

T.C.Sağlık Bakanlığı
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
şef: Uz.Dr. Ali YAYLA

**TIP II DİABETES MELLİTUS İLE SERUM FİBRİNOJEN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Eren GÜRKAN

İstanbul - 1999

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, yetişmemde büyük emeği geçen Şef Uzm.Dr. Ali YAYLA'ya, Şef Yardımcıları Uzm.Dr. Selahattin Ertürk ve Doç.Dr. Birsal KAVAKLI'ya,

Rotasyonlarım sırasındaki bilimsel katkılarından dolayı hastanemiz Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Doç. Dr. Benan ÇAĞLAYAN'a, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Uzm.Dr. Serdar ÖZER'e, Biyokimya Klinik Şef Yardımcısı Uzm.Dr. Mualla AYYILDIZ'a, Koşuyolu Kalp Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi Uzm.Dr.Fikret TURAN'a saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Her an yanımızda olan ve yardımlarını esirgemeyen klinik başasistanlarına, bu dört yıllık süre içerisinde birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline,

Hasta ve kontrol grubundan kan örneklerinin alınmasında, sonuçların titizlikle takibinde yardımcı olan Uzm. Dr. Asuman KAPTANAĞASI, Uz. Dr. İnci KÜÇÜKERCAN'a, tezimin biyoistatistik hesaplarında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Haydar SUR'a, tezimin yazılımında destek ve yardımlarını esirgemeyen Gülsüm ve Uzm.Dr.Mahmut GÜMÜŞ'e teşekkür ederim.

Dr. Eren GÜRKAN

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2- GENEL BİLGİLER.....	4
3- MATERYAL VE METOD.....	23
4- OLGULAR.....	24
5- BULGULAR.....	27
6- TARTIŞMA.....	34
7- SONUÇ VE ÖZET.....	37
8- KAYNAKLAR.....	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, en sık rastlanılan endokrin hastalıktır. Diabetes mellitusun akut ve kronik komplikasyonları vardır. Kronik komplikasyonlar erken ölümlerden ve morbiditeden sorumludur. Bazı hastalarda bu problemler hiç gelişmezken, diğerlerinde ortalama 15 - 20 yıl içerisinde belirtiler başlar. Nadir olgularda komplikasyonlar tanı sırasında gözlenir (1). Diabetin makrovasküler komplikasyonları; serebrovasküler, koroner arter ve periferik arter hastalıklarıdır. Diabetteki makrovasküler komplikasyonlar nedeni olarak, endotel hasarı, dislipoproteinemi ve bozulmuş hemostaz sorumlu tutulmaktadır.

Plasma fibrinojen düzeyi ile ölümcül kalp hastalığı arasındaki kuvvetli ve bağımsız bir bağlantının varlığı yedi prospektif çalışmanın tamamında gösterilmiştir. Dahası bu bağlantı uzun dönemde de kalıcı olmaktadır. Framingham Heart Study'de ilk ve tekrarlayan kardiovasküler olaylarda artmış fibrinojen düzeyi önemli, bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Fibrinojen; hipertansiyon, D.M, sigara, obezite, artmış hematokrit ve dislipidemi gibi risk faktörlerine sahip hastalarda, bu risk faktörleri ile birleşir ve etkilerini artırır.

Koroner kalp hastalığının risk faktörleri arasında hiperfibrinojenemi yanında FVII ve FVIII aktivitelerinin yüksek, fibrinolitik aktivite ve antitrombin III aktivitesinin düşük olması gibi koagülasyon sistemi bozukluklarından da bahsedilmektedir.

Koagülasyon sisteminin, koroner arter hastalığına yönelik karakteristikleri ile Tip II D.M.'daki hemostazdaki değişiklikler arasında büyük bir uyum söz konusudur. Tip II D.M.'da, artmış faktör VII ve VIII ve fibrinojen düzeyleri ile KAH'nın koagülasyon sistemine ait karakteristikleri uyumludur.

Çalışmamızın amacı, koroner arter hastalığında bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen düzeyine, D.M Tip II'nin etkisini araştırmak ve koroner arter hastalığında; önlenebilir risk faktörleri içerisinde fibrinojenin de yer alıp alamayacağını sorgulamak.

GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus, toplumlarda değişen oranlarda görülen, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden, mortalite ve morbiditesi yüksek bir metabolizma hastalığıdır (1).

Prevalans :

Tüm diabetes mellitus vakalarının %80'ini Tip II D.M. oluşturur. Tip II D.M.'un toplumumuzdaki sıklığı % 2 - 5 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle yaşam tarzı büyük ölçüde değişikliğe uğramış ülkemiz gibi endüstrileşmekte ve gelişmekte olan ülkelerde Tip II D.M'un insidans ve prevalansı artmaktadır (2).

Açlık hiperglisemisi kriter olarak alınırsa ABD'de prevalans %1 - 2 civarındadır. The National Health Interview Surveys' verilerini kullanırsak 1993 yılında ABD'de %3.1 olarak diabetes mellituslu hasta vardır. The National Diabetes Data Group'ta ise 75 gr glikozla yapılan OGTT'ye göre diabet prevalansı %6.6, IGT prevalansı %11.2 bulunmuştur (1).

Sınıflama :

DM, tek bir nedene bağlı olmayıp, etiyolojik olarak değişik alt gruplara ayrılmaktadır.

Etiyolojik Sınıflama :

I- İnsuline Bağımlı Diabetes Mellitus (IDDM) :

A- İdiopatik otoimmün pankreatik β -cell yıkımı,

- B- Poliglandüler Otoimmün Sendrom Tip II (Schmidt Sendromu),
- C- Viral infeksiyonlara bağlı β -hücre yıkımı,
Konjenital Rubella, Coxackie virus B (özellikle B4 ve B3 tipleri),
Cytomegalo virus ve diğerleri,
- D- Pankreastaki doku kaybına bağlı;
Akut pankreatit, kronik relapsing pankreatit, pankreas Ca, konjenital
pankreatik hipoplazi, pankreatektomi.
- E- Kimyasal ajanlara bağlı β -hücre yıkımı;
N - 3 piridil metil N - p -nitrofenilüre.
- F- Genetik sendromlar;
DIDMOAD Sendromu (D. İnsipidus, D. Mellitus, optik atrofi, sağırılık)
- G- Kararlaştırılmayanlar: (İnsulin sekresyonunda eksiklik bulunan fakat altta
yatan bozukluğun tanımlanamadığı veya kesinleştirilemediği hastalar).

II- İnsuline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) :

- A- İnsulinin etkisine göre;
- 1- İntrasellüler glikoz yıkımında bozukluk (en sık rastlanılan tip)
 - 2- İnsulin reseptör fonksiyonlarındaki eksiklikten kaynaklananlar:
 - a) İnsulin reseptör antikoru olanlar
 - b) İnsulin reseptör mutasyonu olanlar (kromozom tip ipp)
 - 3- İnsulinin yapısal bozukluğuna bağlı;
İnsulin geninde mutasyon
 - 4- İatrojenik
 - a) Glikokortikoidler
 - b) Growth Hormon
 - c) Nikotik asit
 - d) Diğerleri
 - 5- Diğerleri; örneğin spesifik genetik bozukluklar
- B- İnsulin sekresyon bozukluğuna bağlı
- 1- İşaretlemede bozukluk (glikokinaz mutasyonları)
 - 2- β -cell kitlesinde kısmi yıkım
 - a) Otoimmün β -cell yıkımı

b) Pankreatit

c) Diğer spesifik nedenler; örneğin pankreatektomi.

C- Bilinmeyen nedenlerle;

Malnütrüsyona bağlı NIDDM, kistik fibrozis, talassemia, hemokromatozis, ADA bağımlı DM

D- Sınıflandırılmayan:

İnsulin etkisi ve salgılanmasında bozukluk olup altta yatan neden ya da başlatıcı nedenin tespit edilemediği hastalar.

(Bu sınıflama JOSLIN'S D.M 1994'ten alınmıştır).

NIDDM Patogenezi :

IDDM'den daha yaygın olmasına ve sıklıkla familial kümelenme görülmesine karşın, NIDDM patogenezi hala yeterince net değildir. Bununla birlikte, hem β -cell hasarı hem de insulin direnci aşikar D.M'lu hastalarda mevcuttur ve obezite majör çevresel faktördür. β -cell bozukluğu ile insulin direnci arasındaki ilişki çözülememiştir (1).

Genetik :

MODY dışındaki NIDDM'lerde familial geçişin yolu bilinmemektedir. MODY, hafif hiperglisemi + ketozise dirençle giden ve gençlerde ortaya çıkan bir Tip II D.M. formudur. Otozomal dominant geçiş gösterir (1).

NIDDM büyük ihtimalle poligeniktir. Aday genlerin sorgulamasında yoğun çaba sarf edilmekte ve glikoz metabolizmasının pankreatik β -hücrelerde, karaciğer, dalak, yağ dokusunda moleküler düzeyde tutulum olduğuna vurgu yapılmaktadır. NIDDM'li birkaç vakada; insulin, mitokondrial komponentleri, insulin reseptörleri, glikokinaz ve glikojen sentetazı kodlayan genlerde mutasyon olduğu görülmektedir. En azından her olay bir NIDDM için geçerlidir. Değişik gruplarda 250'den fazla aday gen üzerinde çalışılmış fakat hiçbiri uygun bulunmamıştır. Doğası ne olursa olsun genetik etki güçlüdür, monozigotik ikizlerde Tip II D.M %80 sıklıkla görülmektedir. Evlatlarda ya da kardeşlerindeki risk Tip I D.M'dan daha yüksektir. Kardeşlerde görülme oranı normal popülasyona göre 40 kat, çocuklarda ise 1/3 gibidir (aşikar diabet ya da IGT).

Birçok otör, insulin direncinin birincil olay olduğuna, hiperinsulinizmin ikincil olay olduğuna inanmaktadır. Bununla birlikte örneğin; adacık hücre bozukluğu nedeniyle hiperinsulinizm gelişir, bu da insulin direncine neden olabilir. Bir diğer hipotez, karaciğerde artmış yağ asidi sentezi ve özellikle VLDL olmak üzere artmış yağ taşınması adalelerde yağ depolanmasına neden olabilir. Artmış yağ oksidasyonu, adalelerde glikoz alınımasını ve glikojen sentezini bozabilir. Birçok NIDDM hastası obezdir ve obezite insulin rezistansına neden olur. aksine bir görüş, non - obese NIDDM'de de hiperinsulinizm ve azalmış insulin duyarlılığı olabilir, bu da insulin rezistansının tek nedeninin obezite olmadığını düşündürür. Bu durum fazla yağların önemini azaltmaz. Çünkü kilodaki ılımlı azalma bile obez Tip II D.M'lu hastalarda majör kan glikoz kontrol mekanizmasıdır. Geç dönemdeki insulin salınımındaki azalma alta yatan genetik bozukluktan veya β -hücre toksisitesinden kaynaklanabilir. Yüksek kan glikoz düzeyleri veya artmış uzun zincirli yağ asitleri seviyesi (dokuda) - lipotoksiste- moleküler hasara yol açabilir.

Özette, insulin salınımındaki kusur ve insulin direnci diabette anlamlı görünmektedir. Tahminen bazı kimselerde β -cell hasarı yoktur. Bu gerçek insulin üreten hücrelerde primer bozukluğun olduğunu göstermektedir. Tip II D.M'de β -hücre kitlesi değişmemiştir. Halbuki Tip I'de böyle değildir. α -hücre yoğunluğu artmıştır, α / β oranının artması nedeniyle ve insuline göre fazla miktarda glukogen sentez edilmesi bütün hiperglisemik durumlarda karakteristiktir ki, Tip II D.M'da da bu mevcuttur.

Tip II D.M'da insulin reseptörleri sayıca azalmış olmasına rağmen direncin çoğu post reseptör düzeyindedir. Tip II D.M'da β hücrelerinde amiloid biriktiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu materyal 37 aminoasitli bir peptit olan amylin'dir. Amylin normalde insulin sekrete edilen granüllerden, insulinle birlikte sekrete edilmektedir ve insulin sekretegoglarının etkisiyle insulinle birlikte salınmaktadır. Hayvanlarda, insulin rezistansını redüklemektedir, fakat diabetik olgularda amylin deriveleri hipoglisemik etki göstermektedir (Besinlerin GIS'ten emilimini

geciktirmesine bağlı). Adacık hücrelerinde amylin birikmesi, insulin üretimindeki geç dönemdeki yetersizliğe katkıda bulunabilir. Amylinin kesin rolü belirlenememiştir.

Mekanizmalar önemsenmeden, insulin rezistansının fizyolojik sonuçları açıktır. Hücrelerin glikoz alımında veya oksidasyon metabolizmasında bozukluk yoktur. Majör metabolik blokajı, glikojen sentezindedir (non-oksidan metabolizmada).

Bozulmuş glikojen sentezi, hiperinsulinemi ve insulin rezistansı, non-obez Tip II'lerde görülebilir.

Tip II D.M Yüksek Risk Grupları

Tip II D.M'da rastlanan erken kardiovasküler komplikasyonların sıklığı, hastalığın erken tanı ve korunmasının önemini ortaya koymuştur.

Fizyopatolojik ve epidemiyolojik araştırmaların ortaya koyduğu bilgilerin yanısıra, özellikle kardiovasküler hastalıklardan korunma deneyimleri Tip II D.M'den korunma kavramını tartışmaya açmıştır. Bu bağlamda, öncelikle insulin rezistansını azaltmak ve pankreas β -hücre fonksiyonlarını düzeltmek için olası korunma stratejisi gündeme gelmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü aşağıdaki risk faktörlerden bir veya birkaçına sahip bireylerin belirli aralar ile Tip II D.M açısından kontrol edilmelerini önermektedir (3).

- Tip II diabetiklerin birinci derecede akrabaları (ebeveyn, kardeş ve kardeş çocukları) ve MODY tip diabetikler.
- Kırsal alandan kente göç etmiş, aktif yaşamdan sedanter yaşam tarzına geçmiş ve batı tarzı yaşam biçimini benimsemiş gruplar.
- Vücut kitle indeksi (BMI) > 27 olan hastalar.
- Daha önce gestasyonel diabet ya da gestasyonel glikoz intoleransı geçirmiş olan veya iri bebek (doğum tartısı ≥ 4 kg) doğuran kadınlar.
- Metabolik sendrom (sendrom X) komponentleri gösteren gruplar.
- İnsulin rezistansı veya insulin eksikliğine yol açabilen başka bir hastalığı (sekonder D.M) olan bireyler.
- Diabetojenik ilaçlar kullanmak zorunda olanlar.
- Glikozürisi bulunan kişiler.

Diabetes Mellitus'da Tanı Kriterleri :

Tablo 1: WHO kriterlerine göre OGTT yorumu :

Kan glikoz düzeyi (mg/dl)*	NGT (normal glikoz toleransı)	IGT (bozulmuş glikoz toleransı)	D.M (diabetik)
Açlık	< 110	<140	≥140**
120 dk	<140	140 - 199	≥ 200

*Kan glikoz ölçümünde venöz plazmada enzimatik yöntemle elde edilen değerler esas alınmıştır. mg/dl cinsinden değerler 18'e bölünerek mmol/l olarak hesaplanabilir.

** Açlık kan glikoz düzeyi en az bir hafta ara ile iki kez 140 mg/dl veya üzerinde bulunursa aşikar diabet tanısı kesinleşir, bu durumda OGTT yapılmamalıdır (3).

ATEROSKLEROZ VE DİABET

Diabet ile ateroskleroz arasında yakın bir ilişki olduğu, diabetiklerde aterosklerozun diabetik olmayanlara göre daha sık görüldüğü 19. y.y'dan beri dikkat çekmiştir.1961 yılında İhsan Aksan, Türkiye için şu rakamları vermektedir. Ankara Numune Hastanesinde diabetiklerde ateroskleroz oranı %25, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde %20.8, Haseki Tedavi Kliniğinde %22.4(4). Bu istatistiklerin yapıldığı yıllarda ateroskleroz istatistikleri diabet tipi ayrılmadan yapılmaktaydı. 1960'lı yılların sonuna doğru, Hatemi ve arkadaşları ateroskleroz komplikasyonlarının diabet yaşı ile doğru orantılı olduğu ve hem de Tip I D.M'da daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (5).

Finlandiya'da Tip II vakaların arasında yapılan bir gözlemde ise NIDDM vakalarında erkeklerde %20.3, kadınlarda %7.9 oranında MI geçirmiş olma hikayesine karşılık, kontrol grubunda bu oranlar %8.3 ve %2.1 bulunmuştur (6,7,8).

Klinik Bulgular :

Belirgin diabetes mellitus varlığında bulgular ve belirtiler hastadan hastaya değişir. Çoğunlukla belirtiler hiperglisemiden kaynaklanır (Poliüri, Polidipsi, Polifaji gibi), fakat ilk başvuru nedenleri akut metabolik dekompanzasyon ve buna bağlı diabetik koma'da olabilir. Diabette metabolik dengeyi bozan göreceli veya mutlak insülin eksikliği ve göreceli veya mutlak glikogon fazlalığıdır. Normalde glukagon / insülin molar oranı yükselince metabolik dekompanzasyon gerçekleşir. Bu orandaki değişiklik insülin düzeyindeki düşüklükten veya glukagon konsantrasyonundaki artıştan ya da ikisinden birden kaynaklanabilir. İnsülin direncinde immüno-assay metoduyla ölçülen glukagon / insülin oranı normal veya düşük gözükse bile metabolik olarak glukagon / insülin etkisi artmıştır (insülin biyolojik olarak inaktiftir) (1).

IDDM :

Genellikle 40 yaştan önce başlar, ABD'de 14 yaş civarında zirve yapar. Bazı hastalarda Tip I D.M ileri yaşlarda gözlenir, 50 yaşın üstünde ketoasidozla başvuran nadir hastalar vardır. 80 yaşında tipik DKA tablosunda başvuran Tip I D.M'lu hasta bildirilmiştir. Bu hastalar, yaş olarak Tip II D.M bölgesinde olmasına rağmen obez değildirler. Genellikle susama, fazla idrara çıkma, artmış iştah ve kilo kaybı şikayetleri vardır. Tip I D.M'lu hastalar normal veya azalmış kiloludurlar. Hastalığın semptomlarının başlayışı ile tedavi arasında geçen zamandaki uzunluk kilo kaybının derecesini belirler. Karakteristik olarak, plazma insülin seviyesi az veya ölçülemeyecek miktardadır. Glukagon seviyesi yükselmiştir fakat insülin uygulaması ile suprese olmaktadır. İlk belirti geliştiğinde, insülin tedavisi gereklidir (1).

NIDDM :

NIDDM genellikle orta yaşta ya da daha geç başlar. Genel olarak tipik hasta grubu aşırı kiloludur. Belirtiler kademeli bir şekilde başlar, tanı genellikle asemptomatik hastalarda yükselmiş açlık plazma glikoz seviyesi ile konur. IDDM'nin tersine plazma insülin düzeyi normalden yükseğe kadar değişir, plazma glikoz düzeyine göre beklenenden daha düşük seviyede bir insülin düzeyi vardır. Göreceli olarak insülin düzeyi azalmıştır. Başka bir deyişle, aynı yükselmiş kan glikoz düzeyine sahip nondiabetik kişilerde insülin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bu göreceli eksiklik daha önce bahsedilen insülin salınım bozukluğunu (NIDDM'da)

yansıtabilir. Glikagon metabolizması ise NIDDM'de karmaşıktır. Yükselmiş açlık plazma glikoz düzeyi, büyük miktarda insülinle düşürülebilmesine rağmen, gıda alımını müteakiben oluşan abartılı glukagon yanıtı baskılanamaz. NIDDM'de genellikle ketoasidoz meydana gelmez. Bu konuda farklı hipotezler vardır. Bir hipoteze göre, az miktarda insülin varlığında karaciğer glikagona dirençlidir ve böylece malonil CoA seviyeleri yüksek kalmakta, yoğun yağ asidi oksidasyonunu inhibe etmekte ve ketojenik yol bloke olmaktadır (1).

Tablo 2: NIDDM ve IDDM' in karakteristik özellikleri

Karakteristikleri	IDDM	NIDDM
Genetik lokus*	Kromozom 6	Bilinmiyor
Başlangıç yaşı**	Genelde < 40	> 40
Vücut görünümü	Zayıf	Obez
Plazma insülin düzeyi	Az veya yok	Normal veya artmış
Akut komplikasyonlar	DKA	Hiperosmolar koma
Plazma glikozu	Yüksek, baskılanabilir	Yüksek, dirençli
İnsülin tedavisi	Cevap verir	Cevap verebilir, vermeyebilir
Sülfanilürea'ye yanıt	Vermez	Verir

* Hem IDDM hem de NIDDM poligeniktir.

** Genelde 20 yaş öncesinde görülür fakat ileri yaşlarda da görülebilir.

DM Komplikasyonları :

1) Akut komplikasyonlar → DKA, Non - ketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma, infeksiyonlar

2) Kronik komplikasyonlar ;

a) Mikrovasküler ; retinopati, nöropati, nefropati,

b) Makrovasküler ; serebrovasküler, koroner, periferik arter hastalığı şeklinde ayrılır.

D.M'lu hastalardaki erken ölümlerden ve morbiditeden sorumludurlar. Bazı hastalarda bu problemler hiç gelişmezken bazılarında ortalama 15 - 20 yıl içerisinde belirtiler başlar (aşikar hiperglisemi oluşuktan sonra). Nadir olgularda komplikasyonlar ilk tanı sırasında gözlenir.

Burada konu ile ilgili olması nedeniyle kronik makro ve mikrovasküler bozukluklardan kısaca bahsedilecektir.

Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Retinopati :

Mikrovasküler komplikasyonlardandır. Retinopatik lezyonlar simple (back ground) ve proliferatif grup olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. En erken retinal bozukluk, kapiller permeabilitede bozukluktur (fluorescein enjeksiyon sonrası vitreus humor'a doğru sızıntı şeklinde görülür). Endotel hücrelerin proliferasyonu ve damara desteklik edip, çevreleyen perisitlerin kaybı sonucu retinal kapillerde tıkanma, sakküler ve fuziform anevrizmalar, AV şartlar oluşur. Daha içteki retinal damarların hemorajisi benek şeklinde, yüzeyel sinirsel tabakanın kanaması alev şeklinde, nokta şeklinde ve lineer lezyonlara neden olabilir. Preretinal hemoraji karakteristik olarak kayık şeklinde görülür. İki tip exüda vardır. Atılmış pamuk şeklinde exüdalar ve sert exüdalar (1).

Proliferatif lezyonlar ise karakteristik olarak yeni damar oluşumu ve skarlar karakterizedir. Neovaskülerizasyona neden olan stimulus kapiller veya arterioller tıkanmaya bağlı olarak gelişen hipoksi olabilir. İki ciddi komplikasyon mevcuttur. Proliferatif retinopatinin, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı olmak üzere iki ciddi komplikasyonu mevcuttur.

Retinopati sıklığı diabet yaşı ile ilişkili olduğu kadar başlangıç yaşı ile de ilişkilidir. %85 hastada retinopati gelişmektedir, fakat 30 yıllık diabetik hastaların bazılarında hiç komplikasyon oluşmamaktadır. Retinopati yaşı hastalarda erken dönemde görülür, proliferatif retinopati ise yaygın değildir.

Retinopati tedavisi fotokoagülasyondur. Bu tedavi hemoraji ve skar gelişme insidansını azaltmaktadır ve neovaskülerizasyon olan hastalarda da endikedir. Proliferatif fazın oluşmadığı hastalarda uygulanabilir (1).

Nefropati :

D.M'lu hastalarda ölüme yol açabilen, mikrovasküler komplikasyondur. ABD'de son dönem KBY'li hastaların 1 / 2'sini diabetik nefropatili hastalar oluşturmaktadır. IDDM'li hastaların %35'inde gelişir. NIDDM'li hastalarda etnik kökenlerine göre %15-

60 arasında değişmektedir. Pima yerlilerinde çok yüksek iken, Avrupalılarda az rastlanır.

Diabetik nefropatinin patolojik olarak farklı iki türü vardır. Diffüz ve nodüler form. Bunlar birlikte veya ayrı ayrı olabilirler. Nodüler form Kimmelstiel - Wilson lezyonu olarak da bilinir. En sık olarak yaygın mezengium genişlemesiyle birlikte giden glomeruler bazal membran kalınlaşması görülür. Nodüler formda, PAS (+) materyalin bol miktarda glomerul kümelerinin periferine depo edilmesi ile oluşur. Ayrıca afferent ve efferent arteriolde hyalinizasyon olabilir.

Diabetik nefropati fonksiyonel olarak uzun dönem sessiz kalabilir (10 - 15 yıl). Başlangıçta böbrekler büyümüş ve süper fonksiyonedir. Bir sonraki aşama mikroproteinüridir. İdrarla albümin atılımı 30 - 300 mgr / gün'dür. 500 mgr / gün üzerindeki proteinüri makroalbüminüri dönemidir. Genellikle diabetes başladıktan ortalama 12 yıl sonra azotemi başlar (evre 4) ve en son KBY gelişir. Spesifik tedavisi yoktur. Çok titiz tedavi ile mikroalbüminüri bazı hastalar geri dönüşümlü hale gelebilir ve ilerleme yavaşlatılabilir, bunu yoğun tedavi uygulanan grupta DCCT çalışması göstermiştir. Hipertansiyon ciddi bir şekilde tedavi edilmelidir. Hayvanlardaki ve insanlardaki deneysel çalışmalar düşük proteinli diyetin faydalı olduğunu göstermiştir. KBY'li hastalarda kronik diyaliz ve renal transplantasyon düşünülmelidir (1).

Diabetik Nöropati :

Diğer bir mikroanjiopatik komplikasyondur. Beyin dışında sinir sisteminin her yerini tutabilir. Birçok sendrom tariflenmiştir ve aynı hastada birden fazla tipi gözlenebilir. En sık görülen form periferik polinöropatidir. Genelde bilateral olur, uyuşma, karıncalanma, parestezi, ağrıya aşırı hassasiyet ve ağrı ile seyreder. Ağrı genelde derindedir ve şiddetlidir, özellikle geceleri artar. Mononöropati polinöropatiye göre daha az görülür. Karakteristik olarak ani düşük el, ayak, III, IV ve VI. sinir paralizi ile seyreder. Radiculopati de gözlenir. Otonomik nöropati gözlenir. GIS hedef organdır ve özefageal disfonksiyon, gecikmiş gastrik boşalma, konstipasyon ve diyare ile seyreder. Ortostatik hipotansiyon ve senkop, kardiak otonom nöropati bulgularıdır. Kardiorespiratuar arrest, ani ölüm bildirilmiştir. İmpotans ve erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon erkeklerdeki otonomik nöropati bulgularındandır. Diabetik amyotrofi de nöropatinin bir formudur, büyük kasların zayıflığı ve atrofisi ile gider.

Tedavi başarısızdır. Ağrı şiddetli ise narkotik veya nonnarkotik analjezikler verilmelidir. Ağrı bazen şiddetleniyorsa aspirin,asetaminofen verilebilir (1).

Diabetik Ayak :

Diabetik nöropati sonucu, ayağın basınca maruz bölgelerinde Kallus oluşumu ile başlayıp, ayak ülserleri (vasküler ve nöropatik), diabetik osteopati (aseptik, osteolitik kemik harabiyeti), gangren ve amputasyonlar, cladiatio intermittant, minör nöropatik lezyonlar (kuruderi, ayak ve topuk çatlakları), cilt lezyonları (vasküler veya nöropatik) ile seyreden, morbiditesi yüksek bir komplikasyondur (1).

Wagner, diabetik ayağı şöyle sınıflandırmıştır :

Grade 0 : Yüksek riskli grup, ayakta ülser yok.

Grade 1 : Yüzeysel ülser varlığı.

Grade 2 : Tendon, kemik veya mafsala kadar penetre ülser.

Grade 3 : Derin abse ve osteomyelit.

Grade 4 : Lokalize gangren.

Grade 5 : Büyük amputasyon gerektiren geniş gangren (JOSLIN'S D.M, 1994'ten alınmıştır).

Makrovasküler Koplikasyonlar :

Atheroskleroz :

Muskuler arterlerin yavaş seyreden, ilerleyici bir hastalığıdır. Arter duvarının en iç tabakası, yağ depositleri ve fibröz dokuyla kalınlaşmıştır. En sık yerleştiği arterler, koroner ve serebral arterler olup, myokard infarktüsü ve serebral infarktüs (inme) gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Sanayileşmiş ülkelerde ölümlerin yarısından fazlasını atheroskleroz sonucu meydana gelen komplikasyonlar oluşturur. Atherosklerozun patolojik bulguları yüzyıllardır bilinmesine rağmen patogenezi tam olarak bilinmemektedir. KAH ile birlikte düşünülen birçok risk faktörü belirlenmiş olsa da hastalığın sebebi bilinmemektedir. Koroner arter hastalığı olması için bu risk faktörleri mutlaka gerekli değildir ve risk faktörü olmayan kişilerde de hastalık görülebilir (9,10). Muskuler arterin duvarı 3 tabakadan oluşur.

- 1- İntima (en içte yer alır),
- 2- Media (orta tabakadır),
- 3- Adventisya (en dıştaki tabakadır).

- 1- **İntima** : Damar lümeni içinde dolaşan kan içerikleri için bir bariyer görevi gören, endotel hücrelerinin yaptığı ince bir tabakadan ibarettir. Endotel hücreleri, muskuler medianın üstünde bulunan bağ doku tabakasına dayanır (internal elastik lamina).
- 2- **Media** : Damarların en kalın tabakasıdır. İntima ve adventisyadan internal ve external elastik lamina ile ayrılır. Media esas olarak kollajen, elastin ve proteoglikandan bir matrix içinde, düz kas hücrelerinden meydana gelir. Medianın esas fonksiyonu, damar duvarında kontraksiyon ve dilatasyon meydana getirerek, lümen yoluyla kan akımının düzenlenmesini sağlamaktır.
- 3- **Adventisya** : Arteri besleyen vazovazomlar, sinirler ve lenfatikler ile kollajenden ibarettir.

Atherosklerozun ilk lezyonları, yağ çizgileri (fatty streak) ve fibröz plaktır.

Yağ Çizgisi :

Atherosklerozun en erken görülen bulgusudur. Üç yaşın altındaki çocuklarda bile gözlenmiştir. Batı tipi diyetle beslenen kimselerin çoğunda yirmili yaşlarda yağ çizgileri oluşmaktadır. İleri derecede yağ çizgileri, arterin en iç tabakası üstünde sarı renkli bölgeler olarak görülür. Bunlar birkaç mm'den 1 cm uzunluğuna kadar değişebilir. Yağ çizgileri mikroskopik olarak incelendiğinde, köpük görüntüsü veren ve intrasellüler lipidlerle dolu geniş hücrelerin (köpük hücreler = foam cells) endotel altında toplanması ile karakterizedir. Köpük hücrelerinin bir kısmı düz kas orjinli olsa da esas olarak lipid yüklü makrofajlardır. Köpük hücrelerinin hasarlı endotel altında toplanması ile yağ çizgileri oluşur. Yağ çizgilerinin, aterojenik basamakların geri dönüşlü bir evresi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, bütün yağ çizgileri mutlaka fibröz plağa dönüşmemektedir (11).

Fibröz plak :

Atherosklerozun en önemli patolojik lezyonudur ve hastalıkta görülen klinik bulguların kaynağıdır. Yağ çizgileri genellikle koroner arterler ve diğer damarlara yerleşir. Fibröz plaklar soluk, gri ve kabarık lezyonlardır. Atheroskleroz "damar sertliği" olarak bilirse de, lezyonlar "sert" ya da "yumuşak" olabilir. Mikroskopik olarak, fibröz plaktaki değişikliklerin çoğu intimal tabakada meydana gelir. Burada lenfosit, monosit, köpük hücreleri ve bağ dokusu toplanması vardır. Bazı lezyonlarda hücre yıkıntıları ve nekrotik çekirdeği, köpük hücreleri ve kolesterol kristalleri görülür. Yağ çizgilerinden farklı olarak fibröz plak içerisindeki köpük hücrelerinin çoğu düz kas orijindir (12).

Fibröz plaklar, vasküler yapı boyunca homojen dağılmazlar. Abdominal aortada en sık bulunurlar. Bunu koroner arterler, popliteal arterler, internal karotid arterler ve beyin Willis poligonunu oluşturan damarlar izler. Fibröz plakların majör önemi, luminal kan akımına engel olan veya damar duvarının bütünlüğünü bozan komplikasyonlar oluşturmasıdır.

Fibröz Plak Komplikasyonları :

<u>Komplikasyon</u>	<u>Sonuç</u>
1- Kalsifikasyon	Damar sertliği
2- Trombüs oluşumu	Damar lümeni tıkanması
3- Plak hemorajisi	Lümen içerisine rüptüre olarak trombüse neden olur
4- Anevrizma	Rüptür ve tromboembolizm

Epidemiyolojik Risk Faktörleri

<u>Değiştirilebilir Risk Faktörleri</u>	<u>Değiştirilemez Risk Faktörleri</u>
- Sigara içilmesi	- İleri yaş
- Hipertansiyon	- Erkek cinsiyet
- Hiperkolesterolemi	- Ailede prematüre KAH öyküsü (< 55 yaş)
- Lipoprotein (a)	- Kişilik yapısı (A tipi, stresli yaşantı)
- Fiziksel inaktivite	
- Oral kontraseptif kullanımı	

- D.M ve insulin direnci
- Obezite

Değiştirilebilir major risk faktörleri, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi ve diabetir (13). Atherosklerotik lezyon primer patolojik olaydır ve intimaya lipid infiltrasyonu sonucu oluşur. Damar içinde trombüs oluşumu ise primer olayın komplikasyonudur.

Aterogenez :

En çok kabul gören hipoteze göre aterogenez, LDL'nin oksidasyonu ve modifikasyonu ve onun intima ile hücrel etkileşimi atherosklerotik plağın başlaması ve ilerlemesinde en önemli basamaktır (14,15,16,17). Oksidasyon endotelial hücrelerden, düz kas hücrelerinden ve monosit / makrofaj veya LDL'nin azalmış antioksidan potansiyelinden (örneğin, endojenöz antioksidanların azalmasından) kaynaklanabilir. LDL'nin oksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitleri tarafından oksidasyona uğrayan değişik aldehit gruplarından ve glikoz molekülü ile glikasyonundan ibarettir. LDL'nin kimyasal ve biyolojik özelliklerinin değişmesinin sebebi bunlardır. Örneğin, köpük hücre oluşumu, monosit göçü ve makrofaj aktivasyonu, endotelial hasar, düz kas hücre proliferasyonu ve intimal nekroz gelişimi modifiye LDL etkisiyle ilişkin görülmektedir.

D.M Tip II'de LDL seviyesinin artmamasına karşın LDL birçok mekanizma ile plak gelişimini şiddetlendirir.

- 1- LDL'deki oksidasyona meyildeki artış, azalmış HDL, azalmış endojen vitamin E düzeyi, artmış homosistein veya azalmış glikasyona bağlıdır. Ayrıca insulin ve insulin benzeri büyüme faktörleri, LDL oksidasyonunu stimüle etmektedir (18).
- 2- Insulin ve insulin benzeri büyüme faktörlerinin düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ettikleri diğer bir görüştür (19,20). Benzer şekilde, açlık ve toklukta yapılan hayvan deneylerinde görülmüştür ki, damar duvarındaki plazma glikoz konsantrasyonu düz kas hücre büyüme ve plak gelişiminde önemli bir faktördür. Bu gözlemler insandaki karotid arterlerdeki fibroateroma bulguları ile diabet ve yaş arasındaki korelasyonu akla yatkın kılar (21).

- 3- Hipertansiyonla ilgili.
- 4- KAH risk faktörlerinden olan hipertrigliserideminin aterogenezdeki rolü tam olarak açıklanamamıştır (22).
- 5- D.M Tip II'de artmış koagülabilité aterotrombozise sebep olan faktörler arasında sayılmaktadır. Bunu Tip V lezyon oluşturarak veya lezyonu daha kötüleştirerek yapar, ayrıca arter tıkanmasını tamamlayarak yapar.

SONUÇ : Aterogenezdeki hücre düzeyinde değişiklikler ve plak ilerlemesi tam olarak anlaşılmasa da D.M'daki birçok risk faktörleri, plak gelişiminde veya aterotromboziste tek başlarına rol oynamaktadır. Bu faktörlerin minimale indirilmesi ve şiddetinin azaltılması tedavide en önemli faktördür .

I- D.M'da Bozulmuş Hemostaz :

D.M'lu hastaların %75'inin mortalite nedeni vasküler hastalıklardır. Makrovasküler komplikasyonlar MSS, kalp ve alt extremitelerde gözlenir ve aterosklerozla ilişkilidir. Mikrovasküler komplikasyonlar (böbrek, retina ve nöropati) diabet süresi ile ilişkilidir. Lipid metabolizmasındaki bozukluklar, kan viskozitesindeki ve koagülasyon / fibrinoliz sistemindeki bozukluklar damar hasarında kesin olarak etkindirler. Hiperkoagülabilitenin vasküler lezyonlara ve hemostatik anormalliklere katkıda bulunduğu söylenmektedir (23,24).

Faktör VIII ve von Willebrand Faktör :

Birçok çalışma göstermiştir ki, diabetik hastalarda faktör VIII aktivitesi ve von Willebrand faktör (faktör VII antijen) düzeyi artmıştır. Faktör VIII endotelden salınır, ayrıca akut faz reaktanıdır ve aterosklerozda rol oynayabilir. Burkenstein ve Muntean vasküler hastalığı olmayan diabetik hastalarda faktör VIII aktivitesinde ve von Willebrand faktör düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir (27). Faktör VIII C ve von Willebrand faktör düzeylerinin, glisemik kontrolü bozulmuş diabetiklerde belirgin olarak yüksek olduğunu fakat yoğun insulin tedavisinin ilk haftasında normal düzeylere düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada bazal bolus insulin tedavisi kullanılmıştır.

Deneysel D.M oluşturulmuş denek hayvanlarında iki hafta sonra yükselmiş faktör VIII ve von Willebrand faktör düzeyleri tespit edilmiştir (28).

Faktör VII :

Yüksek faktör VII düzeylerinin artmış iskemik kalp hastalığı ve ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. D.M'lu hastalarda artmış faktör VII düzeyi bildirilmiştir (29,30,31). Buradan çıkan sonuç, iskemik kalp hastalığı için artmış risk faktör VII düzeyleri ile ilişkilidir. Sıklıkla bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkilidir. Son olarak, faktör VII kan glikoz düzeyi arasındaki ilişki Tip I diabetiklerde de bildirilmiştir (32).

Trombin - Antitrombin III Kompleksi :

Koagülasyondaki anahtar olay protrombinin trombine dönüşmesindedir. Bu da fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar. Trombin, antitrombin III ile inhibe edilebilir, ayrıca serin proteaz tarafından da fizyolojik olarak inhibe edilebilir. Antitrombin III koagülasyon sisteminde önemli bir rol oynar. Trombin antitrombin kompleksinin (TAT) tespiti sistem fonksiyonu ve koagülasyon bozukluklarının tanınmasını sağlar.

Antikoagülant Faktörler (Antitrombin III, Protein C ve S) :

Protein C, vitamin K'ya bağımlı faktördür ve onun aktif formu faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive eder. Protein S yine vitamin K'ya bağımlıdır ve protein C için kofaktör gibi görev yapar.

Vukovich ve Scherthamer Tip I D.M'lularda belirgin olarak düşük protein C düzeyi bildirmişlerdir. Ayrıca Schwartz ve arkadaşları Tip I D.M'lularda azalmış protein S düzeyi bildirmişlerdir (34).

Vigana ve arkadaşları Tip II D.M'da artmış veya azalmış protein C düzeyleri bildirmişlerdir (35).

Aktive protein C (APC)'ye zayıf antikoagülan yanıt ki, bu durum APC rezistansı olarak bilinir, tromboembolide merkezi bir rol oynuyor gözükmektedir. Son zamanlarda, Tip I D.M'lularda aktive protein C'ye artmış antikoagülan yanıt gözlemlendi (36).

Trombosit Hiperaktivasyonu :

Trombositler, platelet derived growth faktör adıyla mitojen salgılayabilirler. Bu düz kas hücre proliferasyonuna neden olabilir, hipersensitif trombositler artmış aggregasyonda rol alabilirler. DM'da hayvan modellerinde ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda anormal trombosit fonksiyonları tespit edilmiştir. D.M'lu hastalarda trombositlerdeki artmış adhesivite ve hipersensitivite - ADP, kollagen ve araziidonik asit - gösterilmiştir. Diabetin vasküler komplikasyonlara yol açarak mı yoksa metabolik olarak mı trombosit hiperaktivitesine neden olduğu tartışma konusudur. Birçok çalışmada, anjiyopati varlığında trombosit hiperaktivasyonu tespit edilmiştir. Tersine olarak, yeni tespit D.M'lularda trombosit bozuklukları gözlemlenmiştir. Eğer trombositler anjiyopatiye katkıda bulunuyorlarsa, altta yatan mekanizma açıklanmalıdır. Bir ihtimal, metabolik kontrol trombosit fonksiyonlarını etkiler. Özetle; hem metabolik değişiklikler hem de diffüz vasküler lezyonlar trombosit hiperaktivasyonuna katkıda bulunur (37,38,39,40).

Tromboxan ve Prostaglandin Arasındaki Uyumsuz Denge :

Diabetteki vasküler patofizyolojiye prostaglandinlerin etkisi üzerinde son birkaç yıldır durulmaktadır. Artmış tromboxan A2 düzeyi, plazma glikoz düzeyi veya yağlardan veya her ikisinden kaynaklanabilir ve trombositlerde damar duvarı arasında artmış etkileşime neden olur.

Bunun tersine olarak diabetiklerde artmış tromboxan A2 düzeyine karşın, (41,42,43) azalmış prostaglandin I₂ düzeyi (prostaglandin) (platelet aggregasyonunu en güçlü inhibe eder) tespit edilmiştir (44,45). Azalmış prostaglandin düzeyi, Tip I D.M'lularda 1979 yılında bildirilmiştir.

Fibrinolitik Sistem Anormallikleri :

D.M'lu hastalarda fibrinolitik aktivite azalmış, artmış veya normal olarak bulunmuştur (31). tPA (endotelden üretilir) ve onun uzun etkili inhibitörü (PAI) plazma fibrinolitik fonksiyonun asıl regülatörüdürler.

İlginç olarak, artmış PAI aktivitesi non - diabetik ve Tip II D.M'lu hastalarda plazma insulin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur ve hiperinsulinemi varlığında PAI sentezi artmıştır (karaciğerden) (47). Son çalışmalarda, insulin rezistansı ve obezitenin ve D.M'un tek başına artmış PAI sentezini izah edemediği gösterilmiştir (48).

Hipofibrinolizis vasküler hastalığın gelişiminde rol oynayabilir. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı mevcut olanlarda artmış PAI aktivitesi ve normal t-PA düzeyi tespit edilmiştir (32).

Özetle; D.M'lu hastalarda fibrinolitik aktivitede azalış, D.M'lu hastalardaki obezitenin varlığı, glisemik kontrolün derecesi ve / veya damar hastalığının lokalizasyon ve yayılımından etkilenir.

Diabet ve Koagülabilite :

Hem IDDM hem de NIDDM hastalarda, fibrinojen düzeyleri diabetik olmayanlara göre sürekli olarak daha yüksektir. Rathbone ve arkadaşları, diabetiklerde trombüs boyutlarının diabetik olmayanlara göre ve aynı zamanda komplikasyonlu diabetiklerde, komplikasyonsuz olanlara göre daha büyük olduğunu buldular (50). Çalışmalar, DM'da yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin "mevcut trombofili"nin bir göstergesi olabileceği sonucunu düşündürmektedir. Özetle; diabetiklerde koagülabilitede artma ve fibrinolitik aktivitede bozukluk bulunduğuna ilişkin kanıtlar tamamen belirgin olmamakla birlikte artmaktadır.

II- Dislipoproteinemi :

İnsuline bağımlı D.M'da ateroskleroz, diabetten önce veya onun başlangıcı ile birlikte görülür. Hastalıkları yeni saptanmış olan Tip II D.M'lu hastalarda, hastalıkları çok iyi kontrol altına alınmış olsa bile bir grup metabolik risk faktörü bulunmaktadır.

Diabetes Intervention Study (DİS) çalışması çok merkezli, prospektif, yaşları 30 - 35 arası olan ve hastalığı yeni teşhis edilmiş, 1139 NIDDM hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir (51). Hastaların % 40 - 60'ında plazma kolesterol ve trigliserid düzeyinde artış saptanmıştır. Bir başka sık görülen anormallik ise HDL kolesterol düzeylerinin düşük olmasıdır. Bu sonuçlar Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) çalışmasında elde edilenlerle uyumludur (52). Çalışmanın tümünde olmasa da çoğunda glikozun kabul edilebilir düzeyde kontrol altına alındığı hastalarda ortalama total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde artış olmamıştır. Ancak LDL subfraksiyonlar arasında küçükdens LDL belirgin bir şekilde artmıştır. Lipoprotein (a)'nın diabetik hastalarda aşırı görülen kardiovasküler hastalıklara katkısı yok gibi görülmektedir. Lipid triadı olarak adlandırılan hipertriglisedemi, düşük HDL düzeyi ve küçükdens LDL artışı diabet için karakteristiktir.

NIDDM hastalarında non-diabetiklere göre koroner kalp hastalığı daha sık ve daha erken gelişir. Myokard infarktüsü geçiren NIDDM hastalarının büyük çoğunluğunda hipertansiyon ile birlikte lipid triadı bulunmaktadır.

III- Diabet ve Endotel :

1980 yılında Furchgott ve Zawadzki, izole edilmiş arterlerde asetilkoline bağımlı gevşemenin, damar endotel hücrelerinden salınan difusibl bir madde aracılığıyla olduğunu bildirmişlerdir. Damar endoteli; EDRF (Endotelium Dependent Relaksasyon Faktör), prostasiklin (PGI₂), endotelin salgılar. Bu salgılama fiziksel ve nöro-humoral uyarılara cevap olarak ortaya çıkar. EDRF, 1990 yılında nitrik oksid olarak tanımlanmıştır. NO, No sentaz enziminin etkisiyle L - arginin'in terminal guanidino nitrojeninden oluşur. NO, endojen bir vasodilatatördür. Solubl guanilat siklaz enziminin aracılığıyla siklik GMP üretimini sağlar. Böylece miyozin hafif zincirinin defosforilasyonu yoluyla relaksasyon oluşur. Hiperlipidemi ve ateroskleroz durumlarında endoteliuma bağımlı gevşeme sınırlanmış, azalmıştır. Bu disfonksiyon, vasospazm eğilimine ve dolayısıyla ateroskleroz artışına yol açar.

Asetil kolin kullanılan birçok çalışma, gevşeme olayının D.M'da kusurlu olduğunu göstermektedir (55).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya koroner arter hastalığı için risk grubunda olan, 39-75 yaşları arasında 50 Tip II D.M'lu hasta alındı. Hastaların 35'i kadın, 15'i erkekti.

Kontrol grubu 39-75 yaşları arasında olan 32 kadın, 18 erkek olgudan oluşmuştur. Kontrol grubu non-diabetik hastalardan rastgele bir şekilde seçilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan hastalar Dahiliye Polikliniğine heyet raporu almaya gelen sağlıklı bireylerden, çok azı da hastanemiz personelinden seçilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar, AKŞ ve OGTT sonucunda diabetik olmadığına karar verdiğimiz olgulardan oluşmaktadır. IGT'si olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Fibrinojen düzeyi, Clauss'un pıhtılaşma metodu ile ölçülmüştür. Testin esası fazla miktarda trombin varlığında, dilüe plasmanın pıhtılaşma anında plasma fibrinojen düzeyi ölçümü prensibine dayanır.

Kit reagenti, Reagen I (Fibri - Prest) titre edildikten sonra kurutulup dondurulmuş human calcium trombin spesifik heparin inhibitörü ihtiva eder. Amaç heparinize serum örneklerinde fibrinojen testi ölçmektir. Reagent 2; 7.35 pH'da Owren - Kallar tamponudur.

Kan glukoz düzeyleri venöz plasmada enzimatik yöntemle ölçüldü.

Testin Yapılışı:

Reagent 2 ile plazma dilüe edilir. Dilüsyon 1 hacim plazma, 9 hacim tampon şeklinde olmalıdır. Pıhtılaşma genellikle 8 - 25 sn'de gözlenir. Test sonuçları her kit için ayrıca hazırlanmış tabloya bakılarak okunur.

Eğer fibrinojen düzeyi yüksek ise, pıhtılaşma süresi 8 sn'den az tutulmalıdır. Testi 1 / 20 (1 hacim plazma + 19 hacim tampon) dilüsyonla veya 1 : 30 dilüsyonla tekrarlanmalıdır. Sonuçlar okunurken sırasıyla 2 veya 3 ile çarpılmalıdır.

Eğer fibrinojen düzeyi düşük ise, pıhtılaşma zamanı 25 sn'den uzun sürecektir. Testi 1 : 5 dilüsyonla tekrar etmelidir veya 1 : 2 dilüsyonla tekrar etmelidir. Sonuçlar hesaplanırken sırasıyla 2'ye ve 5'e bölünmelidir.

Beklenen değerler, normal plazma düzeyi 200 - 400 mg / dl civarındadır.

Fibrinojen, ağırlığı 340.000 delta ağırlığında bir glikoproteindir. Plazma konsantrasyon 200 -400 mg / dl arasında değişir. Karaciğerde ve megakaryositlerde günlük 1.7 - 5 gr düzeyinde üretilir. Sentezi, β zincir sentezini de yapan gen tarafından kontrol edilir. Bu gende polimorfizm varlığında, plazma fibrinojen düzeyleri bireylere göre farklılık gösterir. Fibrinojenin plazma yarı ömrü 3 - 5 gündür.

Fibrinojen 6 zincirden oluşur; 2 α , 2 β , 2 δ . Trombin (faktör IIa) etkisiyle fibrinojen molekülünden A α zincirinde 2 fibrinopeptit fragmanı, β zincirinden 2 fibrinopeptit fragmanı oluşur. Fibrin monomerleri fibrin oluşumu için agregasyon oluştururlar. Fibrin faktör XIII a ise stabilize edilir. Bu stabilizasyonun ilk basamağı 2 δ zincirinin bu fibrin monomerine bağlanmasıyla gerçekleştirilir. Bu bağlanma D - dimer'in orijinlidir, bunun parçalanma ürünleri fibrin için spesifiktir. Fibrin, plazmin ile degradasyona uğrar.

İstatistiksel Analiz :

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programında yapılmış, yanılma payı 0.05 olarak alınmıştır.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar yaş değişkeninde korelasyon analizi, fibrinojen düzeylerinde student - T testi, diğer değişkenlerde ki kare testi ile yapılmıştır.

OLGULAR

Tablo 3: Çalışmaya alınan olguların klinik ve labaratuvar zellikleri

Sıra No	Yaş*	Cins*	HT*	DM*	KAH*	Hiperlipidemi*	Obezite*	Sigara*	Aile yks*	Fibrinojen düzeyi (mg/dl)
1.	50	1	0	0	0	1	0	2	0	275
2.	43	1	0	0	0	1	0	0	0	250
3.	45	1	0	0	0	1	1	1	0	248
4.	39	2	0	0	0	1	0	0	0	320
5.	68	2	1	0	0	2	2	0	0	373
6.	50	2	1	0	0	2	2	0	0	295
7.	44	2	1	0	0	1	2	2	0	455
8.	62	2	1	0	0	3	0	0	0	349
9.	62	2	1	0	0	2	0	0	0	343
10.	66	1	1	0	0	1	0	0	0	371
11.	68	1	1	0	1	2	0	1	0	452
12.	46	2	1	0	0	1	0	0	0	380

Sıra No	Yaş*	Cins*	HT*	DM*	KAH*	Hiperlipidemi*	Obezite*	Sigara*	Aile Öyküsü*	Fibrinojen düzeyi (mg/dl)
13.	41	2	1	0	0	1	0	2	1	361
14.	45	2	0	0	0	2	2	0	0	395
15.	39	2	0	0	0	1	0	0	0	386
16.	61	2	1	0	0	1	0	0	0	392
17.	64	1	1	0	1	1	0	0	1	418
18.	62	2	1	0	0	2	0	2	0	410
19.	55	2	1	0	0	2	0	0	0	391
20.	63	2	1	0	0	1	1	0	0	331
21.	56	2	1	0	0	3	1	0	0	395
22.	46	2	0	0	0	1	1	0	0	380
23.	72	2	1	0	0	3	0	0	1	371
24.	40	2	1	0	0	1	0	2	0	318
25.	49	2	1	0	0	1	0	0	0	402
26.	63	2	0	0	0	2	1	0	1	358
27.	52	2	1	0	0	2	2	0	0	312
28.	52	2	1	0	0	1	1	0	0	368
29.	52	2	1	0	0	2	2	0	1	293
30.	56	1	0	0	1	1	0	1	1	312
31.	41	2	0	0	0	2	1	0	0	324
32.	47	2	1	0	0	2	1	2	0	252
33.	55	2	1	0	0	1	0	0	0	262
34.	51	2	0	0	0	1	0	0	0	222
35.	55	2	1	0	0	1	1	0	0	358
36.	71	1	1	0	0	1	0	0	1	286
37.	55	2	1	0	0	1	1	0	0	314
38.	42	1	0	0	0	1	2	2	0	205
39.	50	1	0	0	0	1	2	2	0	306
40.	60	2	1	0	0	1	0	0	1	212
41.	42	2	1	0	0	1	2	0	0	305
42.	60	1	0	0	0	1	1	2	0	249
43.	41	1	0	0	0	1	1	2	0	412
44.	46	1	1	0	0	1	1	2	0	339
45.	70	1	1	0	0	2	0	0	0	413
46.	65	1	1	0	0	1	0	0	0	342
47.	46	1	1	0	0	1	0	2	0	339
48.	66	1	1	0	0	1	0	2	1	333
49.	72	2	1	0	0	1	2	0	0	361
50.	45	1	0	0	0	1	1	0	0	292
51.	42	2	0	1	0	1	2	0	0	350
52.	55	2	0	1	0	1	1	0	0	432
53.	48	2	1	1	0	3	2	0	0	442
54.	75	2	0	1	0	1	2	0	0	372
55.	75	2	0	1	0	1	2	0	0	348
56.	46	1	1	1	1	1	0	0	0	392
57.	51	2	1	1	0	1	1	0	0	459
58.	66	1	1	1	0	1	0	0	0	322
59.	48	2	1	1	0	1	2	0	0	320
60.	53	1	1	1	0	2	0	2	0	355
61.	70	2	1	1	0	2	0	0	0	399
62.	70	2	0	1	0	1	2	0	1	365
63.	52	2	1	1	0	1	1	0	0	357
64.	52	1	0	1	0	2	1	0	0	492

Sıra No	Yaş*	Cins*	HT*	DM*	KAH*	Hiperlipidemi*	Obezite*	Sigara*	Aile Öyküsü*	Fibrinojen düzeyi (mg/dl)
65.	52	2	0	1	0	1	0	0	0	296
66.	54	2	1	1	0	3	2	0	1	374
67.	70	2	1	1	0	1	2	0	0	371
68.	47	2	0	1	0	1	0	0	0	324
69.	65	2	1	1	0	3	2	0	0	292
70.	65	1	0	1	0	1	1	0	0	290
71.	48	1	0	1	0	1	0	2	0	333
72.	43	2	0	1	0	2	2	2	0	294
73.	69	2	1	1	0	1	1	0	0	172
74.	63	1	1	1	0	1	0	0	0	389
75.	44	2	0	1	0	1	1	0	0	283
76.	58	2	1	1	0	1	0	0	0	331
77.	52	2	1	1	0	2	0	0	0	304
78.	66	1	0	1	1	1	0	1	0	418
79.	56	2	1	1	0	1	2	0	0	330
80.	70	2	1	1	0	2	0	0	1	354
81.	40	2	1	1	0	2	1	0	0	320
82.	66	1	1	1	0	1	0	1	0	419
83.	70	1	1	1	0	1	0	2	0	471
84.	46	2	0	1	0	1	1	0	0	349
85.	55	1	0	1	0	2	0	2	0	329
86.	70	1	0	1	0	1	0	0	0	458
87.	65	2	1	1	0	2	0	0	0	408
88.	69	2	1	1	0	2	0	0	0	462
89.	46	2	1	1	0	2	2	0	1	442
90.	60	2	1	1	1	1	1	0	1	483
91.	57	1	1	1	0	2	1	0	0	452
92.	56	2	0	1	0	2	2	0	0	390
93.	43	1	0	1	0	1	0	2	0	330
94.	54	2	1	1	0	1	1	0	0	382
95.	58	1	1	1	0	2	2	0	0	364
96.	67	2	1	1	1	3	0	0	0	390
97.	64	2	1	1	1	2	2	0	0	406
98.	58	2	1	1	1	1	1	2	0	413
99.	60	2	1	1	0	1	2	0	0	383
100.	57	2	1	1	0	3	2	0	1	421

*Cinsiyet: 1: erkek, 2: kadın

Hipertansiyon: 0: Normal kan basıncı 1: Yüksek kan basıncı

DM: 0: Diabet yok 1: Diabeti mevcut

Koroner arter hastalığı 0: KAH(-) 1: KAH(+)

Total kolesterol 1: <200 mg/dl 2: 200-240 mg/dl 3: >240 mg/dl

Sigara 0: Hiç içmemiş 1: İçip bırakmış 2: Halen içiyor

Obezite: VKİ (Kadın) 1: <24 2: 24-29 3: >29 (Erkek) 1: <25 2: 25-30 3: >30

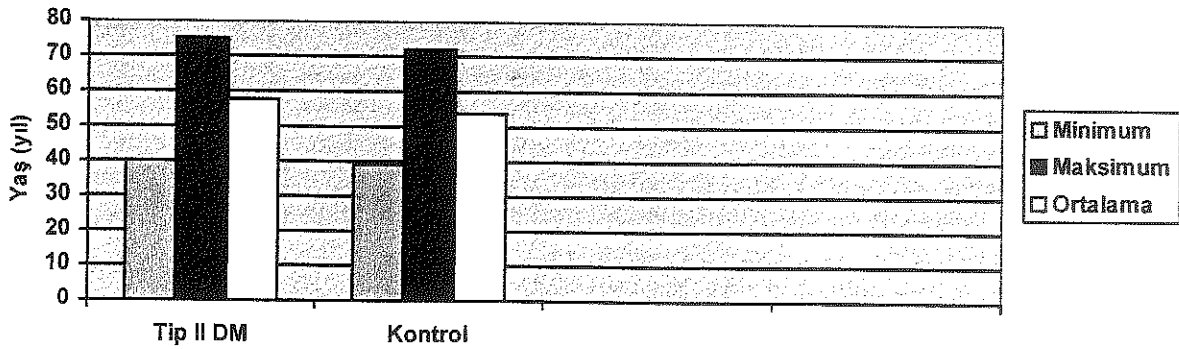
Aile öyküsü: 0: Aile öyküsü (-) 1: Aile öyküsü (+)

BULGULAR

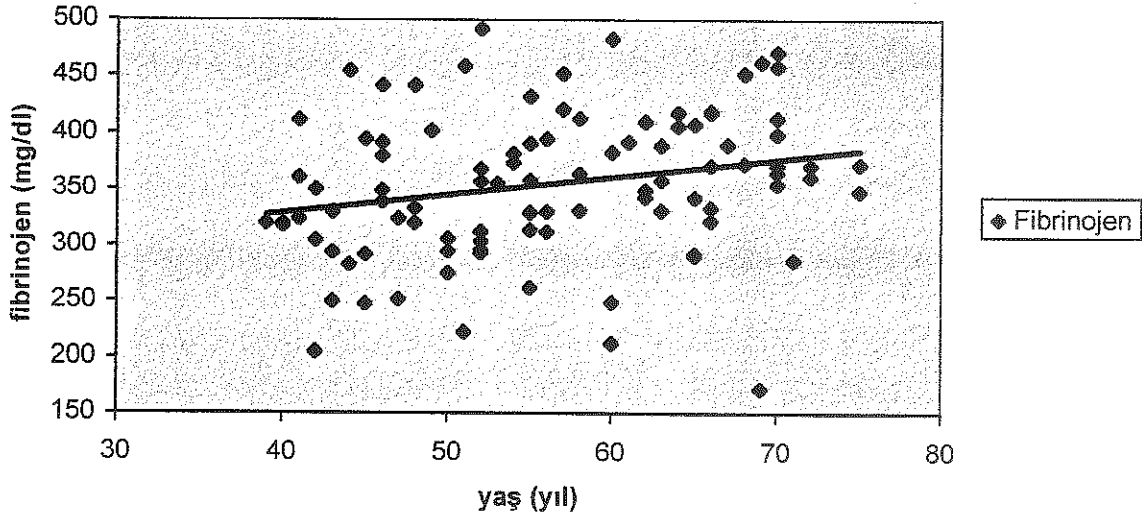
Çalışmaya alınan Tip II D.M'lu hastaların 35'i (%70) kadın, 15'i (%30) erkek hastaydı. Kontrol grubu ise 32 (%64) kadın, 18 (%36) erkek hastadan oluşmuştur. (Şekil 2).

Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörlerinin Tip II D.M'lu hastalar ile Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması :

	Tip II D.M (n = 50)	Kontrol (n = 50)
Yaş		
Minimum	40	39
Maximum	75	72
Ortalama	57.72 (40-75)	53.82 (39-72)



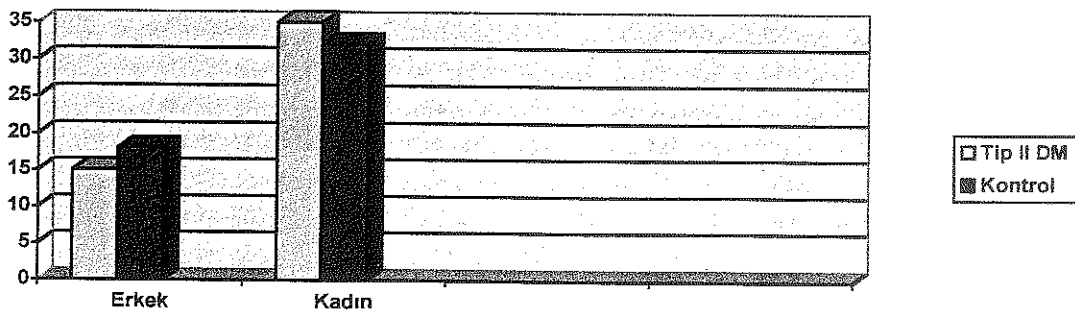
Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı



Şekil 2: Yaş ile fibrinojen değerlerinin ilişkisi

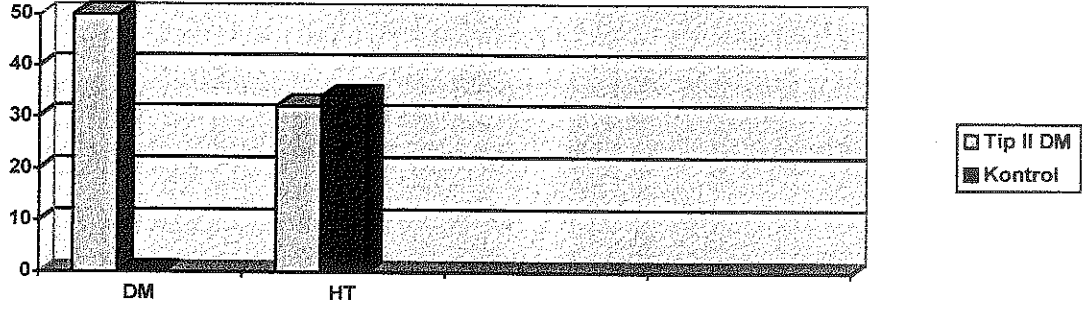
Yaş ortalaması Tip II D.M'lu hasta grubumuzda 57.72, kontrol grubunda 53.82, genel ortalama 55.77 olarak saptandı. Tip II D.M'lu hasta grubunda en küçük yaş 40, en büyük yaş 75; kontrol grubunda 39 en küçük yaş, 72 en büyük yaş olarak alındı. Yaş artışı ile fibrinojen düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin gücü %2 düzeyindedir ($p = 0.021$) (Şekil : 1,2).

Cinsiyet	Tip II DM	Kontrol
Erkek	15 (%30)	18 (%36)
Kadın	35 (%70)	32 (%64)



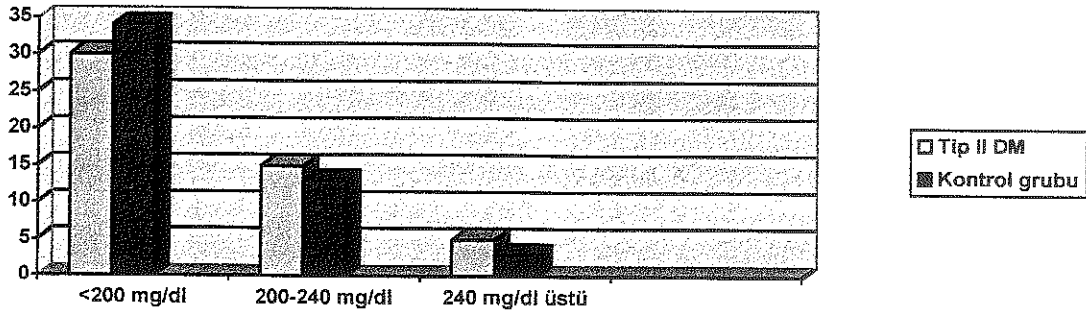
Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

	Tip II DM	Kontrol
Hipertansiyon varlığı	32 (%64)	34 (%68)
D.M'lu olanlar	50 (%100)	0



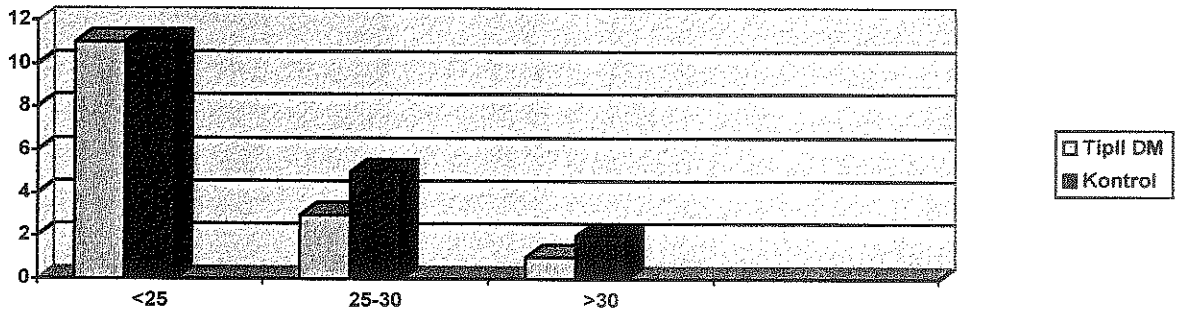
Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunda DM ve HT bulunma oranı

Hiperkolesterolemi	Tip II DM	Kontrol
< 200 mgr / dl	30 (%60)	34 (%68)
200 - 240 mgr / dl	15 (%30)	13 (%26)
240 mgr / dl'nin üstü	5 (%10)	3 (%6)

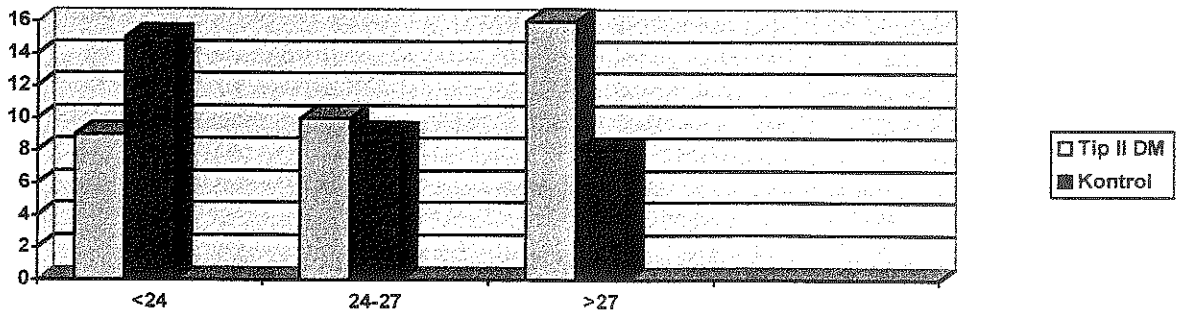


Şekil 5: Hasta ve kontrol grubunda Total kolesterol değerleri

Obezite	Tip II DM	Kontrol
Kadın		
VKI < 24	9 (%18)	15 (%30)
24 - 29	10 (%20)	9 (%18)
> 29	16 (%32)	8 (%16)
Erkek		
VKI < 25	11 (%22)	11 (% 22)
25 - 30	3 (% 6)	5 (%10)
> 30	1 (%2)	2 (%4)



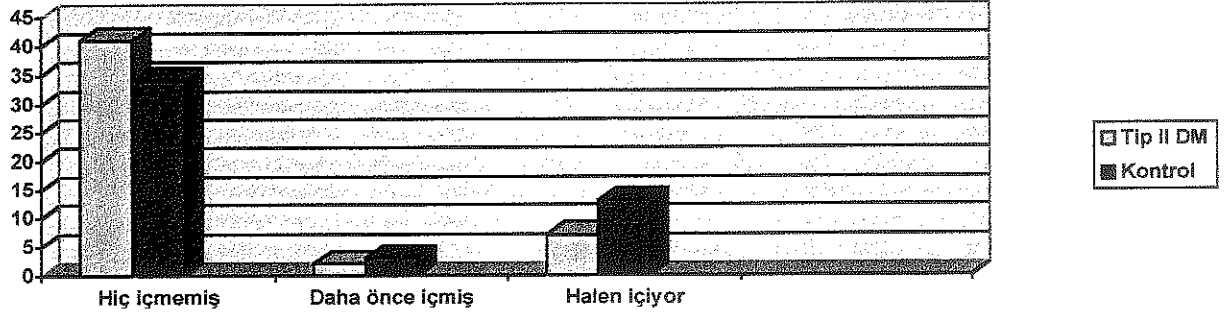
Şekil 6: Erkeklerde hasta ve kontrol grubu VKİ değerleri



Şekil 7: Kadınlarda hasta ve kontrol grubu VKİ değerleri

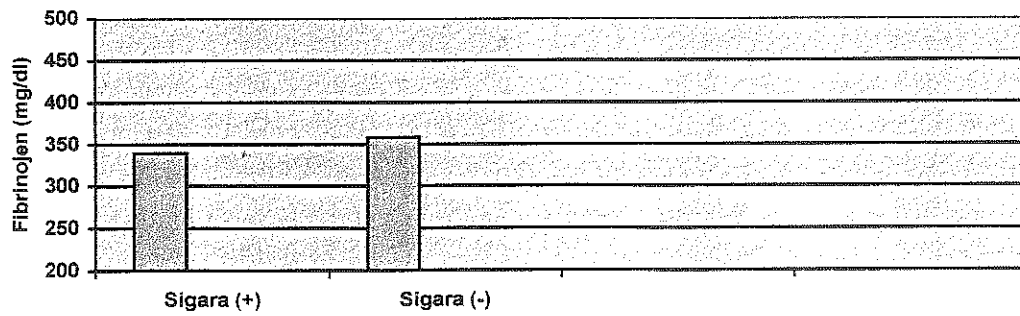
Obesite açısından Tip II DM grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Sigara içenler	Tip II DM	Kontrol
Hiç içmemiş	41 (%82)	34 (%68)
Daha önce içmiş	2 (%4)	3 (%6)
Halen içiyor	7 (%14)	13 (%26)



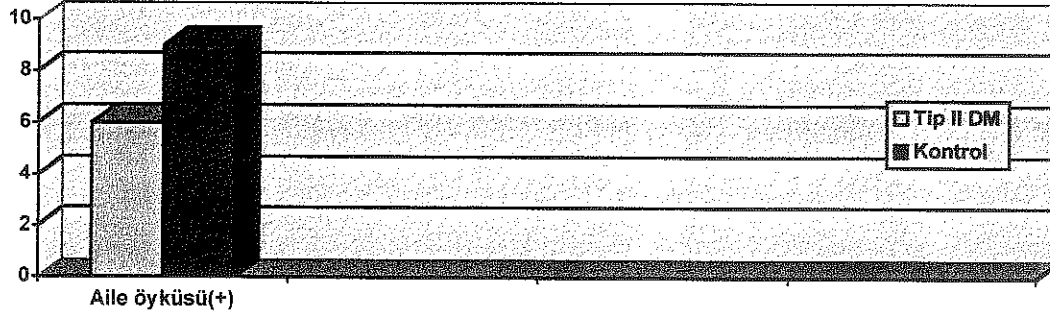
Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunda sigara içme oranları

Sigara içenlerde fibrinojen değerleri ortalaması $338,95 \pm 15,30$ mg/dl olarak saptanmış, sigara içmeyenlerde ise bu değer $357,79 \pm 7,07$ mg/dl olarak bulunmuş ve sigara içenlerle içmeyenler arasında fibrinojen düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,437$) (Şekil 9).



Şekil 9: Sigara içen ve içmeyenlerde fibrinojen düzeyleri

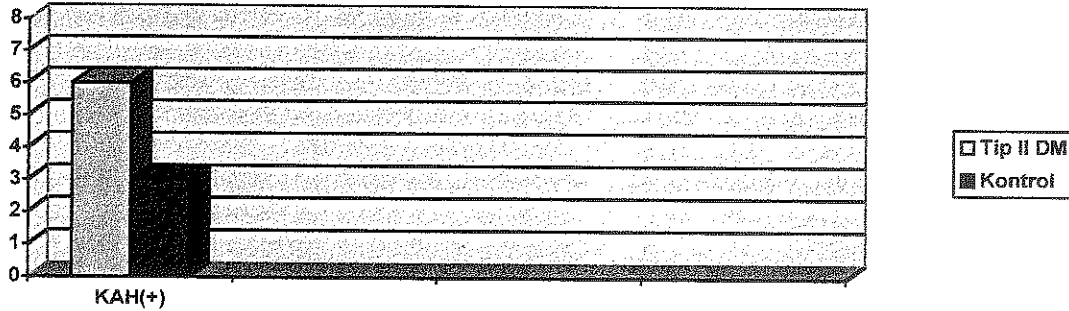
KAH	Tip II DM	Kontrol
Aile öyküsü olanlar	6 (% 12)	9 (%18)



Şekil 10: Hasta ve kontrol grubunda KAH açısından aile öyküsünün bulunma oranları

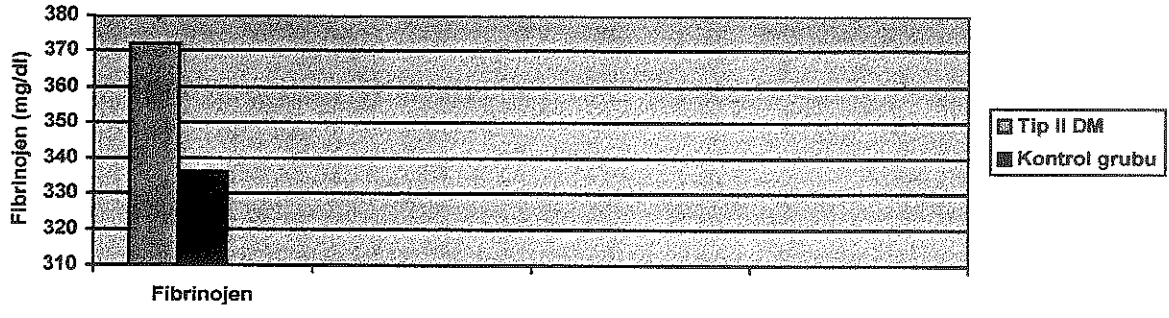
Koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü varlığı kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi ($p=0.577$)

KAH mevcut olanlar	Tip II DM	Kontrol
	6 (%12)	3 (%6)



Şekil 11: Hasta ve kontrol gruplarında KAH varlığı

Kontrol grubunda fibrinojen düzeyi 336.60 ± 8.56 , standart sapma 60.51 idi. D.M Tip II'li hasta grubunda ortalama 372.64 ± 8.84 , standart sapma 62.50 idi. Ortalama olarak D.M Tip II'li hastalarda fibrinojen düzeyi kontrol grubundan ortalama olarak 36.04 mg/dl daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p = 0.004$) (Şekil 12).



Şekil 12: Tip II DM ve kontrol grubunda fibrinojen düzeyleri

TARTIŞMA

Bu çalışmada 39 - 70 yaş arasındaki Tip II D.M'lu hastalarda artık çoğu kaynak tarafından KAH için bağımsız bir risk faktörü kabul edilen fibrinojen düzeyini araştırdık.

Plasma fibrinojen düzeyi ile ölümcül kalp hastalığı arasındaki kuvvetli ve bağımsız bir bağlantının varlığı yedi prospektif çalışmanın tamamında da gösterilmiştir (56). Dahası bu bağlantı, uzun dönemde de kalıcı olmaktadır. Framingham Heart Study'de ilk ve tekrarlayan kardiovasküler olaylarda artmış fibrinojen düzeyinin önemli, bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (57). Fibrinojen; hipertansiyon, D.M, sigara, obezite, artmış hematokrit ve dislipidemi gibi risk faktörlerine sahip hastalarda bu risk faktörleri ile birleşir ve etkilerini artırır. Hem erkeklerde hem de kadınlarda, normal serum fibrinojen seviyesindeki hastalarda standart deviasyondaki her bir artışa karşılık - ki bu 0.5 gr / l fibrinojene denk düşer - yaşa göre düzeltilmiş olarak, kardiovasküler olay rastlanma sıklığında artış tespit edilmiştir (58).

Birçok çalışma göstermiştir ki, D.M'da hemostatik sistem aktive olmuştur. D.M'lu hastalarda mikro ve makrovasküler hastalıkların, hemostatik anormalliklerle ilişkisi bilindiğinden beri hiperkoagülabilitenin vasküler hastalığın varlığında ve o var olmadan önce de zaten var olduğu açıkça aydınlatılmıştır (26). Fibrinojen düzeyleri hem IDDM hem de NIDDM hastalarında diabetik olmayanlara göre sürekli daha yüksekti (50).

Bizim çalışmaya aldığımız 50 Tip II D.M'lu hastanın fibrinojen düzeyleri ortalama 372.64 mgr / dl, standart sapma 62.50, hata 8.84 idi ve kontrol grubunda ise fibrinojen düzeyi 336.6, standart sapma 60.51, standart hata 8.56 idi. Tip II D.M'lu hastalarda serum fibrinojen düzeyi kontrollerden ortalama olarak 36.04 mg / dl daha yüksektir ve fark anlamlıdır (p=0,004).

Ayrıca prospektif veriler koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı gibi majör aterosklerotik olaylarla fibrinojen arasında ilişki olduğunu göstermiştir (59).

Fibrinolitik sistem, t - PA (endotelden üretilir) ve onun uzun etkili inhibitörü (PAI), plasma fibrinolitik fonksiyonunun asıl regülatörüdürler. İlginç olarak artmış PAI aktivitesi non-diabetik ve Tip II D.M'lu hastalarda insulin düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve hiperinsulinemi varlığında PAI sentezi artmıştır (47). Hipofibrinoliz,

vasküler hastalığın gelişiminde rol oynayabilir. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı mevcut olanlarda artmış PAI aktivitesi ve normal t - PA düzeyi tespit edilmiştir (32). KAH mevcut olanlarda trombin - antitrombin III kompleksi düzeyi artmış bulunmadı ve diyabetin varlığı ya da yokluğu TAT düzeyini etkilemedi (32). Tip II D.M'lu hastalarda faktör VII ve faktör VIII düzeyleri artmış olarak bildirilmektedir (28,29,30,31). Deneysel olarak D.M oluşturulmuş deneklerde yükselmiş faktör VIII düzeyi ve von Willebrand faktör düzeyi bildirilmiştir (28). Burkenstein ve arkadaşları, vasküler hastalığı olmayan D.M'lularda faktör VIII düzeyinin yüksek olduğunu gösterdiler (27). Fibrinojen düzeyi de hem IDDM'li hem de NIDDM'li hastalarda hep daha yüksekti. Rathbone ve arkadaşları, diyabetiklerde trombüs boyutlarının diyabetik olmayanlara göre ve aynı zamanda komplikasyonlu diyabetiklerde komplikasyonsuz olanlara göre daha büyük olduğunu buldular. Yapay bir sistem kullanıldığının unutulmaması kaydıyla, bu veriler diyabetik hastalarda gerçekten de trombojenik potansiyelin arttığını ve bunun kısmen fibrinojen düzeylerine bağlanabileceğini gösterir (50).

Koagülasyon sisteminin KAH yönelik karakteristikleri, faktör VII ve faktör VIII aktivite düzeyleri yüksek, yüksek fibrinojen düzeyleri, düşük fibrinolitik aktivite ve antitrombin III düzeyidir.

Fuller ve arkadaşlarının çalışmasında 35 - 54 yaşları arasında 91 erkek ve 63 kadın diyabetikte koagülasyon faktörlerini ölçtüler ve bulgularını NPHS çalışmasında yer alan aynı yaştaki 686 erkek ve 313 kadına ait veriler ile kıyasladılar (60). Sonuçlar Tablo 3'te özetlenmiştir. Diyabetiklerde faktör VII, NPHS çalışmasındaki hastalara göre sürekli daha yüksekti ve bu yükseklik insüline bağımlı D.M'lu hastalarda anlamlı düzeyde idi. Faktör VIII düzeyinde anlamlı bir fark bulunamadı. Fibrinojen düzeyleri hem IDDM'li hem de NIDDM'li hastalarda sürekli daha yüksekti. NIDDM'li hastalarda kadın ve erkeklerde fibrinolitik aktivite, diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Tablo 3: Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda fibrinojen düzeyleri

	NPHS* Diyabetik Olmayanlar	İnsüline Bağımlı Diyabetikler	İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetikler	Tüm Diyabetikler
Erkek	284	306**	321***	310***
Kadın	293	317***	337**	321***

*Northwick Park Heart Study ** p<0,01; ***p<0,001

Çalışmanın sonuçları ile çalışmamız arasında fibrinojen düzeyleri açısından NIDDM'li hastalar arasında büyük bir uyum tespit ettik. Koagülasyon sisteminin KAH yönelik karakteristikleri ile D.M Tip II'de hemostazdaki değişiklikler açısından büyük bir uyum söz konusudur. Tip II D.M'da artmış faktör VII ve VIII ve fibrinojen düzeyleri ile KAH'ın koagülasyon sistemi ve karakteristikleri arasında uyum sözkonusudur.

Özetle, diabetik hastalarda koagülabilite düzeyinde artma ve fibrinolitik aktivitede bozukluk olduğuna ilişkin kanıtlar, tamamen belirgin olmamakla birlikte giderek artmaktadır ve bu hastaların KAH ve inme risklerindeki artışın açıklanmasında bir şekilde rol oynayabilirler.

Bizde NIDDM'li hastalarda, KAH için kesin risk faktörü kabul olarak kabul edilen fibrinojen düzeylerine baktık. Sonuç olarak, Tip II Diabetes Mellitus'lu hastalarda fibrinojen düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk.

SONUÇ VE ÖZET

Çalışmamızda çıkardığımız sonuçlar şunlardır :

- 1- Fibrinojen serum düzeyleri açısından D.M Tip II mevcut olan hastalarla, kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p = 0.004$). D.M Tip II'li grupta fibrinojen düzeyi ortalaması 372.64, kontrol grubunda ise 336.6 mg/dl düzeyindeydi.
- 2- Yaş artışı ile fibrinojen düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.021$) (Şekil 2).
- 3- Sigara içenlerle içmeyenler arasında fibrinojen düzey farkı anlamlı değildir ($p = 0.437$) (Şekil 9).

Çalışmaya dahil edilen Tip II D.M'lu hastalar; WHO kriterlerine göre venöz plasmada enzimatik yöntemle kan glikoz düzeyi açlık ≥ 140 mg/dl, OGTT'de ≥ 200 mg/dl olarak ölçülen, 40 yaşından büyük hastalardı. Kontrol grubundaki hastalar D.M Tip II olmayan, randomize seçilen hastalardı.

Çalışmamızda fibrinojen düzeyini etkileyeceğini düşündüğümüz yaş, sigara içiciliği, OKS kullanımı, menapoz, obezite, stres, egzersiz, alkol ve ilaç kullanımı, enfeksiyon parametrelerine titizlikle bakıldı. 3 hasta enfeksiyon varlığı nedeniyle, 3 hasta IGT nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Karaciğer, böbrek hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Fibrinojen düzeyi ölçümünde kullanılan metod, Clauss'un pıhtılaşma metodu ile niceliksel olarak plasma fibrinojen düzeyi tespiti idi. Hasta (Tip II D.M'lu) grubu ile kontrol grubu serum fibrinojen düzeyi karşılaştırıldı.

Tip II D.M2li grupta, kontrol grubu arasındaki serum fibrinojen düzeyi farkı anlamlı bulundu ($p = 0.004$). Fuller ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlarla uyumlu idi.

Sonuç olarak; koroner arter hastalığı için kesin risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen düzeyine, Tip II D.M'un anlamlı bir katkısı olduğunu doğruladık. Böylece

D.M'lu hastalarda koagülobilite düzeyinde artma ve fibrinolitik aktivitede bozukluğun bir nedenini de izah etmeye çalıştık. D.M Tip II'li hastalarla KAH ve inme riskindeki artışın açıklanmasında bu sonuçların önemli bir rol oynayacağı ve fibrinojen düzeyinin düşüklüklerinin de KAH üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterecek çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Foster W.D, Diabetes Mellitus.In. Fauci S.A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Lango D(Eds)Endocrinology and metabolism. Principles of internal medicine,Harrison 1988; 14TH edition, p. 2060 - 2080.
- 2- İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu, 18 - 19 Aralık, İstanbul s. 9 - 18.
- 3- Prevention of Diabetes Mellitus, WHO Technical Report Series 844, Geneva, 1994.
- 4- Aksan İ, Okan H, Yalçın S. Şeker Hastalığı ve Tedavisi. (3. Baskı), Ajans Türk Matbaası, Ankara, 1961.
- 5- Hatemi H, Gündoğdu S. Türkiye Diabet Rakamları, İstanbul, 1977.
- 6- Vusitupa M, Siitonen O, Aro A et al. Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. Diabetologia 28:22 - 27, 1985.
- 7- Laakso m. Atherosclerotic vascular disease and its risk factor in non-insulin dependent diabetics in East Finland Thesis. Publications of the university of Kuopio original reports 5186, lokus citendi.
- 8- Pyörälä K. Diabetes and Heart Disease, in Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. (Editors: C.E Mogensen and E. Standl). Walter de Gruyter, Berlin, 1989. Volum 2:151 - 168.
- 9- McGill HC (ed). The geographic pathology of atherosclerosis. Baltimore Williams and Wilking 1968.
- 10-Kuller LH. Epidemiology of cardiovascular disease current perspectives. Am J Epidemiol 1976; 104:425.
- 11-Dormandy JA, Hoare E, Khattab AH, et al. Prognostic significance of rheological and biochemical findings in patients with intermittent claudications. BMJ 1973, 4:581 - 583.
- 12-Glogow S, Ozea A. Significance of relatives low incidence of atherosclerosis in pulmonary, renal and mesenteric arteries. An NNY Acad Sci 1986, 6:601.

- 13- Inlelas S, Eisenberg D; Hyperlipidemia and coronary atherosclerosis. *Medicine* 1981;70:110.
- 14-Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu. Rev. Physiol* (1995) 57:791 - 804.
- 15-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's *Nature* (1993) 362:801 - 809.
- 16-Steinberg D, parthasarathy, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol; modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity *New Engl. J Med* (1989) 320:915 - 924.
- 17-Steinbrecher UP, Zhang H, Lougheed M. Role of modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* (1990) 9:155 - 168.
- 18-Rifici VA, Schneider SH, Khachadurian AK. Stimulation of low density lipoprotein oxidation by insulin and insulin like growth factor I. *Atherosclerosis* (1994) 107:99 - 108.
- 19-Stout RW. Insulin and atheroma: 20 year perspective. *Diabetes Care* (1990) 13:631 - 654.
- 20-Pfeifle B, Ditschuneit H. Effects of insulin an growth of cultured human arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* (1981) 20:155 - 158.
- 21-Spagnoli LG, Mauriello A, Palmieri G, Santensanio G, Amante A, Taurino M. Relationships between risk factors and morphological patterns of human arterial atherosclerotic plaque. A multi-variate discriminant analysis. *Atherosclerosis* (1994) 108:39 - 60.
- 22-Criqui MH, Heiss G, Cohn R et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease, *New Engl J Med* (1993) 328:1220 - 1225.
- 23-Colwell JA, Winocour PD, Lopes-Virella M, Halushka PV (1983). New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 75:67-80.
- 24-Parta M, La Selva M, Molinatti P, Molinatti GM (1987). Endotelial cell function in diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 30:601 - 609.
- 25-Christie M, Fritschi J, Lammler B, Tran TH, Marbet GA, Duckert F (1984). Fifteen coagulation and fibrinolysis parameters in diabetes mellitus and in patients with vasculopathy. *Thromb. Haemostas.* 52:138 - 143.
- 26-Dalsgaard-nielsen J, Madsbad S, Hilsted J (1982). Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin-induced hypoglycemia in juvenile diabetes and normal subjects. *Thrombosis and Haemostasis* 47:254 - 258.

- 27-Barkenstein M, Muntean W (1982). Elevated factor VIII activity and factor VIII related antigen in diabetic children without vascular disease. *Diabetes* 31:1006 - 1009.
- 28- Winocour PD, Lopes-Virella M, Laimins M, Colwell JA (1985). Effects of insulin treatment in streptozotocin-induced diabetic rats on invitro platelet function and plasma von Willebrand factor activity and factor VIII-related antigen. *J. Lab. Clin. Med* 106:319.
- 29-Meade TW, North WRS, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, Brozovic M (1980). Haemostatic function and cardiovascular death: early result of a prospective study. *Lancet* I: 1050 - 1053.
- 30-Balleisen L, Assman G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, Looj Wande (1985). Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid and lipid fractions. *Thrombosis and Haemostasis* 54:721 - 723.
- 31-Fearnley GB, Chakrabarti R, Avis PRD (1963). Blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus and its bearing on an ischemic heart disease and obesity, *Br. Med. J*:921 - 932.
- 32-Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Torella R (1988). Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia* 31: 889-891.
- 33-Christie M, Gattlen P, Fritschi J, Lammle B, Berger W, Marbet GA, Duckert F (1984). The contact phase of blood coagulation in diabetes mellitus and in patients with vasculopathy. *Thrombosis and Haemostasis* 52:221 - 223.
- 34-Schwartz HP, Schernthaner G, Griffin JH (1987). Decreased plasma levels of protein S in well-controlled type I diabetes mellitus. *Thrombosis and Haemostasis* 57:240.
- 35- Vigano S, Mannuchi PM, D'angelo AD, Gelfi C, Gensini GF, Rostagno C, Neri Sermoni GG (1984). Protein C antigen is not an acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thrombosis and Haemostasis* 52:263 - 266.
- 36- Krupluger W, Kapp HP, Schernthaner G, Hapmeier P (1995). Enhanced anticoagulant response to activated protein C in patients with IDDM. *Diabetes* 44:1033 - 1037.

- 37-Johnson M, Harrison HE (1981). Platelet abnormalities in experimental diabetes. *Thromb Haemostas* 42:333.
- 38-Kuraan HC Colwell JA, Cruz S, Suwenwela N, Dobbie JG (1972). Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. *J Lab. Clin. Med* 80:236.
- 39-Jones RL, Paradise C, Peterson CM (1981). Platelet survival in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 30:486 - 488.
- 40-Sagel J, Colwell I, Crook L, Laimini M (1975). Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 82:733.
- 41-Haluschke PV, Rogers RC, Loadholt CB and Colwell JA (1981). Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med* 97:8796.
- 42-Davi G, Catalano I, Aversa Noterbartolo, Strano A, Ciabattini and Patrano (1990). Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 322:1769 - 1773.
- 43-Di Minno G, Silverm J, Carbore Am (1985). Increased binding of fibrinogen to platelet in diabetes: The role of prostaglandins and thromboxane. *Blood* 65:156 - 162.
- 44-Langraf LMC, Landgraf R, Loy A, Weber PC, Herberg LL (1982). Aggregation and thromboxane formation by platelets and vascular prostacyclin production from BB rats.
- 45-Silberbauer K, Clopath B, Sinzinger H, Schernthaner G (1980). Effects of expeinantly induced diabetes on vascular prostacyclin (PGI₂) synthesis. *Artery* 8:30 - 36.
- 46-Weksler BB, Ley CW, Jaffe EA (1978). Stimulation of endothelial cell prostacyclin production by thrombin, trypsin and the ionophore A 23187. *J. Clin. Invest* 62:923 - 930.
- 47- Verhenjen JH, Chang GTG, Kluff C. Evidence for the oecurrence of a fast acting inhibitor for tissue type plasminogen activator in human plasma. *Thromb Haemostas* 51:392 - 395, 1984.
- 48-McGill JB, Schneider DI, Arfken CL, Lucore CHL, Sobel BE (1994). Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 43:104 - 109.
- 49-Vukovich TH, Teufelsbauer H, Proidi S, Knobl Q, Schnack CH and Schernthaner G (1992). The effect of insulin treatment on the balance between tissue

- plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in type-2 diabetic patients. *Thromb Haemostas* 68:253 - 256.
- 50-Rathbone RL, Ardlie NG, Schwartz C: Platelet aggregation and thrombus formation in diabetes mellitus. *An invitro study, pathology* 1990, 2:307 - 316.
- 51-Hanefeld M, Haller H, Schulze J, et al. Die diabetes intervention studie (DIS) eine multizentrische multiintervention bei Typ-II Diabetikern. *D. Ges Wesen* 1984, 39 1889 - 1894.
- 52-Assmann G, Schulte H: Diabetes Mellitus and hypertension in the elderly; Concomitant hyper lipidemia and coronary heart disease. *J Cardiol* 1989, 63:33 - 37.
- 53-Rantbanne A, Eschwege E, Cambien F, et al. *Diabetologia* 1989,32:300 - 304.
- 54-Manninen V, Tenkonen I, Koskiren P, et al. Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992,85:37 - 45.
- 55-Bhardwaj R, Moore PK. Increased vasodilatator response to acetylcholine of renal blood vessels from diabetic rats. *J. Pharm, Pharmacol* 40:739 - 42,1988
- 56-Ernst E, Ludwig K, Resch L: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1994, 118:956 - 963.
- 57-Kannel WB: Fibrinogen: A major cardiovascular risk factor, Ernst E, Koenigw, Lowe GDO, et al. Vienna: Blackwell-mzv, 1992: 101 - 109.
- 58-Kannel Wb; Influence of fibrinogen on cardiovascular disease, *Drugs*, 54 Suppl 3:32 - 40, 1997.
- 59-V'alek J, V'alkov L, Vlas'akova Z, Tapinka V. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15 (12) 2229 - 33, 1995 December.
- 60-Fuller JH, Keen H, Jarret RJ, et al. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications, *Br. Med Bul*: 1979; 2: 964 - 966.