

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**TİP 2 DİYABETTE GLİSEMİK KONTROL,
TROMBOSİT AKTİVİTESİ VE MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

MEHMET AYTUĞ DİKİLİLER

J.TBP.KD.ÜTĐM

ANKARA 2010

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**TİP 2 DİYABETTE GLİSEMİK KONTROL,
TROMBOSİT AKTİVİTESİ VE MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŐKI**

MEHMET AYTUĞ DİKİLİLER

J.TBP.KD.ÜTĐM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Kenan SAĞLAM

Prof. Tbp. Kd. Alb.

ANKARA 2010

**GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına / GATA Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Müdürlüğüne:**

“Tip 2 Diyabette Glisemik Kontrol, Trombosit Aktivitesi ve Mikrovasküler Komplikasyonlar Arasındaki İlişki” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı - Başkan : Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM

Asil Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Müfit Cemal YENEN

Asil Üye : Doç Dr. Altuğ KUT

Asil Üye : Doç Dr. Mehmet UNGAN

Asil Üye : Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. Ümit AYDOĞAN

Yedek Üye : Doç Tbp. Kd. Alb. Nazif ZEYBEK

Yedek Üye : Yrd. Doç. Dr. Ayşe Gülsen CEYHUN PEKER

ONAY:

J.Tbp.Kd.Ütğm M.Aytuğ DİKİLİLER’in 05.07.2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca eğitimimde ve tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımlarını esirgememeyen tez danışmanım ve hocam Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM'a, Aile Hekimliği AD'de bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. Ümit AYDOĞAN'a gönülden teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bulunduğum kliniklerden Genel Cerrahi Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğa. Turgut TUFAN olmak üzere tüm personeline, İç Hastalıkları Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğg. Mustafa KUTLU olmak üzere tüm personeline, Çocuk Hastalıkları Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğa. Okan ÖZCAN olmak üzere tüm personeline, Kadın Hastalıkları Kliniği'nde başta Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. İskender BAŞER olmak üzere tüm personeline ve Psikiyatri Kliniği'nden başta Prof.Tbp.Kd.Alb. Aytekin ÖZŞAHİN olmak üzere yine tüm personeline içten davranışları ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Endokrinoloji Kliniği'nde çalışmalarım sırasında bana her türlü yardımı sağlayan Doç.Tbp.Alb. Alper SÖNMEZ'e, Uzm.Tbp.Bnb. Aydoğan AYDOĞDU'ya, Nöroloji AD'de çalışmalarımda yardımlarını gece gündüz hiç esirgemeyen, sadece tıp fakültesi hayatımda değil bütün hayatım boyunca yanımda olan dostum J.Tbp.Kd.Ütğm Muammer KORKMAZ' a, Aile Hekimliği AD'de beraber çalışmaktan çok keyif aldığım, bilgisi, tecrübesi ve dostluğuyla örnek aldığım arkadaşım Tbp.Kd.Ütğm Adem PARLAK' a, zor günlerimde yanımda olan değerli abim Dz.Tbp.Yzb İsmail ATACAN'a, sevgili dostum Tbp.Yzb. Serken MUTLU'ya ve Aile Hekimliği AD'deki tüm arkadaşlarıma, teşekkür ederim.

Her zaman yardımı ve desteği ile hayatım boyunca yanımda olan eşim Ümmühan DİKİLİLER'e, hayatımın neşe kaynağı olan canım kızım İrem Defne DİKİLİLER'e, beni yetiştirip büyüten ve bugünlere gelmemi sağlayan annem Hülya DİKİLİLER'e, babam Ahmet İsmail DİKİLİLER'e ve sevgili kardeşim Şerif Ali DİKİLİLER' e de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

M.Aytuğ DİKİLİLER
J.Tbp.Kd.Ütğm
Ankara Eylül 2010

ÖZET

TİP 2 DİYABETTE GLİSEMİK KONTROL, TROMBOSİT AKTİVİTESİ VE MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş: Trombogenez ve aterosklerozun gerekli bileşenlerinden olan potansiyel trombosit aktivite ve agregasyonu, tam kan sayımının bir parçası olan ortalama trombosit hacmi (OTH) ölçülerek güvenli bir şekilde tahmin edilebilir. OTH'nin diyabetes mellitusta (DM) anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı tip 2 DM'de OTH, glisemik kontrol ve mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi açıklamaktır.

Gereç yöntemi: Gülhane Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları BD polikliniğine Haziran 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında başvuran, 110 hasta (60 diyabetik, 50 kontrol) çalışmaya dahil edildi. Diyabetik olan hasta grubu HbA1c seviyelerine göre 2 gruba ayrıldı (HbA1c ≤ 7 (n=30) ve HbA1c > 7 (n=30)). Kontrol grubu diyabeti olmayan kişilerden oluşuyordu (n=50). Kalp, böbrek yetmezlikleri, hipertansiyon ve diğer kronik hastalıklar çalışma dışı bırakıldı ve anormal hemoglobin ve trombosit sayısına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Olguların OTH sonuçları incelendiğinde, diyabet grubunun OTH'si ($8,54 \pm 1,07$ fL), diyabeti olmayan gruba göre ($7,99 \pm 0,87$ fL) anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Hastalar diyabet regülasyonu açısından HbA1c seviyelerine göre 2 gruba bölünerek incelendiğinde OTH düzeyi ile diyabet regülasyonu arasında istatistiksel 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 istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (retinopati $p = 0,02$, nefropati $p = 0,14$, nöropati $p = 0,22$).

Tartışma: Çalışma sonucumuz tip 2 diyabetik hastalarda kötü glisemik kontrol ve artmış trombosit aktivitesi arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösterdi. Bu hastalarda, glisemik kontrolün sağlanmasıyla düzeltilen trombosit aktivitesi, trombositlerin yol açtığı damarsal olayları önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: OTH, Glisemik Kontrol, Mikrovasküler Komplikasyonlar

SUMMARY

THE ASSESMENT OF RELATIONSHIP BETWEEN GLYCEMIC CONTROL PLATELET ACTIVITY AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Introduction: Trombocyte activity and aggregation potential are essential components of thrombogenesis and atherosclerosis and can be conveniently estimated by measuring mean platelet volume (OTH). It has been shown that OTH was significantly higher in Diabetes Mellitus (DM). The aim of this study was to investigate the relationship among OTH, glycemic control, and microvascular complications in type 2 DM.

Material-methods: 110 patients (60 Diabetics, 50 controls) admitted to Gulhane School of Medicine Internal Medicine outpatient clinic from June 2009 to April 2010 have been included in this study. Case group, which were diabetics, were divided in two groups as their HbA1c levels (HbA1c \leq 7 (n=30) and HbA1c >7 (n=30)). Control group was made by nondiabetic controls (n=50). Heart failure, renal failure, hypertension, CVO and other chronic diseases which were excluded by history and physical exam and patients with anormal Hb and trombosit were not included our study.

Results: While patient's OTH results investigated diabetics groups' OTH (8,54 \pm 1,07 fL) significantly higher than nondiabetics groups' (7,99 \pm 0,87 fL) (p=0.004). There were significant differences between OTH levels and diabet regulation when patients were divided in two groups as HbA1c levels according to diabetes regulation (p<0.001). Patients with microvascular complications have had higher OTH values than patients without complications, however only rethynopathic patients had statistical differences (rethynopathy p=0.02, nephropathy p=0.14, neuropathy p=0.22).

Conclusion: 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: Mean Platelet Volume, Glycemic Control, Microvascular Complications

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER	VII
TABLolar	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.2 Epidemiyoloji	3
2.3 Etyopatogenez	4
2.4 Tanı	4
2.5 Sınıflama	5
2.5.1 Tip 1 Diyabet	6
2.5.2 Tip 2 Diyabet	7
2.5.3 Tip 2 Diyabet Fizyopatolojisi	7
2.5.4 Tip 2 Diyabetes Mellitus Klinik Dönemleri	9
2.5.5 İkincil Diyabet	10
2.5.6 Gestasyonel Diyabetes Mellitus	11
2.6 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	11
2.6.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar	11
2.6.1.1Diyabetik Nefropati	11
2.6.1.2Diyabetik Retinopati	13
2.6.1.3Diyabetik Nöropati	13
2.6.2 Makrovasküler Komplikasyonlar	15
2.7 Glikolize Hemoglobin	16
2.8 Trombositler	17
2.9 Ortalama Trombosit Hacmi	18
3.GEREÇ YÖNTEM	22
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi	22
3.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	22
3.3 Biyokimyasal Ölçümler	23
3.4 Diğer Ölçümler	24
3.5 Mikrovasküler Komplikasyonlar Açısından Tarama	24
3.6 Oral Glukoz Tolerans Testi	24
3.7 İstatistiksel Analizler	25
4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ	44
7.KAYNAKLAR	45
EK-1	53

KISALTMALAR

ACEİ	:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA	:	American Diyabet Cemiyeti
ADP	:	Adenozin Difosfat
APG	:	Açlık Plazma Glukozu
BAG	:	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CDC	:	Hastalık Kontrol Merkezleri
DCCT	:	Diabetes Control And Comlications Trial
DM	:	Diyabetes Mellitus
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DSP	:	Distal Simetrik Polinöropati
EDTA	:	Etilen Diamin Tetra Asetikası
EMG	:	Elektromyografi
FL	:	Femtolitre
GDM	:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HbA1c	:	Glikolize Hemoglobin
MI	:	Miyokard İnfarktüsü
NDRP	:	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
NGSP	:	National Glycohemoglobin Standardisation Program
NIDDM	:	İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi

OTH	:	Ortalama Trombosit Hacmi
PAF	:	Trombosit Aktive Edici Faktör
PDGF	:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDR	:	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PF-4	:	Plazminojen Faktör 4
TURDEP	:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması
TXA2	:	Tromboksan A2
UKPDS	:	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VKİ	:	Vücut Kütle İndeksi
VWF	:	Von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER:

Şekil 2.1 Tip 2 Diyabetin Doğal Seyri	9
Şekil 4.1 Katılımcıların Gruplar Arası Dağılımı	26
Şekil 4.2 Diyabet Ve Kontrol Gruplarının OTH Sonuçları	28
Şekil 4.3 İyi Kontrollü ve Kötü Kontrollü Diyabet Grupları HbA1c Değerleri	31
Şekil 4.4 OTH' nin Gruplar Arasındaki Dağılımı	32
Şekil 4.5 OTH ile AKŞ Arasındaki İlişki Grafiği	34
Şekil 4.6 OTH ile HbA1c Arasındaki İlişki Grafiği	35
Şekil 4.7 OTH ile Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki Grafiği	36

TABLolar:

Tablo 2.1 Diyabet Tanı Kriterleri	5
Tablo 2.2 Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırması	6
Tablo 2.3. Albumin Atılımının Tanımları	12
Tablo2.4 Diyabetik Nöropati Sınıflandırması	15
Tablo2.5 HbA1c Düzeylerine Göre Ortalama Plazma Glukoz Düzeyleri	17
Tablo2.6 OTH'yi Değiştiren Durumlar	20
Tablo 4.1 Diyabet ve Kontrol Gruplarının Temel Karakteristik Özellikleri	27
Tablo4.2 Grupların Temel Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 4.3 Aralarında Anlamlı Fark Olan Grupların Alt Grup Analizleri	30
Tablo 4.4 Diyabetik Komplikasyonlarla Hba1c Arasındaki İlişki	32
Tablo 4.5 Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlarla OTH Arasındaki İlişki	33

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salgılanması ve/veya insülin etkisindeki defektlerden kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Nüfus artışıyla paralel olarak zehirlenme, fiziksel aktivite azlığı ve şişmanlığın artışı, DM'lilerin de sayısını artırmaktadır (1).

DM 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 kontrol şarttır. 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 (2).

Tip 2 diyabet, genellikle dokuda insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonuyla karakterizedir. Anormal insülin etkisine bağlı artmış trombosit aktivitesi, diyabetin damarsal komplikasyonlarından sorumlu tutulmaktadır Trombosit fonksiyonunun göstergesi olarak kabul edilen OTH düzeylerinin belirlenmesi, özellikle damar hastalıkları gelişme riski olan diyabetik hastalarda son derece önemlidir. Aterogenez ve trombogenezden sorumlu trombosit aktivitesi, tam kan sayımının bir parçası olan OTH ölçümüyle kolayca tahmin edilebilir. Büyük trombositler küçüklerden daha aktiftirler ve tromboksan A2 (TXA2) gibi protrombotik faktörleri daha fazla üretirler. Bu da trombosit sayısı ve OTH' deki değişimin trombogenezin derecesini yansıttığını gösterir. Önceki çalışmalar, kötü glisemik kontrolün diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını artırdığını göstermiştir (3-6).

Diyabetik hastalarda, OTH'nin normal popülasyona 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 (3).

Bazı alışmalarda OTH seviyelerinin normal bireylere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada damarsal komplikasyonlarla OTH arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (3,6,7). Komplikasyonlu veya damarsal komplikasyonsuz DM'de OTH yüksek bulunmuştur (3,8,9). Glukoz ykseklėi ve HbA1c ile OTH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (10).

Bu araştırmanın 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 araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes Mellitus (şeker hastalığı), insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, artmış kalp damar hastalık riski ile tanımlanan, kronik, hiperglisemik bir durumdur (11).

DM 'de görülen belirgin hipergliseminin belirtileri çok idrara çıkma, çok su içme, kilo kaybı ve bazen de çok yeme ve görme bozukluğunu içerir. Ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar koma, diyabetli hastalarda yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Uzun dönem komplikasyonlar ise görme kaybı ile sonlanabilen retinopati, böbrek yetmezliğine giden nefropati, ayak ülserlerine yol açabilen nöropati, gastrointestinal, genitoüriner ve kalp damar sistemi ile ilgili semptomlara yol açan otonom nöropatiyi içerir. Hipertansiyon ve lipid metabolizma bozuklukları da diyabetli hastalarda sık görülür (12,13).

2.2 Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM görülme sıklığı dramatik olarak artmıştır (14). Dünyada 150 milyon civarında diyabet hastasının olduğu ve önümüzdeki on yıl içerisinde bunun iki katına çıkabileceği hesaplanmaktadır. Bu artış özellikle Tip 2 DM görülme sıklığının artışına bağlıdır.

Diyabetin yaygınlığı farklı etnik gruplar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, genellikle Tip 2 DM ortalama %5-10, Tip 1 DM ise %0,5-1 civarındadır (15).

Tüm DM vakalarının %85-90'ını oluşturan Tip 2 DM hastalığının, batı dünyasında tüm erişkinlerin %10-15' inde bulunduğu tahmin edilmektedir. 2002'de yapılan bir çalışmada ABD'de tüm yaş gruplarında diyabet görülme sıklığı %6,3'tür (18,2 milyon kişi) ve her yıl 1,3 milyon yeni vaka saptanmaktadır (16).

Türkiye'de diyabet sıklığını taramak için yapılmış çalışma, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırması (TURDEP)'dir. Bu çalışma sonuçlarına göre ülkemizde diyabet görülme sıklığı %7,2'dir. Bunun %30'unu tarama sırasında yeni tanı alan diyabet hastaları oluşturmuştur. Yine 2006 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada, 35 yaş üstü diyabet sıklığının %11, yıllık

tahmini diyabet yaygınlığının 300.000 kişi / yıl olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler DM'nin büyüyen bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (17,18).

2.3 Etyopatogenez:

DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. DM'nin 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 (19).

Diyabetes mellitusun iki büyük sınıfı Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak adlandırılır. Tip 1A DM, genellikle insülin yetersizliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı sonucu gelişir. Tip 1B DM ise insülin yetersizliği ile karakterizedir, aynı zamanda ketoza yatkınlık daha fazladır. Bununla birlikte Tip 1B diyabetik bireylerde beta hücresinin otoimmün yıkım sürecinin immünolojik göstergeleri yoktur. Bu hastalardaki beta hücre yıkımına yol açan mekanizma bilinmemektedir (20).

Tip 2 diyabet poligenik kalıtmı, başlamasında sıklıkla insülin direnci bulunan, beta hücresinin bu direnci kompanse etmek için göreceli olarak fazla insülin salgıladığı ve hastalık ilerledikçe insülin salgılama fonksiyonunda zaten bozukluk olan beta hücresinin, insülin salgılama kapasitesinin daha da azalıp, hipergliseminin artıp kısır bir döngü yarattığı durumdur (19).

2.4 Tanı

Onyillar boyunca diyabet tanısı, gerek açlık plazma glukozu (APG) gerekse 2 saatlik 75 g'lık Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) değerleri olmak üzere plazma glukoz ölçüm kriterlerine dayanıyordu (21). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), bundan önce ölçüm standardizasyonundaki eksikliklerden dolayı HbA1c 'nin diyabet tanısında kullanılmasını önermiyordu. Ancak son zamanlarda HbA1c ölçümleri yüksek standartlara ulaştı. Geçmiş raporların birinde Diyabet Tanısı ve Sınıflamasında Uzmanlar Komitesi HbA1c'nin, diyabet tanısında $\geq 6,5$ eşik değerinin kesim noktası olarak kullanılmasını önerdi ve ADA da bunu onayladı (22,23). Fakat tanı testi National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP) tarafından

sertifikalandırılan bir metod kullanılarak uygulanmalı ve Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) analiz ölçümlerine standardize edilebilmelidir.

Tanı kriterleri tablo 2.1 de özetlenmiştir (24).

Tablo 2.1 Diyabet Tanı Kriterleri

1.HbA1c \geq 6.5. Test, DCCT analizlerince standardize edilen ve NGSP' ce sertifikalandırılan bir metod kullanan laboratuvarca yapılmalıdır.*

Veya

2.APG \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Açlık en az 8 saat hiçbir kalori almamak olarak tanımlanır.*

Veya

3. OGTT sırasında 2 saatlik plazma glukozu \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Test DSÖ tarafından açıklandığı şekilde suda çözülmüş 75g anhidroz glukoz eşdeğeri kullanılarak yapılmalıdır.*

Veya

4.Hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klasik belirtileri olan hastada rastgele plazma glukozunun \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması

*Belirgin hiperglisemi yokluğunda 1-3 kriterleri tekrarlanmalıdır.

2.5 Sınıflama

ADA' ya göre Diyabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır:

- 1.Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan β hücre yıkımına bağlı).
- 2.Tip 2 DM (insülin direnciyle beraber ilerleyici insülin salgılama kusuru).
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)

Bazı hastalar Tip 1 ve Tip 2 olarak kesin bir sınıflandırmaya tabi tutulamazlar. Her iki diyabet tipinde de klinik ve hastalığın ilerlemesi çok değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Tip 2 diyabetli bir kişi rastlantısal olarak ketoasidozla karşımıza çıkabilir. Benzer şekilde Tip 1 diyabetli hastalar otoimmün hastalık özellikleri göstermelerine karşın geç başlangıçlı ve yavaş seyirli olabilir. Tanıda bunun gibi zorluklar çocuklarda, genç erişkinlerde ve yetişkinlerde karşımıza çıkabilir. Zaman geçtikçe tanı daha da kesinleşir. DM'nin etyolojik sınıflaması Tablo 2.2' de gösterilmiştir (24).

Tablo 2.2 Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırması

Diyabetes mellitus' un etyolojik sınıflaması (ADA)		
Tip 1 Diyabetes Mellitus (IDDM)	İmmünolojik İdyopatik	
Tip 2 Diyabetes Mellitus (NIDDM)	İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu Diğer spesifik tipler	
Diğer Spesifik Tipler	β Hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar	Kromozom 12, HNF-1 a (MODY-3) Kromozom 7, glukokinaz (MODY-2) Kromozom 20, HNF-4 a (MODY-1) Kromozom 13, insülin promotör faktör(IPF)-1 (MODY 4) Kromozom 17, HNF-1p (MODY-5) Kromozom 2, NeuroD1 (MODY-6) Mitokondrial DNA mutasyonu Kromozom11, KCNJ11 (Kir6.2),ABCC8 (sülfanilüre reseptör 1 (SUR1), Diğerleri
	İnsülin etkisinde genetik bozukluk	Tip A insülin direnci Leprechaunizm Rabson Mendenhall sendromu Lipoatrofik diyabet Diğerleri
	Egzokrin pankreas hastalıkları	Pankreatit, Travma/Pankrektomi, Neoplazm, Kistik fibrozis, Hemakromatozis, Fibrokalkülöz pankreas, Diğerleri
	Endokrinopati	Akromegali, Cushing sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldesteronoma, Diğerleri
	İlaç yada kimyasallara bağlı	Vacor, Pentadimin, Nikotinik asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonu, Diyazoksit, Beta-adrenerjik agonistler, Tiazidler, Dilantin, Alfa interferon, Diğerleri
	Enfeksiyonlar	Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs, Diğerleri
	İmmün diyabetin bilinmeyen formları	Stiffmann sendromu, Antiinsülin antikorları Diğerleri
Gestasyonel Diyabet		

2.5.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 Diyabetes mellitus, çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği, insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmünite veya otoimmünite dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Herhangi bir yaş grubunda görülmeyle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşlarıdır.

Otoimmünitenin varlığına göre Tip 1 diyabet; 1a ve 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmün kökenli Tip 1a, Tip 1 diyabetli olguların %90'nını oluşturur iken yine çocukluk yaş grubunda görülen otoimmün belirleyicileri negatif olan Tip 1b ise %10'luk kısmını oluşturmaktadır (25).

Dünyada, tip 1 DM'nin çocukluk yaş grubundaki artış yaygınlığı %2,4 olarak bildirilmektedir (26). İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde Tip 1 diyabet gelişme riskinin anne sütü ile beslenenlere göre artabileceği ileri sürülmektedir (27).

2.5.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 DM, Amerika Birleşik Devletlerinde diyabet tanısı konan tüm hastaların yaklaşık olarak %90-95'ini oluşturmaktadır. Bu diyabetli hastaların %90'ında, ailede diyabet öyküsü bulunmakta olup tek yumurta ikizlerinde birlikte görülme olasılığı %60-90'dır. Her ne kadar bu hastalar da ketonemik olabilseler de, diyabet nedeniyle ketoasidoza girmemektedirler. Bu hastalarda genellikle tartı fazlalığı mevcuttur ve yaklaşık %90'ı, özellikle merkezi olmak üzere, şişmandır (28).

Hasta hekime nadiren, klasik aşırı yeme, içme, kilo kaybı ve sık idrara çıkma yakınmalarıyla başvurabilse de genellikle bitkinlik, göz kararması, baş dönmesi, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, bozulmuş yara iyileşmesi, cinsel işlev bozukluğu ve hatta terinin tatlı olması gibi daha müphem semptomlarla gelmektedir.

Ne yazık ki, tip 2 diyabet tanısı genellikle insülin direnci ve yemek sonrası (tokluk) hiperglisemiye içeren durumun başlamasından yıllarca sonra konur. Bu nedenle, tanı konduğunda erken dönemde tahribat yapmaya başlayan makrovasküler etkiler iyice yerleşmiştir (24,29).

2.5.3. Tip 2 Diyabet Fizyopatolojisi:

Glukoz homeostazisi göz önüne alındığında klinik açıdan aşikâr Tip 2 diyabetes mellitus, tipik olarak 3 patofizyolojik mekanizma ile karakterizedir:

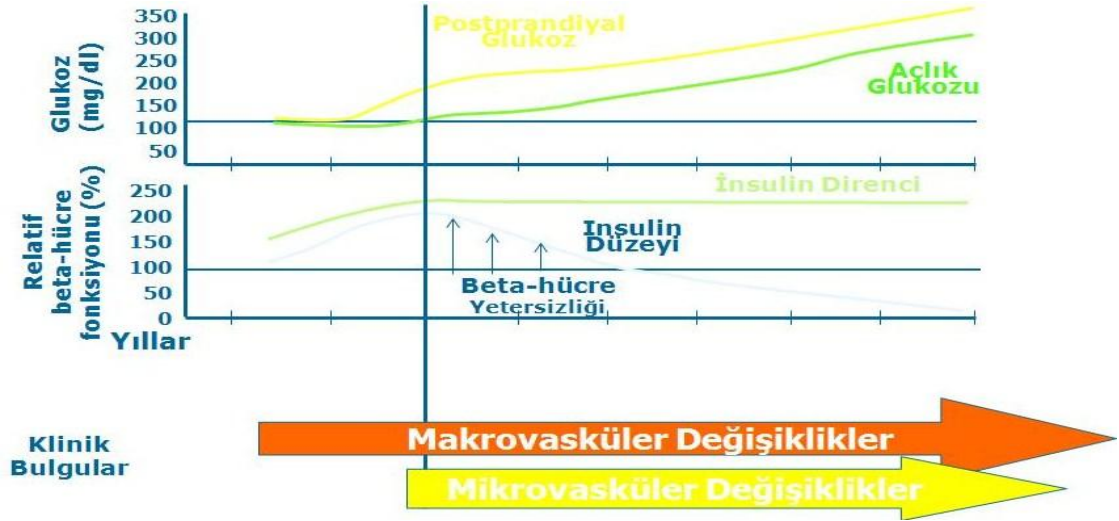
1. İnsülin duyarlılığında azalma
2. Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
3. Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Son basamakta ifade edilen ve geç bir mekanizma olan karaciğerde glukoz üretiminde artış, glukagon ile hepatik insülin oranında meydana gelen değişikliğin karaciğer metabolizmasına etki ederek karaciğerde glukoneogenezin artması sonucunda meydana gelmekte olduğunu gösterir (30).

İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde en erken tespit edilebilen işlev bozukluklarıdır. Glukoz uptake'inde bu azalma, azalmış insülin duyarlılığına yol açar (31–33). Birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir. Bunlar yaş, cins, ırk, vücut yağ kütlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığıdır (33).

Plazma glukozu 140 mg/dl'nin altında iken normale göre ortalama 2 kat insülin sekrete edilirken 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücresi bu artışı sürdürmemekte ve insülin sekresyonu azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır. Plazma glukozu 250 mg/dl'nin üzerindeki tip 2 diyabetlilerde bazal insülin düzeyi normal veya yüksek bulunabilmektedir. Bu ikili kombinasyon önemli derecede insülin direncinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip 2 DM gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgudur (34). Sonuç itibariyle; tip 2 DM'li hastalarda fizyopatolojik olarak başlıca iki defekt bulunmaktadır: Anormal insülin salınması ve hedef dokularda insülinin etkisine karşı direnç. Hangisinin primer olduğu açık değildir.

Tip 2 DM, üç dönem halinde seyreder. Birinci dönemde insülin direnci nedeniyle insülin yüksekliği olmasına rağmen kan glukoz düzeyi normal sınırlardadır. İkinci dönemde insülin direnci daha da belirgin hale gelirken yüksek insülin düzeylerine rağmen postprandiyal hiperglisemi gelişir. Üçüncü dönemde insülin direncinde ilerleme olmamasına rağmen, insülin salınmasında azalma meydana gelir ve açlıkta bile hiperglisemi gelişerek aşıkar diyabet ortaya çıkar (30,33,34) (Şekil2.1).



Şekil 2.1 Tip 2 Diyabetin Doğal Seyri.

2.5.4 Tip 2 Diyabetes Mellitus Klinik Dönemleri:

1-Preklinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir; fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır ve bu şekilde açlık ve tokluk şekerleri normal sınırlar içinde tutulur. OGTT normaldir (35).

2-Bozulmuş Glukoz Toleransı (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Bozulmuş glukoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGTT'de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140–200 mg/dl (ADA 2004'e göre) tespit edilen vakalarda glukoz toleransı bozukluğu söz konusudur ve BGT olarak adlandırılır. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır. Üstelik çoğu, günlük yaşamlarında öglisemiktirler. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) olarak tanımlanan hasta grubunda ise, açlık plazma glukoz düzeyi 100-126 mg/dl (ADA 2004 kriterine göre) arasındadır. OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında bulunan bu hastalarda açlık glisemi homeostazı bozukluğu söz konusudur (36). Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar genellikle BGT şekline dönüşür. BGT genellikle BAG ile birlikte. Ancak BGT'de karaciğerden glukoz çıkışını engelleyerek açlık hiperglisemisi olmayacak kadar insülin etkisi mevcut olduğundan postprandiyal hiperglisemi BGT için

daha duyarlı bir göstergedir. BAG ve BGT'nin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar (34).

Diyabetten korunma programı ve diğer çalışmalar göstermiştir ki yaşam şekli değişiklikleri (vücut ağırlığının % 5-10 arasında azaltmak için yapılan diyet değişiklikleri ve haftanın çoğu günlerinde en az 30 dakika artan şiddette fiziksel aktivite) prediyabetik hastaların diyabete ilerlemesini önler veya geciktirir. Diyabet gelişmesini engellemek için ilaç tedavisinin kullanılması tartışmalıdır. Metformin ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar kilolu (BMI > 34kg/m²) ve genç (özellikle < 40 yaş) bireylerde diyabet gelişimini engellediği yönündedir. ADA, prediyabeti olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğini önermektedir. Diyabetin önlenmesinde rutin olarak ilaç tedavisinin önerilmesini destekleyecek yeterli veri yoktur (37).

3-Aşikâr Diyabet (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem):

β hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin ilerlemesi ile tip 2 diyabet ortaya çıkar. Aşikâr tip 2 diyabetiklerde ise açlık hiperglisemisi ve tokluk hiperglisemisinde artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glukoz yapımının baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalması neden olmaktadır.

Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve β hücre fonksiyonunda azalma ilerleyici olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini arttırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönem Faz III'de ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 diyabetiklerde ikincil direnç adını alan bu döneme geçişin %2–5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (38).

2.5.5 İkincil 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 fibrozis, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir.

2.5.6 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GDM ilk defa gebelik sırasında tanı konan, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır. Tanım, tedavi olarak insülin veya sadece diyet kullanılsa da veya gebelikten sonra durum devam etse bile geçerlidir. Gebelikten önce veya gebelikle eş zamanlı başlayan tanısı konmamış glukoz intoleransı bulunma olasılığı dışlanamaz (24).

2.6 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları:

I. Akut (metabolik) Komplikasyonlar

- Hiperozmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz
- Diyabetik ketoasidoz
- Hipoglisemi

II. Kronik (dejeneratif) Komplikasyonlar

A. Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler Komplikasyonlar

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- İnme

C. Diğer Kronik Komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Diyabetik ayak
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Yeni tanı koyulmuş tip 2 diyabetlilerde %20–30 oranında diyabetik retinopati, %10–20 mikroalbuminüri (%40'ında hiperfiltrasyon) %30-40'ında HT, %50-80'ninde dislipidemi ve %80-100'e yakın oranlarda damarsal bozukluk görülmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemli yer tutmaktadır (20,39–41).

2.6.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.6.1.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda böbrekte yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin oluşması ile karakterizedir. Yapısal değişiklik

olarak böbrekte hipertrofi, glomerüler bazal membran kalınlaşması, nodüler ve diffüz glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve intersitisyel fibrozisi içermektedir (42). Fonksiyonel olarak ilk olarak glomerüler filtrasyon artar, intraglomerüler hipertansiyon oluşur, proteinüri, sistemik hipertansiyon ve sonuçta fonksiyon kaybı oluşmaktadır (43).

En erken klinik bulgu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri 3–6 ay arayla en az iki kere 24 saatlik idrar albumin atılımının 30–299 mg veya atılımın dakikada 20–200 µg/dk olması ile tanı konulabilir. Tip 1 DM'ye göre tip 2 DM'lilerde tanıdan kısa süre sonra mikroalbuminüri ve bariz nefropati gelişir. Çünkü teşhisten yıllar önce bu hastalarda diyabet olmasına rağmen tanı konulamamaktadır. İlâveten tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyon olması mikroalbuminüri riskini arttırmaktadır. Mikroalbuminürinin bariz nefropatiye ilerlemesi %20–40 hastada 10 yıl içerisinde olmaktadır. Yaklaşık % 20 oranında bariz nefropati 20 yılda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir (36).

Diyabetik nefropatinin tedavisinde; normoalbuminürik risk altındaki hastalar, mikroalbuminürik diyabetik hastalar ve aşikâr diyabetik nefropatili hastalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Üriner albumin atılımının derecelendirilmesi Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Normoalbuminürik risk altındaki hastalarda glisemik kontrolün temini ve varsa hipertansiyonun agresif şekilde tedavisi gereklidir. Normoalbuminüriye karşın ACE-İ 'nin kullanılmasının diyabetik nefropati ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Albumin Atılımının 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 Albuminüri	>300	>300	>300

Diyabetik nefropatili hastalar, normalde birçok 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 birçok kez daha yüksektir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ki mikroalbuminüri varlığı diyabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı gelişme riski ile çok yakından ilgilidir (44).

2.6.1.2.Diyabetik Retinopati:

Diyabetik retinopatinin en iyi öngördürücüsü (habercisi, prediktörü) hastalığın süresidir. Beş yıl veya daha az bir süredir Tip 1 diyabeti olan nadiren herhangi bir diyabetik retinopati delili gösterir. Buna karşın, 5-10 yıl diyabeti olanların % 27 sinde, 10 yıldan daha uzun süredir diyabeti olanların %71-90'ında diyabetik retinopati vardır. 20-30 yıl sonra yaygınlık %95'e yükselir ve bu hastaların %30-50 sinde proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) vardır. Tip 2 diyabetin tanısından 10 yıl sonra hastaların %67'sinde retinopati ve %10'unda PDR olduğu saptanmıştır (45).

Proteinüri, yüksek kan üre nitrojen düzeyleri ve yüksek kan kreatinin düzeyleriyle açığa çıkan renal hastalık, retinopati varlığının mükemmel öngördürücüsüdür. Mikroalbuminürisi olan hastalar dahi, retinopati gelişimi için yüksek risk altındadır. Sistemik hipertansiyon diyabetik retinopati için bağımsız risk faktörü olarak gözükmemektedir (46).

Diyabetik retinopati; nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve PDR olmak üzere iki grupta değerlendirilir. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur.

DR tanısında floresan anjiyografi en hassas yöntemdir. Medikal tedavi kan glukozunun kontrolü ile kısıtlıdır. Hipertansiyon varsa agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinal fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir (47).

2.6.1.3.Diyabetik Nöropati:

Diyabetes mellitus, batı dünyasında nöropatinin en önde gelen nedenidir. Diyabetik nöropati, diyabetik hastalardaki en sık görülen komplikasyonlardan olup önemli bir sakatlık ve ölüm nedenidir. Diyabetik nöropati sıklığı, çalışmalarda kullanılan yöntemlere göre değişmektedir.

Sadece klinik bulguları ön planda tutan çalışmalar olduğu gibi, ileri teknolojiyle Elektromyografi (EMG) cihazları ile ayrıntılı inceleme yapan çalışmalar da bulunmaktadır. Sıklığı, %5'ten az bulan çalışmalar olduğu gibi %60'lara yakın oranda ve hatta nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın, sinir ileti anormallikleri katıldığında %100'e varan oranda görülebildiği bildirilmiştir. Yıllık görülme yaygınlığı, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ve DCCT'de %2 olarak saptanmıştır. Tanı kriterlerinin değişmesi, epidemiyolojik çalışmaların, tedavi alan hastalarda sınırlı kalması ve diyabet hastalarının büyük bir kısmının teşhis edilememesi nedeniyle, kesin ve doğru bir sıklık saptamak mümkün değildir.

Diyabetik nöropati gelişiminde, diyabet süresi ve hipergliseminin ağırlığı en önemli iki risk faktörüdür. UKPDS çalışmasında yıllık diyabetik nöropati yaygınlığı konvansiyonel olarak tedavi edilen hastalarda %2 olmakla beraber, yoğun tedavi verilen hastalarda bu oran %0,56'ya düşmüştür (48,49).

Araştırmacıların yaptığı çalışmalar sonucunda, diyabetin kronik komplikasyonlarının çoğunun patogenezi ile ilişkili mekanizmalar belirlenmiş ve tedavilerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, periferik nöropatilerin patogenezi açık olarak belirlenememiştir. Hiperglisemi veya insülin eksikliğinin doğrudan ve dolaylı sonuçları arasındaki etkileşimlerin, iyi belirlenmemiş genetik ve çevresel faktörlere eklenmesi ile diyabetik nöropatiler ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar, nöronlarda ve sinir parankiminde hasara neden olmaktadır. Buna ek olarak nörovasküler kan akımı anormallikleri, iskemik nöronal hasara neden olabilmektedir (50).

Jeneralize nöropatiler'den sensorimotor polinöropati (Distal simetrik polinöropati- DSP), diyabette en sık görülen nöropati tipidir (Tablo 2.4). Pek çok olguda hiperglisemiden yıllar sonra başlar. Başlangıçta sinsidir, müdahale edilmezse ilerleyici bir şekilde artarak kronikleşir. DSP ile ilişkilendirilen en önemli etyolojik faktörler, kötü glisemik kontrol, diyabetin süresi ve hipertansiyonun olası rolü, boy, yaş, sigara, hipoinsülinemi ve dislipidemidir. Alt ekstremitelere giden uzun aksonların, diyabetin uyardığı

sinir lezyonlarına daha duyarlı olduğu görülmektedir. DSP varlığı ve boy arasındaki ilişki bu fikri desteklemektedir. Dikey postür nedeniyle DSP birincil olarak alt ekstremitelerde gelişir. Çünkü mikrodamarlar, normalde ayakta dururken damarları sırt basıncından koruyan vazokonstriksiyonun, kontrol mekanizmasının bozulması nedeniyle özellikle daha duyarlıdır (51).

Tablo2.4 Diyabetik Nöropati Sınıflandırması

- ▶ A- Akut, geriye dönüşümlü
 - Hiperglisemik nöropati
- ▶ B- Jeneralize simetrik polinöropatiler
 - Akut duysal nöropati
 - Kronik sensorimotor nöropati
 - Otonom nöropatiler
- ▶ C- Fokal ve multifokal nöropatiler
 - Kranial nöropatiler
 - Trunkal nöropatiler
 - Fokal ekstremitte nöropatileri
 - Proksimal motor nöropatiler (amiyotrofi)
- ▶ D- Mikst formlar
- ▶ E- Hipoglisemik nöropatiler

Klinik uygulamada uluslararası kabul gören diyabetik nöropatinin basit tanımı, diyabetik kişilerde diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra sinir disfonksiyonunun belirti ve bulgularının olmasıdır. Rochester diyabetik nöropati çalışmasında, diyabetik hastaların %10'unda diyabet dışı etyolojilere bağlı nöropati geliştiğinin saptanmasıyla birlikte bu hastaların daha iyi değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmıştır (48,52).

2.6.2.Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza ikincil olarak olarak gelişirler. Diyabet olmayanlarda gözlenen kalp damar sistemine ait değişikliklerden farklılık göstermezler. Fakat bu kalp damar sistemine ait değişiklikler diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler

komplasyonlar ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60 koroner kalp hastalığındandır. Özellikle insülin direncinin bulunduğu Tip 2 DM'de hiperinsülinemi, düz kas hücresi çoğalmasını uyararak, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Hipertansiyon sıklığı, Tip 2 diyabetiklerde en az 2 kat daha fazladır. Çünkü bu hastalarda, obezite ve insülin direnci sıklıkla diyabete eşlik eder. Bu hastalarda hipertansiyon iyi bir şekilde tedavi edildiği takdirde, makrovasküler komplasyonlara ait ölüm ve sakatlıkların önemli derecede azaldığı UKPDS'de gösterilmiştir.

Diyabetin makrovasküler komplasyonları başlığı altında 3 ana patoloji incelenmektedir.

- 1) Diyabetik kalp hastalığı
- 2) Periferik arter hastalığı
- 3) İnme

Diyabetik kalp hastalığı; koroner kalp hastalığı, diyabetik kardiyomiyopati ve diyabetik kalp damar sistemine ait 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.

İnme; beyin kan akımını sağlayan büyük damarlar ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar, bu damarlarda trombüs oluşumu, diyabetiklerde hiperkoagülabilité yaratan faktörlerin de yardımıyla daha sık görülür. DM'de trombotik inme riski 2–6 kat artmıştır. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır. Kanama tipi inmeler, diyabetik hastalarda %8 oranındadır (53).

2.7.Glikolize Hemoglobin

HbA1c geri dönüşümsüz ve yavaş olarak oluşmaktadır. Bu oluşum nonenzimatik olduğundan glukoz yoğunluğuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak eritrositler glikozillenir. HbA1c son haftalardaki glukoz düzeyleri ile daha yakın ilişkilidir. Son 1 aydaki glukoz düzeyi HbA1c'nin %50'sini oluştururken 60–120. günler %25'ini, 30–60. günler de diğer %25'ini oluşturur. HbA1c değeri hastaların 2–3 aylık ortalama kan glukozu hakkında

bilgi verir. HbA1c değerlerine göre hastaların ortalama glukoz değerleri hesaplanabilir (Tablo2.5) (24).

Tablo2.5 HbA1c Düzeylerine Göre Ortalama Plazma Glukoz Düzeyleri

HbA1c	Ortalama Plazma Glukozu	
	Mg/dl	Mmol/l
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

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 (54).

2.8 Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel rol oynayan, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2–4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hematopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8–12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır (55).

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, trombositlerde en çok bulunan granüllerdir. Endotel hasarıyla, kan subendotelle karşılaşır. Trombositler Von Willebrand Faktör (VWF) ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Aktive olan trombositler şekil değiştirir, küre şekline gelen trombositlerde trombosit hacmi artar. Ekzositozla granüler içeriklerini sekrete ederler. Adenozin difosfat (ADP) agregasyonu, VWF ve fibronektin adezyonu artırır. Serotonin, TXA₂, Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF), Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (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 (1,44,56).

2.9 Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve fazla maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler. OTH, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5–8,5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetik asit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7–13 fL (femtolitre) olarak ölçülmektedir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (5). 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 (57).

Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile genel popülasyonda OTH, artmış kalp damar hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır.

Trombosit hacmi ateroskleroz ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve şimanklık gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (58,11).

Artmış OTH, daha büyük trombosit hacmini gösterir. Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir ve küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır. 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.

Diyabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan artmış agregasyon, artmış membran reseptör ekspresyonu ve artmış vazoaktif molekül üretimi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagülan olarak kullanılan EDTA ile, ortam ısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir. 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. Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla OTH değişmez. 37°C ısıda 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında %20 OTH artar (59).

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 aktiftirler ve küçük trombositlere göre daha fazla agregat olma eğilimindedirler. Büyük trombositlerin yoğun granülleri daha çok serotonin ve β tromboglobulin sekrete ederler ve daha fazla TXA2 üretirler. Ayrıca daha fazla P selektin ve GP IIb/IIIa benzeri adezyon molekülleri içerirler. Diyabetik hastalarda dolaşımdaki trombositler arasında granül salınım epizodları çok daha fazladır. Artmış granül salınımı trombosit yaşam süresinde rol oynayabilir (çünkü dolaşımda yıkımı hızlandırır), artmış trombosit döngüsü diyabetik bireylerde trombopoezisin durumunu yansıtabilir. Trombositlerdeki bu değişikliklerin mikrovasküler hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu ve

diyabetin erken döneminde meydana geldiği kabul edilir. 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 (60).

Trombosit fonksiyon bozukluğu, diyabetin erken evrelerinde damarsal patoloji meydana gelmeden başlar. Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların OTH seviyelerinin, normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer bazı çalışmalarda damarsal komplikasyonlarla OTH arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (6). Damarsal komplikasyonlu veya komplikasyonsuz diyabetes mellitusda OTH yüksek bulunmuştur (7,9). OTH'nin arttığı ve azaldığı durumlar Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6 OTH'yi Değiştiren Durumlar

OTH Artıran Durumlar

- * Akut koroner sendromlar
- * Akut iskemik olaylar
- * Kadınlar (PE, HRT)
- * Aterosklerotik hastalıklar (Ateroskleroz, Renal arter stenozu)
- * Diyabet
- * Hipertansiyon
- * Obezite
- * Hiperkolesterolemi
- * İnfeksiyonlar (DIC)
- * İnflamatuvar barsak hastalıkları
- * Hematolojik hastalıklar (İdiyopatik Trombositopenik Purpura, Aplastik Anemi)

OTH Azaltan Durumlar

- * Romatizmal kalp hastalığı
- * Kronik böbrek yetmezliği
- * Nefrotik sendrom
- * Akut poststreptokoksik glomerulonefrit

Artmış OTH, damarsal hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan OTH'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve damarsal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol OTH'yi artırmış, kinaprilin OTH'ye etkisi olmamıştır. Esansiyel hipertansiyon monoterapide kullanılan alfa blokerler ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACEİ), plazma beta tromboglobülini azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyebilir, beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi olmamıştır (56).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları BD Polikliniğinde Haziran 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında müracaat eden tip 2 diyabet tanısı almış hasta grubunda ve glukoz tolerans testi yapılıp normal bulunan kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza tip 2 diyabetli 60 ve kontrol amacıyla 50 gönüllü olmak üzere, toplam 110 katılımcı dahil edildi. Katılımcıların, hipertansif olmamalarına dikkat edildi. Katılımcılar önce kendi aralarında tip 2 diyabetli ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Tip 2 diyabetli grup ise kötü kontrollü tip 2 diyabetli hastalar (Grup-1a) ve iyi kontrollü tip 2 diyabetli hastalar (Grup-1b) olmak üzere kendi içinde iki gruba ayrıldı. Gruplar aşağıda gösterilmiştir:

1. Grup-1a: Kötü kontrollü tip 2 diyabetli hastalar (HbA1c'si <7 olan hastalar)
2. Grup-1b: İyi kontrollü tip 2 diyabetli hastalar (HbA1c'si >7 olan hastalar)
3. Grup-2: OGTT'si normal olan katılımcı (OGTT 0. dakika <100 mg/dl ve OGTT 120. dakika <140 mg/dl olan sağlıklı kişiler) .

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Trombotik veya hematolojik hastalığı olması
2. Trombosit fonksiyonunu bozan herhangi bir ilaç kullanması
3. Hemoglobin seviyesinin erkeklerde 12,5 g/dl, kadınlarda 11,5 g/dl nin altında olması
4. Bilinen böbrek ve/veya karaciğer yetmezliğinin olması
5. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
6. Gebeler
7. Periferik arter hastalığı olanlar
8. Sigara içenler
9. Tip 2 DM dışı hastalıklar nedeniyle (örneğin; alkolik, famiyal, nutrisyonel, üremik, toksik, monoklonal gammopatiler) nöropatisi olan hastalar.
10. Kanseri hastalar

11. Hipertansif hastalar
12. 18 yaş altı 65 yaş üstü hastalar

İç Hastalıkları polikliniğinde muayene edilen her hasta kronik hastalıklar, kanser, ilaçlar ve insülin kullanımı açısından sorgulandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Katılımcılardan seçim kriterlerine uyanların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi ve fizik muayeneleri yapıldı.

Katılımcıların tansiyon ölçümleri aynı kişi tarafından en az üç vizite katılımcının 15 dakikalık istirahati sonrası sessiz bir ortamda ve oturur durumda yapıldı. Bu üç ölçüm sonrasında normal sınırlarda tansiyon değerleri olanlar çalışmamıza dahil edildi. Daha sonra çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan katılımcıların tam kan (trombosit sayısı, OTH), serum kreatinin, serum lipid profili (kolesterol, trigliserid, LDL-HDL kolesterol), HbA1c, açlık kan şekeri (AKŞ) ve 24 saatlik idrarda albumin tekikleri istendi. Bu tetkikler GATA Biyokimya AD laboratuvarında, yapıldı.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan, en az sekiz saatlik gece boyu açlığı takiben periferik venöz kan örnekleri alındı.

Hemogram için alınan 4ml kan, K 3 EDTA tüpüne alınarak 1 saat içinde flowsitometri yöntemiyle ABXPENTRO DX120 cihazında ölçüldü.

Rutin biyokimya ölçümleri için alınan kanlar 3500 devirde 4 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinde; AKŞ, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), değerleri Olympus 2700 AU cihazı kullanılarak ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterol mg/dl = Total kolesterol - (HDL kolesterol + Trigliserid/5) şeklinde hesaplanarak bulundu. HbA1c ölçümleri HPLC yöntemiyle Shimadzu cihazında yapıldı.

3.4 Diğer Ölçümler

Vücut kütle 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, şişmanlık için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

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

3.5 Mikrovasküler Komplikasyonlar Açısından Tarama

Retinopati açısından her hastadan göz hastalıkları konsültasyonu alındı. DM'lu hastalara fundoskopik muayene yapıldı ve en az iki mikroanevrizma ve/veya retinal hemoraji ve /veya retinal hasar bulguları retinopati olarak tanımlandı.

Nefropati açısından her hastadan 24 saatlik idrar toplamaları istendi. İdrarda albumin atılımı 30 mg/dl nin üstünde olan değerler ile plazma kreatinini 2 mg/dl den fazla olan değerler nefropati olarak tanımlandı.

Nöropati bulgusu için her hastadan, nöroloji konsültasyonu istendi. Uzman bir nörolog tarafından EMG tetkiki yapıldı. Elektromyografi cihazı ile sağ sural, median ve ulnar duyu ile sağ peroneal, tibial, median ve ulnar motor sinir iletim incelemeleri yapıldı. En az bir değerdeki anormallik öykü ve nörolojik muayene bulgularıyla beraber nöropati olarak tanımlandı.

3.6 Oral Glukoz Tolerans Testi

Hastalara teste başlamadan 3 gün öncesinden en az 150 gr/gün karbonhidrat içeren normal bir diyetle beslenmeleri önerildi. Hastaların hiçbir fiziksel aktiviteleri kısıtlanmadı. Hastaların test öncesinde 10-16 saat aç kalmaları sağlandı. Teste sabah saat 7.00 – 9.00 arası başlandı. Test süresince hasta oturur durumda tutuldu. 25 gr/100 ml Glukoz solüsyonu hazırlandı.

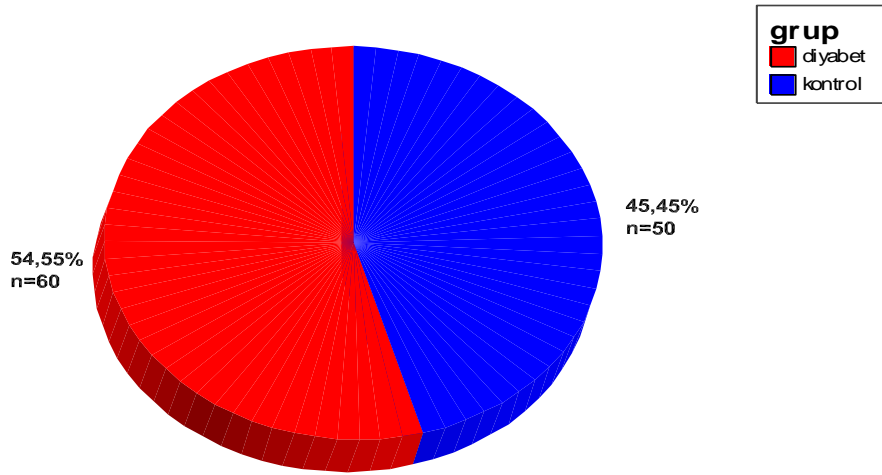
Hazırlanan 300ml solüsyon hastaya, açlık kanı alındıktan sonra, 5 dakika içinde içirildi. 120. Dakikada tekrar kan örneği alınarak kan glukoz konsantrasyonları ölçüldü.

3.7 İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 11.5 for Windows paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar için yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Niceliksel veriler için normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi; normal dağılım gösteren gruplar arası karşılaştırmalarda ise One Way Anova testi ve Student T testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametreler için pearson korelasyon testi, göstermeyen parametreler içinse Spearman Bağlantı Analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya GATA İç Hastalıkları BD polikliniğine Haziran 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında başvuran Tip 2 DM tanısı alan 60 diyabetik hasta ve kontrol amacıyla 50 sağlam gönüllü dahil edildi. (Şekil 4.1). Diyabetik hastaların 19'u erkek (%31,7), 41'i kadın (%68,3); kontrol grubunun 18'i erkek (%36) 32'si kadındı (%64). Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,61$).



Şekil 4.1 Katılımcıların Gruplar Arası Dağılımı

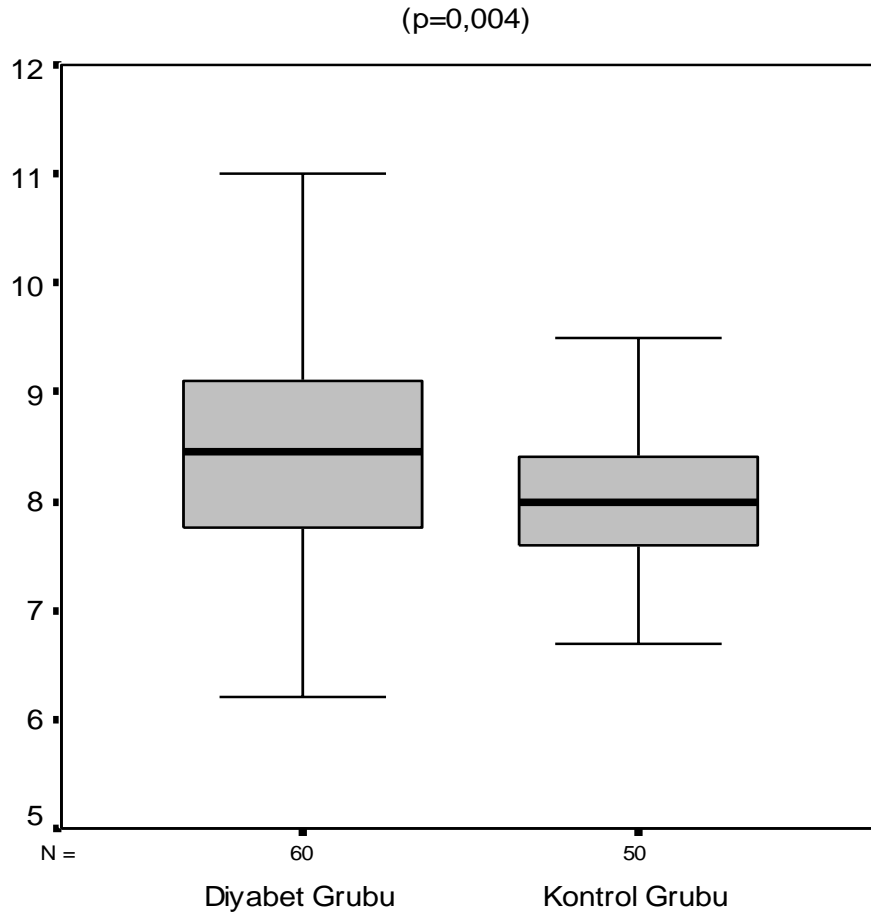
Diyabet grubunun yaş ortalaması $51,93 \pm 9,36$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $48,44 \pm 11,34$ yıldır ($p=0,08$). VKİ, diyabet grubunda ortalama $29,74 \pm 4,72$ kg/m^2 iken kontrol grubunda ortalama $28,35 \pm 3,81$ kg/m^2 idi ($p > 0.05$). İki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL, trombosit sayısı açısından istatistiksel fark yoktu. AKŞ, HDL değerleri ortalamaları diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Diyabet ve Kontrol Gruplarının Temel Karakteristik Özellikleri

	Diyabet Grubu (Grup 1) (Ortalama±SS) (n=60)	Kontrol Grubu (Grup2) (Ortalama±SS) (n=50)	P*
Yaş (yıl)	51,93±9,36	48,44±11,34	0,08
VKİ (kg/m ²)	29,74±4,72	28,35±3,81	0,10*
SKB (mmhg)	120,89±11,42	121,96±13,17	0,55*
DKB (mmhg)	77,48±7,43	77,12±8,84	0,98
AKŞ (mg/dl)	161,13±72,94	93,96±19,53	<0,001*
Kreatinin (mg/dl)	0,94±0,18	0,94±0,13	0,90
T.Kolesterol (mg/dl)	196,52±37,94	200,62±40,32	0,58
Trigliserid (mg/dl)	171,15±105,62	155,94±71,23	0,86*
HDL (mg/dl)	47,88±11,50	43,80±9,64	0,049
LDL (mg/dl)	119,23±32,54	129,28±27,93	0,088
Trombosit (10 ⁹ /l)	259,92±82,22	253,84±59,67	0,66
OTH (fl)	8,54±1,07	7,99±0,87	0,004

VKİ: Vücut Kütle İndeksi, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, OTH: Ortalama Trombosit Hacmi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı *Normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann Whitney u testi, uyan parametrelerde Student t testi kullanılmıştır.

Olguların OTH sonuçları incelendiğinde, diyabet grubunda (8,54±1,07) kontrol grubuna göre (7,99±0,87) anlamlı derecede yüksekti (p=0,004) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Diyabet ve Kontrol Gruplarının OTH Sonuçları

Tip 2 diyabetli hastalar diyabet kontrolü açısından; HbA1c düzeylerine göre iyi kontrollü diyabetik hastalar ($HbA1c \leq 7$, Grup 1a) ve kötü kontrollü diyabetik hastalar ($HbA1c > 7$, Grup 1b) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Grupların temel karakteristik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, diyabet süresi, VKİ, SKB, DKB, kreatinin, total kolesterol, LDL ve trombosit değerleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.2).

Tablo4.2 Grupların Temel Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Grup 1a (Ortalama±SS) (n=30)	Grup 1b (Ortalama±SS) (n=30)	Grup 2 (Ortalama±SS) (n=50)	P*
Yaş (yıl)	52,67±10,40	51,20±8,29	48,44±11,34	0,19
VKİ (kg/m ²)	29,08±4,72	30,39±4,72	28,35±3,81	0,13
SKB (mmhg)	122,60±10,52	119,17±12,18	121,96±13,17	0,37*
DKB (mmhg)	78,46±6,40	76,50±8,32	77,12±8,84	0,73*
AKŞ (mg/dl)	113,26±19,80	209,00±75,44	93,96±19,53	<0,001*
Kreatinin (mg/dl)	0,98±0,19	0,89±0,17	0,94±0,13	0,14
T.Kolesterol(mg/dl)	194,90±40,55	198,13±35,75	200,62±40,32	0,82
Trigliserid (mg/dl)	136,73±66,03	205,56±126,04	155,94±71,23	0,035*
HDL (mg/dl)	50,73±13,42	45,03±9,89	43,80±9,64	0,017
LDL (mg/dl)	119,23±32,54	122,36±26,59	129,28±27,93	0,17
Trombosit (10 ⁹ /l)	256,27±68,67	263,57±94,92	253,84±59,67	0,85
OTH (fl)	8,05±0,82	9,04±1,07	7,99±0,87	<0,001
HbA1c	5,86±0,58	8,70±1,69		<0,001**
Diyabet Süresi (yıl)	5,92±7,62	7,62±5,98		0,053**

*Çoklu grup analizlerinde normal dağılıma uyan parametreler için Kruskal Wallis testi, diğer grup analizlerinde one way Anova testi kullanılmıştır.**2 grup bulunan parametrelerde normal dağılıma uyanlarda Student t Testi, uymayanlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

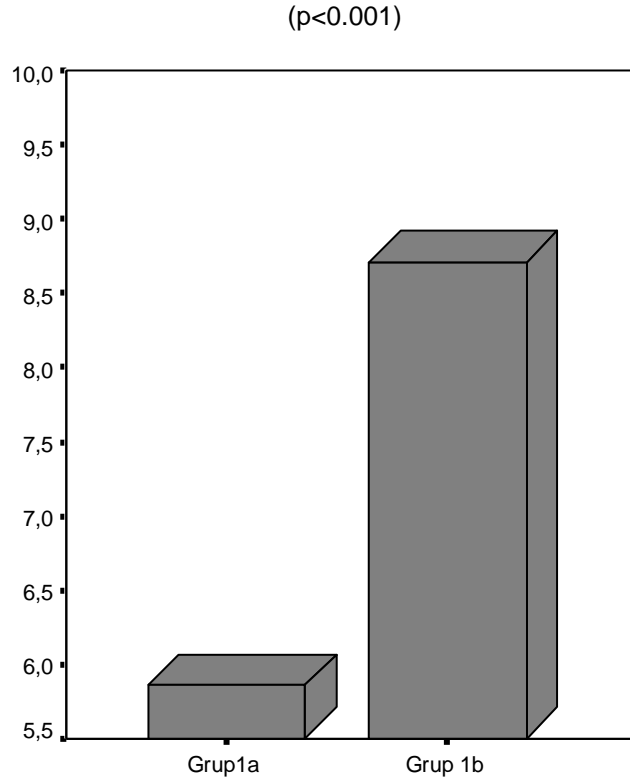
Aralarında anlamlı fark olan AKŞ, trigliserid, HDL, OTH değişkenlerinin alt grup analizlerini incelediğimizde; AKŞ ortalamalarının kötü kontrollü diyabet grubunda (HbA1c>7) iyi kontrollü diyabet grubuna ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; iyi kontrollü grupta ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Trigliserid ortalamaları sadece kötü kontrollü grupta iyi kontrollü gruba göre, HDL ortalamaları ise sadece iyi kontrollü grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Aralarında Anlamlı Fark Olan Grupların Alt Grup Analizleri

		Test	P
AKŞ	Grup 1a-Grup 1b	Mann-Whitney U	<0,001*
	Grup 1b-Grup 2	Mann-Whitney U	<0,001*
	Grup 1a-Grup 2	Mann-Whitney U	<0,001*
Trigliserid	Grup 1a-Grup 1b	Mann-Whitney U	0,009*
	Grup 1b-Grup 2	Mann-Whitney U	0,10
	Grup 1a-Grup 2	Mann-Whitney U	0,20
HDL	Grup 1a-Grup 1b	Tukey PHT	0,10
	Grup 1b-Grup 2	Tukey PHT	0,87
	Grup 1a-Grup 2	Tukey PHT	0,014*
OTH	Grup 1a-Grup 1b	Tukey PHT	<0,001*
	Grup 1b-Grup 2	Tukey PHT	<0,001*
	Grup 1a-Grup 2	Tukey PHT	0,97

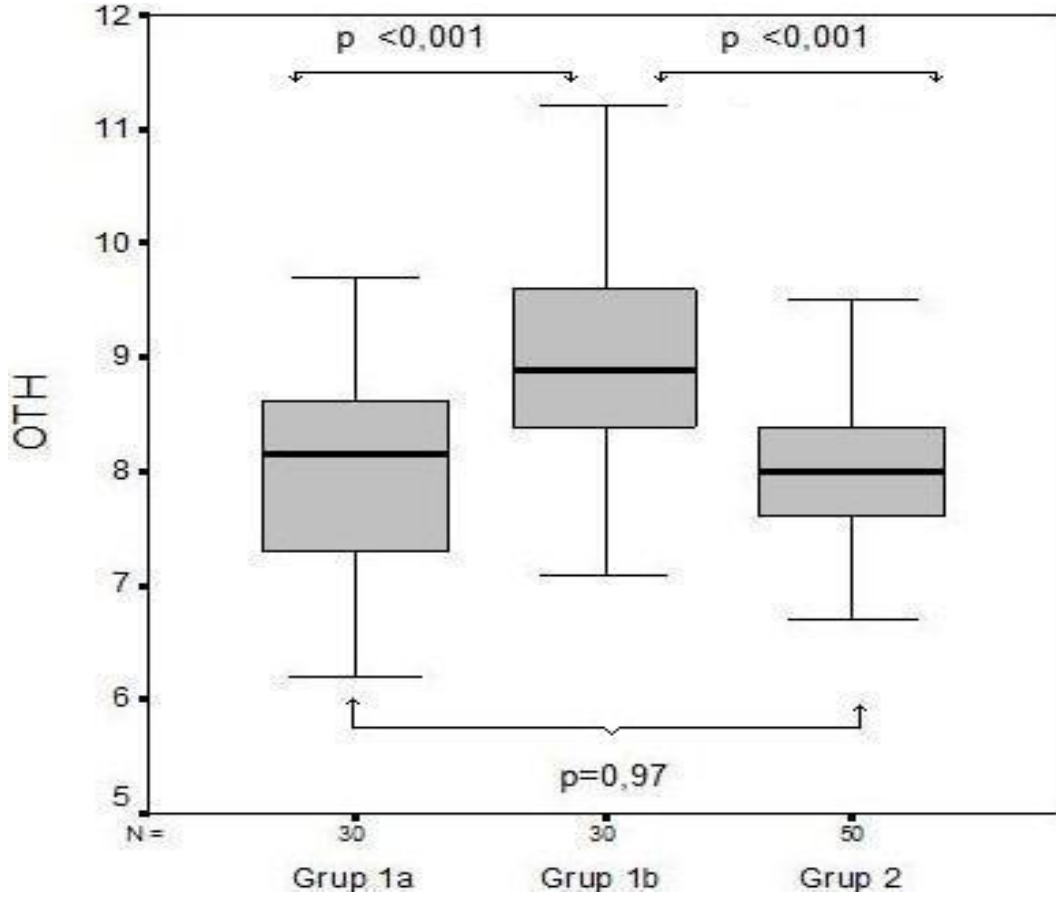
PHT: Post Hoc Test İki grup karşılaştırmalarında Normal dağılıma uyan parametrelerde Tukey testi uymayanlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.*Bonferoni düzeltmesi yapılmış olup anlamlılık düzeyi $p < 0,05/3$; $p < 0,017$ alınmıştır.

HbA1c ortalamaları, kötü kontrollü grupta iyi kontrollü gruba göre daha yüksekti ($p < 0,001$). Diyabet süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo4.2, Şekil 4.3).



Şekil 4.3 İyi Kontrollü ve Kötü Kontrollü Diyabet Gruplarında HbA1c Değerleri

OTH değerleri, kötü kontrollü grupta iyi kontrollü gruba ve kontrol grubuna göre daha yüksekti. Kontrol grubuyla iyi kontrollü diyabet grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.3, Şekil 4.4).



Şekil 4.4 OTH'nin Gruplar Arasındaki Dağılımı

Diyabetik hastalar, mikrovasküler komplikasyonlar açısından HbA1c gruplarına göre değerlendirildi. Kötü kontrollü diyabetik grupta iyi kontrollü gruba göre nefropati (% 13,3-%6,7), nöropati (%28,3-%6,7) ve retinopati (%16,7-%5) oranları daha yüksekti. Ancak nefropati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,19$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Diyabetik Komplikasyonlarla HbA1c Arasındaki İlişki

	Grup 1a		Grup 1b		Toplam		P*	
	N	%	n	%	N	%		
Nefropati	var	4	6,7	8	13,3	12	20	0,19
	yok	26	43,3	22	36,7	48	80	
Nöropati	var	4	6,7	17	28,3	21	35	<0,001
	yok	26	43,3	13	21,7	39	65	
Retinopati	var	3	5	10	16,7	13	21,7	0,028
	yok	27	45	20	33,3	47	78,3	

*Ki kare testi kullanılmıştır.

Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile OTH arasında ilişkiye bakıldı. Nöropati ve nefropati ile OTH arasında ilişki bulunmazken retinopati hastalarda OTH anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.02) (Tablo 4.5.).

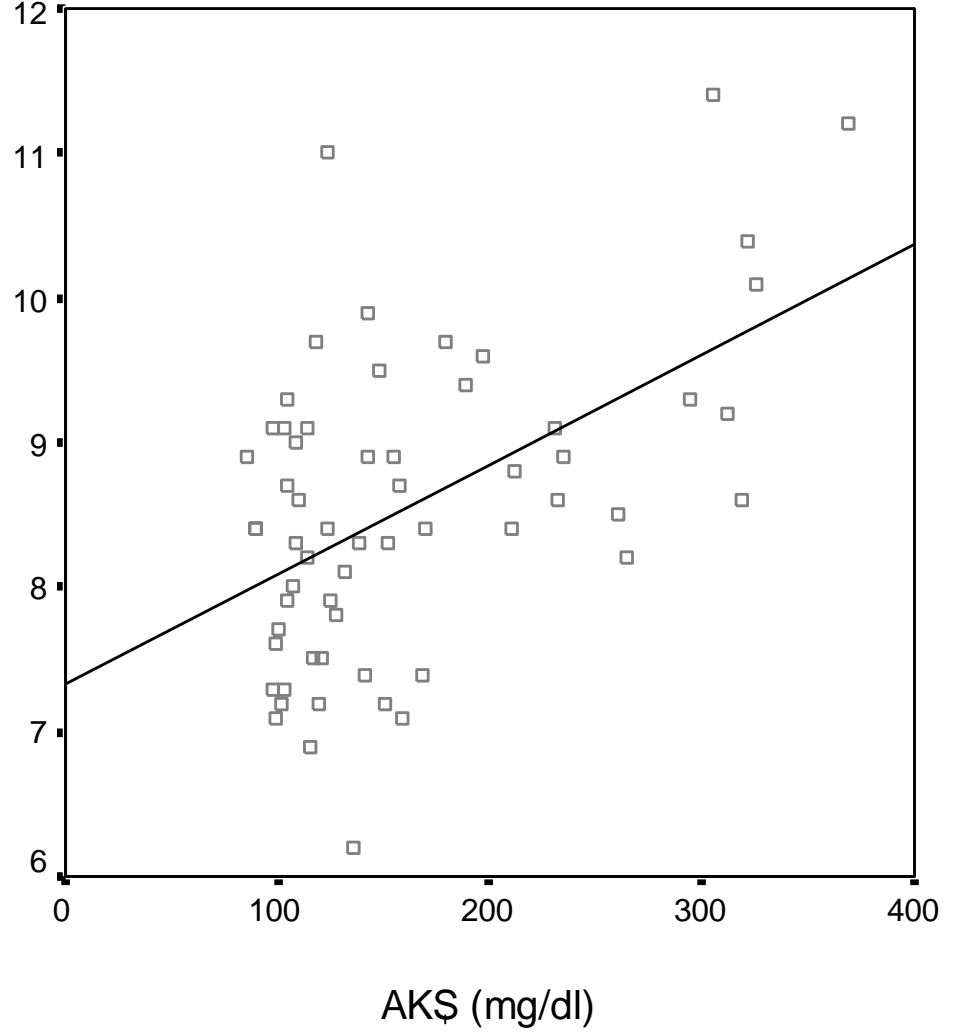
Tablo 4.5 Diyabetik Mikrovasküler Komplikeasyonlarla OTH Arasındaki İlişki

	n	OTH (Ortalama±SS)	P*
Nefropati var	12	8,96±0,97	0,14
yok	48	8,44±1,08	
Nöropati var	21	8,78±1,31	0,22
yok	39	8,42±0,92	
Retinopati var	13	9,17±1,09	0,02
Yok	47	8,37±1,01	

*Ki kare testi kullanılmıştır.

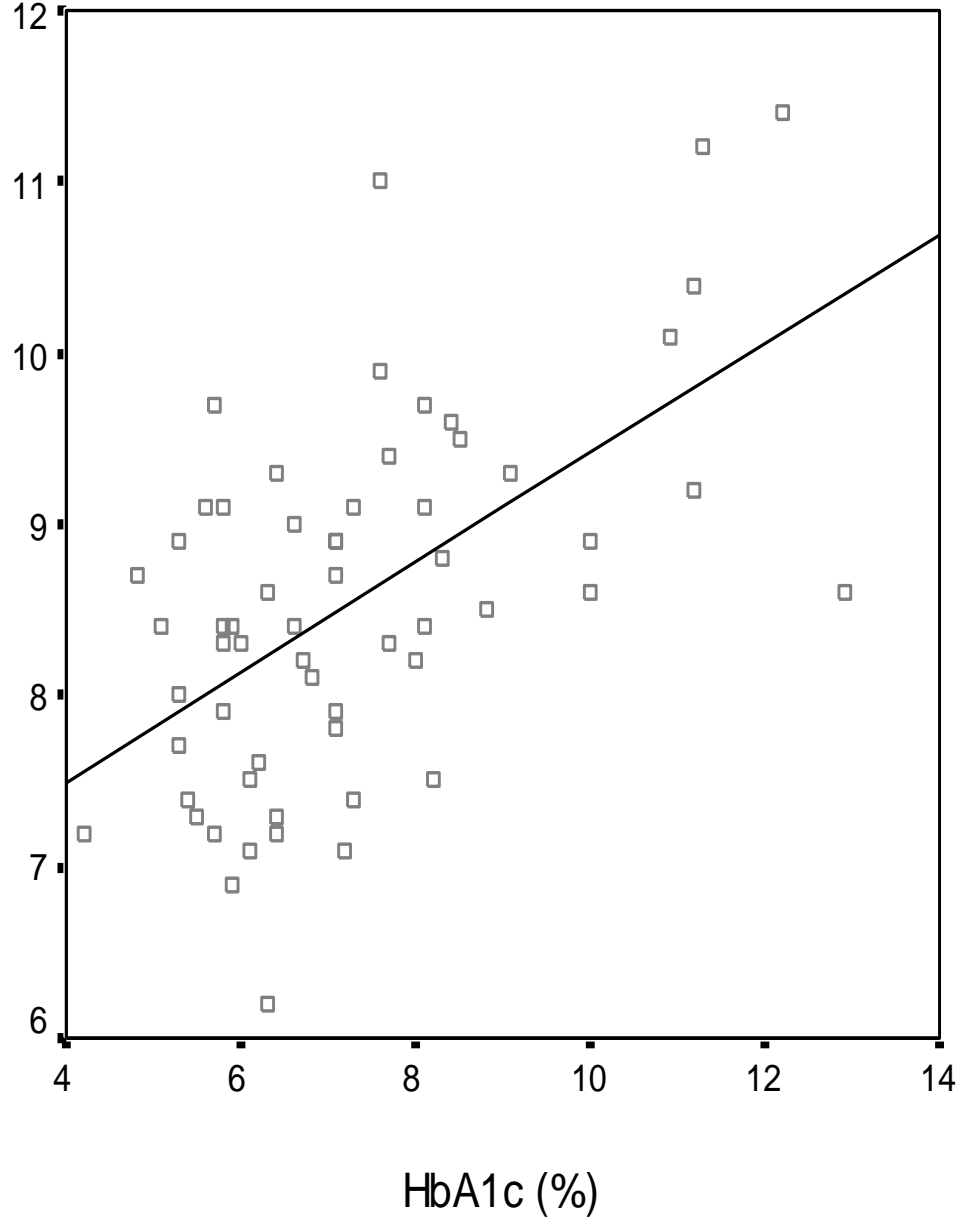
Hastaların çeşitli özellikleri ile OTH arasındaki ilişkiye bakıldı. OTH ile trombosit sayısı, AKŞ ve HbA1c arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. AKŞ değeri normal dağılıma uymadığı için Spearman testiyle, diğerleri Pearson bağıntı analizi kullanılarak değerlendirildi.

OTH ile AKŞ arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı ($r_s= 0,402$, $p<0,001$) (şekil 4.5).



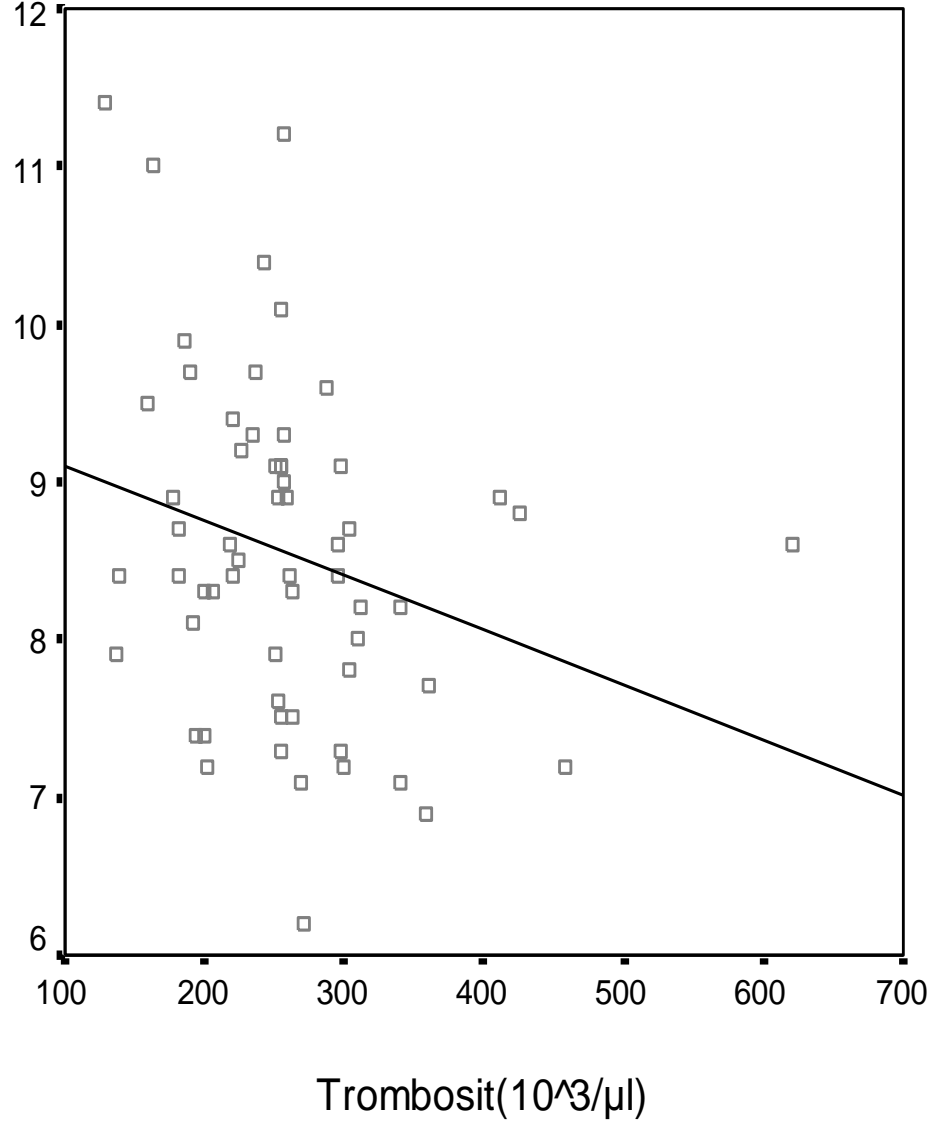
Şekil 4.5 OTH ile AKŞ Arasındaki İlişki Grafiği

OTH ile HbA1c arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı ($r= 0,562$, $p<0,001$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 OTH ile HbA1c Arasındaki İlişki Grafiği

OTH ile trombosit sayısı arasında negatif yönde bir ilişki saptandı ($r=-0,267$, $p=0.04$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 OTH ile Trombosit Sayısı Arasındaki İlişki Grafiği

5.TARTIŞMA

Tüm diyabetiklerin yaklaşık %90-95'i tip 2 diyabetes mellitustur. Çok görülmesi nedeni ile tip 2 DM, diyabete bağlı ölümlerin ve sakatlıkların çoğundan sorumludur. Tip 2 DM, doku insülin direnci ve/veya bozulmuş insülin salınımı ile birlikte seyreder. Bu hastalığın damarsal komplikasyonlarının gelişiminde, anormal insülin aktivasyonuna bağlı trombosit aktivitesinde artış olduğu düşünülmektedir (2,3,61).

OTH, trombosit aktivitesini gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır ve rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabilmektedir. Yani OTH trombosit aktivasyonunu göstermede basit, kolayca ulaşılabilir, maliyet etkin bir yöntemdir (62). OTH'deki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda tanısal açıdan önemlidir. Yapılan çalışmalar, büyük trombositlerin küçük trombositlerden çok daha aktif ve agregasyon yapma potansiyellerinin çok daha fazla olduğunu göstermiştir. Büyük trombositler hematolojik olarak çok aktif oldukları için miyokard infarktüsüne yol açan koroner trombozis yapma eğilimindedirler. Aktif trombositler dens granüller içerirler ve küçük trombositlere göre daha fazla serotonin, TXA₂, β -tromboglobulin sekrete ederler (62,63). Büyük trombositlerin P selektin ve GP IIb/IIIa benzeri adezyon molekülleri çok daha fazladır (66).

Literatürde, diyabetik hastalarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Bunun artmış kan glukozu ve bazı glukoz metabolitlerine bağlı gelişen osmotik şişmeye bağlı olabileceği gösterilmiştir (64). OTH'nin diyabetik hastalarda arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, herhangi bir değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (65). Diyabetik hastalarda OTH ile artmış trombosit aktivasyonu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (66,67). 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 (68). Zuberi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabetik, nondiyabetik ve BAG'li hastalar karşılaştırılmış ve diyabetik hastalarda OTH'nin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (62). Yine Hekimsoy ve

arkadaşları, diyabetik bireylerde OTH'yi diyabeti olmayanlara göre daha yüksek saptamışlardır (69).

Bu çalışma, tip 2 DM tanısı alan 60 ve kontrol amacıyla 50 gönüllü olmak üzere toplam 110 kişide yapılmıştır. Hastaların trombosit aktivitesine OTH, glisemik kontrol düzeylerine ise HbA1c kullanılarak bakılmıştır. Diyabetik hastaların OTH değerlerinin (8,54±1,07) kontrol grubuna göre (7,99±0,87) daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,004). Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (62,66-69).

Daha sonra, diyabetik hastalar metabolik kontrol açısından 2 gruba bölünerek incelenmiştir (Grup 1a: HbA1c≤7, Grup 1b: HbA1c>7). OTH kötü glisemik kontrolü olan grupta (9,04±1,07) iyi glisemik kontrolü olan gruba göre (8,05±0,82) daha yüksek saptanmıştır (p<0,001). Yine kötü kontrollü grupta OTH seviyeleri kontrol grubuna (7,99±0,87) göre daha yüksektir. Bununla birlikte iyi kontrollü grupla kontrol grubu arasında OTH seviyeleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Literatürde metabolik kontrolle trombosit aktivitesini inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan incelendiğinde bizim çalışmamızın trombosit aktivitesini ortaya koymada daha üstün olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hipertansif hastaları çalışma dışı bırakmamız da çoklu ilaç kullanımını en aza indirmesi, muhtemel ilaç etkileşimlerini ve ilaçların trombosit aktivitesine muhtemel etkilerini azaltması yönüyle diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Bununla birlikte hasta sayımızın kısıtlı ve izlem süremizin nisbeten kısa olmasının, çalışmamızın kısıtlılıklarından olduğu kanaatindeyiz.

Yaptığımız çalışmada, diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması 51,93±9,36, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 48,44±11,34'ti (p=0,08). Diyabetik hastaların 19'u erkek (%31,7), 41'i kadın (%68,3); kontrol grubunun 18'i erkek (%36) 32'si kadındı (%64) (p=0,61). Sonuç olarak, diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu arasında, istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. 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 7,43 fL (7,01–7,84) bulmuştur. Kadın ve erkekler arasında trombosit

volümleri açısından fark yokken çocuklar ve gençlerde (10–20 yaş) erişkin gruba (21-67 yaş) göre OTH istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,005$) (5). Literatürde kadın ve erkekler arasında trombosit parametrelerinin sabit olduğu, zamanla değişmediği ve kadınlarda menstrüel siklusa etkilenmediği gösterilmiştir (58,70).

Diyabetik hasta grubunu ve kontrol grubunu sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından karşılaştırdığımızda, iki grup arasında fark bulunmadığını ve OTH ile TA arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gözlemledik. Yapılan birçok çalışma, kan basıncındaki değişimin trombosit büyüklüğünü etkilemediğini göstermiştir. Ancak 35 esansiyel hipertansiyonlu ve 44 normotansif hasta ile yapılan bir çalışmada, OTH'nin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (71,43). Bu çalışma normotansif hastalar üzerinde yapılmıştır. Tansiyonun OTH'yi etkilemediği çeşitli çalışmalarda söylenmesine rağmen yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların (losartan, propranolol vb.) trombosit aktivasyonunu etkileyebileceği belirtilmiştir (56).

Hasta ve kontrol gruplarının lipid profillerini incelediğimizde, total kolesterol ortalamaları açısından grup 1a ($194,90\pm40,55$), grup 1b ($198,13\pm35,75$) ve kontrol grupları ($200,62\pm40,32$) arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,82$). Trigliserid ortalamaları sadece kötü glisemik kontrollü grupta ($205,56\pm126,04$) iyi glisemik kontrollü gruba göre ($136,73\pm66,03$) yüksek bulunmuştur ($p=0,009$). Kontrol grubuyla ($155,94\pm71,23$) iyi glisemik kontrollü grup arasında trigliserid ortalamaları açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,20$). Gruplar arası LDL ortalamalarını incelediğimizde, her üç grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,17$). Kontrol grubunun HDL ortalaması ($43,80\pm9,64$), iyi glisemik kontrollü gruptan ($50,73\pm13,42$) daha düşük bulunmuştur ($p=0,014$). Demirtunç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hasta gruplarının lipid profilleriyle, bizim çalışmamızdaki hastaların lipid profilleri benzer bulunmuştur (3). Kontrol grubunun TG, HDL ve LDL seviyeleriyle kötü glisemik kontrollü hasta grubunun TG, HDL ve LDL seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Kontrol grubunun lipid parametreleri ile kötü

glisemik kontrollü grubun lipid parametreleri birbiriyle paralellik gösterir gibi görünmektedir. Ancak kontrol grubu için her üç parametrenin ortalamaları Türk erişkin toplumunun ortalamalarıyla uyumludur (72,73).

Diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların (retinopati, nefropati, nöropati) gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrolün derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Günlük glisemik kontrolün takibinde kan glukoz ölçümü kullanılırken uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c kullanılmaktadır (74).

Gerek DCCT çalışmasında, gerekse UKPDS çalışmasında kan şekerinin düzenlenmesi ile mikrovasküler komplikasyonların geciktirilebileceği ve oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (75). Diyabetik nöropati, diyabetik hastalarda önemli bir ölüm ve sakatlık nedenidir. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi hastalığın süresi ve kan glukoz değeri, nöropati gelişiminde çok önemlidir (76). Diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi kan glukoz düzeyi yüksekliği ile nöropati gelişimi orantılı bulunmuştur (50). Tip1 diyabetiklerde kötü glisemik kontrol durumunda birkaç ay içerisinde şiddetli diyabetik polinöropati gelişebilmektedir (77). Kan glukoz değeri, HbA1c'den bağımsız olarak nöropati gelişmesinde ve kötüleşmesinde önemli oranda katkıda bulunur. DCCT, sıkı glisemik kontrol ile klinik nöropati riskinin % 60 oranında azaldığını göstermiştir (67). UKPDS çalışmasında sıkı glisemik kontrol sağlanması, periferik nöropatiyi % 40 oranında azaltmıştır. UKPDS çalışmasında 10 yıldan fazla süren bir takipte HbA1c değeri % 7 olan hastalarda, % 7,9 olan hastalara göre mikrovasküler komplikasyonlar önemli oranda azalmıştır (78). Randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerinde kötü glisemik kontrolde diyabetin damarsal komplikasyonlarının arttığı ve Tip 1 ve Tip 2 DM'de glisemik kontrolün düzelmesi ile mikro ve makrovasküler komplikasyonların yaygınlığında azalma olduğu gösterilmiştir (6).

Literatür bilgisi ile tutarlı olarak biz de kötü glisemik kontrollü (HbA1c>7) hastalarda diyabetik nöropati ve retinopati görülme sıklığının iyi glisemik kontrollü (HbA1c≤7) hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterdik. Ancak kötü glisemik kontrollü hastalarda (% 13,3), iyi glisemik

kontrollü hastalara göre (% 6,7) diyabetik nefropati görülme oranı daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlam yoktu ($p=0,19$). Bunun her iki grup arasında diyabet süreleri açısından fark olmamasına ve diyabetik nefropati oluşması için yeterli süre geçmemesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Diyabetik hastalarda diyabetin tüm komplikasyonlarının gelişim riski artmıştır ve bunda trombositlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda diyabetik hastalarda trombosit morfolojisi ve fonksiyonunda değişiklikler olduğu rapor edilmiştir. DM'de görülen trombosit hiperaktivitesi, bu hastalık ile ilişkili vaskülopatilerde etkili ve ciddi bir faktör olabilir. Çeşitli çalışmalarda, DM'de artmış trombosit agregasyonu olduğu ve bunun damarsal komplikasyonlarda rol oynayabileceği belirtilmiştir (79,80).

Yaptığımız çalışmada, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının OTH ile ilişkisini de inceledik. Diyabetik nefropatili, retinopatili ve nöropatili hastalarda OTH' yi, bu komplikasyonları olmayan hastalara göre daha yüksek tespit ettik. Ancak nöropati ve nefropati için bu değerler anlamlı değildi ($p>0,05$). Retinopatisi olan diyabetik hastalarda OTH'yi $9,17\pm 1,09$ fl olmayanlarda ise $8,37\pm 1,01$ fl olarak ölçtük ($p=0,02$). Tip 2 diyabetik 265 ve tip 2 diyabeti olmayan 151 hastada yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların 167' sinde retinopati tespit edilmiş ve bunların OTH ortalamalarının, retinopati saptanmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7,11). Jone R L ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, diyabetik retinopatili hastalarda, trombosit ömrünün azaldığı ve trombosit aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (81). Nöropati ile OTH arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanında, ilişki olmadığını rapor eden çalışmalar da vardır. Demirtunç ve arkadaşları, diyabetik ve nondiyabetik hastalar arasında yaptıkları bir çalışmada da OTH ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki bulunmadığını rapor etmişlerdir (3,82). Bavbek ve arkadaşları, diyabetik nefropatili hastalarda, diyabetik nefropatisi olmayan hastalara göre OTH'nin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (83).

Bu sonuçlar ışığında OTH ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında önemli bir ilişki bulamadık. Bu durum, diyabetik damarsal komplikasyonların gelişmesinden önce trombosit fonksiyon anormalliklerinin meydana gelmesi

ile açıklanabilir. Bu fenomeni açıklamada diğer olası bir mekanizma, komplikasyonlu DM'li hastalarda dolaşımdaki aktive trombositlerin hızlı tüketilmesi ve/veya invivo trombosit fonksiyonu ile invitro agregasyon arasında fark olmasıdır. Bununla birlikte örneklem sayımızın da kısıtlı olması bu konu hakkında kesin bir sonuca varmamızı engellemektedir.

Çalışmamızda, HbA1c \leq 7 olan grupta, HbA1c $>$ 7 olan gruba göre OTH'nin daha yüksek olduğunu (p $<$ 0,001) saptadık. Diğer çalışmalarda olduğu gibi OTH ile yaş, VKİ, diyabet süresi, rutin biyokimya parametreleri ve lipid profili arasında anlamlı bir ilişki bulamadık (p $>$ 0,05) (3,84). OTH ile HbA1c arasında iyi düzeyde (r=0,562; p $<$ 0,001), AKŞ arasında ise orta düzeyde (r=0,402; p $<$ 0,001) bir ilişki olduğunu gösterdik. Diyabette sıkı glisemik kontrolle, trombositlerdeki hiperaktivitenin normale dönüp dönmeyeceği tartışılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, DM'li hastalarda OTH'nin etkisi araştırılmış glisemik kontrol ile OTH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (61,82). Buna karşın literatürdeki bazı çalışmalarda, HbA1c ile OTH arasında ilişki bulunmuştur (3,84). Demirtunç ve arkadaşları ise 70 diyabetik hastadan kötü glisemik kontrolü olan 35 hastayı, 3 ay boyunca diyabet kontrolü açısından tedavi verip takip etmişler, sonucunda hastaların OTH'lerinde düzelme olduğunu ve HbA1c ile OTH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Lipid profili, yaş, VKİ ve rutin biyokimya parametreleri arasında ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak, anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır (3). Bundan dolayı glisemik kontrol ile trombosit aktivitesi ve fonksiyonunda düzelme olabileceği, olası diyabetik komplikasyonların geciktirilebilirliği veya önlenebilirliği açısından OTH'nin değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Biz çalışmamızda, diyabetik hastalarda HbA1c ile OTH'nin arttığını, bununla beraber trombosit sayısının azaldığını gözlemledik. Trombosit kitlesi; trombosit sayısı ile trombosit volümünün çarpımına eşittir. Trombosit kitlesi sabit olduğundan, OTH ile trombosit sayısı arasında ters orantı vardır. Trombopoetin tarafından megakaryosit stimülasyonunun fazla olduğu yıkıcı trombositopenilerde yüksek OTH görülür. Megakaryositler stimüle oldukça multilobüle DNA'lı büyük trombositleri dolaşıma verirler. Bunun istisnası

splenik sekestrasyon ve hipoplazik kemik iliğidir. Bessman ve arkadaşları patolojik durumlarda trombosit sayısı ile OTH'nin değiştiğini göstermişlerdir (85).

Otomatik kan sayım cihazlarıyla tam kan çalışılırken antikoagülan olarak sitrat ve EDTA kullanılmaktadır. Antikoagülan olarak EDTA kullanıldığı zaman trombositlerde şişmeye neden olduğu için, OTH değeri artmaktadır. Bu şişme, 2 saat içinde en yüksek seviyesine ulaşmakta ve 24 saat boyunca devam etmektedir. Antikoagülan olarak yüksek konsantrasyonlarda sitrat kullanıldığında bile OTH'de bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Mansour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OTH ölçümünde EDTA ve sitratlı antikoagülan kullanımının farkı araştırılmış ve iki ölçüm arasında pozitif korelasyon olduğu ($p < 0.001$) bulunmuştur. Bu nedenle OTH ölçümünde her iki antikoagülanın da kullanılabilmesi gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda antikoagülan olarak EDTA kullanıldı. Antikoagülanların farklı etkileri ve diğer preanalitik değişkenler nedeniyle her laboratuvarın bu trombosit parametreleri için kendi referans aralıklarını vermesi önerilmektedir (63). CD62 (P-selectin), CD63, GP IIb/IIIa, PF-4 ve tromboglobulin trombosit aktivasyonunun belirteçleri olarak kullanılırlar. Bu testler pahalı oldukları ve ölçümleri için özel ekipman gerektirdiklerinden rutin olarak kullanılamazlar. Diğer yandan OTH ölçümü maliyet etkin, basit, efektif ve trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kolay bir methodur. Aynı zamanda trombosit fonksiyon ve aktivasyonu ile de ilişkilidir (3).

6.SONUÇ

Trombosit fonksiyon ve aktivasyonunda bir belirteç olarak kullanılan OTH, diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre daha yüksekti.

Trombosit aktivitesi $HbA1c > 7$ olan hastalarda, $HbA1c \leq 7$ olan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.

Yüksek $HbA1c$ değerlerine sahip hastalarda mikrovasküler komplikasyon (nöropati, retinopati, nefropati) gelişme riski artmaktadır.

OTH ile mikrovasküler komplikasyon gelişme riski arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır.

Uzun dönem glisemik kontrolün takibinde kullanılan $HbA1c$ ile platelet fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesi olarak kullanılan OTH arasında iyi düzeyde bir ilişki saptanmıştır.

Diyabet hastalarının glisemik kontrollerinin takibinde ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riskinin tahmin edilmesinde, OTH'nin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Yine de birinci basamak yönelimli bir disiplin olan aile hekimliği pratiğinde, böyle maliyet etkin, basit, kolay uygulanabilir bir parametre olan ve artık her aile sağlığı merkezinde yapılabilen bir tam kan sayımı ile kolayca tespit edilebilen OTH'nin; iyi seçilmiş diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün takibi açısından, aile hekimliği uzmanına fikir verici bir parametre olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
2. Vinik, AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2001; 24(8): 1476–1485.
3. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus *J Diabetes Complications*. 2009 Mar-Apr;23(2):89–94.
4. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S et al. The burden of mortality attributable to diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2130–5
5. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJJ. Mean platelet volume is a useful parameter: A reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;11:379–387.
6. Sharp PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86:739–742.
7. Aliberti G, D'Erasmus E, Vecci E. Trombocyte parameters in aged non-insulin dependent diabetics. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2 1997;255–58.
8. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Apr;17(4):802-7.
9. Garg SK, Lackner H, Karpatkin S. The increased percentage of megathrombocytes in various clinical disorders. *Ann Intern Med* 1972;77:361–69.
10. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean trombosit volume in patients with type 2 Diyabetes mellitus. *Trombocytes*. 2004;15(8):475–478.

11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2004 27: 15–35.
12. Bağrıacık N. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, sürekli tıp eğitimi etkinlikleri Diyabetes Mellitus Sempozyumu, İstanbul, s. 9-18
13. American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diyabetes Care* 2007 Jan;30 (Suppl 1):42–7.
14. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;275–83,284–90,321–3,359
15. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Editor: Charles F.Burant, MD *The Lancet* 1999; 354: 617–62., PhD
16. Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Fact Sheet United States, 2003; www.cdc.gov
17. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551–6.
18. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Özhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2006;6:314–21
19. Jaevinen, H.Y. Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Pickup, J.C., Williams, G. (Ed) *Textbook of Diabetes Volume 1*. Blackwell Science. S:22.1–22.19,2003
20. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. 13.Harrison İç. Hastalıkları Prensipleri. Çeviri Editörü: Prof.Dr. Yahya Sağlıker,2004, cilt 2, Nobel Kitabevleri, s 2109–2138
21. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197

22. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl.):S62–S69
24. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes-2010 *Diabetes Care*, 2010;33(Suppl.):S11–S61
25. Abacı A, Bober E. Buyukgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri* 2007; 5: s 1–10
26. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:395–403.
27. İmamoğlu Ş. *Diyabetes Mellitus 2006*, İstanbul 2006, s 34
28. Chambles LE, Heises G. Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 15;146(6):483-94.
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 15–35.
30. Laakso M. Tip 2 diyabetin patogenezi. In: *Tip 2 Diyabet*, ed. GoldsteinBJ, Wieland DM, 2003, İstanbul, pp. 13–28.
31. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517–29.
32. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:177–269.
33. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 37–46.
34. Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: Altuntas Y, Yenigun M. *Her Yonuyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı. 2001: 236–245*

35. Efendis S, Ostensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993;243:127–38.
36. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int.* 1981;19:410–415.
37. Burant CF: *Medical Management of Type Two Diabetes* 5th.Ed. American Diabetes Association 2004
38. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000 İstanbul: 17–27
39. İlicin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi, 2003, S:2311–2331
40. İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus*. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692–7
41. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, *Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences* 2007, 3(3):1–15
42. Alebiosu CO, Kadiri S, Akang EEU. Clinicopathological study of Diabetic Nephropathy based on renal biopsy. *Diabetes International.* 2002;12: 66–69.
43. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care.* 2002;25(Suppl 1):S85-S89.
44. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. *Pathophysiology of Disease* 3. Edition 2000:269–273.
45. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophtalmol* 1994;112(9):1217–28
46. Klein R, Klein B, Moss S. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875–9.
47. Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S, Guyer D, et al. Diabetic retinopathy. *Retina-Vitreous- Macula WB.* Saunders Co1999;316–329.
48. Özer F. Diabetik nöropati. Yenigün M (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.s.417–65.
49. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NA, Low PA, Ziegler D (Eds.).

- Textbook of Diabetic Neuropathy. Newyork: Sigma Publ; 2003p.64–79.
50. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20(7):1162–6.
 51. Ziegler D. Diyabetik nöropati ve cinsel disfonksiyon. Goldstein BJ, Wieland-Müller D (Eds.). (Çeviri: Akman AC). *Tip 2 Diyabet*. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti; 2004: s.223–51.
 52. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Fieldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 2005;28(4):956–62.
 53. Taskiran M; Feldt Rasmussen B; Jensen GB; Jensen JS: Urinary albumin excretion in hospitalized patients with acute myocardial infarction: *Scand Cardivasc j.* 1998; 32(3): 163–6
 53. Alıcı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu *Van Tip Dergisi* 2001;8(3): 105-110
 54. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993;7:104–113.
 55. Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology eighth edition*.1991 W. B. Saunder Company Philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis And Blood Coagulation p 390 and 397.
 56. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent trombosit activation in vivo. *Circulation* 1997;96: 69
 57. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, Kosar A, Yetkin E, Öztürk M et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24(5): 405–408.
 58. 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.

59. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993;7:104–113.
60. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin, an alpha1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin-induced shape change in human trombosit. *Journal of Human Hypertension* 2001;15, 203–207.
61. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 Diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):173–176
62. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of Mean Platelet Volume in Patients with Diabetes Mellitus, Impaired Fasting Glucose and Nondiabetic Subjects. *Singapore Med J* 2008;49(2): 114
63. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
64. Martyn CN, Matthews DM, Popp-Snijders C, Tucker J, Ewing DJ, Clarke BF. Effects of sorbinil treatment on erythrocytes and trombocytes of persons with Diyabetes. *Diyabetes Care* 1986;9:36–39.
65. Bozkaya G, Özgü E, Karaca B, Özgenç O. Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçlarına Göre Ortalama Trombosit Hacmi Düzeyleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6 (1) 17–21
66. Winocour PD. Trombocyte abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41(Suppl. 2): 26–31.
- 67 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 329:977–986,1993.
68. Tschöpe D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, Kaufmann L, Gries FA. Increased trombosit volume—Sign of impaired thrombopoiesis in Diyabetes mellitus. *Klinische Wochenschrift* 1989;15(7):253–259
69. Bath PM, Butterworth RJ. Trombocyte size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7.157–161.

70. Bessman DJ, Williams LJ, Glimer PR. Trombocyte size in health and haematologic disease. *Am J Clin Pathol.* 1982;78:150–53.
71. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44:1973–88.
72. Mahley RW, Palaoglu EK, Atak Z, Dawson-Pegin J, Lanois AM, Cheung V, et al. Turkish Hearth Study: lipids lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839–859
73. Onat A, Yildirim B, Uslu N, Gürbüz N, Keleş İ, Çetinkaya A, et al. Investigations plasma lipoproteins and apolipoproteins in Turkish adults: Overall levels, associations with other risk parameters and HDL's role as a marker of coronary risk in women [in Turkish]. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:72-9
74. Butkiewicz A, Kemonna H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombocyte activation and β thromboglobulin. *Kardiologia Polska* 2003;58.
75. 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.
76. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168–188, 253–263
77. Said G et al. Uncommon early onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol* 1998;245 61–68.
78. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
79. Halushka PV, Lurie D, Colwell JA. Increased synthesis of prostaglandin-E-like material by trombosit from patients with Diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1977;297:1306–1310

80. Heath H, Bridgen WD, Canever JV, Pollock J, Hunter PR, Kelsey J, Bloom A. Trombosit adhesiveness and aggregation in relation to Diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1971;7:308–315.
81. Jones RL, Paradise C, Peterson CM. Trombocyte survival in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1981;30:486–489.
82. Papanas N, Mavridis G, Karavageli E, Symeonidis G, Maltezos E. Peripheral neuropathy is associated with increased mean trombosit volume in type 2 diabetic patients. *Trombocytes* 2005;16(8):498–499
83. Bavbek N, Kargili A, Kaftan O, Karakurt F, Kosar A, Akcay A Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large trombocytes in diabetic patients: are they markers of vascular disease and Diabetic nephropathy? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2007;13(4):391-397
84. Inui Y, Suehiro T, Kumon Y, Hashimoto K. Trombocyte volume and urinary prostanoid metabolites in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 1994:108–112
85. Bessman DJ, Williams LJ, Glimer PR. Trombocyte size in health and haematologic disease. *Am J Clin Pathol.* 1982;78:150-53.
86. Siavash M, Tajolmolouk E, Alireza M, Masoud A Mean trombosit volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology* 2006;11(5):317 – 319

EK-1
Hasta takip formu

Adı Soyadı					
Yaşı					
Cinsiyeti	1 Erkek ()		2 Bayan ()		
Medeni durumu	1 Evli () 2 Bekar () 3 Dul () 4 Evli ama ayrı yaşıyor ()				
Eğitim durumu	1 Okur yazar değil, okur yazar () 2 İlköğretim () 3 Lise () 4 Yüksek okul 5 () Üniversite ()				
İşi	1 () Profesyonel meslek(avukat,doktor,mühendis), iş adamı veya büyük iş sahibi 2 () Öğretmen , subay , işletme sahibi 3 () Teknisyen , astsubay, uz.çvş, küçük işletme sahibi, 4 () İşçi , şoför, ev hanımı ve diğer beceri gerektirmeyen işler 5 () Ev hanımı 6 () İşsiz				
Diyabet Süresi					
Boy/kilo					
SKB/DKB					
Plt					
Mpv					
Pct					
Pdw					
Glukoz					
Üre					
Kreatinin					
Kolesterol					
Trigliserid					
HDL					
LDL					
Hba1c					
24h lik idrar protein					
Nöropati	1 normal ()		2 anormal ()		
CAD	0 yok ()	1 post MI ()	2 unstable AP()	3 + stres test ()	4 anjiyo ()
Retinopati	R0()	R1()	R2()	R3()	R4() R5()
Tedavi OAD	1Biguanid ()	2 SU ()	3 TZD ()	4 Glinid ()	5 α glu inh ()
Tedavi İnsülin	1 Evet ()		2 Hayır ()		
Diğer					