



**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Kurtuluş ÖNGEL

“DİYABET TANISI OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN

MEAN PLATELET VOLUM (MPV) AÇISINDAN

DEĞERLENDİRİLMESİ”

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berker ŞEKER

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Gülseren PAMUK

İZMİR

2017



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr. Kurtuluş ÖNGEL

“DİYABET TANISI OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN MEAN

PLATELET VOLUM (MPV) AÇISINDAN

DEĞERLENDİRİLMESİ”

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berker ŞEKER

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Gülseren PAMUK

İZMİR

2017

TEŐEKKÜR

Bir hekim ve insan yetiştirmenin tüm zorluğunu omuzlarına yüklenerek bu günlere ulaşmamı sağlayan anne ve babama, varlığı ile hayatımı aydınlatan en büyük desteğim biricik eşime, ilkokuldan itibaren eğitimimde katkı sahibi tüm öğretmenlerime, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma;

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Berker ŞEKER

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetes Mellitus Tanım	2
2.2. Patogenez.....	2
2.2.1. Tip 2 DM patogenezi.....	3
2.3. Tanı kriterleri.....	4
2.4. Diyabetin sınıflandırılması	5
2.5. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	6
2.6. Diyabetik anjiopati: Tanım ve Klinik Özellikleri.....	7
2.6.1. Diyabetik Anjiopatide Hipergliseminin Rolü.....	8
2.7. Trombositler ve MPV.....	10
2.7.1. Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi).....	11
2.7.2. Mean Platelet Volüm Ölçümü.....	13
2.7.3. MPV'nin Klinik Önemi.....	14
2.8. Diyabette platelet fonksiyonları:	15
3. MATERYAL-METOD	16

3.1. Çalışmanın Tasarımı:	16
3.2. Hasta Grubu.....	18
3.2.1. Gruplar:	18
3.2.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:	18
3.2.3. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:.....	18
3.3. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	30
7. ÖZET.....	32
ABSTRACT.....	33
8. KAYNAKLAR.....	35
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	40
EK-2: VERİ TOPLAMA FORMU.....	41

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Akademisi
ADP	: Adenozindifosfat
AEAH	: Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
AMI	: Akut Myokard Infarktüsü
BM	: Birleşmiş Milletler
CMV	: Sitomegalovirus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DCCT	: The Diabetes Control and Complications Trial
EDIC	: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLUT	: Glikoz Transporter
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
ITP	: İmmun Trombositopenik Purpura
İKÇÜ	: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
MODY	: Maturity Onset Diabetes of Young
MPV	: Mean Platelet Volume
OTH	: Ortalama Trombosit hacmi
PAF	: Paroksisimal Atriyal Fibrilasyon
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
P.Y.	: Periferik Yayma
SVO	: Serebro Vasküler Olay
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TPO	: Trombopetin
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
UKPDS	: United Kingdom Prospektive Diabetes Study
WHO	: World Health Organisation

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 1: Hiperglisemi kaynaklı doku hasarı	9
Şekil 2: Hemostatik dengede yer alan prekürsörler	16
Şekil 3: Gruplara göre mpv düzeyleri	28

TABLolar DİZİNİ

Tablo No:	Sayfa No
Tablo.2.1: DM ve glukoz metabolizmasının diğEr bozukluklarında tanı kriterleri ..5	
Tablo 2.2: MPV ye etki eden durumlar	13
Tablo 4.1: Katılımcıların sosyodemografik verileri	20
Tablo 4.2: Cinsiyete göre kronik hastalıkların dağılımları	21
Tablo 4.3: Katılımcıların gruplara göre dağılımı	21
Tablo 4.4: Grupların cinsiyete göre dağılımı	22
Tablo 4.5: Diyabet olgularının kullandığı ilaçların yüzdeleri	22
Tablo 4.6: Gruplar arasında laboratuvar değErlerinin varyans analizleri	24
Tablo 4.7: Alt grup analizleri (Post hoc)	25
Tablo 4.8: Alt grup analizleri (Mann whitney u)	25
Tablo 4.9: MPV ile diğEr değışkenlerin korelasyon tablosu (pearson).....	26
Tablo 4.10: MPV ile diğEr değışkenlerin korelasyon tablosu (spearman).....	27

1. GİRİŞ

Diyabet ya pankreas yeterli insülin üretmediğinde ya da vücut ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamadığında ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya çapında şeker hastalığı olan kişi sayısı 1980'de 108 milyon iken 2014'te 422 milyona yükselmiştir(1). Diyabetes mellitusun 18 yaş üzerindeki global prevalansı 1980'de %4.7 den 2014 yılı verilerine göre %8.5'e yükselmiştir. Özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde bu oran daha hızlı bir şekilde artmaktadır(2, 3).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de yapılan çalışmalarda diyabet sıklığındaki artış hastalığın komplikasyonları, tedavi maliyetleri, iş gücü kaybı ve yaşam kalitesinde azalma açısından değerlendirildiğinde bir halk sağlığı problemi olarak görünmektedir. Ülkemizde 1998-1999 yıllarında düzenlenen TURDEP 1 (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması-The Turkish Diabetes Epidemiology Study) verilerine göre bozulmuş glikoz tolerans prevalansı %6.7 ve diabetes mellitus prevalansı %7.2 iken 2010 yılında düzenlenen TURDEP 2 çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür (4). Bu oranların giderek artış göstermesinin nedenleri içinde nüfus artışı, yaşam sürelerinin uzaması, kentleşme ile birlikte gelen hareketsiz yaşam ve beslenme alışkanlıklarındaki değişim ile obezitenin artması yer almaktadır (5).

Diyabet prevalansındaki belirgin artış, sık rastlanan uzun vadeli komplikasyonlar ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili önemli bir sağlık tehdididir. T2DM ile ilişkili koroner riskler daha önce myokard enfarktüsü (MI) öyküsü olup diyabetik olmayan hastalarinkiyle benzer düzeylerde (6). Diyabet ile ilişkili ciddi morbidite oranları mevcut ve hastalığın gerçek global maliyetinin hesaplanması en iyi ihtimalle yaklaşık bir tahmin olabilir. 1999 yılı UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasındaki rakamlara dayanarak sadece İngiltere'de 100 milyon sterlin'e yakın yıllık maliyeti olduğu tahmin edilmiştir (7).

Diyabet; görme kaybının, son dönem böbrek yetmezliğinin ve travma dışı alt ekstremitte amputasyonlarının başlıca nedenlerindedir. Diabeti olan bireylerin makrovasküler komplikasyon koroner arter hastalığı (KAH), serebro vasküler

hastalık (SVO), periferik arter hastalığı (PAH) yaşama oranları diyabeti olmayanlara göre en az iki kat daha fazladır. Sonuç olarak komplikasyonların bireysel ve toplumsal maliyeti çok fazladır (8).

Diyabetik hastaların mortalite ve morbidite artışındaki en önemli etmenin vasküler patolojilere dayanan komplikasyonlar nedeni olduğu gösterilmiştir (9). Diyabetin vasküler komplikasyonlarının patofizyolojisinde trombosit fonksiyonları ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma yapılmıştır. Dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyonun önlenmesinde olduğu gibi, trombosit aktivasyonundaki iyileşmelerin de diyabetli hastaların bakımında ateroskleroz komplikasyonlarını en aza indirmesinde rolü vardır (10).

Çalışmamızda 01.01.2017-30.06.2017 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi (İ.K.Ç.Ü. A.E.A.H.) Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran diyabet tanısı olan ve olmayan hastalar, MPV düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte diyabet tanılı hastalar iyi ve kötü glisemik kontrollü hastalar olarak ikiye bölünerek glisemik kontrol ile MPV düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanım

İnsülin salgısında, insülin etkisinde veya her ikisinin de eksikliğinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet, glisemik kontrolün ötesinde çok faktörlü risk azaltma stratejileri ile sürekli tıbbi bakım gerektiren karmaşık bir süreçtir. Diyabetin yol açtığı kronik hiperglisemi, uzun vadede, özellikle retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonlarla ve koroner- periferik damarların hasarı, işlev bozukluğu ve yetmezliğiyle ilişkilidir (11).

2.2. Patogenez

Diabet gelişiminde birkaç patojenik süreç rol oynar. Bunlar, pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımından insülin eksikliğine ve insülin etkisine direnç

gösteren anormalliklere kadar uzanır. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, hedef dokularda insülin etkisindeki eksikliklerdir. Hiperglisemiye işaret eden belirtiler arasında çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, bazen polifaji ve bulanık görme sayılabilir (11).

Tip 1 DM'de genellikle hiperglisemiye bağlı semptomlar erken yaşta ve hiperglisemik aciller (ketoasidoz, hiperosmolar non-ketotik koma) ile gelebildiğinden erken dönemde tanınmaktadır. T2DM hastaları hipergliseminin ılımlı seyri neticesinde uzun yıllar semptomsuz seyredebilir. Hastalık tanı almadan ilerleyerek tanı anında vasküler komplikasyonlarla prezente olabilir (12).

2.2.1. Tip 2 DM patogenezi

T2DM β -hücre fonksiyonunu ve doku insülin duyarlılığını olumsuz yönde etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan heterojen, kronik ilerleyici bir hastalıktır.

İnsülin salınımının fizyolojik düzenlenmesi, β hücresi, plazma glikozu ve diğer besin seviyeleri, insülin duyarlılığı, inkretin hormonları, nöropeptitler ve nöronal kontrol arasında hassas feedback mekanizmalarını kapsayan sofistike entegre işlemlerle kontrol edilir (13). β -hücre anormallikleri T2DM'nin ilerleme derecesinin esas belirleyicisidir. β hücrelerinin dokudaki mevcut insülin direncini kompanse etme kabiliyetinin kötüleşmesi hastalığın ilerleme oranını belirler (14). Aşırı T2DM başlangıcından önce β -hücre fonksiyonlarının iyice değişmesini açıklayan en olası kanıt pek çok çalışmada sunulan predispozan genetik yatkınlıktır (15).

Yatkın normoglisemik bireylerde, insülin salgılanmasındaki birinci fazın kaybı ve glikoz duyarlılığının kaybı, yani β hücrelerinin glikoz konsantrasyonlarındaki değişiklikleri algılayıp düzgün bir şekilde tepki verme kabiliyetindeki bozulmalar, β -hücre fonksiyonunun en erken anormalliklerini temsil eder. 10 yıllık prospektif 'Belfast diyet çalışması' analizlerine göre, sonunda diyabet hastalığı geliştiren bireylerin başlangıçta β -hücre işlevinde % 40-60 oranında bir azalmaya zaten sahip oldukları görülüyor (16).

Zamanla hastalığın patogeneğinde iki faz tanımlandı; aşikar diyabetten önce gelen, yavaş ve ilerleici β -hücre hasarı ile karakterize A fazı(yılda yaklaşık %2hasar) ve diyabet gelişimi ile birlikte daha hızlı düşüş (yılda ~% 18) ile karakterize, diyabet gelişimi ile daha sık ortaya çıkan B fazı. Bu görüş son yıllarda giderek artan bir destek alan ve güçlü kanıtlar elde eden üç şartı yansıtmakta olduğundan ilgi çekicidir;

- 1) genetik yatkınlık,
- 2) erken β -hücre disfonksiyonu,
- 3) β -hücre fonksiyon kaybının hızını artıran faktörler (17).

2.3. Tanı kriterleri

Son 15 yılda ADA ve WHO tarafından yapılan revizyonlarla tanı kriterlerinde yapılan değişiklikler ve güncellemeler ülkemizde TEMD tarafından hazırlanan güncel kılavuzlarla yayınlanmaktadır.

1. Hipergliseminin klasik semptomları olan veya hiperglisemik komada olan hastada ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/L) randomize plazma glukoz düzeyi ölçümü ya da
2. Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl (en az 8 saatlik tam açlık sonrası)
3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. Saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl olması (testin WHO'nun tarif ettiği şekilde 75gr glukozun suda çözünerek kullanılmasıyla)
4. A1C $\geq 6.5\%$. testin standardize edilmiş HLPC yöntemi ile yapılması şartıyla.

(Klasik hiperglisemi semptomlarının yokluğunda 2. 3. 4. kriterlerin tekrar edilerek konfirme edilmesi gerekmektedir.) (11)

Tablo-2.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (TEMĐ 2016 Diyabetes Mellitus Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu)

	Aşık DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75gr glukoz)	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
Rastgele PG	≥200mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6,5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

2.4. Diyabetin sınıflandırılması

I. Tip 1

(β-hücre yıkımı, mutlak insülin eksikliği)

A. İmmün aracılı (%90)

B. İdyopatik (%10)

II. Tip 2

(İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyonunda azalma ile karakterize)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

(Gebelik ile birlikte ortaya çıkan ve çoğunlukla doğum ile beraber düzelen diyabet)

IV. Diğer spesifik alt tipler

A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

-MODY alt tipleri

-Mitokondrial DNA

-11.Kromozom, Neonatal DM

-Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

C. Pankreasın egzokrin doku hastalıkları(hemokromatoz,kistik fibroz, neoplazi,pankreatit,travma)

D. Endokrinopatiler (akromegali,cushing sendromu, feokromositoma , hipertiroidi,diğerleri)

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

F. İmmun aracılı nadir diyabet formları (anti-insulin reseptor antikorları, 'stiff-man' sendromu)

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (down, turner klinefelter,frederich ataksisi ,diğerleri)

H. İnfeksiyonlar (konjenital rubella , CMV , koksaki B , diğerleri) (18)

2.5. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetin uzun vadeli (kronik) komplikasyonları esas olarak iki tiptir:

1) Mikrovasküler komplikasyonlar

a) Retinopati (olası görme kaybı ile birlikte)

-proliferatif

-non proliferatif

b) Nefropati (böbrek yetmezliğine yol açan)

-proteinüri

-hipertansiyon

c) Nöropati

-periferik (ayak ülseri, amputasyon, charcot eklemi riski taşıyan)

-otonom (ortostatik hipotansiyon, mesane atonisi, diyare, impotans)

2) Makrovasküler komplikasyonlar

- a) Koroner arter hastalığı
- b) Serebrovasküler hastalıklar
- c) Periferik damar hastalığı

Diyabetin kısa vadeli (akut/metabolik) komplikasyonları

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi (12)

2.6. Diyabetik anjiopati: Tanım ve Klinik Özellikleri

Diyabetik anjiopatinin hastalığa spesifik olduğu konseptinin kabul edilmesi Danimarka'dan Aarhus Knud Lundbaek'in 1953-1954 yılları arasında bulgularını yayınladığı kitabına ve Lancet (1954)'teki bölümüne borçludur (19, 20).

Lundbaekin ana argümanları; uzun süredir devam eden diyabetik vasküler hastalığın temelde aterosklerozdan farklılık gösterdiğini, çünkü her iki cinsiyette eşit derecede etki gösteren mikroanevrizmalar, oküler flebopati ve Kimmelstein Wilson nodüllerinin diyabetik hastalara özgü ve genellikle birlikte ortaya çıktıkları idi.

Diyabetik anjiopati; dolaşım sistemdeki değişimlerin bir sonucu olarak yapısal ve fonksiyonel organ hasarı ile karakterizedir. Diyabetik anjiyopati, retina, böbrek ve sinirler içindeki kılcal damarları ve arteriollerini etkileyen mikroanjiopati, beyin, kalp ve alt ekstremitedeki arterleri etkileyen makroanjiyopati olarak ikiye ayrılır. Diyabetik anjiyopatinin sonuçları, diyabetli kişilerin prognozu, yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olan geç diyabetik komplikasyonlardır. Geç komplikasyonlar hem T1DM hem de T2DM de görülebileceği için diyabeti olan bireylerin tamamı uygun bir tarama programına dahil olmalıdırlar. T1DM'de mikrovasküler komplikasyonlar baskın görünümdeyken, T2DM'de makroanjiyopati klinik görünüme daha baskındır. Diyabetik anjiopatinin önlenmesindeki tedavi önceliklerinde; mikrovasküler komplikasyonlar, kan glikozunun sıkı metabolik kontrolü ile engellenir buna karşın makrovasküler komplikasyonlar dislipidemi,

hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesine çok iyi yanıt verir (21).

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların klasik bir morfolojik özelliği retina böbrek ve sinirlerde kapiller ve arteriyollerdeki bazal membran kalınlaşmasının gerçekleşmesidir. Diyabetin süresi ile kalınlaşmanın büyüklüğü doğru orantılı olarak artmaktadır. BM kalınlaşması neredeyse diyabeti olan tüm bireylerde görülürken klinik semptomatik organ hasarı daha az sıklıktadır. Ancak kronik diyabetin etkilerinin büyük kısmı mikrosirkülasyon üzerinden gerçekleşir (22).

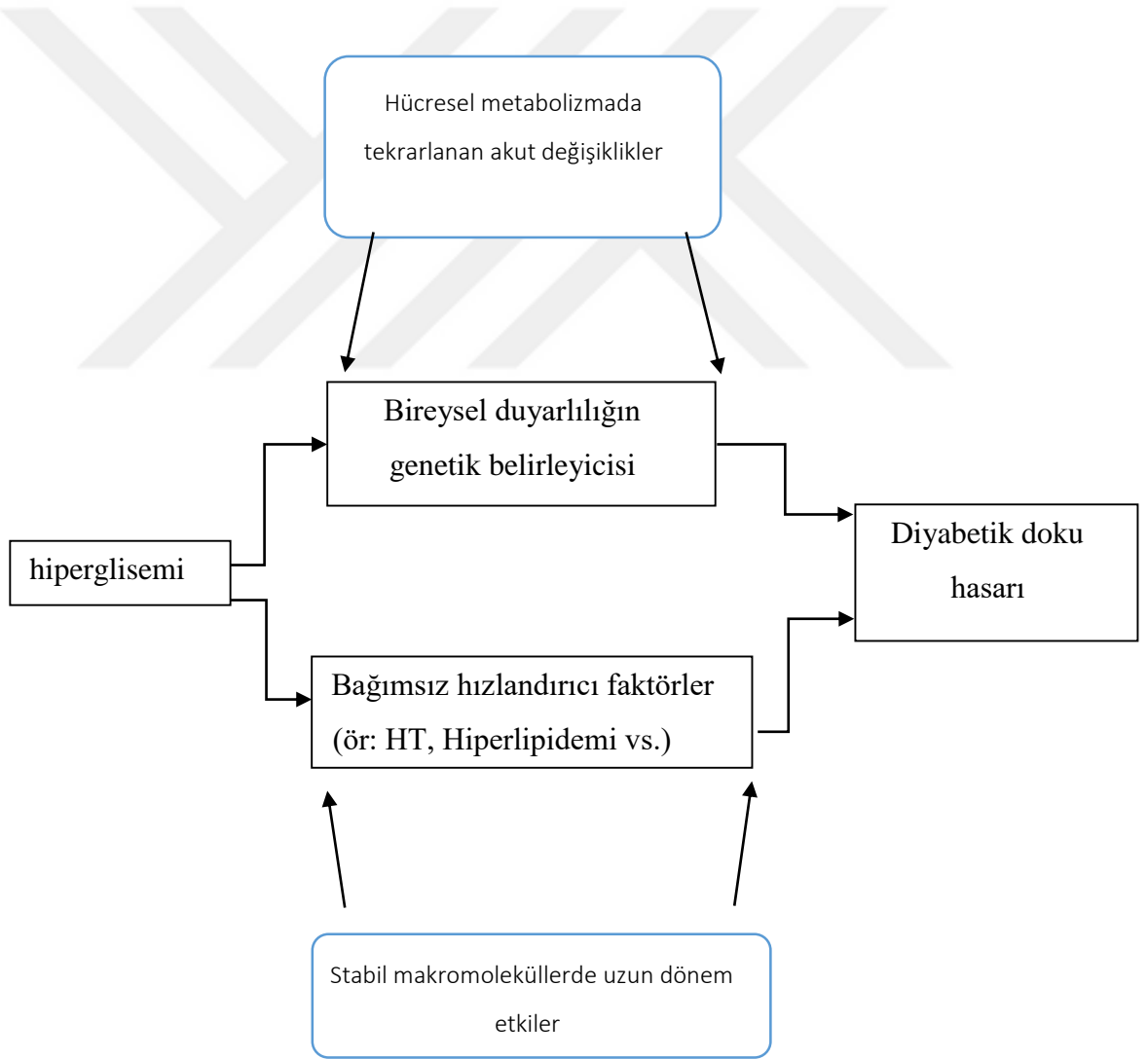
Uzun süredir devam etmekte olan hastalığa bağlı olarak, damar lümeninin ilerleyici daralması ve nihai olarak tıkanması, etkilenmiş dokuların bozulmuş perfüzyon, iske mi ve işlev bozukluğuna neden olur. Mikrovasküler oklüzyona çeşitli işlemler katkıda bulunur. Bu sürecin ilk adımlarından biri; artan vasküler permeabilite ile plasma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna izin vererek damar duvarlarında PAS(+) depozitlerin birikimidir. Buna ek olarak, retinal perisitler ve glomerular mesangial hücreler gibi perivasküler hücreler tarafından ekstrasellüler matriks üretimi, yapısal proteinlerin ve glikozaminoglikanların sentezi ve turnoverı nedeniyle artar. Sonuç olarak, bazal membran, retina kapillerleri ve vazo nervorum dahil birçok dokuda, böbrek glomerülünde mesangiyal matriks ile birlikte kalınlaşır. Nihayetinde artmış koagulabilite ve endotelial yüzeye platelet ve lökositlerin artan adezyonu mikrotrombüs oluşumuna ve lümen oklüzyonuna yol açar (23).

2.6.1. Diyabetik Anjiopatide Hipergliseminin Rolü

Diyabeti olan bireylerin her hücresi yüksek düzeyde glukoz konsantrasyonlarına maruz kalmasına rağmen hiperglisemi bazı hücre tiplerini seçici şekilde etkilerken bazılarında etki etmemektedir. Hipergliseminin hedefi olan spesifik hücre tipleri; dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda glukoz olduğunda hücre içine glukoz alımını azaltacak mekanizmaların başarısızlığını yansıtmaktadır. Doğrudan hiperglisemik hasara duyarlı olmayan damar düz kas hücresi gibi hücrelerde ekstrasellüler glukoz konsantrasyonları ile glukoz transportu arasında ters bir ilişki mevcuttur. Buna karşın hiperglisemik hasarın ana hedeflerinden biri olan vasküler

endotelial hücrelerde; dolaşımdaki glukoz artışında hücre içine glukoz transportunda anlamlı bir değişkenlik göstermemesinin sonucunda hücre içi hiperglisemi oluşmaktadır. Bu farklılıkların bir kısmı, dokuya özgü GLUT proteinlerinin ekspresyon ve fonksiyonlarındaki farklılıktan ötürü ortaya çıkmaktadır (24, 25)

Şekil-1: hiperglisemi kaynaklı doku hasarı



2.6.2 Glisemik hafıza (Legacy effect)

1993 yılında yapılan DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasından ve sonrasında sürdürülen EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) çalışmasından elde edilen bilgiler doğrultusunda; sıkı glisemik kontrol ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının dramatik şekilde azaldığının gösterilmesine karşın daha önceki yıllarda yüksek kan şekeri düzeyleri olan diyabetiklerin takip eden yıllarda sıkı glisemik kontrole ve daha düşük düzeyde şeker maruziyetine rağmen HgA1c düzeylerinde artış olduğu ve diyabetik hasara hassasiyetlerinin fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durum glisemik hafıza vey miras etkisi(legacy effect) olarak tanımlanmıştır. Hipergliseminin neden olduğu mitokondrial süperoksit üretiminin kalıcı sonuçları glisemik kontrolün sağlanmasından sonraki doku hasarının devam etmesini (glisemik hafıza) açıklayabilir (26-28).

2.7. Trombositler ve MPV

Trombositler minik, disk şekilli, çekirdeksiz, 1-5µm çapında periferik kanda mikrolitrede ortalama 150.000-450.000 adet bulunan yassı pulcuklardır. Dolaşımdaki ortalama ömrü 7-10 gün civarındadır. Megakaryositlerin sitoplazmalarından salınır ve hastanın genel sağlık durumu ve beslenme durumundan oldukça etkilenirler. Çekirdekleri olmadığından yeni protein sentezleme kapasiteleri kısıtlı olmasına rağmen fizyolojik olarak oldukça aktiflerdir. PY'da Wright ile boyamada nükleusu olmayan mavi gri sitoplazmalı ve kırmızı granüllü görünümündedir. Trombosit üretiminin majör düzenleyicisi karaciğerde sentezlenen trombopoetin (TPO) hormonudur. TPO sentezi inflamasyon ile (özellikle IL-6 etkisi ile) artar. TPO plateletler ve megakaryositler üzerindeki reseptörüne bağlanır ve bu yolla dolaşımdan uzaklaştırılır. Böylece trombosit ve megakaryosit kütleindeki azalma daha sonra trombosit üretimini uyaran TPO'da artışa neden olur. Trombositlerin yaklaşık üçte biri dalakta bulunur ve yıkım burada gerçekleştirilir(29).

Normal vasküler endotel platelet fonksiyonlarını inhibe ederek trombozun önlenmesine katkıda bulunur. Damar duvarı ve plateletler arasında dinamik bir süreç

olan hemostazda trombositler damar duvarı hasarı sonucu subendotelden ortaya çıkan vonWillebrand faktör ve diğer adheziv glikoproteinler ile etkileşerek aktive olurlar. Trombosit adezyonu ile agregasyona yol açan hücre içi sinyal iletimi başlar ve sekretuar granüllerin ekzositoz ile ortama salınması ve platelet yüzeyinde glikoprotein IIb/IIIa, p-selektin gibi prokoagülan protein sentezlenmesi ile devam eder. GpIIb-IIIa fibrinojene bağlanarak trombositler arasında köprü kurarak trombositlerin birbirine yapışmasını (agregasyonu) sağlar (30, 31). Sekretuar granüllerden platelet aktive edici faktör (PAF), ADP, kalsiyum, serotonin gibi agregasyonu uyaran maddeler salınırken aynı zamanda membran fosfolipitlerinden araşidonik asit salınımı artar. Araşidonik asitten TxA2 oluşması ile trombosit agregasyonu geri dönüşümsüz hale gelmektedir (32, 33).

2.7.1. Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)

Mean platelet volüme (MPV) dolaşımdaki plateletlerin ortalama hacimlerini ölçen hemogram örneğine alınan kandan tam kan sayımı cihazında bakılan bir parametredir. Trombositlerin ortalama hacmi, laboratuarda kullanılan tekniğe ve örneklerin toplandığı tüplerdeki antikoagülana göre değişiklik gösterebilir. EDTA'lı tüplere toplanan kanda normal platelet ortalama volumü 7 - 12 fL aralığında kabul edilmektedir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyonları ve aktivasyonunu gösteren belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (34).

MPV atherotromboz için yeni ve bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmalar artmış MPV'nin makrovasküler komplikasyonlar için (35), MI, iskemik SVO, geçici iskemik atakta ve venöz tromboembolizmde risk faktörü olduğunu göstermiştir (36-40) . Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha yoğun granüler içerir, böylece küçük hacimli trombositlere göre daha yüksek trombotik potansiyele sahip olurlar. Bu durum yükselen MPV ile artan trombotik potansiyel arasındaki bağın temelini oluşturuyor olabilir (41). Mikrovasküler komplikasyon yaşayan T2DM hastalarında MPV anlamlı düzeyde yüksek gösterilmiştir (42, 43)

Çoğu laboratuarda hücre sayımı örneklerinde antikoagülan olarak EDTA kullanılmaktadır fakat önceki çalışmalarda antikoagülan olarak EDTA kullanımında trombositlerin şişmesi nedeniyle MPV düzeylerinde artış olduğu raporlanmıştır (44,

45). Diğer yandan başka bir çalışmada trombosit hacmindeki artışın kan örneği alındıktan sonraki iki saat içerisinde analizi yapıldığında yaklaşık $<0,5\text{fL}$ civarında olduğu gösterilmiştir (41). Bazı çalışmalar da MPV'deki değişimin antikoagülan olarak asit sitrat kullanıldığında EDTA'dan daha az artış olabileceğini ortaya çıkarmıştır (46).

Trombositopeni durumunda megakaryositler trombopoetin ile uyarılarak MPV'si daha yüksek olan genç trombositlerin yapımını hızlandırır (47). Hipersplenizmde dalakta büyük trombositler yıkıldığı için MPV azalır (48).

ITP ve DIC durumunda periferde trombositler yıkılır. Megakaryosit fonksiyonlarının normal olduğu için kemik iliğinde trombopoetin hormonu uyarımıyla trombosit yapımı ve dolayısıyla MPV artar. Fakat trombosit üretimi bozulan edinilmiş trombositopeni sebeplerinden kemik iliği aplazisi, akut lösemiler, kemoterapi ve radyoterapi durumlarında MPV azalma eğilimindedir (49-51). KBY ve HÜS'de MPV azalır, KLL'de platelet volüm hastalık ile değişmez, B12 veya folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde yaymada dev trombositler ve artmış şekil farklılıkları ile birlikte çoğunlukla trombositopeni mevcuttur (52).

Hipersplenizmde dalakta büyük trombositlerin yıkımı nedeniyle kemik iliğinde üretim artmasına rağmen MPV azalır, hiposplenizmde ise tersi şekilde MPV artar (53).

Tablo-2.2: MPV ye etki eden durumlar

Ortalama Trombosit Hacmini Artıran durumlar	Ortalama Trombosit Hacmini Azalan durumlar
Akut MI / post MI	Hipersplenizm
İskemik SVO	Kemik iliği Hipoplazisi/aplazisi
Splenektomi/Hipospelenizm	Kemoterapi/ radyoterapi
Sigara içiciliği	Wiskott-Aldrich
DM	Akut Lösemiler
Bernard-Soulier	KBY
ITP	
Preeklampsi	
Sepsis	
Hipospelenizm	

2.7.2. Mean Platelet Volum Ölçümü

MPV değeri, impedans teknolojisi sistemlerinde dönüştürülmüş lognormal trombosit hacim verilerinin geometrik ortalaması ile belirlenir veya bazı optik sistemlerde MPV'nin ölçülen trombosit hacminin mod değeri olduğu söylenebilir. Dolayısıyla MPV ölçüm yapılan metoda göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca, bir hastanın gerçek trombosit dağılımı, ölçüm yapan cihazın üreticileri tarafından oluşturulan algoritmalar içerisinde belirtilen MPV aralığının logo-normal dağılımına uymuyor olabilir. Bu nedenle, hasta popülasyonu için belirli bir hematolojik araç kullanan laboratuvarın referans aralığına başvurulmalıdır (48). Çalışmamızda değerlendirilen hemogram örnekleri, ETDA'lı tüplere alınarak hastanemizde

kullanılan Mindray marka BC-6800 model hemocounter cihazı ile Diagon marka kit kullanılarak sheath fulence impedans metodu ile değerlendirilmiştir.

Pek çok klinisyen, yeni nesil hematoloji analizörlerinin raporları ve literatürde MPV ölçümlerinin tanısal yararları olabileceğine dair işaretlere rağmen (ör. artan kardiyovasküler risk, venöz tromboembolizm veya diyabette marker olarak kullanımı) ölçümle ilgili zorluklar nedeniyle MPV'yi kullanmayı tercih etmiyor (54).

2.7.3. MPV'nin Klinik Önemi

MPV'nin klinik önemine yönelik yapılan araştırmalar ve bulgular çoğunlukla tromboz ile gelişen vasküler patolojilere yönelik olmuştur.

Aterosklerotik hastalıkların gelişiminde plateletlerin önemli bir rolü vardır. Platelet fonksiyonlarının giderek daha detaylı araştırılması aterosklerotik hastalıkların tanı ve tedavi açısından seyrine yön verecektir. AMI ve post MI mortalitenin ve perkütan koroner girişim sonrası koroner damarda tekrar tıkanma ile MPV ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların meta-analizlerine göre; MI geçiren hastalarda MPV'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda MI sonrası mortalite, MPV artmış bulunanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yine perkütan koroner girişim sonrası tekrar tıkanma MPV yüksek olanlarda normal olanlara göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (45, 54). MPV ile ilişkisi araştırılan bir diğer vasküler hastalık olan SVO özellikle geriatric popülasyonda mortalite ve morbidite sebebidir. Hemorajik de olabileceği gibi büyük çoğunluğu trombotik bir hadiseye sekonder iskemik SVO'dur. Yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında iskemik SVO nedenli başvurusu olan hastaların MPV ve trombopoietin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeylerde yükseklik gösterdiği bildirilmiştir. Artan trombopoietinin platelet sayısını ve volümünü arttırıp tromboza eğilim oluşturarak iskemik inme riskini arttırabileceği vurgulanmıştır (55). Ayrıca infarkt bölgesinde platelet tüketimini artışı nedeniyle inme sonrası dönemde sayıda azalma gerçekleşirken volümde artış olduğu görülmüştür (56). MPV inme riskiyle pozitif ilişkili olup her bir femtolitre MPV'deki artış ile inme rölatif riski %11 artış göstermektedir (38). T2DM hastalarında yapılan bir araştırmada MPV

düzeyleri yüksek olan grupta KAH ve SVO riskinin MPV normal olanlara kıyasla daha yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur (40).

Sigara içmenin MPV düzeylerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 116 sigara içen birey ile 90 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında MPV düzeylerinin sigara içenlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuş ve ayrıca sigaranın bırakılmasından sonra ortalama platelet hacminde anlamlı düzeyde düşüş olduğu bildirilmiştir (57). Buna karşın yine ülkemizde yapılan MPV düzeylerine sigaranın etkisinin araştırıldığı çalışmada 56 sigara içen birey ile 46 sigara içmeyen sağlıklı birey karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olmadığı (smoker: 8.57 ± 0.8 fl; nonsmoker: 8.67 ± 0.8 fl; $p=0.66$) bildirilmiştir (58). Hipertansiyonun MPV'ye etkisinin araştırıldığı farklı çalışmalarda da hipertansif hastalarda MPV'nin normotansiflere göre artmış olduğunu bildiren çalışmalar (59) olduğu gibi esansiyel hipertansiflerde MPV nin anlamlı farklılık göstermediğini fakat HT ile birliktelik gösteren renal arter stenozu ya da periferik vasküler hastalıklarda artış gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (60). Paroksimal atrial fibrilasyon (PAF) hastalarında asetilsalisilikasit kullanımının MPV'ye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (61).

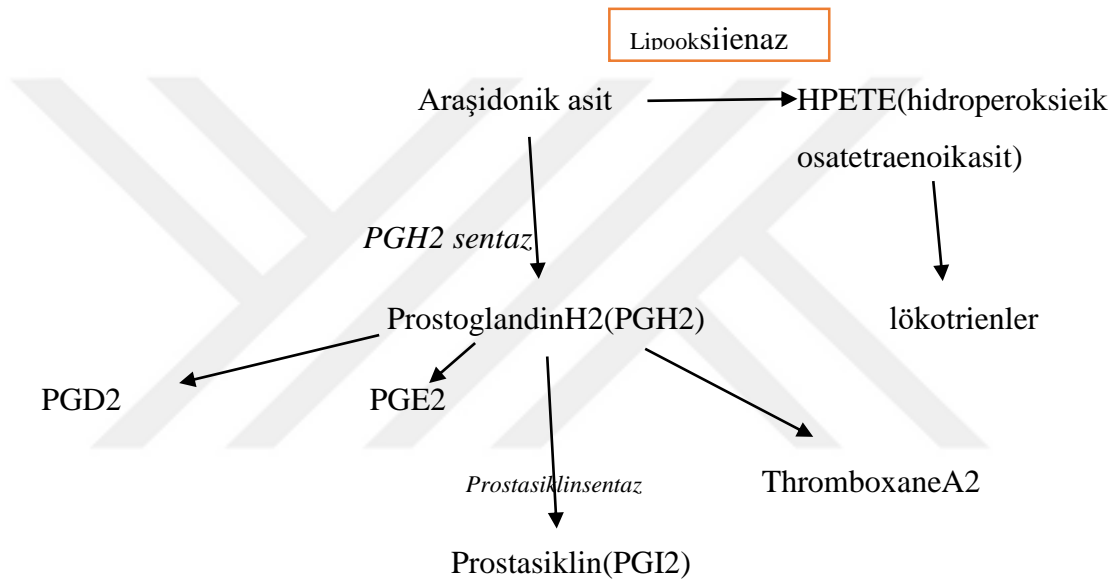
2.8. Diyabette platelet fonksiyonları:

Hemostazda kilit rol oynayan plateletlerin fonksiyonlarının diyabetik hastalardaki durumunu inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda büyük oranda plateletlerin adezyonu, agregasyonu ve sekresyonlarının diyabetik hastalarda artmış olduğu izlenmiştir(62-64). Diyabetes mellitus hastalarında tromboksan sentezinin ve kemotaktik bir sitokin olarak agregasyonda görev alan platelet faktör 4 'ün kandaki düzeyi artmıştır (65, 66). T2DM'de glisemik kontrol ile platelet aktivitesinin incelendiği bir çalışmaya göre MPV'nin kötü glisemik kontrollü hastalarda iyi glisemik kontrollü olanlara ve diyabeti olmayanlara göre daha yüksek düzeylerde bulunduğu fakat diyabetik hastalardaki vasküler komplikasyonlarla MPVnin yakın bir pozitif korelasyonu olmadığı bildirilmiştir (67).

Endotelde anti atherojenik etki gösteren prostosiklin (PGI₂)'nin prostoglandin H₂'den sentezlenmesini sağlayan prostosiklin sentaz enzimi

hiperglisemi ile inhibe olmaktadır (68). Diyabette prostasiklin sentaz inhibisyonu; PGI₂ prekürsörlerinin birikimine ve tromboxane sentez yolağının aktivasyon artışı ile vasokonstriksiyon, trombosit agregasyonu lökosit adhezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu ve apoptozise neden olur (69).

Şekil 2: Hemostatik dengede yer alan prekürsörler



3. MATERİYAL-METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı:

Çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı. Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk E.A.H. Endokrinoloji ve Aile hekimliği polikliniklerine son 6 ay içerisinde başvurmuş T2DM tanısı olan ve olmayan hastalar alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulundan 22 Haziran 2017 tarihinde 102 karar numarası ile etik kurul onayı alındı (EK 1).

Ulutaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada MPV ortalama değerleri diyabeti olan grupta 8.3, diyabeti olmayan grupta 7.1 (standart sapma 2) olarak tespit edilmiştir. Örneklem büyüklüğü %95 güven aralığı, %80 güç, %5 hata payı ile minimum sayı her bir grup için en az 61, toplamda 122 kişi olarak hesaplanmıştır. Otomasyon sisteminden 6 aylık süre içerisinde başvuran hastalardan çalışmaya dahil edilmeme kriterlerinin çokluğu sebebiyle 200 dm 200 kontrol hastası random olarak SPSS programına seçtirildi ve seçilen hastalardan kriterleri sağlamayan hastalar elenerek kalan hastalar ve kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. 20 dm 31 kontrol grubundan hasta dışlanma kriterlerinde yer alan anemi, trombositopeni, tip2 dm tanı kriterlerini karşılamaması, anti-agregan ilaç kullanımı ve yeterli veri bulunmaması gibi nedenlerle elendi. Toplamda 180 diyabetik 169 kontrol hastası olmak üzere toplamda 349 hastanın verileri kullanıldı.

01.01.2017-30.06.2017 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları poliklinikleri ile Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran diyabet tanısı olan ve diyabet tanısı olmayan hastaların otomasyon sistemi üzerinde kayıtlı dosyalarından verilere ulaşıldı. Çalışma için veriler 2 haftalık sürede toplandı. Otomasyon sisteminde hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, diyabet süresi, varsa kullandığı ilaçlar, varsa komplikasyon varlığı (diyabetiklerde), eşlik eden ek hastalıklar, sigara kullanımı, alkol kullanımı, boy kilo ölçümleri ve laboratuvar parametreleri (akş, tkş, HgA1c, lipid profili, üre, kreatinin, hgb, hct, wbc, neu, lym, plt, mpv) incelendi.

Hastaların ilaç kullanım durumları ek hastalık varlıkları anamnez formlarından, hasta geçmişinden ve medulla doktor sistemi üzerinden taranarak kontrol edildi, dahil olma ve olmama kriterlerine göre değerlendirildi.

3.2. Hasta Grubu

3.2.1. Gruplar:

Retrospektif tipte yapılan çalışmada katılımcılar diyabeti olan ve olmayan olmak üzere 2 grup olarak ele alındı. Otomasyon sisteminde diyabet tanısı olan ve Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre açlık kan şekeri (AKŞ) 126mg/dL ve üzeri olanlar diyabet grubu; otomasyon sistminde diyabet tanısı bulunmayıp ADA kriterlerine göre AKŞ 70-100 mg/dl arasında ve tokluk kan şekeri 140 ve altı olan hastalar kontrol grubu olarak alındı. Diyabeti olan hastalar, HbA1c değerlerine göre kontrollü ve kontrol olmamış diyabet olarak ayrıldı. HbA1c değerleri Amerikan Diyabet Cemiyeti kriterlerine göre 7'nin üzeri kontrolsüz diyabet, 7 ve altı kontrollü diyabet olarak alındı. MPV değerleri açısından gruplar diyabetik-non diyabetikler ve iyi glisemik kontrollü DM-kötü glisemik kontrollü DM(kontrolsüz DM) olarak karşılaştırıldı.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- Anemi veya herhangi bir kemik iliği rahatsızlığı, iskemik kalp hastalığı, dislipidemi, kronik sistemik inflamatuvar bozukluklar, böbrek yetmezliği, kanser hastalığı olmayan hastalar,
- Gebe olmayan,
- Aspirin ya da klopidogrel kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi

3.2.3. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- Hb<11 g/dl olan kadın hastalar ile <12 g/dl olan erkek hastalar
- Trombosit sayısı <150.000/ μ L olanlar
- Bilinen kemik iliği hastalığı olanlar
- İskemik kalp rahatsızlığı olanlar
- Kronik sistemik inflamatuvar bozukluğu olanlar

- Malignite hastaları
- Böbrek yetmezliği olan hastalar
- Tip 1 DM tanısı olanlar

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20 demo paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada toplanacak tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük–en büyük değer; kategorik değişkenler için sayı, oran, yüzde kullanılarak sunuldu. Verilerin normal dağılımı uyumu görsel (histogram ve olasılık) ve analitik yöntem (Kolmogorov Smirnov) ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, değişken özelliğine uygun olarak, Ki-kare, dağılımı normal olan gruplarda One-Way Anova ile post hoc alt grup analizleri ile dağılımı normal olmayan gruplarda ise Kruskal-Wallis ile Mann Whitney U analitik testleri kullanıldı. Varyansların homojenliği Leneve testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ilişki korelasyon ve lineer regresyon ile değerlendirildi. P değerinin 0,05 ‘in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 349 kişi dahil edildi. Yaş ortalaması 53.4±14.5 idi. Katılımcıların %43.3’ü (n=151) erkektir. Katılımcıların %58.2’ sinin (n=203) herhangi bir kronik hastalığı vardı. Kronik hastalıkların %26.9’ u (n=94) HT; %9.2’ si (n=32) KAH; %12’ si (n=42) dislipidemi; %12’ si (n=42) otoimmün olmayan tiroid hastalığı idi. Gruplar arasında değerlendirildiğinde kronik hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Katılımcıların sosyodemografik verileri

	Kontrolsüz DM (n=36)	Kontrollü DM (n=41)	Non- diyabetikler (n=42)	İstatistiksel analiz	
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>		
Yaş	58.44±11.2	58.79±10.7	47.86±15.8		
Diyabet süresi (yıl)			-		
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	<i>P</i>	<i>X²</i>
Cinsiyet erkek kadın	50 (45.5) 60 (54.5)	30(42.9) 40(57.1)	71(42) 98(58)	0.849	0.328
Kr hastalık durumu Var Yok	71 (35) 39 (26.7)	49 (24.1) 21 (14.4)	83 (40.9) 86 (58.9)	<0.05	11.561
HT Var Yok	33 (35.1) 77 (30.2)	24 (25.5) 46 (18)	37 (39.4) 132 (51.8)	0.099	4.630
KAH Var Yok	13 (40.6) 97 (30.6)	10 (31.2) 60 (18.9)	9 (28.1) 160 (50.5)	<0.05	6.125
Dislipidemi Var Yok	22 (52.4) 88 (28.7)	8 (19) 62 (20.2)	12 (7.1) 157 (51.1)	<0.05	10.504
Tiroid hastalıkları Var Yok	6 (14.3) 104 (33.9)	9 (21.4) 61(19.9)	27 (64.3) 142 (46.3)	<0.05	7.024

Katılımcılar kronik hastalıklar açısından cinsiyete göre değerlendirildiğinde en sık hastalığın hipertansiyon olduğu görüldü. Her bir kronik hastalık cinsiyetlere göre incelendiğinde dislipidemi haricindeki kronik hastalıkların tümünde (HT, KAH, tiroid hastalıkları) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Cinsiyete göre kronik hastalıkların dağılımları

	Erkek (n,%)		Kadın (n,%)		toplam		p	x ²
	n	%	n	%	n	%		
Kronik Hastalık Var	84	41,4	119	58,6	203	100	>0.05	0.704
HT	36	38,3	58	61,7	94	100	<0.05	1.294
Dislipidemi	14	33,3	28	66,7	42	100	>0.05	1.919
KAH	22	68,8	10	31,3	32	100	<0.05	9.321
Tiroid Hastalıkları	7	16,7	35	83,3	42	100	<0.05	13.763

P<0.05

Katılımcıların %51.6' sının (n=180) Tip2DM tanısı vardı. Diyabet tanısı olan grupta %20.1 (n=70) kontrollü diyabet, %31.5 (n=110) kontrolsüz diyabet idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Katılımcıların grupları göre dağılımı

	N	%
Kontrollü diyabet	70	20.1
Kontrolsüz diyabet	110	31.5
Sağlıklı bireyler	169	48.4
Toplam	349	100

Diyabeti olan grubun %44,4'ü (n=80) erkektir. Gruplardaki katılımcılar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4). Diyabeti olan grupta diyabet süresi ortancası 8 (Min=1, max=35) idi.

Tablo 4.4: Grupların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (n,%)		Kadın (n,%)		Toplam (n,%)		p	x ²
Kontrollü diyabetikler	30	42.9	40	57.1	70	100	>0.05	0.328
Kontrolsüz diyabetikler	50	45.5	60	54.5	110	100		
Non diyabetik bireyler	71	42.0	98	58.0	169	100		

Diyabetik hastaların %50 si sadece oral antidiyabetik kullanmakta, %24,4ü sadece 4lü insülin ile tedavi görmektedir.(tablo 4.5)

Tablo 4.5: Diyabet olgularının kullandığı ilaçların yüzdeleri.

	N	%
Oral antidiyabetik	90	50
O.A.D + Bazal İns.	22	12.2
İntensif insülin	44	24.4
4lü insülin+ Metformin	14	7.8
Diğer (byetta vs.)	4	2.2
İlaç kullanmıyor	6	3.3
Toplam	180	100

Gruplar yaş açısından değerlendirildiğinde anlamlı sonuç elde edildi ($p<0.001$). Alt grup analizleri yapıldığında yaş açısından non-diyabetik grup ile kontrollü DM ve kontrolsüz DM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p<0.017$).

Gruplara göre laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, MPV değerleri açısından non-diyabetik grup ile kontrollü DM ve kontrolsüz DM grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. MPV düzeyleri açısından farkın non-diyabetik gruptan kaynaklandığı görüldü ($p<0.017$). HgA1c değerlerine göre ayrılan kontrollü ve kontrolsüz diyabetik gruplarda MPV düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.942$).

AKŞ, TKŞ, trigliserid, kreatinin, wbc, nötrofil değerleri ile gruplar arasında alt grup analizlerinde istatistiksel anlamlı sonuç elde edildi. Diğer parametreler açısından anlamlı sonuç bulunmadı (Tablo 4.6).



Tablo 4.6: Gruplar arasında laboratuvar değerlerinin varyans analizleri

Anova	Kontrolsüz DM (n=110)			Kontrollü DM (n=70)			Non-diyabetik (n=169)			f	p
	Ort	Ss		Ort	ss		ort	ss			
Yaş	58.4	11.2		58.8	10.7		47.9	15.8		27.2	0.000
HDL	43.1	9.9		46.3	10.9		50.7	13.1		12.4	0.000
LDL	126.4	38.5		129.4	34.3		135.9	44.5		1.6	0.2
Hg	13.5	1.6		13.5	1.3		13.9	1.4		3.1	0.05
Hct	42.6	4.2		42.7	3.5		43.8	4		3.7	0.03
Lenfosit	2.4	0.8		2.4	0.8		2.2	0.6		3.7	0.026
MPV	10.4	1.2		10.4	1.1		10	0.9		6.4	.002
Plt (x10 ⁵)	2.6	0.7		2.8	0.8		2.6	0.6		1.8	0.164
	Kontrolsüz DM			Kontrollü DM			Non-diyabetik				
Kruskal Wallis	Med.	Min	Max	Med.	Min	Max	Med.	Min	Max	X ²	p
AKŞ	217.50	120	623	127.00	80	193	97	51	125	245.6	0.000
TKŞ	307	123	725	182	75	416	109	50	172	134.6	0.000
Total koles.	207	123	338	206	138	312	204	119	459	0.379	0.827
Trigliserid	172	68	1092	144.5	47	513	117	32	3257	40.7	0.000
Üre	15	7	52	15	8	27	13	5	40	7.43	0.024
Kreatinin	0.875	0.6	2.04	0.78	0.58	1.81	0.74	0.54	1.85	36.9	0.000
WBC	7.86	4.58	13.40	8.12	4.39	12.82	6.89	3.78	19.60	22.2	0.000
Neutrofil	4.51	2.63	10.8	4.96	2.12	9.51	3.96	1.72	18.06	19.8	0.000

Tablo 4.7: Post hoc alt grup analizleri

	Kontrollü DM- KontROLSÜZ DM	KontROLSÜZ DM- Non-diyabetik	Kontrollü DM- Non- diyabetik
	Tukey/Tamhane		
Yaş	NS	0.000	0.000
HDL	NS	0.000	NS
LDL	NS	NS	NS
Hg	NS	NS	NS
Hct	NS	NS	NS
Lenfosit	NS	NS	NS
MPV	NS	0.009	0.012
Plt (x105)	NS	NS	NS

p<0.017

Tablo 4.8: Alt grup Analizleri (Mann Whitney-u)

	Kontrollü DM- KontROLSÜZ DM	KontROLSÜZ DM- Non-diyabetik	Kontrollü DM- Non- diyabetik
AKŞ	0.000	0.000	0.000
TKŞ	0.000	0.000	0.000
Total koles.	NS	NS	NS
Trigliserid	0.012	0.000	0.003
Üre	NS	0.021	NS
Kreatinin	0.008	0.000	NS
WBC	NS	0.000	0.000
Neutrofil	NS	0.001	0.000

P<0.017

MPV ile normal dağılım gösteren değişkenlerden yaş, hdl, ldl, hemoglobin, hematokrit, lenfosit ve trombosit sayısı pearson korelasyon analizi ile

karşılaştırıldığında MPV'nin sadece platelet sayısı ile ters yönde, orta düzeyde korele olduğu diğerleri ile istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon olmadığı bulunmuştur. (Tablo 4.9)

Tablo-4.9: MPV ile diğer değişkenlerin korelasyon tablosu

	MPV Düzeyi	
	r	p
Yaş	0.099	0.066
HDL	-0.054	0.342
LDL	-0.022	0.704
Hg	-0.004	0.943
Hct	0.039	0.465
Lenfosit	-0.011	0.831
Plt	-0.327	0.000

r: korelasyon katsayısı, $p < 0.05$

Çalışmamızda MPV normal dağılım göstermeyen AKŞ ($\rho:0.112$, $p < 0.05$), TKŞ ($\rho:0.162$, $p < 0.05$), üre ($\rho:0.163$, $p < 0.05$) ve kreatinin ($\rho:0.113$, $p < 0.05$) ile spearman korelasyon analizine göre korele iken diğer parametrelerle ilişkili olmadığı bulundu (Tablo 4.10).

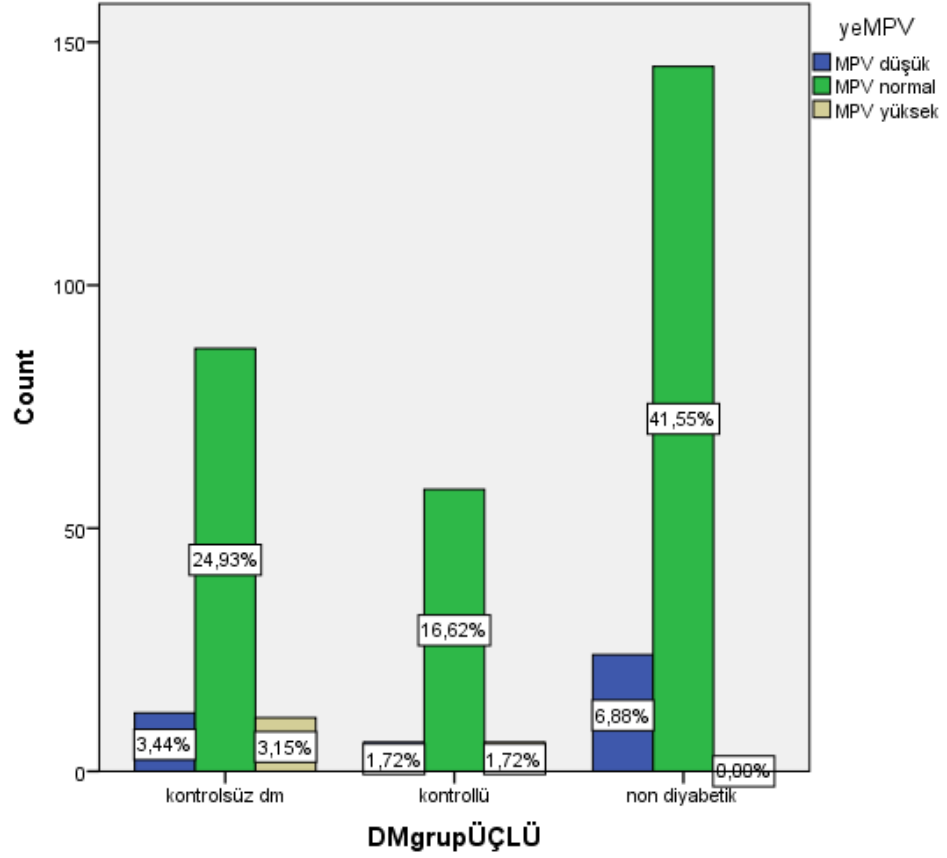
Tablo-4.10: MPV ile diğerk değişkenlerin spearman korelasyon tablosu

	MPV Düzeyi	
	rho	P
AKŞ	0.112	0.037
TKŞ	0.162	0.023
A1c	0.059	0.434
Total kolesterol	0.027	0.633
Trigliserid	0.069	0.227
Üre	0.163	0.004
Kretinin	0.113	0.037
WBC	0.047	0.382
Nötrofil	0.049	0.359

Rho: Spearman katsayısı, $p < 0.05$

Gruplar arası MPV değerleri ağıısından karşılaştırıldığında laboratuvarımızda kullanılan Mindray marka BC-6800 model hemocounter cihazı ile Diagon marka kit kullanılarak sheath fulence impedans metodu ile belirlenen referans aralık olarak belirlenen değerlere göre (7-12fl) düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırıldı. Non-dm de MPV yüksekliği tespit edilmezken kontrolsüz dm olanlarda kontrollü dm olanlara göre daha yüksek olduğu bulundu (şekil-3).

Şekil-3:üç gruba göre mpv düzeyleri



5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik hiperglisemi ile karakterize mikro ve makrovasküler komplikasyonları nedeniyle organ hasarına yol açan kronik metabolik bir hastalıktır. 2014 yılı verilerine göre global prevalansı %8.5 olarak belirlenen ve giderek artış gösteren hastalığın milyonlarca insanı etkilemesi nedeniyle 21. yüzyılın pandemisi olarak tanımlanmaya başlamıştır (70). Vasküler komplikasyonların patofizyolojisine yönelik pek çok görüş öne sürülmüştür. Bunlardan biri de diyabetik hastalardaki hemostatik değişikliklerdir. Trombositler hemodinaminin sağlanmasında önemli rolleri olan kan elemanlarıdır. Bu nedenle diyabetiklerde trombositlerin aktivitesi fonksiyonları pek çok çalışmada araştırılan bir konu olmuştur. Son dönemde yapılan araştırmalarda büyük boyutlu plateletlerin daha yoğun granüller içerdiği, tromboksan A2, ADP gibi vazoaktif ve protrombotik

maddeleri daha fazla sentezlediği ve fonksiyonel olarak daha aktif olduğu, kanama zamanını daha kısa sürede sonlandırması nedenleriyle ortalama trombosit hacminin de kendi başına platelet fonksiyon ve aktivasyon belirteci olarak kullanılması gündeme gelmiştir (41, 71, 72). Maliyet etkin, basit, kolay uygulanabilir olması diyabetin izleminde morbiditeyi öngörerek engelleme ya da geciktirmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

MPV, tam kan sayımı esnasında cihaz tarafından ekstra maliyet oluşturmadan otomatik şekilde ölçülebilen bir parametredir. MPV ile ilgili son iki-üç dekaddaki bilgiler ve ölçümünün ekstra maliyet oluşturmaması, MPV'nin bir belirteç olarak önemini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmasına olanak sağlamıştır.

Literatürde MPV ile ilgili çalışmalar sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Akut miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsü sonrası mortalite ve koroner anjiyoplasti sonrası yeniden tıkanma ile MPV ilişkisinin incelendiği çalışmaların meta-analizinden elde edilen sonuçlara göre; Akut MI geçiren hastalarda MPV kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (ortalama fark 0.92 fL, %95 güven aralığı 0.67-1.16, $p<0.001$). Aynı meta-analize göre akut MI sonrası ölüm riski, MPV seviyeleri artanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuş, benzer şekilde koroner anjiyoplasti sonrası restenozun MPV'si artmış olanlarda normal olanlara göre daha çok geliştiği bildirilmiştir(54).

Çalışmamızda trombosit fonksiyon belirteci olan MPV, tip II diabetes mellitus tanısı olanlar ve olmayan bireyler arasında karşılaştırılmış, MPV' nin glisemik kontrol ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda diabetik hastalarda ortalama MPV değeri 10.406 ± 0.845 fl iken, kontrol grubunda 10.007 ± 0.727 fl olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). Bu bulgunun literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü (34, 67, 73, 74).

Kodiatte ve arkadaşlarının yaptığı 300 kişilik T2DM ile 300 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada; bizim çalışmamızın sonuçlarının desteklediği şekilde diyabetik olanlarla olmayanlar arasında MPV düzeyleri açısından anlamlı farklılık [DM grubunda MPV 8.29 ± 0.74 fL bulunurken kontrol grubunda 7.47 ± 0.73 fL ($P= 0.001$)] bulunmuştur. MPV ile HgA1c'nin korele olduğunu gösteren

çalışmalar olduğu gibi anlamlı bir birliktelik olmadığı sonucuna ulaşılan yayınlar da mevcuttur. Yine Kodiatte ve ark.'nın çalışmasında MPV'nin HbA1c, AKŞ ve TKŞ ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür (75). Buna karşın Yenigün ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada MPV ile HbA1c, AKŞ, BMI, yaş, cinsiyet, diabet süresi, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer biçimde diyabetik hastalarda HgA1c, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile MPV değerlerinin korele olmadığı bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda MPVnin; açlık ve tokluk plazma glukozu ile korele iken HgA1c ile korele olmadığı bulunmuştur. A1c, hiperlipidemi, hipertansiyon açısından çalışma Yenigün ve Güngör'ün yapmış olduğu çalışmalar ile uyumludur (76) .

Kontrollü dm, kontrolsüz dm ve non-diyabetik grup platelet sayısı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.164$). Platelet sayısı ile MPV değerlerinin ters yönde korele olduğu görüldü. Bu bulgular da literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak izlendi (56, 77, 78).

6. SONUÇ

Literatüre bakıldığında, MPV değerlerinin, diyabetik bireylerdeki vasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda MPV düzeylerini diyabeti olan grupta, diyabeti olmayan gruba göre daha yüksek bulduk. Bu sonuç ile rutinde sık baktığımız hemogram tetkikinde yer alan MPV düzeyinin DM için kullanımı uygun görülmektedir. Ancak MPV' nin diyabetin ve komplikasyonlarının olası erken belirteci olarak kullanımının yaygınlaşması için, MPV' nin ölçüm yöntemi ve kan örneklerinin bekleme sürelerinin standardize edilmesi gerekmektedir.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın retrospektif tipte olmasının getirdiği bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bazı çalışmalarda sigara ile MPV ilişki iken, bazı çalışmalarda da ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamız, retrospektif bir çalışma olduğundan sigara ile MPV değerlerini kayıtlardaki eksiklikler nedeniyle karşılaştıramadık. Aynı nedenlerle BMI ölçümleri, alkol kullanımı ve komplikasyon varlığı durumu da verilerdeki eksiklikler nedeniyle değerlendirilememiştir.

Ayrıca literatürde EDTAlı tüplerde bekleyen kanda plateletlerin şiştiği ve MPV düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup çalışmamızda hastalardan kanın alınımından laboratuarda çalışılmasına kadar geçen sürelerin standardizasyonu veya müdahale şansımızın olmayışı da çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

7. ÖZET

GİRİŞ

Diyabet ya pankreas yeterli insülin üretmediğinde ya da vücut ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamadığında ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Dünyada sıklığının hızla artması sebebiyle küresel pandemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlamıştır. Artan platelet aktivitesinin bu metabolik hastalığın kronik komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayan bir faktör olduğu pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. MPV platelet fonksiyon ve aktivasyonlarının bağımsız bir göstergesidir. Büyük trombositler daha genç, daha dens granüllere sahip dolayısı ile daha aktiftirler.

AMAÇ: Bu çalışma, kontrollü ve kontrolsüz Tip-2 diyabetik hastaların MPV değerlerini sağlıklı diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırmak ve MPV değerlerini diyabetik gruplardaki yaş, cinsiyet, diyabet süresi, glikozile hemoglobin (HbA1c), açlık plazma glikozu, tokluk kan şekeri düzeyleriyle ilişkilendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ, YÖNTEM: Bu çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı. Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolik hastalıklar kliniğine çalışmanın başlangıç tarihinden önceki son 6 aylık süre içinde başvuran ve Tip2 DM tanısı olan hastalar ile, kontrol grubuna Aile Hekimliği polikliniklerine aynı zaman dilimi içerisinde başvuran ve otomasyonda diyabet tanısı bulunmayan hastalar alınarak random hasta seçimi yapıldı ve eleme kriterlerine göre çalışma dışı bırakılan hastalardan sonra kalan 180diyabetik ve 169 non-diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boy, kilo değerleri, sigara, alkol kullanma durumu, kaç yıldır diyabeti olduğu, kullandığı ilaçlar ve varsa ek hastalık durumu ile diyabete bağlı komplikasyon durumları formlardan kaydedildi. Hastaların MPV, AKŞ, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, kreatinin, üre, HbA1c, hemoglobin, hemotokrit, lökosit ve platelet değerleri otomasyon sistemi üzerinden kaydedilerek incelenmiştir.

BULGULAR: Diyabetik hastalarda MPV, non-diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Diyabetik hastalarda HgA1c düzeylerine göre iyi glisemik kontrollü ve kontrolsüz dm olarak ayrılan iki grup arasında MPV düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. MPV; AKŞ, TKŞ, üre, kreatinin ile pozitif yönde, platelet sayısı ile negatif yönde korelasyon gösterdi. HgA1c düzeyleri ve diğer laboratuvar parametreleri ile anlamlı bir ilişki bulunmadı.

SONUÇLAR: Hemogram parametreleri kolay, ucuz ve rutin tetkiklerdir. MPVnin ölçüm tekniğinin standardize edilmesi halinde klinisyenler için diyabet hastalığının takibi ve olası vasküler komplikasyonlarının öngörüsünde daha önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle daha büyük guruplarda prospektif kohort veya vaka kontrol çalışmaları ile ele alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Mean platelet volume, HgA1c, MPV, OTH.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes is a chronic metabolic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when tissues can not effectively use insulin. It has begun to be defined as a global pandemic disease due to the rapid increase of its frequency in the world. Many studies have shown that increased platelet activity is a factor that plays a role in the development of chronic complications of this metabolic disease. MPV is an independent indicator of platelet function and activation. Large platelets are younger, have more dense granules and thus are more active.

AİMS: In this study we aimed to compare MPV levels between uncontrolled diabetics, controlled diabetics and non-diabetic subjects. Additionally MPV values were also correlated with age, gender, duration of diabetes, glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose, and post prandial blood glucose levels in diabetic groups.

MATERIALS AND METHODS: This study was conducted in retrospective file scanning. The data of the patients who applied within 6 months before the study start were taken. We made randomized patient selection with SPSS program and patient with exclusion criteria are eliminated. The remaining 180 diabetic and 169 non-diabetic patients were included in the study. The age, gender, bmi, smoking, alcohol use status, how many years of diabetes, medications and other complication cases and diabetic complication cases were recorded from the forms. MPV, FPG, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, creatinine, urea, HgA1c, hemoglobin, hematocrit, leukocyte and platelet values of the patients were recorded through the automation system. The findings were analysed statistically using IBM SPSS software.

FINDINGS: MPV in diabetic patients was found statistically significantly higher when compared to non-diabetic patients. There was no statistically significant difference in MPV levels between diabetic patients with good glycemic control and uncontrolled DM according to HgA1c levels. MPV showed positive correlation with fasting blood glucose, post prandial blood glucose, urea, creatinine and negative correlation with platelet count. There was no significant relationship between HgA1c levels and other laboratory parameters

CONCLUSIONS: Hemogram parameters are easy, cheap and routine examinations. If MPV is standardized, it may play a more important role for clinicians in predicting the prevalence and potential vascular complications of diabetes mellitus. Therefore, in larger groups, prospective cohort or case control studies should be considered.

Keywords: Diyabetes Mellitus, Mean platelet volüme, HgA1c, MPV, OTH.

8. KAYNAKLAR

1. WHO. [Last reviewed November 2016] . Available from:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> 2016.
2. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169.
5. Elkeles RS. International Textbook on Diabetes Mellitus: volumes 1 and 2. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992;85(9):589.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönömaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
7. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(5):643-8.
8. Donnelly R, Horton E. *Vascular complications of diabetes: current issues in pathogenesis and treatment*: John Wiley & Sons; 2008.
9. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes care*. 1996;19(3):257-67.
10. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*. 2013;34(31):2436-43.
11. American Diabetes Association *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(Supplement 1): S81-S90.
12. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999.
13. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
14. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(19):1225-30.
15. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *Jama*. 1995;273(23):1855-61.
16. Levy J, Atkinson A, Bell P, McCance D, Hadden D. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabetic Medicine*. 1998;15(4):290-6.

17. Cersosimo E, Solis-Herrera C, E Trautmann M, Malloy J, L Triplitt C. Assessment of pancreatic β -cell function: review of methods and clinical applications. *Current diabetes reviews*. 2014;10(1):2-42.
18. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
19. Lundbaek K. Long-term Diabetes: The Clinical Picture in Diabetes Mellitus of 15-25 Years' Duration with a Follow-up of a Regional Series of Cases. *Annals of Internal Medicine*. 1955;42(2):467.
20. Lundbæk K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *The Lancet*. 1954;263(6808):377-9.
21. Nathan D. Relationship between metabolic control and long term complications of diabetes. *Joslin's diabetes mellitus Philadelphia: Lea & Febiger*. 1994:620-31.
22. Skyler JS. Microvascular complications: retinopathy and nephropathy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001;30(4):833-56.
23. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(5):383-93.
24. Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes*. 1993;42(1):80-9.
25. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
26. Control TD, Group CDR. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney International*. 1995;47(6):1703-20.
27. Control D, Group CTR. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122:561-8.
28. Nathan DM. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
29. Konkle BA. Disorders of platelets and vessel wall. *Harrison's Online Based on: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, eds Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed New York, NY: McGraw-Hill*. 2008.
30. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(6):989-94.
31. ATALAN N. Hemostaz. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2013;2013(3):109-12.
32. Ersöz G. Trombosit Aktivasyonu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1997;50(03).
33. Holmsen H. Physiological functions of platelets. *Annals of medicine*. 1989;21(1):23-30.
34. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2004;18(3):173-6.

35. Köşüş N, KÖŞÜŞ A, Turhan N. Mean platelet volume as a marker of future cardiovascular disease risk in pregnant women with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012;42(2):245-51.
36. Kiliçli-Çamur N, Kiliçli-Camur N, Konuralp C, Eskiser A. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Medical science monitor*. 2005;11(8):CR387-CR92.
37. Khandekar M, Khurana A, Deshmukh S, Kakrani A, Katdare A, Inamdar A. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(2):146-9.
38. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35(3):622-6.
39. Braekkan S, Mathiesen E, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen J. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):157-62.
40. Han J-Y, Choi D-H, Choi S-W, Kim B-B, Ki Y-J, Chung J-W, et al. Stroke or coronary artery disease prediction from mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2013;24(5):401-6.
41. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *British journal of haematology*. 2002;117(2):399-404.
42. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15(8):475-8.
43. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(7):11420.
44. Bath P. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thrombosis and haemostasis*. 1993;70(4):687-90.
45. Smyth D, Martin J, Michalis L, Bucknall C, Jewitt D. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *European journal of clinical investigation*. 1993;23(6):361-7.
46. Nishioka T, Yokota M, Tsuda I, Tatsumi N. Flow cytometric analysis of platelet activation under calcium ion-chelating conditions. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2002;24(2):115-9.
47. Jackson S, Carter J. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood reviews*. 1993;7(2):104-13.
48. Hoffmann JJ. Reference range of mean platelet volume. *Thrombosis research*. 2012;129(4):534-5.
49. Macchi I, Chamlian V, Sadoun A, Le Dirach A, Guilhot J, Guilhot F, et al. Comparison of reticulated platelet count and mean platelet volume determination in the evaluation of bone marrow recovery after aplastic chemotherapy. *European journal of haematology*. 2002;69(3):152-7.
50. Balduini C, Noris P, Spedini P, Belletti S, Zambelli A, Da Prada G. Relationship between size and thiazole orange fluorescence of platelets in patients

undergoing high-dose chemotherapy. *British journal of haematology*. 1999;106(1):202-7.

51. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer Jr PR. Platelet size in health and hematologic disease. *American journal of clinical pathology*. 1982;78(2):150-3.

52. Dow R. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*. 1994;15:12-5.

53. Khan PN, Nair RJ, Olivares J, Tingle LE, Li Z. Postsplenectomy reactive thrombocytosis. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2009;22(1):9.

54. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.

55. Balcik ÖS, Bilen S, Ulusoy EK, Akdeniz D, Uysal S, Ikizek M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013;19(1):92-5.

56. Bath P, Butterworth R, editors. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis*; 1996: LWW.

57. Varol E, Icli A, Kocyigit S, Erdogan D, Ozaydin M, Dogan A. Effect of smoking cessation on mean platelet volume. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013;19(3):315-9.

58. Arslan E, Yakar T, Yavasoglu I. The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008;8(6):422-5.

59. Coban E, Yazicioglu G, Berkant Avci A, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with essential and white coat hypertension. *Platelets*. 2005;16(7):435-8.

60. J. Bancroft EA, M. McLaren, JJF Belch, A. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets*. 2000;11(7):379-87.

61. Colkesen Y, Coskun I, Muderrisoglu H. The effect of aspirin on mean platelet volume in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Platelets*. 2013;24(4):263-6.

62. Colwell JA, Winocour PD, Halushka PV. Do platelets have anything to do with diabetic microvascular disease? *Diabetes*. 1983;32(Supplement 2):14-9.

63. Alessandrini P, McRae J, Feman S, FitzGerald GA. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type I diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(4):208-12.

64. Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Annals of internal Medicine*. 1975;82(6):733-8.

65. Yenigün, E , Okyay, G , Pirpir, A , Hondur, A , Yıldırım, İ . (2015). Increased mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *Dicle Tıp Dergisi*, 41 (1), 17-22. DOI: 10.5798/diclemedj.0921.2014.01.0366.

66. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *Journal of diabetes and its complications*. 2001;15(1):44-54.

67. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2009;23(2):89-94.

68. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.

69. Zou M-H, Shi C, Cohen RA. High glucose via peroxynitrite causes tyrosine nitration and inactivation of prostacyclin synthase that is associated with

- thromboxane/prostaglandin H2 receptor-mediated apoptosis and adhesion molecule expression in cultured human aortic endothelial cells. *Diabetes*. 2002;51(1):198-203.
70. Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Diabetes: Springer*; 2013. p. 42-50.
71. Dalby KS, Milner P, Martin J. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction--a 2 year follow-up study. *Thrombosis and haemostasis*. 1988;59(3):353-6.
72. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
73. Ulutas KT, Dokuyucu R, Sefil F, Yengil E, Sumbul AT, Rizaoglu H, et al. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis? *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(4):955.
74. GÜNGÖR AA, GÜRSOY G, GÜNGÖR F, Bayram SM, Atalay E. The relationship of mean platelet volume with retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(5):1292-9.
75. Kodiatte TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HKM, et al. Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *Journal of laboratory physicians*. 2012;4(1):5.
76. Yenigün EC, Okyay GU, Pirpir A, Hondur A, Yıldırım İS. Increased mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41(1).
77. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(4):802-7.
78. Zuberi B, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore medical journal*. 2008;49(2):114.

EK-1



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 31829978-050.01.04-E.1700048163
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurulu
Kararı

18/07/2017

Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülseren PAMUK

“ **Diyabeti Olan ve Olmayan Hastaların Mean Platelet Volüm (MPV) Açısından Değerlendirilmesi** ” adlı araştırma başvuru dosyanız kurulumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına kurulumuzun **22.06.2017 tarihli ve 102 sayılı karar numarası ile** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Doç. Dr. Orhan GÖKALP
Etik Kurul Başkanı

[Belge Doğrulamak İçin: http://ubs.ikc.edu.tr/ERMS/Record/ConfirmationPage/Index](http://ubs.ikc.edu.tr/ERMS/Record/ConfirmationPage/Index) adresinden UTAP9CF kodu girerek belgeyi doğrulayabilirsiniz.

Adres : İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çiğli Ana
Yerleşkesi 35620 Çiğli/İzmir - TÜRKİYE

Bilgi İçin İrtibat : Bülent MARAL - Memur

Telefon : (0 232)
3293535 (Santral) Belgegeçer No :
(0 232) 3860888

e-posta : bulent.maral@ikc.edu.tr

İnternet Adresi : www.ikc.edu.tr

18.07.2017 tarihli ve 1700048163 numaralı belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince Orhan GÖKALP tarafından güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2

Diyabeti Olan Ve Olmayanların MPV Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Veri Toplama Formu

No:

Tarih:

Protokol numarası:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

BMI:

Sigara:

Alkol:

Diyabetin süresi:

Diyabet için kullandığı ilaç:

Varsa ek hastalık:

Diyabetten başka kullandığı ilaçlar:

Varsa komplikasyon varlığı:

AKŞ:

TKŞ:

HbA1c:

Total kolesterol:

Trigliserid:

HDL:

LDL:

Üre:

Kreatinin:

Hemoglobin:

Hemotokrit:

Lökosit:

Nötrofil:

Lenfosit:

MPV:

Trombosit:

