

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**HbA1c'nin HEMOGRAM PARAMETRELERİYLE
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**CUMA DEMİRAL
UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE
2013**

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**HbA1c'nin HEMOGRAM PARAMETRELERİYLE
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**CUMA DEMİRAL
UZMANLIK TEZİ**

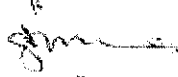
**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Üçler KISA**

**KIRIKKALE
2013**

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI


Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan "HbA1c'nin HEMOGRAM PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ" isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Cuma DEMİRAL'ın "UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/11/2013




Prof. Dr. Üçler KISA

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı
(Jüri Başkanı)


Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

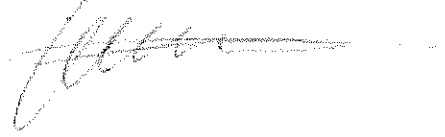

Prof. Dr. Hakan BOYUNAGA

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hocalarım Prof. Dr. Üçler Kısa" ya, Prof. Dr. Osman Çağlayan" a, Prof. Dr. Murat Kaçmaz" a, Prof. Dr. Hakan Boyunağa" ya, çalışma arkadaşım Arağ. Gör. Dr. Mustafa Ünlü" ye, ayrıca eğim Hilal Demiral" a ve kızım Selvi Ceren" e desteklerinden dolayı teğekkür ederim.

Cuma DEMİRAL



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Etyopatogenez.....	5
2.1.3. ADA Diyabet Sınıflandırması (23,24)	10
2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etyopatogenezi	10
2.3. Tip 2 DM.....	12
2.3.1. Tip 2 DM Etyopatogenezi.....	13
2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Üç Evresi (28,39-45).....	14
2.3.3. Tanı	15
2.4. HbA1c.....	19
2.4.1. Glikozile Hemoglobinin Klinik Önemi.....	20
2.5. Eritrosit Metabolizması.....	21
2.6. Hematolojik Parametreler	23
2.6.1. Lökositler	23
2.6.2. Trombositler.....	24
2.6.3. Eritrositler	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. İstatistiksel İncelemeler	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Demografik Veriler	29

4.2. Tam Kan Sayımı Değerlerinin Analizi	30
4.3. Tanıya göre Kan Sayımı Değerlerinin Analizi	38
4.4. Yaş, Glukoz ve HbA1c ile kan sayımı parametrelerinin ilişkisi.....	53
5. TARTIşMA VE SONUÇ	55
6. KAYNAKLAR	

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

DM	:	Diyabetes Mellitus
HbA1c	:	glikozile hemoglobin
MCV	:	Ortalama Eritrosit Hacmi
RBC	:	Eritrosit sayısı
MCHC	:	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
RDW	:	Eritrosit Hacminin Dağılım Genişliği
MPV	:	Ortalama Trombosit Hacmi
WBC	:	Lökosit sayısı
TURDEP	:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
MODY	:	Maturity onset diabetes of the young
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
ADA	:	Amerikan Diyabet Birliği-American Diabetes Association
NDDG	:	Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Grubu
NGT	:	Normal Glukoz Toleransı
IGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
ICA	:	Adacık Antikoru
IAA	:	İnsulin Otoantikoru
HECT	:	Hiperinsulinemik öglisemik klemp testi
ITT	:	İnsulin Tolerans Testi
IST	:	İnsulin Supresyon Testi
HOMA	:	Homeostasis Model Assement
IVGTT	:	İntravenoz Glukoz Tolerans Testi
IFCC	:	Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği
NADPH	:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
H2O2	:	Hidrojen Peroksit
GSH	:	İndirgenmiş Glutasyon

GSSG	:	Yükseltgenmiş Glutasyon
EPO	:	Eritropoetin
G-CSF	:	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	:	Granulosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Factor
IDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
ACE	:	Amerikan Endokrinoloji Topluluğu
ADVANCE	:	Diyabet ve Vasküler Hastalıklar Hareketi
DEA	:	Demir Eksikliği Anemisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Glukoz Metabolizması	7
Şekil 2-2 Glikozile Hemoglobin	19
Şekil 2-3 Eritrosit.....	25

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2-1 DM ve ilgili Glukoz İntoleransı Kategorilerinin Sınıflandırılması:.....	8
Tablo 2-2 Tip 1 DM' un etyolojik sınıflaması:	11
Tablo 2-3 Diyabetes Mellitus'un tanı kriterleri:	15
Tablo 2-4 Oral Glukoz Tolerans Testi(OGTT) Endikasyonları:(39-45)	16
Tablo 2-5 OGTT hazırlığı :(44,45).....	16
Tablo 2-6 OGTT yapılması :(44,45).....	17
Tablo 2-7 WHO Kriterlerine göre OGTT yorumu :(39-45)	17
Tablo 2-8 National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerine göre OGTT yorumu (39-45):.....	17
Tablo 2-9 Gebelerde 100 gr glukoz ile OGTT yorumu: (37-43).....	18
Tablo 2-10 Hematolojik Parametreler ve Normal Sınırları	26
Tablo 2-11 Eritrosit İndeksleri ve Hesaplama Yöntemi	26
Tablo 4-1 Araştırmaya katılanların cinsiyet ve tanı dağılımı	29
Tablo 4-2 Araştırmaya Katılanların cinsiyete göre tanı dağılımı	29
Tablo 4-3 Araştırmaya katılanların glukoz, HbA1c ve hemogram parametrelerinin ortalama, standart sapma ve minimum ve maksimum değerleri	
Tablo 4-4 Glukoz çeyrek değerlerine göre 4 gruba ayrılmış test sonuçları; Bu 4 grubun toplu 1. çeyrek değeri referans alındığında diğer gruplarla karşılaştırma istatistik değerleri	30
Tablo 4-5 HbA1c çeyrek değerlerine göre 4 gruba ayrılmış test sonuçları; Bu 4 grubun toplu ve 1. çeyrek değeri referans alındığında diğer gruplarla karşılaştırma istatistik değerleri	31
Tablo 4-6 Tanıya göre yaş ve tam kan sayımı parametrelerinin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplararası karşılaştırma sonuçları	38
Tablo 4-7 HbA1c Düzeyine göre yaş ve tam kan sayımı değerlerinin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplararası karşılaştırma sonuçları.....	40
Tablo 4-8 HbA1c <6,5 olan grupta yaş, glukoz ve HbA1c değerleriyle tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki.....	41
Tablo 4-9 HbA1c \geq 6,5 olan grupta yaş, glukoz ve HbA1c değerleriyle tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki.....	43

Tablo 4-10 Bütün örneklemede Yaş, Glukoz ve HbA1c değerleri ile tam kan sayımı parametreleri arasındaki ilişki.....	45
Tablo 4-11 Diyabetik olmayan grupta Yaş, Glukoz ve HbA1c değerleri ile tam kan sayımı parametreleri arasındaki ilişki.....	47
Tablo 4-12 DM tanısı konulan grupta Yaş, Glukoz ve HbA1c değerleri ile tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki.....	49

ÖZET

DEMİRAL C. HbA1c'nin Hemogram Parametreleriyle İlişkisinin Belirlenmesi.
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2013

HbA1c konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri bulunmuştur. Bu yüzden HbA1c'nin diyabette daha önceki 2-3 aylık glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi, normoglisemik kişilerde, anemilerin teşhisi ve eritrosit yaşam süresini tesbit etmek amacıyla da kullanılabilirdiği gösterilmiştir.

Ocak 2010 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında 1939 veri setini incelediğimiz bu çalışmada; kanın glikozillenmiş hemoglobinin değeri ile hemogram parametreleri olan MCV, MCH, MCHC, HCT, HB, RBC, RDW, PLT, MPV, PDW, WBC ve WBC-alt parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmayı amaçladık.

Bu çalışmada; MPV, PDW, WBC, granülosit sayısı/yüzde ve nötrofil sayısı/yüzde düzeyleri, HbA1c ≥ 6.5 olan grupta HbA1c < 6.5 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: HbA1c, Diyabet, Hemogram, Eritrosit İndeksleri, Trombosit, Lökosit

ABSTRACT

DEMİRAL C. To determine the relationship between HbA1c and blood count parameters. University Faculty of Medicine Department of Biochemistry, Thesis, 2013

HbA1c reflects the level of plasma glucose concentrations and erythrocyte life span. Studies have shown that young red blood cells contain lower levels of glycosylated hemoglobin than mature red blood cells. While HbA1c is widely used to estimate the glucose levels in past 2-3 months, It has been shown that HbA1c can be used to determine anemia and the red blood cells life span in normoglycemic people.

In this study , we analyzed 1939 data between January 2010 and May 2013 to evaluate the relationship between complete blood count parameters (MCV, MCH, MCHC, HCT, HB, RBC, RDW, PLT, MPV, PDW, WBC and WBC-sub-parameters) and HbA1c levels.

In this study, we found that MPV, PDW, WBC, granulocyte percentage and count, neutrophil percentage and count is statistically and significantly elevated in HbA1c ≥ 6.5 group than HbA1c < 6.5 group.

Keywords: HbA1c, Diabetes, Blood Count, Erythrocyte Indices, Platelet, Leucocyte

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalıktır. DM, endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemiyle karakterize, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğu, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozis ile seyreden bir sendromdur (1). Tip 2 DM tüm diabet vakalarının %80-90'ını oluşturur (2).

Diyabet tedavisinde hastaların glisemik regülasyonunun takibi çok önemlidir. Diyabetik hastaların glisemik regülasyonlarının takibinde en yaygın kullanılan testler, kan glukoz ve glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümüdür. Kan glukoz ölçümü, günlük glisemik durumun göstergesi iken, HbA1c geçmiş 2-3 aylık dönemdeki ortalama glukoz regülasyonunu yansıtır ve diyabetik komplikasyonların gelişme riskinin bir göstergesidir (3).

HbA1c değerinin normal aralığı %3 ile %6 arasındadır. Bugünkü veriler ışığında şeker hastalığı tedavisinde güvenli kabul edilen hedef HbA1c değeri %6.5'dir (3). Daha düşük HbA1c değerlerinin şeker hastalığına bağlı bazı komplikasyonların riskini azalttığına dair veriler bulunmakla beraber, HbA1c değerleri %6.5'in altına çekildiğinde hipoglisemiye bağlı komplikasyon riski artmaktadır. Genel olarak HbA1c'nin yüksekliği göz hastalıkları, kalp hastalıkları, böbrek hastalıkları, sinir sistemi hasarı ve inme riski açısından yüksek risklidir. HbA1c uzun bir süre yüksek kalırsa, bu problemlerin riski daha da büyüktür (2,3).

Diyabetik hastalarda HbA1c değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığı, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığı, lökosit adhezyonunun azaldığını bildiren çalışmalar vardır (4).

HbA1c'nin, eritrosit içerisinde Hb ve glukoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, HbA1c konsantrasyonunun da eritrositlerin gelişim evresi ile plazma glukoz düzeyine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Normoglisemik kişilerde, Hb glikozilasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri gösterilmiştir. Bu yüzden HbA1c'nin,

diyabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi, normoglisemik kişilerde, anemilerin teşhisi ve eritrosit yaşam süresini tesbit etmek amacıyla da kullanılabilirdiği gösterilmiştir (4).

Eritrosit indeksleri hemoglobın, hematokrit ve eritrosit sayıları tayin edildikten sonra hesaplanır. Bunlar Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobın Konsantrasyonu (MCHC), Eritrosit Hacminin Dağılım Genişliği (RDW)' dir(5,6).

MCV eritrositin büyüklüğünün bir göstergesidir. MCV normalden düşükse mikrositoz (Fe eksikliği anemisi, Pb intoksikasyonu, talasemiler), yüksekse makrositoz (Pernisiyöz anemi, Folik asit eksikliği), normal değerlerde ise normositer durumdan söz edilir. MCH ve MCHC ise eritrositin hemoglobın içeriği hakkında bilgi verir. Normal ise normokromik, yüksek ise hiperkromik ve düşük ise hipokromik durumdan söz edilir (5,6).

HbA1c glikohemoglobinin major formudur. HbA1c fraksiyonu, kronik hiperglisemisi olan diyabetli hastalarda anormal yüksektir ve glisemik kontrol ile sıkı bağlantılıdır. Birkaç çalışma demir eksikliği anemisinin, HbA1c seviyesini etkilediğini göstermiştir (7,8). Başka bir çalışmada ise Tip 1 diyabet hastaları dâhil edilip, demir eksikliği anemisi olan hastalarda HbA1c daha yüksek bulunmuştur (9).

RDW eritrosit büyüklüklerinin dağılımının bir göstergesidir. RDW normalden yüksek ise, eritrositler büyüklük olarak birbirlerinden farklılıklar gösteriyor demektir (anizositoz). RDW değerinin normal aralığı % 10-16 arasındadır. Demir eksikliği anemisinde, megaloblastik anemilerde, yenidoğanlarda, hemolizle seyreden hastalıklarda RDW normalden yüksek bulunur. Talasemi minor, kronik hastalıklarda, aplastik anemide RDW değeri normal düzeydedir (5,6).

Trombositler, kanın en küçük şekilli hücreleridir ve çekirdeksizdirler. Başlıca kemik iliğinde yapılırlar ve ortalama ömürleri 7.5 gündür. Trombositlerin yaklaşık % 65'i kanda, % 35'i dalakta bulunur. Kan pıhtılaşması, damar bütünlüğünün sağlanması, vazokonstruksiyon ve adezyon-agregasyon aktivasyonu ile damar duvarı yırtılmalarında kanamanın ilk aşamada durdurulmasında plak oluşumu için görevleri vardır (6).

MPV trombositlerin büyüklüğünün bir göstergesidir. MPV değerinde artış trombositlerin çaplarının artmış olması demektir. MPV artışı kemik iliğinin yeni

trombosit sentezini artırdığını gösterir. Böylece daha genç, büyük ve daha fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV artmış olarak bulunur (5,6).

HbA1c değeri %6.5'un üzerinde olanlarda trombosit fonksiyon ve morfolojisinde de bozukluklar bildirilmektedir. Diyabetli hastalarda nondiyabetiklere göre, ayrıca vasküler komplikasyonu olanlarda vasküler komplikasyonu olmayanlara göre trombosit aktivasyonu daha yüksektir. Trombosit aktivite artışı, tromboksan A2 sentezinde artış ve/veya prostasiklin üretiminde azalma ile birlikte. Büyük trombositler daha reaktifler; küçük trombositlere göre granülleri daha yoğundur ve daha fazla serotonin ve tromboksan A2 üretirler ve daha yüksek pıhtılaşma eğilimindedirler. Bu nedenle, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu gösteren MPV ile HbA1c arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (10).

Bazı çalışmalarda diyabetiklerde trombositlerin ortalama yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilip, bunun da MPV artışı için bir mekanizma olabileceği belirtilmektedir. Jones ve arkadaşları, 12 diyabetik ve 6 nondiyabetik hastanın ortalama trombosit ömrünü ölçmüş ve diyabetik hastalarda daha kısa olduğunu, ancak HbA1c'de düzelme ile birlikte ortalama trombosit ömrünün uzadığını göstermiştir (11). Çeşitli çalışmalarda, diyabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonu gösterilmiştir (12,13).

Diabetik hastalarda hızlı gelişen aterosklerosis ve endotel disfonksiyonu ile insülin direnci arasında çok yakın bir bağ vardır. İnsülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyon endotel disfonksiyonunun gelişmesine katkıda bulunur. İn vitro çalışmalarda, HbA1c düzeyi yüksek kontrolsüz hiperglisemili diyabetlilerde periferik kandaki monositler, atherom plağı gelişimi öncesinde intimaya alınır. Bunlar endotele yapışır, subendotel boşluğa göç ederler ve makrofaj köpük hücresi yığını olarak lipid katmanına dönüşürler. Yapılan çalışmalarda; kardiyovasküler olayların yüksek oranda olduğu bilinenlerde, lökosit hücre gruplarında bir agregasyon artışı olduğu gösterilmiştir (82).

Glikozillenmiş Hb parametresinin DM'nin tanısında, diyabetik hastaların kontrolünde ve DM komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çalışma, kanın glikozillenmiş hemoglobinin değeri ile hemogram parametreleri olan MCV, RBC, MCH, MCHC, RDW, HB, HTC, PLT, MPV, PDW, WBC ve WBC-alt parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Bilinen en eski hastalıklardan olan DM, 20. Yüzyılın en büyük sağlık problemlerinden biri olup, 21. Yüzyılda da en büyük sorun olmaya adaydır. DM'a benzeyen klinik özellikler yaklaşık 3000 yıl önce eski Mısır'lılar tarafından anlatılmıştır. "Diyabetes" terimi Kapadokya'lı Araetus tarafından bulunmuştur. 1675'de hastaların idrarı ve kanının tatlı olduğu ilk önce kızıldeğerililerden sonra tekrar fark edildiğinde mellitus (bal şeker) kelimesi Thomas Willis (İngiltere) tarafından ilave edilmiştir. Fakat 1776'da Dobson (İngiltere), idrarın ve kanın fazla şekerden dolayı tatlı olduklarını ispatlamıştır. DM tarihinin en önemli olayı ise karaciğerin glikoneojenezindeki rolü ve diyabetin fazla glukoz yapımından dolayı oluştuğu konseptinin 1857'de Claude Bernard (Fransa) tarafından ortaya konmasıdır. Hemogloblin A1c (HbA1c) ise 1958'de Huisman ve Meyering tarafından hemogloblinin diğer formlarından kromatografik sütun kullanılarak ayrıştırılmıştır. Diyabetteki HbA1c artışı ilk defa 1969'da Samuel Rahbar ve çalışanları tarafından tarif edilmiştir. Pankreasın diyabetin patogenezindeki rolü 1889 yılında Mering ve Minkowski (Avusturya) tarafından bulunmuştur. İnsülin ilk olarak 1921'de Banting ve Best tarafından izole edilmiştir. İlk oral antidiyabetik ilaçlardan Tolbutamid ve Karbutamid 1955'de piyasaya sürülmüştür (1).

DM yaygınlığı gittikçe artan, önemli bir sağlık sorunudur (2,3). 2025 yılında dünyada yetişkin nüfusun yaklaşık %5,4'nün Tip 2 DM hastası olacağı tahmin edilmektedir (3,14).

DM terim olarak insülin üretiminin yetersizliği, insulin etkisizliği veya her ikisinin sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (3,15,16).

Uzun süreli hiperglisemi ciddi bir sorundur. Böbrek, sinir, kalp, kan damarları ve göz gibi çeşitli organlarda önemli sorunlara neden olabilir (3,15).

DM en sık görülen endokrin hastalıktır. Değişen tanı standartlarından dolayı gerçek sıklığını belirlemek zordur. Hastalık, metabolik anomalilikler ve uzun süre sonra ortaya çıkan komplikasyonlar ile karakterizedir (17,18)

Tip 2 DM çoğunlukla yetişkinlerde görülür. Genelde bu tür diyabette sebep bilinmemektedir (19). Tip 2 DM tanısı genelde 40 yaşından sonra konmasına rağmen daha erken de konabilmektedir. Çocuklarda da Tip 2 DM'un oluşması gittikçe artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation) verdiği bilgilere göre dünyada 20 ila 79 yaş arasında Tip 2 DM hastalığının prevalansı 2010 yılı için yüzde 6.6 olarak hesaplanmıştır ve 2030 yılı için de yüzde 7.8 olarak hesaplanmaktadır. İnsan sayısı olarak ele alınırsa 2010 yılında dünyada 285 milyon Tip 2 DM hastası bulunmaktadır ve 2030 yılında 438 milyon Tip 2 DM hastası olması beklenmektedir (20).

2.1.1. Epidemiyolojisi

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'na (TURDEP) göre 20-80 yaş grubunda Tip 2 DM prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayımına göre Türkiye'de 2.6 milyonun üzerinde Tip 2 DM'lu ve 1.8 milyon civarında bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların yaşadığı düşünülmektedir. TURDEP sonuçlarına göre Türkiye'de DM prevalansının artmakta olduğu belirtilmektedir (21,22).

2.1.2. Etyopatogenez

Genetik faktörler, otoimmünite ve viral infeksiyonlar diyabet etiyojisinde olası etkenler olarak ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

Tip I DM, pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin selektif yıkımıyla ortaya çıkan, yavaş gelişen otoimmün bir hastalıktır. Hastalık uzun süren bir aktif otoimmünite fazı ile ilerleyici beta hücre kaybı ve insülin sekresyon azalması ile karakterizedir.

Fizyopatoloji: İnsülin, kandan hücrelere (başta kas ve yağ hücreleri olmak üzere) glukozun geçişini düzenleyen en önemli hormondur. Bu yüzden, insülin yetersizliği ya da insüline karşı reseptörünün hassasiyetinin kaybolması, tüm diyabet türlerinde önemli bir rol oynar.

Besinlerle alınan karbohidratlar alınmalarından birkaç saat sonra vücutta bir monosakkarit olan glukozu dönüştürülür. Glukoz, kanda bulunan temel

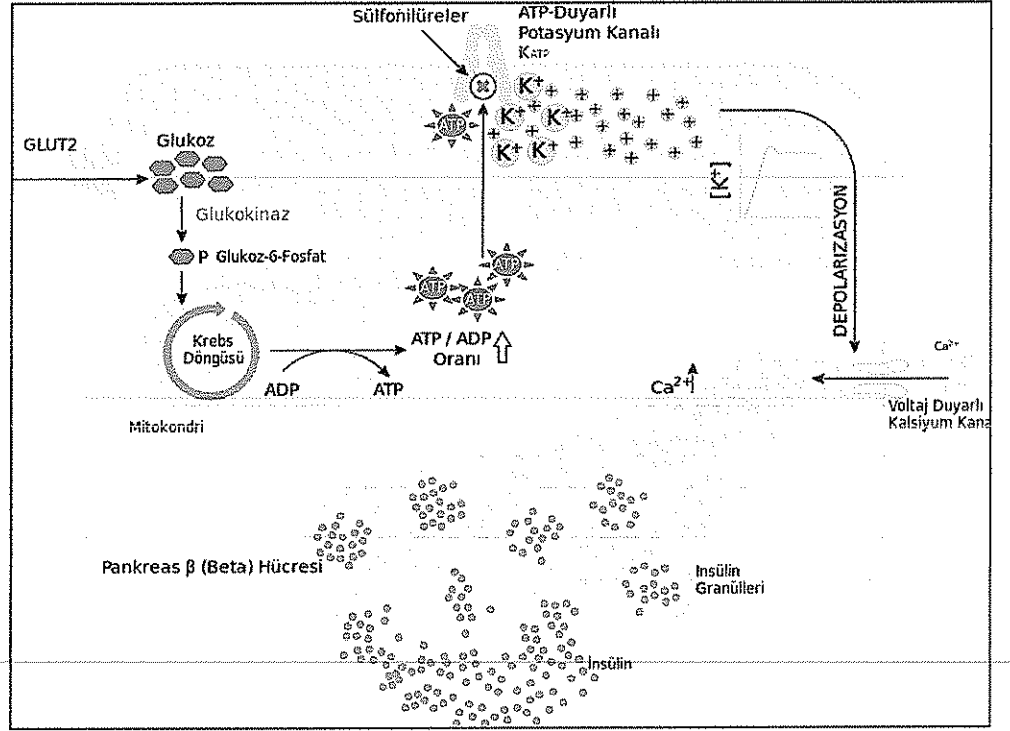
karbohidrattır ve vücut tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan Beta hücrelerinden (β -hücreleri) kandaki glukoz seviyesinin artmasına (basitçe yemeklerden sonra) yanıt olarak salgılanır. İnsülin, vücuttaki hücrelerin yaklaşık üçte ikisi tarafından kandaki glukozun hücre içine alınması için gereklidir.

İnsülin ayrıca karaciğer ve kas dokusunda glukozun glikojen halinde depolanması (glikojenezis) için gerekli sinyali sağlayan ana hormondur. Kandaki glukoz seviyesinin düşmesi, hem pankreastan salgılanan insülin miktarının azalmasına hem de glikojenin parçalanarak glukozla dönüşmesine (glikojenolizis) neden olur. Bu işlem esasen glukagon hormonu tarafından kontrol edilir. Glukagon insülinin etkisine zıt etki gösteren bir hormondur. Glikojenin parçalanmasıyla oluşan glukoz tekrar dolaşıma verilerek kan glukoz seviyesi artırılır.

İnsülin hücre büyümesini ve hücre bölünmesini arttırarak, protein sentezini ve yağ depolanmasını arttırarak anabolik etkiler yapan bir hormondur. İnsülin pek çok iki yönlü metabolik yolda işlemin katabolizma'dan anabolizma ya doğru olması için gerekli sinyali sağlar. Bu durumda insülin eksikliği, metabolik işlemlerin anabolizmadan katabolizmaya doğru olmasına yol açar. Yani düşük insülin düzeyleri vücudun yağ moleküllerini enerji kaynağı olarak yakmaya başlamasına neden olur ve bunun sonusunda vücut Ketozis denilen metabolik durum içerisine girer.

Eğer mevcut insülin miktarı yeterli değilse, hücreler insülinin etkisine zayıf derece yanıt veriyorlarsa ya da insülin molekülünde herhangi bir bozukluk varsa, hücreler ihtiyaç duydukları glukozu hücre içerisine alamazlar ya da sonra kullanmak için karaciğer ve kasta depolayamazlar. Bu durumun sonucunda, kan şekeri yükselir, protein sentezi azalır ve asidoz gibi metabolik bozukluklar ortaya çıkar.

Pankreasın Beta hücrelerinden insülinin salgılanması glukoz metabolizması tarafından uyarılır. Glukozun metabolize olmasıyla sentezlenen ATP hücre içindeki ATP / ADP oranını artırır. Bu durum ATP-duyarlı Potasyum (K^+) kanallarının (KATP) kapanmasına neden olur. Hücre dışına çıkamayan K^+ hücre içindeki elektriksel potansiyelin yükselmesine ve hücre membranının depolarizasyonuna yol açar. Bu durum voltaj-duyarlı Kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını açılmasına yol açar ve hücre içine giren Ca^{2+} insülinin depo edildiği granüllerden egzozitoz yoluyla hücre dışına salgılanmasına neden olur (23).



Şekil 2-1 Glukoz Metabolizması

Çalışmalar Tip 1 DM' da insülin ve Langerhans hücrelerine karşı otoantikörlerin diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce oluştuğunu ve diyabet ortaya çıkmadan önce normoglisemik bir dönem olduğunu göstermektedir. Hiperglisemi hastalığın geç fazını oluşturmaktadır (24,25). Sıklıkla pankreas Langerhans adacıklarında lenfosit infiltrasyonu vardır.

Tablo 2-1 1985 Dünya Sağlık Örgütü DM ve ilgili Glukoz İntoleransı Kategorilerinin Sınıflandırılması:

<p>Klinik Sınıflar:</p> <p>A)Diyabetes Mellitus</p> <p>Tip 1 Diyabetes Mellitus</p> <p>Tip 2 Diyabetes Mellitus</p> <p>-Non-obez</p> <p>-Obez</p> <p>-MODY(Maturity onset diabetes of the young)</p> <p>Malnutrisyonla ilgili Diyabetes Mellitus</p> <p>Bazı sendromlar ve diğer durumlarla ilgili Diyabetes Mellitus</p> <p>-Pankreas hastalıkları</p> <p>-Hormonal bozukluklarla ilgili hastalıklar</p> <p>-İlaçlar ve diğer kimyasal maddelere bağlı durumlar</p> <p>-İnsülin yapısında veya insülin reseptörünün yapısındaki bozukluklar</p> <p>-Bazı genetik sendromlar</p> <p>-Diğer nedenler</p> <p>B)Bozulmuş Glukoz Toleransı</p> <p>Non-obez</p> <p>Obez</p> <p>Bazı durumlar ve sendromlarla ilgili</p> <p>C)Gestasyonel Diyabetes Mellitus</p>

İstatistiksel Olarak Risk Altında Olan Popülasyon:

Bunlar; glukoz toleransı normal olmakla beraber, ilerleyen senelerde diyabet gelişme olasılığı yüksek olan insanlardır (23,24).

A) Daha önce glukoz tolerans bozukluğu saptanıp normale dönenler

B) Potansiyel glukoz tolerans anomalisi olanlar

Tablo 2-1'deki sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütü'nün 1985'de yayınladığı sınıflamadır. Bu sınıflandırmada klinik grup başlığı altındaki diyabetes mellitus, glukoz tolerans bozukluğu ve gestasyonel diyabetin her üçünde de aşikar hiperglisemi olup, tedavi uygulanması gerekmektedir.

İstatistiksel olarak risk altında bulunan popülasyonda ise hiperglisemi yoktur. Bunlar, yaşamlarının bir döneminde glukoz tolerans bozukluğu gelişmiş ve sonra tamamen normale dönmüş bireyler olabilir (Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) normalleşmiştir). Bundan başka Tip 1 DM'a yatkın HLA antijenlerine sahip olup, henüz hiperglisemi saptanmamış olmakla beraber, dolaşımlarında islet hücresi veya insüline karşı otoantikör bulunanlar olabilir.

İstatistiksel olarak risk altında bulunan gruba giren bireylerin erken tanı açısından periyodik kontrollerden geçirilmeleri gerekir.

İstatistiksel olarak risk altında olan popülasyon şöyle özetlenebilir:

Tip 1 için: Tip 1 diyabetlinin kardeşi ya da çocuğu olmak

Tip 1 diyabetlinin HLA idantik kardeşi olmak

Tip 1 diyabetlinin tek yumurta ikizi olmak

Adacık antikörleri pozitif olmak

Tip 2 için: Tip 2 diyabetlinin tek yumurta ikizi olmak

Tip 2 diyabetlinin birinci derece akrabası olmak

4 kg'nın üzerinde bebek doğuranlar

Amerikan Diyabet Birliğinin (American Diabetes Association- ADA) 1997 yılının Haziran ayındaki toplantısında yeni bir diyabetes mellitus sınıflaması da yapılmıştır.

2.1.3. ADA Diyabet Sınıflandırması(1997) (23,24)

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

a)Klasik tip

b)İdiopatik tip

2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

3. Diğer özel tipler

-Beta hücresinin genetik hastalıkları

-İnsülin etkisinin genetik defektleri

-Pankreas hastalıkları

-Endokrinopatiler

-İlaçlar ve kimyasal madde etkileri

-Enfeksiyonlar

-İmmün mekanizmalar

-Diyabetin diğer şekilleri

-Diyabetin genetik sendromları

4. Gestasyonel Diyabet

2.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etyopatogenezi

Pankreastan salgılanan endojen insülinin salgılanamaması nedeniyle gelişen diyabetes mellitus tiplerine bu isim verilir.

Tablo 2-2: Tip 1 Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

- | |
|--|
| 1) Pankreas beta hücrelerinin idiyopatik otoimmün yıkımı |
| 2) Poliglandüler otoimmün sendrom Tip 2 (Schmidt sendromu) |
| 3) Viral enfeksiyonların neden olduğu beta hücresi yıkımı |
| -Konjenital rubella virüsü |
| -Koksaki B (Tip B4 ve B3) |
| -Sitomegalovirus |
| 4) Akut pankreatit, kronik tekrarlayıcı pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomiye bağlı pankreas doku kaybı. |
| 5) Pankreas beta hücresinde yıkıma neden olan kimyasal ajanlar. |
| 6) Genetik sendromlar: |
| -DİDMOAD sendromu (Diyabetes insipidus, DM, optik atrofi ve sağırılık) |
| -Fredreich ataksisi. |
| 7) Diğer, Kesin olarak tanımlanamayan nedenlerle gelişen insülin salgısı azalması. |

En sık rastlananı pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımıyla meydana gelen Tip 1 DM' dur. Hastalık ani başlangıçlıdır. İmmunolojik olarak beta hücrelerinin %90'ı harap olduktan sonra ani gelişen bir klinik tablo ile ortaya çıkar. İlk bulgu olarak polidipsi, poliüri, kilo yakınmaları veya ketoasidoz koması ile başvurabilirler.

Hastalığın tanısı ilk kez konulduğunda hasta zayıftır ve kural olarak komplikasyon yoktur (25,26).

Tip 1 poligenetik bir eğilim gösterir. Çeşitli ırklarda Tip 1 diyabete yakınlık sağlayan antijenin tipi çeşitlidir. HLA B8, HLA B15, HLA DR3 ve HLA DR4 beyaz ırk için, HLA DR7 zenci ırk için, HLA DR9 japonlar için diyabete yakınlık sağlayan antijen tipleridir. Genetik yakınlığı olan çocuklarda, genelde 5-15 yaşları arasında tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık ani olarak gelişmektedir. Tetik çeken olay viral enfeksiyonlar (özellikle kabakulak, konjenital rubella ve koksaki B), diyet, toksinler ve streştir. Büyük çoğunlukta ise otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Klinik yakınmaların başlaması ile beraber dolaşımda adacık hücrelerine karşı otoantikolar (islet cell autoantibodies-ICA) yüksek oranda (%65-85) saptanır. Otoantikolar çoğunlukla IgG tipindedir.

ICA titresi zamanla düşen tip 1 DM'lu hastalarda ICA (-) olduğundan, Tip 1 DM ile tip 2 DM'un erken yaşta başlayan formunun ayırıcı tanısında ICA önemli bir laboratuvar bulgusudur (27,28,29).

Tip 1 diyabetin diğer bir tipi "Poliglandüler otoimmün sendrom tip II" veya diğer adı ile "Schmidt sendromudur". Çoğunlukla kadınlarda görülen Schmidt sendromunda tiroid, adrenaller, gonadlar ve midenin parietal hücrelerine karşı da otoantikolar üretilir ve hipotiroidi, sürrenal yetersizlik, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi gelişebilir. Daha nadir görülen Tip 1 diyabet nedenleri arasında pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomi yer alır. Tip 1 diyabette total mortalite hızı nondiyabetklere göre 4-7 kat yüksektir ve en sık mortalite nedeni (%55) son dönem böbrek yetersizliğidir (30).

2.3. Tip 2 DM

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

Diyabetteki hiperglisemi patogenezinde 3 önemli faktör rol oynar. Bunlar; beta hücre insülin salgılama fonksiyonunun bozulması, insülin direnci (karaciğer, kas ve yağ dokularının insüline duyarlılığının azalması) ve karaciğerdeki glukoz üretiminin (glükoneogenezis) artışıdır. Anormal karbonhidrat metabolizması esas bozukluk olmakla beraber, yağ ve protein metabolizmasında da bozukluk meydana gelmektedir.

Çoğunlukla belirti ve bulgu vermeksizin uzun yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli dönem içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokularda patolojik bozukluklara neden olmaktadır (31,32).

Tip 2 DM, genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşmaktadır.

Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Ayrıca her biri genetik kontrol altında olan insülin sekresyonu ve sensitivitesi bozuklukları da görülmektedir.

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişikili Tip 2 DM tipleri arasında MODY (Maturity Onset Diabetes Young) ve mitokondriyal Diyabet yer almaktadır.

MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. Dokuların insuline cevabında ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup, diğer aile bireylerinde de Diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir (34). Mitokondriyal Diyabette DNA' da nokta mutasyonları gösterilmiştir. Mitokondriyal diyabette, DM' un yanında, sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği de bulunur (34-36).

İnsülinin etkisindeki genetik defektlerden kaynaklanan DM' da, insülin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akantozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler izlenmektedir (37).

Obezite ile insülin direnci arasında doğrudan ilişki vardır ve Tip 2 DM gelişen hastaların %80' i obezdir.

Obezite, Diyabetin ortaya çıkmasına ya da var olan Diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (35,38).

Adipositler; insülin sekresyonu, insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan endokrin fonksiyonları olan bazı ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunurlar (39)

Son yıllarda Tip 2 DM patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu, insülin direnci ve buna neden olan dokuların (karaciğer, kas, yağ) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik faktörler Tip 2 DM oluşumunda büyük bir oranda etkili olmaktadır, fakat mekanizması karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır (39).

2.3.1. Tip 2 DM Etyopatogenezi

Toplumda en sık rastladığımız DM tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan çok görme bozuklukları, nöropati nedeniyle oluşan el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonları gelişimidir. Hastaların çoğunluğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmekle beraber, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Şiddetli enfeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça diyabetik ketoasidoz koması gelişmez. Bu hastalarda daha sık görülen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır (37-45).

Hastalarda glukoz intoleransı bilgi vermeksizin uzun süredir mevcuttur ve metabolik düzeyde bozukluklar gelişmesine yol açmaktadır (40,41).

Çevre faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diyabete yol açarlar (37-45).

- a) Periferik dokularda insülin direnci
- b) Pankreastan insülin salgılama kusuru

c) Karaciğerde glukoz üretiminin artması

Bu hastalarda temel bozukluk insülinin fizyolojik etkilerine karşı, özellikle çizgili kaslarda olmak üzere, periferik dokularda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkenler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid, seks hormonu yapısındaki ilaçlar, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glukoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur.

Tip 2 Diyabette beta hücrelerinin kan glukoz düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler göstermiştir ki, hasta beta hücrelerinin nörojenik uyanılara, oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin salgılama yanıtı bozulmamıştır. Tip 2 diyabette özellikle glukozu karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve beta hücresi glukozu tanımakta güçlük çekmektedir. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette (MODY) ve klasik Tip 2 diyabetli olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glikokinaz enzim eksikliği diyabete neden olur.

Karaciğerden glukoz üretiminin artması, kısmen insülinin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir (37-45).

2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Üç Evresi (28,39-45)

Preklinik evre: Beta hücre fonksiyonları normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salgılanarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir ve OGTT normaldir.

Bozulmuş glukoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT’ de patolojik değişiklik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dl’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle beraber, periferik direnci aşamamaktadır. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, trigliserit yüksekliği, HDL –kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Preklinik ve bozulmuş glukoz toleransı evrelerinin ikisine birden “kompanse periferik insülin direnci” dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine neden olan non-genetik faktörler azaltılabilirse, aşikar diyabet ortaya çıkışı da

geciktirilebilir. Kompanse dönemden aşikar diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

Aşikar diyabet: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre salgılama fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glukoz üretiminin (glukoneogenesis) artmasıdır ve bu bozulmuş glukoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

Aşikar diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetik ajanlar yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla birlikte uzun yıllar sürer. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulur (39-45).

2.3.3. Tanı

Günümüze kadar DM hakkında birçok sınıflandırma yapılmıştır. Ancak, DM hakkındaki bilgilerin giderek artmasıyla birlikte yapılan sınıflandırmaların ve tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesine gerek duyulmuş ve 2010 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni sınıflamayı yayınlamıştır (Bkz:Tablo 2-3) (39-45).

Tablo 2-3 ADA 2010 Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri:

- Bir hafta aryla bakılan en az 8 saatlik tam açlık venöz plazma glukoz seviyesinin, iki ayrı ölçümde 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması veya
- Diyabete özgü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması veya
- Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

(diyabete özgü semptomlar; poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır)

Tablo 2-4 Oral Glukoz Tolerans Testi(OGTT) Endikasyonları:(39-45)

1. Tarama testinde açlık kan şekerinin 115 mg/dl ve üzerinde ya da postprandiyal kan şekerinin (120. dakika) 140 mg/dl ve üstünde bulunması.
2. Gestasyonel diyabeti belirlemek veya reddetmek.
3. Şişmanlık ve/veya özellikle ağırlıklı ailesel diyabet hikâyesi olanlar.
4. Otozominal dominant (MODY) tipi diyabet hikâyesi olanlar.
5. Açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar (özellikle 50 yaşın altında olanlarda).
6. Operasyon, stres, travma, infarktüs, serebral vasküler olaylar, kortikosteroid kullanımı, gebelik esnasında anormal glukoz değerleri veya glukozuri görülenlerde, bu olaylar geçtikten sonra test yapılmalıdır.
7. Metabolik sendrom X düşünülen kişilerde.
8. Reaktif hipoglisemi düşünülen kişilerde (bu kişilerde OGTT süresi daha uzun tutulur).

Tablo 2-5 OGTT hazırlığı :(44,45)

1. Testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.
2. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) enfeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorunun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.
3. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.
4. Oral kontraseptifler, diuretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir.

Tablo 2-6 OGTT yapılması :(44,45)

1. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. Sıfırıncı dakikada ilk kan örnekleri alınır.
2. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glukoz hastaya içirilir.
3. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmakla birlikte; NDDG (Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Grubu)'nin önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30., 60., 90., 120. dk) kan örneği alınmasında fayda vardır. Reaktif hipoglisemi düşünülen vakalarda test süresi 5 saat kadar uzatılmaktadır.
4. Test süresince sigara içmek, fazla dolaşmak ve su dışında yiyecek almak sakıncalı ve yasaktır.

Tablo 2-7 WHO Kriterlerine göre OGTT yorumu :(39-45)

Kan glukoz düzeyi (venoz plazma mg/dl)
NGT (normal Glikoz toleransı)
IGT (bozulmuş glikoz toleransı)
DM (Diyabetik)
Açlık < 110 < 140 ≥ 140 120 dk < 140 < 140-199 ≥ 200

Tablo 2-8 National Diabetes Data Group (NDDG) kriterlerine göre OGTT yorumu (39-45):

Kan glukoz düzeyi (venoz plazma mg/dl)
NGT (normal glukoz toleransı)
IGT (bozulmuş glukoz toleransı) DM (Diyabetik)
Açlık ≤ 115 < 140 ≥ 140 30., 60., 90., dk en az bir değer < 200 ≥ 200 ≥ 200 120. dk < 140 140-200 ≥ 200

Diyabetes tanısı için ADA (Amerikan Diyabet Birliği) Haziran 97'deki toplantısında 140 mg/dl olan açlık kan glukozu değerini 126 mg/dl'ye çekmiştir. Tokluk plazma glukoz düzeyinin 200mg/dl üzerinde olması tanı için yeterlidir (25).

Gestasyonel Diyabet tanısı için tüm gebelere gebeliğin 24-28. haftalarında 50 gr glukoz içirilerek tarama testi yapılır. Test öncesi herhangi bir hazırlığa gerek yoktur. 1 saat sonraki kan şeker düzeyi 140 mg/dl veya üstünde ise 100 gr glukozla test yinelenir. 100 gr glikoz ile yapılan testte Tablo 2-8'deki değerlerden ikisinin bir arada bulunması gestasyonel diyabet tanısını koydurur.

Tablo 2-9 Gebelerde 100 gr glukoz ile OGTT yorumu: (37-43)

Kan glukoz düzeyleri (mg/dl)

Açlık > 105

60. dk > 190

120.dk > 165

180.dk > 145

Diyabetes Mellitus'ta Yeni Tanı Yöntemleri:

Bunlar başlıca 4 gruptur.

1.İmmunolojik testler: Preklinik dönemde tip 1 diyabetin teşhisinde değerlidirler (39-45)

-Adacık antikoru (ICA)

-İnsulin otoantikoru (IAA)

-Glutamik asit dekarboksilaz antikoru

2.Periferik insülin direncini belirleyen testler:

-Kan insulin, glukoz ve C peptid oranları

-Hiperinsulinemik öglisemik klemp testi (HECT)

-Minimal model

-İnsulin tolerans testi (ITT)

-İnsulin supresyon testi (IST)

-Homeostasis model assesment (HOMA)

-Continuos infusion of glucose with model assesment

3.Beta hücre stimülasyon testleri:

-İntravenoz glukoz tolerans testi (IVGTT)

-Glukagon testi

-Standart mixt meal ile C peptid uyarı testi

-Hiperöglisemik klemp testi

4.Diğer testler:

-Kapiller bazal membran kalınlığının ölçümü

-Glukoz taşıyıcılarının ölçümü

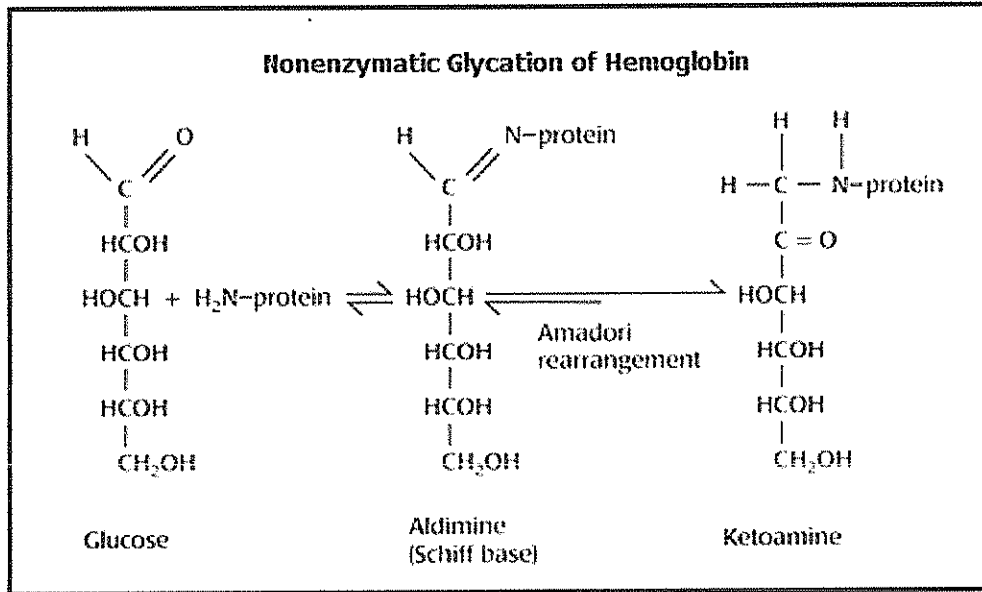
-Amylin (İslet Amiloid Polipeptid – IAPP) ölçümü

2.4. HbA1c

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

Normal yetişkin hemoglobininin, %97' sini hemoglobin A (HbA₀), ~%2.5' ini HbA₂ ve ~%0.5' ini HbF oluşturur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA' nın β-zincirinin N-terminal ucundaki (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [- (1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır (46).

HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in ~ %80'ni oluşturur. HbA1 ise, normal yetişkin hemoglobininin (HbA) yine Beta zincirinin N-terminal (valinin) amino ucuna karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamından oluşur (47).



Şekil 2-2 Glikozile Hemoglobin

2.4.1. Glikozile Hemoglobinin Klinik Önemi

HbA1c, glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde kondansasyonu ile irreversibl ve yavaş bir şekilde oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içerisine hızlandırılmış difüzyonla girmektedir. Bu yüzden eritrosit içerisindeki HbA1c yüzdesi plazma glukozunun "kümülatif" ortalamasını yansıtır. HbA1c'nin, DM'un tanısında, Diyabetik hastaların kontrolünde ve diyabetik komplikasyonların tanınmasında bir gösterge olarak kullanılması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bulguları, kandaki HbA1c değerinin saptanması ile DM tanısının konulamayacağını, fakat diyabetiklerin metabolik regülasyonunun sağlıklı olarak kontrol edilebileceğini göstermektedir(3,46,47).

Kandaki HbA1c değerinin kan glukozundaki kısa süreli değişimlerden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda HbA1c değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığını, eritrosit deformabilitesinin ve ömrünün azaldığını, lökosit adhezyonunun azaldığını, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca glikozillenmiş Hb düzeyi yüksek olan DM hastalarında, retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (4).

Glikozile Hb' in, eritrosit içerisindeki Hb ve glukoz arasında enzimatik olmayan bir reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hb düzeyinin eritrositlerin gelişim evresi ile plazma glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Normoglisemik kişilerde, Hb glikozilasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabilirliği belirtilmektedir. HbA1c düzeyleri, plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri gösterilmiş ve bu yüzden HbA1c Diyabette daha önceki ortalama glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerin teşhisi ve eritrosit yaşam süresinin tesbit edilmesi amacıyla da kullanılabilir (3,-5,46,47).

2.5. Eritrosit Metabolizması

Eritrositlerde Hb yapısındaki Fe^{2+} şeklinin oksidasyondan korunması, hücre içi düşük Na^+ ve yüksek K^+ ve düşük Ca^{2+} düzeyinin sürdürülmesi, Hb ve diğer proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyondan korunması, eritrosit membran ve iskelet bütünlüğünün korunması için enerji gerekmektedir (48-50).

Eritrositler, yaşamlarını korumak ve sürdürmek için gerekli enerjiyi glukozdan elde ederler. Glukozun anaerobik glikoliz ve pentoz fosfat yolunda yıkılımı, eritrositlerin enerji gereksinimini karşılar.

Eritrositlerde glukozun %90 kadarı anaerobik olarak glikolitik yol ile yıkılır ve glukozun glikoliz yolunda yıkılımı sırasında pirüvat oluşur. Ancak eritrositlerde mitokondri bulunmadığından pirüvat, sitrat döngüsünde metabolize edilemez ve laktik aside dönüşür. Eritrositlerde glukozun glikoliz yolunda yıkılması sırasında 2 ATP tüketilmekte, 4 ATP elde edilmekte ve sonuçta 2 ATP net kazanç olmaktadır. Eritrositlerde glikolitik yol, oksijenin hemoglobinden dokulara bırakılmasında önemli rol oynayan 2,3-bisfosfogliserat oluşumunun da en önemli kaynağıdır. Ancak glukozun 2,3-bisfosfogliserat yapımında kullanılması, fosfogliserokinaz aşamasındaki ATP oluşumunun atlanması nedeniyle net ATP kazancının sıfır olmasına neden olur (48-50).

Eritrositlerde glikolitik yol, aynı zamanda NADH sağlar. Oksijenin Hb' e bağlanması ve salıverilmesi sırasında Hb yapısındaki +2 değerlikli demirin +3 değerlikli demire yükseltgenmesi ile methemoglobin oluşur. NADH, methemoglobin yapısındaki +3 değerlikli demirin yeniden +2 değerlikli demire indirgenmesinde görevli enzimler için gereklidir (50,51).

Glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı sırasında NADPH elde edilir. Hb' e oksijen bağlanması sırasında güçlü bir oksidan olan süperoksit anyonu oluşur. Son derece toksik olan süperoksit anyonu, süperoksit dismutaz (SOD) enziminin etkisiyle hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit (H_2O_2) de toksik bir moleküldür; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile etkisiz hale getirilir. H_2O_2 'in glutatyon peroksidaz ile etkisiz hale getirilmesi sırasında, redükte glutatyon (GSH) yükseltgenir ve okside glutatyon (GSSG) haline dönüşür (50,51).

Okside glutatyonun (GSSG) indirgenerek yeniden kullanılabilir hale dönüşmesinde, pentoz fosfat yolunda elde edilen NADPH kullanılmaktadır. NADPH ayrıca methemoglobin yapısındaki +3 değerlikli demirin yeniden kullanılmak üzere +2 değerlikli demire indirgenmesinde de kullanılır (50,51).

Eritrositlerin yaşlanmasıyla birlikte, eritrosit membranındaki pompa sistemlerinin aktiviteleri azalır; bunun sonucunda eritrosit içinde Na⁺ ve Ca²⁺ iyon konsantrasyonu artarken, K⁺ iyonu konsantrasyonu azalır. İyon dağılımındaki değişiklikler sonunda eritrositler retikuloendotelial hücreler tarafından parçalanarak yıkılırlar. İnsanda ve köpekte eritrosit ömrü yaklaşık 120 gün, sıçanda ise 100 gün kadardır. İnsanda her gün eritrositlerin 1/120'si retikuloendotelial system hücreleri tarafından parçalanmakta ve bunlardan 6,5-7 g kadar hemoglobin açığa çıkmaktadır (50, 51).

Hematopoez: Olgun kan hücreleri sürekli yenilenen ve hayat süreleri kısa olan hücreler olduğu için, hematopoetik organlarda üretilen kök hücre soyu ile bu hücrelerin devamı sağlanmaktadır.

Embriyogenezin erken evrelerinde kan hücreleri vitellus kesesi mezoderminden gelişmektedir. Daha sonra, karaciğer ve dalak kısa bir süre için geçici hematopoetik dokular olarak görev yapar. İntrauterin ikinci aydan itibaren klavikula kemikleşmeye ve içinde kemik iliğini oluşturmaya başlar. İskeletin geri kalan kısmının doğum sonrası kemikleşmesi hızlandıkça, özellikle yassı kemiklerin kemik iliği giderek artan ölçüde bir hematopoetik doku özelliği kazanır (52,53).

Doğundan sonra ve çocukluk çağına kadar, eritrositler, granüler lökositler, monositler ve trombositler kemik iliğine yerleşmiş kök hücrelerin farklılaşması ile meydana gelirler. Kök hücreler kendi kendine yenilenme yeteneğine sahip, çok yönlü farklılaşabilen pluripotent kök hücreleridir (54). Bu hücrelerin bir kısmı rezerv hücreler olarak kök hücre havuzunda korunurken, bir kısmı da geri dönüşümsüz olarak farklılaşarak olgun kan hücrelerini oluşturur (52,53,55).

Pluripotent kök hücreler farklılaşarak, yetenekleri kısıtlanmış multipotent lenfoid veya multipotent myeloid hücre serisini meydana getirirler. Hematopoez, farklılaşma ilerledikçe yetenekleri azalan kök hücrelerden oluşan hücrelerin eşzamanlı, sürekli çoğalması ve farklılaşması sürecidir. Lenfoid kök hücreden köken alan soylar lenfositleri oluştururken myeloid kök hücreden köken alan soylar ise hepsi aynı soydan olmak üzere eritrositleri, granüler lökositleri, monositleri ve megakaryositleri oluştururlar.

Myeloid hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşması, sitokinler ya da büyüme faktörleri denilen, endojen kaynaklı glikoproteinler tarafından düzenlenir. En iyi bilinen üç myeloid gelişme faktörü; eritropoetin (EPO), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktördür (GM-CSF). Megakaryosit ve trombositlerin

gelişimindeki primer büyüme faktörü olan trombopoetin, yeterli in vitro çalışmaların yapılmaması sebebiyle tam olarak tanımlanmamıştır (52,53,56).

Kan hücrelerinin gelişimi hücre çoğalması ve farklılaşmayı sağlayan etkenlere bağlıdır. Bu etkenler büyüme faktörleri, koloni stimüle edici faktörler veya hematopoetinler olarak isimlendirilir. Eritrositler, hemositoblastların mitozla farklılaşarak proeritroblastlara dönüşümü ile oluşturulmaya başlar. Proeritroblast ile erişkin eritrosit arasında 3-5 adet hücre bölünmesi ile farklılaşma meydana gelir. Eritrositin retikülosit formu gelişimin 7. gününde dolaşımında gözlenir. Eritrositlerin üretimi için eritropoetin (EPO) hormonu, demir, folik asit ve vitamin B12 gereklidir. EPO böbreklerde üretilen ve hemoglobin molekülünün protein komponenti olan globin zincirine ait mRNA'nın sentezini uyaran bir glikoproteindir (57,58).

2.6. Hematolojik Parametreler

Kan hücreleri biyolojik fonksiyonları ve metabolik özellikleri bakımından farklılık gösterirler. Lökositler nükleus, mitokondri, ribozom ve lizozom gibi organellere sahiptirler ve böylece proteinleri ve lipidleri sentez edebilirler. Bu nedenle enerji gereksinimleri yüksektir ve enerjilerini başlıca Krebs siklusunu aracılığıyla elde ederler. Oysa matur eritrositler nükleus, mitokondri ve ribozomları olmadığı için biyosentez reaksiyonlarını gerçekleştiremezler ve Krebs döngüsünü kullanamazlar. Enerji gereksinimlerini anaerobik glikoliz yoluyla elde ederler. Eritrositler glikoliz reaksiyonları sırasında diğer hücrelerden farklı olarak Rapoport-Luebering Siklusunu aracılığıyla 2,3 BPG sentezleyerek hemoglobinin oksijene olan afinitesinin düzenlenmesini sağlarlar. Normal şartlar altında ve özellikle oksidan ilaç/madde ile temas söz konusu olmadığı durumlarda eritrosite alınan glukozun %90'ı glikoliz ile kullanılır ve net 2 ATP kazanç elde edilir. Glukozun eritrositte girebileceği bir diğer metabolik yol pentoz fosfat yoludur ki bu yolla NADPH elde edilir (okside glutatyonun tekrar redükte forma dönüşümünde bu yol son derece önemlidir).

2.6.1. Lökositler

Periferik kanda dolanan lökositler, granüler lökositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) ve agranüler lökositlerden (monosit ve lenfosit) oluşur. Lökositler oluştukları kaynağa göre myeloid veya lenfoid, işlevlerine göre fagositler veya immünositler, çekirdek morfolojilerine göre parçalı çekirdekli (polimorfonükleer) veya tek çekirdekli (mononükleer), sitoplazmik granüllerinin olmasına göre granülositler ve agranülositler olarak isimlendirilirler(52,56).

Lökosit sayısı normal erişkin bir insanda bir mm³ kanda 4000-10000 (4-10x 10⁹/L) arasında değişir. Dokulara göç ederek çok yönlü fonksiyonlarını yerine getirirler ve çoğu apoptozis ile ölür. Kan dolasımında iken lökositler küre biçimindedir, ancak bazıları kan damarlarını terk edip doku içine geçtiklerinde amipsi bir şekil alır (52,56).

2.6.2. Trombositler

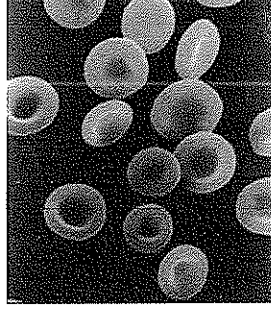
Trombositler 2-4 µm çapında yassı, çekirdeksiz, bikonveks disk şeklinde veya oval şekilli hücre parçacıklarıdır. İnsanda 1mm³ kanda 150-450 bin kadar trombosit bulunur. Kemik iliğinde megakaryosit olarak isimlendirilen, yoğun kromatin içeren çekirdeklere sahip, polipoid dev hücrelerin parçalanmasıyla meydana gelirler. Kan damarlarının yaralanmasında yara yerinde kümelenerek yara yerinin kapatılmasını ve kanın pıhtılaşmasını sağlarlar ve kan kaybını önlerler (52,56).

2.6.3. Eritrositler

Eritrositler çekirdeksiz, oksijen taşıyıcı protein olan hemoglobin ile dolu kan hücreleridir. Normal şartlarda kesinlikle dolaşım sistemi dışına çıkmazlar. Normal bir eritrosit hücresi bikonkav disk şeklindedir. Bu şekilde olması eritrositlerin yüzey hacim oranının fazla olmasını sağlayarak gaz alışverişini kolaylaştırır. Eritrositler oldukça esnek yapıya sahip hücrelerdir. Bu özelliklerinden dolayı düzensiz şekillere uyum sağlayarak, çok küçük çaplı kılcal damarlardan geçebilirler (56-57).

Eritrositlere kırmızı rengini veren, taşıdıkları hemoglobindir ve hücre ağırlığının yaklaşık 1/3'ünü Hb' ler oluşturur. Hemoglobin 4 adet, demir içeren hem ve globin zincirinden oluşur. Hb' in normal değeri 12- 13 gram/dl' dir. Oksijen, hemoglobindeki demire bağlanarak taşınır. Karbondioksit ise hemoglobinin globin zincirinin amino grubuna bağlanarak taşınır.

Eritrositlerin 1mm³ kandaki sayısı erişkin bir erkekte 4,5- 6 milyon, erişkin bir kadında ise 4- 5 milyon arasındadır. Eritrosit sayısının normalden fazla olması durumuna polisitemi adı verilir. Eritrosit sayısının veya hemoglobin miktarının normalden düşük olması durumu ise anemi olarak adlandırılır.



Şekil 2-3 Eritrosit

Eritrositlerin görevleri: Eritrositlerin en önemli görevi yapılarındaki hemoglobin sayesinde oksijen ve karbondioksiti taşımaktır. Hemoglobine oksijen bağlandığında oksihemoglobin, karbondioksit bağlandığında ise karbaminohemoglobin oluşur. Bu tür bağlanmalar geri dönüşümlü olup tekrar ayrılma söz konusudur (56-58).

Eritrositler hemoglobin aracılığıyla asit baz dengesinin düzenlenmesini sağlarlar. Eritrositlerin hücre zarında bulunan antijenler (aglutinojenler), kan grubunu belirler. Eritrosit yapı, fonksiyon ve metabolizmasındaki anormalliklere ve çeşitli klinik görünümlere (hastalık, bulgu) yol açabilen çok sayıda neden ve bunların incelenmesinde kullanılan çok sayıda laboratuvar testleri vardır. Kan sayımı (hemogram) denilen, kan hücrelerinin sayıları (oranları) ve hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin belirlendiği laboratuvar testleri elle (manuel) yapılabildiği gibi günümüzde yaygın olarak kullanılan otomatik kan sayım cihazlarıyla yapılabilmektedir. Bu cihazlar çok çeşitlidir: bunlarla basitçe eritrosit sayısı, lökosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri belirlenebildiği gibi, daha detaylı (lökosit alt tiplemesi, trombosit sayısı ve hacmi , retikülosit sayısı gibi) ölçümlerin yapılabildiği cihazlar da mevcuttur.

Kan sayım cihazlarında genellikle aşağıdaki parametreler saptanabilmektedir:

RBC (Red Blood Cell, kırmızı kan hücresi, eritrosit sayısı)

Hgb (Hemoglobin)

- Hct (Hematokrit; PCV: Packed Cell Volume)
- MCV (Mean Corpuscular Volume)
- MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin)
- MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)
- RDW (Red cell Distribution Width, Eritrosit dağılım genişliği)

WBC (White Blood Cell, beyaz kan hücresi, lökosit sayısı)

- Lym % ve # (Lenfosit % ve sayı)
- Mono % ve # (Monosit % ve sayı)
- Gran % ve # (Granülosit % ve sayı)

(Ayrıca Neut, Eos, Bas % ve # : Nötrofil, eoznofil, bazofil % ve sayısı)

Plt (Trombosit sayısı)

- MPV (Mean Platelet Volume)
- PCT (Platekrit)
- PDW (Platelet Distribution Width, Trombosit dağılım genişliği)

Tablo 2-10 Hematolojik Parametreler ve Normal Sınırları

Parametre	RBC (milyon/mm ³)	Hgb (gram/dL)	Htc (%)
YaklaşıkNormal Değerler	Y. Erkek: 4.5-6 Y. Kadın: 4.2-5.5 Yenidoğan: 5.5-6	13-18 12-16 17-19	45-52 37-48 % 60'a kadar

Eritrosit sayısının normalden yüksek olması polisitemi veya eritrositoz olarak adlandırılır. Bu durum fizyolojik olarak (yüksek irtifada yaşamak, fiziksel egzersiz) olabileceği gibi, patolojik durumlarda da (polisitemia vera, sekonder polisitemiler - örn: KOAH) ortaya çıkar.

Eritrosit sayısının normalden düşük olduğu çeşitli durumlar vardır:

- Anormal kayıplar
- Anormal eritrosit yıkımı
- Eritrosit yapımı için gerekli element (Fe), vitamin (B12) veya hormon (eritropoietin) eksiklikleri
- Kemik iliği supresyonu

Eritrosit İndeksleri: Eritrosit indeksleri hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayıları tayin edildikten sonra hesaplanır (MCV, MCH ve MCHC).

Tablo 2-11 Eritrosit İndeksleri ve Hesaplama Yöntemi

Parametre	MCV	MCH	MCHC
Hesaplama	Hct x 10 / RBC	Hgb x 10 / RBC	Hgb x 100 / Hct
Referans değer	80-90 µm ³	27-32 pg	32-36 gram/dL

MCV eritrositin büyüklüğü hakkında fikir verir. MCV normalden yüksekse makrositoz (Vit B12 eksikliği, Folik asit eksikliği), düşükse mikrositoz (Fe eksikliği anemisi, Pb intoksikasyonu, talasemiler), normal değerlerde ise normositer durum söz konusudur. MCH ve MCHC ise eritrositin kromisi (Hgb'e bağlı) hakkında bilgi verir: Normal ise normokromik, düşük ise hipokromik ve yüksek ise hiperkromik durumdan söz edilir.

Eritrosit sayısı (RBC), demir eksikliği anemisi (DEA) gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Demir eksikliği anemisinin ilerlediği durumlarda ise azalır. Ortalama eritrosit hacmi (OEH=MCV), DEA gelişiminde son bozulan ve tedavi ile en geç düzelen göstergedir. Mikrositoz göstergesidir. Erişkinlerde normal OEH değeri 80-90 fl'dir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) anizositozu gösterir. Eritrosit dağılım genişliğinin normal değeri %10-14 olup, %14' den büyük olması DEA lehinedir (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

HbA1c'nin hemogram parametreleriyle (RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW HB, HCT, PLT, MPV , PDW, WBC ve WBC-alt parametreleriyle) ilişkisinin belirlenmesi amacıyla; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim dalında yapılan bu çalışmada Ocak 2010 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran HbA1c, açlık kan glukozu ve hemogram parametreleri çalışılmış 1939 hastaya ait veriler incelenmiştir.

HbA1c Çalışma Tekniği:

HbA1c testi, immün türbidimetrik inhibisyon yöntemiyle Beckman Coulter AU 680 biyokimya otoanalizöründe çalışıldı.

Hemogram Çalışma Tekniği:

Hemogramlar, EDTA'lı tam kan örneğinde, Beckman Coulter LH 780 otomatik tam kan sayımı cihazında çalışıldı.

Açlık Kan Glukozu Çalışma Tekniği:

Açlık kan glukozu, Beckman Coulter AU 680 biyokimya otoanalizöründe, serum örneklerinde enzimatik hegzokinaz yöntemiyle çalışıldı.

3.1. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart sapma) kullanılmıştır. Grupların cinsiyet verilerinin karşılaştırılmasında ki kare testi, 2 gruba ait verilerin karşılaştırılmasında student t testi, ikiden fazla gruba ait verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi, çoklu karşılaştırmada diğer grupların 1. gruba olan karşılaştırılmasında Dunnett t (2-sided) testi, bir grup içerisindeki verilerin birbirleriyle olan ilişkilerinin belirlenmesinde pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Araştırmaya dahil edilen 1939 veri setinden 833 tanesi erkek (%42,96), 1106 tanesi kadınlara (%57,04) aitti. Yaş ortalaması tüm grupta $45,45 \pm 21,83$; kadınlarda $46,04 \pm 21,11$; erkeklerde $44,66 \pm 22,75$ olarak bulunmuştur. Tanı dağılımına bakıldığında %44,7'si DM, geri kalanı (%55,3) farklı tanılar almıştır (Bkz Tablo 4-1).

Tablo 4-1 Araştırmaya katılanların cinsiyet ve tanı dağılımı

Cinsiyet	N (%)	Yaş (SD)
Erkek	833 (42,96)	44,66 (22,75)
Kadın	1106 (57,04)	46,04 (21,11)
Toplam	1939	45,45 (21,83)
Tanı	N (%)	Yaş (SD)
Diğer	1073 (55,3)	37,1 (23,6)
DM	866 (44,7)	55,8 (13,6)
Toplam	1939	45,45 (21,83)

Araştırmaya katılan erkeklerin %45,14'ü, kadınların ise %44,30'u, DM tanısı almıştır. Cinsiyete göre DM ve diğer tanıları alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bkz Tablo 4-2)

Tablo 4-2 Araştırmaya Katılanların cinsiyete göre tanı dağılımı

N (%)		Cinsiyet		Toplam	p
		Erkek	Kadın		
Tanı	Diğer	457 (54,9)	616 (55,7)	1073 (55,3)	0,715
	DM	376 (45,1)	490 (44,3)	866 (44,7)	
Toplam		833	1106	1939	

4.2. Tam Kan Sayımı Değerlerinin Analizi

Glukoz ($138,28 \pm 70,62$ mg/dl) ve HbA1c (% $7,21 \pm 2,13$) ortalama değerleri normalden yüksek, PDW değeri normalin üst sınırına yakın; Hb ve Hct normalin alt sınırına yakın, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, MPV, PCT, WBC, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Eozonofil, Bazofil, Granülosit sayı ve yüzde değerleri normal sınırlarda bulunmuştur (Bkz: Tablo 4-3)

Tablo 4-3 Glukoz, HbA1c ve hemogram parametrelerinin değerleri

	Birim	N	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm sd
Bazofil Sayısı	Hücre/mm ³	1872	0	1,8	0,05 \pm 0,12
Bazofil Yüzdesi	%	1872	0	34,4	0,74 \pm 1,64
Eozinofil Sayısı	Hücre/mm ³	1872	0	2,8	0,18 \pm 0,15
Eozinofil Yüzdesi	%	1872	0	20,7	2,30 \pm 1,82
Glukoz	Mg/dl	1939	19	547	138,28 \pm 70,62
Gronülosit Sayısı	Hücre/mm ³	1939	0	24,4	5,02 \pm 2,20
Gronülosit Yüzdesi	%	1938	0	94	62,11 \pm 10,43
HbA1c	%	1939	4,45	17,36	7,21 \pm 2,13
HCT	%	1939	0,1	59,6	39,42 \pm 4,84
HGB	g/dl	1938	0,1	19,4	13,23 \pm 1,70
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	1932	0	8,8	2,34 \pm 0,82
Lenfosit Yüzdesi	%	1931	3,1	65,9	30,64 \pm 9,38
MCH	pg	1939	0	37,5	28,58 \pm 2,80
MCHC	g/dl	1939	28,5	48,6	33,55 \pm 1,23
MCV	μ m ³	1938	55,7	113,4	85,17 \pm 6,79
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	1932	0	4,6	0,55 \pm 0,22
Monosit Yüzdesi	%	1931	0,5	41,5	7,02 \pm 2,11
MPV	μ m ³	1939	5,7	14,3	8,70 \pm 1,08
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	1872	1,1	24,3	4,81 \pm 2,17
Nötrofil Yüzdesi	%	1872	13,8	93,5	59,27 \pm 10,34
PCT	%	1938	0,003	0,728	0,22 \pm 0,06
PDW	%	1939	14,9	19,4	16,49 \pm 0,66
PLT	10 ³ /mm ³	1938	4	853	260,92 \pm 78,25
RBC	10 ⁶ /mm ³	1939	0,01	7,32	4,64 \pm 0,57
RDW	%	1880	11,1	26,2	13,74 \pm 1,71
WBC	10 ³ /mm ³	1939	3	29,6	7,93 \pm 2,44
Yaş	yıl	1939	1	92	45,45 \pm 21,83

Gronülosit Yüzdesi	%	1. çeyrek	475	60,56±11,85	0	88,4	0,000		
		2. çeyrek	494	60,01±10,13	0	89,2			0,742
		3. çeyrek	484	62,90±9,25	0	92,9			0,001
		4. çeyrek	485	64,99±9,59	0	94			0,000
		Toplam	1938	62,11±10,43	0	94			
HbA1c	%	1. çeyrek	475	5,65±0,91	4,45	16,29	0,000		
		2. çeyrek	494	6,01±0,99	4,7	13,29			0,000
		3. çeyrek	485	7,34±1,36	5,09	12,96			0,000
		4. çeyrek	485	9,84±1,94	5,76	17,36			0,000
		Toplam	1939	7,21±2,13	4,45	17,36			
Hct	%	1. çeyrek	475	38,90±4,14	24,5	56,3	0,024		
		2. çeyrek	494	39,35±4,42	21,5	59,6			0,333
		3. çeyrek	485	39,64±5,23	0,1	52,7			0,045
		4. çeyrek	485	39,79±5,41	21,8	58,7			0,012
		Toplam	1939	39,42±4,84	0,1	59,6			
HGB	g/dl	1. çeyrek	475	13,10±1,46	7,9	18,8	0,227		
		2. çeyrek	494	13,22±1,58	6,4	19,2			
		3. çeyrek	485	13,28±1,81	0,1	17,4			
		4. çeyrek	484	13,32±1,91	7,1	19,4			
		Toplam	1938	13,23±1,70	0,1	19,4			
Lenfosit Sayısı	Hücre/ mm ³	1. çeyrek	472	2,43±0,91	0,2	8,7	0,021		
		2. çeyrek	492	2,36,81	0,4	8,8			0,356
		3. çeyrek	484	2,28±0,76	0	6,7			0,012
		4. çeyrek	484	2,30±0,78	0,2	6,1			0,035
		Toplam	1932	2,34±0,82	0	8,8			
Lenfosit Yüzdesi	%	1. çeyrek	472	31,91±10,49	3,8	64	0,000		
		2. çeyrek	492	32,57±9,05	6,3	65,9			0,550
		3. çeyrek	483	29,97±8,49	6,6	58			0,003
		4. çeyrek	484	28,10±8,78	3,1	56			0,000
		Toplam	1931	30,64±9,38	3,1	65,9			
MCH	pg	1. çeyrek	475	28,28±2,74	17,6	35,6	0,011		
		2. çeyrek	494	28,57±2,77	16,4	34,2			0,237
		3. çeyrek	485	28,88±2,85	0	35,1			0,002
		4. çeyrek	485	28,58±2,80	15,9	37,5			0,218
		Toplam	1939	28,58±2,80	0	37,5			
MCHC	g/dl	1. çeyrek	475	33,68±1,21	29,9	40,4	0,030		
		2. çeyrek	494	33,56±1,16	29,5	36,6			0,325
		3. çeyrek	485	33,52±1,32	28,5	48,6			0,135
		4. çeyrek	485	33,44±1,20	28,5	37,8			0,009
		Toplam	1939	33,55±1,23	28,5	48,6			
MCV	µm ³	1. çeyrek	475	83,91±7,00	58,9	103,6	0,000		
		2. çeyrek	494	85,05±6,86	55,7	100,9			0,024
		3. çeyrek	484	86,34±6,26	58,7	106			0,000
		4. çeyrek	485	85,36±6,81	56	113,4			0,003

		Toplam	1938	85,17±6,79	55,7	113,4		
Monosit Sayısı	Hücre/ mm ³	1. çeyrek	472	0,55±0,20	0,1	1,5	0,012	
		2. çeyrek	492	0,52±0,19	0,1	1,4		0,090
		3. çeyrek	484	0,54±0,21	0	2,1		0,741
		4. çeyrek	484	0,57±0,28	0,1	4,6		0,567
		Toplam	1932	0,55±0,22	0	4,6		
Monosit Yüzdesi	%	1. çeyrek	472	7,14±1,90	2,4	17,7	0,014	
		2. çeyrek	492	7,17±1,96	1,5	18		0,993
		3. çeyrek	483	7,01±2,01	0,5	23,9		0,614
		4. çeyrek	484	6,78±2,48	1,1	41,5		0,020
		Toplam	1931	7,03±2,11	0,5	41,5		
MPV	µm ³	1. çeyrek	475	8,57±1,04	6,4	14,3	0,000	
		2. çeyrek	494	8,65±1,03	6,4	12,8		0,514
		3. çeyrek	485	8,73±1,11	5,7	13,3		0,067
		4. çeyrek	485	8,85±1,13	5,8	14,2		0,000
		Toplam	1939	8,70±1,08	5,7	14,3		
Nötrofil Sayısı	Hücre/ mm ³	1. çeyrek	460	4,68±2,02	1,1	17,7	0,000	
		2. çeyrek	477	4,26±1,64	1,3	16,3		0,008
		3. çeyrek	463	4,80±1,90	1,3	15		0,721
		4. çeyrek	472	5,50±2,77	1,3	24,3		0,000
		Toplam	1872	4,81±2,17	1,1	24,3		
Nötrofil Yüzdesi	%	1. çeyrek	460	57,89±11,69	13,8	88,1	0,000	
		2. çeyrek	477	57,06±9,82	24,1	88,8		0,451
		3. çeyrek	463	59,93±9,25	29,1	92,7		0,007
		4. çeyrek	472	62,20±9,72	23,7	93,5		0,000
		Toplam	1872	59,27±10,34	13,8	93,5		
PCT	%	1. çeyrek	475	0,23±0,06	0,035	0,602	0,354	
		2. çeyrek	494	0,23±0,06	0,078	0,465		
		3. çeyrek	485	0,221±0,06	0,003	0,646		
		4. çeyrek	484	0,22±0,07	0,033	0,728		
		Toplam	1938	0,22±0,06	0,003	0,728		
PDW	%	1. çeyrek	475	16,40±0,70	15	19,4	0,000	
		2. çeyrek	494	16,40±0,65	14,9	19		0,996
		3. çeyrek	485	16,54±0,64	15	19,2		0,003
		4. çeyrek	485	16,62±0,64	15,1	19		0,000
		Toplam	1939	16,49±0,66	14,9	19,4		
PLT	10 ³ /mm ³	1. çeyrek	475	269,00±82,74	42	754	0,011	
		2. çeyrek	494	264,00±69,93	84	507		0,629
		3. çeyrek	485	256,80±80,40	4	853		0,041
		4. çeyrek	484	253,90±78,91	30	603		0,008
		Toplam	1938	260,90±78,25	4	853		
RBC	10 ⁶ /mm ³	1. çeyrek	475	4,66±0,56	2,89	6,72	0,212	
		2. çeyrek	494	4,64±0,49	2,97	6,77		
		3. çeyrek	485	4,60±0,59	0,01	7,28		

		4. çeyrek	485	4,68±0,62	2,77	7,32		
		Toplam	1939	4,64±0,57	0,01	7,32		
RDW	%	1. çeyrek	463	13,63±1,64	11,1	26,2	0,256	
		2. çeyrek	480	13,70±1,69	11,1	20,9		
		3. çeyrek	463	13,85±1,67	11,3	23		
		4. çeyrek	474	13,76±1,83	11,2	26,2		
		Toplam	1880	13,74±1,71	11,1	26,2		
WBC	Hücre/ mm ³	1. çeyrek	475	7,88±2,10	3,6	20,6	0,000	
		2. çeyrek	494	7,40±2,04	3,6	19		0,005
		3. çeyrek	485	7,87±2,29	3,7	18,6		1,000
		4. çeyrek	485	8,59±2,98	3	29,6		0,000
		Toplam	1939	7,93±2,44	3	29,6		

Tüm grup test sonuçları HbA1c çeyrek (quartile) değerlerine göre 4 gruba ayrıldığında elde edilen sonuçlar tablo 4-5 de verilmiştir. İkinci, 3. ve 4. çeyrek gruplarının 1. çeyrek grubuna göre istatistiki karşılaştırma sonuçları da tablo 4-5 de verilmiştir.

Tablo 4-5 HbA1c çeyrek değerine göre 4 gruba ayrılmış test sonuçları; bu 4 grubun toplu ve 1. çeyrek değeri referans alındığında diğer gruplarla karşılaştırma istatistik değerleri

Test	Birim	Grup	n	Ortalama ±sd	Minimum	Maksimum	ANOVA P	Dunnett P	
HbA1c	%	1. çeyrek	490	5,30±0,21	4,45	5,59			
		2. çeyrek	480	5,91±0,22	5,6	6,38			
		3. çeyrek	485	7,28±0,55	6,39	8,34			
		4. çeyrek	484	10,38±1,57	8,35	17,4			
		Toplam	1939	7,21±2,13	4,45	17,4			
Yaş	yıl	1. çeyrek	490	26,65±19,51	1	80	0,000		
		2. çeyrek	480	40,62±22,81	2	91			0,000
		3. çeyrek	485	58,07±13,11	10	92			0,000
		4. çeyrek	484	56,63±13,14	6	85			0,000
		Toplam	1939	45,45±21,83	1	92			
Bazofil Sayısı	Hücre/ mm	1. çeyrek	477	0,03±0,10	0	1,2	0,065		
		2. çeyrek	464	0,05±0,16	0	1,8			
		3. çeyrek	466	0,05±0,10	0	0,8			
		4. çeyrek	465	0,05±0,13	0	1,1			
		Toplam	1872	0,05±0,12	0	1,8			
Bazofil Yüzdesi	%	1. çeyrek	477	0,64±1,48	0	22,3	0,268		
		2. çeyrek	464	0,85±2,32	0	34,4			
		3. çeyrek	466	0,72±1,10	0	10,6			
		4. çeyrek	465	0,75±1,39	0	14,6			
		Toplam	1872	0,74±1,64	0	34,4			
Eozinofil Sayısı	Hücre/ mm	1. çeyrek	477	0,16±0,13	0	0,8	0,015		
		2. çeyrek	464	0,17±0,15	0	1,2			0,942
		3. çeyrek	466	0,18±0,15	0	1,3			0,101
		4. çeyrek	465	0,19±0,18	0	2,8			0,014
		Toplam	1872	0,18±0,15	0	2,8			
Eozinofil Yüzdesi	%	1. çeyrek	477	2,22±1,73	0	15,3	0,407		
		2. çeyrek	464	2,32±2,07	0	19,6			
		3. çeyrek	466	2,41±1,73	0	17,2			
		4. çeyrek	465	2,26±1,73	0	20,7			
		Toplam	1872	2,30±1,82	0	20,7			
Glukoz	Mg/dl	1. çeyrek	490	88,81±12,34	41	155	0,000		
		2. çeyrek	480	101,95±21,72	19	244			0,000

		3. çeyrek	485	140,66±41,41	33	403		0,000
		4. çeyrek	484	221,99±82,74	52	547		0,000
		Toplam	1939	138,28±70,62	19	547		
Gronüosit Sayısı	Hücre/ mm	1. çeyrek	490	4,70±1,91	0	15,1	0,000	
		2. çeyrek	480	4,55±1,68	0	11,3		0,557
		3. çeyrek	485	5,17±2,55	0	24,4		0,002
		4. çeyrek	484	5,65±2,38	1,9	23,1		0,000
		Toplam	1939	5,02±2,20	0	24,4		
Gronüosit Yüzdesi	%	1. çeyrek	490	60,67±11,13	0	89,3	0,000	
		2. çeyrek	480	60,23±11,35	0	93,3		0,849
		3. çeyrek	484	63,27±9,68	0	94		0,000
		4. çeyrek	484	64,28±8,80	36,2	92,3		0,000
		Toplam	1938	62,11±10,43	0	94		
HCT	%	1. çeyrek	490	39,28±3,85	27,1	59,6	0,001	
		2. çeyrek	480	39,00±4,99	0,1	56,3		0,687
		3. çeyrek	485	39,22±4,94	21,8	52,7		0,995
		4. çeyrek	484	40,18±5,40	21,5	58,7		0,010
		Toplam	1939	39,42±4,84	0,1	59,6		
HGB	g/dl	1. çeyrek	490	13,29±1,35	8,8	19,2	0,001	
		2. çeyrek	480	13,03±1,76	0,1	18,8		0,046
		3. çeyrek	484	13,14±1,72	7,1	17,3		0,339
		4. çeyrek	484	13,45±1,90	6,4	19,4		0,339
		Toplam	1938	13,23±1,70	0,1	19,4		
Lenfosit Sayısı	Hücre/ mm	1. çeyrek	489	2,38±0,87	0,4	8,7	0,076	
		2. çeyrek	476	2,36±0,90	0,2	8,8		
		3. çeyrek	483	2,26±0,74	0	5,1		
		4. çeyrek	484	2,37±0,75	0,2	6,1		
		Toplam	1932	2,34±0,82	0	8,8		
Lenfosit Yüzdesi	%	1. çeyrek	489	32,13±10,24	6,3	65,9	0,000	
		2. çeyrek	476	32,19±9,64	3,1	65,6		0,999
		3. çeyrek	482	29,55±8,50	3,7	52,8		0,000
		4. çeyrek	484	28,69±8,55	4,3	56		0,000
		Toplam	1931	30,64±9,38	3,1	65,9		
MCH	pg	1. çeyrek	490	28,68±2,67	18,5	35,6	0,002	
		2. çeyrek	480	28,22±3,16	0	33,9		0,027
		3. çeyrek	485	28,88±2,67	17,8	37,5		0,525
		4. çeyrek	484	28,53±2,62	16,4	34,8		0,758
		Toplam	1939	28,58±2,80	0	37,5		
MCHC	g/dl	1. çeyrek	490	33,84±1,19	29,5	40,4	0,000	
		2. çeyrek	480	33,43±1,37	28,5	48,6		0,000
		3. çeyrek	485	33,49±1,10	28,5	37,6		0,000
		4. çeyrek	484	33,45±1,18	29,5	37,8		0,000
		Toplam	1939	33,55±1,23	28,5	48,6		
MCV	µm ³	1. çeyrek	490	84,69±6,72	60,2	104	0,001	

		2. çeyrek	479	84,58±7,28	56	101		0,988
		3. çeyrek	485	86,18±6,67	58,5	113		0,002
		4. çeyrek	484	85,23±6,36	55,7	99		0,465
		Toplam	1938	85,17±6,79	55,7	113		
Monosit Sayısı	Hücre/ mm	1. çeyrek	489	0,53±0,18	0	1,4	0,000	
		2. çeyrek	476	0,52±0,19	0	1,5		0,909
		3. çeyrek	483	0,54±0,20	0	1,6		0,711
		4. çeyrek	484	0,60±0,29	0,1	4,6		0,000
		Toplam	1932	0,55±0,22	0	4,6		
Monosit Yüzdesi	%	1. çeyrek	489	7,08±1,90	0,5	17,7	0,620	
		2. çeyrek	476	7,07±1,97	0,5	18		
		3. çeyrek	482	6,92±1,88	1,1	14,8		
		4. çeyrek	484	7,03±2,59	1,4	41,5		
		Toplam	1931	7,02±2,11	0,5	41,5		
MPV	µm ³	1. çeyrek	490	8,57±1,09	5,7	14,3	0,004	
		2. çeyrek	480	8,71±1,06	5,8	13,3		0,098
		3. çeyrek	485	8,71±1,07	5,9	13		0,105
		4. çeyrek	484	8,82±1,10	6	14,2		0,001
		Toplam	1939	8,70±1,08	5,7	14,3		
Nötrofil Sayısı	Hücre/ mm	1. çeyrek	477	4,50±1,89	1,4	15	0,000	
		2. çeyrek	464	4,36±1,63	1,1	11,1		0,603
		3. çeyrek	466	4,97±2,53	1,5	24,3		0,002
		4. çeyrek	465	5,41±2,37	1,3	22,1		0,000
		Toplam	1872	4,81±2,17	1,1	24,3		
Nötrofil Yüzdesi	%	1. çeyrek	477	57,83±11,38	24,1	88,8	0,000	
		2. çeyrek	464	57,52±10,75	13,8	93,2		0,940
		3. çeyrek	466	60,40±9,23	34,5	93,5		0,000
		4. çeyrek	465	61,35±9,32	23,7	90,2		0,000
		Toplam	1872	59,27±10,34	13,8	93,5		
PCT	%	1. çeyrek	490	0,22±0,06	0,06	0,42	0,096	
		2. çeyrek	480	0,23±0,06	0	0,57		
		3. çeyrek	484	0,22±0,06	0,06	0,65		
		4. çeyrek	484	0,23±0,07	0,03	0,73		
		Toplam	1938	0,22±0,06	0	0,73		
PDW	%	1. çeyrek	490	16,39±0,69	15	19,4	0,000	
		2. çeyrek	480	16,41±0,67	15,1	19,2		0,925
		3. çeyrek	485	16,55±0,63	14,9	19		0,001
		4. çeyrek	484	16,60±0,63	15,1	19		0,000
		Toplam	1939	16,49±0,66	14,9	19,4		
PLT	10 ³ /mm ³	1. çeyrek	490	263,92±73,01	67	539	0,257	
		2. çeyrek	480	263,31±73,51	4	578		
		3. çeyrek	484	254,92±80,85	60	853		
		4. çeyrek	484	261,50±84,91	30	754		
		Toplam	1938	260,92±78,25	4	853		

RBC	$10^6/mm^3$	1. çeyrek	490	4,66±0,50	3,26	6,77	0,000	
		2. çeyrek	480	4,63±0,60	0,01	6,48		0,779
		3. çeyrek	485	4,56±0,56	2,77	7,28		0,025
		4. çeyrek	484	4,72±0,60	2,84	7,32		0,172
		Toplam	1939	4,64±0,57	0,01	7,32		
RDW	%	1. çeyrek	478	13,43±1,52	11,1	26,2	0,000	
		2. çeyrek	467	13,86±1,71	11,1	21,2		0,000
		3. çeyrek	470	13,96±1,81	11,2	23,7		0,000
		4. çeyrek	465	13,70±1,74	11,2	26,2		0,036
		Toplam	1880	13,74±1,71	11,1	26,2		
WBC	$10^3/mm^3$	1. çeyrek	490	7,62±2,10	3,7	17,5	0,000	
		2. çeyrek	480	7,48±1,97	3,6	15,9		0,670
		3. çeyrek	485	8,00±2,80	3,3	29,6		0,038
		4. çeyrek	484	8,62±2,63	3	25		0,000
		Toplam	1939	7,93±2,44	3	29,6		

4.3. Tanıya Göre Kan Sayımı Değerlerinin Analizi

Tanıya göre (Diyabeti olan ve olmayanlarda) ayrılan iki gruba ait değerler ve bu iki grubun istatistiki karşılaştırma sonuçları tablo 4-6 da sunulmuştur.

Tablo 4-6 Tanıya göre yaş ve tam kan sayımı parametrelerinin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Parametre	Birimi	Tanı	n	Ortalama±sd	p:
Yaş	yıl	Diğer	1073	37,09±23,60	0,000
		DM	866	55,81±13,56	
Bazofil Sayısı	Hücre/mm ³	Diğer	1040	0,04±0,13	0,134
		DM	832	0,05±0,12	
Bazofil Yüzdesi	%	Diğer	1040	0,73±1,83	0,814
		DM	832	0,75±1,36	
Eozinofil Sayısı	Hücre/mm ³	Diğer	1040	0,17±0,13	0,024
		DM	832	0,18±0,18	
Eozinofil Yüzdesi	%	Diğer	1040	2,28±1,84	0,560
		DM	832	2,33±1,79	
Glukoz	Mg/dl	Diğer	1073	111,49±49,17	0,000
		DM	866	171,47±78,63	
Gronüosit Sayısı	Hücre/mm ³	Diğer	1073	4,79±1,92	0,000
		DM	866	5,30±2,47	
Gronüosit Yüzdesi	%	Diğer	1072	61,21±10,81	0,000
		DM	866	63,22±9,82	
HbA1c	%	Diğer	1073	6,30±1,57	0,000
		DM	866	8,35±2,20	

HCT	%	Diğer	1073	39,52±4,52	0,331
		DM	866	39,30±5,21	
HGB	g/dl	Diğer	1073	13,28±1,58	0,193
		DM	865	13,17±1,84	
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	Diğer	1069	2,36±0,88	0,218
		DM	863	2,32±0,73	
Lenfosit Yüzdesi	%	Diğer	1068	31,48±9,85	0,000
		DM	863	29,60±8,68	
MCH	pg	Diğer	1073	28,52±2,67	0,264
		DM	866	28,66±2,95	
MCHC	g/dl	Diğer	1073	33,58±1,20	0,214
		DM	866	33,51±1,26	
MCV	µm ³	Diğer	1073	84,85±6,66	0,020
		DM	865	85,57±6,92	
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	Diğer	1069	0,54±0,19	0,028
		DM	863	0,56±0,25	
Monosit Yüzdesi	%	Diğer	1068	7,08±1,88	0,189
		DM	863	6,95±2,35	
MPV	µm ³	Diğer	1073	8,65±1,10	0,025
		DM	866	8,76±1,06	
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	Diğer	1040	4,59±1,89	0,000
		DM	832	5,08±2,45	
Nötrofil Yüzdesi	%	Diğer	1040	58,33±10,79	0,000
		DM	832	60,44±6,93	
PCT	%	Diğer	1073	0,22±0,06	0,765
		DM	865	0,22±0,07	
PDW	%	Diğer	1073	16,45±0,68	0,004
		DM	866	16,54±0,64	
PLT	10 ³ /mm ³	Diğer	1073	262,20±74,44	0,421
		DM	865	259,33±82,74	
RBC	10 ⁶ /mm ³	Diğer	1073	4,67±0,54	0,009
		DM	866	4,61±0,60	
RDW	%	Diğer	1045	13,68±1,67	0,137
		DM	835	13,80±1,75	
WBC	10 ³ /mm ³	Diğer	1073	7,72±2,17	0,000
		DM	866	8,19±2,71	

HbA1c değerlerine göre (HbA1c \geq 6.5 ve HbA1c $<$ 6.5) oluşturulan iki grup verileri ve iki grubun istatistiki karşılaştırma sonuçları tablo 4-7 de sunulmuştur.

Tablo 4-7 HbA1c Düzeyine göre (HbA1c \geq 6.5 ve HbA1c $<$ 6.5) yaş ve tam kan sayımı değerlerinin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları

		HbA1c	N	Ortalama \pm sd	p:
Yaş	yıl	\geq 6,50	940	57,44 \pm 12,93	0,000
		$<$ 6,50	999	34,16 \pm 22,48	
Bazofil Sayısı	Hücre/mm ³	\geq 6,50	903	0,05 \pm 0,12	0,121
		$<$ 6,50	969	0,04 \pm 0,13	
Bazofil Yüzdesi	%	\geq 6,50	903	0,74 \pm 1,27	0,984
		$<$ 6,50	969	0,74 \pm 1,91	
Eozinofil Sayısı	Hücre/mm ³	\geq 6,50	903	0,19 \pm 0,17	0,007
		$<$ 6,50	969	0,17 \pm 0,14	
Eozinofil Yüzdesi	%	\geq 6,50	903	2,31 \pm 1,72	0,839
		$<$ 6,50	969	2,29 \pm 1,91	
Glukoz	Mg/dl	\geq 6,50	940	183,34 \pm 77,13	0,000
		$<$ 6,50	999	95,88 \pm 19,35	
Gronüosit Sayısı	Hücre/mm ³	\geq 6,50	940	5,43 \pm 2,48	0,000
		$<$ 6,50	999	4,63 \pm 1,81	
Gronüosit Yüzdesi	%	\geq 6,50	939	63,83 \pm 9,24	0,000
		$<$ 6,50	999	60,50 \pm 11,20	
HCT	%	\geq 6,50	940	39,69 \pm 5,22	0,019
		$<$ 6,50	999	39,17 \pm 4,44	
HGB	g/dl	\geq 6,50	939	13,29 \pm 1,83	0,149
		$<$ 6,50	999	13,17 \pm 1,57	
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	\geq 6,50	938	2,32 \pm 0,75	0,197
		$<$ 6,50	994	2,36 \pm 0,88	
Lenfosit Yüzdesi	%	\geq 6,50	937	29,07 \pm 8,49	0,000
		$<$ 6,50	994	32,11 \pm 9,93	
MCH	pg	\geq 6,50	940	28,69 \pm 2,67	0,083
		$<$ 6,50	999	28,47 \pm 2,91	
MCHC	g/dl	\geq 6,50	940	33,46 \pm 1,15	0,002
		$<$ 6,50	999	33,63 \pm 1,29	
MCV	μ m ³	\geq 6,50	940	85,66 \pm 6,56	0,002
		$<$ 6,50	998	84,70 \pm 6,97	
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	\geq 6,50	938	0,57 \pm 0,25	0,000
		$<$ 6,50	994	0,53 \pm 0,19	
Monosit Yüzdesi	%	\geq 6,50	937	6,96 \pm 2,28	0,208
		$<$ 6,50	994	7,08 \pm 1,93	
MPV	μ m ³	\geq 6,50	940	8,77 \pm 1,09	0,007

		< 6,50	999	8,64±1,07	
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	≥ 6,50	903	5,21±2,46	0,000
		< 6,50	969	4,44±1,78	
Nötrofil Yüzdesi	%	≥ 6,50	903	60,95±9,25	0,000
		< 6,50	969	57,70±11,04	
PCT	%	≥ 6,50	939	0,22±0,07	0,636
		< 6,50	999	0,22±0,06	
PDW	%	≥ 6,50	940	16,57±0,64	0,000
		< 6,50	999	16,41±0,68	
PLT	10 ³ /mm ³	≥ 6,50	939	258,22±83,26	0,141
		< 6,50	999	263,46±73,17	
RBC	10 ⁶ /mm ³	≥ 6,50	940	4,64±0,59	0,981
		< 6,50	999	4,64±0,55	
RDW	%	≥ 6,50	907	13,83±1,79	0,025
		< 6,50	973	13,65±1,63	
WBC	10 ³ /mm ³	≥ 6,50	940	8,33±2,74	0,000
		< 6,50	999	7,56±2,05	

4.4. Yaş, Glukoz ve HbA1c ile Kan Sayımı Parametrelerinin Analizi

HbA1c <6,5 olan grupta, yaş, glukoz ve HbA1c değerleriyle tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki tablo 4-8 de; HbA1c ≥6,5 olan gruptaki ilişkiler tablo 4-9 da; Diyabetik olmayan gruptaki ilişkiler tablo 4-11 de; Diyabetik olan gruptaki ilişkiler tablo 4-12 de verilmiştir. Bu bölme yapılmaksızın tüm grup ele alınıp incelendiğinde bahsi geçen parametreler arasındaki ilişkiler ise tablo 4-10 da sunulmuştur.

Tablo 4-8 HbA1c <6,5 olan grupta, yaş, glukoz ve HbA1c değerleriyle tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki

Parametre	Birimi		Yaş	Glukoz	HbA1c
Bazofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,034	-0,005	0,044
		p	0,296	0,888	0,174
		N	969	969	969
Bazofil Yüzdesi	%	r	0,031	-0,008	0,043
		p	0,334	0,802	0,183
		N	969	969	969
Eozinofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,015	-0,022	0,062
		p	0,636	0,500	0,052
		N	969	969	969
Eozinofil Yüzdesi	%	r	0,053	0,014	0,078
		p	0,101	0,654	0,016
		N	969	969	969
Glukoz	Mg/dl	r	0,384		0,455

		p	0,000		0,000
		N	999		999
Gronüosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,054	-0,009	-0,034
		p	0,086	0,773	0,290
		N	999	999	999
Gronüosit Yüzdesi	%	r	0,283	0,089	0,016
		p	0,000	0,005	0,605
		N	999	999	999
HBA1C	%	r	0,419	0,455	
		p	0,000	0,000	
		N	999	999	
HCT	%	r	-0,050	-0,047	-0,033
		p	0,111	0,137	0,304
		N	999	999	999
HGB	g/dl	r	-0,068	-0,060	-0,081
		p	0,031	0,060	0,010
		N	999	999	999
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	-0,358	-0,113	-0,040
		p	0,000	0,000	0,202
		N	994	994	994
Lenfosit Yüzdesi	%	r	-0,311	-0,096	-0,023
		p	0,000	0,002	0,466
		N	994	994	994
MCH	pg	r	0,298	0,038	-0,073
		p	0,000	0,233	0,022
		N	999	999	999
MCHC	g/dl	r	-0,046	-0,024	-0,143
		p	0,142	0,441	0,000
		N	999	999	999
MCV	µm ³	r	0,426	0,100	0,006
		p	0,000	0,002	0,859
		N	998	998	998
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	-0,095	-0,077	-0,022
		p	0,003	0,015	0,494
		N	994	994	994
Monosit Yüzdesi	%	r	-0,006	-0,030	-0,001
		p	0,861	0,352	0,963
		N	994	994	994
MPV	µm ³	r	0,100	0,028	0,079
		p	0,002	0,380	0,013
		N	999	999	999
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,054	-0,003	-0,041
		p	0,093	0,931	0,202
		N	969	969	969

Nötrofil Yüzdesi	%	r	0,276	0,095	0,002
		p	0,000	0,003	0,941
		N	969	969	969
PCT	%	r	-0,246	-0,039	0,014
		p	0,000	0,220	0,648
		N	999	999	999
PDW	%	r	0,250	0,049	0,038
		p	0,000	0,118	0,227
		N	999	999	999
PLT	$10^3/\text{mm}^3$	r	-0,273	-0,049	-0,020
		p	0,000	0,122	0,536
		N	999	999	999
RBC	$10^6/\text{mm}^3$	r	-0,347	-0,119	-0,037
		p	0,000	0,000	0,246
		N	999	999	999
RDW	%	r	0,201	0,084	0,159
		p	0,000	0,009	0,000
		N	973	973	973
WBC	$10^3/\text{mm}^3$	r	-0,119	-0,060	-0,048
		p	0,000	0,057	0,131
		N	999	999	999

Tablo 4-9 HbA1c $\geq 6,5$ olan grupta, yaş, glukoz ve HbA1c değerleriyle tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki

Parametre	Birimi		YAŞ	GLUKOZ	HbA1c
Bazofil Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,008	0,055	0,046
		p	0,816	0,098	0,167
		N	903	903	903
Bazofil Yüzdesi	%	r	0,028	0,047	0,036
		p	0,406	0,156	0,279
		N	903	903	903
Eozinofil Sayısı	Hücre/ mm^3	r	-0,002	-0,043	-0,023
		p	0,943	0,196	0,490
		N	903	903	903
Eozinofil Yüzdesi	%	r	0,020	-0,065	-0,072
		p	0,548	0,051	0,030
		N	903	903	903
Glukoz	Mg/dl	r	-0,039		0,641
		p	0,228		0,000
		N	940		940
Gronülosit Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,033	0,114	0,083
		p	0,310	0,000	0,011

		N	940	940	940
Grönulosit Yüzdesi	%	r	0,123	0,123	0,072
		p	0,000	0,000	0,027
		N	939	939	939
HbA1c	%	r	-0,067	0,641	
		p	0,041	0,000	
		N	940	940	
HCT	%	r	-0,137	0,099	0,124
		p	0,000	0,002	0,000
		N	940	940	940
HGB	g/dl	r	-0,160	0,101	0,117
		p	0,000	0,002	0,000
		N	939	939	939
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	-0,174	-0,002	0,054
		p	0,000	0,952	0,096
		N	938	938	938
Lenfosit Yüzdesi	%	r	-0,151	-0,098	-0,060
		p	0,000	0,003	0,066
		N	937	937	937
MCH	pg	r	0,087	-0,044	-0,081
		p	0,007	0,177	0,013
		N	940	940	940
MCHC	g/dl	r	-0,110	0,021	-0,014
		p	0,001	0,516	0,660
		N	940	940	940
MCV	µm ³	r	0,158	-0,063	-0,093
		p	0,000	0,055	0,004
		N	940	940	940
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,019	-0,009	0,066
		p	0,563	0,780	0,043
		N	938	938	938
Monosit Yüzdesi	%	r	0,036	-0,101	-0,023
		p	0,273	0,002	0,476
		N	937	937	937
MPV	µm ³	r	0,000	0,105	0,046
		p	0,990	0,001	0,155
		N	940	940	940
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,030	0,113	0,078
		p	0,363	0,001	0,019
		N	903	903	903
Nötrofil Yüzdesi	%	r	0,117	0,123	0,076
		p	0,000	0,000	0,022
		N	903	903	903
PCT	%	r	-0,079	-0,003	0,078

		p	0,016	0,934	0,017
		N	939	939	939
PDW	%	r	0,034	0,090	0,086
		p	0,299	0,006	0,008
		N	940	940	940
PLT	$10^3/\text{mm}^3$	r	-0,074	-0,049	0,053
		p	0,024	0,137	0,108
		N	939	939	939
RBC	$10^6/\text{mm}^3$	r	-0,234	0,143	0,183
		p	0,000	0,000	0,000
		N	940	940	940
RDW	%	r	0,099	-0,087	-0,086
		p	0,003	0,009	0,010
		N	907	907	907
WBC	$10^3/\text{mm}^3$	r	-0,015	0,095	0,091
		p	0,638	0,003	0,005
		N	940	940	940

Tablo 4-10 Bütün Örneklemede yaş, glukoz ve HbA1c değerleriyle tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki

Parametre	Birimi		Yaş	Glukoz	HbA1C
Bazofil Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,040	0,049	0,051
		p	0,082	0,035	0,029
		N	1872	1872	1872
Bazofil Yüzdesi	%	r	0,025	0,018	0,017
		p	0,276	0,442	0,472
		N	1872	1872	1872
Eozonofil Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,040	0,011	0,042
		p	0,084	0,626	0,067
		N	1872	1872	1872
Eozonofil Yüzdesi	%	r	0,037	-0,027	-0,018
		p	0,106	0,239	0,433
		N	1872	1872	1872
Glukoz	Mg/dl	r	0,374		0,793
		p	0,000		0,000
		N	1939		1939
Granülosit Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,131	0,179	0,177
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1939	1939	1939
Granülosit Yüzdesi	%	r	0,278	0,170	0,152
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1938	1938	1938

HbA1c	%	r	0,432	0,793	
		p	0,000	0,000	
		N	1939	1939	
HCT	%	r	-0,039	0,084	0,097
		p	0,090	0,000	0,000
		N	1939	1939	1939
HGB	g/dl	r	-0,065	0,070	0,073
		p	0,004	0,002	0,001
		N	1938	1938	1938
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	-0,265	-0,036	-0,005
		p	0,000	0,112	0,832
		N	1932	1932	1932
Lenfosit Yüzdesi	%	r	-0,300	-0,162	-0,150
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1931	1931	1931
MCH	pg	r	0,209	0,008	-0,011
		p	0,000	0,738	0,631
		N	1939	1939	1939
MCHC	g/dl	r	-0,092	-0,036	-0,074
		p	0,000	0,111	0,001
		N	1939	1939	1939
MCV	µm ³	r	0,313	0,026	0,015
		p	0,000	0,252	0,505
		N	1938	1938	1938
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,016	0,046	0,106
		p	0,481	0,043	0,000
		N	1932	1932	1932
Monosit Yüzdesi	%	r	-0,007	-0,080	-0,033
		p	0,765	0,000	0,146
		N	1931	1931	1931
MPV	µm ³	r	0,085	0,098	0,075
		p	0,000	0,000	0,001
		N	1939	1939	1939
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,128	0,177	0,172
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1872	1872	1872
Nötrofil Yüzdesi	%	r	0,270	0,170	0,150
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1872	1872	1872
PCT	%	r	-0,151	-0,013	0,030
		p	0,000	0,559	0,193
		N	1938	1938	1938
PDW	%	r	0,209	0,127	0,132
		p	0,000	0,000	0,000

		N	1939	1939	1939
PLT	10 ³ /mm ³	r	-0,176	-0,055	-0,003
		p	0,000	0,016	0,896
		N	1938	1938	1938
RBC	10 ⁶ /mm ³	r	-0,247	0,063	0,080
		p	0,000	0,006	0,000
		N	1939	1939	1939
RDW	%	r	0,159	-0,005	0,015
		p	0,000	0,838	0,509
		N	1880	1880	1880
WBC	10 ³ /mm ³	r	0,027	0,148	0,163
		p	0,236	0,000	0,000
		N	1939	1939	1939

Diyabet tanısı olmayan grupta, yaş, glukoz ve HbA1c değerleriyle tam kan sayım parametreleri arasındaki ilişki tablo 4-11 de; diyabet tanılı gruptaki ilişkiler tablo 4-12 de verilmiştir.

Tablo 4-11 Diyabetik Olmayan Grupta, Yaş, Glukoz ve HbA1c ile kan sayımı parametrelerinin ilişkisi

Parametre	Birimi		Yaş	Glukoz	HbA1c
Bazofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,034	0,040	0,050
		p	0,279	0,200	0,106
		N	1040	1040	1040
Bazofil Yüzdesi	%	r	0,031	0,028	0,038
		p	0,312	0,360	0,218
		N	1040	1040	1040
Eozinofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,014	0,027	0,036
		p	0,655	0,385	0,245
		N	1040	1040	1040
Eozinofil Yüzdesi	%	r	0,032	0,001	-0,010
		p	0,302	0,983	0,742
		N	1040	1040	1040
Glukoz	Mg/dl	r	0,409		0,807
		p	0,000		0,000
		N	1073		1073
Gronüosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,112	0,112	0,136
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1073	1073	1073
Gronüosit Yüzdesi	%	r	0,306	0,133	0,130
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1072	1072	1072

HbA1c	%	r	0,468	0,807	
		p	0,000	0,000	
		N	1073	1073	
HCT	%	r	0,011	0,090	0,097
		p	0,720	0,003	0,001
		N	1073	1073	1073
HGB	g/dl	r	-0,023	0,072	0,064
		p	0,449	0,018	0,037
		N	1073	1073	1073
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	-0,320	-0,051	-0,026
		p	0,000	0,093	0,398
		N	1069	1069	1069
Lenfosit Yüzdesi	%	r	-0,330	-0,135	-0,134
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1068	1068	1068
MCH	pg	r	0,288	0,030	-0,003
		p	0,000	0,331	0,916
		N	1073	1073	1073
MCHC	g/dl	r	-0,114	-0,050	-0,103
		p	0,000	0,100	0,001
		N	1073	1073	1073
MCV	µm ³	r	0,397	0,055	0,040
		p	0,000	0,069	0,188
		N	1073	1073	1073
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	-0,020	0,032	0,084
		p	0,503	0,291	0,006
		N	1069	1069	1069
Monosit Yüzdesi	%	r	0,012	-0,024	-0,014
		p	0,706	0,433	0,637
		N	1068	1068	1068
MPV	µm ³	r	0,102	0,106	0,083
		p	0,001	0,000	0,007
		N	1073	1073	1073
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,111	0,106	0,127
		p	0,000	0,001	0,000
		N	1040	1040	1040
Nötrofil Yüzdesi	%	r	0,294	0,120	0,117
		p	0,000	0,000	0,000
		N	1040	1040	1040
PCT	%	r	-0,239	-0,062	-0,018
		p	0,000	0,043	0,548
		N	1073	1073	1073
PDW	%	r	0,257	0,133	0,143
		p	0,000	0,000	0,000

		N	1073	1073	1073
PLT	$10^3/\text{mm}^3$	r	-0,262	-0,094	-0,043
		p	0,000	0,002	0,160
		N	1073	1073	1073
RBC	$10^6/\text{mm}^3$	r	-0,263	0,045	0,060
		p	0,000	0,141	0,049
		N	1073	1073	1073
RDW	%	r	0,217	0,083	0,101
		p	0,000	0,007	0,001
		N	1045	1045	1045
WBC	$10^3/\text{mm}^3$	r	-0,035	0,076	0,115
		p	0,246	0,013	0,000
		N	1073	1073	1073

Tablo 4-12 DM tanısı konulan grupta, Yaş, Glukoz ve HbA1c ile kan sayımı parametrelerinin ilişkisi

Parametre	Birimi		Yaş	Glukoz	HbA1c
Bazofil Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,017	0,038	0,029
		p	0,629	0,270	0,397
		N	832	832	832
Bazofil Yüzdesi	%	r	0,008	0,008	-0,009
		p	0,814	0,823	0,797
		N	832	832	832
Eozinofil Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,033	-0,036	0,009
		p	0,342	0,306	0,800
		N	832	832	832
Eozinofil Yüzdesi	%	r	0,045	-0,068	-0,045
		p	0,195	0,049	0,192
		N	832	832	832
Glukoz	Mg/dl	r	0,075		0,709
		p	0,027		0,000
		N	866		866
Gronüosit Sayısı	Hücre/ mm^3	r	0,076	0,166	0,143
		p	0,026	0,000	0,000
		N	866	866	866
Gronüosit Yüzdesi	%	r	0,181	0,163	0,119
		p	0,000	0,000	0,000
		N	866	866	866
HbA1c	%	r	0,081	0,709	
		p	0,016	0,000	
		N	866	866	
HCT	%	r	-0,117	0,114	0,142

		p	0,001	0,001	0,000
		N	866	866	866
HGB	g/dl	r	-0,132	0,105	0,127
		p	0,000	0,002	0,000
		N	865	865	865
Lenfosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	-0,188	-0,007	0,048
		p	0,000	0,834	0,159
		N	863	863	863
Lenfosit Yüzdesi	%	r	-0,198	-0,142	-0,108
		p	0,000	0,000	0,002
		N	863	863	863
MCH	pg	r	0,118	-0,027	-0,045
		p	0,000	0,430	0,186
		N	866	866	866
MCHC	g/dl	r	-0,049	-0,011	-0,041
		p	0,153	0,757	0,233
		N	866	866	866
MCV	µm ³	r	0,204	-0,034	-0,056
		p	0,000	0,315	0,100
		N	865	865	865
Monosit Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,015	0,024	0,100
		p	0,667	0,483	0,003
		N	863	863	863
Monosit Yüzdesi	%	r	-0,001	-0,106	-0,026
		p	0,986	0,002	0,438
		N	863	863	863
MPV	µm ³	r	0,002	0,071	0,036
		p	0,945	0,036	0,292
		N	866	866	866
Nötrofil Sayısı	Hücre/mm ³	r	0,072	0,169	0,141
		p	0,037	0,000	0,000
		N	832	832	832
Nötrofil Yüzdesi	%	r	0,169	0,170	0,122
		p	0,000	0,000	0,000
		N	832	832	832
PCT	%	r	-0,070	0,011	0,067
		p	0,039	0,744	0,049
		N	865	865	865
PDW	%	r	0,089	0,098	0,093
		p	0,009	0,004	0,006
		N	866	866	866
PLT	10 ³ /mm ³	r	-0,065	-0,023	0,046
		p	0,055	0,492	0,176
		N	865	865	865

RBC	$10^6/\text{mm}^3$	r	-0,245	0,137	0,176
		p	0,000	0,000	0,000
		N	866	866	866
RDW	%	r	0,060	-0,100	-0,089
		p	0,085	0,004	0,010
		N	835	835	835
WBC	$10^3/\text{mm}^3$	r	0,018	0,149	0,149
		p	0,599	0,000	0,000
		N	866	866	866

Glukoz Değerlerine Göre 4 Çeyrekte Yaş ve Kan Sayımı Parametrelerinin Dağılımı (Tablo 4-4) ;

Araştırmaya katılanların glukoz değerine göre yaş ve tam kan parametrelerinin 4 çeyrekte dağılımına ve 1. çeyreğe göre diğer çeyreklerin anlamlılıklarına bakıldığında; yaş ortalamasının 2., 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru arttığı gözlenmektedir. Granülosit sayısı ve yüzdesi, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra 3. çeyrektedir. HbA1c' nin, 2., 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru arttığı gözlenmektedir. Hct, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru artmaktadır. Hb, 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru giderek artmaktadır. Lenfosit sayısı ve yüzdesi, 1. ve 2. çeyrekte en yüksek ve 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak düşüktür. MCH, 3. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 3. çeyrekte, ondan sonra en yüksek 4. çeyrektedir. MCHC, 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak düşüktür ve 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru azalmaktadır. MCV, 2., 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 3. çeyrekte, ondan sonra en yüksek 4. çeyrektedir. MPV, 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru artmaktadır. Nötrofil sayısı ve yüzdesi, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra en yüksek 3. çeyrektedir. PDW, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrektedir. PLT, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak düşüktür ve 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru azalmaktadır. RDW, en yüksek 3. çeyrekte, ondan sonra sırasıyla 4., 2. ve 1. çeyrektedir. WBC, 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra en yüksek 1., 3. ve 2. çeyrektedir (Bkz Tablo 4-4).

HbA1c Değerlerine Göre 4 Çeyrekte Yaş ve Kan Sayımı Parametrelerinin Dağılımı (Tablo 4-5) ;

Araştırmaya katılanların HbA1c değerine göre yaş ve tam kan parametrelerinin 4 çeyrekte dağılımına ve 1. çeyreğe göre diğer çeyreklerin anlamlılıklarına bakıldığında; yaş ortalamasının 2., 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve en yüksek 3. çeyrekte olduğu görülmektedir. Eozinofil sayısı, 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve 1. çeyrekten 4. çeyreğe doğru artmaktadır. Glukoz düzeyi, 2., 3. ve 4. çeyrekte, 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve 1. çeyrekten 4. çeyreğe doğru artmaktadır. Granülosit sayı ve yüzdesi, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra en yüksek 3. çeyrektedir. HCT, 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra sırasıyla 1., 3. ve 2. çeyrektedir. Hb, en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra en yüksek 1., 3. ve 2. çeyrektedir. Lenfosit yüzdesi, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak düşüktür ve 1. çeyrekten 4. çeyreğe doğru giderek azalmaktadır. MCH, en yüksek 3. çeyrekte, ondan sonra sırasıyla 1., 4. ve 2. çeyrektedir. MCHC, 2., 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak düşüktür. MCV, 3. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 3. çeyrekte, ondan sonra sırasıyla 4., 1. ve 2. çeyrektedir. Monosit sayısı, 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrektedir. MPV, 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve 1. çeyrekten 4. çeyreğe doğru artmaktadır. Nötrofil sayı ve yüzdesi, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra 3. çeyrektedir. PDW, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve 1. çeyrekten 4. çeyreğe doğru artmaktadır. PLT, en yüksek 1. çeyrekte, ondan sonra sırasıyla 2., 4. ve 3. çeyrektedir. RDW, 2., 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 3. çeyrekte, ondan sonra sırasıyla 2., 4. ve 1. çeyrektedir. WBC 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve en yüksek 4. çeyrekte, ondan sonra en yüksek 3. çeyrektedir (Bkz Tablo 4-5).

Tanıya göre (Diyabeti olan ve olmayanlarda) Yaş ve Kan Sayımı Değerlerinin Analizi (Tablo 4-6) ;

Araştırmaya katılanların DM tanısı alanların yaş ortalaması $55,81 \pm 13,56$ yıl ve diğer tanı grubunun yaş ortalaması $37,09 \pm 23,60$ yıl olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Glukoz düzeyi DM tanısı alanlarda ortalama $171,47 \pm 78,63$ mg/dl olarak, diğer tanı grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HbA1c düzeyleri de DM tanısı alanlarda anlamlı olarak yüksektir. Granülosit sayısı ve yüzdesi DM tanısı alanlarda anlamlı olarak yüksektir (Bkz: Tablo 4-6).

DM tanısı alanlarda, lenfosit yüzdesi $\%29,60 \pm 8,68$, RBC düzeyi $4,61 \pm 0,60$ $106/mm^3$ olarak anlamlı olarak düşüktür. Nötrofil sayısı $5,08 \pm 2,45$, nötrofil yüzdesi $\%60,44 \pm 6,93$, WBC düzeyi $8,19 \pm 2,71$ $103/mm^3$, MCV düzeyi $85,57 \pm 6,92$, MPV düzeyi $8,76 \pm 1,06$, PDW düzeyi $16,54 \pm 0,64$, eozinofil sayısı $0,18 \pm 0,18$, monosit sayısı $0,56 \pm 0,25$ olarak DM tanısı alanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Bkz: Tablo 4-6)

HbA1c Değerlerine Göre (HbA1c ≥ 6.5 ve HbA1c < 6.5) Yaş ve Kan Sayımı Parametrelerinin Dağılımı (Tablo 4-7) ;

HbA1c değerinin $\geq 6,50$ ve $< 6,50$ olarak gruplandırıldığı incelemede;

HbA1c değerinin $\geq 6,50$ olan grubun yaş ortalaması, eozinofil sayısı, glukoz, granülosit sayısı ve yüzdesi, HCT, MCV, Monosit Sayısı, MPV, nötrofil sayısı ve yüzdesi, PDW, RDW ve WBC ortalaması, HbA1c < 6.5 olan gruba göre yüksektir ve iki grup arasındaki fark anlamlıdır.

HbA1c değerinin $< 6,50$ olan grubun lenfosit yüzdesi ve MCHC ortalaması, HbA1c ≥ 6.5 olan gruba göre yüksektir ve iki grup arasındaki fark anlamlıdır (Bkz: Tablo 4-7).

Bütün Örneklemde, Yaş, Glukoz ve HbA1c ile kan sayımı parametrelerinin ilişkisi (Tablo 4-10) ;

Bazofil sayısı, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde çok zayıf ilişkili
Glukoz, yaş ile pozitif yönde normal ilişkili, HbA1c ile pozitif yönde güçlü ilişkili

Granülosit sayısı ve yüzdesi, yaş, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde zayıf ilişkili

HbA1c, yaş ile pozitif yönde normal ilişkili, glukoz ile pozitif yönde güçlü ilişkili

HCT, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde zayıf ilişkili

HGB, yaş ile negative yönde çok zayıf ilişkili, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde çok zayıf ilişkili

Lenfosit sayısı, yaş ile negative yönde zayıf ilişkili

Lenfosit yüzdesi, yaş, glukoz ve HbA1c ile negative yönde zayıf ilişkili

MCH ve MCV, yaş ile pozitif yönde zayıf ilişkili

MCHC, yaş ve HbA1c ile negative yönde çok zayıf ilişkili

Monosit sayısı, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde çok zayıf ilişkili

Monosit yüzdesi, glukoz ile negative yönde çok zayıf ilişkili

MPV, yaş, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde zayıf ilişkili

Nötrofil sayısı ve yüzdesi, yaş, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde zayıf ilişkili

PCT, yaş ile negative yönde zayıf ilişkili

PDW, yaş, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde zayıf ilişkili

PLT, yaş ve glukoz ile negative yönde çok zayıf ilişkili

RBC, yaş ile negative yönde zayıf ilişkili, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde çok zayıf ilişkili

RDW, yaş ile pozitif yönde zayıf ilişkili

WBC, glukoz ve HbA1c ile pozitif yönde zayıf ilişkili (Bkz Tablo 4-10)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Glikozile hemoglobinler; kan glukoz düzeyi ile orantılı olarak HbA^{1c}'nin β zincirinin progresif glikozilasyonu ile oluşur. HbA^{1c} genellikle DM'li hastalarda uzun süreli kan glukoz regülasyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. GHb değerleri yalnızca kan glukoz seviyesine bağlı olmayıp aynı zamanda eritrositlerin yaşam süresine de bağlıdır (59). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Endokrinoloji Topluluğu'na (ACE) göre HbA^{1c} düzeyi %6,5 düzeyinin altında tutulmalıdır. ADVANCE (Diyabet ve Vasküler Hastalıklar Hareketi: Preteraks ve Diamikron MR kontrollü Değerlendirme) çalışmasında HbA^{1c} düzeyinin %6,5 altında olması durumunda mikrovasküler hastalıkların azaldığı gösterilmiştir (59-63).

Ancak, HbA^{1c} çeşitli genetik, hematolojik hastalık gibi faktörlerden etkilenebilir (64). HbA^{1c}'nin renal yetmezlikte, miyokard enfarktüsü geçirenlerde, sigara içenlerde ve yaşlılarda arttığı bilinmektedir (65,66). HbA^{1c}'yi değiştiren faktörler (64);

1. Hemolitik anemiler; eritrosit ömrünün kısalması nedeniyle HbA^{1c}'yi düşürür
2. Eritropoezis; **HbA^{1c} yüksek**: demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, eritropoesiz düşüklüğü; **HbA^{1c} düşük**: eritropoetin alımı, demir alımı, vitamin B12 alımı, kronik karaciğer hastalığı
3. Değiştirilmiş hemoglobin: hemoglobindeki genetik ya da kimyasal değişimler: hemoglobinopatiler, HbF, methemoglobin (HbA^{1c}'yi düşürebilir ya da yükseltebilirler)
4. Glikasyon: **HbA^{1c} yüksek**: alkolizm, kronik böbrek yetmezliği, intraeritrosit PH düşüklüğü; **HbA^{1c} düşük**: aspirin alımı, vitamin C alımı, tam hemoglobinopatiler, intraeritrosit PH yüksekliği, **değişken HbA^{1c}**: genetik belirleyiciler
5. Eritrositlerin yıkımı: **HbA^{1c} yüksek**: eritrosit ömrünün uzaması: splenektomi; **HbA^{1c} düşük**: eritrosit ömrünün kısalığı: splenomegali, hemoglobinopatiler, ilaçlar (ribavirin ve dapsone gibi)

6. Tahlillerde: *HbA1c yüksek*: hiperbilirubinemi, karbamile hemoglobin, alkolizm, yüksek doz aspirin alımı, kronik opioid kullanımı; *HbA1c düşük*: hipertrigliseridemi *değişken HbA1c*: hemoglobinopatiler

Çalışmamızda incelenen olguların %44,66'sının DM olduğu bulunmuştur. Buna paralel olarak; glukoz ve HbA1c parametreleri tanıdan bağımsız olarak incelendiğinde; glukoz değeri ortalama 138,28±70,62 mg/dl, HbA1c ortalama %7,21±2,13 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan grubun tanı dağılımı dikkate alındığında aslında DM oranının yüksek bir grup olduğu ve bu nedenle yaş ortalaması, cinsiyet oranının bu tanıya göre normal olabileceği söylenebilir. Kan değerleri dağılımı DM'de gözlenen bulgulara yakın olabilir. Araştırmaya katılanlarda DM tanısı alanların glukoz düzeyi ortalama 171,47±78,63 mg/dl olarak diğer tanı grubundan anlamlı olarak yüksektir.

Bu çalışmada cinsiyet dağılımı %57,04 kadın %42,96'sı erkek, yaş ortalaması ise; 45,45±21,83; kadınlarda 46,04±21,11; erkeklerde 44,66±22,75'dir. TURDEP-I ilk çalışmada (1998) DM tanısının kadınlarda %20 daha fazla görünürken, 2010 çalışmasında kadın ve erkek oranının neredeyse eşit olduğunu açıklanmıştır. Çalışmamızda da erkeklerin %45,14'ü, kadınların ise %44,30'u DM tanısı almıştır. Cinsiyete göre DM ve diğer tanıları alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (67). Çalışmamızda diğer tanı grubuna ait detay verilerin değerlendirilmesi ile ilgili bilgilerimiz yeterli değildir.

HbA1c, glukoz ile Hb'in eritrosit içerisinde kondansasyonu ile irreversibl olarak ve yavaş bir şekilde oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içerisinde hızlandırılmış difüzyonla girer. Bu yüzden eritrosit içerisindeki HbA1c yüzdesi plazma glukoz düzeyinin "kümülatif" ortalamasını yansıtır. HbA1c'nin DM'un tanısında, diyabetik hastaların kontrolünde ve diyabetik komplikasyonların tanınmasında bir gösterge olarak kullanılması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bulguları, HbA1c düzeyi ile diyabet tanısının konulamayacağını fakat diyabetiklerin metabolik regülasyonlarının sağlıklı olarak takip edilebileceğini göstermektedir (68-71).

HbA1c'nin ortalama eritrosit yaşı ile ilişkili bir parametre olduğu kesindir. Yaşlı eritrositlerdeki HbA1c düzeyleri genç eritrositlere göre anlamlı olarak yüksektir. Hemolitik anemi gibi hastalıklarda ve akut kanamalarda HbA1c düzeyi normalden düşük bulunabilir (4). Bunun nedeni dolaşımdaki genç eritrositlerin oranının yüksek olmasıdır. Demir eksikliği anemisinde (DEA), HbA1c oranı yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni olarak da dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artması gösterilmiştir (71-73). Kronik anemi HbA1c düzeyini yükseltirken, hemolitik durumların ise HbA1c düzeyinde düşüşe neden olduğu bilinmektedir (4). Normoglisemik kişilerde, Hb glikozilasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabileceği bilinmektedir (4).

Eritrositlerin morfolojik karakteristiklerini en iyi, MCH ve MCV gösterir. MCH düzeyi genellikle MCV ile paralellik gösterir. MCHC düzeyi büyüme sırasında ve çoğu hastalık seyrinde sabit kalır. Kan viskozitesi (hematokrit) de HbA1c'yi etkileyebilmektedir (70,72). Araştırmacılar HbA1c ile eritrositer parametreler arasındaki ilişkinin nedeninin plazma hacmindeki olası değişimlere ve buna bağlı olarak gelişen hemokonsantrasyona bağlı olabileceğini de bildirmişlerdir (70). Ford ve arkadaşlarının (74) çalışmasında HGB ile HbA1c arasında anlamlı pozitif korelasyon bildirilmiştir. Ford ve arkadaşlarının çalışmasında HGB < 10 g/dl olduğunda HbA1c %5.28, HGB \geq 17 g/dl olduğunda HbA1c %5.72 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda HGB, HbA1c \geq 6.5 olan grupta HbA1c <6.5 olan gruba göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.149$, Bkz Tablo 4-7). HTC, HbA1c \geq 6.5 olan grupta HbA1c <6.5 olan gruba göre anlamlı olarak yüksek ($p=0.019$, Bkz Tablo 4-7) olmakla birlikte, HCT diyabetik grupta non-diyabetik gruba göre düşüktü ($p=0.331$, Bkz Tablo 4-6). MCV, HbA1c \geq 6.5 olan grupta HbA1c <6.5 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0.002$, Bkz Tablo 4-7) olmakla beraber, bütün çalışma grubundaki pearson korelasyon testinde MCV ile HbA1c arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0.015$, $p=0.505$, Bkz Tablo 4-10). MCH, HbA1c \geq 6.5 olan grupta HbA1c <6.5 olan gruba göre yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.083$, Bkz Tablo 4-7).

Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri gösterildiğinden, esasen HbA1c diabette glisemik regülasyonun değerlendirilmesinde kullanılmakla beraber, anemilerin teşhis ve takibinde de kullanılan bir göstergedir. Demir eksikliği anemisinde tedavi öncesi yüksek HbA1c düzeyleri tesbit edilmiş ve demir eksikliği anemisinin tedavisi ile birlikte anlamlı olarak düşmeler gözlenmiştir (4). Alıcı ve arkadaşlarının (75) demir eksikliği anemisinde HbA1c ve fruktozamin değerleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmasında; diyabeti olmayan demir eksikliği anemisi grubunda demir tedavisi öncesi HbA1c düzeyi (5.74 ± 0.66), demir tedavisine başlanmasından 6 hafta sonrasındaki HbA1c düzeyine (5.23 ± 0.40) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Erkan ve arkadaşlarının (7) yapmış olduğu çalışmada, nondiyabetik hastalarda DEA olan gruptaki ortalama AKŞ'leri doğal olarak normal sınırlarda olup, başlangıçta yüksek olan ortalama HbA1c düzeyi demir tedavisinden sonra normale inmiş ve anlamlı fark bulunmuştur. Davis ve arkadaşlarının (32) yapmış olduğu çalışmada ise, Tip 2 DM'li hastalarda yine AKŞ sabit tutularak DEA'si olan grupta demir tedavisinden sonra HbA1c %15,4'den %11'e düşmüştür. Aytekin' in çalışmasında (69) demir eksikliği anemisi olan Tip 2 DM hastalarının HbA1c değerleri, demir eksikliği anemisi tedavisi öncesi (7.8 ± 1.9), demir tedavisinden 3 ay sonrasına (7.5 ± 1.7) göre yüksek bulunmuş, fakat istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Tarım ve arkadaşları (9), HbA1c'nin demir eksikliği anemisinde neden yüksek olduğunu bilmemelerine rağmen, demir tedavisinden sonra dolaşıma katılan genç eritrositlerin, daha önceki HbA1c miktarını dilue ettiklerini düşünmüşlerdir. Hipertiroidili hastalarda oksijen tüketiminin artması doku oksijen miktarını azaltır, bu da eritropetini uyararak eritrosit kütlesini artırır. Hipertiroidi, oksijen tüketimini artırarak deoksi hemoglobinin yükselmesine neden olur. Deoksi hemoglobin de oksijen hemoglobinden 2 kat daha hızlı glikozile olur. Bütün bunlar hipertiroidili hastalarda açlık kan glikozunun yükselmesi ile açıklanır. Sinan'ın çalışmasında (76) hipertiroidili grubun MCV değerleri ve HbA1c değerleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgular hipertiroidili hastaların anormal glisemik regülasyona sahip olduğunu göstermektedir.

Üremili hastalarda normalin altındaki HbA1c seviyeleri ortalama eritrosit yaşam süresinin azalmış olmasıyla açıklanabilir (4).

HbA1c ve RDW' nin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir. Bazı çalışmalarda; anormal HbA1c sonuçları tekrarlayan kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir (77). Veeranna ve arkadaşlarının (78) 1999-2008 yılları arasında 15.343 diyabeti olmayan kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı insanlarla yaptığı çalışmada RDW, HbA1c ile anlamlı olarak pozitif ilişkili bulunmuş ve önemli ölçüde kardiyovasküler hastalıklara aracılık eden bir faktör olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmada; RDW, HbA1c ≥ 6.5 olan grupta, HbA1c <6.5 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0.025$, Bkz Tablo 4-7) olmakla beraber, bütün çalışma grubundaki pearson korelasyon testinde RDW ile HbA1c arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0.015$, $p=0.509$, Bkz Tablo 4-10).

Kronik hiperglisemi hastaların immün sistemini baskılanmakta ve enfeksiyonlara eğilimleri arttırmaktadır. İnfeksiyon sırasında hastaların insülin ihtiyacı artmaktadır (79). DM'un neden olduğu metabolik deregülasyon çeşitli organ sistemlerinde ikincil patofizyolojik değişikliklere neden olur. Endotel yaralanmaları, inflamasyon ve oksidatif stres (OS) ile ilişkilidir. Tip 2 DM hastalarında OS ve inflamasyon göstergesi olan polimorfonükleer lökosit (PMNL) yüksekliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Farah ve arkadaşlarının (80) çalışmasında WBC ve PMNL sayısının ve CRP gibi inflamasyon parametrelerinin HbA1c ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, DM'lu hastalarda kardiyovasküler risk ile CRP arasındaki ilişki önemli ölçüde vurgulanmıştır. Bu çalışmalarda, CRP düzeyindeki çok az miktardaki bir artışın bile hem KVH hem de DM'la ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ünver ve arkadaşlarının (81) çalışmasında, Tip 2 DM'lu hastalarda, hsCRP ile glukoz ve HbA1c düzeylerini KVH gelişim riski açısından değerlendirmişler ve diyabetik hastalarda yaş, glukoz, HbA1c ve hsCRP düzeyleri arttıkça KVH gelişiminin arttığını raporlamışlardır.

DM'da hızlı gelişen aterosklerosis ve endotel disfonksiyonu ve insülin direnci arasında çok yakın bir bağ vardır. Endotel disfonksiyonu diyabetik anjiopatinin gelişmesine öncülük etmekte ve diyabetik anjiopatinin patogenesinde anahtar rol oynamaktadır. İnsülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyon, endotel disfonksiyonunun gelişmesine katkıda bulunur (80). İn vitro çalışmalarda HbA1c düzeyi yüksek olan kontrolsüz hiperglisemili diyabetlilerde, periferik kandaki monositler tercihen atherom

gelişimi öncesinde endotele yapışarak subendotel boşluğa göç ederler ve makrofaj köpük hücre yığını olarak lipid katmanına dönüştürler (80). Yapılan çalışmalarda; kardiyovasküler olayların yüksek oranda olduğu bilinenlerde, lökosit hücre gruplarındaki agregasyonda bir artış olduğu gösterilmiştir (82). Giordano ve arkadaşları (83) 35 yeni tip 1 DM tanısı almış hastada, 25 yaş eşitlenmiş sağlıklı insan ve 5 Hodgkin hastasında serum soluble IL-2 Reseptör düzeyini incelemişler ve tip 1 diabet hastalarında serum soluble IL-2 Reseptör düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu yüksek düzeyin HbA1c ve yaş ile korelasyonu gösterilmemiştir. Bu bulgularla tip 1 DM de IL-2 ye bağımlı lenfosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde uyarılmış IL-2 Reseptörü'nün potansiyel anlamlı bir rolü olduğu vurgulanmıştır. Elhadd ve arkadaşlarının (82) çalışmasında 28 DM hastası ile makrovasküler hastalık kliniği ve hikayesi olmayan yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 28 hasta karşılaştırılmış ve bu çalışma sonucunda diyabetli grupta lökosit agregasyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (ortalama: $31.10 \pm \%10,26$ vs $25,7 \pm \%9,38$, $p < 0,04$). Bu çalışmada; diyabette makrovasküler hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından önce WBC agregasyonu görüldüğü gösterilmiştir. Noguchi ve arkadaşlarının (84) soluble interselüler adhezyon molekülü-1 (sICAM-1) konsantrasyonu ve lökosit sayısı ile aterosklerosis risk faktörlerinin etkisini araştırdıkları çalışmasında tüm check-up muayenesine gelmiş 90 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada sekiz risk faktörü belirleyici aday değişken olarak seçilmiştir. Bunlar; yaş, BMI, urik asid, HbA1c, günlük içilen sigara sayısı, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleridir. Bu çalışmaya göre aterosklerozis için en güçlü risk faktörü lökosit sayısıdır (WBC) ve WBC sayısı ile HbA1c arasında pozitif güçlü ilişki gösterilmiştir. Inoue ve arkadaşlarının (85) çalışmasında ise sağlıklı popülasyonda istirahat sırasındaki kalp hızı ve inflamasyon parametreleri arasındaki ilişki incelenmiş, HbA1c ve istirahat kalp hızı ile WBC arasında anlamlı pozitif ilişki tüm çalışma popülasyonunda gösterilmiş, kan basıncı ve açlık plazma glukoz düzeyi ile WBC arasındaki anlamlı pozitif ilişki yalnızca kadınlarda gösterilmiştir.

Greer ve arkadaşları (86), çalışmalarında 30 gebe olmayan normal kadında, 20 gebe olmayan diyabetik kadında, 32 gebeliği normal seyreden diyabet olmayan kadında ve 17 insülin kullanan gebe diyabetik kadında, vasküler komplikasyonlara duyarlılığın ve nötrofil aktivasyonunun belirteci olarak plazma nötrofil elastaz düzeyini incelemişler ve çalışmanın sonunda plazma nötrofil elastaz düzeyinin, normal gebe kadınlarda gebe olmayan nondiyabetik gruba göre anlamlı

olarak yüksek, gebe olmayan diyabetik grupta gebe olmayan nondiyabetik gruba göre anlamlı olarak yüksek, gebe diyabetik grupta gebe olmayan diyabetik gruptan ve gebe olan nondiyabetik gruptan anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda HbA1c parametresi düzey $\geq 6,50$ ve $< 6,50$ olarak gruplandırıldığında; HbA1c $\geq 6,50$ grubunda WBC düzeyi ($8,33\pm 2,74$), HbA1c $< 6,50$ grubundan ($7,56\pm 2,05$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$, Bkz Tablo 4-7). Glukoz ve HbA1c düzeylerinin çeyrekler bazında incelendiğinde WBC, 3. ve 4. çeyrekte en yüksektir (Bkz Tablo 4-4 ve Tablo 4-5). Granülosit sayı/yüzde ve nötrofil sayı/yüzde değerleri, HbA1c ≥ 6.5 olan grupta, HbA1c < 6.5 olan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($P < 0.001$, Bkz Tablo 4-7). Glukoz ve HbA1c düzeylerinin çeyrekleri bazında incelendiğinde, granülosit sayı/yüzde ve nötrofil sayı/yüzde değerleri, 3. ve 4. çeyrekte en yüksektir ve 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir.

Sağlıklı popülasyonda ortalama trombosit hacmi (MPV) ile trombosit sayısı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Bu dengedeki bazı sapmalar trombosit hemostatik fonksiyonlarında değişikliklerle sonuçlanabilir. MPV, PDW 1980'li yıllardan beri otomatik tam kan sayım cihazlarında hesaplanmaktadır. Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar açısından farklılıklar gösteren küçük "diskoid" hücrelerdir (87).

Trombosit hacmindeki farklılıklar, dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından ziyade kemik ilğindeki üretim etmenlerine bağlı olarak megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir. Büyük trombositler, stres trombositleri olarak tanımlanabilirler ve trombopoetik strese yanıt olarak megakaryositlerin artmış büyümesi ile ilişkilidirler. MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar. Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak MPV'nin yüksek olmasıyla birliktedir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler. Tüm bu değişikliklerin yanısıra çeşitli hastalıkların trombosit hacimleri üzerine etkilerinin olması kaçınılmazdır (87).

Diyabetik bireylerde artmış trombosit aktivitesinde hipergliseminin rolü açık değildir (6,10-12). Diyabetiklerde koagülasyon kaskadının tümü disfonksiyoneldir. Fibrinojen ve PAI-1'in artması pıhtının çözünmesindeki bozuklukta ve tromboza eğilimdeki en olası nedenlerdir. Tip 2 Diyabetik bireylerde trombositler normal bireylere göre damar endoteline yapışma ve agregasyona daha eğilimlidirler. İnsülin, trombosit hiperaktivitesinin doğal antagonistidir ve endotelden PGI2 ve NO üretimini ve PGI2'ye trombosit duyarlılığını artırır. Diyabetiklerde insülin etkisindeki bozukluklar mikro ve makrovasküler olaylara neden olan trombosit aktivite bozukluğuna ortam yaratır (65). Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki; tip 2 diyabetik olgularda artmış trombosit duyarlılığı ve trombosit üretim hızında artış, MPV' de artışa neden olabilir (66). MPV tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. MPV'deki değişiklikler, tromboza eğilimde ve trombotik olaylarda tanısal açıdan önemlidir. Yapılan çalışmalar sonucunda, büyük trombositlerin küçük trombositlerden daha çok reaktif ve agreabl olduğu gösterilmiştir (65).

Literatürde Diyabetik hastalarda MPV'nin arttığı, bunun artmış kan glukozu ve bazı glukoz metabolitlerine bağlı gelişen osmatik şişmeye bağlı olabileceği gösterilmiştir (88). Bazı çalışmalarda DM'da ortalama trombosit yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilip, bunun da MPV artışı için bir mekanizma olabileceği vurgulanmıştır. Jones ve arkadaşları (11), 12 Diyabetik ve 6 nonDiyabetik hastanın trombosit ömrünü ölçmüş ve diyabetik hastalarda trombosit ömrünün daha kısa olduğunu ve HbA1c'de düzelmeye sağlanması ile uzadığını göstermiştir. Diyabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12,13).

Dindar'ın (89) 60 Diyabetik ve 50 nondiyabetik hasta grubu ile yaptıkları çalışmada diyabetik hastalardan oluşan vaka grubunu HbA1c düzeylerine göre HbA1c \leq 7 (n:30) ve HbA1c $>$ 7 (n:30) olarak iki gruba ayırmışlar ve hastaların biyokimyasal parametreleri glukoz, AKŞ, HbA1c ve hemogram değerlerini 12 saat açlık sonrası kan alınarak incelemişlerdir. Olguların MPV sonuçları incelendiğinde Diyabetik grubunun MPV'si (10.91 \pm 1.11 fL), kontrol grubuna göre (10.23 \pm 1.02 fL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. MPV değeri HbA1c \leq 7 olan grupta ortalama 10.53 \pm 0.82 fL olup HbA1c $>$ 7 olan grupta 11.24 \pm 1.23 fL olarak ölçülmüş, fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. MPV ile HbA1c arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (r:0.486; p:0.001). Bazı çalışmalarda, Tip II Diyabetes Mellitus'lu bireylerin daha yüksek

MPV'ye sahip oldukları ve bu durumun mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, mikroalbuminüri) açısından belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (87). Tschope ve arkadaşları (90) yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda MPV'nin yüksek ve trombositlerin glikoprotein membran reseptörlerinin (CD62, CD63, thrombospondin) fazla olduğunu ve buna bağlı olarak trombosit aktivasyonunun arttığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak Diyabetik hastalarda MPV'nin nondiyabetik hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Torun ve arkadaşları (91) çalışmalarında prediyabet grubunda MPV'yi normal kontrol grubuyla benzer bulmuşlar, diyabetik grupta MPV'yi, prediyabet grubuna ve normal kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Tip 2 DM hastalarında MPV'nin arttığı ve glisemik belirteçler ile MPV arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. DCCT çalışmasında HbA1c nin %7 nin altında olmasının vasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığı kanıtlanmıştır. HbA1c'nin %7 nin üzerine çıkması, tip 2 DM, koroner kalp hastalığı ve inme sıklığının habercisidir (79). HbA1c değerinin yüksekliği ile trombosit agregasyon artışı, eritrosit deformeabilite azalması ve kapiller bazal membran kalınlaşması arasında paralellik vardır. Damar dokusundaki glikozillenme, endotel bazal membran kalınlaşmasıyla beraber mikroanjiopatik bulgulara neden olur. Bunun sonucunda damar duvarında vaza vazorumlar kalınlaşır, sertleşir ve beslenme kusuruna bağlı nekrotik değişimler oluşur (92). Bu vasküler değişimler endotel disfonksiyonuna ve zamanla da iskemik kalp hastalığı gelişimine katkıda bulunur. Tip 2 DM'da HbA1c artışı, artmış koroner arter hastalığı ve inme sıklığıyla ilişkilidir (79,93). Raviapati ve ark. (94) diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığı ile HbA1c arasında direkt olarak ilişki saptamışlardır.

PLT; HbA1c \geq 6,50 grubunda (258,22 \pm 83,26) HbA1c < 6,50 grubuna göre düşük, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.141, Bkz Tablo 4-7). HbA1c \geq 6,50 grubunda MPV 8,77 \pm 1,09 ve PDW 16,57 \pm 0,64 olarak, HbA1c < 6,50 grubuna göre anlamlı olarak yüksek düzeyde bulunmuştur(MPV için p=0.007, PDW için p<0.001, Bkz Tablo 4-7). Glukoz ve HbA1c'nin çeyrekler dağılımında; MPV ve PDW, 3. ve 4. çeyrekte 1. çeyreğe göre anlamlı olarak yüksektir ve 1. çeyrekte 4. çeyreğe doğru artmaktadır(Bkz Tablo 4-4 ve Tablo 4-5). Bütün örnekleme, yaş, glukoz ve HbA1c'nin kan sayım parametreleriyle ilişkisine bakıldığında, MPV ve PDW, HbA1c

ile pozitif yönde anlamlı olarak zayıf ilişkili bulunmuştur (MPV için $r=0.075$, $p=0.001$; PDW için $r=0.132$, $p<0.001$, Bkz Tablo 4-10).

Sonuç olarak, HbA1c ile eritrosit, trombosit ve lökosit parametreleri arasında ilişki vardır. Ancak bu ilişkiyi açıklayabilmek için metabolik süreçlerin çok iyi bilinmesine gerek vardır. Bizim çalışmamız tanıdan bağımsız olarak yaş arttıkça glikoz ve HbA1c düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu çalışmada, HbA1c düzeyi arttıkça, MPV, PDW, WBC, granülosit sayısı/yüzde ve nötrofil sayısı/yüzde düzeylerinin arttığı bulunmuştur.

6.KAYNAKLAR

1. Ahmed AM. History of diabetes. Saudi Med J 2002;23:373-8
2. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. Diabetes Care 2006;29:32-7.
3. Topiwala S. HbA1c. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003640.htm>. Update Date: 4/29/2012 Erişim Tarihi: 10.02.2013
4. Alıcı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. Van Tıp Dergisi. 2001;8(3):105-110
5. Kaslow JE. http://www.drkaslow.com/html/blood_cell_counts.html
6. MCV and MCHC http://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/bloodlab/mcv-mchc_n.htm Erişim Tarihi: 15.02.2013
7. Erkan C, Mustafa O, Aysen T. Effect of iron deficiency anemia on the levels of Hemoglobin A1c in nondiabetic patients. Acta Haematol 2004; 112:126-8.
8. Anderson AR, Christiansen JS, Anderson JK. et al. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes on epidemiological study Diabetologia 1983;25: 496-501
9. Tarım Ö, Küçükdoğan A, Günay Ü, Eralp Ö, Ercan İ. Effects of iron deficiency anemia on Hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int. 1999;41:357-62.
10. Karakürkçü Ç, Mert M, Karaman A. Labil hemoglobin A1C'nin kan glukoz düzeyi ve MPV ile ilişkisi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2011; 9(3): 77-82
11. Jones RL, Paradise C, Peterson CM. Trombosit survival in patients with Diyabetes mellitus. Diyabetes. 1981;30:486- 489
12. Betteridge D J, Zahavi J, Jones N A G, Shine B, Kakkar V V, Galton D J. Trombosit function in Diyabetes mellitus in relationship to complications, glycosylatedhaemoglobin and serum lipoproteins. Eur J Clin Invest 1981; 11
13. Winocour PD. Trombosit abnormalities in Diyabetes Mellitus. Diyabetes 1992;41(2): 26-31

14. Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent Type 2 Diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. *Diabetes Care*. 2003;26:3209-14.
15. Gillibranda R, Stevenson J. The extended health belief model applied to the experience of diabetes in young people. *Br J Health Psychol*. 2006;11:155-69.
16. Christensen NK, Steiner J, Whalen J, Pfister R. Contribution of medical nutrition therapy and diabetes self management education to diabetes control as assessed by Hemoglobin A1c. *Diabetes Spectrum* 2000;13:72-9
17. Foster DW. Diabetes mellitus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (edit). *Harrison's principle of internal medicine*. Vol 2. 13th edition. New York: McGraw-Hill; 1994. 1979.
18. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW (eds). *Williams' textbook of endocrinology*. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 1992. Page: 1255-333
19. Masharani U. Diabetes mellitus. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (eds). *Current medical diagnosis & treatment*. 45th edition. New York: McGraw-Hill; 2006, p 1196.
20. International Diabetes Federation, www.idf.org Erişim Tarihi: 15.02.2013
21. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
22. Yeniğün M, Altuntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. 69-85, 215-219, 219-237, 237-245
23. Newgard CB, McGarry JD. Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction. *Annu. Rev. Biochem*. 1995;64: 689-719.
24. Winter WE, Signorino MR. *Diabetes Mellitus: Pathophysiology, Etiologies, Complications*, 2002 books.google.com.tr/books?isbn=189088362X Erişim Tarihi: 05.03.2013
25. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text* 2004 books.google.com.tr/books?isbn=0781740975 Erişim Tarihi: 05.03.2013

26. Watkins PJ, Drury PL, Hovell SL. Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 1994,: 193.
27. Pickup JC, Williams G. textbook of diabetes.2n edition, Blackwell science DLD, 1997.volume 1.
28. Warron JH, Rich SS, Krolewski AS. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus in diabetes mellitus Kahn CR Weir GC: Ed phyledelphia Lea Febiger 1994;201-205
29. Yılmaz MT. Tip 1 Diabetin otoimmun patogenezi. Aktuel Tıp Dergisi 1996;7:512-516
30. İssel Bacher DL, Brownwald E, Wilson JD, Martin JB. et al: Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th edition, Mc Graw-Hill inc. Volume 2-1994.
31. Charles FB. (Ed.) Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. (Çev. Ed: Özata M) 5.baskı, İstanbul, Amerikan Diyabet Cemiyeti, 2004;11-2.
32. Davis RE, Vincent JM, Daryl JN. Influence of iron-deficiency anaemia on the glycosylated haemoglobin level in a patient with diabetes mellitus. Med J Aust 1983;1:40-1.
33. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004 3-11.
34. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diyabetes mellitus associated with a patogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet 1992; 340: 1376-1379.
35. Aslan M. Diyabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoglu K,Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. baskı. Güneş Kitabevi, 2003;2: 2279-95.
36. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diyabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15. edition. McGraw-Hill 2001; 2: 2109-2138.
37. Kabalık T, Yılmaz C, Tuzun M. Endokrinoloji El Kitabı. Ege Üniversitesi. İzmir, 1995.
38. Karam JH, Salber PR, Forsham PH. Pancreatic hormones, and diabetes mellitus. Ed: Greenspen FS. Basic and clicinal endocrinology Lange. 1991. p:616
39. Özcan S. Diabetes Mellitus: 2003books.google.com.tr/books?isbn=1592593771 Erişim Tarihi: 20.03.2013
40. Kamal K. Diabetes Mellitus 2004 books.google.com.tr/books?isbn= 8170214289 Erişim Tarihi: 20.03.2013

41. Mathur KN. Diabetes Mellitus 2001 books.google.com.tr/books?isbn=817021355X
Erişim Tarihi: 20.03.2013
42. Pavri SKR. Diabetes Mellitus 2001 books.google.com.tr/books?isbn=8170216397
Erişim Tarihi: 20.03.2013
43. Bernoville F. Diabetes Mellitus 1999. books.google.com.tr/books?isbn=8170216133 Erişim Tarihi: 20.03.2013
44. Diabetes Mellitus: A Nurse's Guide to Patient Care 2007. Lippincott Williams & Wilkins books.google.com.tr/books?isbn=1582557322
45. Joslin EP, Kahn RC. Diabetes Mellitus: 2005 books.google.com.tr/books?isbn=0781727960 Erişim Tarihi: 20.03.2013
46. Jeppsson J-O, Kobold U, Ban J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002;40:78-89.
47. Randie R. Little, PhD and Curt L. Rohlfing American Association for Clinical Chemistry. 2011;37(2)
<http://www.aacc.org/publications/cln/2011/february/Pages/HbA1c.aspx#> Erişim Tarihi: 20.03.2013
48. Telen MJ, Kaufman RE. The Mature Erythrocyte. In: Wintrobe's Clinical Hematology (10th ed).
49. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). Mass Publishing Co, Egypt 1999; 193-222.
50. Robert S, Hilman MD, et all. Red Blood Cell Disorders. In: Hematology in Clinical Practice. (3rd ed). McGraw-Hill, 2002: 1-27
51. William F, Kern MD. Eritrositlerin Metabolizması ve Fonksiyonu. PDQ Hematoloji. Çeviri Edit. Ferhanoglu B. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul,2005
52. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. Çeviri Edit. Aytekin Y, Solakoglu S. Nobel Kitabevi, 2006.
53. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PH. Eritropoiesis and General Aspect of Anemia. In: Essential Haematology. (4th ed). Blackwell Publishing Ltd. 2003;13-26.
54. Sawyer ST, Hankins WD. The functional form of the erythropoietin receptor is a protein: Correlation with cell surface expression, endocytosis and phosphorylation. Proc Natl Acad Sci 1993;90:6849-53.
55. Tekelioglu M. Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme. Antıp A.S. Yayınları, Ankara 2002

56. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T ve ark. Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2003.
57. Lappin TR, Maxwell AP, and Johnston PG. EPO's Alter Ego: Erythropoietin Has Multiple Actions. *Stem Cells* 2002;20(6):485-92.
58. Goldberg MA, Dunning SP and Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1998;242:1412
59. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Epidemiological association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*. 2000;321:405–412.
60. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*. 1996;39:1540-1545.
61. Heine R J, Balkau B, Ceriello A, et al. What does postprandial hyperglycaemia mean? *Diabetic Med*. 2004;21:208-218.
62. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44:156-168.
63. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
64. WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. 2011 Ek 1
65. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger G L. Trombosit dysfunction in type 2 Diyabetes. *Diyabetes Care*. 2001;24:1476–1485.
66. Diyabetbilimi.web.tr Tip 2 Diyabet ve Ortalama Trombosit Hacmi Değişiklikleri Eylül; 2007 Erişim Tarihi: 25.03.2013
67. TURDEP-II Sonuçlarının Özeti
http://www.itf.istanbul.edu.tr/attachments/021_turdep.2.sonucularinin.aciklamasi.pdf
Erişim Tarihi: 25.03.2013
68. Bosch FH, Werre JM, Roerdinkholder-Stoelwinder TH, Huls FLA, Willekens, and M.R. Halie. Characteristics of Red Blood Cell Populations Fractionated With a Combination of Counterflow Centrifugation and Percoll Separation. *Blood*, 1992(79);;1:254-260

69. Aytekin B. Demir Eksikliği Olan Tip II Diyabetik Hastalarda Hemoglobin A1c. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD. Uzmanlık Tezi. Bursa, 2011
70. Glycosylated hemoglobin. <https://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/chem/glycos.htm> Roerdinkholder-Stoelwinder
71. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Prof. Dr. Selahattin Koloğlu. 2. Baskı, 2005, MN Medikal ve Nobel, İstanbul, 155-280.
72. Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A. Burtis, Ph.D. Edward R. Ashwood, M.D. Third Edition. 2003. 790-796.
73. Harrison's principles of internal medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, Hausel R, Longo, Jameson, 2019-2025, 2003. 15th edition
74. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. J Diabetes. 2011;3(1):67-73.
75. Alıcı S, Vural H, Ecirli Ş. Demir Eksikliği Anemisinde HbA1c ve Fruktozamin Değerleri. http://www.ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/1997-06/html/1997-4-6-371-375.html Erişim Tarihi: 20.06.2013
76. Sinan V. Hipotiroidili ve hipertiroidili hastalarda HbA1c düzeyi. Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi İstanbul 2006
77. Kauffman AB, Delate T, Olson KL, Cymbala AA, Hutka KA, Kasten SL, Rasmussen JR. Relationship between haemoglobin A1C values and recurrent cardiac events: A retrospective, longitudinal cohort study. Clin Drug Investig. 2008;28(8):501-7.
78. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich SS, Ramesh K, Afonso L. The association of red cell distribution width with glycosylated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus. Cardiology. 2012;122(2):129-32
79. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW (2005) Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 165:1910-1916
80. Farah R, Shurtz-Swirski R, Lapin O. Intensification of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes despite antihyperglycemic treatment. Cardiovasc Diabetol. 2008; 22(7):20.

81. Ünver G, Musmul A, Alataş Ö. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Hs-CRP İle Glukoz ve HbA1c'nin Karşılaştırılması ve Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi. XI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 28 Nisan - 1 Mayıs 2011, Antalya http://tkb.dergisi.org/pdf/pdf_TKB_155.pdf Erişim Tarihi: 20.06.2013
82. Elhadd TA, Bancroft A, McLaren M, Newton RW, Belch JJ. Increased granulocyte aggregation in vitro in diabetes mellitus. *QJM*. 1997;90(7):461-4.
83. Giordano C, Galluzzo A, Marco A, Pantò F, Amato MP, Caruso C, Bompiani GD. Increased soluble interleukin-2 receptor levels in the sera of type 1 diabetic patients. *Diabetes Res*. 1988 Jul;8(3):135-8.
84. Noguchi T, Tsujisaki M, Imai K, Dodo M, Tabuchi Y, Nakajima T, Kajita A, Hayashi I, Sugiura T, Kumahara Y. Relationship among risk factors of atherosclerosis, leukocyte count, and soluble intercellular adhesion molecule-1. *Intern Med*. 1998;37(2):123-6.
85. Inoue T, Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Elevated resting heart rate is associated with white blood cell count in middle-aged and elderly individuals without apparent cardiovascular disease. *Angiology* 2012;63(7):541-6.
86. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnston TA, Johnstone FD, Steel JM. Increased neutrophil activation in diabetic pregnancy and in nonpregnant diabetic women. *Obstet Gynecol*. 1989;74(6):878-81.
87. Erçoban EH. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ortalama Trombosit Hacmini Etkileyen Faktörler ve Klinik Önemi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi Ankara 2008
88. Martyn, C. N., Matthews, D. M., Popp-Snijders, C., Tucker, J., Ewing, D. J., & Clarke, B. F. (1986). Effects of sorbinil treatment on erythrocytes and trombosit of persons with Diyabetes. *Diyabetes Care*, 9, 36– 39.
89. Dindar S. Ortalama Trombosit Hacmi ile HbA1c Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Düzce Üniversitesi tıp Fakültesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Düzce. 2009
90. Tschöpe D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, et al. Increased trombosit volume sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1989;15;67(4):253-9.

91. Torun AN, Eren MA, Ulaş T, Demir M, Arslan İ, Sabuncu T. Değişik Düzeylerde Karbonhidrat Metabolizma Bozukluklarında Ortalama Trombosit Hacmi. Turk Jem 2012;16:6-9
92. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR(2005) Glycemia (haemoglobin A1c) and incident of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Neurol 4:821–826 311:953–959
93. Makita Z, et al. Advanced glycosilation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med 1991; 325-836-41
94. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB (2006) Association of hemoglobin A1c level with the severity of coronary arterydisease in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 97:968–969 Circulation 101:2040–2046