



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TIP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA SCUBE-1
SERUM DEĞERİNİN HBA1C VE MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Umut BİNGÖL

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2017

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TIP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA SCUBE-1
SERUM DEĞERİNİN HBA1C VE MİKROVASKÜLER
KOMPLİKASYONLAR İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Umut BİNGÖL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser DEMİR

TOKAT
2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları AD Başkanımız sayın Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ayşe Kevser DEMİR, Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT, Doç. Dr. Şafak ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Süheyla KAYA, Doç. Dr. A. Özgür YENİOVA, Doç. Dr. Özge GÜMÜŞAY, Yrd. Doç. Dr. Samed RAHATLI, Yrd. Doç. Dr. Ayşe KEFELİ geçmiş dönemde eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Banu ÖZTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Yrd. Doç. Dr. M. Salih AKIN'a, laboratuvar çalışmalarında destek veren Tıbbi Biyokimya AD Öğr. Gör. İsmail BENLİ'ye, çalışmanın istatistiklerini gerçekleştiren Yrd. Doç. Dr. Osman DEMİR'e, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, benden sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen anne baba ve kardeşime, zorlu asistanlık eğitim süresince desteğini hep gördüğüm eşim Tülay BİNGÖL ve kızım Dila'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Serum Signalpeptide-CUB [complement protein C1r/C1s, Uegf and Bmp1] - EGF domain-containing protein (SCUBE1) değeri akut koroner sendrom, iskemik inme ve akut mezenter iskemisinde artış gösterdiği kanıtlanmış tanısal bir belirteçtir. Çalışmanın amacı bu yeni trombosit aktivasyon göstergesi olan serum SCUBE-1 düzeyi ile hem tip 2 diyabet ve hem de tip 2 diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmaya mikrovasküler komplikasyon gelişmiş 50 tip 2 diyabetik hasta (grup 1), komplikasyon gelişmemiş 50 tip 2 diyabetik hasta (grup 2) ve 50 sağlıklı kontrol olgusu (grup 3) alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerin antropometrik ve kan basınç ölçümleri yapıldı. Hastaların serum SCUBE-1 düzeyleri ELIZA yöntemi ile ölçüldü. Tüm olguların açlık kan glikoz, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, PTZ, aPTT, hemoglobin, trombosit sayısı, serum lipid parametreleri ve HbA1c değerleri kayıt altına alındı. Diyabetik nefropati 24 saatlik idrarda mikroalbumin varlığı ile belirlendi. Diyabetik retinopati varlığı pupil dilatasyonu ardından yapılan indirekt biyomikroskopik muayenede değerlendirildi. Çalışmaya alınan hasta grupları ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzer idi ($p>0,05$). Ortanca SCUBE-1 serum düzeyi grup 1, grup 2 ve grup 3'te sırası ile 5,20 (2,35-9,55) ng/ml, 3,68 (1,47-6,42) ng/ml ve 3,87 (2,13-6,69) ng/ml idi ($p=0,365$). Diyabetik hastalar HbA1c düzeyine göre $<7\%$ ve $>7\%$ olarak iki grupta ayrıldığında olguların serum SCUBE-1 düzeyi arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,913$). Tüm olgular açlık serum glikoz düzeyine göre 200 mg/dl altı ve üstü olarak incelendiğinde ortanca serum SCUBE-1 düzeyleri sırası ile 3,57 (1,79-6,72) ng/ml ve 5,63 (2,45-9,88) ng/ml idi ($p=0,030$).

Çalışmada trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan serum SCUBE-1 değerlerinin açlık kan şekeri yüksekliği ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi. Fakat serum SCUBE-1 düzeyi diyabetik hastalarda diyabetik retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyon varlığı ile anlamlı bir değişiklik göstermedi.

Anahtar kelimeler: SCUBE-1, diyabetes mellitus, diyabetik mikrovasküler komplikasyon, HbA1c, açlık kan şekeri.

ABSTRACT

Serum Signalpeptide-CUB [complement protein C1r/C1s, Uegf and Bmp1]EGF domain-containing protein (SCUBE-1) value is an evidenced diagnostic marker of acute coronary syndrome, ischemic stroke and acute mesenteric ischemia. The aim of our study is to determine relationship between serum SCUBE-1 level which is a new platelet activation indicator and both type 2 diabetes and its microvascular complications.

The study was included 50 type 2 diabetic patients with complications (group 1), 50 diabetic patients without complications (group 2) and 50 healthy individuals as control group (group 3). Anthropometry and blood pressure measurements were performed in all participants. Serum SCUBE-1 level was measured by ELISA method. Blood levels of fasting glucose, BUN, creatinine, liver function tests, prothrombin time, active partial thromboplastin time, hemoglobin, platelet count, serum lipid parameters, and HbA1c values of participants were recorded. The diagnosis of diabetic nephropathy was determined by microalbuminuria that measured by a 24-hour urine collection. The presence of diabetic retinopathy was evaluated by indirect biomicroscopic examination following pupil dilatation. In terms of age and gender the study groups and the control group were similar. The median SCUBE-1 serum level in group 1, group 2, and group 3 were 5.2 (2.35-9.55) ng/ml, 3.68 (1.47-6.42) ng/ml, and 3.87 (2.13-6.69) ng/ml, respectively ($p=0.365$). There was not any significant difference between the groups according to SCUBE-1 serum level if diabetic subjects were divided into two groups according to their HbA1c levels as $>7\%$ or $<7\%$ ($p=0.913$). When all subjects were divided into two groups according to their fasting blood glucose levels as $<200\text{mg/dL}$ or $>200\text{mg/dL}$, median serum SCUBE-1 levels were 3.57 (1.79-6.72) ng/ml and 5.63 (2.45-9.88) ng/ml, respectively ($p=0.030$).

Serum SCUBE-1 level, a marker of thrombocyte activation, was significantly associated with fasting blood glucose levels in the study. However, there were not any meaningful change in serum SCUBE-1 level with some microvascular complications such as diabetic retinopathy and nephropathy.

Key words: SCUBE-1, diabetes mellitus, diabetic microvascular complication, HbA1c, fasting blood glucose

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus Tipleri	3
2.2. Diyabetes Mellitus Tanısı	8
2.3. Diyabetes Mellitus Tedavisi	9
2.4. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	12
2.5. Diyabetes Mellitus ve Trombosit Aktivasyonu	26
2.6. SCUBE-1 ve Trombosit Reaktivasyonu	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

AC	Adenilat siklaz
ACE	Anjiotensin konverting inhibitörü
ADA	American Diabetes Assosiation
AGE	İleri glikasyon son ürünleri
AİS	Akut iskemik stroke
AKS	Akut koroner sendrom
AKŞ	Açlık kan şekeri
ANP	Atrial natriüretik peptid
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
CAMP	Siklik adenzin monofosfat
DCCT	The Diabetes Control and Complication Trial
DM	Diabetes Mellitus
DR	Diyabetik retinopati
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HT	Hipertansiyon
IDDM	İnsülin bağımlı Diyabetes Mellitus
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IR	İnsülin reseptörü
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein

MRA	Mineralokortikoid reseptör antagonisti
NIDDM	İnsülin bağımlı olmayan Diyabetes Mellitus
NO	Nitrik oksit
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PE	Pulmoner emboli
PKC	Protein kinaz-C
PLC	Fosfolipaz-C
SCUBE	Signalpeptide-CUB [complement protein C1r/C1s, Uegf and Bmp1] - EGF domain-containing protein
TEMD	Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
UKPDS	United Kingdom Prospecti ve Diabetes Study
VEGF	Vaskuler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Protein Kinaz C yolağı	18
Şekil 2. Sorbitol Yolu	19
Şekil 3. SCUBE Protein Yapısı	32

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Diyabetes Mellitus sınıflaması	3
Tablo 2. Diyabet tanı kriterleri	8
Tablo 3. Oral antidiyabetik ve diğler ilaçlar	10
Tablo 4. İnsülin Tipleri	11
Tablo 5. Hemodiyaliz hastalarının etiyojik nedenlerinin dağılımı	16
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri	36
Tablo 7. Grupların nicel değışkenler açısından incelenmesi	37
Tablo 8. Gruplar arası nicel değışkenlerin çoklu karşılaştırması	38
Tablo 9. Gruplara göre serum SCUBE-1 düzeylerinin sunumu	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) dünyada en sık görülen, morbidite ve mortaliteye neden olan kronik hastalıklardandır. Tüm dünyada 382 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiği, 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise 2010 yılında yapılmış olan TURDEP 2 çalışmasının sonuçlarına göre diyabet prevalansı %13.7 olarak tespit edilmiştir (1,2).

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Kronik komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar gibi makrovasküler hastalıklarla, diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati olarak tanımlanan mikrovasküler hastalıklardır. Yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki olumsuz değişimler diyabet prevalansı yanında komplikasyonların sıklığını da arttırmaktadır. 2015 yılı verilerine göre, o yıl ilk defa hemodiyaliz tedavisine başlayan son dönem böbrek yetmezlikli hastaların etyolojik nedenleri arasında DM % 41 ile ilk sırayı almaktadır (27) Tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda mikrovasküler hasar gelişim etiyolojisi benzer olmakla birlikte tip 2 diyabette hipertansiyon ve hiperlipidemi komplikasyon oluşumuna katkıda bulunur.

Mikrovasküler komplikasyon gelişiminde böbrekteki hemodinamik değişiklikler, hiperglisemi ve salgılanan bazı sitokinlerin toksik etkilerinin yanında endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonunun önemli rolü vardır.

Geçmiş yıllarda vasküler endotelial hücrelerde ve trombositlerde tespit edilen bir protein olan SCUBE-1'in trombosit aktivasyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir. Özellikle akut koroner sendrom, iskemik inme gibi akut hastalarla yapılan çalışmalarda bu protein anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada komplikasyon gelişmemiş ve mikrovasküler komplikasyon gelişmiş DM'li hastalar ile sağlıklı bireylerin serum SCUBE-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus (DM) günümüzde en sık ölüme yol açan ve neden olduğu dejeneratif kronik komplikasyonlarla, işgücü kaybına ve maddi zarara sebep olan kronik hastalıklardandır. DM pankreastaki insülin salgısının mutlak yetersizliği veya insülinin etki ettiği organ ve dokulardaki etkisizliği veya molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda gelişir. Hiperglisemi ve karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasında bozukluklarla seyreden kronik metabolik bir hastalıktır.

Yaşam tarzı ve buna bağlı olarak beslenme değişiklikleri günümüzde DM sıklığında artışa neden olmakta, bu durum da dünya genelinde ülkelerin hastalığın tanı ve tedavisi için daha fazla mesai harcamasına neden olmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2013 yılında hazırladığı rapora göre tüm dünyada 382 milyon diyabet hastası bulunduğu belirtilmiş ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-1) çalışmasına göre tip 2 diyabet prevalansı %7.2 bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur (1). Bu çalışmanın devamı olan ve Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde 26.499 kişiyle yapılan TURDEP 2 çalışmasının sonuçlarına göreyse 2010 yılında ülkemizdeki DM sıklığı %13.7'ye ulaşmıştır (2). Hastalığın kronik komplikasyonlarının fazla olmasının en önemli nedenlerinden biri hastalığın farkındalık düzeyidir.

Genel farkındalığın düşük olması hastalığın geç tanı almasına ve tedavide güçlüklerle neden olduğu gibi, yaşam kalitesini ciddi oranda bozan ve tedavi maliyetlerini önemli oranda arttıran komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır.

2.1.DİYABETES MELLİTUS TİPLERİ

DM tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer spesifik diyabet türleri olmak üzere 4 ana sınıfa ayrılır. İlk üçü primer diğer spesifik türler ise sekonder diyabet formları olarak adlandırılır.

Tablo 1. Diyabetes Mellitus sınıflaması (3)

I.	Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine neden olan β hücre yıkımı)
II.	Tip 2 DM (insülin sekresyon zemininde gelişen β hücre yıkımı)
III.	Gestasyonel DM
IV.	Diğer Diyabet Tipleri
A)	β hücre fonksiyonlarının genetik defekti
B)	İnsülinin etkisindeki genetik defektler
	Tip A insülin Direnci
	Leprehaunism
	Rabson-Mendenhall Sendromu
	Lipoatrofik diyabet
C)	Pankreas ekzokrin doku fonksiyonları
	Pankraetit
	Travma / Pankreatektomi
	Neoplazi
	Kistik Fibrozis
	Hemokromatozis
	Fibrokalkülöz Pankreatopati
D)	Endokrinopatiler
	Akromegali
	Cushing Sendromu
	Glucagonoma
	Hipertiroidizm
	Somatostatinoma
	Aldesteronoma
E)	İlaç ve kimyasal ajanlar
	Glukokortikoidler
	Atipik antipsikotikler (klozapine, ketiapin, olanzapine, risperidon)
	Tiroid hormonları
	Adrenerjik Agonistler
	Thiazidler
	İnterferon
	Pentamidin
	Nikotik Asit
	Diazoksid
	Dilantin
	Protease inhibitörleri
F)	İmmün aracılı nadir diyabet formları

- | |
|--|
| Stiff-Man Sendromu |
| Anti insülin antikorları |
| G) Diyabetle İlişkili Genetik Sendromlar |
| Down Sendromu |
| Klinefelter Sendromu |
| Wolfram Sendromu (DIDMOAD) |
| Friedrich Ataksisi |
| Huntington Ataksisi |
| Laurence-Moon-Biedl sendromu |
| H) Enfeksiyonlar |
| İ) Konjenital Rubella |
| Sitomegalovirüs |

2.1.1. Tip 1 Diyabet

İnsülin bağımlı DM olarak adlandırılan tip 1 diyabet pankreas beta hücrelerinin otoimmün nedenlerle ve idiopatik olarak hasarı sonucu oluşur. Hastalarda mutlak insülin eksikliği vardır. Tüm diyabet hastalarının % 5-10'u tip 1 DM'dir ve hastaların sayısı gittikçe artmaktadır (4). Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) tip 1 diyabeti oluş mekanizmasına göre iki ana sınıfa ayırmaktadır:

Tip 1A Diyabet: Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde tetikleyici faktörlerin devreye girmesi ile otoimmün mekanizmalarla oluşan ilerleyici B hücre hasarı ile karakterize formdur. Kanda immün hasarın belirteçleri olarak “adacık hücre antikorları” (islet cell cytoplasmic antibody, ICA), insülin otoantikorları (insülin utoantibody, IAA), glutamik asitdekarboksilaz antikorları (GAD), tirozin fosfataza karşı otoantikorlar (islet associated-2 IA-2) ve anti-fogrin (islet associated-2 beta, IA-2 beta) bulunur.

Tip 1B diyabet, oimmünite dışı nedenlerle gelişen mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Diyabetik ketoasidoz gibi hayatı tehdit eden akut komplikasyonlar, orta ve ağır derecede hiperglisemi düzeyleri ve buna bağlı olarak ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, kilo kaybı şeklinde akut başlangıçlarla ortaya çıkabilir. Genellikle 30 yaş öncesi başlar. Okul öncesi (6 yaş), puberte ve geç adölesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere 3 pik görülür. Genellikle 25 yaşından sonra görülen tip 1 diyabet formu, “erişkinde latent otoimmün diyabet” (latent autoimmune diabetes in adult, LADA) olarak adlandırılır ve sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır.

2.1.2. Tip 2 Diyabet

İnsülin bağımlı olmayan diyabet olarak da adlandırılan tip 2 DM genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde giderek artan bir insülin direnci ve sonrasında insülin sekresyonunda azalma ile karakterizedir. Genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkmasına rağmen giderek artan obezite ve sedanter yaşam tarzı nedeniyle daha erken yaşlarda da ortaya çıkmaktadır.

Tip 2 DM risk faktörleri

- Yüksek riskli etnik grup mensubu
- Ailede diyabet hikayesi
- Daha önceden bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) tespit edilenler
- Hipertansiyon (HT)
- HDL kolesterol <40 mg/dL ve trigliserid >250 mg/dL
- Kardiyovasküler hastalık
- Fazla kilolu veya obez
- Polikistik over sendromu (PCOS)
- Gestasyonel diyabet hikayesi
- 4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü
- İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, non-alkolik steatohepatit)
- Şizofreni
- Bazı atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı
- Fiziksel inaktivite
- Solid organ (özellikle böbrek) transplantasyonu yapılmış olan kişiler (4-5)

2.1.2.1. Tip II DM Etiyopatogenez

Tip 2 DM bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci ile ilgili genetik faktörlerle obezite, aşırı beslenme ve sedanter yaşam gibi çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöryel bir hastalıktır.

Tip 2 diyabet gelişimi açıkça ailede diyabet hikayesi ile ilişkilidir. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden anlamlı derecede yüksek bulunması genetik faktörlerin ilişkisini ortaya koyar (6).

2.1.2.2. Bozulmuş İnsülin Sekresyonu

Bozulmuş insülin sekresyonu hastalığın klinik başlangıcından önce ortaya çıkan glukozaya yanıt verme yeteneğindeki azalmadır. Glukozaya yanıt erken faz insülin sekresyonunda azalma ve postprandial hiperglisemiye neden olan öğün sonrası insülin sekresyonunda azalma bozulmuş glukoz toleransına (IGT) neden olur. Tüm etnik gruplarda azalmış, insülin sekresyonu hastalığın başlangıcındaki temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturur (7).

2.1.2.3. İnsülin Direnci

İnsülin direnci dolaşımdaki yeterli miktarda bulunan endojen ya da eksojen insüline beklenenden daha az biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülünün biyolojik etkilerini; hiperglisemiye ve sonuçta pankreatik beta hücrelerinden daha fazla insülin salgılanmasına yol açar. İnsülinin moleküler mekanizmaları ile ilgili araştırmalar insülin direncinin genetik faktörler ve hiperglisemi, serbest yağ asitleri ve inflamatuvar mekanizmalarla ilişkisini açığa çıkarmıştır. İnsülin Reseptör (IR) ve insülin reseptör substrat (IRS)-1 gibi bilinen genetik faktörler yanında (8) $\beta 3$ adrenerjik reseptör genleri ve uncoupling protein genleri (UCP)'nde insülin direnci oluşmasına neden olur (9). İnsülin direnci olan hastalarda aşikar diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, akantozis nigricans, alopesi, amenore, hirsütizm, virilizasyon, bozulmuş growth hormon salınımı, obezite, lipoatrofi, lipohipertrofi, muskuler hipertrofi, hipertrigliseridemi gibi klinik özelliklerin bir ya da bir kaçını birlikte görebiliriz (9).

2.1.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Daha önce diyabeti olmayan bir kadında ilk kez gebelikte tanımlanan glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan insülin direnci söz konusudur. Obezite ve tip 2 DM konusunda devam eden çalışmalar, doğurganlık çağına gelmiş daha fazla sayıda tip 2 DM hastasına tanı konmasına neden olmuştur (10).

Genellikle asemptomatik seyreder. Doğumla birlikte düzelir. Ancak bu hastalar ileriki yıllarda artmış tip 2 DM riskiyle karşı karşıya kalırlar. Bu nedenle hastalığın tanısı hem gebelik esnasında anne ve bebeğin komplikasyonlara karşı korunması hem de gelecek yıllarda ortaya çıkabilecek diyabet tanısı için önemlidir. Yine fetüste makrozomiye bağlı oluşabilecek riskleri azaltmak ve anne sağlığını korumak amacıyla tüm gebelere gebeliğin 24-28 haftalarında gestasyonel dm açısından tarama önerilmektedir (11).

GDM Risk Faktörleri

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40'dan büyük olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik bebek doğurmak
- Polikistik Over Hastalığı
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

2.2. DİYABETES MELLİTUS TANISI

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), 2016 kılavuzunda DM tanısının açlık plazma glukoz düzeyi (FPG) ve 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz düzeyine dayanan plazma glukoz kriterleri veya HbA1c kriterlerine dayanarak konabileceğini belirtir (12-13)

Tablo 2. Diyabet Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) (Açlık olarak en az 8 saatlik kalorisiz süre olarak tanımlanır)
OGTT'de 2. Saat plazma glukoz ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (DSÖ tarafından 75 gr anhidroz glukozun suda çözünmesi sonrası yapılan yükleme testi olarak tanımlanır)
A1C \geq % 6.5 (48 mmol/mol)
Klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemi krizi sonrası rastgele plazma ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) bulunması.

2.2.1. Gestasyonel DM Tanısı

TEMD tüm gebelere ilk prenatal muayenede tüm gebelere açlık kan şekeri kontrolü yapılması ve AKŞ>126 mg/dl tespit edilen tüm gebelere HbA1c bakılarak 6.5 üstü gelmesi halinde pregestasyonel DM olarak kabul edilmesini önermektedir.

Aşağıdaki risk faktörleri bulunan gebelerde de APG bakılmalı ve prediyabet (110-125 mg/dl) aralığında olanlara OGTT yapılarak gebe olmayanlar gibi yorumlanmalıdır.

Fetüste makrozomiye bağlı oluşabilecek riskleri azaltmak ve anne sağlığını korumak amacıyla tüm gebelere gebeliğin 24-28 haftalarında gestasyonel dm açısından tarama önerilmektedir (11).

2.3. DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

DM tedavisi 3 temel bölümde incelenir.

- Tıbbi Beslenme Tedavisi,
- Egzersiz
- Medikal Tedavi

Yeni tanı almış tip 2 DM'lu hastalarda HbA1c<7.5 ise ve hasta uyum sağlayacaksa öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri önerilir.

2.3.1. İnsülin Tedavisi

- a) Klasik Tip 1 DM hastaları
- b) Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum gibi diyabetik acil durumların tedavisinde
- c) Diyetle kontrol altına alınamayan GDM hastalarda
- d) Bazı tip 2 DM'li hastaların tedavisinde.

İnsülin glukozun hücre içine girişini sağlar, glikojen depolanmasını artırır, hepatik glukoz çıkışını baskılar, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.

2.3.2. Oral Antidiyabetik Ajanlar

Başlıca 4 grup OAD ajan vardır:

- 1- İnsülin salgılatıcı ajanlar (Sekretogoglar)
- 2- İnsülin duyarlılaştırıcılar (Sensitizörler)
- 3- İnsülinomimetikler
- 4- Sodyum Glukoz Kotransport-2 İnhibitörleri (SGLT-2 İ, glukoretikler)

Tablo 3. Oral Antidiyabetik ve Diğer İlaçlar

İnsülin Salgılatıcı Ajanlar (Sekretogoglar)	Günlük Dozları
I. Sülfonilüreler	
Gliklazid	80 – 240mg
Glibenklamid	1.5 – 20 mg
Glipizid	2.5 – 40 mg
Glimepid	1 – 8 mg
Glibornurid	12.5 –75 mg
Glikuidon	15 - 120 mg
II. Glinidler (meglitinidler)	
Repaglinid	0.5 – 16 mg
Nateglinid	60 – 360 mg
III. İnsülin Duyarlılaştırıcı Ajanlar (Sensitizerler)	
1. Biguanidler	
Metformin	2 x 1000 mg
2. Tiazolidindionlar	
Pioglitazon	15 – 45 mg/gün
IV. İnkretinmimetikler (GLP1-A)	
Eksenatid	5 -10 µg
Liraglutid	1.2 -1.8 µg
Albuglutid*	30 - 50 µg
Dulaglutid*	0.75-1.5 µg
V. İnkretin Arttırıcılar (DPP4-İ)	
Vildagliptin	50 – 100 mg
Sitagliptin	50 – 200 mg
Saksagliptin	2.5 – 5 mg
Linagliptin	5 mg
VI. SGLT-2 İnhibitörleri	
Dapagliflozin	5 – 10 mg
Empagliflozin*	10 – 25 mg
Canagliflozin *	100 – 300 mg
VII. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri	
Akarboz	25 – 300 mg/gün
Miglitol	25 – 300 mg/gün

*Ülkemizde bulunmayan anti diyabetikler

Tablo 4. İnsülin Tipleri

İnsülin Tipi	Jenerik Adı	Etki Başlangıcı	Etki Süresi
Kısa etkili (Human Regüler)	Kristalize İnsan İnsülini	30-60 dk	5-8 saat
Hızlı etkili	İnsülin glulisin İnsülin lispro İnsülin aspart	15 dk	3-5 saat
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülini	1-3 saat	12-16 saat
Uzun Etkili (Bazal Analog)	İnsülin glargine İnsülin detemir	1 saat	20-24 saat
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 Kristalize %70 NPH	30-60 dk	10-16 saat
Hazır karışım analog (Lispro+ NPL)	%25 İnsülinlispro %75 İnsülin lispro protamin %50 İnsülin lispro %50İnsülin lispro protamin	10-15 dk	10-16 saat
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart %70 insülin aspart protamin	10-15 dk	10-16 saat

2.4. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

2.4.1. Akut Komplikasyonlar

Başlıca 4 ana akut komplikasyon tanımlanmıştır (14).

1. Diabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar hiperglisemik durum
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

2.4.1.1. Hiperosmolar Durum ve Diyabetik Ketoasidoz

Rhode Island çalışmasında 17.5 /100.000 sıklığında saptanmıştır (DKA oranı 14/100.000). Geniş çapta yapılan başka bir çalışmada ise diyabeti kontrol altında olmayan bireylerde HHD oranı %32 mixed hiperosmolarite ve DKA oranı ise %18 olarak saptanmıştır (15).

Diyabetik hastalardaki göreceli ve mutlak insülin eksikliği, karaciğerde glukoz yapımının artmasına (glikojenoliz ve glukoneogenez) ve glukoz kullanımında azalmaya sonuç olarak hiperglisemiye neden olur. İnsülin yetersizliğine bağlı olarak lipoliz artar, yine bunun sonucunda açığa çıkan gliserol karaciğerde glukoneogenez yoluna girerek glukoz oluşumuna ve kanda glukoz artışına katkıda bulunur. Glukagon ve katekolaminler glikojen fosforilazı aktive ederek glikojenolizi arttırırlar. Katekolaminler, büyüme hormonu, serbest yağ asitleri, kortizol, elektrolit değişiklikleri ve asidoz insülinin periferik etkilerini baskılayarak plazma glukozunun daha fazla yükselmesine neden olur. Tübüler reabsorbsiyon eşiğini aşan glukoz osmotik diürezisi başlatır.

Bu aşamada yeterli sıvı alımı olmazsa estraselüler sıvı volümü azalır, renal perfüzyon basıncı düşer. Böbrek glukoz yükünü azaltmakta geri kalır. Hiperglisemi daha da artar. Sıklıkla önceden böbrek fonksiyonları bozuk ve böbreğin glukoz eşiği yüksek olabilir, bunlar da hiperglisemiye katkıda bulunur (16).

2.4.1.2. Laktik asidoz

Genellikle altta yatan kronik bir hastalığı bulunan kişilerde doku oksijenasyonundaki bozulmadan kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Kan laktat düzeyi 5 mmol/L'nin üstünde Ph 7.30 altındadır. Kronik obstrüktif

akciğer hastalığı (KOA), ciddi KKY, iskemik kalp hastalığı, ağır enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda metformin kullanımını laktik asidoz insidansının arttırır (17). Bu yüzden bu durumlarda metformin kullanımından kaçınmak gereklidir.

2.4.1.3. Hipoglisemi

Diyabet tedavisi sırasında, özellikle insülin kullanan hastalarda sık rastlanan bir komplikasyondur. Hipoglisemi tanısı için “whipple triadı” bulunması gereklidir:

- Glukoz < 50mg/dl altında bulunması,
- Kan şekeri düşmesine tipik adrenerjik (Titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma hissi) ve nöroglukopenik (halsizlik baş dönmesi, konuşma güçlüğü) semptomların eşlik etmesi,
- Glukoz alımı ile birlikte semptomların geçmesi.

ADA hipoglisemi konsensus raporu KŞ <70 mg/dL olması durumunda bu durumun kayıt altına alınmasını ve hipoglisemi protokolünün uygulanmasını önermektedir (18).

2.4.2. Kronik Komplikasyonlar

2.4.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları DM’da görülen makrovasküler komplikasyonlardır. Makrovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda en önemli mortalite nedenidir.

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda intensif ve standard glisemik tedaviyi karşılaştıran prospektif randomize bir klinik çalışmadır. Bu çalışmada yoğun tedavinin kardiyovasküler olayları azalttığına dair eğilim vardı. Bu çalışmanın uzun dönem takibi olan EDIC kohortunda randomize olarak belirlenmiş intensif tedavi kolunda myokardiyal infarktüs (MI), inme ve kardiyovasküler ölüm oranı standard kola göre % 57 daha az bulunmuştur (19).

Yine yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda yoğun glisemik tedavinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)’da KV olay oranı (kombine

fatal veya non-fatal MI ve ani ölüm) yoğun tedavi kolunda istatistiki olarak anlamlı olmayacak şekilde ($p=0.052$) %16 oranında azalmış bulunurken, uzun dönem takiplerinde MI oranları anlamlı olarak düşük bulunmuştur (başlangıç tedavisi olarak sülfonilüre ve insülin alan grupta %15'e karşılık metformin alan grupta %33) (20).

2.4.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.4.2.2.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopatide (DR) temel sorun kapiller damar endotel hasarına bağlı olarak retinal perfüzyonun bozulmasıdır. Retinal vasküler bazal membran kalınlaşması ve vasküler tıkanıklıklar sonucu retinada iskemik alanlar oluşmakta ve buradan salgılanan anjiyogenetik faktörler diyabetik retinopati progresyonunu artırmaktadır. İskemik retinal bölgelerdeki kan miktarını arttırmak için komşu kapiller damarlar genişler. Oluşan mikroanevrizma ve sert eksüdalar göz dibinde oluşan ilk değişikliklerdir.

DR oluşumunda oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri (AGE), sorbitol yolu ve protein kinaz-C aktivasyonu hücre düzeyinde ilk değişiklikleri nedenidir (21). Proteinlerin amino gruplarının hücre içinde non enzimatik yolla glukoz ile yaptığı bağlantılar AGE olarak adlandırılır ve bu durum hücre içi proteinlerin ve enzimlerin fonksiyon bozukluklarına neden olur. Hücre içinde glukoz ile açığa çıkan yüksek oranda diaçil gliserol protein kinaz-C aktivasyonuna neden olur. Aktive protein kinaz-C ise hücre içinde mitojen aktive kinazı aktive ederek vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başta olmak üzere inflamatuvar ve anjiyogenik büyüme medyatörlerinin salgılanmasına neden olur. Yine hücre içi aşırı glukoz birikimi sorbitole çevrilir. Sorbitol glukozla daha fazla osmotik basınç artışına neden olur ve hücreye sıvı çekerek ödeme neden olur. Oluşan bu hücre düzeyinde değişiklikler hem kapiller endotel disfonksiyonuna hem de kapiller duvar sağlamlığını oluşturan perisit hücre kaybına neden olur (22). Diyabetik retinopatide görülen başlıca değişiklikler mikroanevrizma ve mikrohemoraji iken hastalığın ilerlemesiyle lipid ve proteinden oluşan sert eksüdalar, retina sinir lifi tabakası iskemisine bağlı yumuşak eksüdalar görülür. Retinada oluşan iskemik alanlardan salgılanan anjiyogenik mediatörler DR progresyonuna katkı sağlamakta ve anormal yeni damarlar oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan bu yeni damarlar normal retinal

damarlardan farklı olarak perisit hücrelerinden fakirdir bu nedenle sızdırmaya meyillidir ve tansiyon değişiklikleri ile kolay kanama yapar.

Hastalık pre-proliferatif ve proliferatif olarak iki ana grupta değerlendirilir. Pre-proliferatif evre; düşük, orta, yüksek ve çok yüksek evre olarak 4 alt grup olarak sınıflandırılır. Proliferatif eve ise proliferatif ve yüksek riskli proliferatif olarak 2 alt grupta sınıflandırılır. Hastalığın evresinden bağımsız olarak diyabetik makuler ödem görülebilir. Bu durum DM olgularında görme azlığına neden olan en önemli komplikasyonken diğer görme kaybı nedenleri ise vitre içi hemoraji, subhyaloid hemoraji, traksiyone retina dekolmanıdır.

DR'nin insidansı ve prevalansı ile ilgili dünyada yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Framingham Grubunun yaptığı çalışmada DR prevalansı 52-64, 65-74, 75-85 yaş gruplarında sırasıyla %2, %3 ve %7 tüm yaş gruplarında ise %3.4 olarak tespit edilmiştir (23). Gelişmekte olan ülkelerde DR prevalansı gelişmiş ülkelere göre daha fazladır ve %35'lere varan oranlar bildirilmiştir (24). ABD'de yapılmış olan Wisconsin Epidemiyologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) araştırması bize geniş çaplı bilgi sunmaktadır. Bu çalışmada hastalar diyabet tanısı aldığı yaşa göre; 30 yaş altında tanı almış IDDM (genç başlangıçlı grup) ve 30 yaş üstü (erişkin başlangıçlı grup) olarak ikiye ayrılmıştır. İkinci grupta kendi arasında IDDM ve NIDDM olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Otuz yaş üstü grupta DR prevalansı 2 yıldan kısa DM süresine sahip olanlardan NIDDM grubunda %23 IDDM grubunda %30, 15 yıldan fazla hastalığa sahip olanlarda ise NIDDM %58 ve IDDM %85 oranında bulunmuştur. Proliferatif DR prevalansı iki yıldan kısa diyabet süreli NIDDM olanlarda %3, 3-4 yıl diyabet süreli IDDM olanlarda %4, 15 yıl ve daha uzun süreli diyabeti olanlardan NIDDM olanlarda %4.3, IDDM olanlarda %20.1 olarak bulunmuştur (25).

Ülkemizde 2000 yılında 14 ayrı merkezde yapılan çok merkezli bir çalışmada da hastalar WESDR çalışmasında olduğu gibi 30 yaş altı ve 30 yaş üstü olarak iki grupta incelenmiş, 30 yaş üstü hastalarda yine kendi içinde IDDM ve NIDDM olarak iki gruba ayrılmıştır. GATA merkezli yapılan çalışmaya 2362 hasta alınmış DR prevalansı %30.5, 30 yaş altı IDDM olan 215 hastada %31.2, İnsülin bağımlı olmayan 47 hastada % 27.7, 30 yaş üstü tanılı insülin bağımlı diyabet olan 560

hastada %50.5, insülin bağımlı olmayan diyabet olan 1480 hastada %22.7 olarak bulunmuştur (26).

TEMED tip 1 diyabetlerde tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren, yılda 1 tip 2 DM'lilerde tanı anında retinopati taraması yapılmasını ve yılda bir kontrol yapılmasını önermektedir. Yine ciddi retinopatilerde muayenenin bir oftalmolog tarafından yapılması, gerekirse lazer fotokoagülasyon vitrektomi ve farmakolojik tedavi gibi tedavi alternatiflerinin uygulanması önerilmektedir (27).

2.4.2.2.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati diyabete bağlı önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Altta yatan başka herhangi bir böbrek hastalığı olmadan 3-6 aylık periyod içerisinde yapılan üç tetkikten ikisinde 30 mg/gün >albüminüri şeklinde tanımlanmaktadır (28). Diyabetik nefropati gelişen hastaların %10-20'si böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilir (29). Yine bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır. Türk Nefroloji Derneğinin 2015 kayıtlarına göre o yıl ilk olarak hemodiyaliz şeklinde renal replasman tedavisine başlanan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı incelendiğinde DM %41 ile ilk sırayı almaktadır (30).

Tablo 5. Hemodiyaliz hastalarının etiyolojik nedenlerinin dağılımı

	n	%
Diyabetes Mellitus	561	41.01
Tip 1 DM	177	12.94
Tip 2 DM	384	28.07
Hipertansiyon	345	25.22
Glomerulonefrit	76	5.56
Polikistik Böbrek Hastalığı	52	3.80
Tubulointerstisiel Nefrit	33	2.41
Amiloidoz	26	1.90
Renovasküler Hastalık	17	1.24
Obstrüktif Nefropati	14	1.02
Diğer	93	6.80
Etyolojisi bilinmeyen	151	11.04
Toplam	1368	100

2.4.2.2.2.1. Diyabetik Nefropati Patogenezi

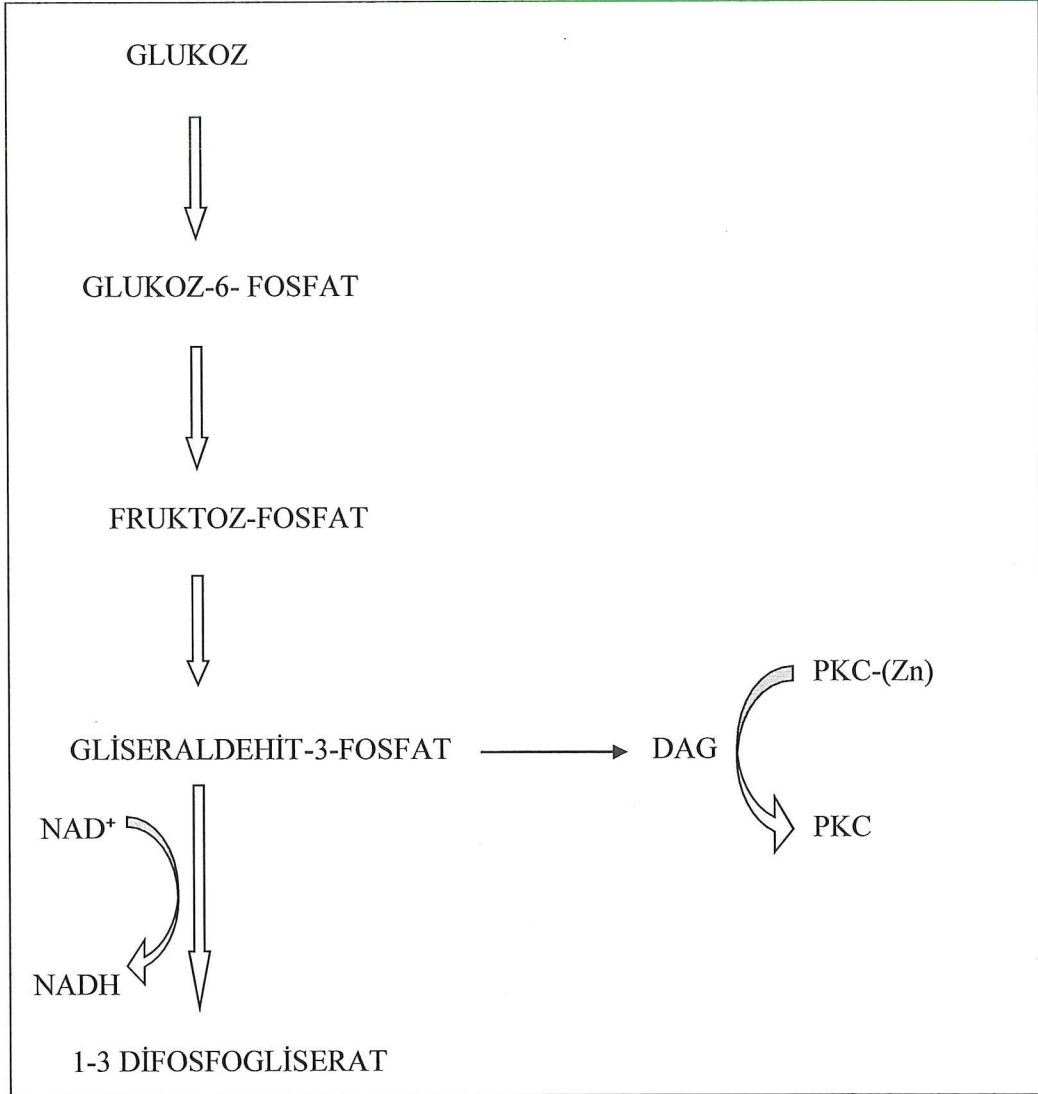
Diyabetin erken evrelerinde hiperglisemi nefropati sürecine katkıda bulunurken ileri evrelerde hipertansiyon (HT) süreci hızlandırmaktadır. Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda diyabetik nefropati patogenezi benzer olmakla birlikte Tip 1 DM'da hipergliseminin rolü daha önemlidir ve HT ve KVH'lar nefropati geliştikten sonra ortaya çıkar (31). Tip 2 DM'da ise hipertansiyon hiperlipidemi gibi diğer faktörlerin bulunması nefropati gelişiminde önemlidir.

Diyabetik nefropati patogenezinde temel mekanizmalar, genetik yatkınlık, böbrek hemodinamisinin bozulması ve glikotoksositeye bağlı oluşan metabolik olaylardır.

Diyabetin erken döneminde morfolojik değişiklikler görülmeden önce renal plazma akımında artış, hiperfiltrasyon, intraglomeruler hidrostatik basınç artışı ortaya çıkar (32). Glomeruler hiperfiltrasyonun nedeni daha çok afferent arteriolar vazodilatasyon ve efferent arteriolar vazokonstrüksiyondur (33). Afferent arteriolar vazodilatasyondan IGF-1, nitrik oksit (NO), atrial natriüretik peptid (ANP) ve VEGF gibi moleküller sorumlu tutulmuştur.

Hiperglisemi endotel hücreleri ve epitelyumda fibrozise neden olan transforming growth faktör- β (TGF- β) artışı yoluyla ekstraselüler matriks artışına yol açar. Artmış hücre içi glukozun toksik etkisinin bir diğer yolağı ise Protein kinaz-C (PKC) yolağıdır (Şekil-1). PKC serin treonin kinaz ailesinin bir üyesidir. Hücre çoğalmasını, kan akımını ve vasküler permeabiliteyi artırır. Diyabetik hastalarda artmış glukoz düzeyleri diaçilgliserol de novo sentez yolunda PKC'yi aktive eder. PKC aktivasyonu bazal membranda kalınlaşma mezengiumda genişleme, endotel disfonksiyonu düz kas konstrüksiyonu ve başta TGF-B olmak üzere sitokinlerin artışına neden olur (34). Mitokondrial NADPH oksidazı aktive ederek oksidatif stresi indükler.

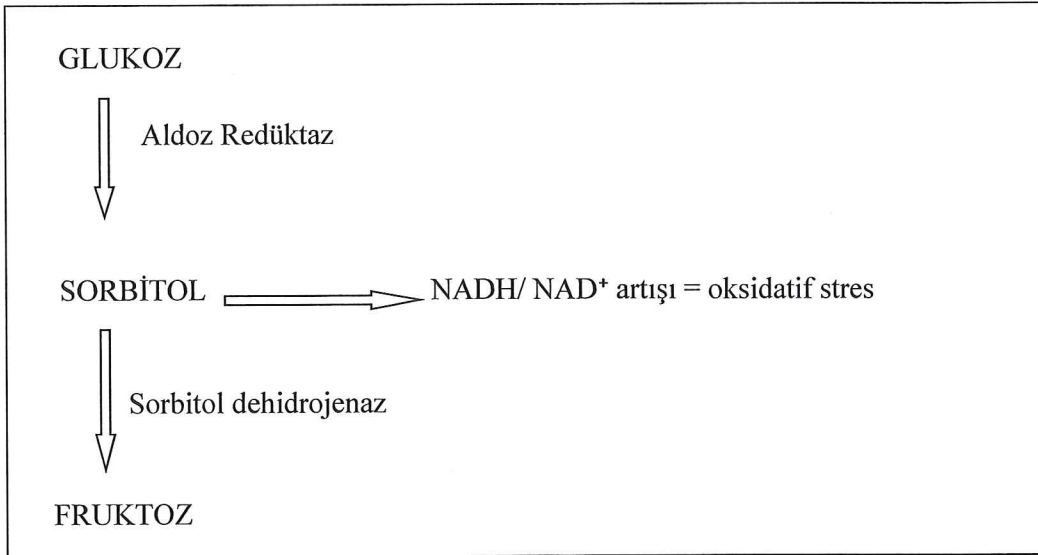
Şekil – 1 Protein Kinaz-C yolağı



Diğer temel patolojik bozukluk hiperglisemiye bağlı poliol yolu aktivasyonudur (Şekil-2). Sinir hücreleri, lens, retinal hücreler ve glomerül hücreleri gibi insülin bağımsız hücrelerde poliol yolu aktivasyonu ile glukoz (aldoz redüktaz enzimi ile) sorbitole dönüşür. Hücre içi sorbitol birikimi NADH/NAD⁺ oranında artışa, bu da PKC artışı, hücre içi miyoinositol azalmasına ve sonuçta oksidatif strese yol açar.

Hücre içi artmış glukoz proteinlerin amino gruplarına non-enzimatik olarak bağlanarak “schiff-base” ürünleri oluşturur. Günler ve haftalar içerisinde bu ürünler erken glikasyon ürünlerine (EGÜ-Amadori Cisimleri) geç dönemdeyse ileri glikasyon ürünlerine (AGE) dönüşür (35). EGÜ'den AGE'lerine dönüşüm hastalardaki hiperglisemi düzeyi ile ilişkilidir (36). AGE'ler reseptöre bağlanma sonucunda serbest oksijen radikallerini ortaya çıkarırlar. Damar duvarına bağlanma sonucu bazal membran kalınlaşması ve nitrik oksit inhibisyonu ile damar genişlemesini bozabilirler. AGE'leri makrofaj, endotel hücreleri ve mezenşimal hücrelerde spesifik olarak bulunurlar, makrofajlardan IL-1, TNF-alfa ve IGF-1 gibi sitokinleri salgılatarak endotel yüzeyinde koagülasyon ve tromboza zemin hazırlarlar (37). AGE damar düz kas hücreleri, mezengial hücreler, endotel hücreleri ve makrofajlar üzerinde bulunan ileri glukozilasyon ürün reseptörlerine (RAGE) bağlanarak lipid peroksidasyon artışına yol açarlar (38). Bunun sonucunda vasküler permeabilite artışı ve mononükleer hücre infiltrasyonu gelişir (39-40). Lipid peroksidasyon artışı, oksidatif strese duyarlı NF-kB ve TGF- β 1 gen aktivasyonu ile ekstra sellüler matriks artışına neden olur (41-42).

Şekil – 2: Sorbitol Yolu



2.4.2.2.2.2. Diyabetik Nefropati Tanısı

Albuminüri tespiti en kolay olarak spot idrarda (sabah ilk idrar örneği) albümin/ kreatinin oranı (UA/Cr) ile ölçülür. 24 saatlik idrarda protein ölçümü daha zahmetli bir tetkiktir ve düşük oranda bir katkı sağlar (43). Normal albümin atılımı 10 mg/gün altındadır. 30–300 mg/ gün arası “ılımlı artmış albüminüri” olarak adlandırılır ve diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin göstergesidir. 300 mg/gün üzerindeki değerler ise “ciddi artmış albüminüri” (makroalbuminüri) olarak adlandırılır (44). Ağır egzersiz, aşırı proteinli gıda alımı, hamilelik, kalp yetmezliği, üriner enfeksiyon ve kontrolsüz hipertansiyon gibi durumlar proteinüri artışı ve yanlış sonuçlara neden olabilir.

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albümin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır.

2.4.2.2.2.3. Diyabetik Nefropati Evreleri

Evre 1 (Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi): GFH normaldir veya normalin %20 kadar üstündedir. Böbrek boyutları normal veya hafif artmış olabilir (45). Bu dönemdeki değişiklikler renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyindeki artıştan kaynaklanır.

Evre 2 (Sessiz Evre): Gomerüler filtrasyon hızı hala yüksek seyredebilir ve hiperfiltrasyon devam eder. GBM kalınlaşması, matriks proteinlerinin hacminin artması sonucu mezangial genişleme olur. Bu evrede klinik belirti yoktur.

Evre 3 (Mikroalbuminüri): İdrarda devamlı bir mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 7-15 yıl içerisinde gelişir. Bu aşamada GFH’da düşme gözlenir ve alınacak önlemlerle SDBY’ne gidiş geciktirilebilir.

Evre 4 (Aşık Proteinüri): Mikroalbuminüriden 5-15 yıl sonra gelişir. Yaygın glomeruloskleroz, hyalin arterioskleroz ve sürekli proteinüri (>300 mg/gün) vardır. Hipertansiyon ile ilişkilidir. HT ne kadar kontrolsüz ise GFH’daki azalma o kadar hızlı gelişir (46).

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği): GFH yaklaşık 10 ml'ye düşer. Ağır hipertansiyon, üre ve kreatinin yüksekliği vardır. Renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulur.

2.4.2.2.4. Diyabetik Nefropati Tedavisi

Glisemik Kontrol: Yoğun insülin tedavisinin sonucunda

*Glomerüler hasarın önemli risk faktörleri olan glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon geri döndürülebilir.

*Artmış albumin atılımı gelişimi geciktirilebilir (47).

*Artmış albumin atılımı olan hastalarda albuminüriyi stabilize eder veya azaltır.

*Glomerül filtrasyon hızındaki düşüş süreci yavaşlatılabilir (48).

Antihipertansif Tedavi: Anti hipertansif tedavi sonrası diyabetik nefropatideki düzelme başlıca iki çalışma ile Irbesartan Diyabetik Nefropati Trial (IDNT) ve RENAAL çalışması gösterilmiştir. Irbesartan tedavisi ile bir yılın sonunda proteinüri seviyelerinde amlodipin ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüş sağlanmıştır (İrbesartan %41, amlodipin %11, kontrol grubu %16) (49).

RENAAL çalışmasının ilk 6 ayındaki verilere göre placebo kolundaki %4 azalmaya karşılık, losartan kolunda %28'lik albüminüri azalması elde edilmiştir (50).

Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) kombinasyonu kötü renal sonuçlar ve daha fazla yan etki insidansı nedeniyle önerilmemektedir.

ARB-Aliskiren: İlk etkili oral direk renin inhibitörü olan "aliskiren" FDA tarafından Mart 2007'de onaylanmıştır. AVOID çalışması tek başına losartan ile karşılaştırıldığında, kan basıncı (KB) düzeylerinde anlamlı düşüş olmamasına rağmen ARB-aliskiren tedavisinin proteinüriyi anlamlı olarak, %20 daha fazla düşürdüğünü ispatlamıştır (51). Ancak antiproteinürik olarak kullanımı yoktur.

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA): Diüretikler KB'nı azaltmalarına rağmen genel olarak antiproteinürik olarak düşünülmezler. Tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin

hem tek başına proteinüriyi azalttığı hem de ACE inhibitörleri ve ARB'lerinin etkileriyle aditif etkileşim gösterdiği kanıtlanmıştır (52).

Spirolakton benzeri steroid yapılı bir MRA olan "eplerenone" ve non-steroid MRA olan "finerenone" etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Diğer Antihipertansifler ve Kombinasyonları

Diğer antihipertansifler içerisinde sadece diltiazem ve verapamil diyabetik hastalarda proteinüriyi azaltıyor görülmektedir. Bu durum 30 tip 2 DM'li hastadan oluşan ve lisinopril veya verapamil verilen bir çalışmada protein atılımının 5.8 gr/gün'den 2.7 gr/güne düşürülmesiyle gösterilmiştir (53). Kabaca günlük dozların 1.5 katı kullanıldığında daha fazla antiproteinürik etki sağlanmıştır. Düşük doz kombinasyon rejimleri ile daha az ilaç yan etkileri görülmüştür. Verapamil ve trandolapril kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda da benzer antiproteinürik etki sağlanmıştır (54).

Pentoksifilin: Pentoksifilin antienflamatuvar özelliği olduğunda varsayılan bir fosfodiesteraz enzim inhibitörüdür. Tip 2 DM'da proteinüri üzerine olan etkileri, bir ACE inhibitörü veya ARB tedavisi altında olan, GFH 15-59 ml/dk/1.73 m², günlük albumin atılım > 30 mg/gün üstünde olan hastalardan oluşan bir çalışmada araştırılmıştır. Hastalar randomize olarak günde iki kez 600 mg dozunda pentoksifilin alan ve almayan olarak iki gruba ayrılmıştır. İki yıl sonunda tedavi verilmeyen gruptaki %6'lık artışa karşılık pentoksifilin verilen grupta %15'lik bir proteinüri azalması tespit edilmiştir (55).

Protein Kısıtlaması: Yapılan çalışmalarda diyetle protein alımının kısıtlanmasının; intraglomerüler basıncı, hiperfiltrasyonu ve renal hasardaki progresyonu azalttığı gösterilmiştir.

Tuz Kısıtlaması: Aşırı tuz alımının anjiyotensin inhibitörlerinin antiproteinürik etkilerini azalttığı non-diyabetik böbrek hastalarında ve daha az sayıda çalışmada ile diyabetik böbrek hastalarında gösterilmiştir. ARB'lerin antiproteinürik etkilerinin artırılması amacıyla diyetle tuz alımının 100 mEq/gün altına çekilmesi önerilir (56).

Kilo Kaybı: Kilo kaybı obez diabetiklerde proteinürüriyi azaltabilir. Bu durum proteinürisi olan 30 obez ($VKI > 27$) hasta ile yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir. Hastaların 14'ü tip 2 DM'li idi ve 5 ay sonunda yapılan ölçümlerde proteinürüri anlamlı derecede azalmıştı (57).

Hiperlipidemi Tedavisi: TEMD diyabetik hastalarda optimal lipid düzeylerine ulaşılmasını hedeflemektedir. Koroner Arter Hastalığı ve sistemik ateroskleroz riski yanında yüksek lipid düzeyleri kronik böbrek hastalığında glomeruloskleroz riskini artırmaktadır. Plazma kolesterol konsantrasyonu 220 mg/dL (5.7 mmol/l) üzerindeki değerler, özellikle diastolik KB 85 mm/hg üstünde olan hastalarda, ilerleyici renal hasar için önemli bir risk faktörüdür. 314 katılımcıdan oluşan "Diabetes Atheroskleroz İntervention Study" de 214 normal albuminürüri ve 97 mikroalbuminürüri Tip 2 DM'li hasta çalışmanın başlangıcında randomize olarak placebo ve fenofibrat gruplarına ayrılmış post-hoc analizlerde aktif tedavi alan grupta proteinürüri anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Üç yıl sonunda plasebo grubunda 113 hastadan 20'sinde fenofibrat alan grupta ise 101 hastadan üçünde normoalbuminürüriden mikroalbuminürüriye gidiş saptanmıştır (58-59).

2.4.2.2.3. Diyabetik Nöropati

DM seyri sırasında nöropati herhangi bir sistemi tutabilir. Önemli bir morbidite nedeni olan diyabetik ayak gelişmesinin sebebi diyabetik nöropatidir. Diyabetik hastalar arasında prevalansı %5–60 arasında bulunmuştur (60). Ülkemizde yapılan bir çalışmada diyabete bağlı nöropatik ağrı sıklığı erişkin diyabetlilerde %16 oranında saptanmıştır (Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu). Farklı nöropati sınıflamaları bulunmakla birlikte en sık kullanılanı Thomas tarafından önerilen sınıflamadır (61).

1- Kronik progresif distal simetrik polinöropati

A. Miks sensori otonomik motor polinöropati

B. Miks polinöropati varyantlar

1. Otonomik polinöropati

2. Küçük lif tipi (ağrılı) sensoryal polinöropati

3. Büyük lif tipi (ataksik) sensoryal polinöropati

4. Demiyelinizasyonun hakim olduğu polinöropati

C. Asemptomatik Polinöropati

2- Akut aksonal polinöropati

- A. Ağrı, kilo kaybı, kötü kontrolle (kaşektik nöropati)
- B. Ağrı, kilo kaybı, başarılı kontrol (insülin nöriti)

3- Proksimal motor nöropati (Amiyotrofi)

4- Mononöropatiler, radikülopatiler ve poliradikülopatiler

- A. Kranial nöropatiler
- B. Multisegmental trunkal radikülopati
- C. Ekstremitte mononöropatiler

5- Fokal kompresyon mononöropatiler

Subklinik diyabetik nöropati

1. Anormal elektrodiagnostik testler
2. Anormal kantitatif duyu testi
3. Anormal otonomik fonksiyon testler

En sık görülen nöropati kalın myelinli ve ince myelinsiz “C liflerini” etkileyen distal simetrik polinöropatidir. Ellerde ve ayaklarda distalden başlayıp proksimale doğru yayılan simetrik (eldiven çorap tarzı) tulum vardır. Alt ekstremiteler daha fazla tutulur.

İnce liflerin tutulumu sonucu ağrı, yanma, acı, şimşekvari bir ağrı ve dokunmaya aşırı duyarlılık (allodynia), büyük çaplı liflerin hasarı sonucu pozisyon, dokunma ve basınç duyuları kaybolur. Tablo sinsi ve hızlı gelişebilir (61). Ağrı duyusunun azalması zamanla ayak ülserasyonlarının gelişimini kolaylaştırır. Ülserasyonlar daha çok başparmak ve topuk gibi basınca maruz kalan kısımlarda oluşur. Daha çok yük taşıyan eklemler üzerinde meydana gelen ilerleyici kemik yıkımıyla, kemik rezorpsiyonu ile karakterize dejeneratif bozukluklar (Charcot eklemi, Nöropatik osteoartropati) görülebilir.

Fokal mononöropatilerden en sık izole 3. Kranyal sinir, daha az sıklıkla 6. ve 4. kranyal sinir lezyonları gözlenir. 3. Kranyal sinir felcinde unilateral ağrı, diplopi ve ptoz görülür. Yine diyabetik hastalarda karpal tünel sıklığı artmıştır. Normal popülasyonda %10 oranında görülürken diyabetik hastalarda görülme sıklığı %23’tür (61).

Otonom nöropatiler de sık olarak ortaya çıkar. Semptomatik otonom nöropatiden çok öncesinde asemptomatik otonom nöropati görülebilir. Göz muayenesinde pupil çapı küçülmüştür, ışık yanıtı azalmıştır, karanlıkta pupiller dilatasyonun olmaması sempatik denervasyonun bozulduğunu gösterir. Gastrointestinal sistemde disfaji, özofagus dilatasyonu gastrik atoni (diyabetik gastroparezi), genitoüriner sistemde mesane bozuklukları, erektil disfonksiyon diğer otonom bozukluklardır. Kardiyovasküler reflekslerde azalma ve hipoglisemiye yanıtın azalması ciddi problemlere yol açabilir.

2.4.2.2.3.1. Diyabetik nöropati patogenezi

Diyabetik nöropati patogenezinde farklı mekanizmalar etkindir. Hiperglisemi nöropati oluşumuna katkıda bulunur. HbA1c değerindeki her % 1'lik artışın nöropati gelişim riskini %10-15 arttırdığı bildirilmiştir (62). Diyabetik nöropati oluşumunda nefropati patogenezinde bahsedilen polyol yolu aktivasyonu, protein kinaz-c sinyal yolağı aktivasyonu ve reaktif oksijen ürünleri oluşumu yanı sıra prostoglandin ve esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler rol oynar.

2.4.2.2.3.2. Diyabetik nöropati tedavisi

Nöropati önlenmesindeki ilk basamak kan şekeri regülasyonudur. Kan şekerinin kontrol altına alınması ile 5 yıllık takipte nöropati gelişme riski %64 oranında azalmaktadır (63).

Medikal tedavide:

1-Trisiklik Antidepresanlar (Amitriptilin, nortriptilin, imipramin): Nöropatik ağrı tedavisinde genellikle ilk tercih edilen ilaçlardır. Doz düşük tutulmalı ve yavaş titr edilmelidir.

2-5-Hidroksitriptamin ve noradrenalin reuptake inhibitörleri (Duloksetin, venlafaksin).

3-Anti konvulsif ilaçlar (Gabapentin, pregabalin, karbamazepin, valproik asit)

Yukarıdaki ilaçlara yanıt alınmadığı zaman opioid analjezikler denenebilir. Nöropatik ağrı tedavisinde etkinliklerinin olmaması, GİS yan etkileri ve nefrotoksisite nedeniyle non-steroid antiinflamatuvar ajanlardan kaçınılmalıdır.

Deneyisel çalışmalarda Alfa-lipoik asitin yüksek dozlarının diyabetik nöropatide etkinliği gösterilmiştir (64). Yine pentoksifilin (65), prostaglandinler, nitrik oksit agonistleri (64) ve aminoguanidin nöropati tedavisi için üzerinde çalışılmış maddelerdir.

2.5. DİYABETES MELLİTUS ve TROMBOSİT AKTİVASYONU

2.5.1. Normal hemostaz

Homeostaz kanamanın durdurulması için hematolojik sistemde meydana gelen bir dizi değişikliktir. Başlıca; vasokonstriksiyon, primer hemostaz, sekonder hemostaz ve fibrinolitik sistemden oluşur.

Trombositlerin görevi vücutta bir damar zedelenmesi takiben o bölgede bir trombosit tıkaç oluşturmaktır. Trombositler 2-5 μ çapında kemik iliğindeki megakaryositlerden oluşan hücrelerdir. Plazma membranı ve kanallar sisteminden oluşan periferik bölüm, sitoplazma ve kontraktıl proteinlerden oluşan Sol-gel bölümü ile çeşitli granüller, mitokondri, organeller ve lizozomdan oluşan organeller bölümü olmak üzere üç bölümden oluşur. Sialik asitten zengin membran yüzeyde negatif yük oluşturur. Yüzeydeki negatif yük azalması trombosit agregasyonuna neden olur.

Trombosit sitoplazmasında 3 çeşit granül bulunur:

1. **Dense Body:** ATP, ADP, serotonin, kalsiyum, fosfat, guanin nükleotid

2. **Alfa Granüller:**

a. Enzimler: α 1 antitripsin, α 2 makroglobulin, α 2 antiplasmin, C1-esteraz inhibitörü

b. Adezyon proteinleri: Fibrinojen, Fibronektin, VWF, Trombospondin, Vitronektin, GP IIbIIIa, P-Selektin

c. Büyüme faktörleri: PDGF (Platelet Derivated Growth Factor)

TGF β (Transforming Growth Factor β)

Epidermal Growth Factor

Endotelial Growth Factor

d. Sitokin benzeri proteinler: IL 1, CD 40 Ligand, PF4 (Trombosit faktör 4),

β -Tromboglobulin (BTG)

e. Koagülasyon faktörleri: HMWK, Plazminojen, PAI-1, Faktör V, Faktör XI, Fibrinojen, Protein S

3. Lizozomlar: β Galaktosidaz, β Glukuronidaz, α arabinosid, N-asetil glukozamidaz Elastaz Kollajenaz, Katepsin

Damar yaralanmasını takiben trombositler, von-Willebrand faktör (vWF) aracılığıyla subendotelyal dokudan açığa çıkan kollajen ile adezyon oluştururlar. Trombosit adezyonu hücre içindeki fizyolojik değişikliklere neden olur, trombositler diskoid formdan sferik forma dönüşürler ve hücre yüzeyinde filopodlar oluşur. Kollajen, laminin, fibronektin gibi matriks komponentleri, epinefrin, vazopressin, trombin gibi hasar sırasında oluşan maddelerle Aktif trombositlerden salınan tromboksan A₂ (TxA₂), adenozin difosfat (ADP) gibi agonistler bu reaksiyonları başlatır. Trombosit agonistlerinin trombositleri aktive etmesi, membrandaki GTP bağımlı regülatuarproteinler (G proteinleri) yoluyla olur.

G proteinleri trombosit aktivasyonunda rol oynayan iki önemli yolaktaki enzimlerin aktivasyonuna neden olur.

1- Fosfatidil inozitollerini inozitol trifosfat (IP₃) ve diaçil gliserol (DAG) hidrolizini sağlayan fosfolipaz C (PLC) aktive olur. PLC aktivasyonu G proteinleri tarafından aktive edilir (66). Oluşan IP₃ trombositlerdeki dens tübül sistem (DTS) deki bağlanma bölgelerine bağlanarak, Ca⁺⁺ kanallarının açılmasına neden olur. Yine hücre dışından hücre içine Ca⁺⁺ girişine yol açar (67) Hücre içi Ca⁺⁺ artışı trombositlerde şekil değişikliği, granül içeriklerinin ekzositozu ve agregasyon gibi olaylarda rol oynar.

PIP₂ hidrolizi ile açığa çıkan diğer bir ikincil habercil Diaçil Gliserol (DAG)'dür. Yapılan çalışmalarda IP₃ hidrolizi ile hızlı ve geçici bir 1. Faz ve gecikmiş, daha kalıcı bir 2. Faz olmak üzere DAG oluşumu gösterilmiştir (68). DAG bazı proteinlerin fosforilasyonunu sağlayan PKC'yi aktive eder. Trombosit ve beyin hücrelerinde yüksek aktiviteye sahip olan PKC trombositlerde inaktif soluble formda bulunur. DAG PKC'nin Ca⁺⁺ a afinitesini artırarak düşük Ca⁺⁺ konsantrasyonlarında enzimin aktive olmasına neden olur.

2- Membran fosfolipidlerinden araşidonik asit metabolitleri ve tromboksan A₂ (TxA₂) oluşumunu sağlayan Fosfolipaz A₂ (PLA₂) aktivasyonu sitoplazmik Ca⁺⁺ artışı ile başlar. Yapılan çalışmalarda araşidonik asit salınımında G proteinlerinde

rolü olduğu gösterilmiştir. PLA2 özellikle trombositlerin epinefrin ile aktivasyonunda önemli rol oynar (69).

Trombosit Agonistleri

ADP: Vasküler hasar sırasında eritrositler ve vasküler endotelden salgılanır. Yine trombositler uyarıldığında trombosit granüllerinden salgılanırlar. ADP trombosit membranındaki 2 P2Y reseptörünü ve bir katyon aracılı reseptörü (P2X1) uyarır. P2Y1 ve P2Y12 fibrinojenle bağlanan GPIIb-IIIa reseptörünün oluşumuna aracılık eder. Gq aracılı bir reseptör olan ve fosfolipaz C'yi aktive ederek hücre içi Ca^{++} artışına neden olan P2Y1 trombositlerin agregasyonunda zayıf bir etkinliğe sahiptir, fakat P2Y12 etkinliği için gereklidir (70). P2Y12 reseptörü ise Gi aracılıdır ve ADP'nin bağlanması ile α ve $\beta\gamma$ alt ünitelerine bağlanır $G_{i\alpha}$ subuniti adenilat siklazı inhibe ederek siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini azaltır ve PKC aktivasyonunu engeller. Protein kinazlar GPIIb-IIIa reseptör aktivasyonunda önemli rol oynayan fosfoproteinlerin fosforilasyonunu engeller. Sonuç olarak P2Y12 reseptörü trombosit granül sekresyonunu ve GPIIb-IIIa reseptör aktivasyonuna neden olur (71). Klopidoğrel ve tikagrelor gibi antitrombosit ilaçlar P2Y 12 reseptörünü inhibe eder.

Trombin: Bir serin proteaz olan trombin trombosit aktivasyonu yanı sıra fibrin oluşumunda da görev alır. Trombositlerde GpIb üzerindeki reseptörüne bağlanarak G proteinleri aracılığıyla PLC 'yi aktive eder. PIP2 hidrolizi ile IP3 ve DAG açığa çıkar. Hücre içi Ca^{++} artışı, eikosanoid oluşumu ve protein fosforilasyonu gözlenir.

Kollajen: Sub endotelyal bölgede dört tip kollajen bulunur. Bu kollajenlerden Tip 1, 3 ve 4'ün trombosit adhezyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Endotel hasarını takiben oluşan bu adezyonda VWF rol alır.

Epinefrin: Katekolaminler önemli trombosit aktivatörlerindedir ve epinefrin norepinefrinden daha potent bir trombosit aktivatörüdür. Trombosit aktivasyonu için normal plazma düzeyinden daha yüksek konsantrasyonlar gerekir. Daha düşük düzeylerde diğer trombosit aktivatörlerinin etkilerini potansiyalize eder. Trombosit yüzeyindeki α_2A adrenerjik reseptörleri üzerinden Gi reseptörünün alt birimi olan $G_{i\alpha 2}$ proteini aktive eder ve adenilat siklaz (AC) inhibe olur. Sonuçta siklik AMP

(CAMP) düzeyleri azalır. Diğer trombosit aktivatörlerinin düşük dozlarda dahi trombositleri aktive etmesine aracılık eder. Yine PLC'yi aktive ettiği, TxA₂ sentezini artırdığı ve granül deşarjına neden olduğu gösterilmiştir (72-73).

2.5.2. DM ve Trombosit Aktivasyonu

DM'li hastalarda MI, iskemik stroke gibi vasküler olaylar daha sık görülür. Bu bozukluklar ateroskleroz plaklarının neden olduğu darlıklarla ilişkilidir. Plazma fibrinojen düzeylerinin artması, artmış vasküler trombin üretimi ve azalmış fibrinolitik aktivite bu olaya katkıda bulunur. Yine diyabetik makrovasküler hastalığı olanlarda (74) ve makrovasküler hasar bulunmayıp sadece diyabeti bulunanlarda trombosit aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir. Hiperglisemi, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi metabolizma bozuklukları diyabetik hastalardaki vasküler hasar ve trombosit hiperaktivitesinden sorumludur. Yapılan çalışmalarda diyabetin erken aşamalarında dahi platelet değişiklikleri ve endotelial hasar gözlenmiştir. Ratların streptozosin ile diyabetik hale getirildiği bir çalışmada diyabet oluşumundan birkaç gün içinde TX A₂ sentezi ve trombosit agregasyonu tespit edilmiştir (75).

Non-diyabetik kişilerde akut hipergliseminin trombosit reaktivasyonunu arttırdığı soluble P selektin ve CD-40 Ligand gibi markerların artışıyla gösterilmiştir (76-77). Yine akut ve kronik hiperglisemi PKC aktivasyonuna neden olur. Sağlıklı bireylerden farklı olarak diyabetik hastaların trombositlerinde Ca⁺⁺ duyarlı PKC β izoenzim artışı invitro olarak gösterilmiştir.

Yukarıda (diyabetik nefropati patogenezi) anlatıldığı gibi hiperglisemi AGE oluşumu, PKC aktivasyonu, NO üretiminde azalma ve poliol yolağı üzerinden plateletlerin agonistlere duyarlılığını artırır. Yine hiperglisemi artmış oksidatif stres ve AGE reseptörleri (RAGE) üzerinden endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerindeki transkripsiyon faktör-B (NF- κ B) aktivasyonunu artırır (78). NF- κ B aktivasyonu lökosit hücre adezyon molekülü (LCAM), lenfosit ve monositlerin kemotaksisini sağlayan kemoatraktan proteinler, interlökin-1b ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi aterogenezde rol oynayan proinflamatuvar mediatörlerin gen ekspresyonunu regüle eder (79). Bu mediatörler endotel hücreleri ve monosit gibi hücrelerde yapı değişiklikleri neticesinde, soluble koagülasyon faktörü ve fibrinolitik faktörlerde değişikliklere, major prokoagulan olan doku faktöründe artışa neden olur

(80-81). Endotel yapısındaki ve koagulasyon yolundaki bu bozukluklar trombosit aktivasyonuna yol açar ve trombosit agregasyonunu arttırır.

Platelet membran proteinlerinin non-enzimatik glikasyonu membran proteinlerinin yapılarının değişmesine yol açar (82). Bu durum P-selektin ve Gp IIb/IIIa gibi reseptörlerin ekspresyonunu arttırarak bunları ligandlara karşı duyarlı hale getirir (83).

Diyabetik hastalardaki bozulmuş lipid metabolizması da trombosit fonksiyon bozukluklarına yol açar. Hipertrigliseridemi trigliseridden zengin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artışına yol açar. Bu durumda apolipoprotein E aracılığıyla trombosit LDL reseptörleriyle etkileşir ve trombosit aktivitesini güçlendirir (84). Yine düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) non-enzimatik glikasyonu trombositleri agregasyona duyarlı hale getirir. Gly-LDL intraselüler Ca^{++} konsantrasyonunda ve trombosit NO üretiminde artışa neden olur. NO artışı normalde trombosit fonksiyonlarında bir inhibisyon oluşturur. Ancak intraselüler Ca^{++} konsantrasyonundaki artış trombositleri agregan ajanlara karşı duyarlı hale getirerek, bu inhibisyonu baskılar. Sonuç olarak Gly-LDL trombosit reaktivitesine katkıda bulunur (85).

Hiperglisemi hastalarda artmış reaktif oksijen ürünleri (ROS) artışına neden olur. Aynı zamanda hiperglisemi tiyobarbitürik-asit reaktif ürünleri (TBARS), lipid peroksidleri ve 8-izoprostoglandin(PG) $F2\alpha$ gibi $F2$ izoprostanların düzeylerinde artışa neden olur (86-87). Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan 8-izo-PG $F2\alpha$ vazokonstrüksiyona neden olur ve trombosit fonksiyonlarını aktive eder. Yapılan bir çalışmada 8-izo-PG $F2\alpha$ oluşumunun TX $A2$ biyosentezi ile korele olduğu (86), glisemik kontrolün sağlanması ile 11-dehidro-TXB2 üriner atılımının azaldığı gösterilmiştir.

2.5.3. DM Hastalarında İnsülinin Trombosit Aktivasyonu Üzerine Etkisi

İnsülinin trombositler üzerine olan etkisi, trombosit yüzeyinde bulunan fonksiyonel İnsülin Reseptörü (IR) aracılığıyla olur (88). Hiperinsülineminin trombositler üzerine olan etkisi normal bireyler ve insülin direnci olan bireylerde farklılık gösterir. Obez olmayan sağlıklı bireylerden elde edilen trombositler kullanılarak yapılan invitro çalışmalar, insülinin reseptörüne bağlanması magnezyum aracılı bir mekanizma ile azalmış trombin kaynaklı platelet agregasyonuna ve

azalmış pro-agregatuar TXB2 üretimine yol açar (89). İnsülinin IR ne bağlanması tirozin fosforilasyon aracılığı ile IRS-1 aktivasyonunu sağlar. Azalmış $G_{i\alpha}$ aktivitesi CAMP baskılanmasını bozar, trombosit içi CAMP düzeyleri artar, P2Y12 sinyal yolağı ve trombosit aktivitesinde azalma ile sonuçlanır (90-91). Bu etkinin büyüklüğü IGF-1 reseptörlerinden olan IR dimerizasyonu nedeniyle sınırlıdır (92). Ayrıca IRS-1 ve IRS-2 aktivasyonu IGF-1'in IGF-1 reseptörüne bağlanması ile de oluşabilir ve trombosit reaktivitesinde artışa yol açar. Yine sağlıklı obez olmayan bireylerde yapılan çalışmalar insülinin trombosit-kollajen etkileşmesini inhibe ettiğini ve trombosit agonistlerinin aktivasyon özelliklerini azalttığını göstermiştir (93). Sonuç olarak sağlıklı bireylerde insülinin trombosit reaktivitesini azaltması ve insülin eksikliği olan tip 2 diyabetik bireylerde trombosit reaktivitesinde artış beklenebilir.

Trombosit yüzeyinde bulunan, insülin reseptör sinyal yolağındaki bozukluklar insülin direnci olan hastalardaki trombosit aktivite bozukluklarından sorumludur. Azalmış trombosit insülin duyarlılığı, CAMP düzeyinin düşmesine trombosit içi Ca^{++} konsantrasyonunun artmasına ve trombosit hiperreaktivitesine neden olur (94). Ayrıca diyabetik hastaların trombositlerinde IRS bağımsız olarak prostasiklin ve NO duyarlılığında azalma gösterilmiştir ve bu durum trombosit reaktivitesinde artışa yol açar (95).

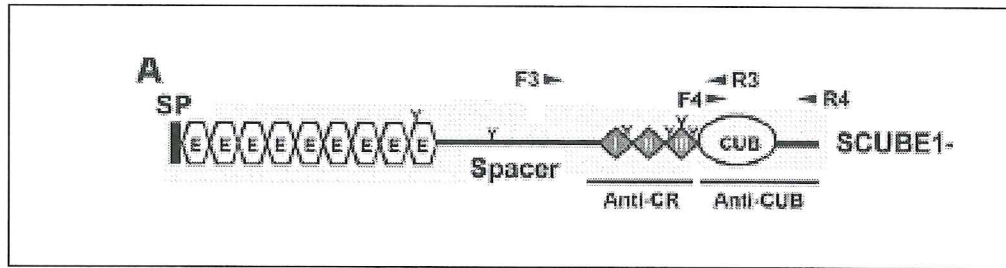
İnsülin tedavisinin bozulmuş trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisi metabolik kontrol ile ilişkilidir. İnsülin tedavisi sonucu 11-dehidro- TXB2 üriner atılımı azalır ve bu durum trombosit aktivasyonunun azaldığını gösterir (96). Yine sülfonüüre grubu oral antidiyabetiklerle yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, tedavi sonrası metabolik iyileşme sonucu trombosit reaktivitesinde azalma gözlemlenmiştir (97).

2.6. SCUBE-1 ve TROMBOSİT REAKTİVASYONU

SCUBE-1 (signal peptide-CUB [complement protein C1r/ C1s, Uegf, and Bmp1]-EGF [epidermal growth factor] domain-containing protein 1) sekrete edilebilen ve membran bağımlı olan SCUBE protein ailesinin üyelerinden birisidir (98-99). Biyolojik yapısı ve fonksiyonu hakkında bilinenlerin kısıtlı olduğu SCUBE ailesi SCUBE-1, SCUBE2 ve SCUBE 3 olmak üzere 3 farklı izoforma ayrılır.

Embriyogenik hayat süresince gonadlar, santral sinir sistemi ve ekstremiteler tomurcuklanması gibi hızlı büyüyen dokulardan eksprese edildiği gösterilmiştir (99). Bu protein 5 farklı domainden oluşur: NH₂-terminal sinyal peptid sekansı, ardışık tekrarlayan 9 EGF benzeri motif, 3 sisteinden zengin tekrar tarafından takip edilen geniş bir N-glikolize alan ve karboksi uçta bulunan CUB domaini (99-100). SCUBE-1 trombosit ve endotel hücrelerinde bulunan, erken embriyogenez sırasında eksprese olan bir hücre yüzey glikoproteinidir. İstirahat halinde trombositlerin alfa granüllerinde depolanır. Trombositin trombin tarafından aktivasyonu üzerine trombosit yüzeyine taşınır, proteolize uğrayarak daha küçük çözülebilir parçalara ayrılır ve trombüs yapısına katılır (101) SCUBE-1'in yeni bir platelet endotelial adezyon molekülü olduğu düşünülmektedir.

Şekil – 3: SCUBE Protein Yapısı



Wu ve ark. (2014) tarafından SCUBE-1'in trombosit agregasyonu üzerine olan etkisinin gösterilmesi amacıyla, fareler üzerinde yapılan çalışmalarında plazma SCUBE-1 üretiminin yetersiz olduğu mutant genetiğe sahip fareler üretilmiş (102). Bu proteine sahip (mutant) fareler Δ/Δ , normal fenotipteki fareler ise $+/+$ olarak adlandırılmış. Bu Δ/Δ mutant farelerde normal gelişim, hayatta kalma ve üreme gözlenirken herhangi bir spontan kanama ve tromboz gözlemlenmemiş. Ayrıca hematolojik ve koagülasyon parametreleri, major trombosit yüzey reseptörlerinin protein ve mRNA seviyeleri, $\beta 3$ integrin ve ADP reseptörleri $+/+$ farelerle benzer bulunmuş.

Aynı çalışmanın devamında SCUBE-1'in tromboz konusunda etkilerini incelemek amacıyla iki model kullanılmış (102). İlk olarak FeCl yaralanma ve karotis arter soyulması yöntemiyle trombosit ve fibrin zengin trombüs oluşumu

indüklenmiş. Arteriyel trombüs büyüklüğü Δ/Δ farelerde $+/+$ farelerin ortalamasından % 35 daha az bulunmuş. Daha sonra kollajen ve epinefrin karışımının sistemik IV enjeksiyon yöntemiyle trombüs bağımlı intravasküler tromboz ve ölümcül pulmoner tromboemboli modelleri uygulanmış. Δ/Δ farelerin % 60'ı hayatta kalırken tüm $+/+$ fareler 8 dk içinde ölmüş. Histolojik incelemeler pulmoner tromboembolizmin $+/+$ farelerde geniş alanda olduğunu gösterirken Δ/Δ farelerde bu yayımlı olmadığını göstermiş. Sonuç olarak Δ/Δ fareler tromboza karşı korunmuşlar. Bu çalışmada SCUBE-1 in trombosit gelişim ve olgunlaşması aşamasında rolünün olmadığı ancak uyarılmış trombositlerden salgılanan SCUBE-1'in trombosit adezyon ve aglütinasyonunu, takibinde de trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı sonucuna ulaşılmış.

Yakın zamanlı yapılan araştırmalar serum SCUBE-1 trombositlerin alfa granüllerinde depolanan, trombositlerin birbirine ve matrikse adezyonunu aktive eden bir glikoprotein olduğunu göstermiştir. SCUBE-1'in yokluğu spontan kanama ve kanama ilişkili komplikasyonlara neden olmazken, SCUBE-1'in genetik olarak kaybı ya da antikor aracılı blokajı artmış tromboembolik olaylardan koruyucu bir etki sağlayabilir (102).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Mart 2016 ve Şubat 2017 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü 100 tip 2 DM'li hasta ile 50 sağlıklı birey alındı.

Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı (15-KAEK-166). Çalışma öncesi hastalardan Dünya Tıp Birliği (WMA) HELSİNKİ bildirgesine uygun olarak, bilgilendirilmiş onam formu ile yazılı onamları alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri yanında yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara içicilikleri, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, ek hastalık ve yakın zamanda cerrahi müdahale geçirip geçirmediikleri kaydedildi.

Malign hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, romatolojik hastalıklar, ileri evre KOAH, astım gibi solunumsal hastalıklar, akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklar, diyabetik nefropati dışı herhangi bir renal hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, gebelik ve laktasyon dönemleri dışlama kriterleri olarak belirlendi. Asetil salisilik asit, oral antikoagulan ve herhangi bir lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diyabetik retinopati ve nefropati gelişmiş olan hastalar grup I (komplikasyon grubu), komplikasyon gelişmemiş hastalar grup II ve kontrol grubundaki hastalar grup III olarak adlandırıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının en az 12 saat süren bir gece açlık süresinden sonra sabah 08:00–10:00 saatleri arasında BUN, kreatinin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, kalsiyum, elektrolit değerleri, karaciğer fonksiyon testlerini (ALT, AST) içeren kan biyokimyası, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PTZ), hemoglobin ve platelet sayıları ölçüldü. Kan basıncı 15 dakika oturur pozisyonda istirahat sonrası 3 dakika ara ile iki kez ölçüldü ve her iki ölçüm ortalaması kaydedildi. Ölçüm sırasında yüksek kan basıncına sahip hastalar (evre 2-3 HT) çalışmaya alınmadı. Boy ve kilo değerleri ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3500 devir/dk 10 dk santrifüj edildikten sonra çalışılacağı zamana kadar –80 °C'de saklandı.

3.1. Diyabetik retinopati tanısı:

Diyabetik retinopati taraması amacıyla hastalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine yönlendirildi. Dilate fundus muayenesi ve tam bir oftalmolojik muayene sonucu diyabetik retinopati tanısı konulan hastaların verileri kullanıldı.

3.2. Diyabetik nefropati tanısı:

Diyabetik nefropati tanısı amacıyla “TEMED Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016” baz alınarak altı ay içerisinde iki defa ölçülen sabah spot idrar örneğinde albümin/kreatinin oranı >30 $\mu\text{gr}/\text{mg}$ veya 24 saatlik idrarda mikroalbumin > 30 mg değeri diyabetik nefropati olarak değerlendirildi.

3.3. SCUBE 1 ölçümü

SCUBE-1 düzeyleri enzim linked immünabsorban assay (ELİSA) yöntemiyle ve ELİSA kitleri ile (Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, PRC) 450 nm absorbans değerlerinin ölçüldüğü elisa okuyucu (Organon Teknika Reader 230S) ng/ml olarak ölçüldü. Minimum SCUBE-1 düzeyi 0,38 ng/ml ölçülebilirken, tespit aralığı 0.63-40 ng/ml idi.

3.4. İstatistiksel analiz

Normal dağılıma uyan veriler ortalama standart sapma (SD) ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca [%25 persentil-%75 persentil] ile sunuldu. İki grup için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t) ya da Mann Whitney U testi (z), ikiden çok gruplar için tek yönlü varyans analizi (F) ya da Kruskal Wallis testi (χ^2) kullanıldı. Çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi kullanıldı. P değeri 0.05'ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi. İstatistikler için SPSS 20 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmanın hasta grubuna Mart 2016 ve Şubat 2017 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine Endokrinoloji ve İç hastalıkları polikliniklerine başvuran 100 tip 2 DM'li hasta, kontrol grubuna bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan 50 sağlıklı birey alındı.

4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri

Çalışmaya katılanların % 60'ı kadın (n=90) %40'ı erkek (n=60) idi. Ortalama yaş komplikasyonu olan diyabet grubunda 59.3 ± 8.65 , komplikasyonsuz DM grubunda 54.5 ± 9.5 kontrol grubunda ise 55.6 ± 9.36 'dir. %74.7'si sigara kullanmamaktaydı.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri

		N	%
Genel grup	DM	100	66.7%
	Kontrol Grubu	50	33.3%
Genel grup	Komplikasyon	50	33.3%
	Komplikasyonsuz	50	33.3%
	Kontrol grubu	50	33.3%
Komplikasyon tipi	Retinopati	25	16.7%
	Nefropati±retinopati	25	16.7%
	Komplikasyonsuz	50	33.3%
	Kontrol grubu	50	33.3%
Cinsiyet	Kadın	90	60.0%
	Erkek	60	40.0%
Vücut kitle indeksi (VKİ)	Normal	12	8.0%
	Aşırı kilolu	55	36.7%
	Obez	74	49.3%
	Morbidobez	9	6.0%
Sigara kullanımı	Kullanmıyor	112	74.7%
	Ara sıra	8	5.3%
	Düzenli kullanıyor	11	7.3%
	Bırakmış	19	12.7%
Hastalık süresi	5 Yıl Altı	28	28.0%
	6-15	50	50.0%
	16 Yıl Üzeri	22	22.0%
Tedavi şekli	İnsülin	36	36.0%
	Oral antidiyabetik	42	42.0%
	Oral antidiyabetik ve insülin	22	22.0%
Açlık kan şekeri düzeyi	200 ALTI	116	77.3%
	201 ÜSTÜ	34	22.7%

4.2. Biyokimyasal göstergeler

Hasta grupları ve kontrol grubu arasında kreatinin, LDL kolesterol, kalsiyum, TSH, hemoglobin, trombosit, aPTT ve sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup I ve grup II diyabetik hastaların HbA1c değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.013$). Gruplar arasında biyokimyasal açıdan glukoz, ALT ve TG değerleri bakımından fark vardı ($p>0.05$). Detaylı karşılaştırma tablo 7’de sunulmuştur. İstatistiksel anlamlı değerlerin birbirleri arasındaki çok yönlü karşılaştırılması ise tablo 8’de detaylı olarak görülmektedir.

Tablo 7. Grupların nicel değişkenler açısından incelenmesi

	Grup I	Grup II	Grup III	F	p
Yaş	59.3±8.6	54.5±9.5	55.6±9.3	3.75	0.026
Boy	162.3±8.5	164.3±8.6	162.5±7.6	0.86	0.424
Kilo	85.6±14.89	84.5±14.6	80.3±13.9	1.86	0.158
VKI	32.5 ± 5.5	31.5±6.3	30.3±4.5	1.90	0.152
Glukoz(mg/dl)	190.9 ± 84	175.7±60.1	95.3±13.2	36.44	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	191±98.3	151.7±79.4	146.8±66.2	4.32	0.015
LDL (mg/dl)	146.2±39.2	138.5±29.0	153.1±39.7	1.99	0.140
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.3	0.7±0.1	0.7±0.1	2.97	0.054
Kalsiyum (mg/dl)	9.5±0.4	9.6±0.3	9.5±0.3	0.65	0.519
ALT (U/l)	21.2±14.9	25.7±14.3	19.4±7.1	3.24	0.042
TSH (μIU/L)	1.8±1.1	1.9±1.3	2.0±1.5	0.56	0.570
HbA1c (%)	8.8±2.0	8.2±1.8	-	2.32	0.131
Hb (gr/dl)	13.3±1.5	14.0±1.6	13.7±1.5	2.53	0.083
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	272.2±62.9	269.9±69.5	263.3±59.8	0.26	0.774
APTT (sn)	30.5±4.6	31.0±2.9	30.9±3.6	0.33	0.717
SistolikKB(mm-Hg)	130.8±21.3	128.3±15.3	129.1±12.3	0.29	0.746
DiastolikKB(mm-Hg)	77.8±10.9	77.5±10.8	76.7±9.3	0.15	0.862

Tablo 8. Gruplar arası nicel değişkenlerin çoklu karşılaştırması

Bağımlı Değişken	(I) Komplikasyon	(J) Komplikasyon	Ortalama Fark (I-J)	Sig.	95% Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
Yaş	Komplikasyon	Komplikasyonsuz	4.820	.026	.468	9.172
		Kontrol grubu	3.680	.115	-.672	8.032
	Komplikasyonsuz	Komplikasyon	-4.820	.026	-9.172	-.468
		Kontrol grubu	-1.140	.809	-5.492	3.212
	Kontrol grubu	Komplikasyon	-3.680	.115	-8.032	.672
		Komplikasyonsuz	1.140	.809	-3.212	5.492
Glukoz	Komplikasyon	Komplikasyonsuz	15.162	.420	-13.330	43.654
		Kontrol grubu	95.584	.000	67.092	124.076
	Komplikasyonsuz	Komplikasyon	-15.162	.420	-43.654	13.330
		Kontrol grubu	80.422	.000	51.930	108.914
	Kontrol grubu	Komplikasyon	-95.584	.000	-124.076	-67.092
		Komplikasyonsuz	-80.422	.000	-108.914	-51.930
Trigliserid	Komplikasyon	Komplikasyonsuz	39.308	.048	.292	78.324
		Kontrol grubu	44.182	.022	5.166	83.198
	Komplikasyonsuz	Komplikasyon	-39.308	.048	-78.324	-.292
		Kontrol grubu	4.874	.953	-34.142	43.890
	Kontrol grubu	Komplikasyon	-44.182	.022	-83.198	-5.166
		Komplikasyonsuz	-4.874	.953	-43.890	34.142
ALT	Komplikasyon	Komplikasyonsuz	-4.128	.235	-10.109	1.853
		Kontrol grubu	2.206	.658	-3.775	8.187
	Komplikasyonsuz	Komplikasyon	4.128	.235	-1.853	10.109
		Kontrol grubu	6.334	.035	.353	12.315
	Kontrol grubu	Komplikasyon	-2.206	.658	-8.187	3.775
		Komplikasyonsuz	-6.334	.035	-12.315	-.353

Gruplar incelendiğinde diyabetik hasta grubunun SCUBE-1 değerleriyle kontrol grubunun SCUBE-1 değerleri arasında ($p=0.67$), komplikasyonlu hasta grubu ile komplikasyon gelişmemiş DM grubu arasında ($p=0.36$) ve mikrovasküler hasar gelişmiş olan diyabetik hasta gruplarının (retinopati ve nefropati) kendi arasında SCUBE-1 değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.268$).

Tablo 9. Gruplara göre serum SCUBE-1 düzeylerinin sunumu

		Scube			z, χ^2	p
		Median	Percentile 25	Percentile 75		
Genel grup	DM	4.28	1.79	8.03	0.421	0.674
	Olmayan	3.87	2.13	6.69		
Genel grup	Komplikasyon	5.20	2.35	9.55	2.018	0.365
	Komplikasyonsuz	3.68	1.47	6.42		
	Kontrol grubu	3.87	2.13	6.69		
Komplikasyon tipi	Retinopati	5.95	2.70	13.05	3.937	0.268
	Nefropati	3.51	2.03	7.69		
	Komplikasyonsuz	3.68	1.47	6.42		
	Kontrol grubu	3.87	2.13	6.69		
HbA1c Düzeyi	7 ve altı	4.87	1.25	6.62	0.183	0.913
	7 üzeri	3.95	1.93	8.31		
	Kontrol	3.87	2.13	6.69		
Açlık kan şekeri düzeyi	200 ALTI	3.57	1.79	6.72	2.166	0.030
	201 ÜSTÜ	5.63	2.45	9.88		

HbA1c için %7 ve üzeri baz alınarak, SCUBE-1 seviyelerinin kan şekeri düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde, tüm diyabetik hasta grupları arasında anlamlı fark yok iken (p=0.91) tüm gruplar incelendiğinde AKŞ>200mg/dL üzeri olanlarla AKŞ<200 mg/dL olanlar arasında anlamlı fark saptandı (p=0.030).

5. TARTIŞMA

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları Tip 2 DM için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu DM mikrovasküler komplikasyon gelişimi patogeneğinde önemli bir rol oynar. Glukoz metabolizmasındaki değişiklikler, bozulmuş insülin yanıtı, düşük dereceli inflamasyon durumu ve artmış reaktif oksijen radikalleri diyabet hastalarında damar endotel disfonksiyonuna neden olan temel patolojik nedenlerdir (103). Tip 2 DM hastalarında sıklığı artan hipertansiyon da endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (104). Endotel hücrelerinde artmış glukozla bağlı oluşan AGE ürünleri DM hastalarında endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi faktörlerin salgılanmasına neden olur (105). Glukozun serum düzey değişiklikleri yanında insülin serum düzeyi ve reseptör duyarlılığındaki değişiklikler de insülinin damar duvar etkilerinde farklılıklara neden olur. İnsülin sinyal yolağı, nitrik oksit ve endotelin-1 gibi vasküler endotelial aktif mediatörlerin regülasyonunda rol oynar (106). Hem insülin hem de glukoz serum düzeyi, endotel disfonksiyon bozukluğu dışında artmış koagülasyon ile ilişkilidir. Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında tip 2 DM olgularında daha yüksek serum protrombin ve trombin-antitrombin kompleks varlığı gösterilmiştir (107). Glisemik kontrol ile tip 2 DM hastalarında artmış tromboz eğilimini azaltılabilmektedir (108). Serum glukoz yüksekliği diyabetin süresi ve tipinden bağımsız olarak venöz tromboemboli ile ilişkilidir (109). Diyabet hastası olmayan olgularda serum glukoz düzey yüksekliği serebral venöz tromboz ve hemorajik serebrovasküler hadiselerde kötü prognostik bir faktördür (110).

SCUBE-1 sekrete edilebilen ve membran bağımlı SCUBE ailesinin üyelerinden birisidir (93). Hızlı gelişen embriyogenik dokuların yanında, endotelial hücreler ve trombositlerden de salgılanır. Trombositlerin alfa granüllerinde depolanan SCUBE-1 glikoproteini trombosit aktivasyonu sırasında trombosit yüzeyine taşınır ve burada proteolize uğrayarak daha küçük çözünür parçalara ayrılır ve trombüs yapısına katılır (96).

SCUBE-1 ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, bu proteinin serum düzeylerinin daha çok akut vasküler olaylarda yükseldiğini ve akut tromboembolik hastalıklarda

iyi bir serum belirteci olabileceğini göstermiştir. Dai ve ark'nın 2008 yılında yaptığı çalışmada SCUBE-1 düzeylerinin akut aterotromboembolik hastalıklarda arttığı öne sürülmüştür. Bu çalışmada koroner arter hastalığı (KAH) olan 40, akut koroner sendrom (AKS) tanısı olan 40 ve akut iskemik inme (AİS) tanısı olan 40 hasta, sağlıklı 40 kontrol bireyi ile karşılaştırılmıştır. Medyan SCUBE-1 düzeyleri bu çalışmada KAH, AKS ve AİS için sırasıyla 50, 205 ve 95 ng/ml bulunmuş. AKS ve AİS'lu hastalarda medyan SCUBE-1 değeri, çoğu kontrol bireyinde tespit edilebilen minimum değer olan 50 ng/ml'nin altında olan SCUBE-1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.001$) KAH olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamış. Bu durum KAH patogenezinin AKS'den farklı olması ile uyumlu bulunmuş (AKS'da büyük ve inflame lipid kor içeren unstabil plak rüptüre olup yoğun bir trombosit aktivasyonuna neden olurken, KAH'da fibröz kapsül ile çevrili olan, düz kas hücresi ve ekstraselüler matrikste oluşmuş plak daha az inflamatuvar özelliklere sahiptir ve daha az rüptüre olur). Ayrıca AKS ve AİS'lu hastalarda SCUBE-1 serum düzeyi semptomların başlangıcından 6 saat sonrası kadar erken olarak tespit edilebilirken, 84 saat sonrasında kanda tespit edilememiş (111).

Ülkemizde, bilgisayarlı tomografi anjiyografi yöntemiyle yeni tanmış konmuş 11 pulmoner embolili (PE) hastanın, 23 kontrol bireyi ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, PE'li hastalar için $72.0 (\pm 32.6)$ ng/ml olarak bulunan ortalama SCUBE-1 düzeyi, kontrol grubundaki $31.4 (\pm 13.8)$ ng/ml değerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Söz konusu çalışmada SCUBE-1 için 46 ng/ml sınır değeri %91 spesifite ve %82 sensiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (112).

Hemodiyaliz hastalarında yapılmış bir çalışmada SCUBE-1 düzeyleri hemodiyaliz hastalarında sağlıklı gruba göre ve hemodiyaliz seanslarının sonunda başlangıç düzeylerine göre anlamlı derece yüksek bulunmuş. Bu durum plateletlerin diyaliz membranı gibi yüzeylerle teması sonrası aktive olmasına bağlanmış (113). SCUBE-1 düzeylerini etkileyen faktörler olarak cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basınçları, BUN, kreatinin, hematokrit, kan akım oranı, hemodializ membran yüzey alanı, ultrafiltrasyon miktarı ve karnitin kullanımı olarak sıralanmıştır.

Yukarda bahsedilen akut hastalıklar dışında Özkan ve arkadaşlarınca kronik bir hastalık olan hipertansiyon hastalarında SCUBE-1 düzeylerini araştırmışlardır.

Bu çalışmada yeni HT tanısı almış ve herhangi bir tedavi başlanmamış olan 45 hastalık grup (ortalama yaş 42.29 ± 12.45) 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla (ortalama yaş 40.81 ± 8.48) karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun ortalama SCUBE-1 düzeyi 29.13 ± 8.41 ng/ml hipertansif grubun ortalama SCUBE-1 düzeyi 73.44 ± 32.86 olarak tespit edilmiş ve plazma SCUBE-1 düzeyi HT grubunda, kontrol grubuna anlamlı derecede yüksek olarak değerlendirilmiş ($p < 0.001$). Bu çalışmada da SCUBE-1 ve CD40L düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon ($p < 0.005$; $r = 0.411$) olduğu belirtilirken, SCUBE-1 düzeylerini sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ürik asit, total kolesterol, TG ve LDL düzeylerinin etkilediği saptanmıştır. Araştırmanın tartışma kısmında Dai ve ark. tarafından yapılan çalışmada KAH grubunda % 62 HT hastası olmasına rağmen, kontrol grubuyla arasında anlamlı fark olmaması, KAH grubundaki HT hastalarının, herhangi bir antihipertansif tedavi alan ve kontrol altına alınmış HT'ü olan hastalardan oluşması, kendi araştırmalarındaki hasta-kontrol gruplarındaki anlamlı farkın ise yeni tanı almış ve tedavi almamış hastalardan oluşması neden olarak gösterilmiştir.

SCUBE-1 düzeyleri, daha önceki çalışmalarda pulmoner emboli, akut koroner sendromlar, akut iskemik stroke gibi akut vasküler olaylarda ve HT hastalarında çalışılmışken DM ve SCUBE-1 ilişkisi bu güne kadar araştırılmamıştır. Biz bu çalışmada DM hastalarında artmış tromboembolik yatkınlık nedeni ile trombositlerin aktivasyonunun yeni bir biyokimyasal belirteci olarak kabul edilen SCUBE-1 serum düzeyini karşılaştırmayı amaçladık. Bilindiği üzere DM olgularında diyabetik retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde damar duvar geçirgenliğinde artışın yanında kapiller damarlarda tıkanıklık ve bunun neticesinde oluşan iskemik dokulardan salgılanan mediatörler rol oynar. Bu nedenle, tromboz oluşumunda önemli bir faktör olan trombosit hücrelerinde depolanan SCUBE-1 düzeyinin mikrovasküler komplikasyonların bir belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı açısından yaptığımız çalışmamızda serum SCUBE-1 düzeyi mikrovasküler komplikasyon olan DM olgularımızda komplikasyon olmayan DM olgularımız ve kontrol bireylerinden daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık.

DM ile SCUBE-1 ilişkisini değerlendirmek için incelediğimiz diğer parametreler ise HbA1c ve açlık kan glukoz düzeyleri oldu. HbA1c düzeyini %7

aldığımızda, HbA1c düzeyi %7'nin üzerinde olan grupla, %7 altında olan grup arasında anlamlı fark bulmadık. Bu bulgu kronik serum glukoz düzeyi yüksekliğinin SCUBE-1 yüksekliği ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Açlık serum glukoz düzeyleri ile SCUBE-1 düzeylerini incelediğimizde ise serum düzeyi >200 mg/dl olan hastalardaki 5.63 (2.45-9.88) ng/ml olan median SCUBE-1 düzeylerini, serum glukoz düzeyi <200 mg/dL olan hastalardaki SCUBE-1 düzeyinden 3.57 (1.79 – 6.72) ng/ml anlamlı derecede yüksek bulduk (p=0.030). Bu bulgu literatürde mevcut çalışmalarla uyumlu olarak trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan SCUBE-1 serum düzeyinin akut hiperglisemi ile ilişkili olduğunu bize düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SCUBE-1 proteini trombositlerde depolanan, aktive trombositlerden salgılanan ve trombüs yapısına katılan bir glikoproteindir. Bu protein özellikle akut tromboembolik olaylarda serumda yüksek değerlere ulaşmaktadır.

Diyabetes Mellitus dünya genelinde ve ülkemizde, mortalite ve morbiditeye neden olan sıklığı giderek artan bir genel sağlık problemidir. DM, akut ve kronik komplikasyonlar ile seyreden bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu diyabete bağlı komplikasyon gelişiminde önemli rol oynar. DM hastalarında tromboza eğilim artmıştır ve glisemik kontrol ile tromboz eğilimi azaltılabilmektedir.

Yeni bir trombosit aktivasyon göstergesi olan serum SCUBE-1 proteininin diyabetik hastalardaki düzeyini incelediğimiz bu çalışmada DM ve DM'ye bağlı mikrovasküler komplikasyonun bu proteinin serum düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını tespit ettik.

Çalışmamızda açlık kan glikoz düzeyi 200mg/dL üzeri olan olgularda SCUBE-1 düzeyinin istatistiksel olarak daha yüksek değerde olduğunu bulduk.

SCUBE-1 serum düzeyi, açlık kan şekeri yüksek olgularda artmış tromboz eğilimi ile ilişkili bir faktör olabilir ve bu olguların tromboz eğiliminin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini değerlendirecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in turkey results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
3. TEMD,Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarını Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; S:22
4. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–S80Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90. *Diabetes care*. 2014;37(3):887-.
5. Group MoDMUW. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. Version 4.0. Update August. 2010.
6. Pyke D. Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia*. 1979;17(6):333-43.
7. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Jani R, Jenkinson CP ve ark. The relationship between fasting hyperglycemia and insulin secretion in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;295(2):E401-E6.
8. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler M ve ark. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(1):254.
9. Zhang C-Y, Baffy G, Perret P ve ark. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, β cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell*. 2001;105(6):745-55.
10. Lawrence JM, Contreras R, Chen W. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. *Diabetes care*. 2008;31(5):899-904.
11. Diabetes IAo, Panel PSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.

12. TA S. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37:S81.
13. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes Response to the International Expert Committee. *Diabetes care*. 2009;32(12):e159-e.
14. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY ve ark. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *Jama*. 2002;287(19):2519-27.
15. Ennis E. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev*. 1994;2:115-26.
16. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes*. 1971;20(4):228-38.
17. Khurana R, Malik I. Metformin: safety in cardiac patients. *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1016):371-3.
18. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care*. 2009;32(6):1119-31.
19. Nathan D, Cleary P, Backlund J ve ark. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
20. Holman RR, Paul SK, Bethel MA ve ark. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1577-89.
21. Guzman DC, Olguín HJ, García EH ve ark. Mechanisms involved in the development of diabetic retinopathy induced by oxidative stress. *Redox Report*. 2017;22(1):10-6.
22. Zoroquiain P, Vila N, Bravo-Filho V ve ark. Pericyte Status in Routinely Discarded Vitrectomy Samples May Be an Early Marker of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic research*. 2016;56(2):79-84.
23. Kini M, Leibowitz H, Colton T ve ark. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *American journal of ophthalmology*. 1978;85(1):28-34.

24. Ruta L, Magliano D, LeMesurier R ve ark. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabetic medicine*. 2013;30(4):387-98.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE ve ark. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(4):527-32.
26. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü ve ark. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2005;47(3):164-74.
27. TEMD, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarını Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016; S:137
28. Strippoli GF, Di Paolo S, Cincione R ve ark. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. *population*. 2003;17:18.
29. Consultation W. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part; 1999.
30. Türk Nefroloji Derneği, Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2015; S:10
31. Brenner B. *The Kidney* 5th ed philadelphia. Saunders; 1996.
32. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(12):785-96.
33. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW ve ark. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 1986;77(6):1925.
34. Gutterman DD, Miura H, Liu Y. Redox modulation of vascular tone. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(4):671-8.
35. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(20):1315-21.
36. Suzuki D, Miyata T, Saotome N ve ark. Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(4):822-32.

37. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M ve ark. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney international*. 1991;40(6):1007-12.
38. Salahudeen A, Kanji V, Reckelhoff J ve ark. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997;12(4):664-8.
39. Schmidt AM, Hori O, Brett J ve ark. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1994;14(10):1521-8.
40. Wautier J-L, Zoukourian C, Chappey O ve ark. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(1):238.
41. Reckelhoff JF, Tygart VL, Mitias MM ve ark. STZ-induced diabetes results in decreased activity of glomerular cathepsin and metalloprotease in rats. *Diabetes*. 1993;42(10):1425-32.
42. Reckelhoff JF, Tygart VL, Racusen LC ve ark. Glomerular metalloprotease activity in streptozotocin-treated rats and in spontaneously diabetic rats (BB/DP). *Life sciences*. 1994;55(12):941-50.
43. Levey AS, Coresh J, Balk E ve ark. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*. 2003;139(2):137-47.
44. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients: Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes*. 1990;39(7):761-7.
45. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement 2):64-78.
46. Rossing K, Christensen PK, Hovind P ve ark. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney international*. 2004;66(4):1596-605.

47. Control D, Group CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;(329):977-86.
48. Group DER. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;(365):2366-76.
49. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, de Zeeuw D, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *American journal of kidney diseases.* 2005;45(2):281-7.
50. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney international.* 2004;65(6):2309-20.
51. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(23):2433-46.
52. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M ve ark. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabetic medicine.* 2004;21(5):471-5.
53. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney international.* 1992;41(4):912-9.
54. Bakris GL, Weir MR, Dequattro V ve ark. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney international.* 1998;54(4):1283-9.
55. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, de Fuentes MM ve ark. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;26(1):220-9.
56. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL ve ark. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2002;25(4):663-71.

57. Morales E, Valero M, Hernández E ve ark. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *American journal of kidney diseases*. 2003;41(2):319-27.
58. Park C, Zhang Y, Zhang X ve ark. PPAR α agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney international*. 2006;69(9):1511-7.
59. Okopien B, Krysiak R, Herman ZS. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(5):1770-8.
60. Said G. Diabetic neuropathy: an update. *Journal of neurology*. 1996;243(6):431-40.
61. Thomas P. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(Supplement 2):S54-S7.
62. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH ve ark. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy: results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes care*. 1997;20(7):1162-7.
63. Control TD, Group CTDR. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(14):894-903.
64. Sima AAF, Metabolic alterations of peripheral nerve in diabetes. *Seminars in Neurology*. June 1996;Volume 16, no 2.
65. Hopf HC, Gutmann L. Diabetic 3rd nerve palsy Evidence for a mesencephalic lesion. *Neurology*. 1990;40(7):1041-.
66. Brass LF, Hoxie JA, Kieber-Emmons T ve ark. Agonist receptors and G proteins as mediators of platelet activation. *Mechanisms of platelet activation and control*: Springer; 1993. p. 17-36.
67. Jones GD, Gear A. Subsecond calcium dynamics in ADP-and thrombin-stimulated platelets: a continuous-flow approach using indo-1. *Blood*. 1988;71(6):1539-43.
68. Werner MH, Hannun Y. Delayed accumulation of diacylglycerol in platelets as a mechanism for regulation of onset of aggregation and secretion. *Blood*. 1991;78(2):435-44.

69. Manning DR, Fraser B, Kahn RA ve ark. ADP-ribosylation of transducin by islet-activation protein. Identification of asparagine as the site of ADP-ribosylation. *Journal of Biological Chemistry*. 1984;259(2):749-56.
70. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S ve ark. Platelet purinergic receptors. *Current opinion in pharmacology*. 2003;3(2):175-80.
71. Geiger J, Brich J, Hönig-Liedl P ve ark. Specific impairment of human platelet P2Y₆ ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(8):2007-11.
72. Keularts IM, van Gorp RM, Feijge MA ve ark. α 2A-adrenergic receptor stimulation potentiates calcium release in platelets by modulating cAMP levels. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(3):1763-72.
73. Yang J, Wu J, Kowalska MA ve ark. Loss of signaling through the G protein, G_z, results in abnormal platelet activation and altered responses to psychoactive drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(18):9984-9.
74. Coppola L, Verrazzo G, La Marca C v ark. Effect of insulin on blood rheology in non-diabetic subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*. 1997;14(11):959-63.
75. Gerrard JM, Stuart MJ, Rao GH ve ark. Alteration in the balance of prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetic rats. *J Lab Clin Med*. 1980;95(6):950-8.
76. Yngen M, Östenson C, Li N ve ark. Acute hyperglycemia increases soluble P-selectin in male patients with mild diabetes mellitus. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2001;12(2):109-16.
77. Vaidyula VR, Rao AK, Mozzoli M ve ark. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand. *Diabetes*. 2006;55(1):202-8.
78. Pieper GM. Activation of nuclear factor- κ B in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin C. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1997;30(4):528-32.
79. Rösen P, Nawroth P, King G ve ark. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series

- sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2001;17(3):189-212.
80. Davì G, Chiarelli F, Santilli F ve ark. Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2003;107(25):3199-203.
81. De Cristofaro R, Rocca B, Vitacolonna E ve ark. Lipid and protein oxidation contribute to a prothrombotic state in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(2):250-6.
82. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992;41(Supplement 2):26-31.
83. Watala C, Gwoździński K, Pluskota E ve ark. Diabetes mellitus alters the effect of peptide and protein ligands on membrane fluidity of blood platelets. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;75(1):147-53.
84. Pedreño J, Hurt-Camejo E, Wiklund O ve ark. Platelet function in patients with familial hypertriglyceridemia: Evidence that platelet reactivity is modulated by apolipoprotein E content of very—low-density lipoprotein particles. *Metabolism*. 2000;49(7):942-9.
85. Ferretti G, Rabini R, Bacchetti T ve ark. Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):2180-4.
86. Davì G, Ciabattini G, Consoli A ve ark. In vivo formation of 8-Iso-prostaglandin F_{2α} and platelet activation in diabetes mellitus. *Circulation*. 1999;99(2):224-9.
87. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, McCarthy S ve ark. Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*. 1995;44(9):1054-8.
88. Falcon C, Pfliegler G, Deckmyn H ve ark. The platelet insulin receptor: detection, partial characterization, and search for a function. *Biochemical and biophysical research communications*. 1988;157(3):1190-6.
89. Hwang DL, Yen CF, Nadler JL. Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(3):549-53.

90. Trovati M, Anfossi G, Massucco P ve ark. Insulin stimulates nitric oxide synthesis in human platelets and, through nitric oxide, increases platelet concentrations of both guanosine-3', 5'-cyclic monophosphate and adenosine-3', 5'-cyclic monophosphate. *Diabetes*. 1997;46(5):742-9.
91. Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI ve ark. IRS-1 mediates inhibition of Ca²⁺ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(5):3254-64.
92. Hunter R, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(12):2123-30.
93. Hiramatsu K, Nozaki H, Arimori S. Reduction of platelet aggregation induced by euglycaemic insulin clamp. *Diabetologia*. 1987;30(5):310-3.
94. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA ve ark. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(2):417-22.
95. Betteridge D, TAHIR KE, Reckless J ve ark. Platelets from diabetic subjects show diminished sensitivity to prostacyclin. *European journal of clinical investigation*. 1982;12(5):395-8.
96. Davi G, Catalano I, Averna M ve ark. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(25):1769-74.
97. Davi G, Belvedere M, Vigneri S ve ark. Influence of metabolic control on thromboxane biosynthesis and plasma plasminogen activator inhibitor type-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thrombosis and haemostasis*. 1996;76(1):34-7.
98. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N ve ark. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics*. 2000;70(1):74-81.
99. Yang R-B, Ng CKD, Wasserman SM ve ark. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(48):46364-73.

100. Tsai M-T, Cheng C-J, Lin Y-C ve ark. Isolation and characterization of a secreted, cell-surface glycoprotein SCUBE2 from humans. *Biochemical Journal*. 2009;422(1):119-28.
101. Tu C-F, Su Y-H, Huang Y-N ve ark. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovascular research*. 2006;71(3):486-95.
102. Wu M-Y, Lin Y-C, Liao W-J ve ark. Inhibition of the plasma SCUBE1, a novel platelet adhesive protein, protects mice against thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014:ATVBAHA. 114.303779.
103. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine reviews*. 2001;22(1):36-52.
104. Ferroni P, Basili S, Paoletti V ve ark. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2006;16(3):222-33.
105. Devangelio E, Santilli F, Formoso G ve ark. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;43(4):511-8.
106. Kim J-a, Montagnani M, Koh KK ve ark. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.
107. Davi G, Gennaro F, Spatola A ve ark. Thrombin-antithrombin III complexes in type II diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1992;6(1):7-11.
108. Osende JJ, Badimon JJ, Fuster V ve ark. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycaemic control. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(5):1307-12.
109. Hermanides J, Cohn D, Devries JH ve ark. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(6):945-9.
110. Zuurbier SM, Hiltunen S, Tatlisumak T ve ark. Admission hyperglycemia and clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2015:STROKE AHA. 115.

111. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F ve ark. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2173-80.
112. Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M ve ark. The Value of Signal Peptide-CUB-EGF Domain-containing Protein-1 (SCUBE1) in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Preliminary Study. *Academic Emergency Medicine*. 2015;22(8):922-6.
113. Ulusoy S, Ozkan G, Menteşe A ve ark. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clinical biochemistry*. 2012;45(16):1444-9.