



**T.C.
S.B. İSTANBUL EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Eğitim Görevlisi : Uzm. Dr. Esmâ G. Altunoğlu

**FİBRİNOJEN VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN
ATEROSKLEROZDAKİ YERİNİN DİYABETİK VE
DİYABETİK OLMAYAN KORONER ARTER
HASTALARINDA İRDELENMESİ**

Dr. M. Bekir HACIOĞLU

**İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL - 2012

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, daha başarılı olmamız, kendimizi yetiştirmemiz için her zaman bizleri teşvik eden ve elinden gelen her türlü desteği gösteren, hastaya bilimsel yaklaşım dışında hasta doktor ilişkisi adına da çok şey öğrendiğim; her türlü sıkıntımızda yanımızda olan, sonsuz hoşgörü ve şevkatiyle asistanlarını çocukları gibi sahiplenen, her zaman yanımda olacağını bildiğim değerli hocam 5. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Esmâ Altunoğlu'na,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, her zaman her konuda bizlere yardıma hazır olan; tanımaktan onur duyduğum 2. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Mecdi Ergüney'e,

Rotasyonlarımız süresince bilgilerini bizlerle paylaşan ve yetişmemiz için katkıda bulunan 3.Dahiliye Şefi sayın Dr. M. Emin Pişkinpaşa'ya, 4. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Füsün Erdenen'e, 1. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, 6. Dahiliye Klinik Şefi sayın Dr. Fettah Sametoğlu'na ,

Deneyimleriyle bizlere yardımcı olan, güler yüzü ve hoş sohbetiyle her zaman yanımızda olan 5. Dahiliye Klinik Şef Yardımcısı sayın Dr. Ender Ülgen'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım uzmanlarımız Dr. Feray Akbaş, Dr. Nafiz Karagözoğlu, Dr. İdris Kalkan, Dr. Metin Abdullah Telli ve Dr. Hayri Polat'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen hematoloji uzmanlarımız Dr. M. Cem Ar, Dr. Güven Çetin ve Dr. Şebnem İzmir Güner'e,

Endokrinoloji uzmanımız Dr. Nurhan Caneroğlu'na,

Gastroloenteroloji uzmanlarımız, Dr. Muharrem Coşkun ve Dr. Ahmet Burak Toros'a,

Geriatrist uzmanımız Dr. Alper Döğentaş'a,

Asistanlık süresince bizlere yakın ilgi gösteren, her zaman bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşmaya hazır olan nefroloji uzmanlarımız Dr. Şennur Köse, Dr. Mesut Akçakaya ve Dr Türker Emre'ye,

Koronar Yoğun Bakım Ünitesinde beraber çalışmaktan zevk duyduğum Dr. Ender Öner'e,

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Muzaffer Fincancı, Radyoloji Klinik Şefi Dr. A.Yüksel Barut, Yedikule Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Doç.Dr. Pınar Yıldız, Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Şefi Doç. Dr. Ramazan Dansuk'a,

Hastanemiz fizik koşullarının düzeltilmesi ve daha kaliteli hizmet verilebilmesi için çalışan başhekimimiz sayın Doç. Dr. Özgür Yiğit'e,

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olan ve her konuda yardımlarını benden esirgemeyen, bundan sonra da yanımda olacaklarını bildiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Gürhan Şişman, Dr. Mustafa Duran ve Dr. Serkan Gökçay'a,

Asistanlığımın başlangıç döneminde bana büyük destek olan Dr. Nurcan Özbaş, Dr. Gize Acar Erdoğan, Dr. Süleyman Can, Dr. Fatih Aksoy, Dr. Özlem Demir, Dr. Kezban Nur Plancı ve Dr. Osman Özdoğan'a,

Tezimi bitirirken bana çok önemli katkıları olan Dr. Esen Akkaya, Dr. Çiğdem Bulut ve Dr Hamide Karagöz'e,

Asistanlığa birlikte başlayıp sınava birlikte hazırlandığım arkadaşlarım Dr.Ceren Gür, Dr. GüldenYürüyen, Dr. Aslıhan Tak'a;

Aynı klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Sevinç Yardımcı, Dr Zeynep Kemik, Dr Yurdaer Özcan, Dr. İsmail Yıldız, Dr. Hamza Aslanhan, Dr.Mahmut Güner ve bütün dahiliye asistanlarına,

5 Dahiliye'nin çalışan, güleryüzlü hemşire ve personellerine,

Beraber çalıştığım acil ve koroner yoğun bakım hemşire ve personellerine,

Beni yetiştiren ve bu günlere gelebilmem için büyük fedakârlıklar gösteren desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen çok sevdiğim aileme,

Beni her zaman anlayan, en büyük destekçim sevgili eşim Burcu Hacıoğlu'na,

Canımdan çok sevdiğim oğlum Emir'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle.

Dr.Muhammet Bekir HACIOĞLU

İstanbul 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. ADA (American Diabetes Association) Etyolojik Ağırlıklı Sınıflaması)	5
2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	8
2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	9
2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	12
2.1.4. Diyabet Tanı Kriterleri	14
2.1.5. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	15
2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar:	16
2.2. TİP 2 DİYABET VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK	17
2.2.1. Endotel Disfonksiyonu	20
2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi	21
2.2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi	22

2.2.4. İskemik Kalp Hastalığında Klinik Durumların Patogenezi	28
2.2.4.1. Kararlı Efor Anginasında Koroner Arter Patolojisi	28
2.2.4.2. Kararsız Angina (Unstabil angina pectoris-USAP)	29
2.2.4.3. Akut Myokard İnfarktüsü	30
2.2.5. Koroner Sendromlar Ve İnflamasyon Belirteçleri	31
2.2.6. İskemik Kalp Hastalıklarında Tanı Ölçütleri	31
2.2.7. Koroner Ateroskleroz ve İskemik Kalp Hastalıklarında Risk Faktörleri.....	32
2.3. TROMBOSİTLER	36
2.4. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH)	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
3.1. OLGULAR.....	43
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	51
6. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA	: American Diabetes Association
AGE	: İleri glukozilasyon son ürünleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMI	: Akut Myokard İnfarktüsü
ATP	: Adenosin Trifosfat
CVA	: Serebrovasküler hastalık
DM	: Diyabetes Mellitus
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
GDM	: Gestasyonel DM
GLUT	: Glukoz Transporter
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntercellular adhesion molecule-1
IFG	: Bozulmuş açlık glikozu
IGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
IL-1	: İnterlokın 1
IRS-1	: İnsülin reseptör substrat-1
ITP	: İdiopatik Trombositopenik Purpura
KAH	: Arter Hastalığı
KMP	: Dilate Kardiyomyopati
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes Adult
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCP-1	: Monocyte chemotactic protein-1
MMP	: Metalloproteinaz
MODY	: Maturity onset Diabetes of the young
NCEP	: National Cholesterol Education Program

NO	: Nitrik Oksit
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PGI2	: Prostaglandin I2
TPAI	: Doku plazminojen aktivatör inhibitörü
TURDEP 1	: Türkiye diyabet epidemiyolojisi prevelansı
TxA2	: Tromboksan A2
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VWF	: Von Willebrand Faktör

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri	12
Tablo 2: Gestasyonel Diyabet risk faktörleri	13
Tablo 3: 75 g OGTT ile gestasyonel diabet tanı kriterleri	13
Tablo 4: Diyabetes mellitus tanı kriterleri.....	14
Tablo 5: OGTT endikasyonları.....	14
Tablo 6: OTH'ni değiştiren durumlar	38
Tablo 7: Hasta gruplarında demografik ve klinik verilerinin karşılaştırma sonuçları.....	46
Tablo 8: Hasta gruplarında laboratuvar verilerinin karşılaştırma sonuçları.....	47
Tablo 9: One-way ANOVA analizi sonrası 3 grup arasında anlamlı fark saptanan parametreler için yapılan post hoc çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları.	47
Tablo 10: Kruskal-Wallis H analizi sonrası 3 grup arasında anlamlı fark saptanan parametreler için yapılan post hoc çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları.	48
Tablo 11: Hasta gruplarında fibrinojen, OTH, AKS, T.Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonlar.	50

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Yaşa Özel DM Hızları TURDEP - I ve TURDEP – II	4
Şekil 2: TURDEP-I'den TURDEP-II'ye Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Obezitenin Değişmesi	5
Şekil 3: Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu	22
Şekil 4: Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu	23
Şekil 5: Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu	24
Şekil 6: Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu	24
Şekil 7: Fibrinojen (A) ve OTH (B) düzeylerinin Grup 1 (N=59), Grup 2 (N=60) ve Grup 3 (N=62)'teki düzeylerini gösteren bar grafikleri	49
Şekil 8: Grup 1'de fibrinojen ile trigliserid düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren saçılım grafiği ($r_s = -0,258$; $p=0,049$)	50

ÖZET

Koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda, ortalama trombosit hacmi ve fibrinojen düzeyleri ile HbA1c, Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri düzeylerinin; kardiyovasküler komplikasyon gelişimindeki önemini araştırmak ve bu risk faktörlerinin birbirleriyle olan ilişkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 01.01.2009-12.31.2011 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5.Dahiliye ve Diyabet polikliniğine başvuran ve takipli; Tip 2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olan 182 hastanın dosyasi retrospektif olarak irdelendi. Olguların yaş ortalamasi $63,075 \pm 11.244$ (min 40, max 90) yıldır. Olguların 115'i (%63.2) erkek; 67'si (%36.8) kadındı. Hastalar 3 farklı grupta incelendi. Grup 1, KAH olan ve DM olmayan hastalar (n=59); Grup 2, KAH olan ve DM olan hastalar (n=60); Grup 3, KAH olmayan ve DM olan hastalardan (n=62) oluşmaktaydı.

Gruplarda ortalama yaş sırasıyla; 64 ± 13 , 62 ± 9 , 57 ± 10 saptandı. Post hoc analizde Grup 3'teki hastaların yaş ortalama değerinin Grup 1 ve Grup 2'deki hastalara göre istatistiksel önemde ileri düzeyde anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (P=0.003). Post hoc analizde Grup 3'ün grup 2 ve grup 1'e oranla fibrinojen ve MPV değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Gruplar arasında total kolesterol, LDL kolesterol ve HbA1c ortalama değerleri ile AKŞ ve trigliserid ortanca değerleri istatistiksel önemde anlamlı farklı saptandı. Üç hasta grubu arasında HDL kolesterol ortalama değerleri açasından gruplar arası istatistiksel önemde anlamlı fark gösterilemedi.

Sonuç olarak; OTH ve fibrinojenin, koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu ve hastaların koroner arter hastalığı açasından takibinde yararlı olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ortalama trombosit hacmi, fibrinojen

SUMMARY

The aim of this study is to determine the importance of the factors such as MPV, fibrinogene, HbA1c, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, trigliseride and fasting glucose on cardiovascular complication process for the type 2 DM patients without coronary arteria disease (CAD); and also to compare the relationship between these risc factors.

For this study 182 patients datas were retrospectively analysed. The patients resorted to 5. Internal medicine and Diabetes Policlinics of İstanbul Egitim ve Arastirma Hastanesi on 01.01.2009-31.12.2011. The mean age of the patients was 63,075+-11,244 (min 40, max 90) years. 115 patients were male and 67 patients were female. The patients were divided into three different groups: Group 1, the patients who had CAD but no DM (n=59); group 2, the patients who had CAD and DM (n=60); group 3, the patients who had DM but no CAD (n=62).

The mean age datas of the patients divided into groups were Group1: 64+-13 , Group 2: 62+-9, Group 3: 57+-10) years. According to the post hoc analyses the mean age of the group 3 was statistically lower than group 1 and group 2 (p=0,003). According to post hoc analyses the fibrinogen and MPV values of the Group 3 were lower than Group 1 and group 2. There was statistically a difference between the groups in terms of the mean values of total cholesterol, LDL cholesterol, HbA1c and the median values of fasting glucose and trigliseride. There was no difference between 3 groups in terms of the median value of HDL cholesterol.

As a result, we believe that MPV and fibrinogen values are independent risk factors of cardiovascular complication process for the type 2 DM patients; and are useful for the fallow-up patients in terms of progression to coronary arteria disease.

Key Words: Diabetes mellitus, coronary artery disease, mean platelet volume, fibrinogene

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalık olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların en sık karşılaşılan örneğidir (1). Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus (DM), sigara içimi ve aile öyküsü gibi endojen ve eksojen faktörlerin herbiri koroner arter hastalığı riskini belirgin olarak artırmaktadır. Ancak bu faktörler olguların sadece bir bölümünü açıklayabilmektedir. Bireylerin koroner arter hastalığı ile ilgili kesin riskini hesaplayabilmek için konuyla ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır (1).

Koroner arter hastalığının en önemli sebebi aterosklerozdur. Anormal lipid metabolizması ve genetik yatkınlıkla ateroskleroz başlar. Sonraki adımlar endotel fonksiyonunun değişmesi, trombositlerin adezyonu, büyüme faktörlerinin salınımı, hücre proliferasyonu ve olgun fibröz plak oluşumudur. Bu akış çoğu olgularda on yıllar boyunca yavaş olarak gelişir. Plak ülserasyonu kırılması veya hemorajisi daha ileri yaralanma yolunu başlatır. Bundan sonraki dönemde trombositlerin aktivasyonu çok önemli rol oynar. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile trombüs oluşumunu, koagülasyon sisteminin aktive olması ile stabil bir koroner fibrin-trombüsü oluşumu izler. Trombüs oluşumu ciddi luminal obstrüksiyonla sonuçlanır veya çeşitli iskemik

sendromlara sebep olur (2). Trombüs oluşumunda damar duvarındaki değişiklikler, kandaki değişiklikler ve kan akımındaki değişiklikler önemli rol oynar.

Trombositler büyüklük, yoğunluk ve reaktivitelerine göre farklılıklar gösterirler. Büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktif olduğu ve akut koroner sendromlu hastalarda trombosit hacminin arttığı ileri sürülmüştür Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit fonksiyonlarının bir belirleyicisidir. OTH otomatik hücre sayaçları ile rutin olarak ölçülen, elde edilmesi, yorumlanması kolay olan basit ve ucuz bir testtir. OTH bazı hastalıklarda pratik ve prognostik öneme sahip bir belirteçtir (3,4).

Değişik çalışmalarda fibrinojen, viskozite, hematokrit, von willibrand faktör, doku plazminojen aktivatörü, fibrin d-dimerleri gibi hemostatik faktörlerin ve bir akut faz proteini olan serum amiloid A'nın kardiyovasküler olayların görülme sıklığında etkili olduğu gösterilmiştir (5). Bu faktörler trombogenez ve iskemiye arttırarak etkili olabilecekleri gibi endotel hasarı ve difüz intimal kalınlaşma oluşturarak ateroskleroz sürecini hızlandırabilirler (6).Yapılan prospektif çalışmalarda plazma fibrinojen düzeyinin zaman içerisinde koroner arter hastalığı gelişenlerde daha yüksek olduğu ve ayrıca fibrinojen düzeyinin tutulan damar sayısı ve koroner stenozun derecesiyle yakından alakalı olduğu gösterilmiştir (6).Yüksek fibrinojen düzeyininin ateroskleroz sürecini arttırması ile ilgili birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Arter duvarına infiltre olarak düşük dansiteli lipoprotein ve pıhtılaşma faktörlerine bağlanması ve böylece mural trombüsün öncüsü olması, fibrinojen yıkım ürünlerinin düz kas proliferasyonunu ve makrofajların kolesterolle doluşunu arttırması bu mekanizmaların başlıcalarıdır (2,6).

Çalışmamız koroner arter hastalığı olan Tip 2 diyabetli bireylerde ateroskleroz ile ilgili yeni araştırılan risk faktörlerinden OTH ve fibrinojen düzeylerinin diğer geleneksel risk faktörleri olan HbA1c, Total, LDL, HDL kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri düzeylerinin; koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler komplikasyon gelişimindeki önemini araştırmak ve bu risk faktörlerinin birbirleriyle olan ilişkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

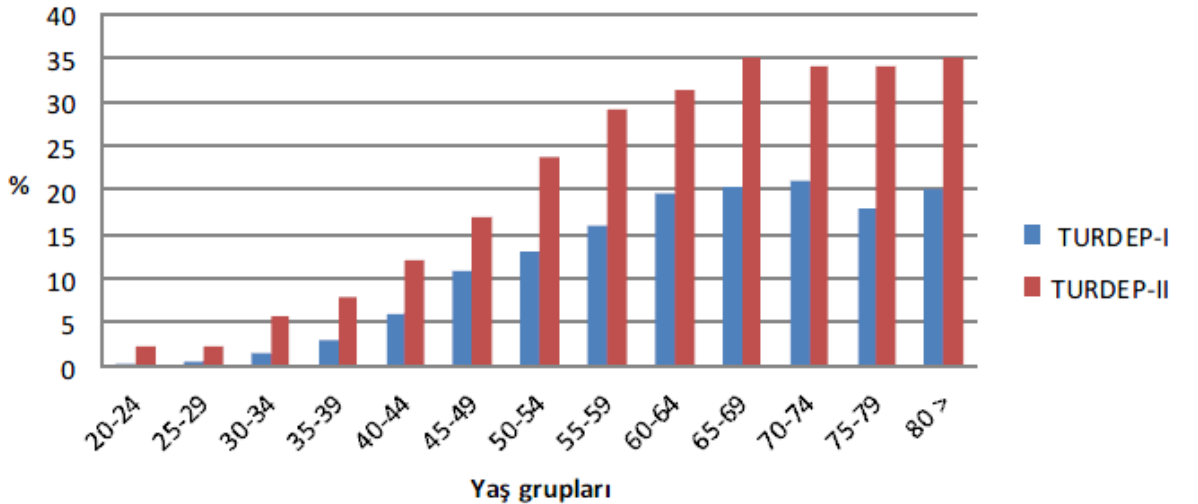
Diyabetes Mellitus (DM), genetik ve immün yapının neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara yol açan, tüm sistemleri etkileyebilen çeşitli komplikasyonlara neden olan, kronik hiperglisemik, bir grup metabolik hastalıktır. Klinik bulguları klasik olarak poliüri, polifaji, polidipsi ve zayıflama gibi semptomlardır. Kronik bir metabolizma hastalığı olan diyabetes melitusta akut metabolik komplikasyonların yanı sıra, kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hastalığa bağlı morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenidir (7). Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün asıl sorun uzun sürede oluşan mikrovasküler ve makrovasküler hadiselere bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır. Erken evrede glukoz regülasyonunun bu komplikasyonları önlediği ya da geciktirdiği gösterilmiştir (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Günümüzde bütün dünya tip 2 diabetes mellitus pandemisi ile karşı karşıyadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Diabetes mellitusun sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile

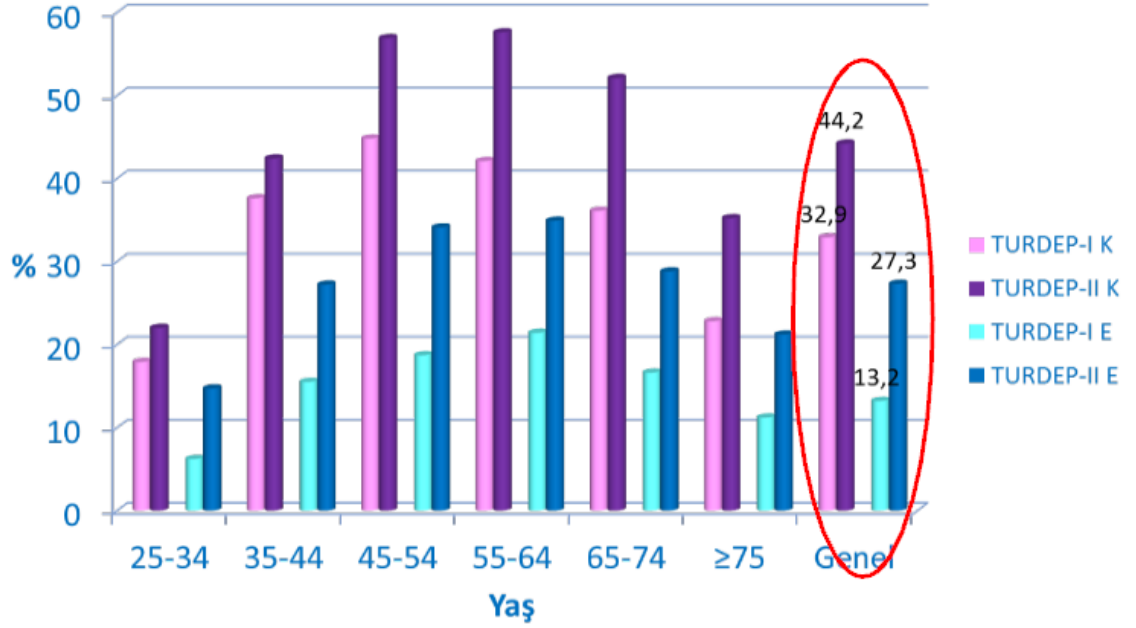
mümkün olmamaktadır. Ancak bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır. Yaşam süresinin uzaması, aşırı beslenme, obezite, sedanter yaşam tarzı nedeniyle, tüm dünyadaki DM prevalansı giderek artmaktadır 2003 yılında tüm dünyada 189 milyon DM hastası mevcut iken 2025 yılında bu rakamın 324 milyonu (%72 artış) bulabileceği belirtilmektedir (9). Gelecek 20 yılda diyabette ortaya çıkması öngörülen iki katlık artışın (% 90-95) çoğu başta orta yaş ve yaşlı popülasyondaki artış nedeniyle tip 2 diyabet şeklinde olacaktır. Bu rakamlara uygun olarak muhtemelen, diyabet gelişimi açısından yüksek risk altında olan bozuk glukoz toleransı ve bozuk açlık glukozuna sahip kişilerin sayısı da artacak ve gelecekte hastalığın yükünde büyük artış olacaktır. 2000 yılında ülkemizde yapılan Türkiye diyabet epidemiyolojisi prevalansı (TURDEP 1) çalışmasının sonuçlarına göre diyabet prevalansı %7.2 iken bu oran 2010 yılında sonuçları açıklanan TURDEP 2 çalışmasında %13.7 olarak saptanmıştır. 1998’de yapılan TURDEP-I’e göre, yeni tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye’de diyabet 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır.. Çalışmaya bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile bitirilmiştir (10,11).

Yaşa Özel DM Hızları (%) TURDEP-I ve TURDEP-II



Şekil 1: Yaşa Özel DM Hızları TURDEP - I ve TURDEP – II

TURDEP-II’de (TURDEP-I’e) standardize DM hızı: Genel %13.7 (%95 GA 13.2-14.1); Erkek %12.4, Kadın %14.6



Şekil 2: TURDEP-I'den TURDEP-II'ye Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Obezitenin Değişmesi

TURDEP-I'den TURDEP-II'ye Yaş grubu ve Cinsiyete göre Obezitenin Değişmesi

Türkiye'de 12 yılda obezite artışı: Kadınlarda %34, Erkeklerde %107

İ Satman ve TURDEP Çalışma Grubu,2010

Tüm diyabetik hastaların %5-10 kadarını tip 1 diyabetikler oluşturur. Tip 1 diyabet prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte yaklaşık %0.25-1 civarındadır. Her yıl yaklaşık 100000 kişide 7-17 kişide tip 1 diyabet gelişmektedir. Başlangıç tanı taşı 2. dekatta pik yapmaktadır. Genetik faktörler kadar çevresel faktörlerde etiolojide oldukça önemlidir. (12)

2.1.3. ADA (American Diabetes Association) Etiyolojik Ağırlıklı Sınıflaması (13)

I-Tip 1 DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği mevcuttur)
*İmmunolojik

*İdiopatik

II-Tip 2 DM (İnsülin direnci ön planda olanlardan insülin eksikliği ön planda olanlara kadar geniş bir yelpaze oluşturabilir)

III-Diğer spesifik tipler

a.Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler

- 1) Kromozom 12, HNF-1alfa (MODY 3)
- 2) Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- 3) Kromozom 20, HNF-4alfa (MODY 1)
- 4) Kromozom 13, IPF-1 (MODY 4)
- 5) Kromozom 17, HNF 1Beta (MODY 5)
- 6) Kromozom 2, *Neuro D1* (MODY 6)
- 7) Mitokondrial DNA
- 8) Diğerleri

b.İnsülin etkisinde genetik defektler

- 1)Tip A insülin rezistansı
- 2)Leprechaunizm
- 3)Rabson –Mandenhall Sendromu
- 4)Lipoatrofik Diyabet
- 5)Diğerleri

c.Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1)Pankreatit
- 2)Travma/pankreatektomi
- 3)Neoplazi
- 4)Kistik fibrozis
- 5)Hemokromatozis
- 6)Fibrokalküloz Pankreatopati
- 7)Diğerleri

d.Endokrinopatiler

- 1)Akromegali
- 2)Cushing Sendromu
- 3)Glukagonoma
- 4)Feokromasitoma
- 5)Hipertiroidi

6)Somatostatinoma

7)Aldosteronoma

8)Diğerleri

e.İlaç ve kimyasal maddeler

1)Vakor

2)Pentamidin

3)Nikotinic asit

4)Glukokortikoidler

5)Tiroid hormonu

6)Diazoksit

7)Beta –adrenerjik agonistler

8)Tiazidler

9)Dilantin

10)Alfa INF

11)Diğerleri

f.İnfeksiyonlar

*Konjenital Rubella

*CMV

*Diğerleri

g.Otoimmün kaynaklı nadir diabet formları

*Anti insülin reseptör antikorları

*"Stiffman" sendromu

*Diğerleri

h.Diabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar *Down sendromu

*Klinefelter sendromu

*Turner sendromu

*Wolfram sendromu

*Friedreich ataksisi

*Huntington koresi

- *Laurence –Moon-Biedl Sendromu
 - *Miyotonik Distrofi
 - *Porfiria
 - *Prader-Willi Sendromu ve diğlerleri
- IV-Gestasyonel DM (GDM)**

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Pankreastan salınan endojen insülin eksikliği veya yokluğu sonucu ortaya çıkar. En sık rastlanan neden, pankreas beta hücrelerinin idiyopatik otoimmün yıkımıdır. İmmün kaynaklı diyabet sıklıkla çocukluk ve adölesan dönemde ortaya çıksada her yaşta başlayabilir. Beta hücre harabiyetinin hızı değışken olup özellikle yenidoğan ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde ise yavaştır (14).

İmmün hasarın belirleyicileri adacık hücre antikoları, insülin otoantikoları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikoları, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 Beta otoantikolarıdır (15).

Bu otoantikoların bir veya birkaçı, açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında %85-90 hastada mevcuttur. Hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı olarak kuvvetli HLA ilişkisi vardır (16,17). Bu HLA-DR/DQ alelleri hastalığa predispozan veya koruyucu olabilir.

Tanı anında çoğunlukla kronik komplikasyonlar henüz ortaya çıkmamıştır. Semptomların başlangıcı genellikle hızlıdır. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı yakınmaları, halsizlik mevcuttur. İnsülin rezervi yetersiz olanlarda ketoasidoz da başlangıç semptomu olabilir. Klinik semptomlar ancak pankreas beta hücre rezervi % 20' nin altına indikten sonra kendini gösterir. Mutlak insülin tedavisi gerekir.

Tip 1 diyabetik hastaların çok az bir kısmı idiyopatik diyabet kategorisine girer, bunların çoğunluğu Afrika veya Asya orjinlidir. Bu diyabet formu kuvvetli kalıtımsaldır, otoimmüniteye ait kanıt yoktur ve HLA ile ilgili değildir. Hastalar epizodik ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecelerde insülin eksikliği gösterirler. İnsülin replasman tedavisi ihtiyacı değışkenlik gösterir (18).

LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult; Latent Otoimmün Diyabetli Erişkin) LADA yeni sınıflandırmada tip 1 otoimmün diyabetes mellitus içine girmektedir, fakat onun yavaş ilerleyen bir formudur. LADA kendini otoimmün zeminde beta hücre kaybı ile birlikte yavaş progressif hiperglisemi ile gösterir. LADA olan bireyler yıllarca insülininden bağımsız kalsalar da, otoimmün Tip 1 diyabeti olanlarla aynı patojenik özelliği taşırlar.

Eski sınıflama sisteminde çocukta, gençte ve erişkinde diyabeti olan ve otozomal dominant geçişin gösterildiği aileler vardı. Diyabetin bu türüne erişkin yaşta ortaya çıkan gençlerin diyabeti (maturity onset Diabetes of the young (MODY)) denilmekte ve Tip 2 diyabetin bir alt tipi olarak düşünölmekteydi. Yeni sınıflama sisteminde ise MODY ‘diğer spesifik diyabet tipleri’ arasında yer almaktadır, çünkü beta hücre fonksiyonunda bu hastalığın meydana gelmesini sağlayan belirli bir genetik defekt vardır. Fakat Tip 2 diyabetin en önemli noktalarından biri olan insülin etkisinde minimal veya hiç defekt yoktur (19). Yeni sınıflama aynı zamanda ‘malnütrisyon ilişkili diyabet’ tanımını sınıflandırmadan çıkarmıştır, çünkü protein eksikliğinin diyabete yol açtığı konusunda bir delil bulunamamıştır.

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Önceleri insüline bağımlı olmayan diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet terimleri kullanılan bu tipte, insülin rezistansı ve rölatif bir insülin eksikliği vardır (20,21). Spesifik etyoloji bilinmesede bu tip diyabette, beta hücrelerinin otoimmün yıkımı yoktur .

Tip 2 DM’lu hastalarda görölen proinsülin ve ilişkili diğer peptitlerin dolaşımdaki miktarı 2-4 kat artmıştır. Bu da hiperinsülinemiye rağmen yeterince periferik insülin etkisi elde edilmemesinin nedenlerinden biridir. Tip 2 diyabet hastalarında insülin salgısında eksiklik vardır ve bu insülin salgısı insülin rezistansını kompanse etmek için yetersizdir. Kilo kaybı ve /veya hipergliseminin farmakolojik tedavi ile insülin rezistansında iyileşme olsa da normale dönmesi nadirdir (22,23).

Tip 2 diyabetik hastalarda yemeklerden sonraki plazma glukoz yükselmelerine ve oral glukoz toleransına insülin cevapları incelendiğinde ilk 10 dakikada ortaya çıkan erken insülin cevabının (birinci faz insülin cevabı) düşük olduğu geç dönemde ise

yüksek düzeyde insülin salındığı gözlenmiştir. Birinci faz insülin cevabı yokluğu, postprandiyal erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk oluştururken, geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik olarak aşkar hale gelmesinden önce görülen reaktif hipoglisemiye neden olur. Sağlıklı kişilerde gün içi insülin salınımı pulsatil özellikteyken, Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde küçük amplitüdü salınımlar kaybolur ve yemeklerden sonraki ana salınımlarında amplitüdüleri küçülmüştür (24).

Zaman içinde adacık hücrelerinin sayısındaki azalma da hastalığın gidişini etkileyen bir faktördür. Yerleşmiş bir tip 2 diyabette beta hücre kitlesi %20-40 oranında azalmıştır. Bu azalmadan kronik hipergliseminin yanısıra, pankreas adacıklarında biriken adacık amiloid polipeptidin (amilin) de sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (25). Yine son zamanlarda serbest yağ asitlerinin ve özellikle de postprandiyal hipertrigliserideminin beta hücresi üzerine toksik etki ile insülin sekresyonunu bozduğu tespit edilmiştir.

İnsülin rezistansı tip 2 DM'un kardinal bir özelliğidir. Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir, obez olmayanlarında daha çok abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesi artmış olabilir (26). İnsülin sensitivitesini etkileyen bir çok faktörden biri obezitedir. Özellikle gövdesel yerleşimli obezitede beraberinde glukoz intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vasküler hastalık gibi majör komponentlerin ve hiperürisemi , doku plazminojen aktivatör inhibitörü (TPAI) artışı gibi minör komponentlerin bulunması halinde metabolik sendrom veya sendrom X adını alır. Gövdesel obezitenin insülin rezistansına yol açma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte omental yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin portal dolaşım yoluyla karaciğere gelip glukoneogenezi arttırdığı ve karaciğerdeki insülin etkisini etkilediği şeklinde açıklanmıştır. Obezite insülinin hedef dokulara bağlanmasını azaltır. Ayrıca insülinin kas kan akımını artırıcı etkisi obezlerde azalmış olduğundan insülin rezistansına katkıda bulunabilir.

Visseral adipoz dokuda eksprese olan ve kahverengi adipoz dokuda istirahat metabolik hızını ve beyaz adipoz dokuda da lipolizi regüle ettiği bilinen beta 3 adrenerjik reseptörünün insülin rezistansı ve tip 2 DM'de rolü vardır (27). Plazma leptin düzeylerinin de obeziteden bağımsız olarak insülin rezistansı ile korele olduğu, invitro

olarak hepatositlerde insülinin etkisini inhibe ettiği ve böylece glukoneogenezi arttırdığı saptanmıştır (28).

İnsülin rezistansı kavramı bulunduğu yere göre isimlendirildiğinde;

1)Prereseptör alandaki rezistans nedenleri: Pankreas beta hücrelerinden defektif insülin salınımı, glukozun ve insülinin hedef doku ve organlarında kan akımının yeterli veya uygun olmaması, insülinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması şeklinde sıralanabilir.

2)Reseptör düzeyindeki rezistans nedenleri: İnsülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda azalma ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19.kromozom üzerinde bulunan insülin geninde değişik tipte mutasyonlar ve insülin reseptör antikorlarının mevcudiyeti olabilir.

3)Postreseptör alandaki rezistans nedenleri : Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporterlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT 4 'ün insülin ile aktivasyonunda bozukluk, glukozun hücre içi oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluklardır.

Obezitede adipoz dokudan büyük miktarda salınan adipoz doku kaynaklı TNF alfa 'nın aşırı üretiminin, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu azaltarak tirozin kinaz aktivitesini bozması da yine postreseptör düzeyde insülin rezistansı ve tip 2 DM oluşumuna katkıda bulunur. TNF alfa fosfotirozin fosfataz aktivasyonu yoluyla insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in fosforilasyonunu arttırıp bunu bir insülin reseptör inhibitörü halinede getirir. Dolaşımda çok düşük konsantrasyonda olması nedeniyle etkilerini endokrin değil, otokrin veya parakrin yolla gerçekleştirerek selüler insülin rezistansına yol açar (29).

Tip 2 DM'lu kişiler başlangıçta ve sıklıkla hayat boyu insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu tip diyabette ketoasidoz nadir görülür ve genelde infeksiyon gibi başka bir hastalığa bağlı stres nedeni ile oluşur (30).

Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta klasik semptomların çok fark edilir olmaması nedeniyle hastalık uzun yıllar tanı almayabilir (31). Ancak bu hastalarda, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmıştır (32).

Tip 2 diyabetin gelişme sıklığı yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile artar. Daha önceden gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık mevcuttur, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır (33).

Tablo 1: Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri (33)

1-Yaş>45
2-Beden kitle indeksi \geq 25 kg/m ²
3-Aile öyküsü
4-Sedanter yaşam
5-İrk/etnik yapı (Pima,Arizona yerlileri,Afrika ve Meksika kökenli Amerikalılar)
6-Daha önceden IFG veya IGT tesbit edilenler
7-Gestasyonel diyabet veya iri bebek doğurma öyküsü
8-Hipertansiyon (\geq 140/90 mmHg)
9-HDL kolesterol \leq 35 mg/dl ve / veya trigliserit seviyesi \geq 250 mg/dl olanlar
10-Polikistik over sendromlular
11- Vasküler hastalık öyküsü olanlar
12- Ciddi depresyonu olanlar
13- Şizofreni/ antipsikotik ilaç kullanımı (clozapine, olanzapine, risperidone vb.)

2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Gebelik döneminde başlamış olan veya ilk olarak gebelik döneminde tesbit edilen glukoz intoleransıdır.Gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra belirtilen kategorilere göre sınıflandırma tekrarlanmalıdır. Bunlar;1)Diyabetes Mellitus 2) Bozulmuş açlık glukozu- (IFG) 3)Bozulmuş glukoz toleransı- (IGT) 4)Normoglisemik durumlardır.Vakaların çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner.GDM,diyabet ile komplike olmuş tüm gebeliklerin % 90'ını temsil eder (35).

Tablo 2: Gestasyonel Diyabet risk faktörleri

Glukoz toleransının bozulması normalde gebelik süresi içinde, özellikle 3.trimesterde ortaya çıkar.Önceleri GDM için tüm gebeler taramaktayken yeni önerilere göre glukoz intoleransı açısından düşük risk grubundaki kadınları taramak maddi açıdan çok yararlı değildir

2010 ADA gestasyonel diyabet tanısını tekrar revize ederek yüksek riskli hastalara yaklaşımda tek aşamalı 75 g OGTT testini önermektedir (36).

Gebelikte hiperglisemi teşhisi koymak için yeni öneriler açlık plazma glukozunun, 75 mg'lık oral glukoz tolerans testinde 1. ve 2. saat değerlerini içeren 3 ölçümün en az birinde eşik değerlerin aşılmasıdır. Eşik değerler açlık plazma glukozu için 92 mg/dl, 1.saat plazma glukozu için 153 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu için 153 mg/dl dir. Grup ayrıca gebelikte aşikar diyabet tanısı için eşik değerleri de önermiştir.

Tablo 3:75 g OGTT ile gestasyonel diabet tanı kriterleri (36)

Glukoz konsantrasyonu	mmol/L	mg/dl
Açlık kan glukoz	5.1	92
1.saat kan glukozu	10.0	180
2.saat kan glukozu	8.5	153

(American Diabetes Association Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus)

2.1.4. Diyabet Tanı Kriterleri

Diyabetin tanısı 2010 yılında revize edilen ADA (American Diabetes Association) kriterlerine göre dört şekilde konulabilmektedir ve tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 4: Diyabetes mellitus tanı kriterleri (34)

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi ve açıklanamaya kilo kaybı) ile birlikte, her hangi bir zamanda ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl üzerinde olması
veya
2. Açlık plazma glukozunun 126 mg/dl üzerinde olması (8 saatlik açlık sonrası)*
veya
3. 75 gramlık Oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile 2. saat kan glikozunun 200 mg/dl üzerinde saptanması*
veya
4.HbA1C \geq %6.5 (standardize edilmiş laboratuvar metodu ile)*

*Hiperglisemi varlığı farklı bir günde tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

Ayrıca bunun dışında, ADA kriterlerinde iki farklı tanımlama daha vardır. Diyabetin tüm formlarının doğal gidişatı boyunca hastalık, OGTT'den 2 saat sonraki plazma glikozunun 140 mg/dl ve <200 mg/dl olarak tanımlandığı, bozulmuş glikoz toleransı (IGT) evresinden geçer.Bozulmuş açlık glikozu (IFG) açlık glikoz düzeyleri temelinde bir kategori olup, açlık plazma glikozunun 110 mg/dl ve < 126 mg/dl olması olarak tanımlanır.

Tablo 5: OGTT endikasyonları (34)

1. Ailede diyabet hikayesi olanlar.
2. Ailesinde MODY tipi diyabet bulunanlar.
3. Gestasyonel diyabetin araştırılması
4. Tarama testlerinde AKŞ'nin 110mg/dl üzerinde olması.
5. Yüksek bir postrandiyal şekeri varsa (ADA diabet kriterlerini sağlamayan)
6. Anamnezde iri bebek (>4kg), spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, hidroamniyos veya toksemi olan hastada hamilelik.
7. İzah edilemeyen noropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı, serebrovasküler hastalık veya periferik damar hastalığı olanlarda ve bu patolojilere 50 yaş altında rastlanması halinde.

IGT ve IFG bazen sınırda diyabetin formları olarak kabul edilir. Bu glikoz tolerans kategorileri, diyabetin aksine mikrovasküler hastalıkla ilişkili değildir veya çok az ilişkilidir. Ancak artmış kardiyovasküler risk taşırlar. IGT sürekli bir durum değildir. Bazı kişiler diyabete ilerlerken bazı kişiler normoglisemiye dönebilir (33).

2.1.5. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetin hem kendisi hem de oluşan uzun süreli komplikasyonları, yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır.

I. Akut (metabolik) komplikasyonlar (37)

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

II. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar (38,39)

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

C. Diğer kronik komplikasyonlar

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

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

2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak gelişirler. Diyabet ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Nondiyabetiklerde de gözlenen kardiovasküler değişikliklerden farklılık göstermezler. Fakat bu kardiyovasküler değişiklikler diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60 koroner kalp hastalığındandır.

Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 diyabette hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Hipertansiyon prevalansı tip 2 diyabetiklerde en az 2 kat daha fazladır. Çünkü bu hastalarda obezite ve insülin rezistansı sıklıkla diyabete eşlik eder. Bu hastalarda hipertansiyon iyi bir şekilde tedavi edildiği takdirde makrovasküler komplikasyonlara ait morbitide ve mortalitenin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (41).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları:

1. Diyabetik kalp hastalığı (Koroner Arter Hastalığı (KAH), Dilate Kardiyomyopati (KMP), Kardiyak Otonom Nöropati)
2. Periferik arter hastalığı (Kladiasyon, İskemi, Amputasyon)
3. Serebrovasküler hastalık (İskemik CVA, Hemorajik CVA)

Diyabetik kalp hastalığı; koroner kalp hastalığı, diyabetik kardiyomyopati ve diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati şeklinde olabilir. Periferik arter hastalığı; diyabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları 5 kat daha fazladır. Diz altındaki ufak ve orta çaplı damar lezyonları, mikrovasküler hastalık ve nöropati ile birlikte gangren oluşumu kolaylaştırır.

Serebrovasküler hastalık; beyin kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar, bu damarlarda trombüs oluşumu, diyabetiklerde hiperkoagulabilite yaratan faktörlerin de yardımıyla daha sık görülür. Diyabette trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır. Kanama tipi inmeler, diyabetik hastalarda %8 oranındadır (41).

2.2. TİP 2 DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Diyabetes Mellitus, koroner arter hastalığı ve inme gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik olmayanlardaki %30 oranına karşı, diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80'i ateroskleroz kaynaklıdır.

Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (42,43). Kardiyak kateterizasyon yapılan diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha ciddi distal ve proksimal koroner arter hastalığı görülmüştür. Bununla birlikte, plak ülserasyonu ve trombozun diyabetik hastalarda daha çok olduğu bulunmuştur (44). Kardiyovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığını ve de nefropati, retinopati, kardiyomiyopati ve olasılıkla nöropatiyi içermektedir.

Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridir ve doğru orantılıdır; ancak tip 2 diyabette, makrovasküler komplikasyonların hastanın diyabet süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir (45,46). Bozulmuş glukoz toleransı bile, hiperglisemi minimal olmasına rağmen kardiyovasküler riski artırır.

Tip 2 diyabet gelişimine genetik yatkınlığı olan insanlarda bir problem olduğuna dair tespit edilebilen ilk bulgu, diyabet tanısından 15-25 yıl gibi uzun süreler önce görülebilen insülin direncidir. Birkaç prospektif çalışma açlık ve postprandiyal hiperinsülinemi ile gelecekte KAH gelişimi arasında bir birliktelik olduğunu göstermiştir. Tip 2 diyabette, hipergliseminin kendisi ateroskleroz ilerleyişini kuvvetlendirmede önemli rol oynar.

Hipergliseminin, aterojenik eşik değeri bilinmemektedir ancak bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanan aralıkta olabilir.

Tüm bu faktörlerin oynadığı role rağmen, toplum temelli çalışmalar hiperglisemi derecesinin koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olaylar için riski arttırdığını göstermektedir.

UKPDS çalışması tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrolle ilgili en büyük ve en iyi yürütülmüş çalışmadır. Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün mikro ve makro anjiyopatiyi azaltmada etkisi sorgulanmıştır (47,48).

Sıkı glisemik kontrol 108 mg/dL'den düşük açlık plazma glukozu olarak tanımlanmış ve sıkı glisemik kontrolle makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir.

Diyabette kardiyovasküler risklerin mekanizmaları; Tip 2 diyabetli hastalarda lipid anomalileri sadece hiperglisemiyle değil aynı zamanda insülin dirençli ortamda karşılıklı etkileşimle ilişkilidir (49). Tip 2 diyabetli hastaların düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri normal olabilir ancak çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserid seviyeleri artmıştır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri düşmüştür. LDL normal veya yüksek olsada içeriği değişmiş yoğun LDL partikülleri artmıştır ve böylece aterojenik özellikleri artmıştır. LDL'nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve temizlenmesinde bozulma vardır (50). Glukolizasyon LDL'yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirir. LDL'nin hem glukolizasyon hem de oksidasyonundan oluşan ortak ürün çok daha aterojeniktir. Bu şekildeki LDL molekülleri aortik intimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha kolaylıkla alınır ve köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır (51). İnsülin direnciyle birlikte tip 2 diyabetli hastaların küçük ve trigliserid zengin fakat içerisinde çok az kolesterol bulunan LDL parçacıkları vardır. Bu şekildeki LDL parçacıkları, muhtemelen oksidatif değişikliklere artmış hassasiyetlerine bağlı olarak, koroner arter hastalığı riskini toplam LDL seviyesinden bağımsız olarak artırır. Diyabetik hastaların, artmış serbest yağ asidi mobilizasyonu ve yüksek glukoz düzeyleri nedeniyle VLDL seviyeleri yüksek değerlerdedir (52). Trigliserid zengin büyük VLDL'lerin çokluğu küçük –yoğun aterojenik LDL parçacıklarında artış ile ilişkilidir. Birçok çalışma diyabetik hastalarda yüksek trigliserid seviyelerinin artmış koroner arter hastalığı riski ile birlikte olduğunu

göstermiştir (53,54). Buna karşın artmış trigliserid seviyeleri diyabetik olmayan kişilerde koroner arter hastalığı riski ile ilişkili değildir. Diyabetiklerde HDL'nin artmış yıkımı ve azalmış üretimi söz konusudur.

Diyabetik hastalarda artmış trombosit kümelenmesi görülür ve bu durum artmış kardiyovasküler olaylar ile korelasyon gösterir. Ana mekanizmanın artmış tromboksan üretimi olduğu zannedilmektedir. Diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler olay insidansının trombosit hiperagregasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (55). Diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlarla korele olarak yüksek von Willebrand faktörü seviyeleri vardır. İnsülin direnciyle yüksek von Willebrand faktörü seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Benzer şekilde diyabetik hastalarda çoğunlukla artmış fibrinojen seviyeleri görülür ki bu da kardiyovasküler komplikasyonlar için öngörücüdür (56).

Fibrinojen seviyeleri glisemik kontrolü yansıtır. Diyabetik hastalarda Faktör 5,7,10,11,12 seviyeleri de yükselmiştir. Faktör 7 seviyeleri direkt olarak açlık plazma glukoz seviyeleri ile koreledir. Artmış plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri insülin direnç sendromunun özelliğidir. Açlıkta plazma insülin seviyelerinin PAI-1 konsantrasyonu ile direk olarak korele olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemi; VCAM- 1, ICAM-1 ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (57,58).

Hiperglisemiye bağlı endotel disfonksiyonunun birincil olarak, endotel kaynaklı gevşeme faktorünü (EDRF) inaktive eden serbest oksijen radikallerinin artmış oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Süregelen hiperglisemi zemininde serbest radikallerin seviyelerinin artması, glukozun oksidasyonu, lipidlerin oksidasyonu ve ileri glukozilasyon son ürünlerinin (AGE) metabolizması ile sonuçlanır. AGE'ler süratle nitrik oksidi inaktive ederler ve endotele bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olurlar (59,60)

Yakın zamanda açlık plazma glukoz konsantrasyonları bozulmuş hastalarda endotel disfonksiyonu olduğu in vivo olarak tespit edilmiştir. Diyabeti ve ateroskleroza olan hastalarda, aterosklerotik plaklarda ve miyokarda immunhistokimyasal yöntemlerle AGE birikintileri gösterilmiştir. Bununla birlikte;

serum AGE konsantrasyonları koroner arter hastalığı olan tip 2 diyabetlilerde, olmayanlara göre belirgin olarak artmıştır (61,62). Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında “National Cholesterol Education Program (NCEP)” tarafından yayınlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanı sıra diğer başka risk faktörleride tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörlerde eklenmiştir.

Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A, trigliserid, trigliseritten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir.

Aterosklerozun belirlenmiş: NCEP risk faktörleri:

- 1- Yaş: Erkek > 45/ yıl Kadın>55 /yıl
- 2- Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg yada antihipertansif tedavi alan)
- 3- Sigara içimi
- 4- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı : (1. dereceden erkek akraba < 55 yaş, kadın akraba <65 yaş)
- 5- Serum HDL < 40 mg/dL
- 6- Diyabet koroner kalp hastalığının risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (63).

Diğer risk faktörleri:

- 1- Serum lipoprotein (a) >33 mg/dL
- 2- Serum homosistein >10nmol /L
- 3- Küçük yoğun LDL partikülleri
- 4- Serum VLDL / trigliserid >0,3
- 5- Hiperinsülinemi ve insülin direnci
- 6- Abdominal obezite
- 7- Yüksek serum CRP konsantrasyonu
- 8- Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit
- 9- Antioksidan vitaminlerin eksikliği
- 10- Arkus senilis
- 11- Klamidya enfeksiyonu
- 12- Yüksek plazma fibrinojen, Faktor VII-VIII, PAI-1

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezinde ilk basamağı oluşturur. Koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü pozitif olan kişilerde ve tip 2 DM hastalarında, koroner arterlerde anlamlı bir darlık olmadan sağlıklı kontrollere göre daha fazla koroner olay görülmesi endotel fonksiyonunun koroner arterlerde kan akımının

sağlanmasıdaki önemini göstermektedir (64,65). Diyabete eşlik eden hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi (özellikle artmış okside LDL) gibi pek çok durumda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir.

Sayıdığımız mekanizmaların yanı sıra DM, gerek endotel koruyuculuğunu azaltarak, gerekse NO ve prostasiklin gibi antiagregan faktörleri azaltarak; tromboksan A2 gibi trombotik faktörlerle trombosit aktivasyonunu arttırarak, PAI-1 gibi faktörlerle fibrinolizi baskılayarak akut koroner sendromlara yol açan bir 'protrombotik durum' oluşturur (65). Diyabetes mellitus, dolaşımdaki monosit ve T-lenfositlerin kemotaksisi için MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), osteopontin gibi kemotaktik maddelerin ve ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) gibi adezyon için gerekli maddelerin üretiminin uyarılması, karaciğerde CRP, serum amiloid A ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının büyük miktarlarda üretiminin uyarılması ile aterosklerotik sürecin her aşamasında hızlanmaya yol açan ve akut koroner sendromları kolaylaştıran bir 'proinflamatuvar durum'a da yol açar (65).

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlardan otonom nöropati, sempatik aktivite artışı ve yol açtığı istirahat taşikardisi, postural hipotansiyon ve sessiz iskemi/infarktüse yol açarak kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur.

2.2.2. Ateroskleroz Patogenezi

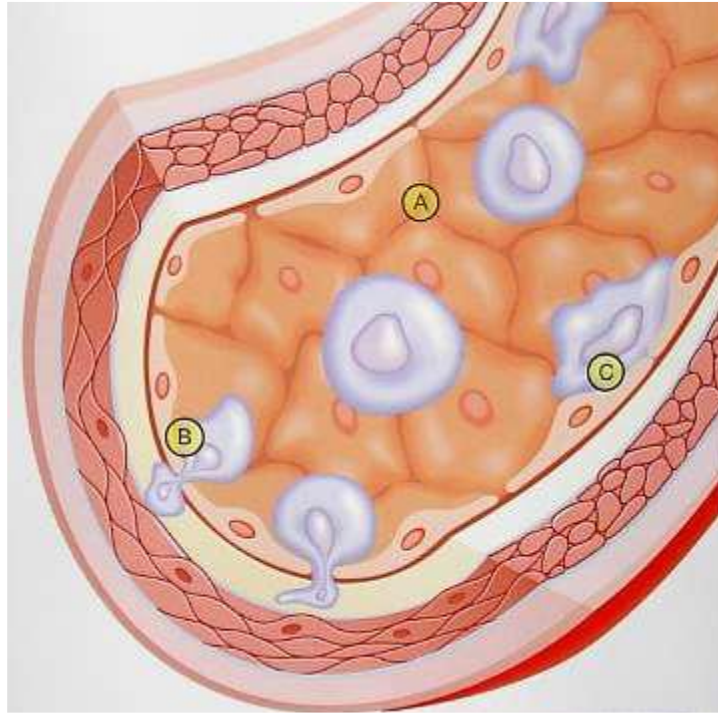
Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozudur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve DM çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenebilir (67,68).

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıttır (67). Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar birarada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyonudur.

Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler permeabilityyi artırır. Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan Klamidya Pnomoniya varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkatleri çekmiştir (68). Ekstraselluler lipid, köpüksü stoplazmalı hücrelerdeki lipid ve düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği plaklar arasında farklılık gösterebilir. Köpük hücreleri büyük oranda arter lümeninden plak içine giren monositlerden köken alan makrofajlardan oluşur (69).

2.2.3. Aterosklerozun Histopatolojisi

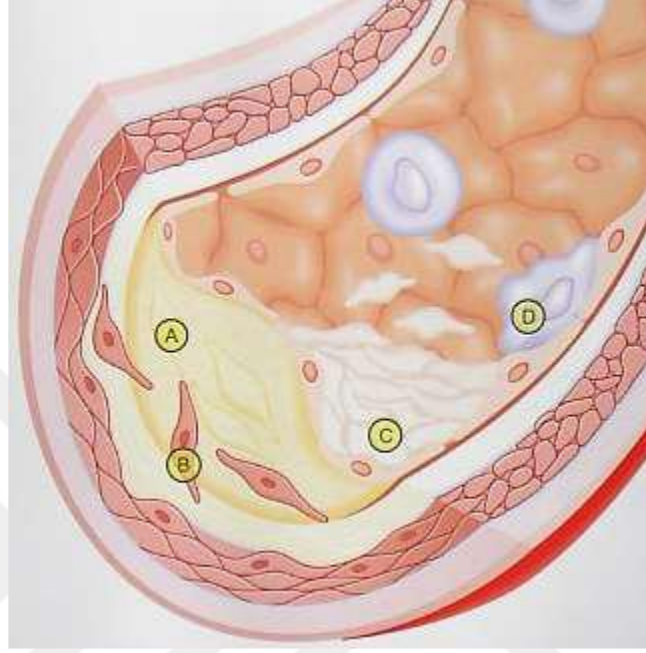
American Heart Association plak tiplerini gelişimine göre şöyle sınıflamayı önermektedir; ilk lezyon Tip I, minor lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.



Şekil 3: Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu

(A endotel gecirgenliği, B lokosit göçü, C lökosit adhezyonu) (70).

Tip II lezyon, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Bu lezyonlarda az miktarda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır (**Şekil 4**).

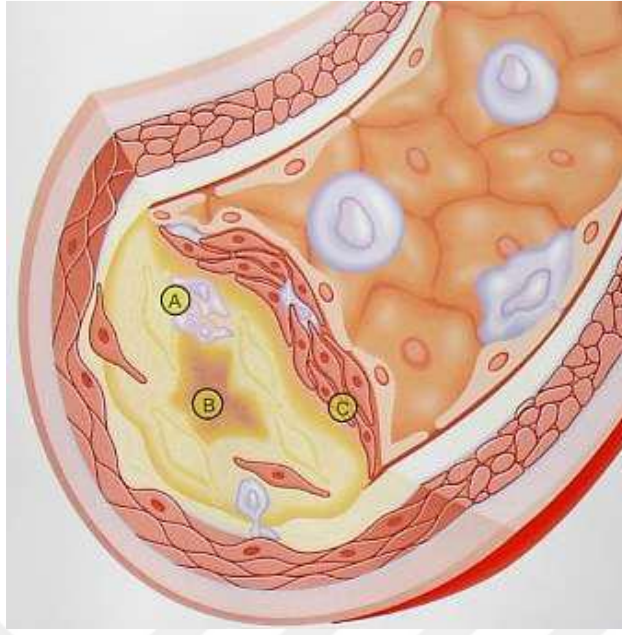


Şekil 4: Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu (70).

A- Köpük hücre gelişimi, B- Kas hücresi göçü, C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu, D- Lökosit adhezyonu ve girişi.

Tip III lezyon, ek olarak az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptomaya yol açmazlar.

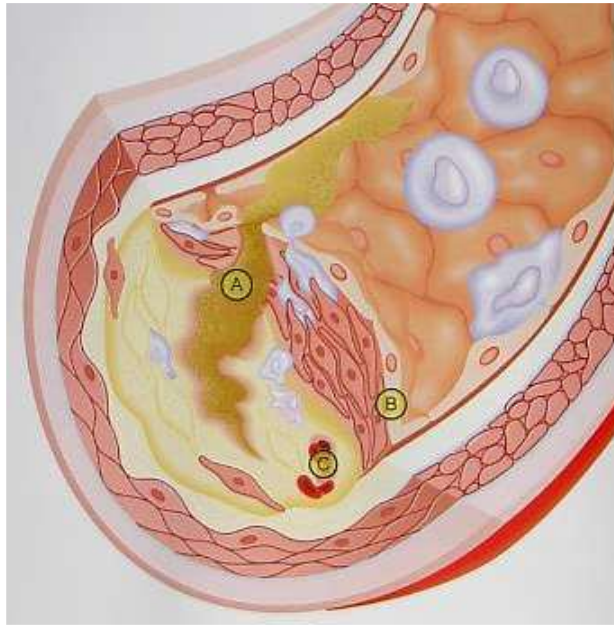
Tip IV lezyonda ekstrasellüler lipid kümeleri biraraya gelerek bir lipid çekirdek oluşturur. Bu lipid çekirdek inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır (**Şekil 4**). Tip IV lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu evrede orjinal lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur.



Şekil 5: Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu (70).

A- Makrofaj birikimi, B- Nekrotik çekirdek oluşumu, C- Fibröz tabaka oluşumu.

Tip V lezyonda yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır (68,69).



Şekil 6: Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu (70).

A- Plak rüptürü, B- Fibroz plak kalınlaşması, C- Plak kanaması.

Tip VI plaklar çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibroz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir (**Şekil 6.**). Akut myokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar bir kaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. **Tip VII** plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır. **Tip VIII** plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (68).

İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste İKH gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve DM gibi faktörler semptomu yol açabilecek plakların sayısını artırır (69).

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliyor atrofye olarak plağın dışarı değilde içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır (68,69).

Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10- 70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (69).

Semptomları Ortaya Çıkaran Olaylar

Klinik semptomlara üç major mekanizma yol açar. Birincisi, tromboz koroner akımda ani azalmaya neden olur. İkincisi, tromboz eşlik etmeden plak, lümen çapının efor sırasında akımı azaltacak düzeyde daralmasına yol açacak şekilde büyür. Koroner ateroskleroz olan kişilerde koroner vasomotor tonal yanıtlar normal değildir. Kısmen endotel disfonksiyonu olarak beliren tonustaki kötü kontrol sonucu, eksantrik bir plak

bölgesinde bulunan residu normal damar duvar segmentinde bölgesel bir spazm oluşabilir ya da lokal gelişen vasospazm daha yaygın bir hal alabilir (69).

Kreşendo kararsız angina, akut myokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümlerin büyük kısmında akut iskemiye başlatan major etken ülsere aterosklerotik plağa bağlı gelişen ve arter lümenini tıkayan bir trombüstür (66,69). Tromboz tek etken değilse de nekropsisi çalışmaları ve fibrinolitik tedavinin infarktüs sonrası arterde akımı sağlamada başarılı olması, trombozun baskın önemini ortaya koymaktadır (69).

İntraluminal trombüsler akut koroner sendromlarda en sık rastlanan bulgudur. Trombüslerin çoğu farklı oranlarda trombosit ve fibrin içerir ve sıklıkla akımı sınırlamayan koroner darlıkların olduğu yerde oluşurlar. Trombüs, kan akımını kendisi veya lokal ya da distal vazokonstriksiyonla (tromboksan, serotonin ve trombinle tetiklenir) birlikte azaltır veya keser. Taze trombüs, büyüyerek arteri tıkayabilir, tamamen eriyebilir ya da organize olarak plak büyümesine katkıda bulunur (71).

Koroner trombuslarda iki farklı süreç saptanmıştır.

Endotel erozyonu: Bir çok tip IV ve V plağı kaplayan endotel yüzeyinde endotel hücrelerinin kaybolduğu, subendotelyal bağ dokunun açığa çıktığı ve trombositlerin yapıştığı ultramikroskopik alanların oluştuğu gösterilmiştir. Bu sürecin ilerleyerek plak yüzeyinde endotelin soyulduğu daha büyük alanları oluşturması, semptomlara yol açabilecek çok daha büyük trombüslerin oluşmasına neden olur. Bu trombüsler genelde plağın lümen yüzeyine yapışıktır (69).

Plak yırtılması: Güçlü bir trombojenik uyarıdır. Lipidden zengin bir plağın başlığı yırtılırsa, kan arter lümeninden lipid çekirdeğe girer, doku faktörü ve kollagen, trombositleri uyarak kümelenmelerine ve aktive olmalarına neden olur. Çekirdek içinde trombüs oluşması plağın genişlemesine ve gerilmesine neden olur. Yırtılan başlık ise lümen içine uzanabilir. Koroner ve aortik plakların nekroptik çalışmalarında, sağlam plaklara göre, lipid içeriği plak hacminin %50'sinden fazlasını oluşturan, başlıkları ince, makrofaj yoğunluğu yüksek, düz kas hücre yoğunluğu az olan plakların rüptüre olma eğiliminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Plak hassasiyetinin iki major belirleyicisi olan çekirdek büyüklüğü ve başlık kalınlığı, istatistiksel olarak birbirleriyle, mutlak plak büyüklüğü ve stenoz derecesi ile ilgili değildir. Plak yırtılması beyaz erkeklerde ani

ölüm veya myokard infarktüsüne yol açan koroner trombüslerin en az %80'inden sorumludur. Koroner trombüsü olan kadınlarda ise yırtılma ve erozyon sıklığı hemen hemen eşittir (69). Plak başlığı yırtıldıktan sonra gelişen olaylar evreler halinde olup, herhangi bir evrede durdurulabilir. İlk evre, plak kaynaklı veya intimal kanama, plak içi hematoma, hemorajik diseksiyon olarak da adlandırıldığı gibi, plak içi bileşenlerin öncelikle eritrositlerden oluştuğunu gösterir. İntraplak trombus ifadesini doğrulayacak şekilde büyük miktarda trombosit ve fibrin de içerir. Yırtılan başlığın lümenle kesiştiği yerde trombus büyük oranda fibrinden ibarettir. Mural trombus kan akımını engellemeden lümen içine uzanabilir. Son evrede trombus büyük oranda eritrosit içeren gevşek bir fibrin ağından oluşmaktadır ve arter lümenini tümüyle tıkayabilir (69). Plak yırtılması lümeninde trombus oluşumunu uyarmaktadır. Trombozun gelişimini etkileyen bir çok faktör vardır. Yırtığın büyüklüğü değişkendir. İnce bir çatlak olabileceği gibi çekirdek içeriği tümüyle lümenle temas edebilir. Bölgesel kan akımı da önemlidir. Spazm veya çekirdekdeki trombus nedeniyle plak genişlemesine bağlı olarak kan akımının azalması lümeninde major tromboz riskini artırır. Protrombik ve doğal fibrinolitik mekanizmalar arasındaki denge de major trombozun belirleyicileri arasındadır (69). Plak yırtılmasını onarım süreci izler. Doğal fibrinoliz ile trombus temizlenir, düz kas hücreleri çoğalır, kollajen yeniden depolanmaya başlanır. Bu iyileşme süreci anjiyoplasti sonrası görülenle aynıdır. Sonunda plak çapında önemsiz bir artış oluşabileceği gibi, total oklüzyona yol açan ciddi büyümeler de olabilir (69).

İntimal yırtılmalar

Yırtılan aterosklerotik plakların çoğu, plak hacminin %50'den fazlasını hücre dışı kolesterolün oluşturduğu büyük bir çekirdeğe sahiptir. Normalde sistolik çevresel gerilim eşit biçimde dağılır. Lipid çekirdekler yumuşak olduklarından gerilimi taşıyamayıp tekrar plak başlığına yöneltirler. Minimal darlığa neden olan plaklarda gerilim, özellikle plak başlığının ince olduğu bölgelerde artar (69).

Plak yırtılmasında bir diğer önemli nokta başlık dokusunun kendi mekanik direncidir. Başlık dokusunda in vitro yapılan testlerde kollajenle glikozaminoglikanların azaldığı, lipid yüklü makrofaj sayısının arttığı ve kırılmaya yol açacak gerilim miktarını azaltacak yönde etki ettiği gösterilmiştir. Kollajen tipleri ve elastin içeriği mutlak doku

direncini etkilemez. Bu sonuçlar başlığın proteazlar tarafından aktif olarak parçalanıp parçalanmadığını sorusunu akla getirmektedir. Makrofajlar TNF- α ve interlokin 1 (IL-1) ile uyarıldığında inaktif metalloproteinazları (MMP) salgılama kapasitesine sahiptir. Bağ dokusunu parçalayan bu enzimler arasında interstisyel kollagenaz (MMP-1), jelatinaz B (MMP-9), stromelin 1, 2 ve 3 (MMP-3, -10, -11) ve membran tipi metalloproteinaz (MTMMP) sayılabilir. Plazminle aktive edilince veya dokudaki intrinsik inhibitörler inaktive edilince bu metalloproteinazlar bağ doku matriksini parçalayabilirler. Plaklardaki makrofajlar ayrıca elastini parçalayan katepsin K ve S'i üretirler. Başlık ve çekirdek bölgesinde büyük miktarda metalloproteinaz mRNA ve proteini saptanmıştır. Ancak bunların aktiviteleri doku inhibitörleri (TIPS) ile nötralize edilebilir. İn vitro plak parçalarında lizisin fokal olması kollagenin aktif parçalandığını göstermektedir. Spesifik immunohistokimyasal yöntemlerle artmış kollagen yıkım ürünlerinin saptanması da lipidden zengin plaklarda kollagen parçalanmasının arttığının göstergesidir. Makrofajlar tarafından başlatılan yıkım sürecinin, düz kas hücrelerince yürütülen onarım sürecine üstünlük sağlaması plak başlığının yırtılması ile sonuçlanır (69).

2.2.4. İskemik Kalp Hastalığında Klinik Durumların Patogenezi

2.2.4.1. Kararlı Efor Anginasında Koroner Arter Patolojisi

Kararlı (stabil) anginanın temelinde, koroner arter segmentlerinin bazısında komşu normal arterle kıyaslandığında lümen çapının en az %50 (alanın %75'i) azalmış olması yatar. Bu tarz darlıklar efor sırasında akımı kısıtlayarak, artmış myokardiyal oksijen ihtiyacının karşılanmasına engel olur (66,69). Bununla birlikte bazı hastalarda arteriyel spazm ile açıklanabilecek geçici dinamik darlıklardan söz edilebilir. Burada arteriyel spazma yol açan, aktive trombositlerden salınan tromboksan A₂ (TxA₂) ve serotonin gibi vazokonstriktif substanslar ve bunların koroner endotelden salınan Prostaglandin I₂ (PGI₂) ve nitrik oksit (NO) gibi vasodilatatörlerle etkileşimidir. Bu substanslar trombosit agregasyonunda da etkilidir. Mikrodolaşımda aktive trombositlerin kümeleşmesi geçici myokardiyal iskemiye yol açabilir. Kararlı anginası olan ancak infarktüs öyküsü olmayan hastaların otopsilerinde iyileşmiş bölgesel infarkt alanları saptanabilir. Bu alanları besleyen arterler fibröz dokuyla tamamen tıkanabilir,

kompleks tip VII plaklara bağlı olarak darlık derecesi fazla olabilir veya orjinal lümende bir çok küçük vasküler kanal izlenebilir. Kararlı anginası olanlarda eski skarlarla ilişkili olmayan bu tarz rekanalize segmentler bulunabilir. Bu da trombotik tıkanmanın mutlaka infarktüsle sonuçlanmadığını gösterir (69).

2.2.4.2. Kararsız Angina (Unstabil angina pectoris-USAP)

Kararsız (unstabil) anginanın işareti olan istirahat iskemisi dinamik darlığa bağlıdır, obstruksiyon devamlı olmayıp akım bazen engellenir. İki ana mekanizma olarak; sorumlu plağın olduğu yerde mural trombüs ve değişen vasomotor tonus ileri sürülmüştür. Bu iki süreç birarada işleyebilir. USAP'ın major nedeni, üzerine trombüs yerleşen sorumlu plaktır. Trombüs, ne tamamen tıkanmaya yol açan, ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine olanak tanıyacak düzeyde çözünmüş olmayan, ara bir evrededir. Trombotik plaklar kararlı anginaya göre, USAP'lı hastalarda daha sıktır (sırasıyla %14.8/ %73.7). Kararsız angina sonrasında aniden ölen kişilerde, distal myokarda trombosit embolilerinin küçük myokard nekrozu alanlarına yol açtığı gösterilmiştir. Bu küçük trombosit embolileri yoğun bir şekilde (IIB-IIIa) reseptörü eksprese etmektedir. USAP'ın arteryel patolojisi AMI'den, sadece arterin açık kalması ve akımın devam etmesiyle ayrılık gösterir. AMI'de ise en azından bir süre için kan akımı tamamen kesilmiştir. Kreşendo tipte USAP, non-Q veya nontransmural infarktüs (NSTEMI) ve transmural infarktüs (STEMI) devam eden bir sürecin farklı noktalarıdır. Bu nedenle plazma troponin-T ölçümü gibi myokard nekrozunun hassas göstergeleri ölüm riski ve AMI riski yüksek olan USAP'ın klinik tanısında kullanılabilir. Özetle USAP arter patolojisi tromboz sürecinin mural trombüsün açığa çıktığı noktada duraklamasıdır. Bu duraklama bir çok aktif güç arasındaki dengeyi yansıtır ve trombotik yüzeyin atıl hale geldiği anlamına gelmez. İlgili yerde trombotik tıkanma riski en azından 6-12 hafta, sistemik hiperkoagulabilite aktivitesi de bir kaç ay yüksek kalmaya devam eder. Trombotik materyal kalıntısının yerini, düz kas hücreleri ve yeni bağ dokusu alana dek oldukça trombojenik olmaya devam eder (69).

Kararsız Anginada Vazomotor Tonus Bozuklukları

USAP' ta efor ve intrakoronar asetilkolin infüzyonu ile uyarılan vazokonstruksiyona, normal vazodilatör yanıtın yetersizliğinden, kısmen endotelden

NO salınımının azalması sorumludur. Bazı USAP vakalarında anjiyografide, ekzantrik darlık veya minimal darlık ya da hiç darlık olmayan yerlerde bölgesel dinamik vazokonstriksiyon görülmektedir. Bunda plaklardan üretilen endotelin-1 artışının payı olabilir. Bir olası spazm nedeni de trombositlerden salınan bölgesel vazoaktif maddelerdir. İleri sürülen bir diğer neden yoğun adventisyal inflamasyonla ilişkilidir, mast hücreleri doğrudan adventisyal sinir dokusuna etkileyen maddeler salgılayabilir. Prinzmetal angina formu sıklıkla anjiyografide biraz ateroskleroz görülen ancak önemli sabit darlık olmayan arterlerde izlenmektedir. Kadınlarda anjiyografik olarak normal veya hafif hasta arterlerde daha sık kararsız angina olması, akut iskemik olay görülen erkeklere oranla, vazospastik bileşenin daha fazla olduğunu düşündürmektedir (69).

2.2.4.3. Akut Myokard İnfarktüsü

Her bir major koroner arter dalı myokardın belirli bir alanını besler. Komşu epikardiyal arterler arasında çapraz akımlar insanda azdır. AMI'nun erken saatlerinde anjiyografi ilgili alanı besleyen arterin tıkanıldığını gösterir. Zaman ilerledikçe tıkanıklığın saptanması azalır. Antegrad akım geri dönünce (spontan trombüs lizis nedeniyle) lümen içinde dolma defekti görülür. Fibrinolitik tedavi sorumlu arterin yeniden açılma hızını artırır. Tıkayıcı koroner trombüslerin çoğunda hem plak içi hem de lümen içi etkenlerle oluşan plak rüptürü vardır. Trombüsün plak içi bileşenlerini öncelikle trombositler oluşturur, yarık bölgesindeki trombüs yoğun fibrin kümelerinden oluşur (69). AMI'de darlığın minimal veya hiç olmadığı damar duvarında aniden trombüs gelişir ve kısa süre içinde tıkanmaya yol açar. Önceden kollateral oluşumuna olanak sağlayan önemli darlık var olabilir. Bu gibi arterlerde tromboz oluşması infarktüse neden olmayabilir. Tromboz mural olabilir, trombosit yığınlarının distal embolizasyonu veya son tıkayıcı atak öncesinde aralıklı tıkanmalarla beraber olabilir. Antegrad akım saatler içerisinde yeniden başlayabilir ya da başlamaz. Bu karmaşık tromboz biçimleri genellikle mikroskopik farklı yaşlardaki küçük nekroz alanlarının biraraya gelerek oluşturduğu bölgesel infarktüslerle ilişkilidir. Nekrotik alanlar arasında canlı myokard alanlarının kalması sıktır. Bölgesel olan fakat subendokardiyal alanda sınırlı kalan (nontransmural) infarktüsler hemen her zaman bu şekildedir. Transmural infarktüsle karşılaştırıldığında nontransmural olanlarda önceden kollateral akım bulunması ve/veya yeniden antegrad akım başlaması daha sıktır. İnfarkt

genişlemesi, infarkt rüptürü ve kardiyojenik şok gibi tehlikeli komplikasyonlar neredeyse sadece transmural infarktüsle ilişkilidir ve uzun koroner arter segmentlerinin uzun süreli total oklüzyonuna bağlıdır (69).

2.2.5. Koroner Sendromlar Ve İnflamasyon Belirteçleri

Ateroskleroz fokal intima alanlarında modifiye lipidlere karşı oluşan inflamatuvar bir yanıttır. Tüm plaklar gelişimlerinin herhangi bir aşamasında böyle bir yanıt gösterirler. Ancak bu yanıt tamamen sönebilir veya plak yırtılması ya da endotel erozyonuna yol açarak trombozla sonuçlanabilir ve akut koroner sendromlara neden olabilir. C-reaktif protein, fibrinojen, neoptenin ve çözünür intersellüler adezyon molekülünü (ICAM) içeren çok sayıda inflamatuvar aktivite belirteçleri normal sınırların ötesinde çok çarpıcı düzeylere yükselmeler de toplum bazında akut iskemik olay riskini yansıtır. Sistemik inflamasyon aktivitesi aort ve koroner arterlerde toplam aktif plak yükünün bir göstergesi olabilir. Lipide bağlı olmayan mekanizmalar da (Helikobakter ve klamidy enfeksiyonları, Kronik peritonit, romatoid artrit gibi...) plak üzerine etkili inflamatuvar aktiviteyi artırabilir (69).

2.2.6. İskemik Kalp Hastalıklarında Tanı Ölçütleri

Stabil (kararlı) Angina Pectoris (SAP)

Sıklık, süre ve ortaya çıkaran faktörlerin 60 gündür değişmediği on dakikadan kısa süren; tipik olarak göğüste retrosternal yerleşimli, baskı, ağırlık hissi, yanma, sıkıştırma ya da ağrı şeklinde tarif edilebilen, genellikle dinlenme ya da nitrogliserin ile geçen rahatsızlık hissidir. Birlikte bulantı, kusma, nefes darlığı, baş dönmesi olabilir. Hastaların %90'ında en az bir koroner arterde %70'den fazla daralma vardır. Hastaların %10'undan azında daha düşük derecede obstruksiyon, koroner arter spazmı ya da küçük damar hastalığı olabilir (72).

Anstabil (kararsız) Angina Pectoris (USAP)

Önceden var olan stabil anginanın sıklık, şiddet, ağrı süresinin artması, ortaya çıkaran faktörlerin düzeyinin azalması ya da 60 günden daha kısa süredir olan egzersiz ya da dinlenme sırasında ortaya çıkan ağrıdır (72). Günümüzde Braunwald'ın

geliştirdiği ağrı şiddeti, klinik durum ve alınan tedaviyi de içeren anstabil angina sınıflaması kullanılmaktadır (73). Akut myokard infarktüsü ile anstabil angina pektoris arasındaki ayırım kesin olmamakla birlikte, myokard nekrozunu kanıtlamak için kullanılan metodlar ve tanımlara bağlıdır. Klinik ve anatomopatolojik olarak, akut koroner sendrom spektrumunda ST elevasyonlu MI (çoğunlukla Q dalgalı MI, STEMI), non-ST elevasyonlu MI (non-Q dalgalı MI, NSTEMI) ve minor myokard hasarı ile birlikte ya da tek başına anstabil angina pektoris yer almaktadır. Minör myokard hasarı ile birlikte ya da tek başına anstabil angina koroner kan akımında ciddi bozulmaya ya da geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır (74).

Akut Myokard İnfarktüsü

Günümüzde yaygın epidemiyolojik kullanımda AMI için en kesin ölçütler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından saptananlardır. Bu ölçütlere göre bir olgunun kesin AMI olarak tanımlanması için, ya seri elektrokardiyografilerde (EKG) belirlenmiş olan iki değişiklikten biri olması (ekstremitte derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 1mm ST segment elevasyonu, göğüs derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 2mm ST segment elevasyonu) ya da otopside yeni MI bulgusunun olmasıdır. Bunlar olmaksızın “tipik” semptomların olması, kardiyak enzimlerin yüksek olması ve EKG’de daha az belirgin değişikliklerin olması da olgunun kesin AMI olduğunu gösterebilir (75). AMI tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (CK-MB) geleneksel olarak kullanılmaktaysa da myokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak Troponin I ve T’nin duyarlılığının daha yüksek olması, günümüzde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu enzimlerden hiçbiri hastaneye ilk başvuru sırasında AMI ya da hasarını ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden 12 saat sonra ölçümler tekrarlanmalıdır (74).

2.2.7. Koroner Ateroskleroz ve İskemik Kalp Hastalıklarında Risk Faktörleri

Ateroskleroz genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Bireyin proaterojenik faktörlere yanıtını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, koroner İKH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Yüksek riskli toplumlarda yapılan otopsiye dayalı

epidemiyolojik çalışmalarda homojen alt gruplarda plak yaygınlığının oldukça değişken olduğu bulunmuştur. Erkeklerde yapılan otopsilerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör olan yüksek kolesterol, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi ve yüksek kan basıncının, ucu birlikte bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklayabilmektedir. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır, kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır (76). Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için, yüksek serum total ve LDL kolesterol, düşük serum HDL kolesterol düzeyleri, sigara içimi, hipertansiyon, DM varlığı ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır . Bu risk faktörleri arasında en önemlisi yüksek serum LDL kolesterolüdür (ya da total kolesterol) . Total kolesterol düzeyinin 4mmol/L (150mg/dL) altında olduğu toplumlarda başka bir majör risk faktörü olsa bile aterosklerotik olaylar daha az sıklıkta görülmektedir (77,78). Daha yüksek kolesterol düzeylerinde sigara, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol ve DM, koroner ateroskleroz oluşumunu artırarak bireyde İKH oluşmasına yol açabilirler. Ancak bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olmazlar. Bilinen İKH risk faktörleri, serum kolesterol düzeyi bunlardan bir tanesidir, hastalık oluşumundaki farklılığın sadece yarısını açıklar (80). Semptomatik ateroskleroz plaklarının dekadlar içinde oluşması ve bunların oldukça heterojen olması, meseleyi karmaşık hale getirmektedir. Aynı koroner arterde yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir (69).

Lipoproteinler

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi İKH için bağımsız risk faktörleridir (77). Epidemiyolojik veriler, anjiyografi çalışmaları ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir riski olduğu doğrulanmıştır (79,81). Yüksek LDL kolesterol düzeyi primer İKH risk faktörü olarak gözükmektedir. Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır (77,78,81). Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol düzeyi İKH'nı öngören güçlü bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük

olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir (79). Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer major risk faktörleri gibi (sigara, hipertansiyon ve DM) koroner ateroskleroza yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır (79). Bu durum özellikle total ve LDL kolesterol orta düzeyde yüksek olduğunda (190-250mg/dL ve 115-175mg/dL) geçerlidir. En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. Total kolesterol / HDL kolesterol oranı, kolesterole bağlı riski taramak için yararlıdır. Bu oran 4.5'tan yüksekse, 12 saatlik açlığı izleyen lipide profiline bakılmalıdır. Bunun nedeni 12 saat sonra lipoprotein içeren tek trigliseridin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olmasıdır (trigliserid/kolesterol oranı 5/1'dir). Böylece Friedewald formülü (Friedewald et al. Clin. Chem 1972; 18: 499-502) kullanılarak (LDL kolesterol= total kolesterol- trigliserid/5- HDL kolesterol) LDL kolesterol düzeyi hesaplanabilir. Ancak trigliserid düzeyi 400mg/dL üzerinde ise bu formül kullanılamaz. Böyle durumlarda, östrojen kullanımı, nefrotik sendrom, hipotiroidi, karaciğer hastalığı gibi sekonder hiperlipidemi nedenleri araştırılmalıdır (82).

Sigara

Sigara içme, sigara içiciliğinin yoğun ancak kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (<150mg /dL) toplumlarda olduğu gibi, tek başına İKH riskini artırmaz (78). AMI oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, ilki koroner ateroskleroza artırırken diğeri AMI'nu tetikler (79). Sigaranın aterojen değil de trombojen olduğunu düşündüren bulgular vardır. Sigara trombüsün aracılık ettiği olaylarda (AMI) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın, aterosklerozun sadece semptomlara yol açtığı durumlarda etkili (angina pectoris) değildir. Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok (ateroskleroz) koronerlerde hızla tıkanmayla (tromboz) ilişkilidir (83). AMI'de tromboliz sonrası sigara içenlerde, içmeyenlere oranla daha az reziduel duvar hastalığı kalır. Sigara sistemik hipertrombotik durumla (trombin üretimi, aktive trombositler, yüksek fibrinojen) ilişkilidir (84). Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağıntı, altta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ve ciddi şekilde azalması sorumlu sürecin gerilediğini gösterir (83).

Hipertansiyon

Sistemik arteryel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, İKH için bağımsız bir risk faktörüdür (78). Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir. Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen; ortalama arter basıncı ve pulsatil bir bileşen; nabız basıncı yer almaktadır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre İKH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda İKH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (85).

Kan basıncı düzeylerine dayanan risk sınıflandırılmasına yönelik 1999 WHO/ISH hipertansiyon kuralları (86), dört risk düzeyi içerir ve kan basıncı yüksekliği ile birlikte bulunan risk faktörleri, hedef organ hasarının varlığı ve birlikte bulunan klinik hastalıklar arasındaki etkileşime bağlıdır. Risk sınıflandırması için kullanılan faktörler; yaş (erkekler > 55, kadınlar > 65 yaş), sigara, total kolesterolün 250mg/dL üzerinde olması, diyabet ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsüdür. Hipertansiyon ile ilişkili hedef organ hasarı, sol ventrikül hipertrofisi, proteinüri ve/veya plazma kreatin düzeyinde hafif artış, aterosklerotik plağın radyolojik veya ultrasonografik olarak görülmesi ve hafif-orta derecede hipertansif retinopatidir. Birlikte bulunan klinik hastalıklar, serebrovasküler hastalık, İKH, konjestif kalp yetmezliği, diyabetik nefropati, böbrek yetmezliği, dissekan anevrizma, semptomatik periferik arter hastalığı ve ilerlemiş hipertansif retinopatidir (86).

Diyabetes Mellitus

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer risk faktörü Tip 2 diyabetes mellitustur. İKH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşirler (79). Total kolesterolü 150mg/dL'nin altında olan toplumlarda DM olan bireylerde bile aterosklerotik olaylar daha seyrek olur (78). Bununla beraber DM, İKH riskini kadınlarda yedi kat, erkeklerde iki ila üç kat artırmaktadır (87). DM trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivator inhibitör I (PAI-I) düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu

sıklıkla gözlenir ve DM'lu hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (67). Diyabetiklerde ve sadece bozulmuş açlık glikozu olanlarda statinle lipid düşürmenin faydalı olduğu gösterilmiştir (88).

2.3. TROMBOSİTLER

Kan hücrelerinin en küçüğü olan trombositlerin ömrü 4-7 gündür. Kemik iliğinde, büyük, çekirdekli hücreler olan megakaryositlerin parçalanmasıyla oluşan trombositlerin çekirdeği yoktur. Trombositler koagülasyon sisteminin önemli elemanlarıdır. Hücre membranlarında adezyon sağlayan önemli fosfolipid reseptörleri vardır. Plazmasında yoğun granüller ve alfa granülleri bulunur. Endotel hasarıyla, kan subendotelle karşılaşır. Trombositler von willebrand faktör (VWF) ile hasar bölgesine yapışır (adezyon). Aktive olan trombositler şekil değiştirir, küre şekline gelen trombositlerde trombosit hacmi artar. Ekzositozla granüler içeriklerini sekrete ederler (90,102). ADP, agregasyonu, VWF ve fibronektin, adezyonu artırır. Serotonin, Tromboksan A2 (TXA2), Platelet Aktive Edici Faktör (PAF), PDGF vazokonstriktör etkilidir. Sekrete olan bu enzimler trombositlerin daha aktif hale gelmesini sağlayarak trombositlerin fibrinojenle birbirlerine bağlanmasına neden olurlar (agregasyon). Trombosit aktivitesinin son basamağı, trombosit plaklarının oluştuğu agregasyondur (91). Aynı zamanda koagülasyon sisteminin devreye girmesiyle oluşan trombin, trombositler için güçlü bir aktivatördür.

Aterogenezin her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Endotel hasarı sonucu tetiklenen trombosit aktivasyonu, agregasyonu, degranülasyonu aterogenezde rol oynamaktadır (92,93). Artmış katekolamin düzeyi, stres ve sigara içimi trombosit agregasyonunu artırarak bu mekanizmayı hızlandırır. Trombositlerin asıl etkisi, ilerlemiş aterosklerotik lezyonun üzerinde trombus oluşumudur. Trombosit sayısının artışı, artmış vasküler tromboz riskine eşlik etmektedir. Vasküler komplikasyonların oluşumunda, artmış trombosit aktivasyonunun rolü olduğu ileri sürülmektedir (94,95). Trombositler damar hasarı veya endotel kaybının olduğu bölgede açığa çıkan subendotel yüzeyle, özellikle kollojenle etkileşirler. Trombositler kollojene yanıt olarak bölgeye yapışırlar. Trombosit agregasyonuna sebep olan ADP ve serotonin gibi granül içeriklerini salgırlar. Diğer

tarafından kuvvetli bir trombosit agregasyon agonisti olan TXA2 sentezlenir. Daha sonra fibrinojen fibrine çevrilerek, fibrin tıkaçı ve trombüs oluşur. Eğer oluşan trombüs bölgede kalıp damar duvarına yerleşirse, ateroskleroza yatkınlık artar. Neticede trombositler damar hasarının olduğu durumlarda aterosklerozun oluşumunda ana etkenlerden biridir (96). Trombosit fonksiyonunun bir göstergesi olan trombosit volümü myokard infarktüsü riski ile pozitif bir uyum göstermiştir.

Hiperkolesterolemi, sigara, kokain kullanımı, infeksiyon hiperkoagülasyon olayını tetikleyebilir. Lipid düşürücü tedavi ile serum kolesterolünün normalizasyonu, kan trombojenitesini azalttığı gösterilmiştir. Hiperkolesterolemide, trombosit kolesterol içeriği artar, trombositler çeşitli agregan uyarıcılara karşı duyarlı hale gelirler. Statinler hiperkolesterolemi ile birlikte olan trombosit aktivasyonunu azaltarak tromboza eğilimi azaltabilirler (92,97). Yüksek LDL kolesterolü olan hastalardaki trombositler, normolipidemik LDL'ye sahip hastalardaki trombositlerden daha fazla aktiftirler.

Aterogenez ve trombogenezde önemli rolü olan trombosit aktivasyon ve agregasyon potansiyeli ortalama trombosit hacmi (OTH) ölçümü ile gösterilebilir. Büyük trombositler hemostatik olarak daha aktiftirler. OTH hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus gibi vasküler risk faktörleri durumunda artmaktadır. Akut myokard infarktüsü, akut iskemik inme, preeklampsi ve renal arter stenozunda da OTH yüksektir. Yükselmiş OTH ile myokard infarktüsü, koroner anjioplastiden sonra restenoz riski ve preeklampsi gelişmesi önceden tahmin edilebilir (95,98,99).

2.4. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH)

1980'lerden beri, trombosit volüm parametreleri otomatik tam kan sayımı profilinde kullanılmaktadır. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir. Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir. Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, OTH olarak ölçülür. Normal değeri 4,5-8,5fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL) (100). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstrüel sıklusdan etkilenmez (101,102).

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler. Artmış OTH, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır. Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler. Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte (103,104).

Tablo 6: OTH'ni değiştiren durumlar

Yüksek OTH	Düşük OTH
İmmun trombositopenik purpura	Kemik iliği aplazisi
Hereditör makrotrombositoz	Kemoterapi sonrası
Preeklampsi	Hipersplenizm
Hipertiroidi	Reaktif trombositoz
Myokard infarktüsü	Kronik böbrek yetmezliği
Diyabetes mellitus	Sepsis

OTH'nin klinik önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, OTH artar. Artmış OTH idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış OTH, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış OTH, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. OTH, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide OTH normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur. Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör 4, β tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları OTH ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin trifosfat) ve β tromboglobulin içeriği

arasında pozitif korelasyonu, ve uyarı sonrası OTH arttıkça ATP ve β tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermiştir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır. Böylelikle OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir (95,99,100).

Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önemi arz edebilir. Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir. Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, seratonin ve ATP gibi protrombotik ve vazoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda OTH artışı olduğu gösterilmiştir (101,102,103).

Vasküler hastalıklarda OTH: Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombus oluşumunda önemli rol oynarlar. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler trombotik potansiyelleri daha fazladır ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agregate olurlar, daha fazla protrombotik TXA₂, seratonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler. Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir (95,99).

Akut koroner sendromda OTH: Akut myokard infarktüsü sırasında OTH artmıştır. Artmış OTH akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür. Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve OTH'nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır (105). Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, OTH artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, OTH'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir (106,107). OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH'nin artışı reinfarkt riskini de artırır. Kararsız anjinada da OTH yüksektir ve bu trombus oluşumunu gösterebileceğinden acil anjioplasti yapılması önerilmektedir.

Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile OTH düzeyleri arasında da pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (100,108,109).

Sigara ve OTH: Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH, sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (110).

Gebelik ve OTH: OTH, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında OTH sabittir (104,111).

Hipertansiyon ve OTH: Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler. Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, HT ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır (112,113).

Hiperlipidemi ve OTH: Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere göre daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azaltılabilir (92,114,115).

Serebrovasküler olay ve OTH: Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık görülen nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır. OTH 'de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olabilir. OTH inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır, 45 günde normale döner (95,98,100).

Diyabetes mellitus ve OTH: Diyabetes mellitusda büyük trombositlerin varlığı bilinmektedir. Diyabetik hastalarda OTH'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Megatrombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışı ve vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Diyabetes mellitusta hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların OTH seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla OTH arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda, diyabetes mellitusta olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok OTH 'deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir. Komplikeasyonlu veya vasküler komplikeasyonsuz diyabetes mellitusta OTH yüksek bulunmuş ancak glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile OTH arasında korelasyon gösterilememiştir (90,95,98,100).

Egzersiz ve OTH: Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer (89,100).

Kullanılan ilaçların OTH'ne etkileri

Artmış OTH, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan OTH'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol OTH'ni artırmış, kinaprilin OTH'ye etkisi olmamıştır. Esansiyel hipertansiyon monoterapide kullanılan alfa blokerler ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitoru (ACEİ), plazma beta tromboglobulini azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyebilir, beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi gösterilememiştir (116). Seratonine bağlı artmış OTH dokzazosin ile azaltılabilir, tek başına OTH'ne etkili değildir (117). Losartan TXA2'ye bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunu inhibe eder (118). Tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyeleri azalmıştır (119).

Pravastatin dışında LDL aferezinin ailevi hiperkolesterolemide OTH'ni azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük tuz alımının 7 günde OTH'ni düşürdüğü grlmştir. Trombosit agregasyonunu azaltan, akut myokard infarktüsü ve inmede tekrarlayan olayları engelleyen balık yağının OTH üzerinde etkisi olmadığı grlmştir (95,111).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. OLGULAR

Çalışmamıza 01.01.2009-12.31.2011 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5.Dahiliye ve Diyabet polikliniğine başvuran ve takipli; Tip 2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı tanıları olan toplam 182 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif yolla gerekli veriler hasta dosyalarından kaydedildi. Ayrıca hastaların demografik ve klinik verileri sorgulandı. Olguların yaşları 40 ile 90 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş $63,075 \pm 11,244$ yıldır. Olguların 115'i (%63.2) erkek; 67'si (%36.8) kadındı. İskemik kalp hastalığı bulunan hasta grubu diyabetik olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu ise iskemik kalp hastalığı olmayan diyabetik hastalardan oluşturuldu. Hastalardan alınan anemneze göre diyabet yaşı, diyabet soygeçmisi biyokimyasal parametrelerden; açlık kan glikozu, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, idrarda protein, mikroalbuminuri düzeyleri retrospektif olarak incelendi. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardan; hipertansiyon için; antihipertansif ilaç kullanan veya başvuru anında hipertansiyon saptanan hastalar, koroner arter hastalığı için; antiiskemik tedavi alan, koroner bay-pass yapılan, koroner angiografi elektrokardiyografi, talyum sintigrafisi ile iskemik kalp hastalığı tanısı konan hastalar, serebrovasküler hastalık için; serebrovasküler hastalık geçirip, nöroloji kliniklerinde incelemeler sonucunda tanısı konup, takip edilen ve tedavi alan, nörolojik sekel kalmış veya kalmamış hastalar, periferik arter hastalığı için; fizik muayene ve radyolojik tetkikler sonucunda periferik arter hastalığı saptanmış veya yeni tespit edilen fizik

muayene bulgusu olan hastalar, diyabetik nöropati için; extremitelerde, uyuşma, yanma şikayeti olan, diyabetik ayak yarası mevcut olan veya elektromyografi ile nöropatik bulgu saptanan hastalar, .retinopati için; retina polikliniğinde takipte olup diyabetik retinopati tanısı konmuş hastalar, diyabetik nefropati için; proteinurisi olan, GFR düşük saptanan, radyolojik olarak nefropati tespit edilmiş olan veya diyaliz programında olan hastalar incelemeye alındı.

Diyabet yaşı ve soygeçmişi; hasta ve yakını tarafından verilen anemnez doğrultusunda değerlendirmeye alındı. Biyokimya sonuçları en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örnekleriydi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarındaki yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı.

Kanda glukoz, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid, HbA1c ölçümü Abbot Aeroset 2.0 (Abbott Diagnostics, ABD) cihazında spektrofotometrik yöntem ile ; fibrinojen, ölçümü Sysmex Ca 1500 (Dade Behring, Almanya) cihazıyla; OTH (ortalama trombosit hacmi) ölçümü Gene-S system cihazında coulter yöntemi ile yapıldı. Yapılan bu çalışmada mevcut veriler doğrultusunda HbA1c düzeyi %8,5 ve üzeri , %8,5'in altı olanlar olarak gruplar içinde ayrıca değerlendirildi. HDL düzeyi erkekler için 40 mg/dl ve üzeri normal, altı düşük olarak, kadınlar için 50mg/dl ve üzeri normal, altı düşük olarak kabul edildi. LDL düzeyi 130 mg /dl ve üzeri yüksek, altı düşük olarak kabul edildi. Trigliserid düzeyi 150 ve üzeri yüksek, altı normal olarak kabul edildi. Total kolesterol 200 ve üzeri yüksek, altı normal olarak kabul edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 11,5 paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm SD; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25.persentil–75.persentil) olarak gösterildi. Dağılımı normal olan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında one-way ANOVA analizi; post hoc karşılaştırmalarda Tukey HSD veya Tamhane's T2 testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanılıp; Mann-Whitney U

testi ile yapılan post hoc çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık 3 grup için $p < 0,016$ düzeyinde değerlendirildi. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı (r_s) veya Pearson korelasyon katsayısı (r) ile incelendi.



4. BULGULAR

Tip II diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı tanılarıyla İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5.Dahiliye ve Diyabet polikliniğine 01.01.2009-12.31.2011 tarihleri arasında başvuran toplam 182 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşları 40 ile 90 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $63,075 \pm 11,244$ yıldır. Olguların 115'i (%63.2) erkek; 67'si (%36.8) kadındır. İskemik kalp hastalığı bulunan hasta grubunu diyabetik olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu ise iskemik kalp hastalığı olmayan diyabetik hastalardan oluşturuldu.

Grup 1, KAH olan ve DM olmayan hastalar

Grup 2, KAH olan ve DM olan hastalar

Grup 3, KAH olmayan ve DM olan hastalar

Yaptığımız çalışmamızın kontrol ve hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo7'de gösterilmiştir. Üç hasta grubu arasında hasta yaşı ortalama değerleri istatistiksel önemde ileri düzeyde anlamlı farklı idi. Post hoc karşılaştırmada Grup 3'ün yaş ortalama değerinin Grup 1'e göre istatistiksel önemde ileri düzeyde anlamlı düşük ve Grup 2'ye göre ise anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (Tablo9).

Tablo 7: Hasta gruplarında demografik ve klinik verilerinin karşılaştırma sonuçları.

	Grup 1 (N=59)	Grup 2 (N=60)	Grup 3 (N=62)	P
Hasta yaşı, yıl	64 ± 13	62 ± 9	57 ± 10	= 0,003
DM yaşı, yıl		10 (4 -19)	10 (5 – 15)	-

Hasta grupları arasında laboratuvar parametrelerinden fibrinojen, OTH, total kolesterol, LDL kolesterol ve HbA1c ortalama değerleri ile AKŞ ve trigliserid ortanca değerleri istatistiksel önemde anlamlı farklı idi (Tablo 8). Ancak 3 hasta grubu arasında HDL kolesterol ortalama değerleri istatistiksel önemde anlamlı farklı değildi.

Tablo 8: Hasta gruplarında laboratuvar verilerinin karşılaştırma sonuçları.

	Grup 1 (N=59)	Grup 2 (N=60)	Grup 3 (N=62)	p
Fibrinojen, mg/dl	363 ± 79	339 ± 97	312 ± 93	= 0,010
OTH, fL	9,5 ± 1,5	9,3 ± 1,5	8,8 ± 1,0	= 0,006
AKS, mg/dl	98 (87 – 105)	175 (124 – 237)	176 (146 – 209)	< 0,0001
T.Kolesterol, mg/dl	189 ± 48	168 ± 44	193 ± 37	= 0,003
Trigliserid, mg/dl	107 (90 – 174)	133 (98 – 192)	136 (102 – 184)	= 0,023
HDL, mg/dl	44 ± 10	43 ± 14	47 ± 10	= 0,148
LDL, mg/dl	117 ± 36	98 ± 34	113 ± 34	= 0,008
HbA1c, %	5,7 ± 0,4	8,3 ± 1,8	8,4 ± 1,3	< 0,0001

Tablo 9: One-way ANOVA analizi sonrası 3 grup arasında anlamlı fark saptanan parametreler için yapılan post hoc çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları.

			Fibrinojen (mg/dl)	OTH (fL)	T.Kolesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HbA1c (%)	Has. Yaşı (yıl)
Grup 1	Grup 2	Ortalama Fark	23,66	0,255	21,03	18,68	-2,6	2,17
		p	0,326*	0,724**	0,023*	0,010*	<0,0001**	0,651
	Grup 3	Ortalama Fark	50,14	0,769	-3,93	3,21	-2,6	6,71
		p	0,007*	0,004**	0,871*	0,867*	<0,0001**	0,006
Grup 2	Grup 3	Ortalama Fark	26,48	0,514	-24,96	-15,47	-0,1	4,54
		p	0,239*	0,081**	0,005*	0,038*	1,000**	0,028

*, post hoc çoklu karşılaştırma için kullanılan Tukey HSD testi ile elde edilen p değeri

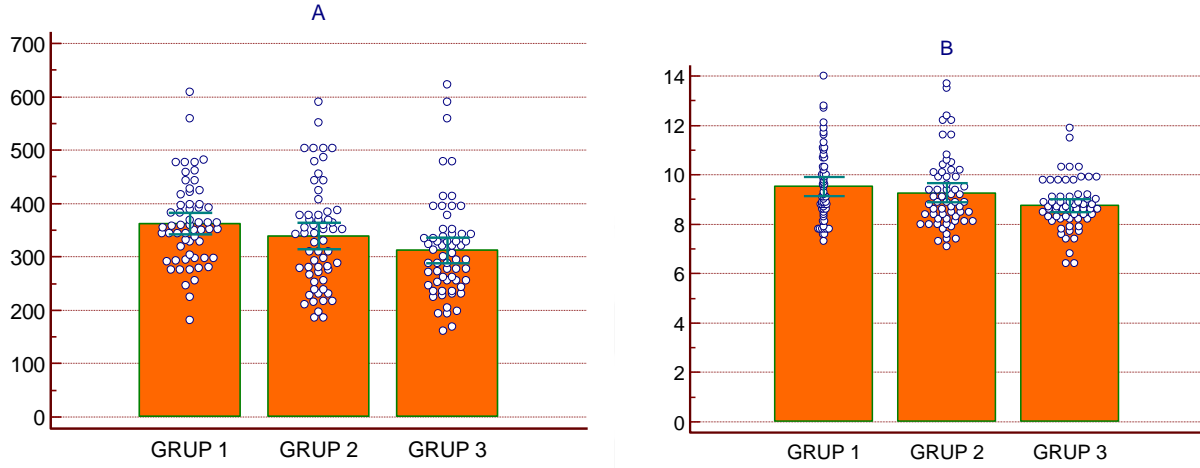
** , post hoc çoklu karşılaştırma için kullanılan Tamhane's T2 testi ile elde edilen p değeri

Hasta grupları arasında istatistiksel önemde anlamlı fark saptanan parametreler için yapılan post hoc çoklu karşılaştırmalarda fibrinojen ortalama değerlerinin Grup 1'e kıyas ile Grup 3'de istatistiksel önemde ileri düzeyde anlamlı düşük olduğu, OTH ortalama değerlerinin Grup 1'e kıyas ile Grup 3'de ileri düzeyde anlamlı düşük olduğu, total kolesterol ortalama değerlerinin Grup 1'e kıyas ile Grup 2'de anlamlı düşük olduğu ve Grup 2'ye kıyas ile Grup 3'de ise ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu, LDL ortalama değerlerinin Grup 1'e kıyas ile Grup 2'de anlamlı düşük olduğu ve Grup 2'ye kıyas ile Grup 3'de ise anlamlı yüksek olduğu, HbA1c ortalama değerlerinin Grup 1'e kıyas ile Grup 2'de çok ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu ve Grup 1'e kıyas ile Grup 3'de de çok ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu, AKŞ ortanca değerlerinin Grup 1'e kıyas ile Grup 2'de ve Grup 1'e kıyas ile Grup 3'de çok ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu, trigliserid ortanca değerlerinin Grup 1'e kıyas ile Grup 3'de anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 9, Tablo 10, Şekil 5 A-B).

Tablo 10: Kruskal-Wallis H analizi sonrası 3 grup arasında anlamlı fark saptanan parametreler için yapılan post hoc çoklu karşılaştırma analizlerinin sonuçları.

			AKS (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)
Grup 1	Grup 2	Ortanca Fark	-77	-26
		p	<0,0001	0,020
	Grup 3	Ortanca Fark	-78	-29
		p	<0,0001	0,015
Grup 2	Grup 3	Ortanca Fark	-1	-3
		p	0,920	0,856

Mann-Whitney U testi ile yapılan post hoc çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık $p < 0,016$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



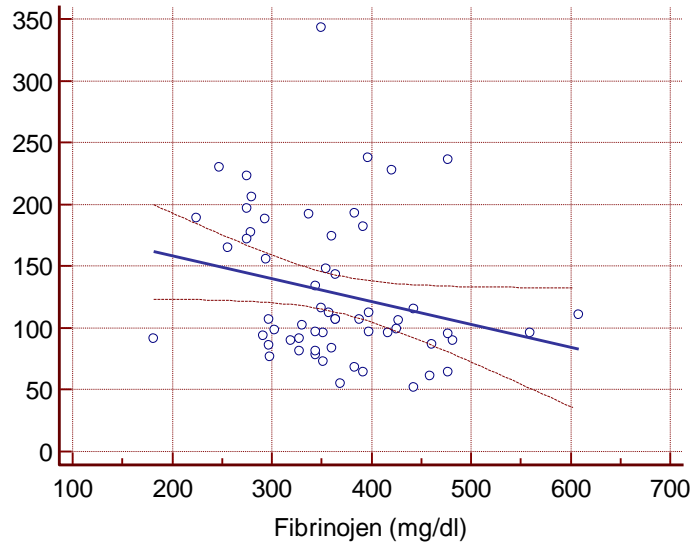
Şekil 7: Fibrinojen (A) ve OTH (B) düzeylerinin Grup 1 (N=59), Grup 2 (N=60) ve Grup 3 (N=62)'teki düzeylerini gösteren bar grafikleri (error barlar ortalamannın %95 güven aralığında gösterilmiştir).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'deki fibrinojen ve OTH ile diğer parametreler arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir. Sadece Grup 1'de fibrinojen ile trigliserid değerleri arasında negatif yönde zayıf derecede istatistiksel önemde bir korelasyon ($r_s = -0,258$; $p=0,049$) saptanırken (Tablo 8), diğer analizlerde fibrinojen ve OTH ile diğer parametreler arasında istatistiksel önemde herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 11: Hasta gruplarında fibrinojen, OTH, AKS, T.Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonlar.

	Grup 1 (N=59)		Grup 2 (N=60)		Grup 3 (N=62)	
	Fibrinojen	OTH	Fibrinojen	OTH	Fibrinojen	OTH
Fibrinojen		r = 0,034 p = 0,799		r = 0,069 p = 0,600		r = 0,049 p = 0,704
OTH	r = 0,034 p = 0,799		r = 0,069 p = 0,600		r = 0,049 p = 0,704	
AKS	r _s = -0,131 p = 0,323	r _s = 0,047 p = 0,725	r _s = 0,051 p = 0,699	r _s = -0,026 p = 0,842	r _s = 0,102 p = 0,428	r _s = -0,121 p = 0,349
T.Kolesterol	r = -0,093 p = 0,484	r = -0,032 p = 0,809	r = 0,054 p = 0,684	r = 0,114 p = 0,387	r = -0,204 p = 0,112	r = -0,052 p = 0,687
Trigliserid	r_s = -0,258 p = 0,049	r _s = 0,047 p = 0,726	r _s = 0,073 p = 0,579	r _s = 0,076 p = 0,563	r _s = -0,111 p = 0,391	r _s = -0,200 p = 0,120
HDL	r = -0,130 p = 0,326	r = -0,114 p = 0,389	r = -0,114 p = 0,384	r = -0,010 p = 0,940	r = -0,170 p = 0,186	r = -0,063 p = 0,628
LDL	r = -0,165 p = 0,211	r = 0,034 p = 0,798	r = 0,101 p = 0,444	r = 0,054 p = 0,702	r = -0,044 p = 0,734	r = 0,096 p = 0,459
HbA1c	r = -0,125 p = 0,345	r = -0,163 p = 0,218	r = 0,134 p = 0,307	r = -0,012 p = 0,928	r = 0,193 p = 0,133	r = -0,133 p = 0,302

r: Pearson korelasyon katsayısı, r_s: Spearman korelasyon katsayısı



Şekil 8: Grup 1’de fibrinojen ile trigliserid düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren saçılım grafiği (r_s = -0,258; p=0,049)

5. TARTIŞMA

Tip 2 Diyabetes mellitus, insülin sekresyonu ve/veya insülinin periferik hücelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik sendromun adıdır. Diyabet, metabolik olduğu kadar vasküler de bir hastalıktır. (120)

Diyabetes mellitusta kronik ve düşük dereceli inflamatuvar sürecin olduğu öne sürülmektedir. Kronik subklinik inflamasyon, insülin direnci sendromunun bir parçasıdır şeklinde ifade edebiliriz. Bunu göstermek için akut faz reaktanlarından yararlanıldı. (inflamatuvar yanıtta rol alan mediatörler: adiponectin, tümör nekroz faktör alfa, interlökin 6, interlökin 8, interlökin 10 plazminojen aktivatör inhibitör) Bu akut faz reaktanlarından CRP ve fibrinojen, IL-6' ya cevap olarak salınmaktadır. IL-6, vücuttaki inflamatuvar cevabın en önemli mediatörü olan sitokindir. IL-6' nın kardiyovasküler olaylarla yakından ilişkili olduğunu düşündüren birçok çalışma vardır (121,122,123). Plazma fibrinojen düzeyinin, koroner arter hastalığının bağımsız bir risk faktörü olduğu, birkaç prospektif, durum kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir (124,125,126,127). Belirtmek gerekir ki CRP ve fibrinojen düzeyleri; abdominal obezite (VKİ), trigliserid (TG) yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir (128). Metabolik sendromlu ve özellikle tip 2 diyabetik bireylerde CRP ile fibrinojen düzeyi arttıkça kardiyovasküler risk artmaktadır. Bizde çalışmamızda KAH olan hastalarda fibrinojen düzeyini yüksek tespit ettik. Bu metabolik parametrelerden bağımsızdı. Abdominal obezitenin insülin direnciyle bağlantısı birçok çalışmayla gösterilmiştir

(129,130). Vücuttaki yağ dağılımı mortalite ve morbidite açısından önemli bir belirleyicidir. Özellikle visceral veya abdominal obezite birçok kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkilidir. Yağ dokusundan bir seri sitokin salgılanmaktadır. (131,132).

Tip 2 diyabet prevalansı arttıkça komplikasyonlara bağlı mortalite ve morbidite de artmaktadır. Hızlanmış ateroskleroz, nefropati ve retinopatiden oluşan kronik komplikasyonlar hala hekim ve hasta için problem olmaya devam etmektedir. Diyabetin en önemli komplikasyonlarından olan koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabetlilerin önde gelen ölüm nedenlerinden biridir, ve dünyanın her tarafındaki bütün ölümlerin %34'ünden sorumludur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık için göreceli risk 2-4 kat artmıştır. Diyabet ve ateroskleroz birbirleriyle paralel seyreden iki hastalıktır. Diyabet aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner damar tutulumuna neden olmaktadır. Amerikan Kalp Cemiyeti diyabeti kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olarak tanımlamış ve diyabeti koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul etmişlerdir.

Diyabette hiperglisemi ve hiperinsülinemi yanında dislipidemi, hipertansiyon gibi ilave metabolik bozukluklar aterosklerotik hastalığa ayrıca katkıda bulunur. Bu durumda birden fazla risk faktörünün bulunması, riski eksponansiyel olarak arttırmaktadır (133). Diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80'i ateroskleroz kaynaklıdır. Buna karşın diyabeti olmayan hastalarda bu oran %30'dur (134,135). Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörüdür (136). Makrovasküler komplikasyonların ise diyabetin süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir (137,138). Bozulmuş glukoz toleransında da hiperglisemi minimal olmasına rağmen yine kardiyovasküler riski artmıştır (139).

Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce (1-12 yıl) başlamaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar çoğunlukla ve hatta mikrovasküler komplikasyonlar tanı konulduğunda bulunmaktadır. Hastalığa sebep olan faktörler önceden tespit

edilebildiğinde ve değiştirilebilecek risk faktörleri ortadan kaldırıldığında primer koruma sağlanabilmektedir (140).

Trombositler, ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynayan hücrelerdir (141,142). Ateroskleroz gelişimi için major risk faktörü olan hipertansiyon varlığında OTH, P-selektin, beta-tromboglobulin ve platelet faktor-4 gibi platelet aktivasyon göstergelerinin arttığı ve bunun protrombotik duruma yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, büyüklüğüne bağlıdır OTH, tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak da kabul edilmektedir (143). Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabiliyor olması büyük avantajdır (143). OTH'deki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olayların erken tanısı açısından çok önemlidir (144).

Büyük trombositler küçük olanlara göre daha fazla granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içerirler, adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır. (145). Büyük trombositlerin sitoplazması içerisinde, kalsiyum, tromboksan A2, serotonin, PF4 ve β -tromboglobulin gibi maddelerin artışına ayrıca platelet aktivasyonu göstergesi kabul edilen adezyon molekülü ekspresyonunda da bir artış tespit edilmiştir (145,146,147). Tüm bu sonuçlar büyük trombositlerin metabolik olarak daha aktif olduğunu göstermiştir (147,148). Literatürde; diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda OTH artışı olduğu gösterilmiştir (149,150,151). Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, platelet fonksiyonunun belirleyicilerinden biridir (152). Bizim çalışmamızda KAH olan grupta diyabetten bağımsız olarak OTH yüksek tespit edildi. OTH tek başına KAH olan grupta KAH olan diyabetik gruptan da büyüktü. OTH'nin KAH için bağımsız bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Ayrıca yüksek OTH'nin koroner kalp hastalığına sahip hastalarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (147). Kalp hastalıklarında OTH'deki artışın sebebi kalp yetmezliğinin akut fazında gerçekleşen katekolamin stimülasyonundan sonra dalaktan salınan büyük trombositlerin sayıca fazla olması olabilir (153). Ayrıca akut iskemi esnasında küçük trombositlerin daha çabuk kullanımına da bağlı olabilir (154).

Trombositlerin hacmi trombopoez safhasındayken megakaryositler daha parçalanmadan önce belirlenir. Trombosit boyutunun öncü hücre (megakaryosit gibi) dönemlerinde belirlenmesinde, IL-3 veya IL-6 gibi sitokinler önemli rol oynar (155). Megakaryositlerin çekirdeğindeki artmış kromatin içeriğinin büyük ve hiperaktif trombosit oluşumuna yol açacağı ifade edilmiştir (156). Normal dolaşımında disk şeklinde hareket eden trombositler, aktive olduklarında disk-küre şekline dönüşüm göstermekte ve pseudopodia oluşturmaktadırlar (157).

Akut koroner sendromlarda yüksek OTH'nin sebebinin, hızlı tüketilen trombositlere sekonder olarak, kemik iliğinden henüz olgunlaşmadan salınan büyük hacimli trombositlerde bağlı olabileceği, ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesinde OTH'deki artıştan sorumlu olabileceği Swell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada belirtilmiştir (154).

Çalışmamız koroner arter hastalığı olan Tip 2 diyabetli bireylerde ateroskleroz ile ilgili yeni araştırılan risk faktörlerinden Ortalama Trombosit Hacmi ve fibrinojen düzeylerinin diğer geleneksel risk faktörleri olan hipertansiyon, HbA1c, Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve açlık kan şekeri düzeylerinin; koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetli bireylerde kardiovasküler komplikasyon gelişimindeki önemini araştırmak ve bu risk faktörlerinin birbirleriyle olan ilişkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

İskemik kalp hastalığı bulunan hasta grubu diyabetik olan (Grup 1) ve olmayanlar (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu (Grup 3) ise iskemik kalp hastalığı olmayan diyabetik hastalardan oluşturuldu.

Diyabetik hastaların büyük bir kısmında zaman içinde çeşitli mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Hipergliseminin derecesi ve süresi mikro ve de makrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridir. Diyabetik hiperglisemi, trombosit morfolojisi ve fonksiyonlarında değişiklikler gibi çeşitli patolojik değişikliklere neden olabilir. Trombositler, hiperglisemik hasar için önemli bir hedeftir, fakat bu hasarın altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki; tip 2 diyabetik olgularda artmış trombosit duyarlılığı ve trombosit üretim hızında artış, trombosit morfolojisinde değişikliklere neden olabilir. Öyleki, artmış sayıdaki çok büyük ve aşırı duyarlı genç

trombositlerle birliktelik sözkonusudur Diyabetiklerde yapılan bazı çalışmalarda, koroner arter hastalığı görülme sıklığı sıkı glisemik kontrolü ile değil de, diyabetin süresi ile ilişkili olduğu ortaya konmuşken; bazı çalışmalarda ise koroner arter hastalığı'nın diyabet süresi ile artış gösterdiği kanıtlanamamıştır (158,159). Bizim yaptığımız çalışmada diyabet süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup HbA1c ortalama değerlerinin ve AKŞ ortanca değerlerinin diyabetik olan gruplarda anlamlı yüksek saptanması; OTH ve fibrinojen değerleri ile korelasyon saptanmamıştır. OTH ve fibrinojen aterosklerotik risk faktörlerine göre kıyaslandığında makrovasküler hasar sürecinde bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Murat SN ve arkadaşlarının 395 akut koroner sendromlu hasta üzerinde OTH ile ateroskleroz ciddiyeti arasındaki ilişkisini araştırdıkları çalışmada yüksek OTH düzeylerinin çok damar tutulumlu koroner arter hastalığı için yaş ile birlikte bağımsız bir risk faktörü habercisi olduğu saptanmış olup akut koroner sendromlu hastalarda yüksek OTH seviyeleri koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptanmış (160). Koroner arter hastalığı olanlarda OTH'nin koroner aterosklerozunun ciddiyetini göstermede yararlı bir marker olabileceği düşünülmüştür. Tavit Y ve arkadaşların 2010 yılında diyabetik koroner arter hastalığı olan ve diyabeti ve koroner arter hastalığı olmayan iki grup toplam 258 hasta üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda OTH'nin iki grup arasında anlamlı derecede farklı olduğu ve koroner kalp hastalığının varlığı (odds ratio (%95 CI) 2.31) ile ilişkili bulunmuş (161). Hekimsoy Z ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı olmayan 145 tip 2 DM'li hastada ve 100 diyabeti olmayan hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmanın verilerinde OTH'nin diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre yüksek saptanmış olup diyabetiklerde makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda OTH'nin önemli rolü olduğu sonucuna varılmıştır (162). Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarında diyabetik olmayan koroner arter hastalığı olan hasta grubuna kıyas ile diyabetik koroner arter hastalığı olmayan kontrol grubunda OTH değeri ileri düzeyde anlamlı düşük olduğu hem diyabetik hem de koroner arter hastalığı olan grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlarımızdan OTH'nin diyabetik durumdan çok ateroskleroz ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Ateroskleroz için artmış OTH'nin bağımsız risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Saito I ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı öyküsü olmayan 1676 orta yaşlı diyabetik hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada diyabeti olan katılımcılarda KAH insidansı rutin risk faktörleri (hipertansiyon, sigara, total kolesterol seviyesi, düşük HDL) ile pozitif ilişkili saptanmış. Rutin risk faktörlerine göre bakıldığında sadece albumin, fibrinojen, vWF, faktörVIII aktivitesi ve lökosit sayısı bağımsız olarak KAH ile ilişkili bulunmuş ($P<0,03$) (163). Bosevski M ve arkadaşlarının diyabetik koroner arter hastalığı olan 42 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada; plazma fibrinojen seviyesi ve düşük HDL düzeyinin endotel disfonksiyonu ile bağımsız ilişkili olduğu göstermiştirler. Bizim yaptığımız çalışmada ise koroner arter hastalığı olan diyabetik olmayan hasta grubuna kıyasla diyabetik koroner arter hastalığı olmayan hasta grubunda fibrinojen ortalama değerleri istatistiksel önemde ileri düzeyde anlamlı düşük olduğu saptandı, hem diyabetik hem de koroner arter hastalığı olan grupta ise anlamlı farklılık saptamadık (164).

Bir sentetik HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan atorvastatin trombositlerde eNOS upregülasyonuna sebep olarak in vivo platelet aktivasyonunda azalma yaptığı bilinmektedir. Statinlerle lipid düşürücü tedavinin, serum kolesterolünü düşürürken kan trombojenitesini azalttığı gösterilmiştir. Statinler, hiperkolesterolemi ile birlikte olan trombosit aktivasyonunu azaltarak, tromboza eğilimi azaltabilirler (yüksek LDL kolesterolü olan hastalardaki trombositler, normolipidemik LDL kolesterole sahip hastalardaki trombositlerden daha fazla aktiftirler.) Broijersen ve arkadaşları, 1994'de 10 ailesel hiperkolesterolemili hastada LDL kolesterol aferezinin OTH'ni düşürdüğünü, fakat pravastatin tedavisinin, OTH'ni değiştirmediğini tespit etmiştir (165). Mathur ve arkadaşları, acil polikliniğe başvuran 94 göğüs ağrılı hastada myokard infarktüsü ve unstabil anjinada kontrol grubuna göre OTH'ni yüksek bulmuş, statin tedavisi alan ve almayan grup arasında OTH açısından istatistiksel fark bulamamışlardır (166). Bizim çalışmamızın sonuçlarında total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinin ortalama değerleri koroner arter hastalığı olan diyabetik olmayan hasta grubuna kıyas ile diyabetik koroner arter hastalığı olan hasta grubunda anlamlı düşük olduğu ve diyabetik koroner arter hastalığı olan hasta grubuna kıyas ile diyabetik koroner hastalığı olmayan kontrol grubunda ise ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu, trigliserid ortanca değerlerinin ise koroner arter hastalığı olan diyabetik olmayan hasta grubuna kıyas ile diyabetik koroner hastalığı olmayan kontrol grubunda anlamlı yüksek olduğu

saptanmıştır. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmada lipit değerleri ile OTH ve fibrinojen arasında anlamlı ilişki saptanmamasının nedeni olarak koroner arter hastalığı olan hastaların agresif antilipidemik tedavi altında olmasına bağlanabilir.

Koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hasta grubunda LDL kolesterol seviyesinin yüksek saptanması, diyabetin koroner arter hastalığı ile eşdeğer tutularak LDL kolesterol hedef değerinin koroner arter hastalığındakiyle aynı olması gerekliliğinin tam olarak sağlanamadığını düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızın limitasyonları var. Retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya koroner arter hastalığı olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastaları aldık. Literatürden öngörüldüğü gibi bizim diyabetik koroner arter hastalığı olan hastalarda çoklu ve yaygın damar hastalığı olup olmadığını bilemiyoruz. İkinci bir limitasyonumuz kontrol grubu olan diyabetik hastalarda OTH ve fibrinojen değerleri yüksek olan hastalara ileri tetkik (ekokardiografi, sintigrafi, koroner anjio) yapılmamasıdır. Oysa bu hastaların risk faktörleri açısından sıkı takibi olası akut koroner sendromu önleyebilir.

Sonuç olarak; ortalama trombosit hacmi ve fibrinojenin, koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu ve hastaların koroner arter hastalığı açısından takibinde yararlı olabileceği kanısındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992 Apr; 39 (2):110-27.
2. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002; 117:399-404.
3. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7 (2):157-61.
4. Sharp DS, Benowitz NL, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Elwood PC. Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1995;74 (2): 730-5.
5. Rosenson RS. Myocardial injury, the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 : 933-40.
6. Folsom AR, Qamhieh HT, Flack JM, et al. Plasma fibrinogen: Levels and correlates in young adults. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1023-36.
7. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.

8. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. I.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
9. Zimmet ve ark. Diab Med 2003;20:693–702
10. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al Population based study and risk characteristics of Turkey. Diabetes Care 2002;25:1551-6.
11. İ Satman ve TURDEP Çalışma Grubu 2010
12. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th edition WB. Saunders Company .
13. Diabetes Care January 2008 31:S55-S60; doi:10.2337/dc08-S055
14. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA:Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA):the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency .Diabet Med 11:299 303,1994
15. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A:Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins .Nature 298:167-169,1982
16. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S,Quattrin T, Maclaren NK:Age and family relationshipaccentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes J.Clin Endocrinol Metab 80:3739-3743,1995
17. Huang W.Connor E, Dela Rosa T, Muir A, Schatz Dsilverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK:Although DR3-DRQB1 may be associayed with multiple component disease of autoimmune polyglanduler syndromes,the human leukocyte antigen DR4-DRQB110302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity J Clin Endocrinol Metab 81:1-5,1996
18. Banerji M, Lebovitz H:Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM .Diabetes 38:784-792,1989
19. World Health Organization :Diabetes mellitus.Report of a WHO Study Group.Technical Report Series 727,Geneva ,1985.
20. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM:Nonketotic diabetes :insulin deficiency or insulin resistance .AM J Med 60:80-88,1976
21. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TDR,Peto J:Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes :estimation of their relatives contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose consentrations .Metabolism 28:1086-1096,1979

22. Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG: Insulin treatment reverses the insulin resistance of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 5:353-363, 1982
23. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN: Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 17:30-36, 1994
24. Weir GC, Leahy JL: Pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus. *Joslin's Diabetes Mellitus*. C Ronald Kahn, Gordon C Weir (Editors) 13th Ed. 1994, Lea and Febiger, USA, p240-264
25. Clark A, Charge SB, Badman MK, et al. "Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes." *Biochem Soc Trans* 1996;24 (2):594-9
26. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DF, Hartz AJ, Kalkoff RK, Adams PW: Relationship of body fat distribution to metabolic complication of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254-260, 1982.
27. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T and et al. "Effects of Trp 64 Arg mutation in the beta3 adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients." *Diabetes Care* 1997;20 (12):1887-90
28. Girard J: Leptin links obesity and insulin resistance. *Diabetes and Metabolism* 1997;23 (supp3):16-24
29. Uysal KT, Wiesbrock SM and Hotamisligil GS: Functional analysis of TNF receptors in TNF- α mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology* 1998;139 (12):4832-7
30. Butkiewicz EK, Leibson C, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA: Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 18:1187-1190, 1995
31. Haris MI: Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 12:464-474, 1989.
32. Zimmet PZ: Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from west to the rest. *Diabetes Care* 15:232-252, 1992
33. Haris MI, Couric CC, Reiber G, Boyko E, Stern M, Bennet P (Eds): *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995 (NIH publ.no.95-1468)
34. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* January 2010 Vol.no :33 supplement S11: S61.
35. Coustan DR: Gestational diabetes in *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995 (NIH publ.no.95-1468), p.703-717.

36. American Diabetes Association Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33:S62–S69.
37. İlicin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Unal S, İç Hastalıkları, Gunes kitapevi, 2003, S:2311-2331
38. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel & Gunes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-7
39. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 15. edisyon. Cev. ed: Sağlıkker Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 2: 2109-2138
40. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, *Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences* 2007, 3 (3):1-15
41. İlicin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Günes kitapevi, 2003, S:2311-2331
42. Schwartz CJ, Valente AJ, et al. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: Implications for Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1156-1167.
43. Stamler J, Vaccaro O, et al. Diabetes, OTHER risk factors and 12- year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16 :434-444.
44. Barzilay JI, Kronmal RA, et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *Am J Cardio* 1994; 74:334-
45. Davis M, Bland J, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203-08.
46. Silva JA, Escobar A, et al. Unstable angina: A comparison between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995; 92:1731-36.
47. The Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent Diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-86
48. UKPDS group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients in type 2 DM. *UKPDS 34. Lancet* 1998; 352:845-865.
49. American Diabetes Association. Consensus statement : Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in Diabetes . *Diabetes Care* 1993;16:72-78.
50. Fontbonne A, Charles MA, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population. *Diabetologia* 1991; 34:356-361.

51. Depres JP, Lamche B, et al. Hyperinsulinemia, sex and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 1991; 74:1165- 1175.
52. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 327-59.
53. Heinecke HN. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 27:503- 18.
54. Bucala R, Makita Z, Korschinsky T, et al. Lipid advanced glycosylation: Pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 90:6434-38.
55. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low-density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of Diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9441-45.
56. Kannel WB, Agustino RB, et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120:672-676.
57. Ceriolo A. Coagulation activation in Diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-25.
58. Richardson M, Hadcock SJ, Reske M, et al. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterio Thromb* 1994; 14: 760-69.
59. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39:1420-24.
60. Mullarkey CJ, Edlstein D, et al. Free radical generation by early glycation products. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:932-39.
61. Vehkavaara S, Seppala A, et al. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes care* 1999; 22: 2055-60.67
62. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in Diabetes mellitus. *Am J Pathol* 1993; 143:1649-
63. Executive Summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult. *JAMA* 288:2486-2497.
64. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 975- 98.
65. Öngen Z. Ateroskleroz patogenezi. Erol Ç, editör. *Klinik Kardiyoloji*. Birinci baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2004. s.1-20

66. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992 Apr;39 (2):110-27.
67. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart.* 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
68. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.1. 1-12
69. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart.* 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p. 1095-1105.
70. Kardiyoloji Miniatlas. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003. p. 155-162.
71. Maseri A, Lanza GA, Sanna T, Rigattieri S. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart.* 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch37, p. 1123-1125.
72. Khan MG. *Heart Disease Diagnosis and Therapy. A Practical Approach.* Pennsylvania USA. Williams&Wilkins; 1996. p.3-4 and 133.
73. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410
74. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA.Elsevier Science Limited;2001. p. 2.13.1-19
75. Asplund K.Epidemiology of cardiovascular diseases. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.2.1-13
76. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-198.
77. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
78. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am heart J* 1995; 130: 580-600.
79. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.

80. Walker ARP. Cholesterol: How low is low enough? *BMJ* 1999; 318: 538.
81. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
82. Jamrozik K. Risk factors and lifestyle interventions. . In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 1.3.1-5
83. Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smoker and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 299-302.
84. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 617-621.
85. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
86. 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertension* 1999; 17 (2):151-183
87. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel Statement. *Circulation* 1999; 99: 2480-2484.
88. Haffner SM, Alexander CM; Cook TJ; et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667
89. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between thrombosit phospholipid and mean thrombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-906.
90. Vinik A, Erbas T, Nolan R, et al. Thrombosit dysfunction in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-1482.
91. Davi G, Gresele P, Violi F, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent thrombosit activation in vivo. *Circulation* 1997;96:69-
92. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997;28:1-15.
93. Souza DD. Thrombosit activation and arterial thrombosis. *Lancet* 1994;344:991-995.

94. Boyacı B. Turk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu ve ATP III Benzerlikleri ve Farklılıkları. Lipid Gündemi 2003;1-3
95. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7:157-161.
96. Mathur A, Robinson M, Cottton J, et al. Trombosit reactivity in acute coronary syndroms:evidence for differences in trombosit behaviour between unstable anjina and myocardial infarction. Thromb Haemost 2001;85:989-994.
97. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT. Trombosit deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels. Arterioscler Thromb 1991;11:395-402.
98. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean trombosit volume is a useful parameter:a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits 2000;11:379-387.50
99. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. J Lab Clin Med 1983;101:205-213.
100. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. Jnl Medical Science 1994;15:1-15.
101. Graham SS, Traub B, et al. Automated trombosit sizing parameters on a normal population. Am J Clin Pathol 1987;87:365-369.
102. Bain JB. Trombosit count and trombosit size in males and females. Scand J Haematol 1985;35:77-79.
103. Paulus JM. Trombosit size in man. Blood 1975;46:321-334.
104. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993;7:104-113.
105. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24:405-408.
106. Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes n trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. European Heart Journal 1998;19:80-84.
107. Butkiewicz A, Kemonia H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosit activation and β thromboglobulin. Kardiologia Polska 2003;58.
108. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. Lancet 1992;339:1000-1001.
109. Bath P, Algert C, et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovasculer disease. Stroke 2004;35:622-626.

110. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
111. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-1411.
112. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-394.
113. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
114. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
115. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases trombosit activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449.
116. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on trombosit function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23:567-571.
117. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human trombosit. *J Human Hypertension* 2001;15:203-207.52
118. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Anjiotensin II can induce and potentiate shape change in human trombosit:effect of losartan. *J Human Hypertension* 2000;14:581-585.
119. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosit. *Ann Hematol* 1992;64:196-201.
120. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570- 2581
121. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekes CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
122. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, et al. Low grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. *Metabolism* 2004; 53 (7): 852-857.
123. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273- 277.

124. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bergtsen K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
125. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-537.
126. Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, et al. Hemostatic factors and ischaemic heart disease: the Caerphilly Study. *Br Heart J* 1985; 53: 483-487
127. Folsom AR, Wu KK, Davis CE, Conlan Mg, Sorlie PD, Szklo M., Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991; 91: 191-205.
128. Das UN: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002; 227: 989-997.
129. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and Chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Reviews* 2003; 24 (3);278-301.
130. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-637.
131. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-1848.
132. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, et al. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 1:821.
133. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004
134. Kawata R, Ymakido M, et al. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island Hawaii. *Diabetes Care* 1979; 2:161-170.
135. Waller BF, Pulombo PJ, Lie JT, et al. Status of the coronary arteries at necropsy in Diabetes mellitus after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69:498-506.
136. The Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent Diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-86.
137. Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33:447-481.

138. Donahue RP, Orchard TG. DM and macrovasvuler complications: An epidemiologicalperspective . *Diabetes Care* 1992; 15:1141-1155.
139. Crub JD, Rodriguez BL, et al. Sudden death, imparied glucose tolerance and Diabetes inJapanese American Men. *Circulaton* 1995; 91:2591-95
140. Kültürsoy H. Lipid Düşürücü Tedavi. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma* 2001:335-358.
141. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotidartery disease. *Angiology*. 1994;45 (5):361-365.
142. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis inhypercholesterolaemia. *Platelets*. 2001;12 (5):292- 297
143. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-906.
144. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationshipbetween preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol*.2004;59 (4):391-395.
145. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13 (5-6):301- 306
146. Mathur A,Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndrome: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 2001; 85:989-994.
147. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent riskfactor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2002;117 (2):399-404.
148. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2002;25 (2):103-108.
149. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol*. 2004;59 (4):391-395.
150. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension*. 2003;42 (1):1-7.
151. 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;35:622- 626.

152. Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA. Platelet volume is not increased in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994;8 (6):457-459.
153. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H: Increased platelet aggregability during Exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 2000;99:487-494.
154. Sewell R, Ibbotson RM, Philips R, Carson P: High mean platelet volume After myocardial infarction: is it due consumption of small platelets? *BMJ* 1984;289:1576-1578.
155. Burstein SA, Downs T, Friese P, Lynam S, Anderson S, Henthorn J, Epstein RB, Savage K: Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood* 1992;80:420– 428.
156. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J : The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, thromboxan B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443-460.
157. Hoftmann R. Regulation of megakaryocytopoiesis. *Blood* 1989; 74:1196-1212.
158. Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 46:535-452, 1980
159. Epstein FH, Keller JB, Francis TJR. Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community. *Ann Intern Med* 62:1170- 1187, 1965
160. Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C, Elcik D, Ocak A, Vatankulu MA, Turfan M, Kasapkara HA, Akin F, Sahin M, Kaya MG. Relation Between Mean Platelet Volume and Severity of Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Angiology.* 2012 Feb 14. [Epub ahead of print]
161. Tavil Y, Sen N, Yazici H, Turfan M, Hizal F, Cengel A, Abaci A. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *Platelets.* 2010;21 (5):368-72.
162. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004 May-Jun;18 (3):173-6.
163. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 18;133 (2):81-91.
164. Bosevski M, Borožanov V, Peovska I, Georgievska-Ismail L. EndOTHelial dysfunction correlates with plasma fibrinogen and HDL cholesterol in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Bratisl Lek Listy.* 2007;108 (7):297-300.

165. Broijosen A, Eriksson M, Lason PT, et al. Effects of selective LDL cholesterol apheresis and pravastatin therapy on thrombotic function in familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:488-98.
166. Mathur A, Robinson M, Cottton J, et al. Thrombotic reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in thrombotic behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;85:989-994.

