T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ İLE HbA1c ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevim DİNDAR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE

DÜZCE
2009

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE'ye,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Yusuf AKCAN, Doç.Dr.Zerrin BİCİK, Yrd. Doç. Dr. Özcan YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Yusuf AYDIN, Uz. Dr. Tarık ER'e,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Yard. Doç. Dr.Sinan ALBAYRAK, Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. İrfan ŞENCAN, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIRM'a

İstatistik çalışmalarımda yardımları için değerli hocam, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA'ya,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, biricik oğluma, aile büyüklerime ve kardeşlerime, tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Sevim DİNDAR

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç 6

2. Genel Bilgiler 8

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı 8
2.2. Epidemiyoloji 9
2.3. Etyopatogenez 9
2.4. Tanı 10
2.5. Diyabetes Mellitus Sınıflaması 11
2.6. Diyabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları 17
2.6.1. Diyabetik Nefropati 17
2.6.2. Diyabetik Retinopati 20
2.6.3. Diyabetik Nöropati 21
2.7. Diyabetes Mellitus'un Makrovasküler Komplikasyonları 21
2.8. Glikolize Hemoglobin 22
2.9. Trombositler 24
2.10. Ortalama Trombosit Hacmi 25

3. Gereç ve Yöntemler 32
4. Bulgular 34
5. Tartışma 47
6. Özet 52
7. Summary 53
8. Kaynaklar 54
9. Özgeçmiş 63

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ACE : Anjiotensin converting enzim
ADP : Adenozin di fosfat
AKŞ : Açlık kan şekeri
ATP : Adenozin tri fosfat
DM : Diyabetes Mellitus
EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetikasit
FV : Faktör V
fL : Femtolitre
FCPD : Fibrokalkülöz Pankreatik Diyabet
GBM : Glomerüler bazal membran
GFH : Glomerüler filtrasyon hızı
GH : Growth hormon
GIGT : Gestasyonel Bozulmuş Glukoz Toleransı
GP : Glikoprotein
HbA_{1c} : Glikozillenmiş Hemoglobin A_{1c}
HLA : Human leucoyt antigene
IDDM : İnsüline bağımlı Diyabetes Mellitus
IFG : Bozulmuş açlık glukozu
IFCC : Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği
IGT : Bozulmuş glukoz toleransı
LAMP : lysosomal-associated membrane proteins
MODY : Maturity Onset Diyabetes Young
MRDM : Malnütrisyona bağlı Diyabetes Mellitus
MVK : Makrovasküler komplikasyonlar
NIDD : İnsüline bağımlı olmayan Diyabetes Mellitus
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
OTH : Ortalama trombosit hacmi

PAF : Trombosit Aktive Edici Faktör

PDGF : Trombosit -derived growth factor

PECAM : Trombosit/endothelial cell adhesion molecule-1

PF : Plazminojen faktör

TGF : Transforming growth faktör

TKŞ : Tokluk kan şekeri

TXA2 : Tromboxan A2

TURDEP : Turkish Diyabetes Epidemiology Study

UKPDS : Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
(UK Prospective Diyabetes Study)

VKİ : Vücut kitle indeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1 Diyabetes mellitus tanı kriterleri

Tablo-2 Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (ADA 2003)

Tablo-3 Albumin ekskresyonunun tanımları

Tablo-4 OTH'ni değiştiren durumlar

Tablo-5 Çalışmaya alınmama kriterleri

Tablo-6 Diyabet ve kontrol grubuna ait demografik ve laboratuar özellikleri

Tablo-7 HbA1c gruplarına göre hastaların özellikleri

Tablo-8 HbA1c ile Diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki

Tablo-9 Diyabetik vasküler komplikasyonlar ile OTH arasındaki ilişki

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) böbrek, göz, periferik sinirler ve mikro-makrovasküler sistemlerde komplikasyonlara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Komplikasyonları ve tedavi süreci nedeni ile hem birey hem de toplum için büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıkta zamanla gelişebilecek komplikasyonları önlemek için iyi bir regülasyon temini şarttır. Glikolize hemoglobinlerin geçmiş aylardaki ortalama gliseminin faydalı bir göstergesi olduğunun saptanması ile bu değerler Diyabetin uzun dönemdeki glisemik kontrolünün rutin takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde Diyabetik hastaların glisemik kontrollerinin takibinde en yaygın kullanılan iki test kan glukoz ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümleridir. Günlük glisemi kontrolünde sıklıkla kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemi kontrolünün takibinde HbA1c ölçümü kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda DM'da vasküler komplikasyonların gelişiminde anormal insülin aktivasyonuna uygun artmış trombosit aktivasyonunun önemi vurgulanmıştır. Trombogenez ve atherogenez olaylarında esas olay trombosit aktivitesi ve agregasyon potansiyelinin artmasıdır (1).

Diyabetik hastalarda trombosit fonksiyon ve morfolojisinin değiştiği, trombosit aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir. Trombosit hiperaktivitesi prostosiklin üretiminde azalma ve/veya tromboksan sentezinde artışa eşlik eder. Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit fonksiyon ve aktivitesinin bir belirteçıdır. Büyük trombositler daha aktif ve agrebldır. Küçük trombositlerden daha fazla tromboxan A2 (TXA2) üretirler ve B tromboglobulın ve serotonini daha fazla sekrete ederler. Bu Diyabetin komplikasyonları ile trombosit fonksiyonu arasında bir ilişki olabileceğini akla getirir (2). DM'da hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar (3-6).

Diyabetik hastalarda OTH'nin normal populasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin Diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma

sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıkı metabolik kontrolün Diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur (7).

Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar mevcuttur (5). Bazı çalışmalarda makroanjiopatik Diyabetik hastaların OTH seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla OTH arasında istatiksel ilişki saptanmamıştır (6,8). Bazı çalışmalarda, DM'da olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerin trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok OTH 'deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir (8). Komplikasyonlu veya vasküler komplikasyonsuz DM'da OTH yüksek bulunmuş (7,9,10) ama glukoz yüksekliği ve HbA1c ile OTH arasında korelasyon olduğunu gösteren çaılşmaların yanında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda mevcutdur (11).

Bu çalışmanın amacı, glisemik kontrol ile trombosit fonksiyonu ve aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve ek olarak OTH nin diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilirliğini tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

DM insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. DM uzun dönemde çeşitli organların, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının hasarı, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğine neden olur (12).

DM'da görülen belirgin hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir. Ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar sendrom Diyabetli hastalarda yaşamı tehtid eden akut komplikasyonlardır. Uzun dönem komplikasyonlar ise görme kaybı ile sonlanabilen retinopati, renal yetmezliğe giden nefropati, ayak ülserlerine yol açabilen nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara yol açan otonom nöropatiyi içerir. Hipertansiyon ve lipid metabolizma bozuklukları da Diyabetli hastalarda sık görülür (13).

2.2. Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (14). DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Üstelik DM'a ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmaktadır. 2000 yılında yapılan bir analizde dünyada 141.9 milyon Tip 2 DM'lu hasta olduğu ifade edilmiştir ki, bu rakam erişkin dünya nüfusunun %3.8'ine karşılık gelmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2025 yılı için DM'lu hasta sayısı tahmini 334 milyondur (15).

Tüm DM vakalarının %85'ini oluşturan Tip 2 DM' un prevalansının batı dünyasında tüm erişkinlerin %10-15' ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. 2002'de

yapılan bir çalışmada ABD'nde tüm yaş gruplarında Diyabet prevalansı %6.3'tür (18.2 milyon kişi) ve her yıl 1.3 milyon yeni vaka saptanmaktadır (16).

Populasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle Diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır (15).

Türkiye'de Diyabet sıklığını taramak için yapılmış çalışma TURDEP'dir. Bu çalışma sonuçlarına göre ülkemizde Diyabet sıklığı %7,2'dir. Bunun %30'unu tarama sırasında yeni tanı alan Diyabet hastaları oluşturmuştur. Bu rakamlar ülkemizde de DM'in oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada obezite sıklığı %25'dir. Bu bilgiler DM'nin büyüyen bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (17).

2.3. Etyopatogenez

DM'un tüm Tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. DM'un bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk yapıda insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı Tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır.

Tip 2 Diyabet poligenik kalıtımlı, başlamasında sıklıkla obeziteye ilişkin veya obezite olmadan da varolan insülin rezistansı bulunan, beta hücresinin bu rezistansı kompanse etmek için rölatif fazla insülin salgıladığı ve hastalık ilerledikçe insülin salgılama fonksiyonunda zaten bozukluk olan beta hücresinin insülin salgılama kapasitesinin daha da azalıp, hipergliseminin arTip kısır bir döngü yarattığı durumdur (18).

Bugün Tip 2 Diyabette primer fizyopatolojinin insülin rezistansı ve bunun sonucunda gelişen beta hücresinin yorgunluğu mu, yoksa beta hücresinin insülin salgılama kapasitesini belli bir evreden sonra artırmasını engelleyen genetik kökenli bir bozukluk mu olduğu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Fakat çevre faktörlerinin değiştirilmesi, fizik aktivitenin artırılıp az da olsa kilo verilmesinin Tip 2 Diyabet gelişimini engellediği, en azından daha ileri yaşlara ertelediği gösterilmiştir.

2.4. Tanı

Diyabet tanısı, rastgele plazma glukoz tayini ile birlikte Diyabet semptom ve işaretleri, açlık plazma glukozu veya uygun koşullarda yapılmış oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konulabilir. Diyabet için tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir (19).

Tablo-1 Diyabetes mellitus için tanı kriterleri (13)

1. Diyabet semptomları ile birlikte rastgele plazma glukoz konsantrasyonu ≥200 mg/dl. Rastgele kelimesi, günün en son alınan yemeği göz önüne alınmadan günün herhangi bir zamanı olarak tanımlanmıştır. Diyabetin klasik semptomları olarak poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı anlaşılmalıdır.
Veya
2. Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl. Açlık en az 8 saat süren gıda alınımının olmadığı süreyi belirtmektedir.
Veya
3. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dl. Test Dünya Sağlık Örgütünün belirttiği gibi 3 günlük yeterli karbonhidrat alımından sonra açlık durumunda, su içinde çözdürülmüş 75 gr glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.

Akut dekompansasyon ile birlikte anlamlı hipergliseminin olmadığı durumlarda bu kriterler başka bir günde OGTT'nin tekrarı ile teyit edilmelidir.

Açlık plazma glukozu Diyabet taramasında seçilmesi gereken testtir. Çünkü basittir, doğrudur ve tekrarlanabilir. DM tanısı için bazal açlık kan şekeri değerinin en az iki ölçümde 126 mg/dl'den büyük olması gerekir. OGTT; yeterli yavaş karbonhidrat diyeti alımı (3 gün boyunca 150 g/gün), altta yatan hastalığın ve etkileşime girebilecek ilaçların kullanımının olmaması durumunda yararlıdır (19).

2.5. Sınıflama

DM'un epidemiyoloji, klinik araştırma ve tedavisi açısından çeşitli Tiplerinin ve evrelerinin belirlenmesi gereklidir. 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO- World Health Organization) ve NDDG grupları Diyabeti insüline bağımlı Diyabetes mellitus (IDDM-Tip 1 DM)ve insüline bağımlı olmayan Diyabetes mellitus (NIDD-Tip 2 DM) olarak iki major forma ayırmışlardır**.** 1985' de yapılan yenilemede sınıflamaya "Malnutrisyona bağlı Diyabet" terimi eklenmiştir. (20)

2003' de ADA' nin yayınladığı kılavuza göre Diyabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır:

1. Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre destrüksiyonuna bağlı).

2. Tip 2 DM (insülin rezistansıyla beraber progresif insülin sekresyon defektine bağlı).

3. Diğer nedenlere bağlı spesifik Diyabet Tipleri: Genetik β hücre fonksiyonu defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi), ilaç veya kimyasal maddelere bağlı (AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonundan sonra kullanılan ilaçlar gibi).

4.Gestasyonel DM (GDM) (gebelik sırasında tanısı konan)

Tablo 1 - : Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (ADA 2003)

I-Tip 1 diabetes (B hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikli ine yol açan)
- A- mmun aracılıklı
- B- diopatik

II-Tip 2 diabetes (A ır insülin direnciyle beraber relatif insülin eksikli i veya a ır insülin salgı bozuklu uyla beraber insülin direnci)

III-Di er spesifik tipler
- A- B hücre fonksiyonunda genetik defekt
  - 1-Kromozom 12, HNF-1 (MODY 3)
  - 2-Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
  - 3-Kromozom 20, HNF-4 (MODY 1)
  - 4-Kromozom 13, insülin promoter faktör-1 (IPF-1;MODY 4)
  - 5-Kromozom 17, HNF-1 (MODY 5)
  - 6-Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)
  - 7-Mitokondriyal DNA
  - 8-Di erleri
- B- nsülin etkisinde genetik defekt
  - 1-Tip A insülin rezistansı
  - 2-Leprechaunizm
  - 3-Rabson-Mendenhall sendromu
  - 4-Lipoatrofik diabet
  - 5-Di erleri
- C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
  - 1-Pankreatit
  - 2-Travma/pankreatektomi
  - 3-Neoplazm
  - 4-Kistik fibrosis
  - 5-Hemakromatozis
  - 6-Fibrokalküloz pankreas
  - 7-Di erleri
- D- Endokrinopati
  - 1-Akromegali
  - 2-Cushing sendromu
  - 3-Glukagonoma
  - 4-Feokromasitoma
  - 5-Hipertiroidizm
  - 6-Somatostatinoma
  - 7-Aldesteronoma
  - 8-Di erleri
- E- laç yada kimyasallara ba lı
  - 1-Vacor
  - 2-Pentamidin
  - 3-Nikotinik asit
  - 4-Glukokortikoidler
  - 5-Tiroid hormonu
  - 6-Diazoksit
  - 7-B-adrenerjik agonistler
  - 8-Tiazidler
  - 9-Dilantin
  - 10- -interferon
  - 11-Di erleri
- F- Enfeksiyonlar
  - 1-Konjenital rubella
  - 2-Sitomegalovirus
  - 3-Di erleri
- G- mmun aracılıklı diabetin nadir formları
  - 1-"Stiff-man" sendromu
  - 2-Anti-insülin reseptör antikorları
  - 3-Di erleri
- H- Diabetle bazen birlikteli i olan genetik sendromlar
  - 1-Down sendromu
  - 2-Klinefelter sendromu
  - 3-Turner sendromu
  - 4-Wolfram sendromu
  - 5-Friedreich ataksisi
  - 6-Huntington koresi
  - 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
  - 8-Miyotonik distrofi
  - 9- Porfiria
  - 10-Prader-Willi sendromu
  - 11-Di erleri

IV-Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

2.5.1. Tip 1 DM (Mutlak insülin yetersizliğine yol açan β hücre destrüksiyonu)

a) İmmun aracılıklı Diyabet: İnsüline bağımlı Diyabetes mellitus (IDDM), Tip I DM veya juvenil başlangıçlı Diyabet olarak da ifade edilen bu Diyabet formu, tüm Diyabetlilerin %5-10' unu oluşturur. Pankreas beta hücrelerinin selüler kaynaklı otoimmün yıkımı sonucunda gelişir (21). Beta hücrelerinin immun yıkımının belirteçları islet cell (adacık hücre)antikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekorboksilaz otoantikorları, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 Beta otoantikorlarıdır (22). Bu otoantikorların bir veya birkaçı, açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında vakaların %85-90'ında mevcuttur. Hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı olarak kuvvetli HLA ilişkisi vardır. Bu HLA-DR/DQ alelleri hastalığa predispozan veya koruyucu olabilir (23).

Diyabetin bu formunda β hücre destrüksiyonunun hızı oldukça değişkendir, özellikle yenidoğan ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde ise yavaştır (9). Bazı hastalar (özellikle çocuklar ve adolesanlar) hastalığın ilk prezentasyonu olarak ketoasidozla başvurabilirler. Diğer bireyler hafif açlık hiperglisemisinden, infeksiyon ve diğer streslerin varlığında hızla ciddi hiperglisemi ve/veya ketoasidoza kadar değişen bir klinik spektrum içinde yerleşirler (24).

b) İdiyopatik Tip Diyabet: Tip 1 Diyabet tanısı konan olguların bir kısmında hiçbir etyoloji tanımlanamaz ve otoimmün belirteçler negatiftir. Bu olguların bir kısmında mutlak insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim görülür. Tip 1 Diyabetli hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye uymaktadır ve bu olguların çoğu Afrika veya Asya kökenli insanlardır. Bu hastalar genellikle mutlak insülin eksikliğinin ve ketoasidoz tablosunun nöbetler şeklinde ortaya çıktığı bir hastalık halindedir. Bu hastalardaki insülin tedavisine gereksinim de bu nöbetlere bağlı olarak ortaya çıkıp kaybolabilmekte, gelip geçici olabilmektedir (25).

LADA (Latent Autoimmune Diyabetes Adult:**Latent Otoimmün Diyabetli Erişkin):**LADA yeni sınıflandırmada Tip 1 otoimmün Diyabetes mellitus içine girmektedir, fakat onun yavaş ilerleyen bir formudur.

2.5.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM, değişken oranlarda insülin direnci ve ilerleyici beta hücre disfonksiyonu ile rölatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir. Hastaların üçte bir ila dörtte birinde hipergliseminin kontrolü için eninde sonunda insülin tedavisi gerekmektedir.

Diyabetteki hiperglisemi patogenezinde 3 önemli faktör rol oynar. Bunlar; beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci (karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması) ve karaciğerdeki glukoz üretiminin artışıdır. Her ne kadar anormal karbonhidrat metabolizması esas bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması da açık bir şekilde bozulur. Tip 2 DM %90'dan fazla vakayı kapsar. Çoğunlukla belirti ve bulgu vermeksizin uzun yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli dönem içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokularda harabiyete neden olmaktadır (19, 26).

Tip 2 DM, genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşmaktadır. Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Ayrıca her biri genetik kontrol altında olan insülin sekresyonu ve sensitivitesi bozuklukları da görülmektedir.

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili Diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diyabetes Young) ve mitokondriyal Diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup diğer aile bireylerinde de Diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir (26). Mitokondriyal Diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırlık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (27,28).

İnsülinin etkisindeki genetik defektlerden kaynaklanan Diyabette, insülin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akantozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler izlenmektedir (20). Obezite ile insülin direnci arasında doğrudan ilişki vardır ve Tip 2 DM gelişen hastaların %80'i Diyabet öncesi dönemde obezdir. Obezite, Diyabetin açığa çıkmasına ya da var olan Diyabetin daha da kötüleşmesine

neden olur (27). Adipositler; insülin sekresyonu, insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar (29)

Son yıllarda Tip 2 DM patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve buna neden olan dokuların (karaciğer, kas, yağ) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik faktörler Tip 2 DM oluşumunda büyük bir oranda etkilidir. Ancak mekanizması karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır (13).

2.5.3 Sekonder Diyabet

Değişik hastalıklarla Diyabetin birleştiği bir durumdur. Bunlara örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, bazı ilaç ve kimyasal maddeler (diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar (kistik fibrosiz, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir (30).

2.5.4 Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

GDM ilk defa gebelik sırasında tanı konan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır. Tanım, tedavi olarak insülin veya sadece diet kullanılsa da veya gebelikten sonra durum devam etse bile geçerlidir. Gebelikten önce veya gebelikle eş zamanlı başlayan tanısı konmamış glukoz intoleransı bulunma olasılığı dışlanamaz. GDM, Amerika'da tüm gebeliklerin %4'ünü etkiler ve her yıl 135.000 vaka görülür. Gebelikte prevalansı çalışılan populasyona göre %1-14 arasında değişir. GDM Diyabetle komplike olan tüm gebeliklerin yaklaşık %90'ında görülür (25).

2.6. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.6.1. Diyabetik Nefropati

İlk defa 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan Diyabetik nefropati Diyabetin en ciddi koplikasyonlarından biridir. Tip 1 Diyabetes mellitusda %30-35, Tip 2 Diyabetes mellitusda ise %15-20 oranında nefropati gelişir (31). Hastaların %35'i son dönem böbrek hastalığı geliştirerek dializ ve renal transplantasyon gerektirirler. Tip 1 DM'u olanlarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları %10 iken, olmayanlarda bu olasılık %70'dir. Makroproteinürisi olan Diyabetik hastaların %50'si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı %2'dir (32).

Risk faktörleri:

1)Irk : Pima kızılderilileri, Amerikada yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler ve Karayibliler'de diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha fazladır.

2)Cinsiyet: Tip 1 DM'de erkeklerde 1.7 kat fazla, Tip 2 DM'de erkeklerde 5 kat fazla

3)Diyabetin başlama yaşı: 11-20 yaş arasında ortaya çıkan Tip 1DM'lu hastalarda risk daha fazladır (⇑GH, IGF ⇑glomerül hipertrofisi). Ayrıca testesteron ve prorenin düzeyleri ile glomerül hipertrofisi ilişkili bulunmuş.

4)Genetik yatkınlık: Anne ve babası Tip 1 DM'lu veya ikiz kardeşinde Diyabetik nefropati saptanan hastalarda risk artmıştır.

5)Diyabetin süresi: Nefropati ilk 5 yılda nadirdir. 14-16 yıllık Diyabet süresinde nefropati gelişme riski pik yapar (26).

Hastalarda retinopati, nöropati, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, sessiz iskemik kalp hastalığı varlığıda nefropati için risk faktörleridir.

Diyabetik Nefropatinin fizyopatolojisi:

Hiperglisemik ortamın böbrekteki etkilerini açıklamak için çeşitli biyokimyasal mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunları şu şekilde açıklamak mümkündür:

-Glukoz toksisitesi

-Nonenzimatik protein glikolizasyon ürünleri
-Anormal polyol yumağı
-Glukozun yaptığı;
*Vasküler düz kasta artmış CPK (kreatin fosfokinaz)
*Büyüme faktörleri (TGF-beta 1, vasküler endotelyal büyüme faktörleri gibi)
*Artmış hücre dışı matriks yapımı

Metabolik kontrol değişmeden glomerüler hipertansiyonun ortadan kaldırılması (düşük proteinli diyet ve ACE inhibisyonu ile), kontrolsüz Diyabetik hayvanlarda sadece albüminüri gelişimini önlemez, glomerüler histolojik değişikliklerin oluşmasını da geciktirebilir (41).

Nefropatinin genetik patogenezinde en sık araştırılan gen ACE geni olmuştur. Bazı gruplar bu gen polimorfizmi ile nefropati oluşumu arasında ilişki göstermişlerdir (33).

Nefropatinin evreleri: (Mogensen Sınıflaması)

Böbreklerde Diyabete bağlı erken fizyolojik değişiklikler olarak artmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH), büyümüş böbrekler ve geniş glomerüluslarla birlikte olan hiperfiltrasyon bulguları vardır. Bu bozukluklar titiz bir diyabet kontrolü ile düzeltilebilir. Diyabetik nefropatinin normal böbrek fonksiyonundan son evre böbrek yetersizliğine kadar giden evreleri vardır (40).Diyabetik nefropatinin klinik seyri Tip 1 DM'da, Tip 2 DM' a göre daha iyi bir şekilde tanımlanmıştır.

Tip 1 Diyabetik Nefropati

1.Evre 1 (Hiperfonksiyon evresi): Tip 1 DM'da tanı anında bulunur. GFH da ve üriner albümin atılımında %20-40 oranında artış vardır. İnsülin tedavisi ile GFH ve üriner albümin atılımı düşer.
2.Evre 2 (Klinik latent evre): GFH yüksek,üriner albümin atılımı ve kan basıncı normal sınırlardadır. Konvansiyonel insülin tedavisi ile bu dönem 5-15 yıl sürer. Böbrekde önemli patolojik değişiklikler bulunur. Golerüler bazal membran (GBM) kalınlaşmaşı, mezengium hacminde artma izlenir. Bu dönemde hiperfiltrasyon kan şekeri ile doğrudan ilişkilidir.
3.Evre 3 (Mikroalbüminüri evresi): DM'un başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar. GFH yüksek veya normal olabilir. Üriner albümin miktarı 20-200 Mikrogram/dk (30-300 mg/24 saat) dır. Kan basıncı normal sınırlardadır. GBM'da kalınlaşma, mezengium hacminde artış izlenir. GFH da düşme hızı yaklaşık olarak 1.1 ml/dk/yıl bulunur.

4.Evre 4 (Klinik nefropati evresi): Proteinüri >500 mg/gün (> 300 mg/gün albüminüri) düzeyindedir. GFH'de 10-12 ml/dk /yıl şeklinde geri dönüşümsüz bir düşüş gözlenir. Hastaların çoğunda HT vardır. Kan basıncı yükseldikçe, GFH düşüşü hızlanır. Glisemik kontrolün nefropati progresyonuna etkisi sınırlıdır.

5.Evre 5 (Son dönem böbrek yetmezliği) :Klinik proteinüri geliştikten sonra ortalama 7 yıl sonra renal replasman tedavisi gerktiren böbrek fonsiyon bozukluğu gelişmektedir.

Tip 2 Diyabetik Nefropati

1. Evre 1: Serum kreatinin normaldir. GFH artsa da, Tip 1 deki kadar değildir. Kan basıncı yüksek bulunabilir.

2. Evre 2 (Sessiz evre): Hiperglisemi kontrol edilirse, GFH düşüşü yavaşlayabilir. Kan basıncı yüksek bulunabilir.

3.Evre 3a : Diyabet tanısının geç koyulduğu durumlarda, tanı anında mikroalbüminüri bulunabilir. Kan basıncı ve glisemik kontroldeki başarıya göre, birkaç yıl sonra mikroalbüminüri gelişebilir.

Evre 3b : Hipertansiyon oldukça yaygındır. GFH normal yada düşük olabilir.

4. Evre 4 (Klinik Diyabetik Nefropati): Diyabet süresinin 10-15 yıl sonrasında proteinüri Tipiktir. Metabolik kontrol ve kan basıncı ile ilişkili olarak GFH düşer. Hiperglisemi ve hipertansiyon agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinopati daima olmasa da sıklıkla bu tabloya eşlik eder.

5. Evre 5 : Son dönem böbrek yetmezliği ya da preterminal evredir (14).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde; normoalbüminürik risk altındaki hastalar, mikroalbüminürik diyabetik hastalar ve aşikar diyabetik nefropatili hastalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Üriner albümin atılımının derecelendirilmesi Tablo-3'de gösterilmiştir. Normoalbüminürik risk altındaki hastalarda glisemik kontrolün temini ve varsa hipertansiyonun agresif şekilde tedavisi gereklidir. Normoalbüminüriye karşın ACE-İ 'nin kullanılmasının diyabetik nefropati progresyonunu geciktirdiği gösterilmiştir.

Tablo 3. Albumin ekskresyonunun tanımları

Sınıflandırma	Spot idrar (mg/kreatinin)	24 saatlik idrar (mg/24 saat)	Belirli bir zaman (mg/dakika)
Normal	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri	30-299	30-299	30-199
Klinik abuminüri	>300	>300	>300

Diyabetik nefropatili hastalar, normalde bir çok diğer komplikasyona sahiptir ve nefropati evresi ilerledikçe problemler artar. Hepsinde sıklıkla proliferatif olan retinopati mevcuttur. Çok büyük bir kısmında koroner arter hastalığı vardır ve bundan kaynaklanan ölüm riski proteinürisi olmayan hastalara göre bir çok kez daha yüksektir (42). Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir ki mikroalbüminüri varlığı Diyabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı gelişme riski ile çok yakından ilgilidir.

2.6.2. Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni Diyabetik retinopatidir. Hastalığın ilk iki dekatında, Tip 1 Diyabetiklerin hemen hepsinde, Tip 2 Diyabetiklerin de % 60'dan fazlasında retinopati vardır. Kötü kan şekeri kontrolü, Diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir

1. Non proliferatif (background) retinopati: Mikroanevrizmalar, nokta ve mum alevi kanamaları, retinal ven dilatasyonu, sert (yağ ve protein içeren sıvı sızması) ve yumuşak (mikroenfarkt) eksüdalar görülür. Tip 2 Diyabet hastalarında görme bozukluğunun en sık nedenidir.

2. Proliferatif retinopati: Neovaskülarizasyon ve fibroz doku oluşumu, vitreus içine kanama ve retina dekolmanı olana kadar görme normaldir. Tip 1 Diyabet hastalarında 7-10 yılda gelişir. Tedavi lazer fotokoagülasyondur.

DR tanısında floresan anjiografi en hassas yöntemdir. Medikal tedavi kan glukozunun kontrolü ile kısıtlıdır. Hipertansiyon varsa agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinal fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir.

2.6.3. Diyabetik Nöropati

En sık görülen kronik komplikasyondur. En önemli faktör sorbitoldür. Diyabetik nöropati sinir sisteminin her bölgesini etkiler. En az tutulan bölge beyindir. Nöropati nadiren ölüme yol açar, ancak morbiditenin en önemli nedenidir. Nöropati farklı klinik sendromlar şeklinde görülebilir veya birden fazla nöropati Tipi aynı hastada görülebilir.

1. Simetrik periferik nöropati: En sık görülen nöropati türüdür. Metabolik bozukluğa bağlı Schwann hücre hasarı sebebiyle görülür. En sık bulgu alt ekstremite tendon reflekslerinin kaybıdır.

2. Kraniyal sinir tutulumu: En sık 3. kraniyal sinir sonra 4, 5 ve 6. kraniyal sinirler tutulur. 3. kraniyal sinir tutulumunda pupil refleksi korunur ve böylece kraniyal anevrizmadan ayrılır.

3. Mononöritis, mononöritis mulTipleks, amyotropi (uyluk kas siniri tutulumu) olabilir.

4. Radiküler nöropati: Sensöryal bir nöropatidir. Karın ağrısı olabilir.

5. Otonom nöropati: Postüral hipotansiyon, istirahat taşikardisi, gastroparezi, gece diyaresi, kabızlık, impotans, atonik mesane olabilir. Simetrik polinöropatinin metabolik, asimetrik mononöropatilerin mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (34).

2.7 Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak olarak gelişirler. NonDiyabetiklerde de gözlenen kardiovasküler değişikliklerden farklılık göstermezler. Fakat bu kardiyovasküler değişiklikler Diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 Diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar (MVK) ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60 koroner kalp hastalığındandır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 DM'da hiperinsülinemi,

muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Hipertansiyon prevelansı Tip 2 Diyabetiklerde en az 2 kat daha fazladır. Çünkü bu hastalarda obezite ve insülin rezistansı sıklıkla Diyabete eşlik eder. Bu hastalarda hipertansiyon iyi bir şekilde tedavi edildiği takdirde MVK'a ait morbitide ve mortalitenin önemli derecede azaldığı UK Prospective Diyabetes Study (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması) UKPDS'de gösterilmiştir (35,36).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları başlığı altında 3 ana patoloji incelenmektedir.

1) Diyabetik kalp hastalığı 2) Periferik arter hastalığı 3) Serebrovasküler hastalık

Diyabetik kalp hastalığı; koroner kalp hastalığı, Diyabetik kardiyomiyopati ve Diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati şeklinde olabilir.

Periferik arter hastalığı; Diyabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları 5 kat daha fazladır. Diz altındaki ufak ve orta çaplı damar lezyonları, mikrovasküler hastalık ve nöropati ile birlikte gangren oluşumu kolaylaştırır.

Serebrovasküler hastalık; beyin kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar, bu damarlarda trombüs oluşumu, Diyabetiklerde hiperkoagülabilite yaratan faktörlerin de yardımıyla daha sık görülür. DM'da trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır. Kanama Tipi inmeler, Diyabetik hastalarda %8 oranındadır (37).

2.8 Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

HbA1c günümüzde, Diyabetik hastalarda, glisemik kontrolun göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda Diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbAo), ~ %2.5 HbA2 ve ~%0.5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA1'ın β-zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [- (1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır (38). HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in ~ %80'ni oluşturur. HbA1 ise, normal yetişkin hemoglobinin (HbA1) karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamından oluşur.

2.8.1 Glikolize Hemoglobinin Klinik Önemi

HbA1c glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde kondansasyonuyla irreversibl ve yavaş olarak oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içersine hızlandırılmış difüzyonla girer. Buna göre eritrosit içersindeki HbA_1c yüzdesi plazma glukozunun "kümülatif" ortalamasını yansıtır. Glikozillenmiş Hb parametresinin DM'un tanısında, Diyabetik hastaların kontrolünde ve DM komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bulguları kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin saptanması ile Diyabet tanısının konulamayacağını fakat Diyabetiklerin metabolik durumlarının sağlıklı olarak kontrol edilebileceğini göstermektedir.

Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda glikozillenmiş Hb değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığı, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığı, lökosit adhezyonunun azaldığını, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca glikozillenmiş Hb düzeyi yüksek olan Diyabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (39).

Glikolize Hb eritrosit içerisindeki Hb ve glikoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hb konsantrasyonununda eritrositlerin gelişim evresi ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Normoglisemik kişilerde Hb glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA_1c seviyelerinin kullanılabileceği belirtilmektedir. HbA_1c konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri bu yüzden HbA1c yanlız Diyabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tesbit etmek amacıyla kullanılabilir (39)

2.9 Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynayan, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4μm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10^9/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır (40).

Trombositler koagülasyon sisteminin önemli elemanlarıdır. Hücre membranlarında adezyon sağlayan önemli fosfolipid reseptörleri vardır. 4 farklı granül içerirler: α-granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlar. Trombositlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolaşıma verirler. α-granüller, trombositllerde en çok bulunan granüllerdir. Elektron mikroskopik olarak 3 farklı zona ayrılmıştır. B-tromboglobülin ve Plazminojen faktör 4 (PF-4), yoğun nükleotid bölgesinde bulunur. Von Willebrand faktör (VWF), periferal zonun tübüler yapılarında yer alır. Trombospondin ve fibrinojen, granüler matrikste yer alır (38). α-granüllerinde yer alan diğer proteinler albumin, immünglobülin G, fibronektin, trombosit -derived growth factor (PDGF), glikoprotein IIb/IIIa, β-amiloid protein prekürsörü, Faktör V (FV), multimerin, FV/Va bağlayıcı protein, Transforming growth faktör beta1 (TGF-β1) ve plazminojen aktivatörüdür. α-granüllerinin membranında yer alan proteinler ise P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa, granül membran protein-33, trombosit/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), glikoprotein Ib,V ve IX ve osteonektindir. Yoğun granüllerin başlıca içeriği adenin nükleotidleri (ATP-Adenozin trifosfat- ve ADP-Adenozin difosfat-), guanin nükleotidleri (GTP-guanin trifosfat ve GDP-Guanin difosfat), PPi (Fosfotidil inozitol), kalsiyum ve magnezyumdur. Yoğun granüllerin membranları ise P-selektin ve granülofizin içerir. Lizozomlar asit hidrolazları içeren tek granüldür. Lizozomlarda β-heksozaminidaz ve β-gliserofosfataz da dahil çok sayıda enzim vardır. Lizozomal membran glikoprotein (LIMPCD63) ve lysosomal-associated membrane proteins-1 ve -2 (LAMP-1 ve-2) trombosit aktivasyonu sonucu trombosit membranında eksprese edilir. Lizozomların içeriğinin diğer granüllere göre daha yavaş

ve daha az salınması ve trombin ve kollajen gibi daha güçlü agonistlere gereksinim göstermesi, lizozomların hemostazdan çok trombus lizisinde rol oynadığını düşündürür. Mikroperoksizomlarda hidrojen peroksitin yıkımında rol alan katalaz bulunur (41).

Endotel hasarıyla, kan subendotelle karşılaşır. Trombositler VWF ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Aktive olan trombositler şekil değiştirir, küre şekline gelen trombositlerde trombosit hacmi artar. Ekzositozla granüler içeriklerini sekrete ederler (1,42,43). ADP agregasyonu, VWF ve fibronektin adezyonu artırır. Seratonin, Tromboksan A2 (TXA2), Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF), PDGF vazokonstrüktör etkilidir. Sekrete olan bu enzimler trombositlerin daha aktif hale gelmesini sağlayarak trombositlerin fibrinojenle birbirlerine bağlanmasına neden olurlar (agregasyon). Trombosit aktivitesinin son basamağı, trombosit plaklarının oluştuğu agregasyondur (44). Aynı zamanda koagülasyon sisteminin devreye girmesiyle oluşan trombin, trombositler için güçlü bir aktivatördür.

2.10 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler (45). OTH, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir (2). Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13fL (femtolitre) olarak ölçülmektedir (46). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (3). Artmış OTH, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (48). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile genel popülasyonda OTH, artmış kardiovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (49). Trombosit hacmi ateroskleroz ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, Diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obesite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (49,11,50).

Artmış OTH, daha büyük trombosit hacmini gösterir (11). Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir ve küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (2,51). Büyük trombositler daha fazla alfa granüller ve daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerir. Büyük trombositlerin daha aktif olması, küçük trombositlere göre daha fazla miktarda tromboksan A2 üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (2). Trombosit hacmi artmış agregasyon, artmış TxA2 sentezi, artmış serotonin, trombosit faktör-4 ve β-tromboglobülin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi trombosit aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir (52,53).

Diyabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan artmış agregasyon, artmış membran reseptör ekspresyonu ve artmış vazoaktif molekül üretimi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Kardiovasküler hastalıklarda OTH'nin artmasının nedeni tartışmalıdır. Trombosit aktivasyonuna arter duvarında hasar, dolaşımda bulunan trombosit aktivasyon uyarıcıları ve genetik yatkınlığın neden olduğu düşünülmektedir (54).

2.10.1 OTH'nin ölçümü

Trombosit şekli ve ultrastriktürü, antikoagülan olarak kullanılan EDTA ile, ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (55). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. OTH impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile OTH 2 saat içinde %10 azalır (55,56). Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla OTH değişmez. 37°C ısıda 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında %20 OTH artar (55).

Mansour Sıavash ve arkadaşları OTH'ni EDTA ve sodyum sitrat kullanarak ölçüp karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (57). Bath ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda OTH ölçümünün EDTA kullanılarak yapıldığını ve bunun da trombositlerde şişmeye neden olduğunu göz önünde bulundurarak OTH'ni sodyum sitrat kullanarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada hipertansif hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (58).

2.10.2 Diyabetes Mellitus ve OTH

Tip 2 DM doku insülin rezistansı ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda sekonder vasküler komplikasyonlar sık gözlenir. HT ve dislipidemi gibi klasik risk faktörlerine ek olarak Diyabetik hastalarda görülen aterosklerozisin hızlanmasında endotelyal disfonksiyon, bozulmuş fibrinolizis ve tromboza eğilimin artması, artmış trombosit aktivasyonu-agregasyonu gibi birkaç faktör rol oynar (59). Trombosit aktivitesi ve agregasyon potensıyalı trombogenez ve atherogenezde esas olaydır ve bu OTH ile kolayca tahmin edilebilir (3,4,6). Trombosit volümü trombosit fonsiyon ve aktivasyonunun bir belirteçıdır ve klinik hematoloji analızerleri ile OTH olarak ölçülür (4)

Diyabetes mellitusda OTH'nin normal populasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin Diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan trombosit faktör 4, β tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Thompson ve arkadaşları OTH ile trombosit agregasyonu, ATP ve β tromboglobulin içeriği arasında pozitif korrelasyonu, ve uyarı sonrası OTH arttıkça ATP ve β tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermiştir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır (60).

OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir (4,61). Trombosit hiperaktivitesi TXA2 sentezinin artması ve/veya prostasiklin üretiminin azalması ile ilişkilidir. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik hastalarda hücre içi serbest kalsiyumun ve trombosit içi depolardan Ca salınımının arttığı ve biyokimyasal olarak TXA2 formasyonunda artışa yol açan araşidonat yolağının aktivasyonuna yol açtığı rapor edilmiştir.

Büyük trombositler çok daha aktif ve agregabledırlar. Onların yoğun granülleri küçük trombositlere oranla daha çok seratonin ve β troglobulin sekrete ederler ve daha fazla TxA2 üretirler (4). Ayrıca daha fazla P selektin ve GP IIb/IIIa benzerı adezyon molekulleri içerirler (62). Diyabetik hastalarda dolaşımdaki trombositler arasında granül salınım epizodları çok daha fazladır. Artmış granül salınımı trombosit survisinde

rol oynayabilir (çünkü dolaşımda sekestrasyonu hızlandırır), artmış trombosit turnovırı Diyabetik bireylerde trombopoezisin durumunu yansıtabilir.

Trombositlerdeki bu değişikliklerin mikrovasküler hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu ve Diyabetin erken döneminde meydana geldiği kabul edilir. Tip 2 Diyabetik hastalardan özellikle mikrovasküler hastalığı olanlardan elde edilen trombositlerde ADP ye cevap olarak agregasyonun sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu görülmüştür (28). Bundan başka Diyabetik kişilerin trombositlerinde extraselüler matriksde spontan agregasyonun ve adezyonun arttığı görülmüştür. Ancak bazı otörler adezyonun gerçekten arttığını rapor ederken diğer bazı otörler adezyonun değişmediğini rapor etmişlerdir (63).

Trombosit disfonksiyonu Diyabetin erken evrelerinde vasküler patolojı meydana gelmeden başlar. Bir çalışmada streptozosin ile indüklenen Diyabetik farelerde endotelyal hasardan önce trombosit aktivasyonunun ve TXA2-B2 üretiminin arttığı rapor edilmiştir (64).

Bazı çalışmalarda makroanjiopatik Diyabetik hastaların OTH seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer bazı çalışmalarda vasküler komplikasyonlarla OTH arasında istatiksel ilişki saptanmamıştır (6). Vasküler komplikasyonlu veya komplikasyonsuz Diyabetes mellitusda OTH yüksek bulunmuştur (6,9)

Sharpe ve Trinick Tip 1 ve Tip 2 DM arasında OTH'nde değişiklik olmadığını göstermiştir. Bu OTH'ndeki değişikşiklerin Diyabetein kendi durumuna ve Diyabet boyunca olan bazı mekanizmalara bağlı gelişebileceğini akla getirir. DM da artmış trombosit hacminin mekanizması artmış kan glukozu ve bazı artmış glukoz metabolitlerine bağlı gelişen osmatik şişmedir (65). Diğer olası bir mekanizma Diyabetiklerde trombositlerin yaşam süresinin daha kısa olmasıdır (66). Trombosit hacmi megakaryositden üretim zamanı ile belirlenir (65). Hayvan çalışmasında, megakaryosıtden buyuk trombosit uretımında insülinin sebep olduğu gösterilmiş (67).

Sıkı metabolik kontrolün Diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Demirtunç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada glisemik kontroldeki düzelme ile OTH'nde azalma olduğu gösterilirken, Betteridge D J. ve Tschoepe D. tarafından yapılan çalışmalarda da HbA1c ile OTH arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (68).

Tablo-4 OTH'ni değiştiren durumlar

OTH Artıran Durumlar
* Akut koroner sendromlar
* Akut iskemik olaylar
* Kadınlar (PE, HRT)
* Aterosklerotik hastalıklara (Ateroskleroz, Renal arter stenozu)
* Diyabet
* Hipertansiyon
* Obezite
* Hiperkolesterolemi
* İnfeksiyonlar (DIC)
* İnflamatuar barsak hastalıkları
* Hematolojik hastalıklar (İdiyopatik Trombositik Purpura, Aplastik Anemi)
OTH Azaltan Durumlar
* Romatizmal kalp hastalığı
* Kronik böbrek yetmezliği
* Nefrotik sendrom
* Akut poststreptokoksik glomerulonefrit

2.10.3 Akut koroner sendromda OTH

Koroner arter trombozu oluşumunda trombositler önemli rol oynarlar. Yüksek OTH, daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir ve myokard infartüsü için bir risk faktörü olabilir (69). Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve OTH'nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır (48). Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, OTH artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, OTH'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir (70,71). OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir

göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH'nin artışı reinfarkt riskini artırır (53,68,72).

2.10.4 Sigara ve OTH

Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir (45). Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH, sigara içmeyen ve aterosklerozu olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (73).

2.10.5 Gebelik ve OTH

OTH, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında OTH sabittir (45,47,72,74).

2.10.6 Hipertansiyon ve OTH

Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler (75,76). Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, HT ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır (74).

2.10.7 Hiperlipidemi ve OTH

Tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip 2a hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür (77).

2.10.8 Serebrovasküler olay ve OTH

İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır (45,47,74). OTH 'de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur (53).

2.10.9 Egzersiz ve OTH

Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer (45).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma; Ağustos 2008-Kasım 2008 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Dahiliye Polikliniğine başvuran 60 Diyabetik ve 50 nonDiyabetik hasta grubunda yapıldı. Diyabetik hastalardan oluşan vaka grubu HbA1c düzeylerine göre HbA1c≤7 (n:30) ve HbA1c>7 (n:30) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunu nonDiyabetik hastalar oluşturdu (n:50). Hasta seçiminde uygulanan kriterler Tablo-5'de gösterilmiştir

Tablo-5 Çalışmaya alınmama kriterleri

- Trombotik veya hematolojik hastalığı olması
- Trombosit fonksiyonunu bozan herhangi bir ilaç kullanması
- Bilinen renal veya hepatik yetmezliğinin olması
- Kronik infeksiyon gibi kronik bir hastalığının olması
- Alkol kullanması
- Kalp yetmezliği öyküsü olması
- HT dışında bilinen aterosklerotik bir hastalığının (geçirilmiş MI, SVO., renal arter stenozu…)olması
- Erkeklerde Hg<12,5g/dl, kadınlarda Hg<11,5 g/dl olması

Çalışma tarihleri arasında Dahiliye Polikliniğine başvuran ve alınma kriterlerine uygun hastalar değerlendirilmeye alındı. Bu hastalar arasında yukarıda belirtilen çalışmaya alınmama kriterlerinin hiçbirisini bulundurmayan toplam 60 vaka (20 E, 40 K), 50 kontrol (15 E, 35 K) mevcuttu.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Kan basıncı, boy, kilo ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda ve sağ koldan yapıldı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri [Glukoz, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid,], AKŞ, $HbA1_c$, hemogram, 12 saat açlık sonrası kan alınarak incelendi.

Hemogram için alınan 3ml kan, K 3 EDTA tüpüne alınarak 2 saat içinde Sysmex-xt-2000i cihazında Mikrobiyoloji-CBC Laboratuarı'nda ölçüldü.

Serum glikoz düzeyi glukoz oksidaz, kreatinin Jaffe yöntemi ile, total kolesterol, trigliserit, HDL enzimatik kolorimetrik yöntemle, LDL friedewald formülü ile hesaplandı. HbA1c immunoturbidimetrik inhibisyon yöntemi ile çalışıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre aşırı kilo için > 25-29.9 kg/m², obezite için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

DM tanısı ADA kriterlerine göre konuldu ve Diyabetik hastalar DM'un metabolik regülasyonu, nefropati, retinopati ve nöropati açısından değerlendirildi.

Antihipertansif ilaç kullanan veya kan basıncı (KB)> 140/90 mmHg olan hastalar hipertansif olarak tanımlandı (78).

Retinopati açısından DM'lu hastalara fundoskopik muayene yapıldı ve en az iki mikroanevrizma ve/veya retinal hemoraji ve /veya retinal hasar bulguları retinopati olarak tanımlandı (79).

Mikroalbuminüriyi saptamak için spot idrarda albumin/kreatinin oranı (mg/g) ve spot idrar stripleri ile çalışıldı. 30-300 mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak değerlendirildi. 30 mg/g'ın üzerindeki rastgele bir albumin/kreatinin oranı, mikroalbuminüriyi saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir (80).

Nöropati için değerlendirilen Diyabetik hastlarda nöropatinin Diyabet dışı nedenleri (alkol, nutrisyonel, üremik vb.) dışlandı. Nöropati tanısı hastanın klinik bulguları ve şikayetleri değerlendirilerek koyuldu.

3.1 İstatistiksel incelemeler

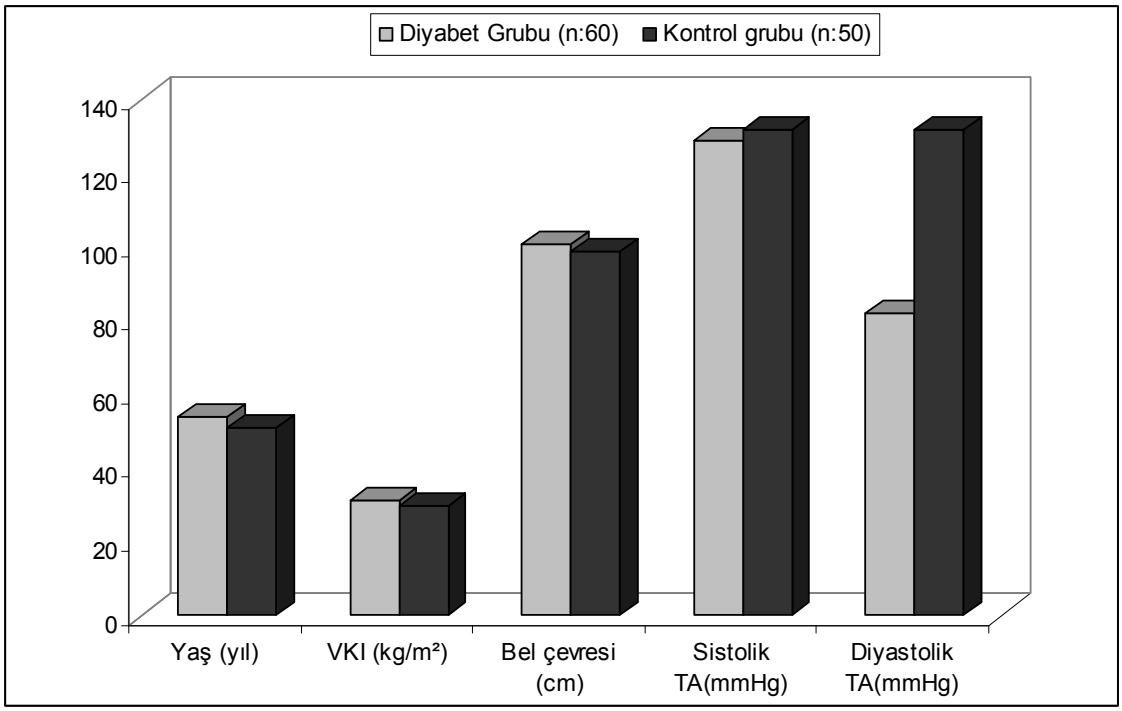
Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama ± standart sapma olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR:

Çalışmaya Tip 2 DM tanısı olan toplam 60 (20 E, 40 K, Diyabetik grubu) Diyabetik hasta ve DM tanısı bulunmayan 50 (15 E, 35 K, kontrol grubu) nonDiyabetik hasta alındı. Diyabet grubu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 6; $p = 0.83$). Diyabet grubunun yaş ortalaması 53.67 ± 7.21 yıl ve kontrol grubu yaş ortalaması 51.28 ± 8.86 yıldı. Grupların yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 6; $p = 0.12$). İki grup arasında bel çevresi bakımından anlamlı fark yoktu (ikisi için de $p > 0.05$). VKI Diyabet grubunda ortalama 30.62 ± 5.95 kg/m² iken kontrol grubunda ortalama 29.50 ± 4.34 kg/m² idi ve anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Yine iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları, Diyabet süresi açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 6; Şekil 1).

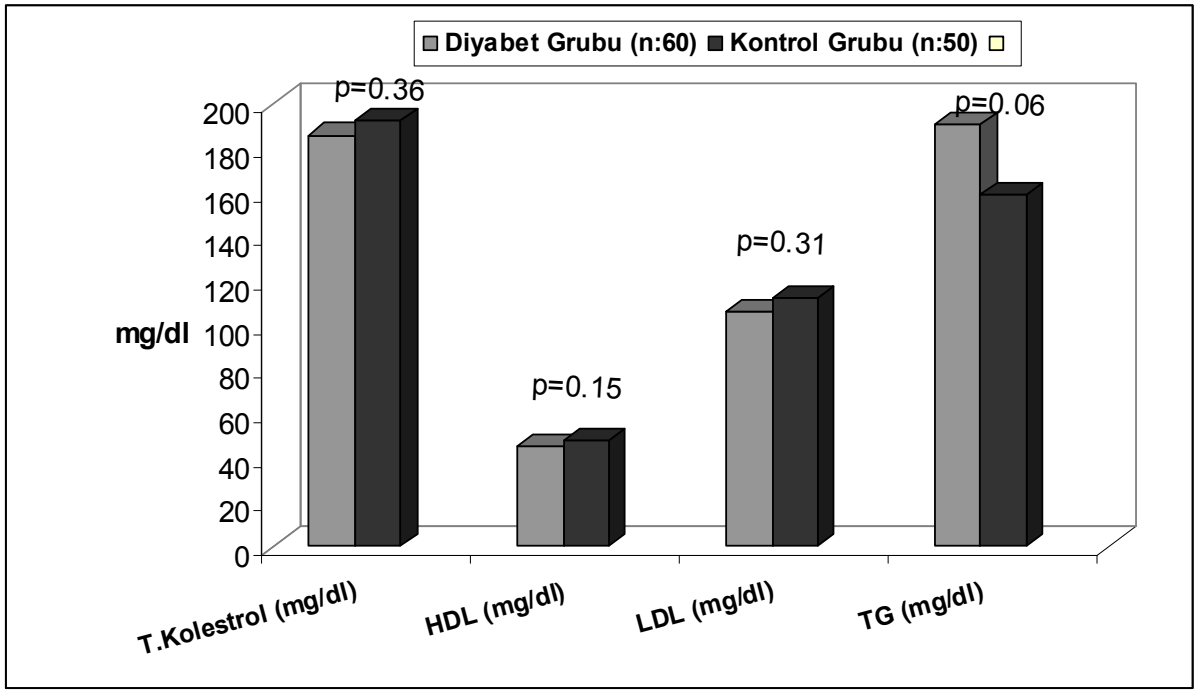
Tablo-6 Diyabet ve kontrol grubuna ait demografik ve laboratuar özellikleri

	Diyabet Grubu (n=60) (Ortalama± SS)	**Kontrol Grubu (n=50) (Ortalama± SS)**	**P**
Yaş (yıl)	53.67 ± 7.21	51.28 ± 8.86	0.12
VKI (kg/m²)	30.62 ± 5.95	29.50 ± 4.34	0.28
Bel çevresi (cm)	100.98±10.95	99.16±12.27	0.41
Sistolik TA (mmHg)	128.67 ± 22.60	131.78± 16.40	0.41
DiyastolikTA (mmHg)	81.67 ± 8.31	80.90 ± 11.18	0.68
T.Kolesterol mg/dL	186.38±33.79	192.80±39.71	0.36
HDL mg/dL	45.30±10.83	48.18±10.09	0.15
LDL mg/dL	105.55±36.06	112.29±33.47	0.31
Trigliserit mg/dL	190.60±100.20	158.74±72.43	0.06
Kreatinin mg/dL	0.77±0.56	0.80±0.19	0.30
OTH fL	10.91±1.11	10.23±1.02	0.001*
Trombosit 10^3/uL	247850±62699	254020±60570	0.60
Cinsiyet (E/K)	**(n) (%)**	**(n) (%)**	0.83
Erkek	20 33.3	15 70	
Kadın	40 66.7	35 30	



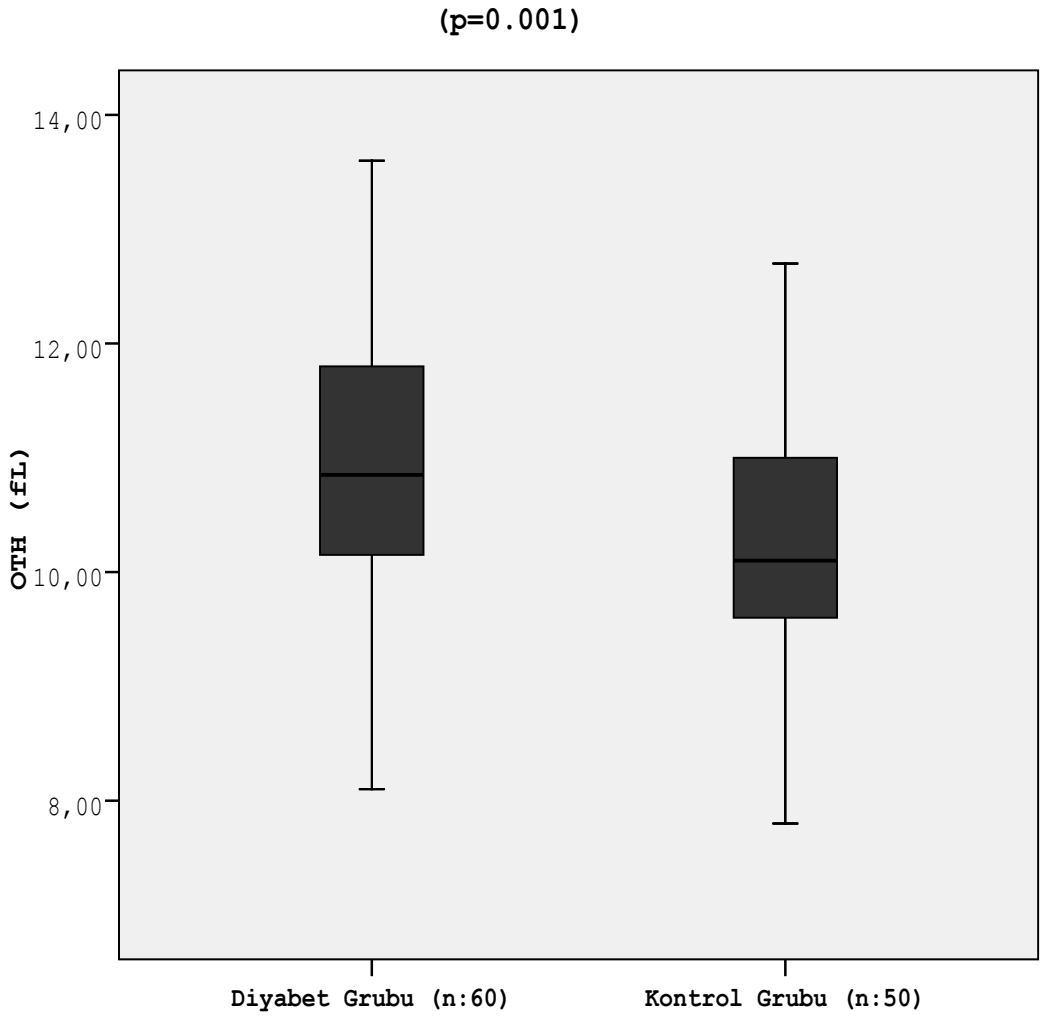
Şekil-1 Diyabetik grup ve kontrol grubunun yaş, sistolik ve diyastolik arteriyel basınç (Sistolik TA, Diyastolik TA), vücut kütle indeksi (VKİ) ölçümlerine göre dağılımları

Diğer bazı laboratuar sonuçları incelendiğinde toplam kolesterol, HDL, LDL, trigliserit değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 6, Şekil2).



Şekil-2 Diyabetik grup ve kontrol grubunun serum lipid değerleri dağılımı

Olguların OTH sonuçları incelendiğinde Diyabetik grubunun OTH'i (10.91 ± 1.11 fL), kontrol grubuna göre (10.23 ± 1.02 fL) anlamlı derecede yüksekti (Tablo-6, Şekil 3, p=0.001).



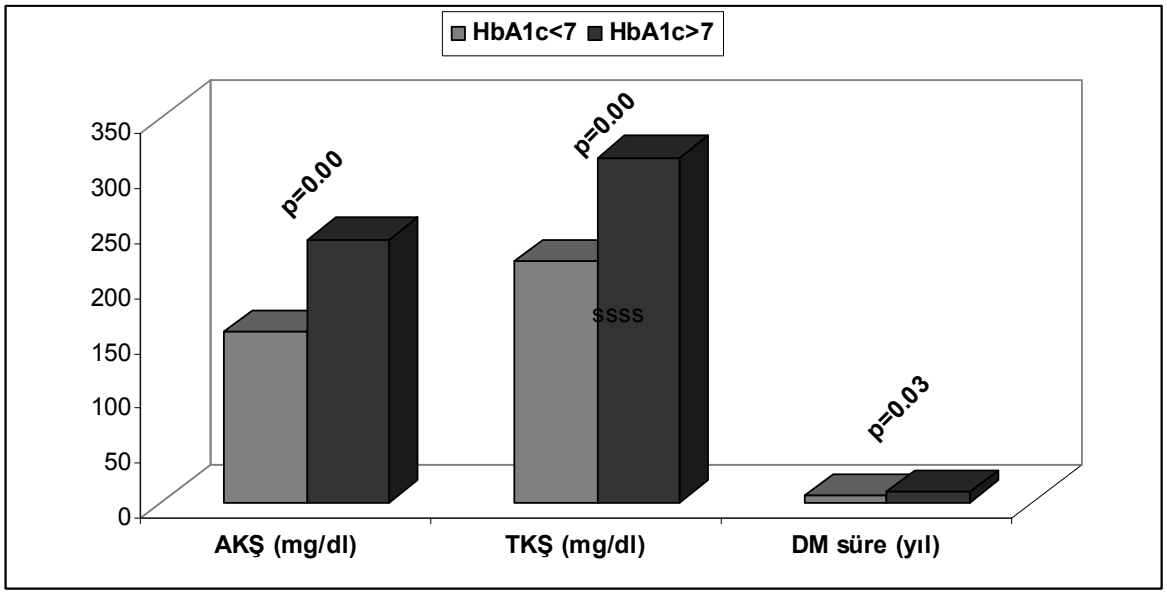
Şekil-3 Diyabetik ve nonDiyabetik hastalarda OTH grafiği

Diyabetik hastalar, Diyabet regülasyonu açısından HbA1c düzeylerine göre 2 gruba bölündü (HbA1c≤7, HbA1c>7). Grup özellikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, bel çevresi, lipid profili,SKB, DKB, Plt sayısı ve DM süresi açısından istatiksel anlamlılık yoktu. (her biri için p>0.05) (tablo 7; şekil 4)

Tablo-7 HbA1c gruplarına göre hastaların özellikleri

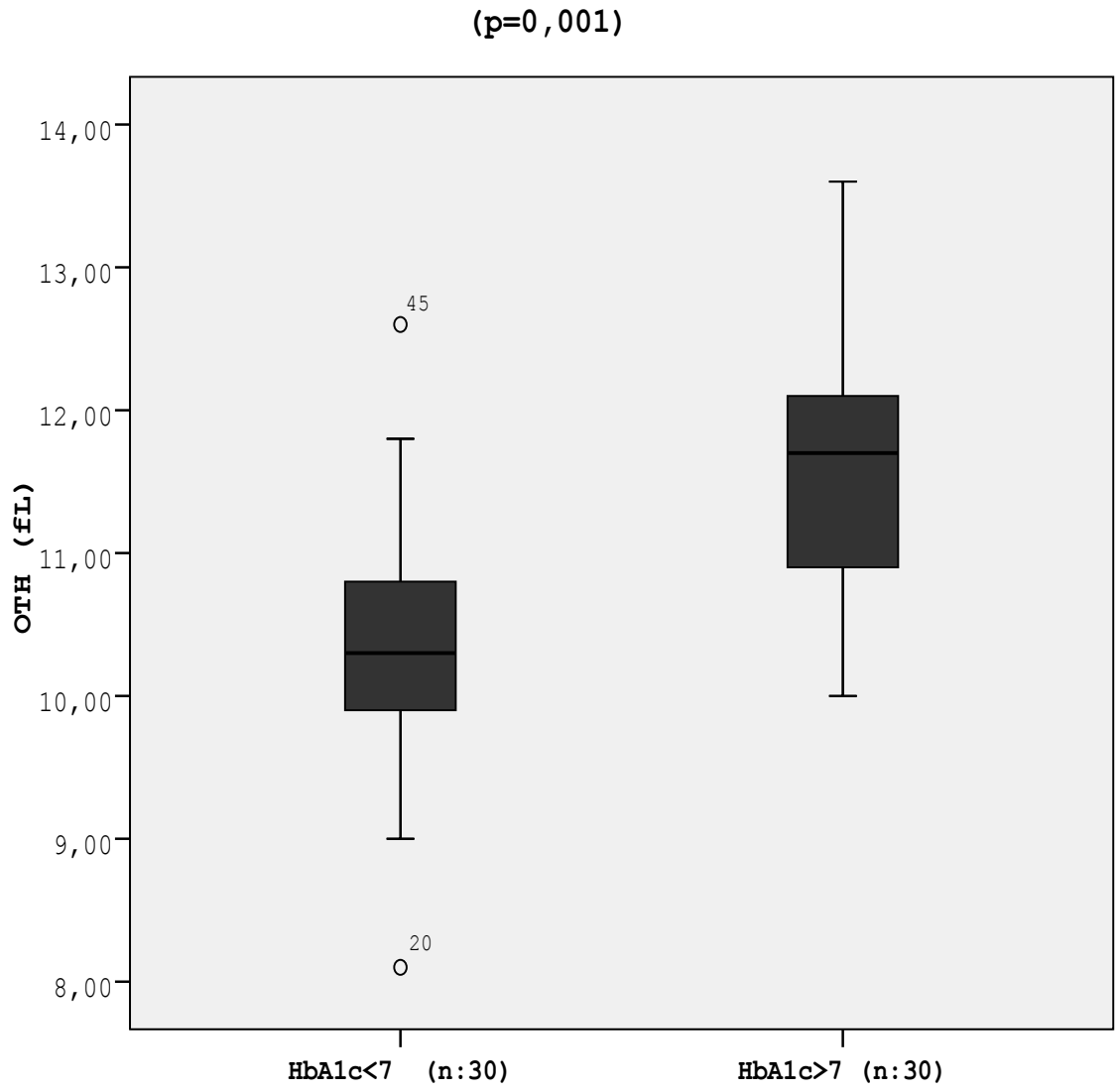
	HbA1c≤7 (n=30) (Ortalama ± SS)	**HbA1c>7 (n=30) (Ortalama ± SS)**	**P**
Yaş (yıl)	54.07±7.44	53.27±7.08	0.67
VKI (kg/m²)	32.03 ± 6.33	29.20 ± 5.27	0.65
Bel çevresi (cm)	100.37±9.87	101.60±12.07	0.66
Sistolik TA (mmHg)	130.50 ± 16.207	126.83± 27.74	0.53
DiyastolikTA (mmHg)	82.00 ± 7.38	81.33 ± 9.27	0.75
T.Kolesterol (mg/dL)	178.83±32.08	193.93±34.29	0.08
HDL (mg/dL)	43.37±11.75	47.23±9.64	0.16
LDL (mg/dL)	96.92±35.70	114.18±34.89	0.06
Trigliserit (mg/dL)	180.60±83.94	200.60±114.78	0.44
OTH (fL)	10.29±0.87	11.53±0.96	0.00*
Trombosit (/mm3)	268433.33±63863.90	227266.67±55161.164	0.01*
AKŞ (mg/dL)	154.70±52.37	239.30±76.06	0.00*
TKŞ (mg/dL)	218.90±68.15	314.40±85.44	0.00*
DM süre (yıl)	6.23±4.51	9.03±5.41	0.03*
	(n) (%)	**(n) (%)**	
Cinsiyet (E/K)			
Erkek	6 20	14 46.7	0.08
Kadın	24 80	16 53.3	

HbA1c≤7 olan grubun AKŞ ve TKŞ ortalaması sırası ile 147.21±36.23; 207.64±44.89 g/dl, HbA1c>7 olan grubun AKŞ ve TKŞ ortalaması 207.64±44.89; 314.00±93.08 g/dl olup aralarında istatiksel anlamlılık vardı. İki grup arasında Diyabet süreleri açısından anlamalı fark vardı ($p<0.05$) (tablo 2; şekil



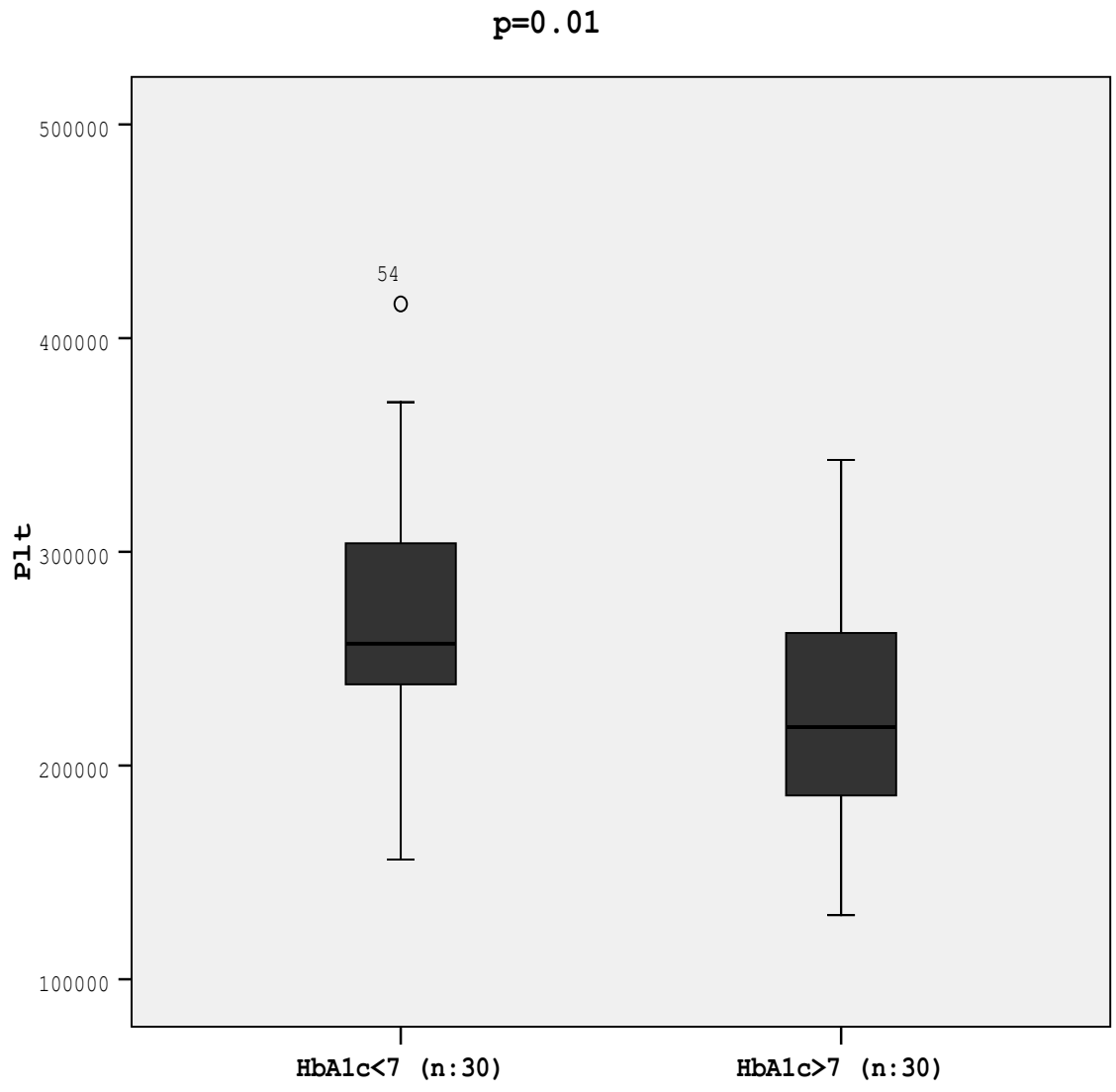
Şekil-4 HbA1c düzeylerine göre AKŞ, TKŞ ve DM süre değerleri

OTH değeri HbA1c≤7 olan grupta ortalama 10.53±0.82 fL olup HbA1c>7 olan grupta 11.24±1.23 fL olarak ölçüldü. OTH HbA1c>7 olan grupda istatiksel anlamlı olarak yüksek bulndu (tablo-2, şekil,p:0.01).



Şekil-5: HbA1c ile OTH arasındaki ilişki grafiği

Trombosit değeri HbA1c≤7 olan grupda ortalama 268433.33±63863.90/L olup HbA1c>7 olan grupta 227266.67±55161.164/L olarak ölçüldü. Ortalama trombosit sayıları için için iki grup arasında istatiksel anlamlı fark bulundu (tablo-7, şekil 6 ;p:0.01)

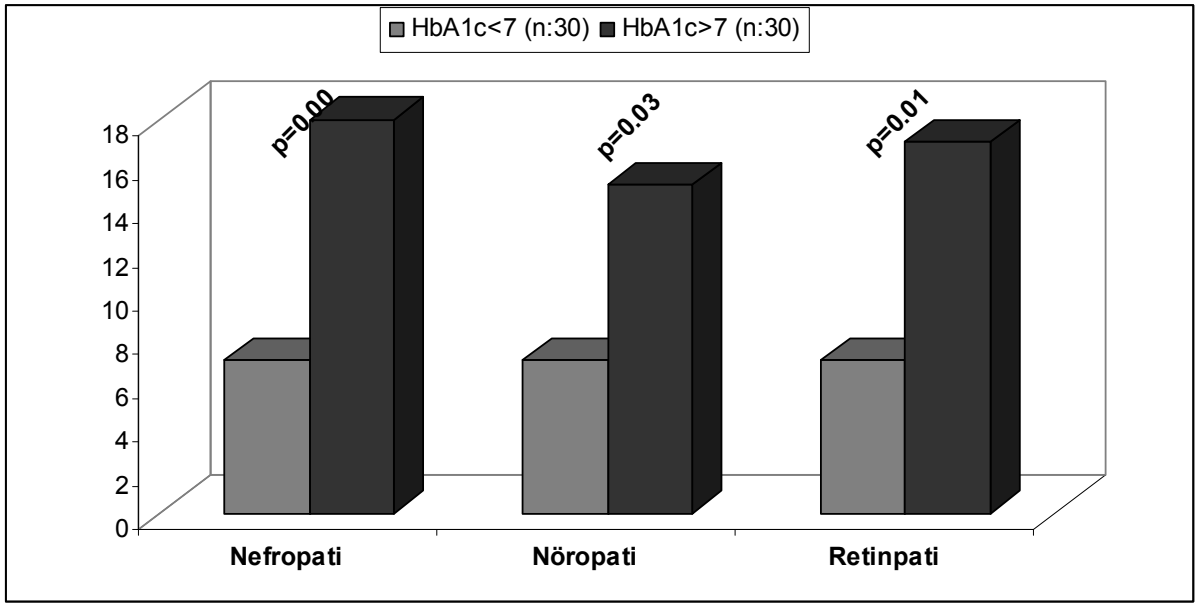


Şekil-6: HbA1c ile Trombosit sayısındaki ilişki grafiği

Diyabetik hastalar mikrovasküler komplikasyonları açısından HbA1c gruplarına göre değerlendirildi. HbA1c>7 olan Diyabetik grupta nefropati, nöropati, ve retinopati oranları istatiksel anlamlı olarak yüksekti.Gruplar arasında nefropati, nöropati ve retinopati açısından istatiksel anlamlılık vardı ($p<0.05$) (Tablo-4,Şekil-?)

Tablo-8:HbA1c ile Diyabetik komplikasynlar arasındaki ilişki

	HbA1c≤7 (n=30) (%)		**HbA1c>7 (n=30) (Ortalama ± SS)**		**P**
Nefropati					
Var	(7)	(%23.3)	(18)	(%60)	0.001*
Yok	(23)	(%76.7)	(12)	(%40)	
Nöropati					
Var	(7)	(%23.3)	(15)	(%50)	0.03*
Yok	(23)	(%76.7)	(15)	(%50)	
Retinopati					
Var	(7)	(%23.3)	(17)	(%56.7)	0.01*
Yok	(7)	(%76.7)	(13)	(%43.3)	



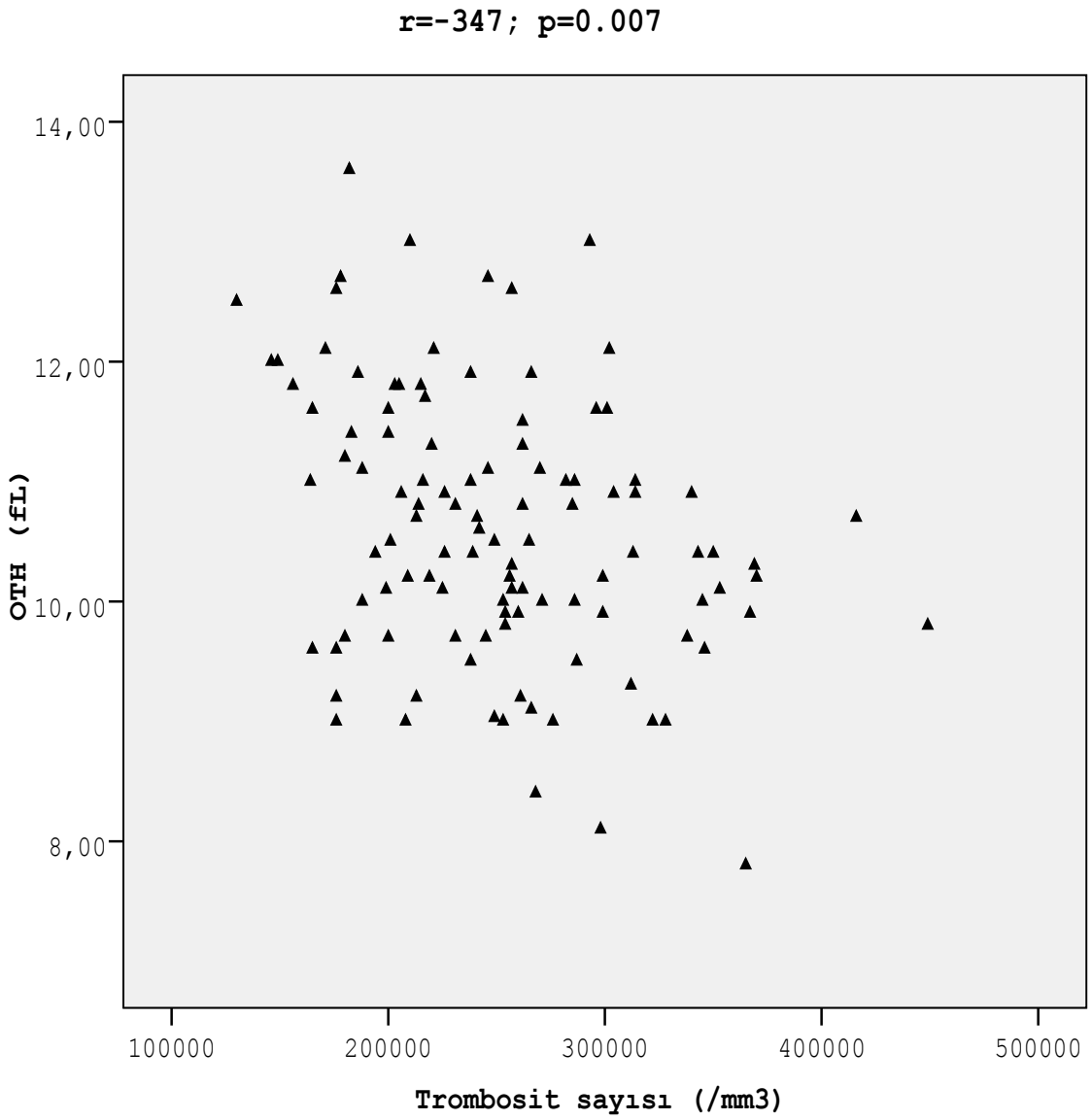
Şekil-7 HbA1c ile Mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki grafiği

Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile OTH arasında ilişkiye bakıldı. Nöropati ve nefropati ile OTH arasında istatiksel olarak anlamlılık bulunmazken (sırası ile p:0.09 ve p:0.34), retinopatili hastalarda OTH anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0.04) (Tablo-9)

Tablo-9: Diyabetik komplikasyonlar ile OTH arasıdaki ilişki

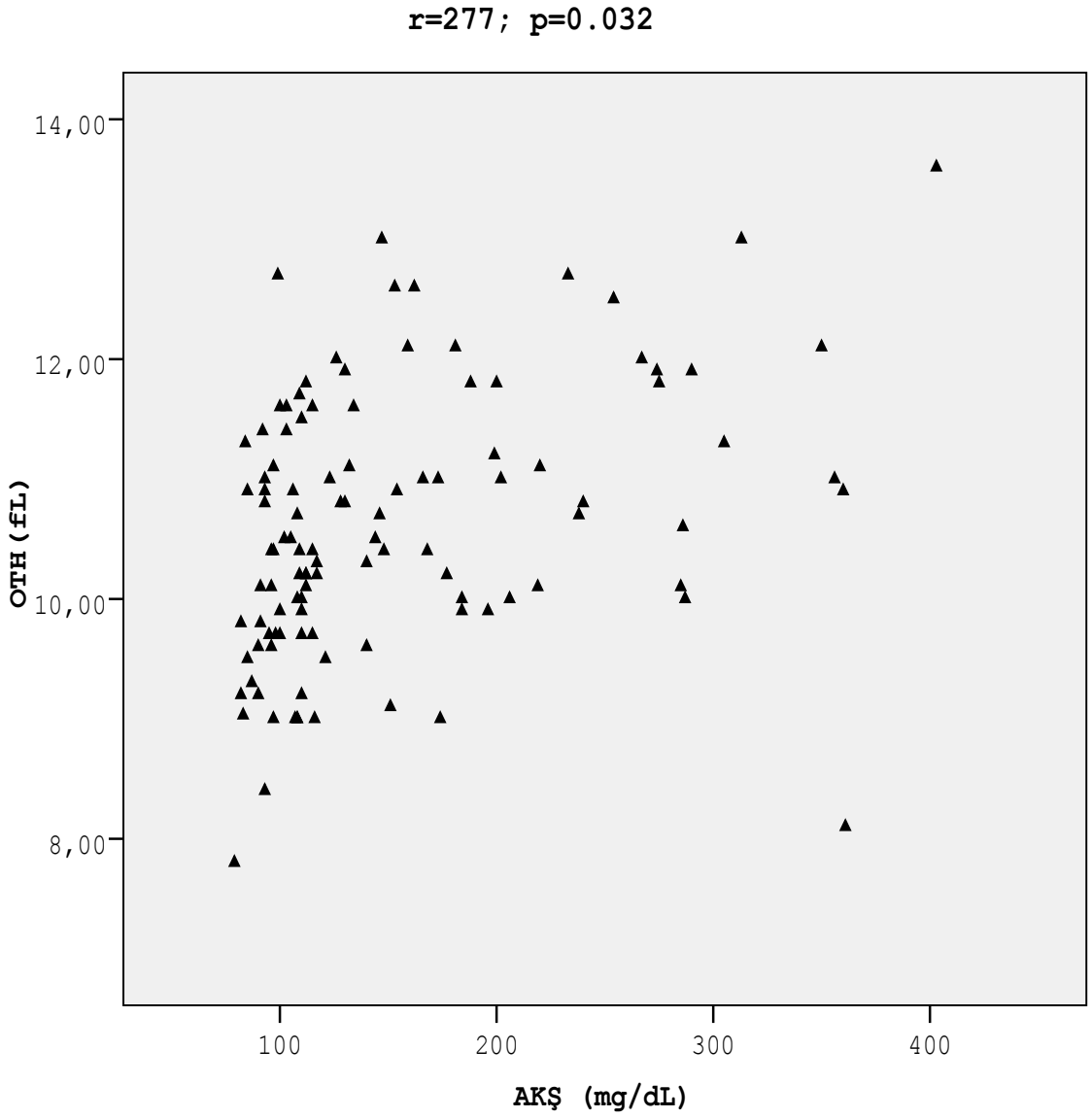
	(n)	**OTH (fL) (ortalama±SD**	**p**
Nöropati			
Var	(22)	11.23±0.95	0.09
Yok	(38)	10.73±1.16	
Nefropati			
Var	(25)	11.07±1.13	0.34
Yok	(35)	10.80±1.09	
Retinopati			
Var	(24)	11.26±1.08	0.04*
Yok	(36)	10.68±1.o8	

Hastaların özellikleri ile OTH arasındaki korelasyona bakıldığında OTH ile trombosit sayısı, AKŞ ve HbA1c arasında korelasyon olduğu görüldü. OTH ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon bulundu (r:-347,p:0.007) (şekil:8)



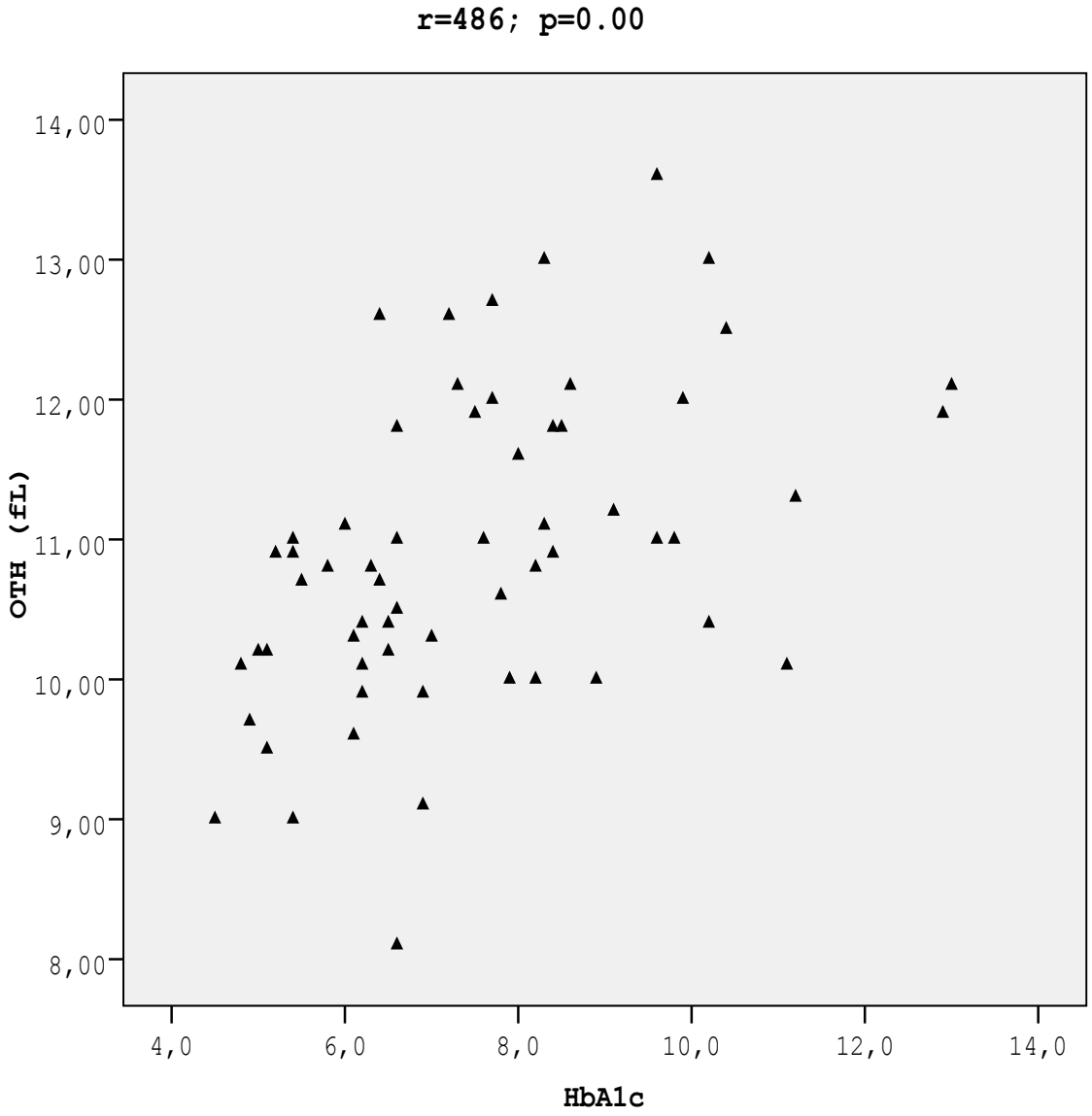
Şekil-8 : OTH ile Trombosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

OTH ile AKŞ arasında pozitif korelasyon bulundu (r:277 ; p:0.032) (Şekil;9)



Şekil-9 : OTH ile AKŞ arasındaki korelasyon grafiği

OTH ile HbA1c arasında pozitif korelasyon bulundu (r:486; p:0.001) (Şekil;10)



Şekil-10 : OTH ile HbA1c arasındaki korelasyon grafiği

4.TARTIŞMA

Tip 2 DM tanısı olan 60 hasta ve nonDiyabetik 50 hasta arasında yapılan bu çalışmada OTH'nin Diyabetik hastalarda nonDiyabetiklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Diyabetik hastalar Diyabet regülasyonu açısından HbA1c düzeylerine göre 2 gruba bölünerek (HbA1c≤7 ve HbA1c>7) incelendiğinde OTH ile Diyabet regülasyonu arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p<0.001$) saptanmıştır. Diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile OTH arasındaki ilişkiye bakıldığında, mikrovasküler komplikasyonlar ile OTH'nin arttığı ancak bu artışın sadece retinopatili hastalarda istatiksel anlamlı olduğu görülmüştür ($p:0.04$).

Tip 2 DM doku insülin rezistansı ve/veya bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalığın vasküler komplikasyonlarının gelişiminde anormal insülin aktivasyonuna bağlı trombosit aktivitesinde artış olduğu düşünülür (1). Diyabetik bireylerde trombosit hiperaktivitesinde hipergliseminin rolu açık değildir. Diyabetiklerde koagulasyon kaskadının tümü disfonksiyoneldir. Fibrinojen ve PAI-1'in artması pıhtının çözünmesindeki bozuklukta ve trombozisde en olası nedenlerdir. Tip 2 Diyabetik bireylerde trombositler normal bireylere göre vaskuler endotelyuma daha çok ve daha istekli olarak yapışırlar ve agrege olurlar**.** İnsulın trombosit hiperaktivitesinin doğal antagonistidir. Bu nedenle endotelden PGI2 ve NO üretimini ve PGI2'ye trombosit duyarlılığını arttırır. Diyabetiklerde insülin etkisindeki bozukluklar mikro ve makrovaskuler olaylara neden olan trombosit aktivite bozukluğuna ortam yaratır (1).

OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabiliyor olması büyük avantajdır. OTH'ndeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda tanısal açıdan önemlidir. Yapılan çalışmalar sonucu, büyük trombositlerin küçük trombositlerden daha çok reaktif ve agreabl olduğu gösterilmiştir. Aktif trombositler dens granüller içerirler ve küçük trombositlere göre daha fazla TXA2, β-tromboglobulin sekrete ederler (4,81,82,83). Büyük trombositlerin P selektin ve GP IIb/IIIa benzerı adezyon molekulleri çok daha fazladır (62).

Literatürde Diyabetik hastalarda OTH'nin arttığı, bunun artmış kan glukozu ve bazı glukoz metaboiıtlerine bağlı gelişen osmatik şişmeye bağlı olabileceği

gösterilmiştir (65). Bazı çalışmalarda Diyabetiklerde trombositlerin yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilip bunun da OTH'nde artış için bir mekanizma olabileceği vurgulanmıştır. Jones ve arkadaşları 12 Diyabetik ve 6 nonDiyabetik hastanın trombosit ömrünü ölçmüş ve Diyabetik hastalarda daha kısa olduğunu ancak HbA1c'de düzelme sağlanması ile trombosit ömrünün uzadığını göstermiştir (66). Diyabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (84,85). Tschope ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Diyabetik hastalarda trombositlerin büyük ve glikoprotein membran reseptörlerinin (CD62, CD63, thrombospondin) fazla olduğunu buna bağlı olarak trombosit aktivasyonunun arttığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak Diyabetik hastalarda OTH'nin nonDiyabetik hastalara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik.

DM kronik hiperglisemi ile karekterize, göz, böbrek., periferik sinirler ve mikro- makrovasküler yapıları etkileyen, komplikasyonlara yol açan kompleks bir hastalıktır. Randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerinde kötü glisemik kontrolde Diyabetin vasküler komplikasyonlarının arttığı ve Tip 1 -Tip 2 DM'da glisemik kontrolün düzelmesi ile mikro ve makrovasküler komplikasyonların insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışmalar ile tutarlı olarak biz de kötü glisemik kontrollü (HbA1c>7) hastalarda Diyabetik nefropati, nöropati ve retinopati görülme sıklığının iyi glisemik kontrollü (HbA1c≤7) hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdik.

Diyabetik hastalarda mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişim riski artmıştır ve bunda trombositlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda Diyabetik hastalarda trombosit morfolojisi ve fonksiyonunda değişiklikler olduğu rapor edilmiştir. DM'da görülen trombosit hiperaktivitesi bu hastalık ile ilişkili vaskülopatilerde etkili ve ciddi bir faktör olabilir. Literatürde DM'da artmış trombosit agregasyonu olduğu ve bunun vasküler komplikasyonlarda rol oynayabileceği belirtilmiştir (87,88).

Papanas ve arkadaşları 265 Tip 2 Diyabetik ve 151 nonDiyabetik hasta ile yaptıkları bir çalışmada Diyabetik hastaların 167'sinde retinopati tespit etmiş ve retinopatili hastalarda OTH'nin anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir (11). Diyabetik hastalarda retinopati ile yüksek OTH'nin ilişkisi Sharpe ve Trinick tarafından da rapor edilmiştir (6). Jone R L ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada Diyabetik retinopatili hastalarda trombosit ömrünün azaldığı ve trombosit aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (66).

Mavridis ve arkadaşlarının nöropatili ve nöropatisiz toplam 163 Diyabetik hastayı inceledikleri bir çalışmada, OTH'nin nöropati ile anlamlı ilişkisi olduğu ancak nöropatinin ağırlığı ile OTH'nin ilişkili olmadığı rapor edilmişitir (89). Bununla birlikte nöropati ile OTH arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanında ilişki olmadığını rapor eden çalışmalar da vardır. Hekimsoy ve arkadaşlarının 145 Diyabetik ve 100 nonDiyabetik hastada yaptıkları çalışmada nöropati ile OTH arasında istatiksel anlamlılık bulunmamıştır (2). Demirtunç ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da OTH ile mikrovaskuler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir (7).

Bavbek ve arkadaşları 114 Diyabetik hastada yaptıkları çalışmada Diyabetik nefropatili hastalarda OTH'nin nefropatisi olmayan Diyabetik hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (p:0.002) (90). Yaptığımız çalışmada retinopatili ve retinopatisiz hastalarda OTH ortalama 11.26 ve 10.68 fL olarak ölçüldü, bu sonuç istatiksel olarak anlamlı bulundu. Nöropatili ve nefropatili hastalarda da OTH bu komplikasyonu olmayan hastalara göre yüksek bulundu ama istatiksel anlamlılık yoktu. Sonuç olarak biz mikrovasküler komlikasyonlar ile OTH arasında önemli korelasyon bulmadık. Bu Diyabetik vasküler komplikasyonların gelişmesinden önce trombosit fonksiyon anormalliklerinin meydana gelmesi ile açıklanabilir. Bu fenomeni açıklamada diğer olası bir mekanizma, komplikasyonlu DM'lu hastalarda dolaşımdaki aktive trombositlerin hızlı tüketilmesi ve/veya invivo trombosit fonksiyonu ile invitro agregasyon arasında fark olmasıdır.

Sıkı metabolik kontrolün Diyabetteki trombositlerde görülen hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. HbA1c ile OTH arasında ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar vardır. Hekimsoy ve arkadaşları tarfından yapılan bir çalışmada Tip 2 DM lu hastalarda OTH'nin etkisi araştırılmış ve glukoz regulasyonu ile OTH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (2). Sharpe-Trinik tarafından yapılan çalışmada da HbA1c ile OTH arasında istatiksel bir anlamlılık gösterilmemesine karşın literatürdeki bazı çalışmalarda HbA1c ile OTH arasında ilişki bulunmuştur (11). Demirtunç ve arkadaşlarının 70 Diyabetik ve 40 nonDiyabetik hasta ile yaptığı çalışmada OTH'nin HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği ve glisemik kontrol ile HbA1c de sağlanan düşüşün OTH de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (7). Yine Inui ve Saigo tarafından yapılan çalışmalarda da OTH ile HbA1c arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (91). Çalışmamızda HbA1c$\leq$7 olan grupda HbA1c>7 olan gruba göre OTH'nin daha yüksek olduğunu ve OTH ile HbA1c ve AKŞ-TKŞ arasında

önemli bir ilişki olduğunu gösterdik. Bundan dolayı glisemik kontrol ile trombosit aktivitesi ve fonksiyonunda düzelme olabileceği, olası Diyabetik komplikasyonların geciktirilebileceği veya önlenebileceği açısından OTH'nin değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Trombosit kitlesi, trombosit sayısı ve trombosit volümünün çarpımına eşittir. Trombosit kitlesi sabit olduğundan, OTH ile trombosit sayımı arasında ters orantı vardır. Bessman ve arkadaşları patolojik durumlarda trombosit sayısıyla OTH'nin değiştiğini göstermişlerdir (92). Biz çalışmamızda Diyabetik hastalarda HbA1c ile OTH'nin arttığını bununla beraber trombosit sayısının azaldığını gözlemledik. Ayrıca OTH ile Hba1c, akş, tkş arasında pozitif korelasyon, trombosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğunu gösterdik.

Literatürde yaş ile OTH'nin değişmediğini gösteren yayınlar vardır. Bancroft ve arkadaşları, 10 ile 67 yaşları arasında 141 erkek ve 82 kadından oluşan gönüllü 223 kişiden tam kan alarak, yaptığı çalışmada OTH değerini ortalama 7,43fL (7,01-7,84) bulmuştur. Kadın ve erkekler arasında trombosit volümleri arasında fark yokken, çocuklar ve gençlerde (10-20 yaş) erişkin gruba (21-67 yaş) göre OTH istatiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,005$) (47). Literatürde kadın ve erkekler arasında trombosit parametrelerinin sabit olduğu, zamanla değişmediği ve kadınlarda menstrüel siklustan etkilenmediği gösterilmiştir (55,92,94).Yaptığımız çalışmada Diyabetik grup ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatiksel fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Lande ve arkadaşlarının 35 esansiyel hipertansiyonlu ve 44 normotansif hasta ile yaptığı bir çalışmada OTH'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermesine karşın, literatürdeki diğer çalışmalarda kan basıncı ile OTH ilişkili bulunmamıştır (76,58). Çalışmamızda Diyabetik grup ve kontrol grubu sistolik ve diyastolik tansiyon açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmadı ve OTH ile TA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Otomatik sayıcı ile tam kan sayımı örneklemesi yapılırken, antikoagulan olarak EDTA kullanılmaktadır. Literatürde EDTA'nın zamanla trombositlerde şişmeye neden olduğu ve bunun 24 saate kadar devam ettiği belirtilmektedir. Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5fL iken, EDTA kullanıldığında bu değer 7-13fL 'ye çıkmaktadır. Bununla beraber yüksek konsantrasyonda sodyum sitrat (4/1 kan/sitrat) ile zamanla OTH de değişme olmamaktadır (95). Mansur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OTH ölçümünde EDTA ve sitratlı antikoagülan

kullanımın farkı araştırılmış ve iki ölçüm arasında pozitif korelasyon olduğu (p: 0.000) bulunmuştur. Bu nedenle OTH ölçümünde her iki atikoagülanın da kullanılabileceği gösterilmiştir (57). Bizim çalışmamızda antikoagülan olarak EDTA kullanıldı. Antikoagulanların farklı etkileri ve diğer preanalitik değişkenlikler nedeniyle her laboratuarın bu trombosit parametreleri için kendi referans aralıklarını vermesi önerilmektedir (45)

CD62, CD63, GP IIb/IIIa, PF-4 ve tromboglobulin trombosit aktivasyonunun belirteçleri olarak kullanılırlar (96). Bu testler pahalı oldukları ve ölçümleri için özel ekipman gerektirdiklerinden rutin olarak kullanılamazlar (4). Diğer yandan OTH ölçümü ucuz, efektif ve trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kolay bir metoddur. Aynı zamanda trombosit fonksiyon ve aktivasyonu ile koroledir.

Özetle, bizim sonuçlarımız Diyabetik hastalarda OTH'nin nonDiyabetik hastalara göre daha yüksek olduğunu ve glisemik kontrolun göstergesi HbA1c'deki artışın OTH artışına eşlik ettiğini destekledi. OTH'nin Diyabet hastalarının takibinde ve mikrovasküler komplikasyon riskinin tahmin edilmesinde etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. ÖZET

Giriş: Trombogenez ve aterosklerozun esansiyel komponentleri olan potansiyel trombosit aktivite ve agregasyonu, tam kan sayımının bir parçası olan ortalama trombosit hacmi (OTH) ölçülerek güvenli bir şekilde tahmin edilebilir. OTH'nin Diyabetus Mellituslu (DM) hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı Tip 2 Diyabetiklerde OTH, glisemik kontrol ve mikro-makrovaskuler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemektir..

Materyal-Metod: Bu çalışmaya, Ağustos 2008-Kasım 2008 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Diyabet Polikliniğine başvuran 110 hasta (60 Diyabetik, 50 nonDiyabetik) alındı. Diyabetik hastalardan oluşan vaka grubu HbA1c düzeylerine göre HbA1c≤7 (n:30) ve HbA1c>7 (n:30) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunu nonDiyabetik hastalar oluşturdu (n:50). Anamnez ve fizik muayenede ile kalp yetmezliği, böbrek yemezliği, SVO vb. kronik hastalığı şüphesi olan hastalar ile anormal Hb ve trombositi olanlar hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Olguların OTH sonuçları incelendiğinde Diyabet grubunun OTH'i (10.91±1.11 fL), nonDiyabetik gruba göre (10.23±1.02 fL) anlamlı derecede yüksekti (p : 0.001). Hastalar Diyabet regülasyonu açısından HbA1c yüzdelerine göre 2 gruba bölünerek incelendiğinde OTH düzeyi ile Diyabet regülasyonu arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p: 0.001). Diyabetik grupta mikrovasküler komplikasyonları olan hastalar incelendiğinde OTH'nin komplikasyonsuz hastalara göre daha yüksek olduğu ancak retinopati dışında istatiksel anlamlılık olmadığı görüldü (retinopati p:0.04, nefropati p:0.34, nöropati p:0.09).

Sonuçlar: OTH'nin Diyabetik hastalarda nonDiyabetiklere göre daha fazla arttığını ve trombosit aktivitesini göstermede etkili ve ucuz bir biyobelirteç olduğunu söyleyebiliriz. Çalışma sonucumuz Tip 2 Diyabetik hastalarda kötü glisemik kontrol ve artmış trombosit aktivitesi arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösterdi. Bu hastalardaki vasküler olaylarda trombositlerin muhtemel rolleri, glisemik kontrolün düzeltilmesiyle trombosit aktivitesinin düzelmesine bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: OTH, Diyabet, Glisemik kontrol, Mikrovasküler komplikasyonlar

THE ASSESMENT OF RELATIONSHIP BETWEEN HbA1c AND MEAN TROMBOSİT VOLUME IN TYPE 2 DİYABETES MELLITUS

7. SUMMARY

Introduction: Trombosit activity and aggregation potential, which are essential components of thrombogenesis and atherosclerosis, can be conveniently estimated by measuring mean trombosit volume (OTH) as part of whole blood count. It has been shown that OTH was significantly higher in Diyabetes mellitus (DM); however, the effect of glycemic control on OTH has not been studied. The aim of this study was to investigate the relationship among OTH, glycemic control, and micro- and macrovascular complications in type 2 DM.

Materials- methods: 110 patients (60 Diyabetics, 50 nonDiyabetics) admitted to Duzce Univercity School of Medicine Diyabet outpatient clinic from August 2008 to Novenber 2008 have been included in this study. Case group, which were Diyabetics, were divided in two groups as their HbA1c levels (HbA1c≤7 (n:30) and HbA1c>7 (n:30)). Control group was made by nonDiyabetics (n:50).). Heart failure, renal failure, CVO and other chronic disease which were exluded by history and physical exam and patients with anormal Hb and trombosit were not included our study.

Results: While patient's OTH results investigated Diyabetics groups' OTH (10.91±1.11 fL) significiently higher than nonDiyabetics groups' (10.23±1.02 fL) (p : 0.001). There were significent istatical mean between OTH levels and Diyabet regulation when patients were divided in two groups as HbA1c levels according to Diyabet regulation (p: 0.00). Patients with microvasculer complications have had higher OTH values than patients without complications, however only rethynopathic patients had istatically mean values (rethynopathy p:0.04, nephropathy p:0.34, neuropathy p:0.09).

Conclusions: Our results have showed a close relationship between poor glycemic control and increased trombosit activity in patients with type 2 DM. Furthermore, trombosit activity recovered through improved glycemic control, which may prevent the possible role of trombosits in vascular events in these patients.

Key words : OTH, Diyabet, glisemic control, microvasculer complications

8.KAYNAKLAR

1. Vinik, A. I., Erbas, T., Park, T. S., Nolan, R., & Pittenger, G. L. (2001). Trombosit dysfunction in type 2 Diyabetes. Diyabetes Care, 24, 1476−1485.

2. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean trombosit volume in Type 2 Diyabetic patients. J Diyabetes Complications. 2004;18 (3):173-176

3.Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter:a reproducibleroutine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits 2000;11:379-387.50

4. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease.Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7.157-161.

5. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. Jnl Medical Science 1994;15:1-15.

6. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in Diyabetes mellitus. Quarterly Journal of Medicine 1993;86:739-742.

7. Demirtunç R, Duman D, Basar M, Bilgin M, Garip T.The relation between glycemic control and trombosit activity in type 2 Diyabetes mellitus

8. Aliberti G, D'Erasmo E, Vecci E. Trombosit parameters in aged non-insulin dependent Diyabetics. Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl. 2 1991;255-58.

9. Brown AS, Hang Y, et al. Diyabetics with peripheral vascular disease have increased Mean trombosit volume and megacayocyte ploidy. Br Heart J 1994;71:178.

10. Garg SK, Lackner H, Karpatkin S. The increased percentage of megathrombocytes in various clinical disorders. Ann Intern Med 1972;77:361-69.

11. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean trombosit volume in patients with type 2 Diyabetes mellitus. Trombosits. 2004;15 (8):475-478.

12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus.
Report of the Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diyabetes.Diyabetes Care. 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.

13. American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of Diyabetes mellitus. Diyabetes Care 2007 Jan;30 (Suppl 1):42-7.

14. Özata M, Yönem A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;275-7,321-3,359

15. Gren A, Hirsch NC, et al. The changing world demohraphy of type 2 Diyabetes. Diyabetes Metab Res Rev. 2003; 19:3-7

16. Centers for Diasease Control and Prevention: National Diyabetes Fact Sheet United States, 2003; 2003. www.cdc.gov

17. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey:Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). Diyabetes Care. 2002 Sep;25 (9):1551-6.

18.Jaevinen, H.Y. Insulin Resistance in Type 2 Diyabetes. Pickup, J.C., Williams, G. (Ed) Textbook of Diyabetes Volume 1. Blackwell Science. S:22.1-22.19, 2003

19. Charles FB. (Ed.) Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. (Çev. Ed: Özata M) 5. baskı, İstanbul, Amerikan Diyabet Cemiyeti, 2004;11-2.

20. Aslan M. Diyabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-95.

21. Atkinson MA, Maclaren NK: The pathogenesis of insülin dependent Diyabetes.N.Englend. J.Med.331:1428-1436,1994.

22. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A:Autoantibodies in newly diagnosed Diyabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins.Nature 298:167-169,1982

23. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S,Quattrin T, Maclaren NK:Age and family relationshipaccentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent Diyabetes J.Clin Endocrinol Metab 80:3739-3743,1995

24. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowlwy MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA:Latent autoimmune Diyabetes mellitus in adults (LADA):the role of antibodies to glutamic asid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency.Diyabet Med 11:299-303,1994

25.DiyabetesCare26:S5-S20,2003 © 2003 by the American Diyabetes Association.

26. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. Nobel Tip Kitabevi 2001 (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-389

27.Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004 3-11.

28. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diyabetes mellitus associated with a patogenic point mutation in mitocondrial DNA. Lancet 1992; 340: 1376-1379

29. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diyabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15. edition. McGraw-Hill 2001; 2: 2109-2138.

30. Haris MI: İmpaired glucose tolerance in the U.S.population.Diyabetes Care 12:464-474,1989

31. Kadayıfçı, A. Dahiliye 1.baskı. Diyabetes Mellitus. 330-338, 2005

32. Parving HH et al. Prognosis in Diyabetic nephropathy BMJ 299,1989

33. Hodge AM, Dowse GK, Zimmet PZ: Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and insulin resistance in two populations with a high risk of type 2 DM, Diyabet Med,13 (5):441-9; 1996

34. Gries, F.A., Cameron, N.E., Low, P.A., Ziegler, D. Textbook of Diyabetic Neuropathy.Thime Verlag. 2003.

35. Taskiran M; Feldt Rasmussen B; Jensen GB; Jensen JS: Urinary albumin excretion in hospitalized patients with acute myocardial infarction: Scand Cardivasc j, 32 (3): 163-6; 1998

36. Rutter MK, Mc Comb JM, Brady S, Marshall SM; Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin dependent Diyabetes mellitus: Am J Cardiol 83 (1): 27-31; 1999

37. Usitupa MIJ, Niskanen LK, Sitonen O, Voutilainen E, Pyörala K:Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 Diyabetic and non-Diyabetic subjects. Diyabetologia 11:1175-1184, 1993

38. Jeppsson, J-O., Kobold, U., Ban, J., et al.: Approved IFCC referance method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 40: 78-89, 2002.

39. Süleyman Alıcı, H. Haluk Dülger. Van Tip Dergisi, Cilt:8, Sayı:3,Temmuz/2001

40. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder company philadephia,USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.

41. Stenberg PE, Hill RJ. Trombosits and Megakaryocytes. Wintrobe's Clinical Haematology (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. MASS 63 publishing. Vol 1, 615-660, 1999.

42. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. Pathophysiology of Disease 3. Edition 2000:269-273.

43 Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. Lipids 2002;37:901-906.

44. Davi G, Gresele P, Violi F, et al. Diyabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent trombosit activation in vivo. Circulation 1997;96:69-

45. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. Jnl Medical Science 1994;15:1-15.).

46. http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14, Trombosit sayısı ve indeksleri.

47. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter:a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits 2000;11:379-387.

48. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al.Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24:405-408.

49.Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean trombosit volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2002;25 (2):103-108.

50. Coban E, Yazicioğlu G, Berkant Avci A, Akcit F. The mean trombosit volume in patients with essential and white coat hypertension. Trombosits. 2005; 16 (7):435-438.

51. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean trombosit volume as an indicator of trombosit activation: methodological issues. Trombosits. 2002;13 (5-6):301-306

52.Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural trombosit size and subsequent in-stent restenosis. Acta Cardiol. 2004;59 (4):391-395

53. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. Stroke. 2004;35:622- 626.

54. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean trombosit volume in patients with obesity. Int J Clin Pract. 2005;59 (8):981-982

55. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993;7:104-113.

56. Macey M, Azam U, McCarthy D, et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline adenosine, and dipyridamol for assessing trombosit activation on the ADVIA 120 Hematology System. Clin Chem 2002;48:891-899.).

57. Mansour Siavash, Emami, Tajolmolouk, Najafian, Alireza and Amini, Masoud (2006) 'Mean trombosit volume measurement, EDTA or citrate?', Hematology, 11:5, 317 – 319

58. Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA. Trombosit volume is not increased in essential hypertension. J Hum Hypertens. 1994;8 (6):457-459

59. Trombosit Dysfunction in Type 2 Diyabetes Aaron ı. Vınık, Tomrıs erbas, Tae sun park, Roger nolan, Gary l. Pıttenger, Diyabetes Care 24:1476–1485, 2001

60. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. J Lab Clin Med 1983;101:205-213

61. Cox D. Methods for Monitoring Trombosit Function. Am Heart J 1998;135:160-69.

62. Jagroop, I. A., & Mikhailidis, D. P. (2001). Doxazosin, an alpha1-adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin-induced shape change in human trombosits. Journal of Human Hypertension, 15, 203−207.

63. The role of trombosits in Diyabetes-related vascular Complications Anna B. Sobol *, Cezary Watala Laboratory of Haemostatic Disorders, Medical Uni6ersity of Lodz, 96 Narutowicz Street, 90 141 Lodz, Poland Received 27 September 1999; received in revised form 31 January 2000; accepted 9 April

64. Alessandrini, P., Me Rae, J., Feman, S., & Fitzgerald, G. A. (1988). Thromboxane biosynthesis and trombosit function in type I Diyabetes mellitus. New England Journal of Medicine, 319, 208−212.

65. Martyn, C. N., Matthews, D. M., Popp-Snijders, C., Tucker, J., Ewing, D. J., & Clarke, B. F. (1986). Effects of sorbinil treatment on erythrocytes and trombosits of persons with Diyabetes. Diyabetes Care, 9, 36– 39.

66. Jones, R. L., Paradise, C., & Peterson, C. M. (1981). Trombosit survival in patients with Diyabetes mellitus. Diyabetes, 30, 486– 489.

67. Watanabe, Y. (1987). Effect of insulin on murine megakaryocytopoesis in a liquid culture system. Cell Structure and Function, 12, 311.

68. Tschope, D., Langer, E., Schauseil, S., Rosen, P., Kaufmann, L., & Gries, F. A. (1989). Increased trombosit volume—Sign of impaired thrombopoiesis in Diyabetes mellitus. Klinische Wochenschrift, 15 (7), 253−259

69. Ortalama trombosit hacmi (OTH) myokard infarktüsü için bir risk faktörü mü? Dr. Ahmet Uludağ [1], Dr. Müjdat Batur Canöz [1], Dr. Füsun Erdenen[1], Dr. Cüneyt Müderrisoğlu[1], Dr. Betül Canöz[2]

70. Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes n trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. European Heart Journal 1998;19:80-84.

71. Butkiewicz A, Kemona H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosit activation and β thromboglobulin. Kardiologia Polska 2003;58.

72. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. Lancet 1992;339:1000-1001.

73. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haemat 1992;14:281-287.

74. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7.157-161.

75. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. Am Heart J 1991 ;121:389-394.

76. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. J Hypert 1987;5:401-406.

77. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosits from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. Thrombosis Research 1988;50:593-604.

78.. Joint National Committee. The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC 7). J Am Med Assoc 2003; 289: 2560–72.

79. Fong D S, Aiello L, Gardner T W, King G L, Blankenship G, Cavallerano J D, et al. Diyabetic retinopathy. Position statement. Clinical Practice Recommendations 2003. Diyabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1): S99–S102.

80. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other belirteçs of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of Diyabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003 Oct;42 (4):617-22.

81. Kim, S.W., Ryu, G.H., Lee, I., Koh, J.J., Min, B.G. and Lee, H.K., 1995. Adhered trombosit morphology in Diyabetes mellitus. Diyabetes and Metabolism **21** 1, pp. 50–53.

82. Mazzanfi, L and Mutus, B., 1997. Diyabetes-induced alterations in trombosit metabolism. Clinical Biochemistry 30 7, pp. 509–515.

83.Srivastava, S., Joshi, C.S., Sethi, P.P., Agrawal, A.K., Srivastava, S.K. and Seth, P.K., 1994. Altered trombosit functions in non-insulin-dependent Diyabetes mellitus (NIDDM). Thrombosis Research 76 5, pp. 451–461

84. Betteridge D J, Zahavi J, Jones N A G, Shine B, Kakkar V V, Galton D J. Trombosit function in Diyabetes mellitus in relationship to complications, glycosylated haemoglobin and serum lipoproteins. Eur J Clin Invest 1981; 11

85. Winocour P D. Trombosit abnormalities in Diyabetes Mellitus. Diyabetes 1992; 41 (Suppl. 2): 26–31.

86. Tschoepe D, Roesen P, Schwippert B, Gries F A. Trombosits in Diyabetes: The role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. Semin Thromb Haemost 1993; 19: 122–8.

87. Halushka, P.V., Lurie, D. and Colwell, J.A., 1977. Increased synthesis of prostaglandin-E-like material by trombosits from patients with Diyabetes mellitus. New England Journal of Medicine 297, pp. 1306–1310

88. Heath, H., Bridgen, W.D., Canever, J.V., Pollock, J., Hunter, P.R., Kelsey, J. and Bloom, A., 1971. Trombosit adhesiveness and aggregation in relation to Diyabetic retinopathy. Diyabetologia **7**, pp. 308–315.

89. Peripheral neuropathy is associated with increased mean trombosit volume in type 2 Diyabetic patients N. Papanas1, G. Mavrıdıs2, E. Karavagelı3, G. Symeonıdıs2, & E. Maltezos1 Trombosits, December 2005; 16 (8): 498–499

90. Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large trombosits in Diyabetic patients: are they belirteçs of vascular disease and Diyabetic nephropathy? Bavbek N, Kargili A, Kaftan O, Karakurt F, Kosar A, Akcay A

91. Inuı, Y., Suehiro, T., Kumon, Y. and Hashimoto, K., 1994. Trombosit volume and urinary prostanoid metabolites in non-insulin-dependent Diyabetes mellitus. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis **1**, pp. 108–112

92. Bessman DJ, Williams LJ, Glimer PR. Trombosit size in health and haematologic disease. Am J Clin Pathol. 1982;78:150-53.).

93., Brown AS, Hang Y, et al. Diyabetics with peripheral vascular disease have increased mean trombosit volume and megacayocyte ploidy. Br Heart J 1994;71:178.

94. Carter JM, Siebers RW, Waken PJ. Trombosit indices:intraindividual variation in pre and postmenopausal females. Med Lab Sci. 1991;48:134-36

95. Bath W. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. Thromb Haemost. 1993;70:687-690

96. Tsiara, S., Elisaf, M., Jagroop, I. A., & Mikhailidis, D. P. (2003). Trombosits as predictors of vascular risk: Is there a practical index of trombosit activity? Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 9, 177−190.).

9.ÖZGEÇMİŞ

1977 yılı Kocaeli doğumluyum. İlkokulu İzmit'de Yeniyalı İlkokulunda, ortaokulu Körfez Atatürk Ortaokulunda ve lise eğitimimi Tüpraş 50. Yıl Lisesinde tamamladım. 1995 yılında Kocaeli Üniversitesi Tip Fakultesi'nde Tip eğitimime başladım ve 2001 yılında eğitimimi tamamladım. Abant Üniversitesi Düzce Tip Fakultesi İç Hastalıkları Anabilim dalındaki uzmanlık eğitimime 2003 Haziran ayında başladım.Eğitimim boyunca ulusal çeşitli kongre ve konferanslara katıldım. Bilimsel etkinlik olarak yazarlar içinde ismimin bulunduğu 10 yurtiçi bildiri ve 1 yurtiçi makale bulunmaktadır.