 Apr 1;12(4).
133. Pina A, Helgadottir S, Mancina RM, Pavanello C, Pirazzi C, Montalcini T, et al. Virtual genetic diagnosis for familial hypercholesterolemia powered by machine learning. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Oct 4;27(15):1639–46.
134. Azmi J, Arif M, Nafis MT, Alam MA, Tanweer S, Wang G. A systematic review on machine learning approaches for cardiovascular disease prediction using medical big data. *Med Eng Phys*. 2022 Jul;105:103825.
135. Banerjee A, Chen S, Fatemifar G, Zeina M, Lumbers RT, Mielke J, et al. Machine learning for subtype definition and risk prediction in heart failure, acute coronary syndromes and atrial fibrillation: systematic review of validity and clinical utility. *BMC Med*. 2021 Dec 6;19(1):85.

136. Andaur Navarro CL, Damen JAA, Takada T, Nijman SWJ, Dhiman P, Ma J, et al. Risk of bias in studies on prediction models developed using supervised machine learning techniques: systematic review. *BMJ*. 2021 Oct 20;n2281.
137. Du Z, Wang S, Yang O, He J, Yang Y, Zheng J, et al. Machine-learning-based prediction of cardiovascular events for hyperlipidemia population with lipid variability and remnant cholesterol as biomarkers. *Health Inf Sci Syst*. 2024 Nov 11;12(1):51.
138. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Sep;93(9):1213–23.
139. Sonmez A, Bayram F, Barcin C, Ozsan M, Kaya A, Gedik V. Waist circumference cutoff points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults. *Int J Endocrinol*. 2013 Nov 27;2013:767202. doi: 10.1155/2013/767202
140. Dünya Sağlık Örgütü. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva; 2008 Dec.
141. Acar HV, Kaya A, Yucel F, Erdem M, Eruyar Gunal S, Ozgen F, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire: an Obstructive Sleep Apnoea Screening Tool in Turkish Population. *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation*. 2013 Oct 11;41(4):115–20.
142. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP Questionnaire. *Anesthesiology*. 2008 May 1;108(5):812–21.
143. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010 Sep 1;59(9):1265–9.
144. Adams SP, Alaeilkhchi N, Wright JM. Pitavastatin for lowering lipids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jun 19;2020(7).
145. Tian P, Liang L, Zhao X, Huang B, Feng J, Huang L, et al. Machine Learning for Mortality Prediction in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jun 2;12(12).
146. Zarkogianni K, Athanasiou M, Thanopoulou AC. Comparison of Machine Learning Approaches Toward Assessing the Risk of Developing Cardiovascular Disease as a Long-Term Diabetes Complication. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2018 Sep 1;22(5):1637–47.

147. Drożdż K, Nabrdalik K, Kwiendacz H, Hendel M, Olejarz A, Tomasik A, et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with metabolic-associated fatty liver disease: a machine learning approach. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1 ;21(1).
148. Kee OT, Harun H, Mustafa N, Abdul Murad NA, Chin SF, Jaafar R, et al. Cardiovascular complications in a diabetes prediction model using machine learning: a systematic review. *Cardiovasc Diabetol*, 2023 Dec 1;22(1).
149. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*, 2015 Jun 16 ;131(24):2104–13.
150. Kuller L, Borthani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O’leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*, 1994 Jun 15;139(12):1164–79.
151. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: Analyses from the WOSCOPS (West of Scotland coronary prevention study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation*. 2017;136(20):1878–91.
152. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar 3];11(1):80–6.
153. Luo RF, Wang JH, Hu LJ. Applications of machine learning in familial hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Sep 26;10.
154. Bachmann KN, Wang TJ. Biomarkers of cardiovascular disease: contributions to risk prediction in individuals with diabetes. *Diabetologia*. 2018 May 28;61(5):987–95.
155. Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *Eur J Prev Cardiol*, 2023 Jan 1 ; 30(1):8–16.
156. Jiao Luo JQTBN. Neutrophil counts and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44:4953–64.

157. Dhawan U, Bhattacharya P, Narayanan S. Hypercholesterolemia Impairs Clearance of Neutrophil Extracellular Traps and Promotes Inflammation and Atherosclerotic Plaque Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Oct;41:2598–615.
158. Ambrosy AP, Yang J, Sung SH, Allen AR, Fitzpatrick JK, Rana JS, et al. Triglyceride Levels and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events and Death in Adults Receiving Statin Therapy for Primary or Secondary Prevention: Insights From the KP REACH Study. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 2021 Oct 19;10(20):e020377.
159. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu . 11. Baskı. ISBN: 978-625-95378-0-1; 2024.
160. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2021 Jul 20 ;144(3):E56–67.
161. Kang SY, Kim JH, Kim Y. Relationship Between the Risk of Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Health in Middle-Aged Korean Men and Women: A Nationwide Study. *J Clin Med*, 2024 Nov 1;13(22).
162. Eyvazlou M, Hosseinpouri M, Mokarami H, Gharibi V, Jahangiri M, Cousins R, et al. Prediction of metabolic syndrome based on sleep and work-related risk factors using an artificial neural network. *BMC Endocr Disord.* 2020 Dec 1;20(1).
163. Ebrahimi MH, Jahanfar S, Shayestefar M. The Relationship between the Metabolic Syndrome and the Risk of Obstructive Sleep Apnea Evaluated by STOP-Bang Questionnaire in Professional Drivers in Shahroud, Iran, in 2020: A Case-Control Study. *J Obes Metab Syndr*, 2021 Mar;30(1):55–62.
164. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KAA, Smith SC, et al. International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA): A study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168 000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 2007 Oct;116(17):1942–51.
165. Auer J, Lamm G. Flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2 to improve long-term risk prediction in healthy individuals. Vol. 30, *European Journal of Preventive Cardiology*. Oxford University Press; 2023. p. 1702–4.
166. Hall PS, Nah G, Vittinghoff E, Parker DR, Manson JAE, Howard B V., et al. Relation of Pregnancy Loss to Risk of Cardiovascular Disease in Parous Postmenopausal Women (From the Women’s Health Initiative). *Am J Cardiol* , 2019 May 15; 123(10):1620–5.
167. Du Z, Wang S, Yang O, He J, Yang Y, Zheng J, et al. Machine-learning-based prediction of cardiovascular events for hyperlipidemia population with lipid

variability and remnant cholesterol as biomarkers. *Health Inf Sci Syst*. 2024 Nov 11;12(1):51.

168. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD, Beam AL, Van Calster B, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 2024 Apr 16;e078378.
169. Vollmer S, Mateen BA, Böhner G, Király FJ, Ghani R, Jonsson P, et al. Machine learning and artificial intelligence research for patient benefit: 20 critical questions on transparency, replicability, ethics, and effectiveness. *BMJ*. 2020 Mar 20;l6927.
170. Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*. 2010 Nov 15;18(12):598–603.
171. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-Analysis of Statin Effects in Women Versus Men. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb;59(6):572–82.