

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA POSTPRANDİYAL
DÖNEMİN KOAGÜLASYON KASKADINA ETKİLERİ**

Dr. Kevser ONBAŞI

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2011**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA POSTPRANDİYAL
DÖNEMİN KOAGÜLASYON KASKADINA ETKİLERİ**

Dr. Kevser ONBAŞI

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Belgin EFE**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Kevser ONBAŞI'ya ait "Diyabetes mellituslu hastalarda postprandiyal dönemin koagülasyon kaskadına etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 24.02.2011

Jüri Başkanı Prof. Dr. Belgin EFE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Üye Prof. Dr. Aysen AKALIN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Üye Doç. Dr. Nur KEBAPÇI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, tez çalışmalarım da bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof.Dr. Belgin EFE'ye, eğitimimde her zaman bilimsel katkı ve destekleri ile Prof. Dr. Aysen AKALIN ve Doç. Dr. Nur KEBAPÇI' ya, çalışmam süresince desteğini esirgemeyen, istatistiksel analizlerdeki sabırlı yardımları için Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Setenay ÖNER ve Dr.Ahmet MUSMUL'a ve tez çalışmalarım esnasında bana yardımlarını esirgemeyen Dr. Özgen ÇELER'e teşekkür ederim.

ÖZET

Onbaşı, K. Diyabetes mellituslu hastalarda postprandial dönemin koagülasyon kaskadına etkisinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Tip 2 DM'li hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Postprandiyal hipergliseminin yeterince kontrol edilmemesi ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan bir faktördür. Postprandiyal kan şekerinde dalgalanmalar kan koagülasyon sisteminde değişikliklere yol açarak tromboza eğilim yaratmaktadır. Amacımız, çeşitli antidiyabetikler (metformin, insülin sekretegog ve insülin) ile tedavi altındaki tip 2 DM'lilerde ve sağlıklı kişilerde açlık ve postprandial dönemde D-Dimer, β -Tromboglobülin (β -TG), P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) gibi koagülasyon parametrelerinin nasıl etkilendiklerinin değerlendirilmesiydi. Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben (0.dk) ve her hasta için bireysel koşullarına uygun kahvaltıdan sonra 60, 90 ve 120. dk'da alındı. Açlıkta diyabetiklerde fibrinojen ve P-selektin düzeyleri ve sadece insülin grubunda D-Dimer düzeyleri de yüksekti. Sağlıklı kişilerde postprandiyal dönemde P-selektin, PAI-1 ve PTF 1-2 düzeyleri artış gösterdi. İnsülin sekretegogu kullananlarda PAI-1 düzeyleri toklukta sağlıklı bireylerdeki gibi artış gösterdi. Metformin kullananlarda toklukta PTF 1-2 ve PAI-1 düzeyleri artış gösterdi. Diyabet süresi uzun, daha yaşlı bireylerden oluşan ve glisemisi en kontrolsüz olan insülin kullananlarda açlıktaki fibrinojen, P-selektin ve D-Dimer düzeyleri sağlıklılardan daha yüksekti ve postprandiyal dönemdeki D-Dimer ve PTF 1-2 düzeyleri yüksek bulundu ve toklukta PAI-1 artışı gözlemlendi. Tüm gruplarda postprandiyal PAI-1 artışı ve β -TG düzeylerinde kademeli düşüş gözlemlendi. Retinopatisi olan hastalarda fibrinojen ve D-Dimer düzeyleri retinopatisi olmayanlara göre daha yüksekti. Sonuç olarak, postprandial dönem hem sağlıklı kişilerde, hem de diyabetiklerde koagülasyona zemin hazırlar.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, Postprandial hiperglisemi, D-Dimer, Beta-Tromboglobülin, P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1, Protrombin fragman 1-2, Koagülasyon

ABSTRACT

Onbaşı, K. Evaluation of the postprandial phase on the coagulation cascade in diabetic patients. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Subspeciality Thesis in Endocrinology, Eskisehir, 2011. Cardiovascular Diseases (CVD) are the most common causes of mortality and morbidity among patients with type 2 diabetes. Poorly controlled postprandial hyperglycemia contributes to the development of atherosclerosis. Fluctuations of the postprandial glucose levels bring changes in the coagulation system and propensity to thrombosis. Our aim was to determine the change of plasma coagulation parameters like D-Dimer, β -Thromboglobulin, P-Selectin, Plasminogen activator inhibitor-1, Prothrombin fragments 1-2 in comparison to the fasting levels among healthy controls and type 2 diabetic patients under treatment of various agents (metformin, insulin secretagog agents and insulin). Blood samples were withdrawn after 12 h of fasting (min 0) and following breakfast composed of foods proper for each patient, at 60th, 90th and 120th minutes. The fasting levels of fibrinogen, D-Dimer and P-Selectin were high in diabetics. An increase in the levels of P-Selectin, PAI-1 and PTF 1-2 at the postprandial phase was observed in healthy persons. Patients receiving insulin secretagog therapy showed an increase in the postprandial levels of PAI-1 like healthy controls. Patients receiving metformin showed an increase in the postprandial levels of PAI-1 and PTF 1-2. Poorly controlled, older patients with longer diabetes duration had been receiving insulin and these mentioned patients' levels of fibrinogen, D-Dimer and P-Selectin were high in the fasting state and showed an increase in PAI-1 at the postprandial phase. Postprandial levels of PTF 1-2 and D-Dimer were high in insulin treated patients. β -TG levels showed a decrease at the postprandial phase among whole groups. Levels of fibrinogen and D-Dimer were higher among patients with retinopathy. In conclusion, postprandial glucose elevations lay the groundwork for postprandial coagulation tendency among diabetics as well as healthy persons.

Key Words: Diabetes Mellitus, Postprandial hyperglycemia, D-Dimer, Beta-Thromboglobulin, P-Selectin, Plasminogen activator inhibitor-1, Prothrombin fragments 1-2, Coagulation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı	3
2.2. Diyabetes Mellitusun Önemi	3
2.3. Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar	3
2.4. Diyabetes Mellitus ve Koagülasyon Sisteminde Değişiklikler	4
2.4.1. Diyabette Koagülasyon Faktörleri	6
2.4.2. Diyabette Trombosit Aktivasyonu	8
2.4.3. Diyabette Eritrositler	9
2.4.2. Diyabette Fibrinoliz	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	11
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKLAR	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEI	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanin Amino Transferaz
ARB	Angiotensin II Reseptör Blokeri
AST	Aspartat Amino Transferaz
BB	Beta Bloker
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN	Kan Üre Azotu
-TG	Beta-Tromboglobülin
Cre	Kreatinin
CRP	C-reaktif protein
CTAD	Sodyum sitrat, teofilin, adenosin ve dipridamol
DDP-4	Dipeptidil peptidaz-4
DM	Diabetes Mellitus
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
EKG	Elektrokardiyogram
F	Faktör
FPA	Fibrinopeptid A
HA1c	Glikolize Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HT	Hipertansiyon
IDF	International Diabetes Federation (Ulusal Diabet Federasyonu)
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
İ-Sek	İnsülin sekretogogu
İns,	İnsülin

IL-6	İnterlökin-6
K	Kontrol
K ⁺	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KVS	Kardiyovasküler Sistem
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Met	Metformin
MI	Miyokard Infarktüsü
MPV	Mean platelet volüm (ortalama trombosit hacmi)
Na	Sodyum
OAD	Oral Antidiyabetik
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OP	Osteoporoz
OTH	Otoimmün Tiroid Hastalığı
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PTF 1-2	Protrombin fragman 1-2
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SYA	Serbest Yağ Asitleri
TF	Doku Faktörü
TFPI	Tissue faktör pathway inhibitör
TG	Trigliserit
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
TURDEP	Turkish Diabetes Epidemiology Study
VKI	Vücut Kitle İndeksi
vWFvon	Willebrand Faktör
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. Koagülasyon şelalesi ve fibrin pıhtı formasyonu	6
4.1. Kontrol grubunda açlık ve postprandiyal dönemde görülen değişiklikler	30
4.2. Kontrol grubunda açlık ve postprandiyal dönemde hematolojik parametrelerde görülen değişiklikler	30
4.3. İnsülin sekretogogu grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler	33
4.4. İnsülin sekretegogu grubunda açlık ve postprandiyal dönemde hematolojik parametrelerde görülen değişiklikler	33
4.5. Metformin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler	36
4.6. Metformin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen hematolojik değişiklikler	36
4.7. İnsülin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler	39
4.8. İnsülin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen hematolojik değişiklikler	39
4.9. Tüm gruplarda açlık ve postprandial glukoz ölçümleri	41
4.10. Kontrol grubunda, insülin sekretogogu ve metformin alan grupta açlık ve postprandial insülin düzeyleri	41
4.11. Tüm gruplarda açlık ve postprandial D-Dimer değişimleri	42
4.12. Tüm gruplarda açlık ve postprandial β -Tromboglobülin değişimleri	42
4.13. Tüm gruplarda açlık ve postprandial P-Selektin değişimleri	43
4.14. Tüm gruplarda açlık ve postprandial PAI-1 değişimleri	43
4.15. Tüm gruplarda açlık ve postprandial Protrombin 1-2 değişimleri	44
5.1. Hiperglisemi ve insülin direncinin fibrinojen yapımını tetiklemesi	71

TABLULAR

	Sayfa
4.1. Grupların cinsiyete göre dağılımları	15
4.2. Grupların ek hastalıkları	16
4.3. Kontrol ve diyabetik hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	18
4.4. Tüm grupların bazal özelliklerinin karşılaştırılması	21
4.5. Tüm grupların bazal hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	22
4.6. Tüm grupların 60.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	25
4.7. Tüm grupların 90.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	26
4.8. Tüm grupların 120.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	28
4.9. Kontrol grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri	29
4.10. İnsülin sekretogogu grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri	32
4.11. Metformin grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri	35
4.12. İnsülin grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri	38
4.13. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde Bazal Hematolojik Parametreler	45
4.14. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde 60. dakikadaki Hematolojik Parametreler	47
4.15. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde 90. dakikadaki Hematolojik Parametreler	48
4.16. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde 120. dakikadaki Hematolojik Parametreler	49
4.17. Retinopati varlığına göre diyabetiklerin bazal özellikleri	50
4.18. Retinopati varlığına göre diyabetiklerin postprandiyal 60., 90. ve 120. dakikadaki özelliklerinin karşılaştırılması	52

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle yaşam süresini ve kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Erişkin toplumda en sık Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) görülür (2). DM uzun-dönem mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişme riskini artırır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Ulusal Diabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılan araştırmada 2008 yılında tüm dünyada yaklaşık 180 milyon insanın diyabetik olduğu bildirilmekte ve muhtemelen 2030 yılında bu rakamın iki kattan daha fazla olacağı tahmin edilmektedir (4). Diyabet sıklığı adeta bir epidemi gibi giderek artmaktadır. IDF'e göre diyabet sıklığının ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde daha fazla oranda artış göstermesi beklenmektedir (3). Ülkemizde Tip 2 DM sıklığı, 1997-1998 yılları arasında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) sonuçlarına göre %7,2 dir. BGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur (5). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülmüş olan TURDEP II sonuçlarına göre ise diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. 1997'de yapılan TURDEP-I'e göre, yeni tanımlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiyede'de diyabet sıklığı %90 artmıştır. TURDEP sonuçları ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu kanıtlamıştır (6).

DM'lu hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Hipergliseminin yeterince kontrol edilmemesi, diyabetiklerde kardiyovasküler hastalık sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (7). Postprandiyal hiperglisemi ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan bir faktördür. Postprandiyal hiperglisemi fazı yemek sonrası kan glukoz seviyesinde ani hızlı ve fazla yükselme ile karakterizedir ve bu hiperglisemik piklerin yeterince kontrol edilememesinin diyabetin geç dönem komplikasyonlarının gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (8). Birçok çalışmada oral glukoz tolerans testindeki 2.saat

kan şekerinin kardiyovasküler hastalıklar açısından güçlü bir gösterge olduğu gösterilmiştir (9-12). Normal insanlarda bile kan şekerinin ani yükselmesinin elektrokardiogramda (EKG) QT mesafesinin uzamasına yol açtığı gösterilmiştir (13). Tokluk kan şekerinde dalgalanmalar kan koagülasyon sisteminde değişikliklere yol açarak tromboza eğilim yaratmaktadır (8).

Çalışmamızda çeşitli antidiyabetikler (metformin, insülin sekretegog ve insülin) ile tedavi altındaki tip 2 DM'li hastalarda ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda açlık ve postprandial dönemde glisemi ve insülin sekresyon profilinin yanısıra, trigliserit düzeyinin seyri ve D-Dimer, Beta-Tromboglobülin (β TG), P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) gibi koagülasyon parametrelerinin nasıl etkilendiklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitusun Tanımı

Diyabetes mellitus insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki bozukluklar sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile karakterizedir (14).

2.2.Diyabetes Mellitusun Önemi

DM önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada epidemi boyutlarındadır ve sıklığı giderek artmaktadır. Geçtiğimiz yüzyılda güçlü antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi enfeksiyon hastalıklarından ölümleri azaltmış ve bu nedenle ortalama yaşam süresinin uzamasına neden olmuştur. Diyabet sıklığı yaşlanma ile artmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet sıklığında artış gözlenmiştir. Günümüzde epidemi boyutlarına varan diyabet önümüzdeki yüzyılda da ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaya devam edecektir (15).

DM giderek artan sıklığı, kontrolsüz kaldığında mortalite ve morbiditeyi artırıcı komplikasyonlara yol açması ve böylelikle hem bireye hem de topluma ekonomik yük getirmesi nedeniyle önemli bir hastalıktır (16).

2.3. Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar

DM giderek artan sıklığı ve eşlik eden komplikasyonları ile önemli bir halk sağlığı sorunu olup, Batılı ülkelerde önde giden Kardiyovasküler Sistem (KVS) hastalıklarına bağlı ölümün de önemli sebeplerinden birisidir. Diyabetik hastalardaki ölümlerin %80'i Kardiyovasküler (KV), serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar nedeniyledir.

DM, özellikle tip 2 DM, temel olarak erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroza sekonder olarak KVS olayları açısından, diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla risk taşımaktadır. Diyabetiklerde kronik hiperglisemi, postprandiyal hiperlipidemi ile birlikte hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), myokard infarktüsü (MI) , inme gibi vasküler komplikasyonların olasılığını artırır (17).

DM'ta hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperlipidemi gibi metabolik sorunlar ve bunların oluşturduğu enflamatuvar durum ve tromboza yatkınlık nedeniyle ateroskleroz çok daha hızlı gelişmektedir (18). Ateroskleroz diyabetiklerde diyabeti

olmayan kişilere göre daha erken başlar ve daha hızlı ilerler. Diyabetik hastalarda aterosklerozun gelişimine hiperglisemi, insülin eksikliği veya insülin etkisinde bozulma, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, tromboz ve koagülasyon bozuklukları gibi etkenler aracılık eder (19).

2.4. Diyabetes Mellitus ve Koagülasyon Sisteminde Değişiklikler

Diyabetik hastalardaki artmış vasküler hastalıkların gelişiminde enflamasyon ve artmış protrombotik durumun anahtar rolü oynadığı gösterilmiştir (20). Diyabetik bireylerde hızlanmış ateroskleroz ve daha belirgin damar hastalığı olması nedeniyle plak rüptürü ve trombüs formasyonuna predispozisyon vardır (21).

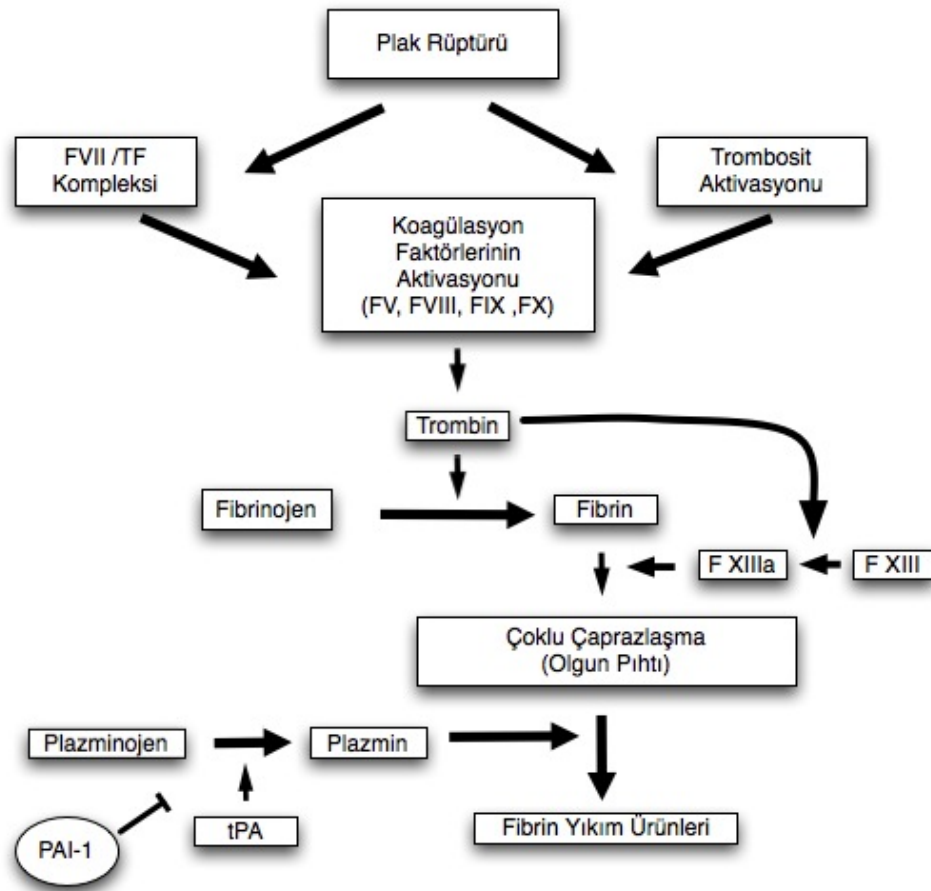
Hiperglisemi kan pıhtılaşma sisteminde aktivasyona yol açmaktadır. Kan şekerindeki ani değişiklikler pıhtılaşma sisteminde, tromboz oluşumuna yol açabilecek bir dizi değişikliğe yol açar. Hem normal bireylerde hem de diyabetli kişilerde hipergliseminin oluşumu ile birlikte fibrinojenin yarı ömründe kısalma, fibrinopeptid A'da, protrombin fragmanlarında, faktör VII'de (FVII) ve trombosit agregasyonlarında artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabetik kişilerde postprandiyal hipergliseminin aşırı trombin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (22). Ayrıca diyabetli hastalarda trombositler daha büyüktür ve daha çok sayıda glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri bulunmaktadır ve bu trombositler daha kolay ve çabuk agregasyona uğrarlar. Fibrinojen düzeyleri diyabetli hastalarda daha yüksek düzeydedir ve bu yüksekliğin miyokard infarktüsü ve ani ölümle çok yakın ilişkisi bulunmaktadır (23). Sonuçta diyabetik hastalarda tromboza yatkın damarlar, protrombotik koagülasyon faktörlerinin artmış seviyeleri, azalmış fibrinolizis ve trombosit hiperaktivitesi varlığı artmış vasküler hastalıklara zemin hazırlar (21).

Aterotrombotik işlemin son basamağını oluşturan ve damar tıkanmasına yol açan fibrin pıhtısı oluşumu için koagülasyon faktörleri ve trombositler arasında çoklu etkileşimler gereklidir. Bir aterosklerotik plağın fissürleşmesi veya yırtılması protrombotik bir çekirdek oluşmasına neden olur. Bu protrombotik çekirdeğin trombositler ve koagülasyon faktörleri ile teması sonucunda trombositler bu bölgeye gelir ve kısmen aktive olurlar. Doku faktörüne (TF) faktör VII'nin (FVII) bağlanması ile bir kompleks oluşur ve ardından FIX ve FX aktive olur. Bunların aktivasyonu da FV aktivasyonuna neden olur. Aktive FV ve FX ise protrombini parçalayarak trombin oluşumuna yol açar. Oluşan trombin trombositlerin kısmi

aktivasyonuna neden olur. Trombin aracılığıyla trombositlerin aktivasyonu ve açığa çıkan kollajenin ardından tam aktivasyon ve degranülasyon gerçekleşir. Bunu FV salınımı ve trombin ve FXa aktivasyonu izler. Trombin ayrıca FVIII'i aktive eder ve bu da FIX ile bir aktif kompleks oluşturur. Ardından trombin üretilir ve bu da çözünür fibrinojenden fibrin oluşumuna ve neticede fibrin fibrillerinden oluşan bir ağ oluşmasına neden olur. Bu oluşan pıhtının daha fazla sağlamlaştırılması trombin-aktif FXIII ile sağlanır. Ardından α 2-antiplazmin ve fibronektin gibi proteinlerin ağa katılımına olanak sağlanır ve neticede pıhtı stabilizasyonu gerçekleşir ve lizise direnç gelişir (Bakınız Şekil 1).

Tromboza karşı gelişen defans mekanizmalarından birisi protein C gibi doğal antikoagülanlardır. Protein C, FV ve FVIII'i inhibe eder. Diğer bir defans mekanizması ise TF-FVII'yi ve dolayısıyla koagülasyonun başlamasını engelleyen doku faktör yolak inhibitörüdür (TFPI). Endotelial hücrelerce üretilen tPA (doku plazminojen aktivatörü) plazminojenden plazmin oluşumunu sağlar ve fibrinolitik süreç bu şekilde başlamış olur. Plazmin fibrin fibrillerinin parçalanmasını sağlar. Fibrinolizi inhibe eden önemli bir protein PAI-1'dir ve bu molekül plazminojenden aktif plazmin oluşumunu bloke eder (21). Diyabetik hastalarda hiperglisemi ile birlikte koagülasyon faktörlerinden fibrinojen, FVII, FX'un artması ve koagülasyon inhibitörlerinden antitrombin III gibi faktörlerin azalması tromboz gelişimine yatkınlığa neden olur ve neticede diyabette hiperkoagülabilité olduğu söylenebilir (24,25).

Diyabetik hastalarda koagülasyona eğilim olduğundan, bu hastalarda bir trombofiliden bahsedilebilir. Hipergliseminin bu pıhtılaşma sistemini nasıl etkilediğini aydınlatmak için yapılan çalışmalarda nonenzimatik glikasyon, artmış oksidatif stres ve heparan sülfat seviyelerinde azalmanın rolü üzerinde durulmuştur. Oksidatif stres önemli bir protrombotik stimulus iken, heparan sülfat seviyesinde azalma da antitrombotik defansı bozmaktadır (24).



Şekil 1.1. Koagülasyon şalesi ve fibrin pıhtı formasyonu

2.4.1. Diyabette Koagülasyon Faktörleri

Trombotik süreci başlatan TF ve FVII kompleksidir. Ardından trombin jenerasyonu gerçekleşir ve fibrinojenden fibrin fibrilleri üretilir ve bunlar fibrin pıhtısının iskeletini oluştururlar.

Diyabetik hastalarda TF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Sirküle olan TF seviyelerinin tip 2 DM’li hastalarda insülin ve glukoz seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda TF ekspresyonu dolaylı yoldan ileri glikozilasyon son ürünleri ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimi ile artabilir. Glisemik kontrolün sağlanması ile birlikte TF ekspresyonun düzeldiği gösterilmiştir (21).

Diyabetik hastalarda dolaşımda seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiş olan diğer koagülasyon faktörleri faktör VII, faktör VIII, faktör X ve vonWillebrand’dır. Faktör VII seviyesi yüksek olan kişilerde KV olaylara bağlı mortalite hızı yüksek saptanmıştır. Faktör VII seviyesinin glisemi düzeyi ile direkt bağlantılı olduğu

bilinmektedir (24). Faktör VII seviyesinin ayrıca TG (trigliserit) düzeyleri ile ilişkili olduğu ve trigliserit düzeylerinin diyet veya ilaçlarla düzeltilmesinin faktör VII seviyelerini azaltabildiği gösterilmiştir (21).

Glisemi düzeyi ile bağlantılı olduğu gösterilen diğer bir faktör FX'dur. Gerek diyabetik bireylerde gerekse de normal kişilerde oluşturulan hipergliseminin faktör X düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Faktör X daki artışla eş zamanlı olarak antitrombinIII'ün fonksiyonunda azalma belirlenmiştir. Antitrombin III faktör X'un doğal inhibitörüdür. Neticede koagülasyona eğilim gelişir (24).

Diyabetik hastalarda arttığı gösterilmiş olan diğer bir koagülasyon faktörü fibrinojendir (24). Fibrinojen bir akut faz reaktanıdır ve karaciğerde sentez edilir. Fibrinojen koagülasyon şalesinin son basamağındaki trombin için bir substrat olarak işlev görür ve trombosit agregasyonu için gereklidir. Yükselmiş fibrinojen seviyeleri bir kardiyovasküler risktir (26). Hiperglisemi ile arttığı gösterilmiş olan fibrinojenin, hipergliseminin düzeltilmesi özellikle de metformin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (21). Diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada yaş arttıkça fibrinojen seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (27). Glikoprotein yapısındaki fibrinojen koagülasyonda trombinin etkisiyle fibrine dönüşerek hemostatik plağın iskeletini oluşturur. Fibrinojen aynı zamanda trombosit fonksiyonları ve yara iyileşmesi için de gereklidir (28). Ayrıca diyabetik nefropati, retinopati veya nöropati gibi komplikasyonları olanlarda fibrinojen seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (28, 29).

Karaciğerde sentezlenen protrombinden oluşan trombin ise fibrinojenden fibrin oluşturarak trombozda anahtar rol oynar. Yüksek trombin konsantrasyonu fibrinolize dirençli daha sıkı bir pıhtı oluşmasına neden olur. Hiperglisemi trombin üretiminin artmasına neden olur. Gliseminin düzeltilmesi trombin üretiminin azalmasına neden olur (21).

Trombin aktivasyonunun güvenilir göstergelerinden birisi fibrinopeptid A(FPA) ve PTF 1-2'dir. FPA fibrinojenden ne kadar trombin oluşturulduğunu gösterir iken, PTF 1-2 ise dolaşıma katılan trombinin bir göstergesidir (24). Diyabetik hastalarda protrombin fragmanları 1-2 de artış bildirilmiştir. Protrombin fragmanları 1-2; protrombinden trombin olduğu zaman açığa çıkarlar. Bir kere aktive olduktan sonra serbest trombin antitrombinle birleşerek inaktif olur.

Ardından bu trombin-antitrombin kompleksleri dolaşımında sirküle ederler ve karaciğerde uzaklaştırılırlar (26). PTF 1-2 insanlarda hiperkoagülabiliteye işaret eden önemli belirteçlerden birisidir. Hipergliseminin PTF 1-2 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (30).

2.4.2. Diyabette Trombosit Aktivasyonu

Diyabetik hastalarda koagülasyon aktivasyon işaretlerinin yükselmesinin yanı sıra trombosit sayıları normal popülasyondan farklı olmamakla beraber trombosit aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Trombosit aktivasyonun göstergeleri olan β TG ve platelet faktör 4 (PF4) seviyeleri diyabetik hastalarda artmıştır (25).

Diyabetik hastalarda β TG seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik hastalarda trombosit volümleri (MPV) de artmıştır, diğer bir ifade ile trombositler daha büyüktür (31). Polonya'da tip 2 DM'lu hastalarda yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda gerek MPV gerekse de β TG seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (32).

β TG ilk kez 1975 yılında Moore ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 81 aminoasit rezidüsünden oluşur. Trombositlerdeki α granül içeriğinin yaklaşık %10'nu oluşturur. Yarılanma ömrü yaklaşık 100 dakikadır ve idrarla atılır. İdrarla atıldığı için renal fonksiyonlardan çok etkilenir. Renal fonksiyonları bozulmuş bireylerde yüksek serum düzeyleri yanıltıcı olabilir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmış olan çalışmalarda yaşla beraber ve günün alınma saati ile birlikte serum seviyesinde dalgalanmalar gösterdiği teyit edilmiştir. Kanın alınış şekli ve örneğin hazırlanması da serumdaki düzeylerini etkileyebilir. Beta bloker, aspirin ve antikoagülan kullanımı seviyelerini etkileyebilir (33). Diyabetik hastalarda β -TG düzeylerini araştıranlar ilk kez 1978 yılında Burrows ve arkadaşlarıdır. Burrows ve ekibi diyabetik hastaların plazmasından ölçülen β -TG düzeylerinin kontrollere oranla yüksek olduğunu saptamışlardır. (34,35). Borse ve arkadaşları da tip II diyabetik hastalarda β -TG düzeylerini sağlıklı kontrollerden yüksek olarak bulmalarının yanı sıra retinopatisi olan hastalarda olmayanlara göre düzeylerin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (36).

Trombosit aktivasyonun diğer bir göstergesi P-selektin ekspresyonudur. P-selektin trombositlerin α -granüllerinde bulunan bir transmembran proteindir. Trombositler aktive olunca agregasyona uğrarlar. Diyabetik hastalarda yapılan

çalışmalarda diyabetik hastalarda P-selektin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Yüksek P-selektin seviyeleri de akut KV komplikasyon için bir gösterge olarak gösterilmiştir. İnsülin tedavisi ile optimal glukoz kontrolünün tip 2 diyabetli hastalarda P-selektin düzeylerini düşürebileceği gösterilmiştir (37).

P-selektin, diğer adıyla CD62P hem endotelyal hücreler hem de trombositler üzerinde eksprese olur. Her iki hücre tipi için de anahtar adhezyon molekülüdür. Trombositler aktive olunca intrasellüler α granüllerden membrana doğru translokasyon gösterirler ve trombosit-lökosit veya trombosit-endotelyal hücre adhezyonuna aracılık ederler. Aktivasyonla birlikte trombositin yüzeyinden dökülür ve enflamasyon ve trombozun solubl bir mediatörü olur (38).

VKİ arttıķa kanda P-selektin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca P-selektin düzeyleri HA1c (glikolize hemoglobin) arttıķa daha fazla ekspresyon gösterirler (39).

2.4.3. Diyabette Eritrositler

Eritrositlerin koagülasyon işleminde önemli rolleri vardır. Eritrosit membranı bozulunca ADP salınır ve ADP'de trombosit agregasyonunu artırır. Diyabette eritrositler zedelenince yarılanma ömrü azalır, eritrositlerin sayısı artar ve ayrıca volümleri artar ve bütün bunlar hipervizkoziteye neden olurlar ve neticede hipervizkozite de tromboz eğilimine neden olur (24) .

2.4.2. Diyabette Fibrinoliz

Fibrinolizis, koagülasyon sonrasında oluşan fibrinin zlme ve organizmayı aşırı fibrin oluşumundan koruma mekanizmasıdır. Diyabetik hastalarda fibrinolizde azalma gözlenir (24). Fibrinolizin başlangıcının önemli basamaklarından birisi plazminojenden plazmin üretimidir ve bu işlem özellikle tPA tarafından gerçekleştirilir. tPA'yı inhibe edebilen moleküllerden birisi PAI-1'dir (21).

PAI-1, serpin (serin proteaz inhibitör) speralesinin bir üyesidir ve fibrinoliz regülasyonunda önemli bir rolü vardır. PAI-1'in t-PA (doku-plazminojen aktivatörü) ve u-PA'yı (rokinaz plazminojen aktivatör) inhibe edebilme yeteneğine sahiptir. PAI-1 bir akut faz reaktanıdır ve glukoz seviyesinin artması ile ekspresyonu artar. Glukoz seviyesini ve insülin direncini azaltan ilaçlar PAI-1 seviyesinin azalmasına yol açarlar. Yükselmiş PAI-1 seviyesi myokard infarktüsü için bir risk faktörüdür. Artmış insülin, VLDL (ok düşük dansiteli lipoprotein) ve SYA'leri (serbest yağ

asidleri) de PAI-1 düzeyini artırır. PAI-1'in esas üretim yeri karaciğer olmakla beraber adipositlerden de üretilmektedir ve obez kişilerde düzeyi daha yüksektir (40). PAI-1 seviyelerinin yaş, cinsiyet, serum trigliserid (TG) seviyeleri, serum insülin düzeyi, hipertansiyon (HT) ve sigara içimi gibi faktörlerden etkilenebildiği gösterilmiştir (41). PAI-1 düzeyi VKİ ve dolayısıyla insülin rezistansı ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin duyarlılığını artıran diyet, kilo kaybı veya ilaçlarla birlikte PAI-1 düzeylerinde düşme sağlanabilir (42).

Fibrinolizde önemli diğer bir molekül ise D-Dimerdir. Çapraz bağlanmış fibrinden ne kadarının lizise uğradığını gösteren belirteçlerden birisi plazma D-Dimer seviyeleridir (43). D-Dimer fragmanları plazmin aracılığıyla fibrin yıkımından meydana gelir ve özellikle derin ven trombozu ve pulmoner embolinin saptanmasında ölçümlerinin tanısal değeri vardır. D-Dimer seviyelerinin plazmada ölçümü sadece fibrinoliz aktivasyonunu göstermez, aynı zamanda hiperkoagülabiliteye de işaret ederler (44). Karotis arterinde plağı olan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada semptomatik hastalığı olan hastalarda D-Dimer seviyelerinin asemptomatik hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmış (45). Ayrıca D-Dimer seviyeleri mikroalbuminüri olan diyabetik hastalarda yüksek bulunmuştur (46).

Yine diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada D-Dimer seviyeleri nabız basıncı ile ilişkili bulunmuş, aynı ilişki sistolik (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) ile gösterilememiştir (47).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında takip edilen Tip 2 DM tanısı olan ve DM'ye bağlı kronik makrovasküler komplikasyonu bulunmayan hastalarda yapıldı. Çalışma için;

- 1- 15 sadece diyet uygulayan veya yanısıra hipoglisemik etkisi olmayan metformin (Met) kullanan,
- 2- 15 insülin sekretogogu (İ-Sek) işlevi olan glinid grubu ilaç tedavisi alan,
- 3- 15 hızlı etkili insülin (İns.) analogu kullanan hastadan oluşan,
- 4- 15 benzer yaş ve cinsiyetten sağlıklı bireylerin kontrol (K) grubu olduğu 4 grup oluşturuldu.

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unda değerlendirildi ve 30.06.2009 gün ve 63 sayılı etik kurul kararı ile onaylandı.

ADA tanı kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı alan hastalar, çalışmaya alındı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Tip 2 DM'a bağlı makrovasküler komplikasyonu olan hastalar,
2. Aterosklerotik damar hastalığı olan hastalar,
3. Otonom nöropatisi olan hastalar,
4. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar,
5. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar,
6. Hemoglobinopatisi olan hastalar,
7. Anemisi olan hastalar,
8. Hipoalbuminemisi olan hastalar,
9. Antikoagülan veya antiagregan tedavi alan hastalar,
10. Doğum kontrol hapı kullananlar çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmada diyabetik olgularda almayı hak ettiği kalori ve gıda kompozisyonunu içeren kahvaltı öncesi (0. dakika) ve gıda alımını tamamladığından itibaren 60, 90 ve 120. dakikalarda, kontrol grubundaki olgularda ise sabah açlıkta (0. dakika) ve "mixed meal" tarzındaki kahvaltıyı takiben 60, 90 ve 120. dakikalarda kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden biokimyasal çalışmalar için 6ml kan cam tüplere konuldu. HbA1c ölçümü için 2 ml kan örneği EDTA içeren cam tüplere

alındı. Hemogram, trombosit sayısı, MPV ve CRP (C-reaktif protein) bakılması için kan örneği Beckton Dickinson (BD) Vacutainer marka hazır antikoagülanlı EDTA içeren cam tüplere konuldu ve Beckmann Coulter Gen-S SM, USA otomatik kan sayım aleti ile sayım yapıldı. Fibrinojen, D-dimer, Beta-Tromboglobülin (βTG), P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) gibi koagülasyon parametrelerinin ölçümü için kan örnekleri CTAD' lı (sodyumsitrat, teofilin, adenosin ve dipridamol) tüplere alındı. Fibrinojen ve D-Dimer ölçümleri kanların alındığı gün yapıldı. Fibrinojen ölçümleri için kanlar 2400 g devirde 20 dk santrifüj edilerek plazma örnekleri ayrıldı. Diagnostica Stago firmasının hazır kitleri kullanılarak aynı firmaya ait STA Compact cihazında plazmalar çalışıldı. Beta-Tromboglobülin (βTG), P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) gibi koagülasyon parametrelerinin ölçümü için plazma örnekleri santrifüj sonrası -80 °C'de saklandı. Beta-Tromboglobülin için kanlar sitratlı tüplere konulduktan hemen sonra öncelikle buzlu bir su banyosu içine konuldu. Soğuk su banyosunda tüpler en az 15 dakika bekletildikten sonra santrifüjler soğuk santrifüj cihazında 6°C de yapıldı. Soğuk santrifüjde 20 dakika için 2500g'de santrifüj yapıldıktan sonra plazma süpernatantının orta kısmından plazmanın 1/3 lük kısmı ayrıldıktan sonra ikinci bir kez soğuk santrifüj cihazında 6°C de 20 dakika için 2500g'de santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası tekrar plazmanın 1/3 lük orta kısmından plazmalar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. PAI-1 ve P- Selektin ölçümü için kanlar 15 dakika süreyle 1000g'de santrifüj edildi ve plazmalar çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) ölçümü için kanlar 15 dakika süreyle 1500g'de santrifüj edildi ve plazmalar çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

Alınan kan örneklerinden postprandial değişimleri gözlemek için glukoz, D-Dimer, Beta-Tromboglobülin (βTG), P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2), trigliserit (TG) ve insülin ölçümleri 0.dakikada ve 60,90 ve 120. dakikalarda çalışıldı. C-peptit düzeyleri sadece 0 ve 60. dakikalarda çalışıldı. İnsülin grubunda insülin ve 60. dakikada C-peptit düzeyi çalışılmadı.

0, 60, 90 ve 120. dakikalarda çalışma kapsamındaki tüm olguların sistolik, diyastolik kan basınçları ve kalp atım hızları ölçüldü.

Postprandial glukoz düzeylerini etkileyebileceğinden metformin alan gruptaki hastalara, çalışmanın yapıldığı günün sabahı metformin dozları verilmedi. Çalışma esnasında kan örnekleri alınırken sadece insülin sekretogogu ve hızlı etkili insülin uygulaması sürdü.

Çalışma grubundan statin kullanan hastalar bir hafta öncesinden, antihipertansif kullanan hastalar ise iki gün öncesinden başlayarak bu grup ilaçlarını kullanmadılar.

Hızlı etkili insülin analogu kullanan hastalara, saat 21.00'de bazal etkili insülin uygulanmaktaydı.

Hastalardan bazal olarak sodyum (Na), potasyum (K⁺), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cre), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-kolesterol), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-kolesterol), Glikolize hemoglobin (HbA1c), fruktozamin çalışıldı.

Olguların ortalama yemek sürelerinin belirlenmesi için, yemeğe başlama ve yemeğin bitişi arasındaki zaman ölçüldü. Dakika olarak belirtildi.

Hastaların başvuru sırasındaki yaşları, diyabet süreleri, diyabet başlangıç yaşları yıl olarak belirtilmiştir.

Cinsiyete göre kadın (1), erkek (2) olarak belirtildi.

Tüm olguların vücut kitle indeksi (VKI):ağırlık(kg)/boy(m²) olarak hesaplandı.

Hastaların ek hastalıkları, otoimmün tiroid hastalığı (OTH) (1), hipertansiyon (HT) (2), hiperlipidemi (HL) (3), osteoporoz (OP) (4), daha az sıklıkta görülen hastalıklar (5) olarak belirtildi.

Hastaların ek hastalıklarına yönelik olarak kullandıkları ilaçlar ise; antihipertansifler (1), statinler (2), L-tiroksin (3), bifosfonatlar (4), diğer (5) olarak belirtildi.

Antihipertansifler ise kendi içlerinde kalsiyum kanal blokeri (KKB) (1a), beta bloker (BB) (1b), Anjiontensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) (1c), Anjiotensin reseptör blokeri (ARB) (1d) olarak belirtildi.

Glikolize hemoglobin (HbA1c) HPLC yöntemi ile çalışıldı(48).

Fruktozamin kolorimetrik yöntem ile Roche otomatik, klinik kimya analizatörleri ile çalışıldı.

Beta-Tromboglobülin (BTG) ölçümleri Stago Diagnostica® (Stago Diagnostica, Fransa) kitleri ile, PAI-1 ve P-Selektin ölçümleri R&D® (R&D Sistemleri, Minneapolis, MN, USA) kitleri ile, Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) ölçümleri ise Enzygost® kitleri (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Almanya) ile Grifols –İspanya® markalı Triturus modeli tam otomatik mikro-ELİSA cihazı ile yapıldı.

C-peptid ve insülin düzeyleri ECLIA(49) (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle Immulite 2000 cihazında çalışıldı.

Na, K⁺, BUN, Cre, AST, ALT, LDL-kolesterol, Total kolesterol, HDL-kolesterol, TG enzimatik kolorimetrik test yöntemiyle, Roche modular cihazında (50) çalışıldı.

İstatistiksel yöntem olarak:

1. Analizlerde SPSS for Windows 15,0 ve SigmaStat 3,5 kullanıldı.
2. Öncelikle değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Normalite Testleri ile değerlendirildi.
3. Normal dağılım gösteren değişkenlere parametrik testler, normal dağılım göstermeyen verilere ise parametrik olmayan testler uygulandı.
4. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren bağımsız örneklerde Student T testi ve normal dağılım göstermeyen örneklerde Mann Whitney U testi kullanıldı.
5. Grup sayısı 3 ve daha fazla olan değişkenlerde Anova testi ve Paired Sample T-Test kullanıldı. Parametrik dağılım göstermeyen verilerde ise Kruskal-Wallis testi ve Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank testi kullanıldı.
6. Aynı değişkenin zamanla tekrarlanan ölçümlerinin analizi ise Univariate Analysis of Variance testi ile yapıldı.
7. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde pearson ve spearman korelasyon katsayıları hesaplandı.
8. Ortalama \pm standart sapma olarak veriler özetlendi.
9. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Tablo 4.1. Grupların cinsiyete göre dağılımları

Gruplar	Cinsiyet		Toplam(n;%)
	Kadın (n;%)	Erkek(n;%)	ToplamT
Kontrol (K)	9(%60)	6 (%40)	15 (%100)
İnsülin Sekretogogu (İ-Sek)	11(%73)	4(%27)	15 (%100)
Metformin (Met)	8 (%54)	7(%46)	15 (%100)
İnsülin (İns)	8(%54)	7(%46)	15 (%100)

- Çalışma, 36 kadın ve 24 erkek üzerinde yapılmıştır. Bu bireylerin 45'i tip 2 DM'li hasta ve 15'i gönüllü sağlıklılardan oluşan kontrol grubundan oluşmaktaydı.
- Diyabetiklerin 27'si kadın, 18'i erkek hastadan oluşurken, kontrol grubu 9 kadın, 6 erkekten oluşmaktaydı.
- Çalışmaya katılan 45 Tip 2 DM'li hastanın 1 tanesi sadece diyet uygularken, 14 hasta yanısıra metformin, 15 hasta meglitinide grubu insülin sekretogogu, 15 hasta hızlı etkili insülin analogu kullanmaktaydı.

Tablo 4.2. Grupların ek hastalıkları

Gruplar:	OTH (1)		HT(2)		HPL(3)		OP (4)		Diğer (5)	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Kontrol	0 0%	15 100%	2 13%	13 87%	0 0%	15 100%	0 0%	15 100%	2 13%	13 87%
İns Sek	3 20%	12 80%	8 53%	7 47%	4 27%	11 73%	3 20%	12 80%	3 20%	12 80%
Metformin	5 34%	10 66%	7 47%	8 53%	8 53%	7 47%	2 13%	13 87%	6 40%	9 60%
İnsülin	3 20%	12 80%	10 66%	5 34%	7 46%	8 53%	1 7%	14 93%	6 40%	9 60%
Toplam	11 18%	49 82%	27 45%	33 55%	19 31%	41 68%	6 10%	54 90%	17 28%	43 72%

- 27 olguda (%45) HT mevcuttu. Bu olguların 4'ü (%6,7) KKB, 11'i (%18,3) Beta bloker, 4'ü (%6,7) ACEI, 12'si (%20) ise ARB kullanmaktaydı.
- Olguların 19'unda (%31,7) hiperlipidemi mevcuttu ve hiperlipidemilerine yönelik olarak statin tedavisi almaktaydılar. (tedaviye 1 hafta ara verilmişti)
- Olguların 11'inde (%18,3) otoimmün tiroid hastalığı mevcuttu ve 6 olgu L-T4 tedavisi almaktaydı.

Kontrol grubunun özellikleri

- Kontrol grubu, 6 erkek (%40) ve 9 kadından (%60) oluşmaktaydı.
- Kontrol grubundaki 2 olguda HT tanısı mevcuttu ve sadece 1'i ARB kullanmaktaydı.

İnsülin sekretogogu grubunun özellikleri

- İnsülin sekretogogu grubu ise, 11 kadın (%73), 4 erkek (%27) hastadan oluşmaktaydı.
- İnsülin sekretogogu grubundaki hastaların 9 tanesi (%60) repaglinide kullanırken, 6 tanesi (%40) nateglinide tedavisi almaktaydı.

- Hastaların 4'ünde (%27) hiperlipidemi, 8'inde(%53) HT, 3'ünde(%20) otoimmün tiroid hastalığı tanısı mevcuttu.
- Hastaların 4'ü(%27) statin, 1'i L-T4 (%7) almaktaydı.
- HT a yönelik olarak 2 hasta KKB, 4 hasta BB, 2 hasta ACEI, 3 hasta ARB kullanmaktaydı.

Metformin grubunun özellikleri

- Metformin grubu, 7 erkek (%46) ve 8 kadından (%54) oluşmaktaydı.
- Metformin grubundaki hastaların 8'inde (%53) hiperlipidemi, 7'sinde (%47) HT, 5'inde (%33) otoimmün tiroid hastalığı tanısı mevcuttu.
- Hastaların 8'i (%53) statin, 4'ü L-T4 (%27) almaktaydı.
- HT a yönelik olarak 3 hasta (%20) BB, 5 hasta (33) ARB kullanmaktaydı.

İnsülin grubunun özellikleri

- İnsülin grubu, 7 erkek (%46) ve 8 kadından(%54) oluşmaktaydı
- 10 hasta (%67) aspart insülin, 5 hasta (%33) insülin glulisin almaktaydı.
- İnsülin grubundaki hastaların 7 sinde (%47) hiperlipidemi, 10'ünde (%67) HT, 3'ünde(%20) otoimmün tiroid hastalığıtanısı mevcuttu.
- Hastaların 7'si(%47) statin, 1'i(%7) L-T4 almaktaydı.
- HT a yönelik olarak 2 hasta KKB (%13), 4 hasta BB(%27), 2 hasta ACEI (%13), 3 hasta (%20) ARB kullanmaktaydı.

Tablo 4.3. Kontrol ve diyabetik hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol Ortalama±SS Med.%25 %75	Hasta Ortalama±SS Med.%25 %75	
Yaş**(yıl)	47,53±11,35 42,0(39,0-61,0)	55,46±8,02 54,0(50,25-61,25)	p=0,008 p<0,01
VKİ (kg/m2)*	25,7±2,92	29,8±5,23	p=0,006 p<0,01
SKB (mm Hg)*	116,4±17,9	118,1±14,9	p=0,498 p>0,05
DKB (mm Hg)*	70,8±10,0	74,3±10,2	p<0,05
Nabız (atım/dk)*	85±10,6	83,6±12,8	p=0,457 p>0,05
Yemeğin süresi (dk)*	13,4±5,33	11,1±4,8	p=0,118 p>0,05
Glukoz 0.dk (mg/dl)*	75,7±10,4	120,1±55,7	p=0,003 p<0,001
HbA1c (%)*	4,94±0,36	7,16±2,17	p=0,000 p<0,001
Fruktozamin (umol/L)*	228±13,7	302±77,8	p=0,000 p<0,001
TG 0.dk (mg/dl)**	126,7±57,6 119,00(83,00-175,00)	168,4±78,1 145,50(123,75-202,75)	p=0,062 p>0,05
HDL (mg/dl)*	50,86±15,34	42,71±7,98	p=0,010 p<0,01
C-pep-0. dk (ng/ml)*	2,53±0,51	2,72±2,01	p=0,266 p>0,05
C-pep-60.dk (ng/ml)*	6,97±2,64	7,37±2,7	p=0,627 p>0,05
İnsülin 0.dk (uU/ml)**	5,98±1,96 6,08(4,29-7,76)	11,5±13,82 8,71(4,40-11,80)	p=0,044 p<0,05
CRP(ng/dl)**	0,34±0,19 0,33(0,18-0,46)	0,43±0,32 0,33(0,19-0,56)	p=0,185 p>0,05
Trombosit sayısı* (10³/ul)	248,60±41,2	268,11±78,0	p=0,223 p>0,05
MPV (fl)*	8,68±1,03	8,78±1,12	p=0,156 p>0,05
Fibrinojen (mg/dL)*	296,26±54,51	351,73±69,69	p=0,002 p<0,01
D-Dimer 0.dk (ug/dL)*	151,95±101,79	377,85±1134,78	p=0,194 p>0,05
βTG 0.dk (IU/ml)**	63,92±17,01 70,70(57,60-73,00)	65,96±7,72 67,45(59,62-71,42)	p=0,339 p>0,05
P-Selektin 0.dk(ng/ml)**	22,61±5,87 21,00(18,00-27,60)	30,47±15,41 25,90(20,00-32,00)	p=0,028 p<0,05
PAI-1 (ng/ml)**	8,97±6,45 6,20(3,20-13,60)	11,12±9,16 7,9(5,95-12,45)	p=0,286 p>0,05
PTF 1-2(pmol/L)**	28,37±10,56 25,40(19,20-33,40)	33,68±26,82 22,15 (18,70-27,62)	p=0,752 p>0,05

- *Student t Test
- **Mann-Whitney U Test

Tüm diyabetik hasta grubu genel özelliklerinin kontrol grubunun genel özellikleri ile karşılaştırılması (Tablo 4,3'te gösterilmiştir.)

- Diyabetik hasta grubunun yaş ortalamaları, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek saptandı. Aradaki bu fark insülin grubunun daha yaşlı olmasından kaynaklanıyordu. İnsülin grubu dışındaki diğer gruplarla kontrol arasında fark yoktu (Bakınız Tablo 4.4).
- Diyabetik hastaların VKİ'leri, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olarak bulundu.
- Diyabetik hastaların sistolik kan basıncı, nabızları ile kontrol grubunun sistolik kan basıncı ve nabızları arasında istatistiksel fark saptanmadı.
- Diyabetik hastaların diyastolik kan basınçları, kontrol grubundakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı.
- Kontrol ve diyabetik hasta grubunun yemek süreleri istatistiksel açıdan benzerdi.
- Diyabetik hasta grubunun bazal glukoz düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde yüksek saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun HbA1c düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde yüksek saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun fruktozamin düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde yüksek saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun bazal TG düzeyi ile kontrol grubunun TG ortalamaları istatistiksel açıdan farksızdı.
- Diyabetik hasta grubunun HDL kolesterol düzeyi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun bazal C-peptit düzeyi ile kontrol grubunun bazal C-peptit düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi.
- C-peptit 60. dakika düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol ve hasta grubu istatistiksel açıdan benzerdi.
- Diyabetik hasta grubunun bazal insülin düzeyi, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı.

- Diyabetik hastaların trombosit sayıları, ortalama trombosit hacimleri (MPV) ile kontrol grubunun trombosit sayıları ve ortalama trombosit hacimleri arasında istatistiksel fark saptanmadı.
- Diyabetik hasta grubunun CRP düzeyi ile kontrol grubunun CRP düzey ortalamaları istatistiksel açıdan farksızdı.
- Diyabetik hastaların fibrinojen düzeyleri, kontrol grubununkine göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olarak bulundu.
- Diyabetik hastaların bazal D-Dimer düzeyleri, kontrol grubundan daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel açıdan farklı değildi.
- Diyabetik hasta grubunun bazal beta-tromboglobülin düzeyi ile kontrol grubunun bazal beta-tromboglobülin ortalamaları istatistiksel açıdan farksızdı.
- Diyabetik hastaların bazal P-Selektin düzeyleri, kontrol grubundakilere göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı.
- Diyabetik hasta grubunun bazal plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyi ile kontrol grubunun PAI-1 ortalamaları istatistiksel açıdan farksızdı.
- Diyabetik hasta grubunun bazal protrombin fragman 1-2 düzeyi ile kontrol grubunun bazal protrombin fragman 1-2 düzeyi ortalamaları istatistiksel açıdan farksızdı.

Tablo 4.4. Tüm grupların bazal özelliklerinin karşılaştırılması

	a. Grup (Kontrol)	b. Grup (İnsülin sekretogogu)	c. Grup (Metformin)	d. Grup (İnsülin)	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
Yaş (yıl)*	47,533±11,357	55,533±7,633	53,933±9,145	56,933±7,459	a,d; p<0,05
VKİ (kg/m2)**	25,718±2,923 26,750 (22,970-27,667)	32,153±4,376 31,900 (29,100-34,500)	27,473±3,126 28,000 (24,400-29,000)	29,831±6,740 28,800 (27,300-35,275)	a,b p<0,05
DM süresi (yıl)*		8,500±5,967	4,367±4,116	10,500±6,647	c,d; p<0,05
Yemek süresi (dakika)**	13,467±5,33 13,000 (10,000-16,750)	12,000±4,52 10,000 (10,000-15,000)	10,000±4,957 10,00 (6,500-11,500)	11,400±4,27 10,00 (10,00-13,00)	0,241 p>0,05
LDL (mg/dl)*	122,6±39,30	112,7±40,74	128,5±38,4	96,0±27,0	0,093;p>0,05
Total kol (mg/dl)*	198,2±44,2	180,2±49,7	200,3±39,9	162,5±40,1	0,077; p>0,05
HDL (mg/dl)**	50,8±15,3 51,0 (43,000-60,750)	41,4±6,56 41,0 (36,250-46,000)	49,2±5,017 49,0 (45,25-52,00)	37,4±7,4 34,0 (32,25-44,250)	a,d/c,d p<0,05
HbA1c (%)**	4,9±0,37 5,000 (4,605-5,270)	7,365±2,070 6,750 (5,768-8,490)	5,568±0,756 5,220 (5,125-6,037)	8,56±2,306 8,420 (6,500-10,578)	d,a/d,c/b,a/b,c p<0,05
Fruktozamin**(umol/L)	228,6±14,1 229,00 (217,475-240,000)	308,4±77,43 291,000 (249,450-321,750)	249,11±17,7 250,0 (232,50-265,250)	349,6±87,26 343,00 (286,2-414,975)	d,a/d,c/b,a p<0,05
İnsülin 0.dakika** (uU/ml)	5,98±1,96 6,08 (4,29-7,76)	14,2±18,86 9,61 (3,96-11,8)	8,83±4,97 8,63 (4,55-11,4)		0,131 p>0,05
C-peptit 0.dk**(ng/ml)	2,539±0,530 2,400 (2,320-2,825)	3,728±2,957 3,130 (2,400-3,900)	2,827±0,960 2,360 (2,018-3,668)	1,61±0,932 1,770 (0,716-2,382)	b,d/c,d p<0,05
C-peptit-60.dk**(ng/ml)	6,973±2,710 6,43 (4,14-9,15)	7,920±3,170 7,51(5,78-10,6)	6,823±2,213 5,92(5,2-8,74)		0,109 p>0,05
CRP(ng/dl)**	0,34±0,19 0,33(0,22-0,46)	0,44±0,22 0,42(0,23-0,62)	0,34±0,20 0,28(0,18-0,52)	0,52±45 0,39(0,23-0,57)	0,458 p>0,05

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Tablo 4.5. Tüm grupların bazal hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	a. Grup (Kontrol)	b. Grup (İnsülin sekretogogu)	c. Grup (Metformin)	d. Grup (İnsülin)	P
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
D-Dimer 0.dk (ug/dL)**	151,95±101,79 124,80 (85,750- 227,025)	145,91±73,18 161,80 (82,45-189,35)	95,09±45,77 90,00 (70,95-110,17)	892,54±1900,67 181,50 (126,82-744,32)	a,d/b,d/c,d p=0,014
BTG 0.dk (IU/ml)**	63,92±17,01 70,70 (58,92-72,975)	66,13±7,42 69,70 (63,075-71,150)	63,52±9,08 62,80 (59,475-71,05)	68,23±6,14 69,70 (68,725-71,675)	p=0,491 p>0,05
P-Selektin 0.dk (ng/ml)**	22,61±5,87 21,0 (18,25-27,05)	27,40±6,59 26,60 (21,850-32,00)	27,09±18,92 24,80 (15,95- 29,70)	36,92±16,67 33,40 (26,80-35,60)	a,d/c,d p=0,003
PAI-1 0.dk (ng/ml)**	8,97±6,45 6,2 (3,5-13,30)	9,25±5,99 7,80 (5,90-9,55)	10,20±4,64 8,0 (6,10-13,35)	13,90±13,90 9,00 (6,40-12,250)	p=0,588 p>0,05
PTF 1-2 0.dk (pmol/L)**	28,37±10,56 25,40 (19,70-32,90)	39,31±33,61 24,60 (21,025-48,375)	22,15±12,29 19,20 (15,00-24,475)	39,58±27,69 26,70 (20,95-47,075)	p=0,063 p>0,05
Fibrinojen (mg/dL)**	296,26±54,51 290,0 (245,0-324,0)	338,80±59,12 342,0 (312,0-371,0)	346,66±67,29 336,0(276,0-404,0)	378,73±79,24 381,0(314,0-417,0)	a,d p=0,014
Trombosit sayısı** (10 ³ /ul)	248,60±41,28 255(214-288)	264,40±56,85 272(226-313)	267,13±87,32 240(234-275)	272,80±90,91 251(197-310)	p=0,818 p>0,05
MPV (fl)*	8,68±1,03	8,97±0,90	9,20±1,21	9,24±1,06	p=0,461 p>0,05

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Tüm Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması (Tablo 4,4 ve Tablo 4,5'te gösterilmiştir.)

- İnsülin kullanan grubun yaş ortalaması daha yüksek iken, diğer grupların benzerdi.
- VKİ'ne göre kontrol grubuna göre fark yaratan grup daha yüksek VKİ ile insülin sekretogogu iken, diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı.
- Diyabet süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, en kısa diyabet süresine sahip hastalar metformin grubundayken, en uzun diyabet süresine sahip hastalar insülin grubundaydı, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.
- Tüm gruplarda yeme işleminin aynı sürede gerçekleştiği belirlendi.
- Tüm gruplarda LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri arasında fark yoktu.
- HDL-kolesterol düzeyi insülin grubunda, kontrol ve metformin gruplarına göre, istatistiksel açıdan anlam taşıyacak düzeyde düşük bulundu.
- Kontrol ve metformin grubunun HbA1c değerleri, insülin ve insülin sekretogogu grubundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı.
- Kontrol grubu ve metformin grubunun fruktozamin değerleri benzer olup, insülin ve insülin sekretogogu grubundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı.
- Bazal C-peptit değerlerinin kıyaslamasında insülin kullanan grupta endojen insülin rezervini gösteren C-peptit değerinin diğer gruplara göre düşük olduğu saptandı.
- 60. dakikada ölçülen C-peptit düzeyinin, kontrol, insülin sekretogogu, metformin gruplarının tümünde benzer olduğu saptandı.
- Tüm gruplarda CRP düzeyleri benzerdi.
- Tüm gruplarda MPV ve trombosit sayıları benzer iken, insülin kullanan grupta fibrinojen düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti.
- İnsülin kullanan grupta bazal D-Dimer düzeyleri diğer gruplara göre belirgin olarak yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan önemli düzeydeydi.

- Tüm grupların bazal beta-tromboglobülin düzeyi birbirlerine benzer düzeydeydi.
- İnsülin kullanan grubun bazal P-Selektin düzeyleri kontrol grubuna göre ve metformin grubuna göre önemli düzeyde yüksek saptandı.
- Tüm grupların bazal plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri benzerdi.
- Tüm grupların bazal protrombin fragman 1-2 düzeyleri benzer düzeyde idi.

Tüm grupların 60.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması (Tablo 4.6.'da gösterilmiştir).

- İnsülin kullanan grupta 60.dakikadaki D-Dimer düzeyleri metformin grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan önemli düzeydeydi.
- İnsülin sekretegogu grubunda 60.dakikadaki beta-tromboglobülin düzeyi kontrol grubu ve metformin grubuna göre bir miktar yüksek düzeydeydi.
- Tüm grupların 60.dakikadaki P-Selektin düzeyleri ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi.
- İnsülin kullanan hastaların 60.dakikadaki protrombin fragman 1-2 düzeyleri metformin grubuna göre yüksek düzeydeydi.

Tablo 4.6. Tüm grupların 60.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	a. Grup (Kontrol)	b. Grup (İnsülin sekretogogu)	c. Grup (Metformin)	d. Grup (İnsülin)	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
D-Dimer 60.dk (ug/dL)**	127,24±90,17 117,80 (66,35-158,32)	246,44±309,52 125,70 (97,97-217,00)	94,34±64,20 76,9 (45,92-122,57)	837,02±1721,40 177,4 (115,70-700,85)	c,d p=0,003
βTG 60.dk (IU/ml)**	60,63±9,02 62,80 (61,95-65,80)	69,94±6,63 71,80 (63,975-74,375)	61,23±10,21 62,90 (58,375-66,125)	66,85±6,23 65,90 (64,00-71,525)	a,b/b,c p=0,007
P-Selektin 60.dk (ng/ml)**	24,66±6,33 22,80 (20,25-30,60)	28,65±8,58 25,80 (23,25-32,00)	26,94±9,53 27,60 (19,00- 30,70)	37,77±19,82 34,00 (23,70-43,45)	p=0,085 p>0,05
PAI-1 60.dk (ng/ml)**	27,09±30,29 10,20 (5,50-47,95)	21,90±19,90 13,00 (6,25-32,90)	25,89±27,21 17,60 (8,50-34,70)	35,49±47,22 14,80 (10,45-29,75)	p=0,619 p>0,05
PTF 1-2; 60.dk (pmol/L)**	32,05±15,76 29,00 (24,25-33,10)	71,19±86,71 30,10 (22,45-88,55)	32,39±25,53 24,20 (17,70-34,825)	67,28±58,26 45,70 (28,375-96,875)	c,d p=0,034

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Tablo 4.7. Tüm grupların 90.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	a. Grup (Kontrol)	b. Grup (İnsülin sekretogogu)	c. Grup (Metformin)	d. Grup (İnsülin)	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
D-Dimer 90.dk (ug/dL)**	194,02±257,81 113,50 (54,57-173,125)	371,13±658,89 135,80 (108,40-377,25)	148,46±202,05 83,90 (62,425-125,375)	741,72±1511,05 143,00 (91,825-679,575)	c,d p=0,023
BTG 90.dk (IU/ml)**	53,92±10,76 53,60 (44,150-64,30)	58,42±5,80 61,30 (55,00-62,80)	51,71±10,94 47,20 (42,07-61,90)	57,47±10,55 61,30 (47,60-64,375)	p=0,416 p>0,05
P-Selektin 90.dk (ng/ml)*	26,52±8,45 27,60 (19,00-31,80)	31,32±10,07 28,20 (22,00-39,80)	25,29±10,18 24,40 (17,80- 30,20)	33,80±8,74 35,00 (27,40-40,80)	a,d p=0,038
PAI-1 90.dk (ng/ml)**	35,17±21,19 35,40 (12,95-51,70)	36,76±12,25 31,00 (28,90-47,00)	41,06±20,33 36,60 (25,40-54,05)	34,44±28,90 27,60 (17,00-40,450)	p=0,529 p>0,05
PTF 1-2; 90.dk (pmol/L)**	43,60±42,12 26,50 (23,975-28,15)	77,10±109,04 33,30 (25,075-57,875)	33,73±21,36 24,20 (22,50-27,10)	80,69±112,71 25,90 (24,20-96,150)	p=0,145 p>0,05

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Tüm grupların 90.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması (Tablo 4.7.'de gösterilmiştir).

- İnsülin kullanan gruptaki 90.dakikadaki D-Dimer düzeyleri metformin grubundakilere göre yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan önemli düzeydeydi.
- Tüm grupların 90.dakikadaki beta-tromboglobülin düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi.
- İnsülin kullanan grubun 90.dakikadaki P-Selektin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan önemli düzeydeydi.
- Tüm grupların 90.dakikadaki plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve protrombin fragman 1-2 düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi.

Tüm grupların 120.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması (Tablo 4.8.'de gösterilmiştir).

- İnsülin kullanan grupta 120.dakikadaki D-Dimer düzeyleri metformin ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan önemli düzeydeydi.
- İnsülin grubundaki 120.dakikadaki beta-tromboglobülin düzeyi kontrol grubu ve metformin grubuna göre bir miktar yüksek düzeydeydi. İnsülin sekretegogu grubundaki 120. dakikadaki beta-tromboglobülin düzeyi metformin grubuna göre yüksekti.
- Tüm grupların 120.dakikadaki P-Selektin düzeyleri ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi.
- İnsülin sekretegog grubundaki 120.dakikadaki protrombin fragman 1-2 düzeyleri metformin grubuna göre yüksek düzeydeydi.

Tablo 4.8. Tüm grupların 120.dakikadaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

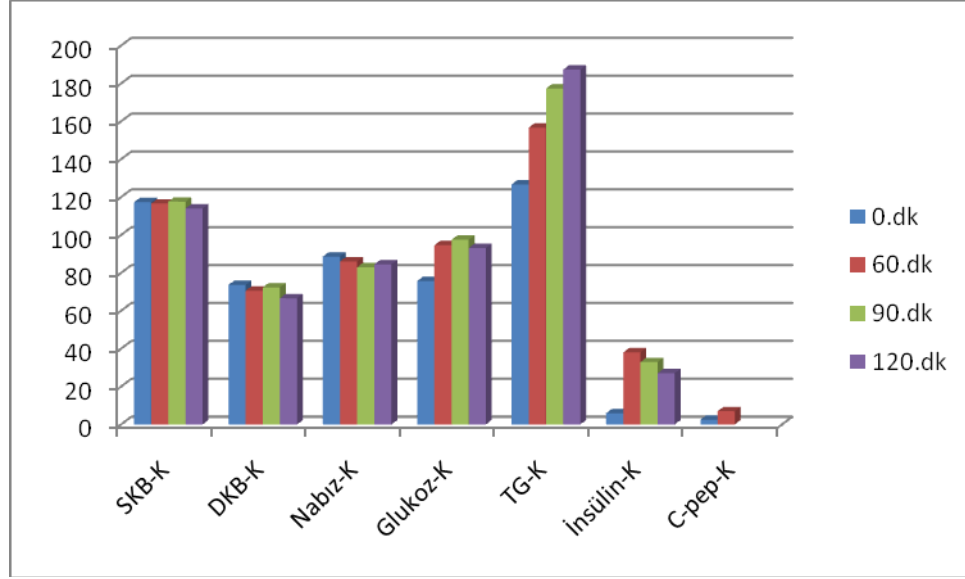
	a. Grup (Kontrol)	b. Grup (İnsülin sekretogogu)	c. Grup (Metformin)	d. Grup (İnsülin)	P
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
D-Dimer 120.dk (ug/dL)**	111,38±93,24 99,50 (63,325-321,950)	344,14±709,77 129,20 (82,50-217,50)	129,45±150,04 95,00 (74,40-111,625)	779,41±1447,35 147,30(126,275-803,97)	a,d/c,d p=0,001
BTG 120.dk (IU/ml)*	33,97±9,20 37,80 (28,00-41,30)	42,10±7,65 41,30 (36,70-42,90)	28,50±11,79 25,60 (19,40-40,20)	44,78±8,93 41,30 (40,20-42,90)	a,d/b,c/c,d p=0,000
P-Selektin 120.dk (ng/ml)*	28,06±10,29 27,40 (18,80-32,60)	30,52±7,25 29,00 (24,60-34,20)	26,76±7,97 28,00 (21,00- 31,60)	33,90±8,36 34,00 (27,00-38,80)	p=0,112 p>0,05
PAI-1 120.dk (ng/ml)**	31,90±27,84 23,80 (13,00-42,40)	28,72±10,71 26,60 (21,35-35,25)	28,21±16,91 23,60 (17,00-35,65)	34,28±33,51 24,20 (10,50-42,50)	p=0,938 p>0,05
PTF 1-2; 120.dk (pmol/L)**	76,26±81,71 45,80 (38,85-59,75)	60,56±29,36 49,90 (40,375-78,90)	39,80±2,53 38,60 (38,15-40,60)	85,82±108,27 43,70 (39,475-80,725)	b,c p=0,019

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

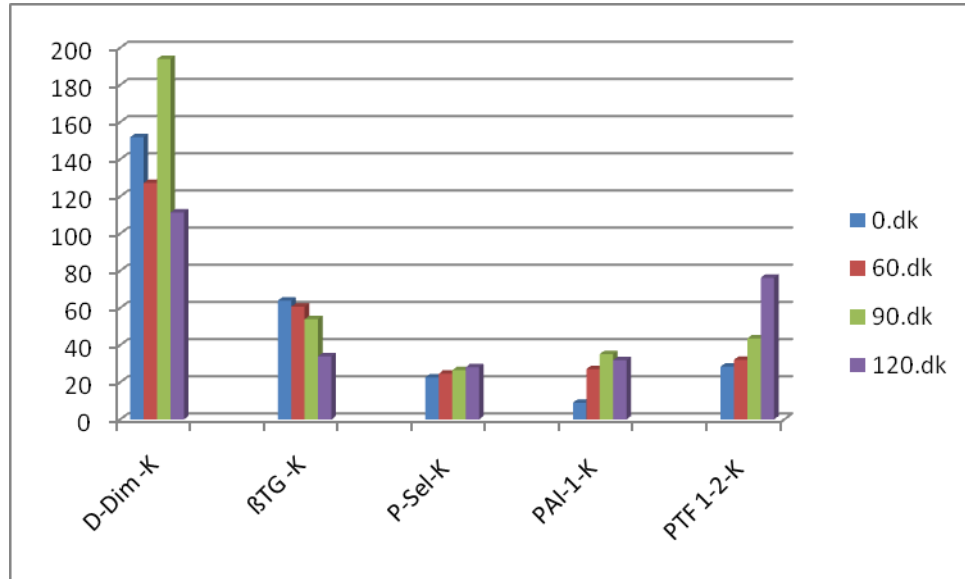
Tablo 4.9. Kontrol grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri

	1-K-0.dk	2-K-60.dk	3-K-90.dk	4-K-120.dk	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
SKB* (mmHg)	117,3±24,3	116,6±15,4	117,6±16,7	114,0±15,4	0,682 p>0.05
DKB* (mmHg)	73,6±10,1	70,6±9,6	72,3±8,6	66,6±11,1	1,4 p<0.05
Nabız* (atım/dk)	86,6±15,1	86±10,8	83±8,4	84,5±7,0	0,736 p>0.05
Glukoz** (mg/dl)	75,7±10,4 73 (68,5-81,2)	94,6±34,8 91 (70-107,7)	97,5±26,5 92 (82-108,5)	93,1±17,3 92 (78-102,0)	1,3/1,4 p<0,05
TG** (mg/dl)	126,7±57,6 119 (84,7-173,5)	156,7±65,7 158 (103+206,7)	177,3±69,8 180 (122,7-220,2)	187,3±81,7 197 (128-236)	1,4/2,4/1,3 p<0,05
İnsülin** (uU/ml)	5,9±1,9 6,08 (4,3-7,7)	38±24,1 32,7 (22,3-49,8)	32,9±17,5 34,7 (15,8-46,3)	27±16,8 24,8 (14,9-33,1)	1,2/1,3/1,4 p<0,05
C-peptit*** (ng/ml)	2,539±0,530	6,97±2,71			1,2 p<0,05
D-Dimer (ug/dL)****	151,95±101,7	127,24±90,17	194,02±257,81	111,38±93,24	0,384 p>0,05
βTG(IU/ml)****	63,92±17,01	60,63±9,02	53,92±10,76	33,97±9,20	1,4/2,4/3,4 p<0,001
P-Selektin (ng/ml)****	22,61±5,87	24,66±6,33	26,52±8,45	28,06±10,29	1,4 0,006 p<0,01
PAI-1 (ng/ml)****	8,97±6,45	27,09±30,29	35,17±21,19	31,90±27,84	1,2/1,3/1,4 p<0,001
PTF 1-2 (pmol/L)****	28,37±10,56	32,05±15,76	43,60±42,12	76,26±81,71	1,4/2,4 p=0,024

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- ** Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- *** Paired Sample T-Test
- **** Univariate Analysis of Variance



Şekil 4.1. Kontrol grubunda açlık ve postprandiyal dönemde görülen değişiklikler



Şekil 4.2. Kontrol grubunda açlık ve postprandiyal dönemde hematolojik parametrelerde görülen değişiklikler

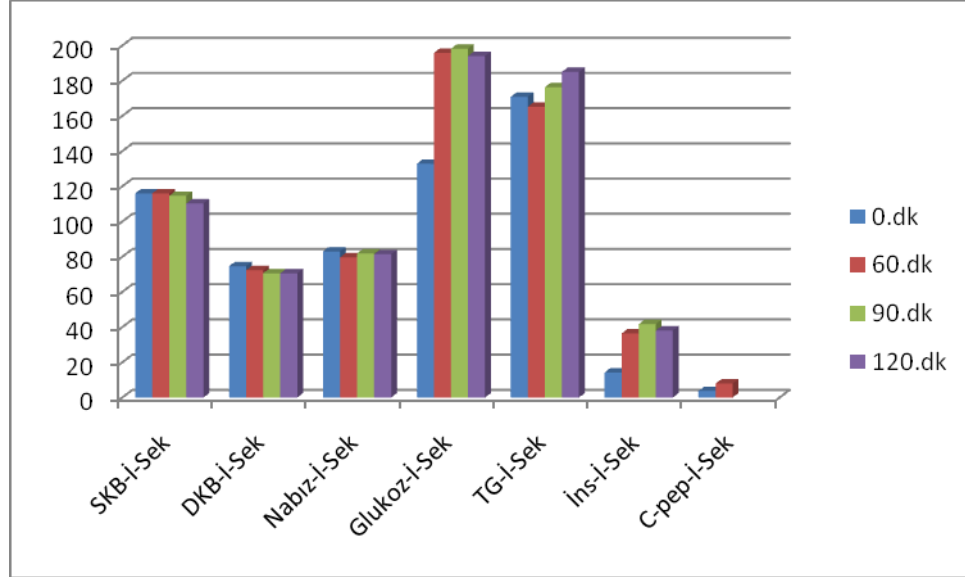
Kontrol grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.9 ve Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.)

- Kontrol grubunun gıda alımına yanıtında, sistolik kan basıncı ve kalp hızında anlamlı değişiklik yoktu.
- Kontrol grubunda diyastolik kan basıncının 120. dakikada bazal değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı saptandı.
- Kontrol grubunda glukoz 90. dakikada pik yaptı ve bazale göre 90 ve 120. dakikalarda ölçülen glukoz değeri anlamlı yüksek bulundu.
- Kontrol grubunda, insülin düzeyi 60. dakikada pik yaptı ve bazale göre tüm postprandial dönemlerde anlamlı yüksek saptandı. Uyarılmış insülinin değerlendirildiği tüm saatlerde insülin düzeylerinde anlamlı yükseklik olması dikkat çekiciydi.
- Kontrol grubunda 60. dakikada ölçülen C-peptit düzeyinin bazale göre anlamlı artmış olduğu saptandı.
- Kontrol grubunda trigliserit düzeyinin açlıktan başlayarak 60, 90 ve 120. dakikalarda giderek arttığı saptandı. TG düzeyi, 120. dakikada bazale ve 60. dakikaya göre anlamlı yüksek olarak bulundu.
- Kontrol grubunda postprandial hiperglisemi ile birlikte C-peptit ve insülin düzeyi arttı.
- Kontrol grubunda gıda alımına yanıtında, D-Dimer düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktu.
- Kontrol grubunda postprandial dönemde β TG düzeyleri azaldı.
- Kontrol grubunda P-Selektin düzeyinin açlıktan başlayarak 60, 90 ve 120. dakikalarda giderek arttığı saptandı. P-Selektin düzeyi, 120. dakikada bazale göre anlamlı yüksek olarak bulundu.
- Kontrol grubunda PAI-1 düzeyi glisemi düzeyi ile paralel olarak 90. dakikada pik yaptı ve bazale göre 60. dakikada, 90 ve 120. dakikalarda ölçülen PAI-1 düzeyi değeri anlamlı yüksek bulundu.
- Kontrol grubunda PTF 1-2 düzeyinin açlıktan başlayarak 60, 90 ve 120. dakikalarda giderek arttığı saptandı. PTF 1-2 düzeyi, 120. dakikada bazale ve 60. dakikaya göre anlamlı yüksek olarak bulundu.

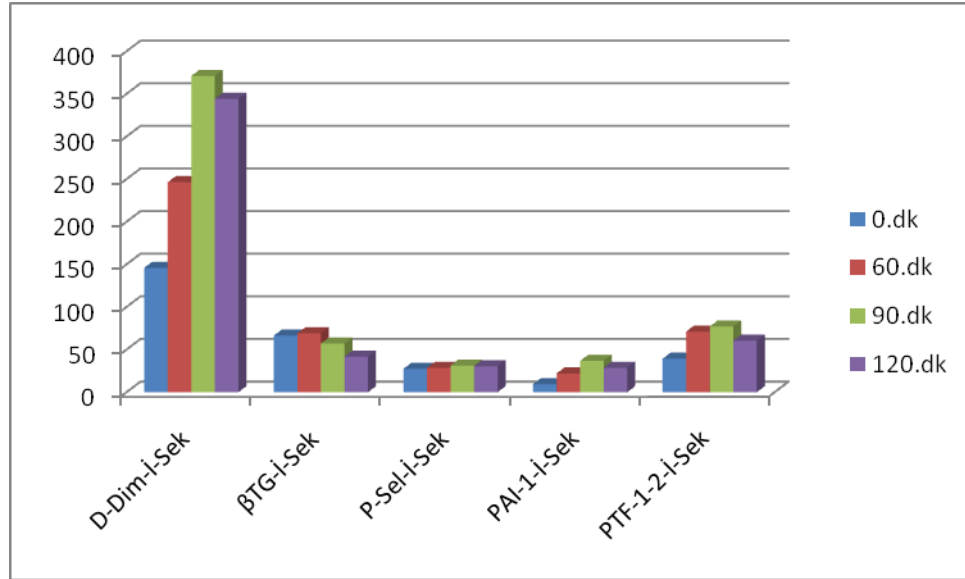
Tablo 4.10. İnsülin sekretogogu grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri

	1-İ Sek-0.dk	2-İ Sek-60.dk	3-İ Sek-90.dk	4-İ Sek-120.dk	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
SKB* (mmHg)	116±13,5	116,6±15,4	114,6±15,6	110,3±15,6	0,376 p>0,05
DKB* (mmHg)	74,6±9,1	72,3±7,2	70,6±10,9	70,6±10,3	0,221 p>0,05
Nabız* (atım/dk)	83,0±18,3	79,6±13	81,8±11,7	81,4±10,7	0,766 p>0,05
Glukoz* (mg/dl)	132,8±30,1	195,8±61	198,2±70,7	194±67,4	1,2/1,3/1,4 p<0,05
TG* (mg/dl)	170,8±85,4	165,2±83,6	176,3±86,8	185±88,7	1,4/2,4 p<0,05
İnsülin** (uU/ml)	14,2±18,8 9,6 (4,45-11,8)	36,4±21,1 30,7 (21,7- 50,2)	41,7±24,6 36,4 (23,6- 57,7)	38,07±24,5 31,3 (19,7- 50,2)	1,2/1,3/1,4 p<0,05
C-peptit*** (ng/ml)	3,72±2,95	7,92±3,17			1,2 p<0,05
D-Dimer (ug/dL)****	145,91±73,18	246,44±309,52	371,13±658,89	344,14±709,77	0,447 p>0,05
BTG (IU/ml)****	66,37±7,63	69,17±6,75	57,09±6,90	41,86±7,68	1,3/1,4/2,3/ 2,4/3,4 p<0,001
P-Selektin (ng/ml)****	27,40±6,59	28,65±8,58	31,32±10,07	30,52±7,25	0,162 p>0,05
PAI-1 (ng/ml)****	9,25±5,99	21,96±19,90	36,76±12,25	28,72±10,71	1,2/1,3/1,4/ 2,3 P<0,001
PTF 1-2 (pmol/L)****	39,31±33,61	71,19±86,71	77,10±109,04	60,56±29,36	p=0,462 p>0,05

- * One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- ** Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- *** Paired Sample T-Test
- **** Univariate Analysis of Variance



Şekil 4.3. İnsülin sekretogogu grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler



Şekil 4.4. İnsülin sekretegogu grubunda açlık ve postprandiyal dönemde hematolojik parametrelerde görülen değişiklikler

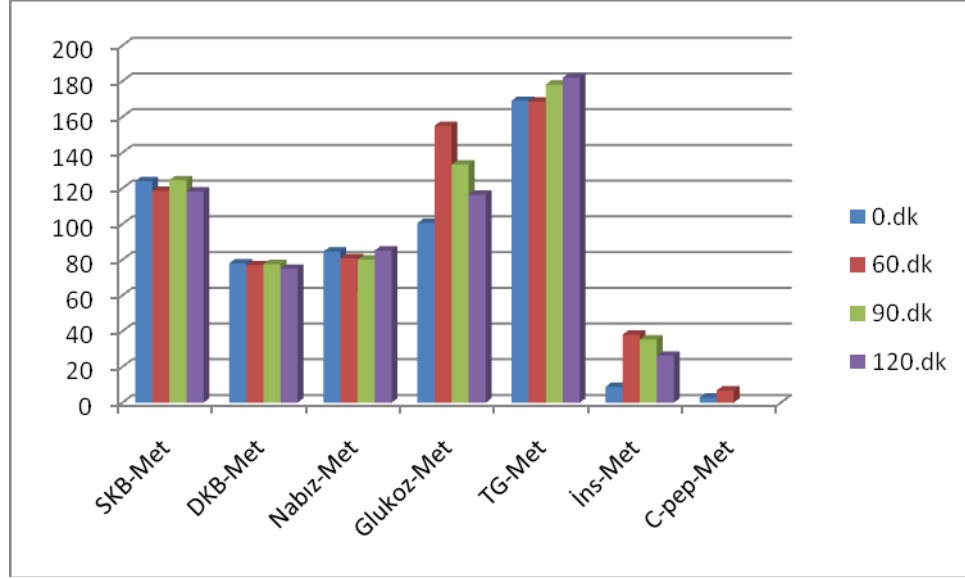
İnsülin sekretogogu grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.10. ve Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir.)

- İnsülin sekretogogu grubunda sistolik, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında açlıkta ve gıda alımını takiben anlamlı değişiklik görülmedi.
- İnsülin sekretogogu grubunda, gliseminin 90. dakikada pik yaptığı saptanırken, 60 ve 120. dakikalarda ölçülen plazma glukoz değerleri ile 90. dakikadaki glukoz değeri istatistiksel açıdan benzer saptandı.
- İnsülin sekretogogu grubunda trigliserit düzeyinin sadece 120. dakikada istatistiksel açıdan fark gösteren düzeyde artmış olduğu saptandı.
- İnsülin sekretogogu grubunda, insülin düzeyinin 90. dakikada pik yaptığı, ancak postprandial tüm safhalarda bazale göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.
- İnsülin sekretogogu grubunda 60. dakikada ölçülen C-peptit düzeyi, bazal C-peptit düzeyine göre anlamlı artış gösterdi.
- İnsülin sekretogogu grubunda gıda alımına yanıtında, D-Dimer düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik yoktu.
- İnsülin sekretogogu grubunda postprandial dönemde hiperglisemi ile birlikte 90. ve 120. dakikalarda β TG düzeyleri bazale göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde azaldı. İnsülin sekretogogu grubunda postprandiyal dönemde β TG düzeyleri 60.dakikada bazale göre bir miktar artış gösterdi, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak 90.dakikada ve 120. dakikada, 60.dakikaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde insülin artışı ile birlikte düşüş gözlemlendi. 120. dakikada yine 90.dakikaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde bir azalma gözlemlendi.
- İnsülin sekretogogu grubunda postprandiyal dönemde P-Selektin düzeyinde anlamlı değişiklik görülmedi.
- İnsülin sekretogogu grubunda, postprandiyal tüm dönemlerde PAI-1 düzeyinin arttığı görüldü. Postprandiyal dönemde glisemi ve insülinin pik yaptığı dönemde, 90 dakikada PAI-1 düzey artışı pik yaptı. 90.dakikadaki bu artış 60.dakikaya göre istatistiksel olarak önemli düzeydeydi.
- İnsülin sekretogogu grubunda gıda alımına yanıtında, PTF 1-2 düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktu.

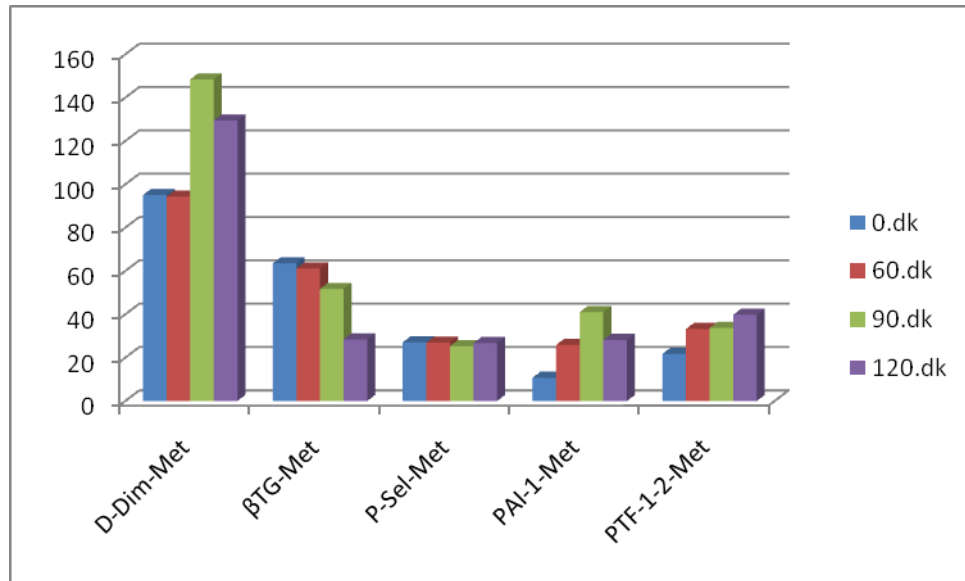
Tablo 4.11. Metformin grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri

	1-Met-0.dk	2-Met-60.dk	3-Met-90.dk	4-Met-120.dk	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
SKB* (mmHg)	124,0±10,385	118,667±11,872	124,66±17,26	118,333±10,96	0,165 p>0,05
DKB** (mmHg)	78,000±10,142 80,0 (70,00-87,50)	77,0±8,409 80,0 (70,00- 80,00)	77,667±12,93 80,0 (70,0-83,7)	75,000±10,177 80,0 (70,0- 80,0)	0,451 p>0,05
Nabız** (atım/dk)	84,667±16,382 84,0 (73,50-97,50)	80,867±10,426 82,0 (72,75-90,00)	80,133±9,211 80,0 (75,00-84,00)	85,200±15,511 80,0 (75,250- 91,000)	0,265 p>0,05
Glukoz* (mg/dl)	100,600 ±15,523	155,067 ±32,003	133,33±34,115	116,467± 29,587	1,2/1,3/1,4 2,3/2,4/3,4 p<0,05
TG** (mg/dl)	169,000±55,093 144,0 (131,50- 210,25)	168,667±55,006 149,0 (129,75- 207,00)	178,133±55,5 166,0 (141,0- 201,7)	182,067±58,59 190,0 (135,0- 207,25)	2,3/2,4 p<0,05
İnsülin** (Uu/ml)	8,837±4,978 8,63 (5,06-11,01)	38,160±17,758 30,80 (24,17- 52,05)	35,367±13,34 32,20 (23,52- 46,55)	26,285±14,763 23,4 (17,15-34,22)	1,2/1,3 p<0,05
C-peptit*** (ng/ml)	2,827 ±0,960	6,823± 2,213			1,2 p<0,05
D-Dimer (ug/dL)****	95,09±45,77	94,34±64,20	148,46±202,05	129,45±150,04	0,577 p>0,05
βTG (IU/ml)****	63,52±9,08	61,23±10,21	51,71±10,94	28,50±11,73	1,3/1,4/2,3 2,4/3,4 p<0,001
P-Selektin (ng/ml)****	27,09±18,92	26,94±9,53	25,29±10,18	26,76±7,97	0,938 p>0,05
PAI-1 (ng/ml)****	10,73±4,58	25,89±27,21	41,06±20,33	28,21±16,91	1,2/1,3/1,4/2,3 p<0,001
PTF 1-2 (pmol/L)****	21,74±12,31	33,25±24,99	33,73±21,36	39,80±2,53	1,4 p=0,049 p<0,05

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- ** Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- *** Paired Sample T-Test
- **** Univariate Analysis of Variance



Şekil 4.5. Metformin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler



Şekil 4.6. Metformin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen hematolojik değişiklikler

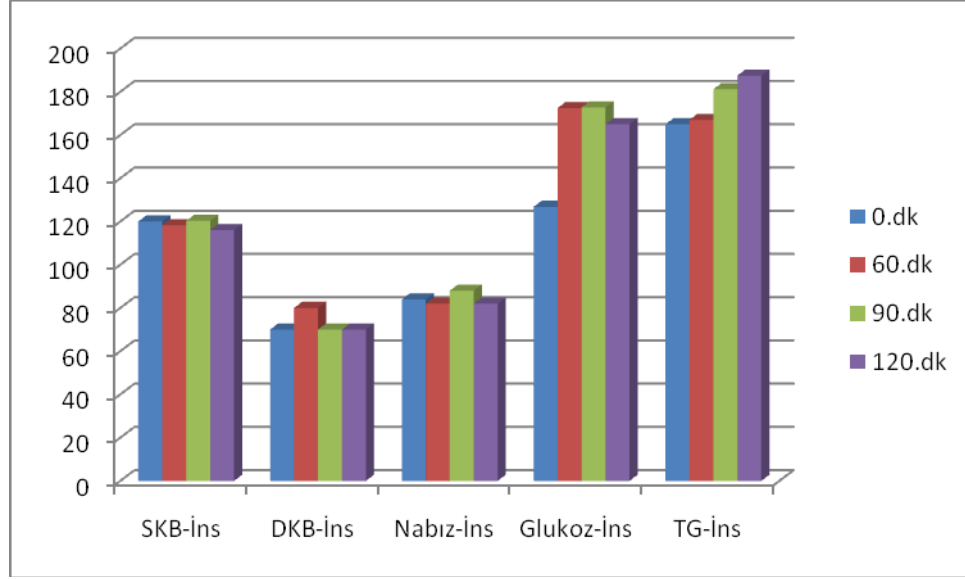
Metformin grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.11. ve Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir.)

- Metformin grubunda sistolik, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında açlıkta ve gıda alımını takiben anlamlı değişiklik görülmedi.
- Metformin grubunda plazma glukozu tüm postprandial dönemde bazale göre yüksek iken, 60. dakikada 90 ve 120. dakikaya göre de istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı.
- Metformin grubunda trigliserit düzeyinin 120. dakikada pik yaptığı ve 90 ve 120. dakikalardaki trigliserit düzeyinin bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- Metformin grubunda insülin düzeyinin 60. dakikada pik yaptığı, bazale göre 60 ve 90. dakikalarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- Metformin grubunda C-peptit düzeyinin bazale göre 60. dakikada istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artmış olduğu saptandı. C-peptit düzeyi, insülin artışı ile paralel olarak 60. dakikada artış göstermiştir.
- Metformin grubunda gıda alımına yanıtında, D-Dimer düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktu.
- Metformin grubunda postprandial dönemde hiperglisemi ile birlikte 90. ve 120. dakikalarda β TG düzeyleri bazale göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde azaldı. Metformin grubunda 90.dakikada ve 120. dakikada, 60.dakikaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüş gözlemlendi. Metformin grubunda 120. dakikada yine 90.dakikaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde bir azalma gözlemlendi.
- Metformin grubunda postprandiyal dönemde P-Selektin düzeyinde anlamlı değişiklik görülmedi.
- Metformin grubunda, PAI-1 düzeyinin 90. dakikada pik yaptığı, ancak postprandial tüm safhalarda bazale göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ayrıca 90.dakikadaki bu artış 60.dakikaya göre de istatistiksel olarak önemli düzeydeydi.
- Metformin grubunda PTF 1-2 düzeyinin açlıktan başlayarak 60, 90 ve 120. dakikalarda giderek arttığı ve PTF 1-2 düzeyinin, 120. dakikada bazale göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu.

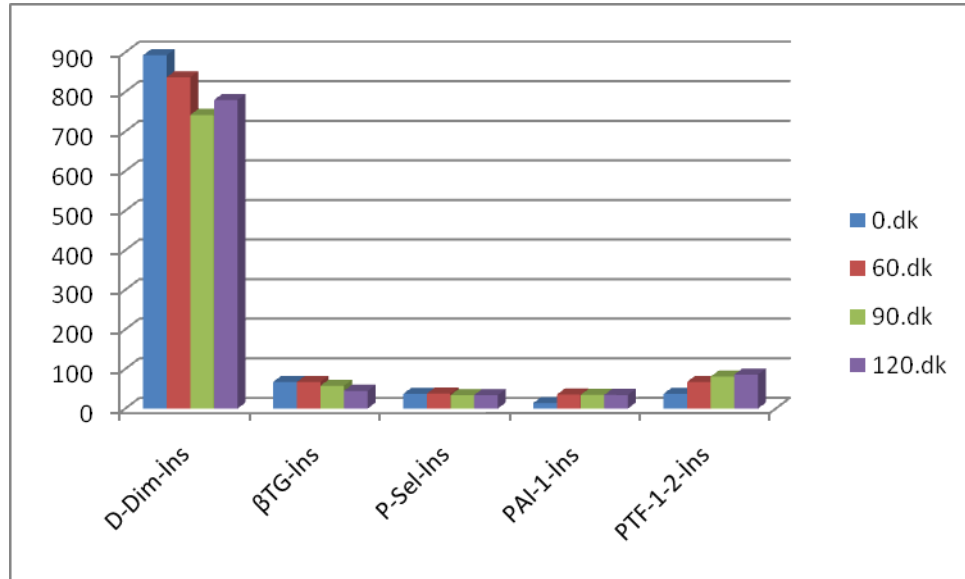
Tablo 4.12. İnsülin grubunun açlık ve postprandial seyir değerleri

	1-İ-0.dk	2-İ-60.dk	3-İ-90.dk	4-İ-120.dk	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
SKB* (mmHg)	120,00±16,03	118,333±19,97	120,33±15,867	116,000±14,041	0,482 p>0,05
DKB** (mmHg)	75,00±10,17 70,0 (70,0-83,7)	75,33±11,72 80,0 (62,5- 85,0)	72,667±10,99 70,0 (62,5-80,00)	72,667±10,320 70,0 (62,5- 80,0)	0,317 p>0,05
Nabız** (atım/dk)	88,133±12,106 84,0 (80,0-100,0)	85,867±11,224 82,0 (77,0-94,0)	89,200±13,11 88,0 (81,0-97,50)	84,000±11,711 82,0 (77,0-86,0)	0,225 p>0,05
Glukoz** (mg/dl)	126,867 ±89,334 112,0 (66-140,0)	172,533±81,46 176 (103-225,7)	172,80±92,87 177 (98,25-225,0)	160,20±83,51 165 (83,25-242,0)	1,2/1,3 p<0,05
TG* (mg/dl)	165,533±94,024	167,067±79,745	181,20±84,29	187,53±84,51	1,4/2,4 p<0,05
D-Dimer (ug/dL)****	892,54±1900,67	837,02±1721,40	741,72±1511,05	779,41±1447,35	0,299 p>0,05
βTG (IU/ml)****	67,22±7,07	66,85±6,23	57,47±10,55	44,78±8,93	1,3/1,4/2,3/2,4/ 3,4 p<0,001
P-Selektin (ng/ml)****	36,92±16,67	37,77±19,82	33,88±8,74	33,90±8,36	0,464 p>0,05
PAI-1 (ng/ml)****	13,90±13,90	35,49±47,22	34,44±28,90	34,28±33,51	0,028 1,2/1,3/1,4 p<0,05
PTF 1-2 (pmol/L)****	36,82±27,98	67,28±58,26	80,69±112,71	85,82±108,27	0,339 p>0,05

- *One Way Repeated Measures Analysis of Variance
- ** Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Rank
- *** Paired Sample T-Test
- **** Univariate Analysis of Variance



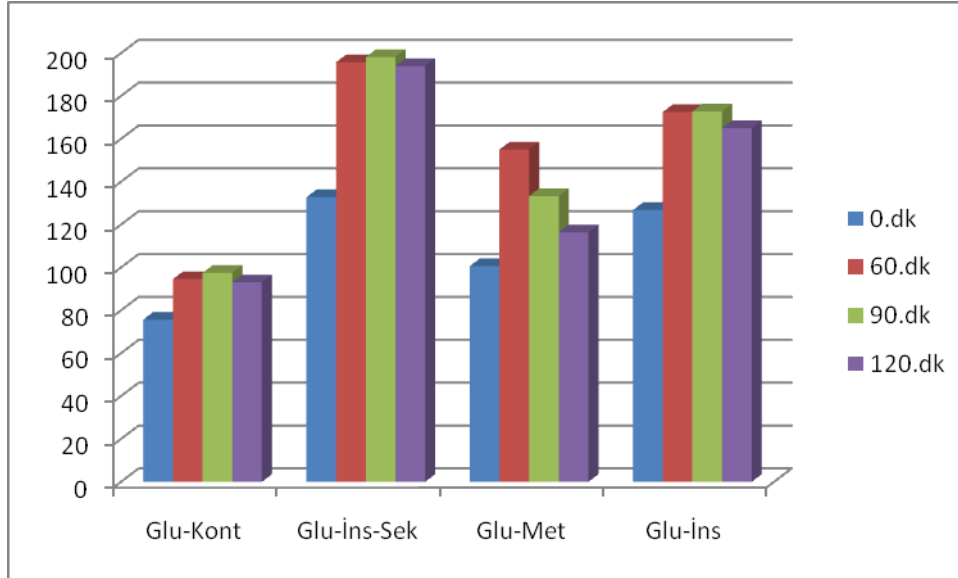
Şekil 4.7. İnsülin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen değişiklikler



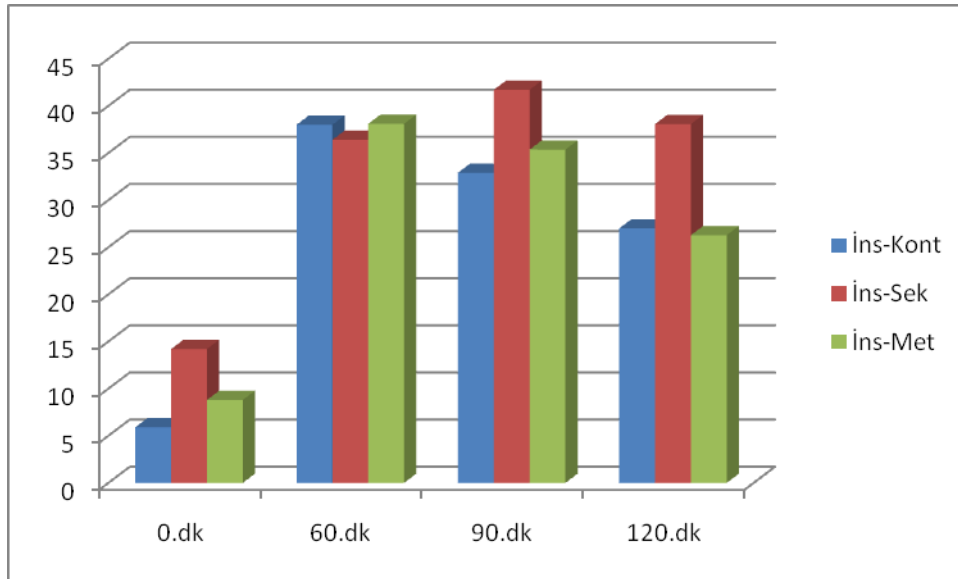
Şekil 4.8. İnsülin grubunda açlık ve postprandial dönemde görülen hematolojik değişiklikler

İnsülin grubunun gıda alımına yanıtı (Tablo 4.12. ve Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir.)

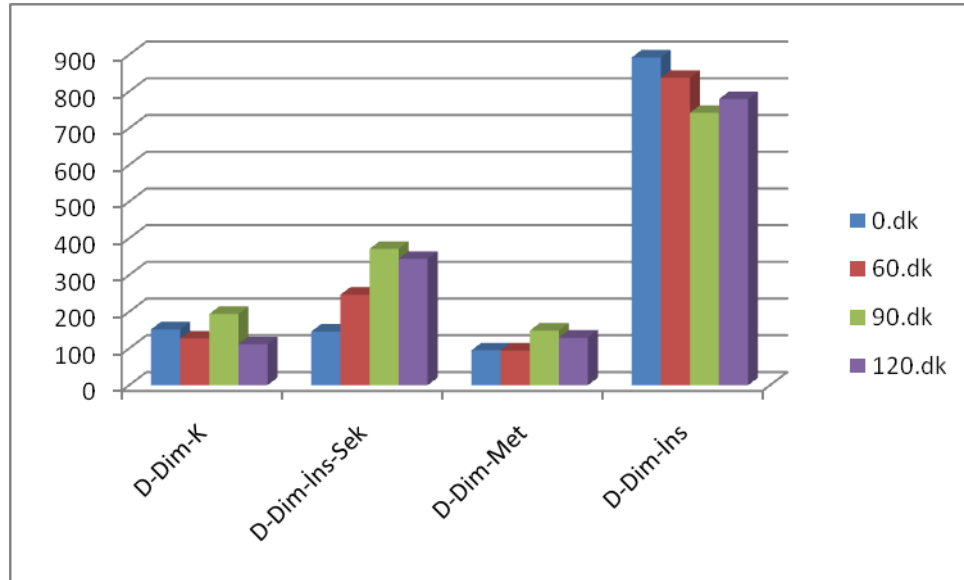
- İnsülin grubunda sistolik, diyastolik kan basıncında ve kalp hızında açlıkta ve gıda alımını takiben anlamlı değişiklik görülmedi.
- İnsülin grubunda, 60 ve 90. dakikalarda ölçülen plazma glukozunun, bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.
- İnsülin grubunda trigliserit düzeyinin 120. dakikada pik yaptığı, bazal ve 60. dakikaya göre 120. dakikada ölçülen trigliserit düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- İnsülin grubunda postprandiyal dönemde D-Dimer düzeyinde anlamlı değişiklik görülmedi.
- İnsülin grubunda postprandial hiperglisemi ile birlikte 90. ve 120. dakikalarda BTG düzeyleri bazale göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde azaldı. İnsülin grubunda 90.dakikada ve 120. dakikada, 60,dakikaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüş gözlemlendi. İnsülin grubunda 120. dakikada yine 90.dakikaya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde bir azalma gözlemlendi.
- İnsülin grubunda postprandiyal dönemde P-Selektin düzeyinde anlamlı değişiklik görülmedi.
- İnsülin grubunda, PAI-1 düzeyinin postprandial tüm safhalarda bazale göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.
- İnsülin grubunda postprandiyal dönemde PTF 1-2 düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik görülmedi.



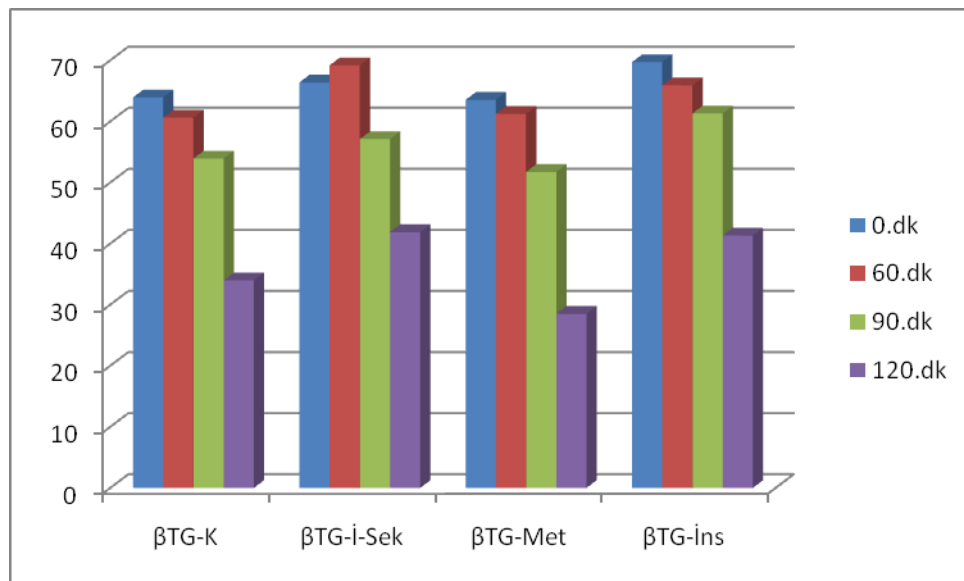
Şekil 4.9. Tüm gruplarda açlık ve postprandial glukoz ölçümleri



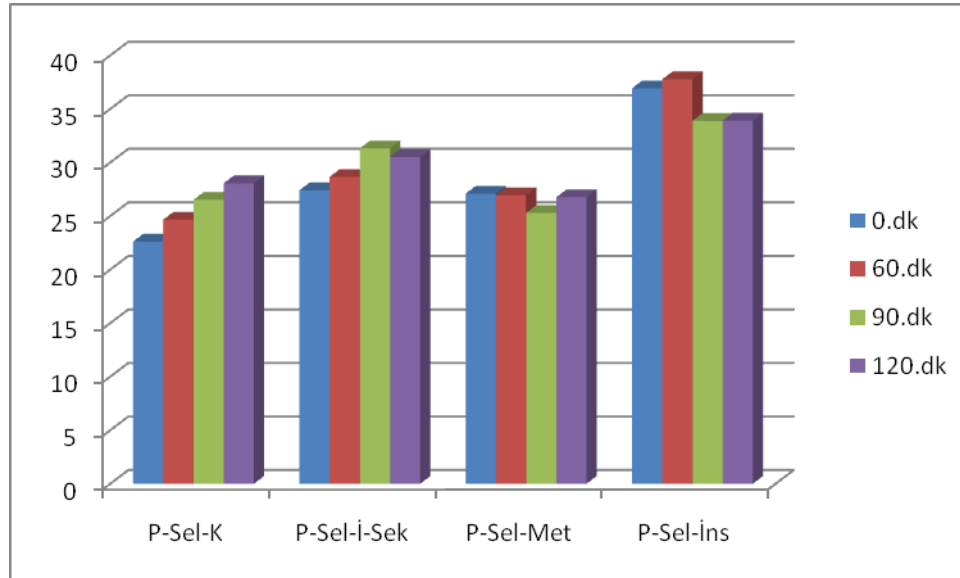
Şekil 4.10. Kontrol grubunda, insülin sekretogogu ve metformin alan grupta açlık ve postprandial insülin düzeyleri



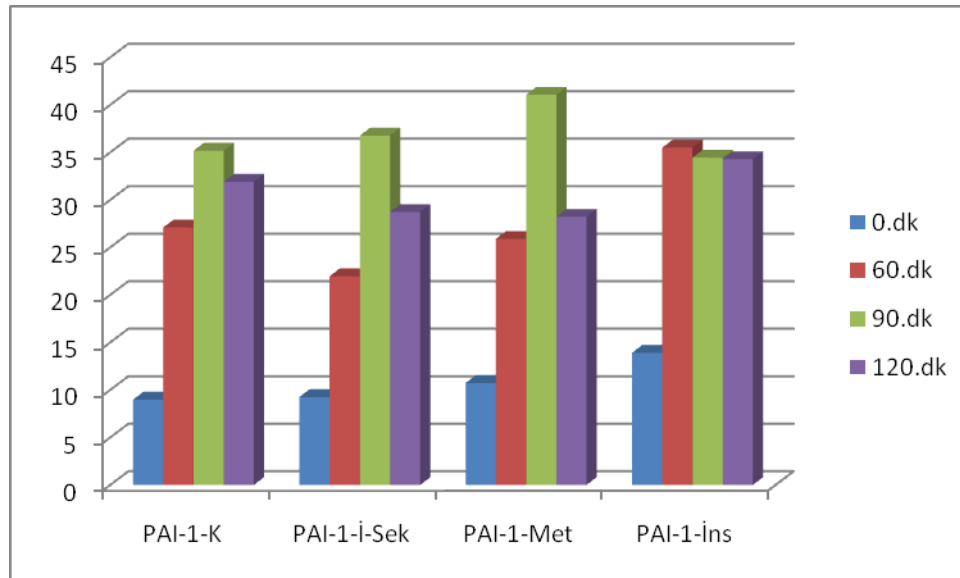
Şekil 4.11. Tüm gruplarda açlık ve postprandial D-Dimer değişimleri



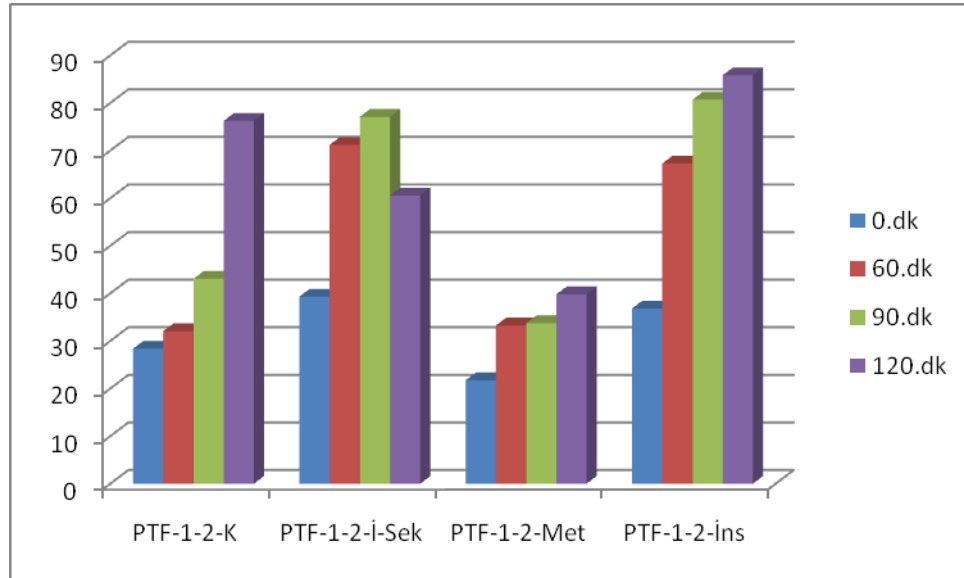
Şekil 4.12. Tüm gruplarda açlık ve postprandial beta-Tromboglobulin değişimleri



Şekil 4.13. Tüm gruplarda açlık ve postprandial P-Selektin değişimleri



Şekil 4.14. Tüm gruplarda açlık ve postprandial PAI-1 değişimleri



Şekil 4.15. Tüm gruplarda açlık ve postprandial Protrombin 1-2 değişimleri

Tablo 4.13. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde Bazal Hematolojik Parametreler

	a. 30-39 yaş (n=4)	b. 40-49 yaş(n=16)	c. 50-59 yaş (n=22)	d. 60-70 yaş(n=18)	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
VKİ(kg/m²)*	23,47±3,10	27,24±5,87	30,30±3,74	29,50±5.21	a,c/a,d 0,037
MPV (fl)*	9,15±1,26	9,16±0,87	9,27±1,12	8,57±1,02	0,191
Fibrinojen (mg/dL)**	297,75±62,83 244,25 (239,00- 286,00)	324,25±74,59 254,50 (234,50- 306,00)	341,50±59,99 308,25 (280,20- 332,50)	361,19±77,85 316,25 (292,40- 339,00)	0,266
D-Dimer 0.dk (ug/dL)**	160,87±154,63 114,30 (48,60-319,72)	148,35±201,61 86,05 (56,47-163,50)	551,76±1605,68 126,50 (62,40-179,42)	229,25±195,86 170,20(104,05-241,0)	0,81
βTG (IU/ml)*	63,52±9,85 64,15 (54,00-72,42)	62,90±15,94 68,45 (60,07-71,70)	66,74±8,47 69,70 (60,22-71,80)	66,57±7,40 69,70 (61,47-72,00)	0,936
P-Selektin 0.dk (ng/ml)*	17,55±3,29 16,80 (14,85-21,00)	28,63±17,81 23,70 (19,50-32,55)	30,11±11,85 28,20 (21,55- 33,70)	28,85±14,032 25,80 (19,95-38,05)	0,088
PAI-1 0.dk (ng/ml)**	3,75±2,10 3,80 (1,7-5,75)	10,27±6,86 8,7 (5,55-13,30)	13,01±11,36 9,80 (6,10-13,95)	9,40±5,70 7,10 (6,00-10,30)	a,b/a,c/a,d 0,037
PTF 1-2; 0.dk (pmol/L)**	28,82±16,60 21,80 (18,52-46,15)	25,88±12,85 24,30 (18,10-27,15)	35,62±26,65 26,15 (20,37-54,17)	32,60±28,80 24,85 (18,70-34,45)	0,730

- *One Way Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde Bazal Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması (Tablo 4,13'te gösterilmiştir.)

- VKİ'ne göre en obez gruplar yaş grubu 50-59 ve 60-70 yaş arası olan gruplardı.
- Tüm gruplarda MPV düzeyleri benzer idi.
- Yaş arttıkça fibrinojen düzeyleri de artma eğiliminde idi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak fark yaratacak düzeyde değildi.
- Bazal D-Dimer düzeyleri yaş gruplarına göre benzer düzeydeydi.
- Tüm grupların bazal beta-tromboglobülin düzeyi birbirlerine benzer düzeydeydi.
- P-Selektin düzeyleri açısından yaşla beraber bir artış kaydedilmedi.
- En düşük bazal plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri en genç grup olan 30-39 yaş arasındaki grupta gözlemlendi.
- Tüm grupların bazal protrombin fragman 1-2 düzeyleri benzer idi.

Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde Postprandiyal 60.dk, 90.dk ve 120.dakikadaki Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması (Tablo 4,14; Tablo 4,15 ve Tablo 4,16'da gösterilmiştir.)

- 60.dakikadaki D-Dimer düzeyleri en yüksek grup en yaşlı olan 60-70 yaş arasındaki bireylerden oluşan gruptu.
- 120.dakikadaki D-Dimer düzeyleri en yüksek grup en yaşlı olan 60-70 yaş arasındaki bireylerden oluşan gruptu.
- 60, 90 ve 120.dakikalarda Beta-Tromboglobülin (β -TG), P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) gibi koagülasyon parametrelerinde yaş gruplarına göre bir farklılık gözlenmedi.

Tablo 4.14. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde Postprandiyal 60. dakikadaki Hematolojik Parametreler

	a. 30-39 yaş (n=4)	b. 40-49 yaş(n=16)	c. 50-59 yaş (n=22)	d. 60-70 yaş(n=18)	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
D-Dimer 60.dk (ug/dL)**	83,07±35,50 87,70 (46,92-114,60)	149,44±210,85 84,00 (55,70-162,92)	579,82±1461,60 123,65 (90,70-233,45)	227,56±179,06 155,80(118,00-269,00)	a,d 0,030
BTG 60.dk (IU/ml)*	61,30±4,96 62,45 (55,20-63,25)	63,24±10,92 65,15 (58,57-68,22)	65,71±10,08 65,70 (62,70-73,77)	65,61±5,56 65,35 (62,62-68,97)	0,270
P-Selektin 60.dk (ng/ml)*	19,90±2,04 20,50 (17,75-21,45)	27,28±8,16 26,60 (21,95-32,45)	31,30±13,42 29,10 (22,95- 36,85)	31,43±16,21 30,40 (22,15-34,45)	0,123
PAI-1 60.dk (ng/ml)**	17,65±15,58 13,10 (5,95-33,90)	23,02±26,69 9,20 (6,40-39,75)	36,98±43,93 19,90 (9,35-45,85)	22,44±19,32 14,40 (7,30-30,80)	0,415
PTF 1-2;60.dk (pmol/L)**	31,15±11,44 32,95 (19,60-40,90)	37,58±28,48 27,30 (20,05-46,50)	54,44±55,30 31,30 (24,00-58,00)	62,23±77,56 27,75 (23,25-63,57)	0,666

- *One Way Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Tablo 4.15. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde Postprandiyal 90. dakikadaki Hematolojik Parametreler

	a. 30-39 yaş (n=4)	b. 40-49 yaş(n=16)	c. 50-59 yaş (n=22)	d. 60-70 yaş(n=18)	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
D-Dimer 90.dk (ug/dL)**	436,0±437,61 397,85 (44,875-865,275)	181,76±244,48 84,75 (48,275-177,10)	618,75±1348,57 118,20 (86,570-441,750)	198,06±199,87 130,00(90,025-207,00)	0,248
βTG 90.dk (IU/ml)*	50,65±15,68 47,70 (37,30-66,95)	56,13±9,15 59,45 (46,10-64,80)	56,13±10,13 60,10 (45,125-62,825)	54,85±9,39 58,75 (44,85-62,80)	0,667
P-Selektin 90.dk (ng/ml)*	21,15±6,19 20,70 (15,45-27,30)	28,91±10,03 28,70 (19,90-35,55)	31,70±11,31 28,20 (23,75- 46,25)	28,36±7,49 28,10 (20,75-34,05)	0,292
PAI-1 90.dk (ng/ml)**	16,25±12,77 10,20 (9,45-29,10)	41,07±20,98 39,90 (22,40-57,55)	40,99±24,82 35,00 (25,95-49,55)	32,64±14,45 29,50 (23,05-41,75)	0,077
PTF 1-2;90.dk (pmol/L)**	42,45±34,61 26,50 (23,50-77,350)	73,96±104,57 25,35 (23,70-87,95)	61,56±92,57 27,10 (23,925-48,225)	45,51±51,44 25,10 (24,075-30,60)	0,933

- *One Way Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Tablo 4.16. Yaş Gruplarına Göre Olguların Tümünde Postprandiyal 120. dakikadaki Hematolojik Parametreler

	a. 30-39 yaş (n=4)	b. 40-49 yaş(n=16)	c. 50-59 yaş (n=22)	d. 60-70 yaş(n=18)	p
	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	Ort.±SS Med. %25 %75	
D-Dimer 120.dk (ug/dL)**	73,90±36,93 81,05 (36,35-104,30)	128,48±154,65 97,25 (66,325-122,675)	610,72±1322,46 128,75 (82,475-365,925)	259,91±281,37 131,60(95,25-271,025)	a,d 0,037
βTG 120.dk (IU/ml)*	26,27±10,60 26,25 (16,15-36,425)	35,89±9,86 39,70 (29,175-41,30)	40,90±12,15 41,30 (37,625-42,90)	36,72±10,44 38,50 (31,625-42,90)	0,087
P-Selektin 120.dk (ng/ml)*	20,40±4,91 19,00 (16,05-25,55)	28,58±7,61 30,80 (20,70-33,80)	31,54±9,67 29,50 (26,60- 36,85)	30,87±8,26 30,30 (23,90-36,00)	0,090
PAI-1 120.dk (ng/ml)**	13,60±7,08 11,00 (8,7-21,10)	29,50±13,14 30,10 (17,60-40,00)	37,27±27,77 27,00 (21,60-45,00)	27,80±25,80 21,70 (9,70-35,55)	0,051
PTF 1-2;120.dk (pmol/L)**	110,35±121,44 55,85 (38,85-236,30)	61,46±55,83 42,20 (38,60-61,05)	75,56±91,20 42,20 (39,85-59,15)	47,19±18,33 39,85 (38,00-52,00)	0,495

- *One Way Analysis of Variance
- **Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Tablo 4.17. Retinopati varlığına göre diyabetiklerin bazal özellikleri

	Retinopati Yok (n=29) Ortalama±SS Med.%25 %75	Retinopati Var (n=16) Ortalama±SS Med.%25 %75	p
Yaş*(yıl)	55,44±8,17	55,50±8,00	0,984
VKİ (kg/m2)*	28,45±4,15	32,29±6,16	0,036
DM süresi (yıl)**	5,72±4,75 4,00 (1,75-9,0)	11,53±6,67 12,00(7,00-17,75)	0,04
HbA1c (%)**	6,57±2,22 5,86(5,17-6,80)	8,24±1,69 8,24(6,85-9,275)	0,001
Fruktozamin (umol/L)**	275,10±63,60 255(237-278)	351,86±80,62 323(303,50-410,975)	0,001
MPV (fl)**	9,06±1,18 9,00(8,20-10,45)	9,28±0,77 9,25(8,70-9,65)	0,399
Fibrinojen (mg/dL)**	335,96±62,20 332,00(302,00-376,00)	388,75±71,46 385,00(329,50-419,25)	0,017
D-Dimer 0.dk (ug/dL)**	113,41±58,23 104,20(66,50-162,55)	857,13±1841,407 202,0(124,325-744,325)	0,002
βTG 0.dk (IU/ml)**	66,20±7,28 68,80(61,70-71,45)	65,52±8,69 69,30(57,25-72,625)	0,849
P-Selektin 0.dk(ng/ml)**	28,51±14,18 26,60(20,00-33,10)	34,02±17,32 27,80(21,65-35,40)	0,280
PAI-1 0.dk(ng/ml)**	9,36±3,88 8,00(6,30-12,10)	14,30±14,18 7,30(5,85-23,20)	0,981
PTF 1-2; 0.dk (pmol/L)**	27,74±16,59 22,90(17,35-27,85)	41,86±38,04 25,50 (20,45-53,025)	0,226

• *Student t Test

• **Mann-Whitney U Test

Not: Hastaların hiçbirisinde proliferatif retinopati yoktu. Retinopatisi olanlarda nonproliferatif retinopati mevcuttu.

Retinopati Varlığına Göre Diyabetiklerin Bazal Özellikleri (Tablo 4,17'de gösterilmiştir.)

- Retinopatisi olanlar ve olmayanlar arasında yaş farkı yoktu.
- Retinopatisi olanların VKİ'leri olmayanlara göre daha yüksekti.
- Retinopatisi olanların diyabet süresi daha uzundu.
- Glisemi regülasyon bozukluğunu destekleyen fruktozamin ve HA1C yükseklikleri retinopatisi olanlarda daha belirgindi.
- MPV düzeyleri arasında retinopati yönünden fark yoktu.
- Retinopatisi olan hastaların fibrinojen düzeyleri olmayanlara göre önemli derecede yüksekti.

- Retinopatisi olan hastaların bazal D-Dimer düzeyleri retinopatisi olmayanlara göre önemli derecede yüksekti.
- Retinopatisi olan ve olmayanlar arasında bazal β -TG düzeyleri benzer düzeydeydi.
- P-Selektin düzeyleri retinopatisi olanlarda daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan fark yoktu.
- Retinopatisi olan ve olmayanlarda bazal plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri benzerdi.
- Retinopatisi olan ve olmayanlar arasında bazal protrombin fragman 1-2 düzeyleri yönünden fark yoktu.

Retinopati Varlığına Göre 60., 90. ve 120.dakikadaki Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması (Tablo 4,18'da gösterilmiştir.)

- Retinopatisi olan hastaların 60, 90. ve 120.dakikalardaki D-Dimer düzeyleri retinopatisi olmayanlara göre yüksekti.
- Retinopatisi olan ve olmayanlar arasında 60, 90. ve 120.dakikalardaki β -TG düzeyleri benzer düzeydeydi.
- P-Selektin düzeyleri retinopatisi olanlarda 60, 90. ve 120.dakikalardaki daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan fark yoktu.
- Retinopatisi olan ve olmayanlarda 60, 90. ve 120.dakikalardaki plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri benzerdi.
- Retinopatisi olan ve olmayanlar arasında 60. ve 90. dakikalardaki protrombin fragman 1-2 düzeyleri yönünden fark yoktu. Ancak retinopatisi olanlarda 120.dakikada protrombin fragman 1-2 düzeyleri olmayanlara göre çok yüksek bulundu.

Tablo 4.18. Retinopati varlığına göre diyabetiklerin postprandiyal 60., 90. ve 120.dakikadaki özelliklerinin karşılaştırılması.

	Retinopati Yok (n=29) Ortalama±SS Med.%25 %75	Retinopati Var (n=16) Ortalama±SS Med.%25 %75	p
D-Dimer 60.dk (ug/dL)**	124,09±85,21 104,50(73,70-155,75)	879,26±1661,69 255,90(129,775-861,05)	0,001
βTG 60.dk (IU/ml)**	65,34±9,70 65,90(62,50-72,10)	67,21±5,96 64,80(62,825-73,925)	0,887
P-Selektin 60.dk (ng/ml)**	29,00±9,09 29,40(22,40-34,00)	34,96±20,23 26,80(21,65-35,40)	0,687
PAI-1; 60.dk (ng/ml)**	22,13±22,22 13,60(7,80-30,40)	38,02±46,30 20,40(9,55-59,40)	0,226
PTF 1-2; 60.dk (pmol/L)**	48,86±55,97 25,90(23,7-45,35)	71,63±74,18 45,15 (23,05-96,875)	0,196
D-Dimer 90.dk (ug/dL)**	159,98±168,48 103,70(82,75-153,65)	892,50±1527,14 262,70(105,50-826,20)	0,010
βTG 90.dk (IU/ml)**	54,67±9,63 58,90(44,60-62,80)	58,03±9,61 61,30(50,65-63,25)	0,426
P-Selektin 90.dk (ng/ml)**	28,20±9,74 27,40(19,60-33,40)	33,71±10,17 34,20(22,65-40,95)	0,071
PAI-1; 90.dk (ng/ml)**	37,23±17,62 33,40(25,90-50,10)	37,76±27,35 29,70(19,10-41,45)	0,696
PTF 1-2; 90.dk (pmol/L)**	52,29±79,72 24,80(22,50-39,75)	84,77±110,25 28,75 (24,35-37,175)	0,077
D-Dimer 120.dk (ug/dL)**	138,14±129,88 98,30(76,90-144,05)	924,31±1486,39 326,15(126,275-958,95)	0,001
βTG 120.dk (IU/ml)**	35,76±12,25 40,20(24,10-42,90)	43,36±9,49 41,30(38,15-42,90)	0,198
P-Selektin 120.dk (ng/ml)**	28,47±7,15 28,00(22,80-33,30)	33,87±9,15 33,60(27,20-38,95)	0,055
PAI-1; 120.dk (ng/ml)**	26,43±13,94 23,80(17,10-30,80)	37,60±31,56 31,50(17,55-47,55)	0,349
PTF 1-2; 120.dk (pmol/L)**	42,04±5,76 39,10(38,30-42,70)	98,35±102,82 67,50 (40,75-113,50)	0,001

- *Student t Test
- **Mann-Whitney U Test

Ayrıca hastalar ve kontrol grubu proteinüri (150mg/gün>) ve mikroalbüminüri (30-300µg/gün) varlığına göre incelendiler, ancak koagülasyon parametrelerinde istatistiksel açıdan proteinürisi olan ve olmayanlar, mikroalbüminürisi olan ve olmayanlar arasında fark yoktu. Hastalar kreatinin klirensi yönünden incelendiğinde kreatinin klirensine göre 50-80 ml/dk arasında olanlar, 80-100 ml/dk arasında olanlar ve 100 ml/dk üzerinde olmak üzere incelendiler. Anlamlı bir fark saptanmadı. (Kreatinin klirensi 50 ml/dk altında olan veya makroalbüminürisi olanlar zaten çalışmaya alınmamıştı).

Hastalar ve kontrol grupları ayrı ayrı olarak hipertansiyon olan/olmayan ve statin tedavisi alanlar/almayanlar olarak incelendiler. Bütün bu bulgulara istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı için tablo şeklinde sunum yapılmadı.

KORELASYONLAR

KONTROL GRUBU

❖ D-Dimer: 0.dk ile:

- Fibrinojen: p:0,004** (p<0,01), r:0,692, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- PTF 1-2:0.dk: p:0,001** (p<0,001), r:0,757, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

❖ D-Dimer: 60.dk ile:

- Yaş: p:0,001** (p<0,01), r:0,751, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fibrinojen: p:0,011* (p<0,05), r:0,632, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1C: p: 0,038* (p<0,05), r:0,539, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Glu-60.dk: p: 0,043* (p<0,05), r:0,527, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ D-Dimer: 90.dk ile:

- DKB-90: p:0,027* (p<0,05), r:-0,568, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ D-Dimer: 120.dk ile:

- Yaş: p:0,025* (p<0,05), r:0,573, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- P-Selektin-120.dk: p:0,013* (p<0,05), r:0,622, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- PAI-1-120.dk: p: 0,001** (p<0,01),r:0,769, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Glu-120.dk: p:0,003** (p<0,01), r:0,714, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- İnsülin-120.dk: p:0,004** (p<0,01), r:0,696, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ βTG: 0.dk ile:

- VKİ: p:0,040*(p<0,05); r:0,534, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **βTG: 120.dk ile:**

- Yaş: p:0,018* (p<0,05), r:0,601, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,034* (p<0,05), r:0,550, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- DKB-120.dk: p:0,031* (p<0,05), r:0,556, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 0.dk ile:**

- SKB-0.dk: p:0,007** (p<0,01), r:0,665, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Trigliserit: p:0,009** (p<0,01), r:0,648, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- PAI-1: 0.dk: p: 0,016* (p<0,05),r:0,611, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 60.dk ile:**

- SKB-60.dk: p:0,034* (p<0,05), r:0,550, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- DKB-60.dk: p:0,028* (p<0,05), r:0,567, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- VKİ: p:0,013*(p<0,05); r:0,623, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1C: p: 0,029* (p<0,05), r:0,562, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin:90.dk ile:**

- SKB- 90.dk: p:0,032* (p<0,05), r:0,553, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- DKB- 90.dk: p:0,013* (p<0,05), r:0,623, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- VKİ: p:0,044*(p<0,05); r:0,526, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- PAI-1: 90.dk: p: 0,003* (p<0,05),r:0,705, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-90.dk: p:0,006** (p<0,01), r:0,673, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 120.dk ile:**

- VKİ: p:0,007** (p<0,01); r:0,665, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- PAI-1-120.dk: p: 0,000*** (p<0,001),r:0,856, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- Trigliserit-120.dk: p:0,048* (p<0,05), r:0,517, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

- İnsülin-120.dk: p: 0,027* (p<0,05),r:0,569, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 0.dk ile:**

- SKB-0.dk: p:0,002** (p<0,01), r:0,738, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- DKB-0.dk: p:0,030* (p<0,05), r:0,561, pozitif yönde, anlamlı derecede ilişki
- Trigliserit-60.dk: p:0,00*** (p<0,01), r:0,797, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 60.dk ile:**

- SKB-60-dk: p:0,002** (p<0,01), r:0,738, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- DKB-60.dk: p:0,035* (p<0,05), r:0,547, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-60.dk: p:0,025* (p<0,05), r:0,574, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 90.dk ile:**

- SKB-90-dk: p:0,022* (p<0,05), r:0,585, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- DKB-90-dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,803, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- VKİ: p:0,029*(p<0,05); r:0,563, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-90.dk: p:0,003** (p<0,01), r:0,717, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **PAI-1:120.dk ile:**

- Yaş: p:0,023* (p<0,05), r:0,583, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- VKİ: p:0,031*(p<0,05); r:0,558, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Glukoz-120.dk: p:0,020* (p<0,05), r:0,594, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- İnsülin-120.dk: p: 0,011* (p<0,05),r:0,636, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PTF 1-2: 0.dk ile:**

- Fibrinojen: p:0,000** (p<0,001), r:0,827, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- HA1C: p: 0,018* (p<0,05), r:0,599, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,022* (p<0,05), r:0,587, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PTF 1-2: 90.dk ile:**

- Fibrinojen: p:0,000** (p<0,001), r:0,827, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- HA1C: p: 0,018* (p<0,05), r:0,599, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PTF 1-2: 120.dk ile:**

- Trigliserit-120.dk: p:0,034* (p<0,05), r:-0,549, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Fibrinojen ile:**

- Yaş: p:0,015* (p<0,05), r:0,613, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,026* (p<0,05), r:0,572, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Trombosit sayısı ile:**

- MPV: p:0,022* (p<0,05), r:0,585, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

İNSÜLİN SEKRETOGOGU GRUBU

❖ **D-Dimer: 60.dk ile:**

- PTF 1-2:60.dk: p:0,011* (p<0,05), r:0,633, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **D-Dimer: 90.dk ile:**

- Fruktozamin: p:0,024* (p<0,05), r:0,577, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **D-Dimer: 120.dk ile:**

- β TG: 120.dk: p:0,023* (p<0,05), r:0,582, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- P-selektin:120.dk: p:0,011* (p<0,05), r:0,634, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p:0,024* (p<0,05), r:0,578, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **β TG: 0.dk ile:**

- Fibrinojen: p:0,033* (p<0,01), r:-0,551, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **βTG: 60.dk ile:**

- HA1C: p:0,030* (p<0,05), r:0,559, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- PAI-1 : 60.dk: p:0,028* (p<0,01), r:-0,566, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **βTG: 90.dk ile:**

- P-selektin:90.dk: p:0,032* (p<0,05), r:0,555, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1C: p:0,038* (p<0,05), r:0,539, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **βTG: 120.dk ile:**

- Fruktozamin: p:0,000***(p<0,001), r:0,848, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- HA1C: p:0,002** (p<0,01), r:0,725, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Glukoz-120: p:0,021* (p<0,05), r:0,589, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 90.dk ile:**

- Fibrinojen: p:0,038* (p<0,05), r:-0,539, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 120.dk ile:**

- Fibrinojen: p:0,015* (p<0,05), r:-0,615, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- İnsülin: p:0,020* (p<0,05), r:-0,593, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 90.dk ile:**

- PTF 1-2:90.dk: p:0,014** (p<0,05), r:0,618, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Trombosit sayısı ile:**

- CRP: p:0,043* (p<0,05), r:0,528, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Total Kolesterol:p:0,022* (p<0,05), r:0,586, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

METFORMİN GRUBU

❖ **D-Dimer: 0.dk ile:**

- Nabız 0.dk: p:0,042* (p<0,05), r:0,531, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **D-Dimer: 90.dk ile:**

- VKİ: p:0,040* (p<0,05), r:-0,535, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

- Trombositler: p:0,034* (p<0,05), r:0,550, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- P-selektin-90.dk: p:0,009** (p<0,01), r:0,646, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- PTF 1-2 -90.dk: p:0,007** (p<0,05), r:0,660, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- HDL-kolesterol: p:0,039* (p<0,05), r:0,537, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **D-Dimer: 120.dk ile:**

- P-selektin:120.dk: p:0,039* (p<0,05), r:0,538, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-120.dk: p:0,030* (p<0,05), r:0,559, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **βTG: 0.dk ile:**

- SKB: p:0,033* (p<0,01), r:-0,551, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trombositler: p:0,004** (p<0,01), r:0,700, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- MPV: p:0,021* (p<0,05), r:-0,587, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- PTF 1-2: 0.dk: p:0,021* (p<0,05), r:0,587, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **βTG: 60.dk ile:**

- MPV: p:0,021* (p<0,05), r:-0,587, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 90.dk ile:**

- PTF 1-2: 90.dk: p:0,027* (p<0,05), r:0,569, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 0.dk ile:**

- PTF 1-2:0.dk: p:0,047* (p<0,05), r:0,520, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- C peptid-0: p:0,043* (p<0,05), r:0,528, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 60.dk ile:**

- PTF 1-2:0.dk: p:0,046* (p<0,05), r:0,523, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

- Nabız-60.dk: p:0,047* (p<0,05), r:-0,520, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **PTF 1-2: 90.dk ile:**
 - VKİ: p:0,006** (p<0,01), r:-0,669, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **Trombosit sayısı ile:**
 - MPV: p:0,014* (p<0,05), r:-0,620, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
 - Fibrinojen: p:0,019* (p<0,05), r:0,595, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **MPV ile:**
 - Fruktozamin: p:0,005** (p<0,01), r:0,689, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **Fibrinojen ile:**
 - CRP: p:0,018* (p<0,05), r:0,602, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

İNSÜLİN GRUBU

- ❖ **D-Dimer: 0.dk ile:**
 - PTF 1-2: 0.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,894, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
 - Cpeptid-0.dk: p: 0,038* (p<0,05), r: -0,540, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **D-Dimer: 60.dk ile:**
 - Cpeptid-60.dk: p: 0,029* (p<0,05), r:- 0,562, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **D-Dimer: 120.dk ile:**
 - P-selektin-120.dk: p:0,010* (p<0,05), r:0,640, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
 - PTF 1-2:120.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,896, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **βTG: 90.dk ile:**
 - CRP: p:0,033* (p<0,01), r:0,551, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 0.dk ile:**

- Trombositler: p:0,014* (p<0,01), r:0,617, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- CRP: p:0,009** (p<0,01), r:0,647, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 60.dk ile:**

- Trombositler: p:0,012* (p<0,05), r:0,629, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,022* (p<0,05), r:0,584, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 90.dk ile:**

- Fruktozamin: p:0,009** (p<0,01), r:0,647, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- CRP: p:0,028* (p<0,05), r:0,566, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 120.dk ile:**

- PTF 1-2:120.dk: p:0,008** (p<0,01), r:0,654, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 0.dk ile:**

- VKİ: p:0,023* (p<0,05), r:0,580, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,021* (p<0,05), r:0,588, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Glukoz-0.dk: p:0,020* (p<0,05), r:0,593, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-0.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,520, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 60.dk ile:**

- CRP: p:0,031* (p<0,05), r:0,557, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Fruktozamin:p:0,040* (p<0,05), r:0,535, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-60.dk: p:0,005** (p<0,01), r:0,684, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 90.dk ile:**

- VKİ: p:0,021* (p<0,05), r:0,589, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- DKB: p:0,028* (p<0,05), r:0,565, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,013* (p<0,05), r:0,624, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

- PTF 1-2 -90.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,790, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- Trigliserit-90.dk: p:0,001** (p<0,001), r:0,751, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- ❖ **PAI-1: 120.dk ile:**
 - DKB-120.dk: p:0,034* (p<0,05), r:0,549, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **PTF 1-2: 90.dk ile:**
 - CRP: p:0,038* (p<0,05), r:0,539, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
 - Fruktozamin: p:0,006** (p<0,001), r:0,669, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
 - Glukoz-90.dk: p:0,041* (p<0,05), r:0,532, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
 - Trigliserit-90.dk: p:0,019* (p<0,05), r:0,595, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **MPV ile:**
 - Yaş: p:0,048*(p<0,05),r:0,-519, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **Trombosit sayısı ile:**
 - CRP: p:0,006* (p<0,05), r:0,678, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
 - Fibrinojen: p:0,004** (p<0,05), r:0,695, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- ❖ **CRP ile:**
 - Trombositler: p:0,006** (p<0,05), r:0,678, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
 - Fibrinojen: p:0,001** (p<0,01), r:0,747, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

ÇALIŞMADA YER ALAN TÜM OLGULAR İÇİN (n:60)

- ❖ **D-Dimer: 0.dk ile:**
 - P- Selektin-0.dk: p:0,006** (p<0,01), r:0,349, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

- PTF 1-2; 0.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,542, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- Glu-0.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,454, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- Cpeptid-0.dk: p: 0,047* (p<0,05),r:- 0,258, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **D-Dimer: 60.dk ile:**

- P-selektin-60.dk: p:0,001** (p<0,01), r:0,419, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Cpeptid-60.dk: p: 0,009** (p<0,01),r:- 0,334, negatif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **D-Dimer: 90.dk ile:**

- P-selektin-90.dk: p:0,004** (p<0,01), r:0,371, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p: 0,009** (p<0,01),r: 0,268, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- İnsülin-90.dk: p: 0,050* (p<0,05),r:- 0,294, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **D-Dimer: 120.dk ile:**

- B-TG-120.dk: p: 0,034** (p<0,05),r: 0,274, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- P-selektin-120.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,496, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- PTF 1-2:120.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,643, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **βTG: 60.dk ile:**

- HA1c: p:0,002** (p<0,01), r:0,400, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p:0,013* (p<0,05), r:0,319, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Glu-60.dk: p:0,016* (p<0,05), r:0,309, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **β-TG: 90.dk ile:**

- CRP: p:0,015* (p<0,05), r:0,312, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- P-selektin-90.dk: p:0,004** (p<0,01), r:0,371, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- PAI-90.dk: : p:0,021* (p<0,05), r:0,297, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- PTF 1-2 -90.dk: : p:0,045* (p<0,05), r:0,259, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1c: p:0,007** (p<0,01), r:0,347, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p: 0,015* (p<0,05),r: 0,313, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **β-TG: 120.dk ile:**

- P-selektin-120.dk: p:0,023* (p<0,05), r:0,293, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Glu-120.dk: p:0,002* (p<0,01), r:0,387, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 0.dk ile:**

- CRP: p:0,007** (p<0,01), r:0,347, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Glu-0.dk: p:0,002** (p<0,01), r:0,395, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 60.dk ile:**

- CRP: p:0,002* (p<0,01), r:0,400, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fibrinojen: p:0,050* (p<0,05), r:0,254, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1c: p:0,015* (p<0,05), r:0,313, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p:0,018* (p<0,05), r:0,305, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HDL: p: 0,017* (p<0,05),r:- 0,307, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 90.dk ile:**

- PAI-90.dk: p:0,020* (p<0,05), r:0,299, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- PTF 1-2-90.dk: p:0,001** (p<0,01), r:0,403, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- HA1c: p:0,021* (p<0,01), r:0,298, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p:0,000*** (p<0,001), r:0,450, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

- HDL: p: 0,022* (p<0,05),r:- 0,295, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **P-Selektin: 120.dk ile:**

- PAI-1-120.dk: p:0,033* (p<0,05), r:0,276, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 0.dk ile:**

- VKİ: p:0,004** (p<0,01), r:0,364, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- SKB-0.dk: p:0,026* (p<0,05), r:0,287, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- DKB-0.dk: p:0,028* (p<0,05), r:0,284, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,001** (p<0,01), r:0,436, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin:p:0,025* (p<0,05), r:0,290, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Glukoz-0.dk: p:0,000***(p<0,001), r:0,455, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- Trigliserit-0.dk: p:0,000*** (p<0,001), r:0,496, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 60.dk ile:**

- SKB-60.dk: p:0,028* (p<0,05), r:0,283, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,012* (p<0,05), r:0,323, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-60.dk: p:0,007** (p<0,01), r:0,342, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **PAI-1: 90.dk ile:**

- VKİ: p:0,007** (p<0,01), r:0,346, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- SKB-90.dk: p:0,040* (p<0,05), r:0,266, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- DKB-90.dk: p:0,009** (p<0,01), r:0,336, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,019* (p<0,05), r:0,301, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- PTF 1-2 -90.dk: p:0,001** (p<0,01), r:0,434, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Trigliserit-90.dk: p:0,002** (p<0,01), r:0,396, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **PTF 1-2: 0.dk ile:**

- HA1c: p:0,033* (p<0,05), r:0,276, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

- Glukoz-0.dk: p:0,002** (p<0,05), r:0,388, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

❖ **PTF 1-2: 90.dk ile:**

- VKİ: p:0,044* (p<0,05), r:0,261, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,036* (p<0,05), r:0,272, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1c: p:0,004** (p<0,01), r:0,369, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p:0,000*** (p<0,001), r:0,450, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Glu-90.dk: p:0,022* (p<0,05), r:0,295, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **PTF 1-2: 120.dk ile:**

- Trigliserit120.dk: p:0,030*(p<0,05),r:0,-281, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Trombosit sayısı ile:**

- MPV: p:0,013*(p<0,05),r:0,-318, negatif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- CRP: p:0,000*** (p<0,001), r:0,494, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki
- Fibrinojen: p:0,004** (p<0,05), r:0,513, pozitif yönde, çok önemli düzeyde ilişki

❖ **CRP ile:**

- Yaş: p: 0,018* (p<0,05),r: 0,301, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1c: p: 0,008** (p<0,01),r: 0,339, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fruktozamin: p: 0,005** (p<0,01),r: 0,359, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Glukoz-0.dk: p: 0,014* (p<0,05),r: 0,314, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- Trigliserit-0.dk: p:0,001** (p<0,01), r:0,422, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- Fibrinojen: p:0,000** (p<0,001), r:0,598, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki
- İnsülin: p: 0,046* (p<0,05),r: 0,300, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

❖ **Fibrinojen ile:**

- Yaş: p:0,018* (p<0,05), r:0,304, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki
- HA1c: p: 0,002** (p<0,01),r: 0,390, pozitif yönde, önemli düzeyde ilişki

- Fruktozamin: p: 0,038* ($p < 0,01$), r: 0,269, pozitif yönde, anlamlı düzeyde ilişki

* anlamlı düzeyde ilişki

** önemli düzeyde ilişki

*** çok önemli düzeyde ilişki

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada artan obezite ile paralel olarak tip 2 DM sıklığı da artmaktadır. Obezitenin sebebi olarak artan enerji alımı ve azalan enerji harcanması düşünülmektedir. Artan yaş ile birlikte inaktivite ve kilo alımının eşlik ettiği progresif gelişen insülin direnci yetersiz beta-hücre yanıtına neden olmaktadır (51). Yaşam süresinin artması ile birlikte dünyadaki yaşlı nüfusun ve beraberindeki glukoz tolerans bozukluğu ile diyabet sıklığının artması beklenmektedir (52). Tip 2 DM sadece erişkinlerde değil günümüzde gençlerde hatta çocukluk çağında da görülmekte ve genç yaşta tip 2 diyabetlilerin sayısı da giderek artmaktadır (53). Sonuçta önümüzdeki yıllarda tip 2 DM sıklığının artması beklenmektedir. Bu artışın hem gelişmiş hem de gelişmekte ülkelerde olması beklenmektedir (54). Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerdeki artış hızının ise daha fazla olması beklenmektedir (55).

Diyabetik hastalardaki morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi KV hastalıklardır (56). Diyabetli hastalarda KVS hastalıkları daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve normal topluma kıyasla inme geçirme olasılıkları 2 ila 4 kat fazladır. Eşlik eden hipertansiyon ise çok sıktır. Hastalığın bireylere, ailelere ve uluslara ekonomik yükü yüksektir. Sağlık bakımı harcamalarını artırması yanında iş gücü kaybı, üretimde azalma, artmış mortalite ve kalıcı sakatlıklara yol açabilmesi çok sıktır. Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kaybının sağlanması ve sigaranın kesilmesi sağlıklı bireylerin ve toplumun sağlığı açısından özendirilmelidir (57).

Diyabetik hastalardaki sakatlık ve erken ölümün en önemli sebebi vasküler komplikasyonlardır. Bu vasküler komplikasyonların başında da koroner arter hastalığı ve inme gelmektedir (58). Günümüzde diyabet koroner arter hastalığı ile eş anlamlı kabul edilmektedir. Koroner arter hastalığı ise aterosklerozis nedeniyle gelişmektedir (59). Aterosklerozisin yanı sıra bozulmuş endotel fonksiyonu, sıklıkla eşlik eden dislipidemi, hipertansiyon ve trombosit hiperreaktivitesi KV hastalık riskini artırmaktadır (60). Aterosklerozis ve akut kardiyovasküler olayların patogenezinde koagülasyon sistemi aktivitesinin artması ve trombüs oluşumunun rolü vardır. Plazma lipoproteinleri ve koagülasyon arasında platelet aktivasyonu ve fibrinolizis gibi önemli etkileşimler olduğundan hipergliseminin özellikle de

postprandiyal fazda tromboza eğilim yarattığı bilinmektedir. Bu eğilimin en belirgin özelliklerinden birisi postprandiyal dönemde görülen trigliserid artışına paralel olarak koagülasyon faktör VII'nin aktive olmasıdır. Ayrıca hem diyabetiklerde hem de nondiyabetiklerde kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olan fibrinojenin yemek sonrası dönemde arttığı gösterilmiştir (8).

Biz de çalışmamızda postprandiyal dönemde koagülasyon ve fibrinolizin etkilenmesini gözlemek amacıyla D-Dimer, Beta-Tromboglobülin (β -TG), P-Selektin, Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) gibi koagülasyon parametrelerinin açlık dönemine göre seyrini izlemeyi planladık. Gece boyu açlığı takiben alınan kanda bazal seviyeleri ve belirtilen tarzda gıda alımı sonrası 60., 90. ve 120.dakikadaki ölçümlerini yaptık. Çalışmamızda özellikle makrovasküler komplikasyonu olmayan tip 2 diyabetik hastalar seçildi. Çalışmaya kontrol grubunun yanı sıra insülin sekretogogu, metformin ve insülin kullanan hastalar dahil edildi ve bu şekilde dört farklı grup oluşturulmuş oldu. Hasta ve kontrol gruplarının kıyaslanmasında insülin grubu hariç tutulduğunda gruplar benzer yaşta idi. İnsülin kullanan grubun daha ileri yaşta ve uzun diyabet süresine sahip olduğu belirlendi. Bunun sebebi insülin kullanan makrovasküler hastalığı olmayan hastaların sayısının az olmasından kaynaklanıyordu. VKİ'leri açısından bakıldığında, en obez grubun insülin sekretegog grubu olduğu gözlenmektedir. Diğer gruplar arasında VKİ'leri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

KV hastalık için önemli göstergelerden birisi olan lipid profiline bakıldığında tüm gruplarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri benzer iken, insülin grubunda HDL-kolesterol düzeyi diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Koroner hastalık eşdeğeri kabul edilen diyabette düşük HDL düzeyi KV hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (59). Diyabetli hastalarda artmış trigliserit seviyeleri ve düşük HDL seviyeleri ile karakterize aterojenik bir dislipidemi varlığı belirlenmiştir. Diyabetli hastalarda LDL seviyeleri genel popülasyondan farklı değildir, fakat ufak daha atorejenik LDL partikülleri varlığı söz konusudur (61). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubu ile benzerdi, fakat diyabetik hastalarda HDL düzeyleri düşük bulundu.

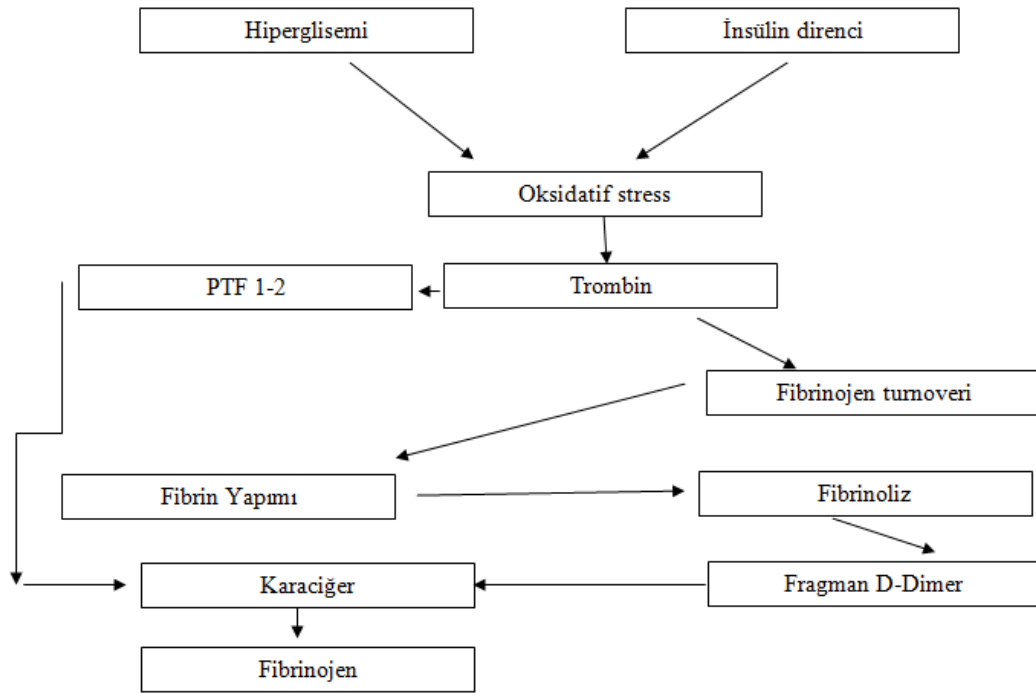
Diyabetik hastalarda artmış olduğu gösterilen koagülasyon faktörleri fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, faktör XI, faktör XII, kallikrein ve von Willebrand faktör düzeyleridir. Diyabetli hastalarda en çok araştırılmış olan koagülasyon faktörü fibrinojendir (25). Bizim hastalarımızda da fibrinojen seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksekti. Fibrinojen karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanıdır. Enflamasyon durumlarında IL-6 (interlökin-6) aracılığıyla fibrinojen sentezinin arttığı gösterilmiştir ve visseral adipoz doku IL-6 sekresyonu için önemli bir kaynaktır. Bu sebeple obezite ile de sekresyonun arttığı gösterilmiştir. Fibrinojen koagülasyon kaskadının son basamağındaki trombin için bir substrattır ve trombosit agregasyonu için gereklidir (62). Fibrinojen artmış KV risk için ispat edilmiş bir hemostatik faktördür. Fibrinojen seviyesi 320mg/dl üzerinde olanlarda KV riskin 2,3 kat arttığı gösterilmiştir. Fibrinojenin aterogenezi direkt olarak etkilediği gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalardaki fibrinojen seviyelerinin ortalaması $351,73 \pm 69,69$ mg/dl bulundu ve bu seviye 320 mg/dl'den yüksek bir değerd. Bu durumda bizim hastalarımızda KV riskin artmış olduğu sonucuna varılabilir. Grupları tek tek analiz ettiğimizde ise diyabetik hasta grubundaki bu farkın insülin grubundan kaynaklandığı anlaşıldı. Diğer gruplarda fibrinojen seviyeleri kontrol grubundan istatistiksel olarak fark yaratacak düzeyde olmasa da hafif yüksekti. Diyabetik hastalarda yaptığımız başka bir çalışmada özellikle tip 2 DM'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek fibrinojen seviyeleri saptanmıştı (64).

Yükselmiş fibrinojen seviyeleri artmış trombin ile ilişkilidir. Diyabetik hastalardaki artmış fibrinojen ve artmış trombin aktivasyonu aterosklerozis gelişiminde önemlidirler. Fibrinojen endotel hücreleri yüzeyindeki aktive lökositler ve intersellüler adezyon molekülü (ICAM) arasında bir köprü görevi görür. Hiperglisemi ile fibrinojen seviyeleri arasında da bir ilişki mevcuttur. Metabolik kontrolün sağlanması ile fibrinojen seviyelerinin bir miktar azaldığı gösterilmiştir (65). Bizim çalışmamızda da en yüksek H_{A1c} seviyesine sahip olan insülin grubunda fibrinojen seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Diyabetik hastalarda fibrinojen klirens hızı artmıştır ve fibrinojenin yarılanma ömrü kısalmıştır. Tip 2 DM'li hastalarda sıklıkla gözlenen insülin rezistansı da artmış fibrinojen seviyeleri ile birlikte dir. Diyabetik hastalarda hiperglisemi ve/veya

insülin rezistansı artmış oksidatif strese yol açar ve bu da artmış trombin yapımı ile birliktedir. Trombin yıkımı ile birlikte PTF 1-2 düzeyleri artar ve artmış fibrinojen turnover ile birlikte plazma D-Dimer seviyeleri artar. Hem PTF 1-2 hem de artmış D-Dimer seviyeleri karaciğerde fibrinojen yapımını artırır (Bakınız Şekil 5.1.) (65). McBane ve arkadaşlarının tip 2 DM'li hastalarda yapmış oldukları BARI 2D çalışmasında fibrinojenin yaş ile birlikte artış gösterdiği saptanmıştır (27). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kişilerde fibrinojen ile yaş arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde de yaş ile fibrinojenin arasında anlamlı bir korelasyon göze çarpmaktaydı. Ayrıca hem takvim yaşı hem de diyabet yaşı daha fazla olan insülin grubunda literatürle uyumlu olarak fibrinojen seviyeleri tüm gruplardan daha yüksekti. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde HA1c ve fruktozamin düzeyleri fibrinojen düzeyleri ile koreleydi. Ayrıca yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında McBane ve arkadaşlarının tespit ettikleri gibi fibrinojen seviyeleri bizim çalışmamızda da yaşla birlikte artmaktaydı, ancak yaşla olan bu artış hızı istatistiksel açıdan anlamlı fark taşıyacak düzeyde değildi. Ayrıca biz çalışmamızda diyabetik hastalarda kontrollere göre artmış fibrinojen seviyeleri saptamanın yanı sıra diyabet süresi daha uzun ve HA1c'si daha yüksek olan retinopatili hastalarda fibrinojenin daha yüksek olduğunu gözlemledik. Aslında istatistiksel açıdan fark yaratacak düzeye ulaşmasa bile yaş arttıkça fibrinojenin yükselme eğiliminde olduğunu saptadık.

1990'lı yılların başından itibaren çeşitli çalışmalarda insülin direnci, obezite ve tip 2 DM'in patofizyolojisinde enflamasyonun rolü araştırılmıştır. Diyabetes mellituslu hastalarda CRP, IL-6 ve fibrinojen gibi çeşitli enflamasyon markerlarının arttığına dair yayınlar mevcuttur (66). Biz de çalışmamızda fibrinojen seviyesi ile birlikte CRP nin arttığını hem insülin grubunda, hem kontrol grubunda, hem de metformin grubunda gözlemledik. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde fibrinojen ile CRP arasında çok önemli bir ilişki olduğunu gözlemledik.



Şekil 5.1. Hiperglisemi ve insülin direncinin fibrinojen yapımını tetiklemesi

Trombin, koagülasyon ve primer hemostazın güçlü bir aktivatörüdür. Çeşitli ölçüm metodları ile ölçümlerinde antitrombinle çabuk inhibe olmasından dolayı trombin jenerasyonunu gösteren diğer indirekt yollarla aktivitesi tayin edilmeye çalışılmaktadır. Bu sebeple protrombinden trombin oluşurken açığa çıkan PTF 1-2 molekülleri ile fikir edinilmeye çalışılır. Serbest trombin sıklıkla doğal inhibitörü antitrombin III ile nötralize edilir ve trombin-antitrombin kompleksini oluşturur (67).

Protrombin fragman 1-2 (PTF 1-2) trombin jenerasyonun bir göstergesidir. Protrombinden trombin oluştuğu zaman açığa çıkar (68). Jax ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tip 2 DM'li hastalarda kontrol grubuna göre PTF 1-2 seviyelerinin artmış olduğunu, ancak bunun istatistiksel olarak önemli olmadığını saptamışlardır (63). Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda trombin sentezinin bir göstergesi olan bazal PTF 1-2 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksekti, ancak bu fark istatistiksel açıdan farklı değildi. Çalışmamızda kontrol grubundaki sağlıklı bireylerde yemekten sonraki dönemde özellikle de 120.dakikada PTF 1-2 seviyeleri artmakta idi ve 120.dakikadaki artış bazale ve 60.dakikaya göre belirgindi. İnsülin sekretogogu grubunda

ise bu artış glukoz ve insülin düzeylerinin de pik yaptığı 90.dakikada pik yapmakta idi, fakat bu artış istatikselsel olarak anlamlı değildi.

Metformin grubunda ise PTF 1-2 düzeylerinin kontrol grubundakine benzer şekilde açlıktan başlayarak 60, 90 ve 120. dakikalarda giderek arttığı ve PTF 1-2 düzeyinin 120. dakikada bazale göre istatikselsel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak metformin grubu diğer gruplar ile kıyaslandığında her dönemde PTF 1-2 düzeyleri diğer gruplardan en düşük düzeyde olan gruptu. İnsülin grubunda ise bazale göre PTF 1-2 düzeylerinin toklukta arttığı ancak bu artışın istatikselsel fark yaratacak düzeyde olmadığı gözlemlendi. Bütün bu bulgular gerek sağlıklı bireylerde gerek diyabetiklerde PTF 1-2 düzeylerinin yemekle birlikte artış gösterdiğini ve tedavinin bu artış hızını etkileyebileceğini ancak 120.dakikada bile postprandiyal dönemin muhtemelen devam ettiğini düşündürmektedir. Postprandiyal 120.dakika trigliserit düzeyinin tepe yaptığı zamana denk gelmekte olup, çalışmamızda toklukta PTF 1-2 seviyelerinin arttığı ve özellikle de trigliserit düzeylerinin tepe yaptığı 120.dakikada tepe yaptığı saptandı. 120. dakikadaki PTF 1-2 ile trigliserit arasındaki ilişki de bunu kanıtlar görünümündedir.

PTF 1-2 seviyeleri protrombin aktive olunca ortama salınır (63). Ceriello ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yemek sonrası dönemde PTF 1-2 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir ve bu artışın oksidatif stresle birlikte arttığı gözlenmiştir. Yemekle beraber kullanılan kırmızı şarabın ise bu artmış PTF 1-2 seviyelerini azaltabileceğini göstermişlerdir (69).

Çalışmamızda PTF 1-2'nin sağlıklı bireylerde bazal ve postprandiyal 90. dakikadaki düzeylerinin HA1c ile, ve insülin kullanan diyabetiklerde 90.dakika düzeylerinin fruktozamin ve glukoz ile pozitif ilişki gösterdiği saptandı. Tüm grupların birlikte değerlendirilmesinde de PTF 1-2 düzeylerinin bazalde ve 90. dakikada HA1c ve glukoz ile pozitif ilişkisi, fruktozamin ile bu ilişkinin çok önemli düzeyde bulunması metabolik kontrol ve glisemi ayarının önemini desteklemektedir. Metabolik kontrolün sağlanamadığı bireylerde PTF 1-2 düzeylerinin daha yüksek olması bu bireylerde koagülasyon eğilimini büyötmektedir.

PTF 1-2 ve D-Dimer düzeyleri trombofilii gösteren güvenilir markerlardandır. PTF 1-2 dolaşıma salınan trombinin dolaylı bir göstergesidir. Yine Ceriello ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada tip 2 diyabetik

hastaların bir grubuna plasebo, bir grubuna ise akarboz vermişler ve her iki grupta da standart bir yemek sonrasında 60, 120 ve 240.dakikalarda glukoz, insülin, PTF 1-2 ve D-Dimer düzeylerine bakmışlardır. Her iki grupta da toklukta PTF 1-2 ve D-Dimer düzeylerinin artmış olduğunu, ancak akarboz verilen grupta glukoz, insülin, PTF 1-2 ve D-Dimer düzeylerindeki artışın daha az olduğunu gözlemlemişlerdir. Dolayısıyla akarboz tedavisi ile yemek sonrası glukozdaki artışın kontrol edilmesinin koagülasyon aktivasyonunu engelleyebileceği sonucuna ulaşmışlardır (70). Bizim çalışmamızda tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde D-Dimer düzeyleri ile PTF 1-2 düzeyleri korelasyon içinde bulundu. Özellikle bazal ve 2.saat PTF 1-2 düzeyleri D-Dimer ile yakın ilişkiliydi. Toklukta yemekle beraber artan PTF 1-2 düzeyleri ile birlikte D-Dimer düzeyleri de etkilenmektedir.

Schneider ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fibrinojen konsantrasyonları ile PTF 1-2 düzeylerinin pozitif ilişki içinde olduğunu saptamışlardır (71). Biz de çalışmamızda sağlıklı bireylerde 0. ve 90.dakikalarda PTF 1-2 düzeyleri ile fibrinojen düzeyleri arasında çok önemli bir ilişki saptadık.

Aterosklerozisin gelişiminde trombositler ve endotel hücreleri arasındaki etkileşim önemlidir. Diyabetik hastalarda trombositler aktive olmuşlardır (72). Diyabetik hastalıklardaki vasküler komplikasyonların hem patogenezinde hem de ilerlemesinde trombositlerin önemli rolleri vardır (73). Trombosit markerlarından MPV (ortalama trombosit hacmi) trombozla ilişkili bulunmuştur. MPV bu sebeple KV risk için prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir (74). Ülkemizde yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olan tip 2 DM'lu hastalarda MPV kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (75). MPV'yi yüksek olan trombositlerin hem daha aktif oldukları, hem de fazla protrombotik faktör salgıladıkları bilinmektedir. Bavbek ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada diyabetikler ve kontroller arasında MPV yönünden bir fark saptamamışlardır (76). Bizim çalışmamızda her ne kadar insülin kullanan bireylerde MPV kontrollere göre bir miktar daha yüksek saptanmış olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun bir sebebi de hasta seçiminde makrovasküler hastalığı olanları çalışmaya dahil etmemiş olmamız olabilir.

Trombosit aktivasyonunun diğer bir göstergesi ise β -TG'dir. β -TG ve platelet faktör-4 trombositlerin alfa granüllerinde bulunan ve trombositlerin aktivasyonlarını gösteren parametrelerdendirler. Özellikle trombotik komplikasyonu olan tip 2 DM'li

hastalarda seviyeleri yüksek bulunmuştur (77). Çalışmamızda diyabetik hastalardaki trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan bazal β -TG seviyeleri kontrol grubundan farklı değildi. Postprandiyal dönemde ise bütün gruplarda β -TG seviyelerinde bazale göre bir azalma göze çarpmaktaydı. Gıda alımından sonra hiperglisemi ile birlikte insülin düzeyleri arttıkça β -TG seviyeleri de düşme gösterdi. Çalışılan diğer tüm koagülasyon parametrelerinde yemek sonrası artış kaydedilmesine rağmen, β -TG düzeylerinde bir düşüş olmasının sebebi tüketimin artmasına bağlı olabilir. Çok özenli çalışılması önerisine hassasiyetle uyulan bu testin sonuçlarının toklukta tüketimle ilişkili düşük çıkmış olabileceği düşünüldü. β -TG trombositlerin α -granüllerinde bulunan bir proteindir. β -TG fibroblastlar için bir kemoatraktandır (78).

Hendra ve arkadaşlarının myokard infarktüsü (MI) geçirmiş diyabetik ve non-diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalardaki β -TG seviyeleri hem başlangıçta daha yüksek saptanmış hem de Mİ sonrası 3 günlük izlemde β -TG seviyelerindeki düşüş oranı nondiyabetiklere göre daha fazla olarak gözlenmiştir (79). Bu da bize bir şekilde diyabetik hastalarda β -TG tüketiminin koagülasyon aktivasyonundan sonra daha hızlı gerçekleştiği ihtimalini düşündürmektedir. Belki de diyabette nasıl fibrinojenin yarılanma ömrü kısalıyor ve buna rağmen sürekli yapımla fibrinojen seviyelerinin yüksek seviyeleri korunabiliyorsa aynı mekanizma β -TG için de geçerli olabilir. Bu da bize diyabetli hastalarda β -TG'nin yarılanma ömrünün kısalmış olabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Collier ve arkadaşlarının yeni tanı konulmuş diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada ise diyet tedavisine ek olarak gliklazid veya metformin tedavisi ile kan şekerini düşürmenin bazaldeki yüksek β -TG seviyelerini azaltabileceği gösterilmiştir (80).

Oswald ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Mİ geçirmiş diyabetik hastalarda hastaneye ilk gelişte ölçülen β -TG seviyeleri diyabeti olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (81).

Diyabetik hastalarda trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçlerden birisi de P-selektin düzeyleridir. Trombositler aktive olunca P-selektin trombositlerin yüzeyinde eksprese olur. Endotel hücrelerinin yüzeyinde de bir miktar eksprese olabilir. Lökosit ve trombosit etkileşiminde ve lökositlerin migrasyonunda önemli görevleri olan bir adezyon molekülüdür. Trombositlerin alfa granüllerinin membran

proteinidir (82). P-selektin istirahat halindeki trombositlerin alfa granüllerinin zarında bulunur ve trombositler aktive olduğunda plazma membranında eksprese olur. Endotel hücresinde Weibel Palad cisimciklerinin membranlarında bulunan P-selektin ise endotel hücresi aktive olduğunda plazma membranına katılır. Depolanmış P-selektin çeşitli inflamatuvar veya trombojenik ajanlara yanıt olarak dakikalar içerisinde hücre yüzeyine doğru hareket eder. P-selektin, nötrofil ve trombositlerin endotel hücresine adezyonuna aracılık eder. Nötrofiller ve monositler trombositlerin depolandığı ve aktive olduğu vasküler hasar bölgesine göç ederler (83).

Diyabet süresinin uzamasının vasküler ve tromboembolik komplikasyonlar için önemli bir etki oluşturduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında P-selektin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (82). Bizim hastalarımızda diyabet süresi en uzun olan insülin kullanan hasta grubunda P-selektin düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti. P-selektin düzeylerinin diyabetik hastalarda daha yüksek saptanmasının sebebi diyabetik hastaların VKİ'lerinin sağlıklı bireylere göre daha fazla olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Schneider ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada VKİ ile P-selektin düzeyleri arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır. Obezite ile birlikte tip 2 diyabetli hastalarda P-selektin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (71). Bizim araştırmamızda da sağlıklı bireylerde 60., 90. ve 120.dakikalarda P-selektin düzeyleri VKİ ile anlamlı bir ilişki içinde saptandı. Diyabetli hastalarda ise aynı ilişkiyi gözleyememizin sebebi bizim çalışmamızda bahsi geçen çalışmadan farklı olarak makrovasküler hastalığı olan hastaları çalışmaya dahil etmemiş olmamız olabilir.

Çalışmamızda P-selektin düzeyleri tüm olguların birlikte değerlendirilmesinde bazalde glukoz ile önemli ilişki içindeydi. 60. ve 90. dakikalarda ise fruktozamin ve HA1c düzeyi ile pozitif ilişki gösteriyordu. Glukoz düzeylerinin hem açlıktaki yüksekliği hem de genel metabolik kontrolün göstergeleri ile P-selektinin belirlenen bu pozitif ilişkisi, glisemi kontrolünün koagülasyon sisteminin de kontrolü anlamına geldiğini vurgulamaktadır.

Sağlıklı bireylerde P-selektin düzeyleri hem açlıkta, hem de postprandiyal 90. ve 120. dakikalarda trigliserit ve PAI-1 düzeyleri ile ilişkili bulundu. Postprandiyal dönemde trigliserit düzeyinin artması ile birlikte P-selektin ve PAI-1 düzeyleri de

artmakta idi. Toklukta trigliserit düzeylerindeki bu artış koagülasyona zemin hazırlayan P-selektin ve PAI-1 düzeylerinde artışla korele bulundu. Aynı şekilde olgular birlikte incelendiğinde postprandiyal 60. ve 90.dakikadaki P-selektin düzeylerinin HDL-kolesterol ile negatif ilişki içinde olması lipid parametrelerinin koagülasyon sürecini etkileyebileceğini destekler nitelikteydi. Bu bulgu literatür bilgisi ile uyumluydu (8).

Çalışmamızda diyabetik hastalardaki bazal P-selektin düzeyleri kontrol grubundakilerden yüksek düzeydeydi. Alt grupların analizlerine göz atılırsa bazal P-selektin seviyelerindeki kontrol grubu ile farklılık sebebinin insülin kullanan hasta grubundan kaynaklandığı anlaşılabilir. Kontrol grubu daha dikkatlice incelenecek olursa sağlıklı bireylerde gıda alımından sonra P-selektin düzeylerinin açlıktaki düzeylere göre 60, 90 ve 120.dakikalarda istatistiksel önem taşıyacak düzeyde giderek arttığı saptanmıştır. Metformin ve insülin sekretegogu grubunda da açlığa göre toklukta artışlar gözlenmekle beraber metformin grubundaki artış insülin sekretegogu grubu ile kıyaslandığında daha az düzeyde idi. Bu bulgu bize metforminin KV risk için bir miktar koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Keza metformin grubundaki P-selektin düzeyleri kontrol grubuna göre bile daha düşüktü.

Paiva ve arkadaşlarının stabil angina pectorisli hastalarda yaptıkları çalışmada diyabetik hastalardaki hem bazal P-selektin düzeyleri hem de CRP düzeyleri kontrol grubundan yüksekti. Diyabetik hastalarda perkütan girişim sonrası da P-selektin ve CRP düzeyleri de diyabeti olmayanlara göre anlamlı oranda yüksekti (84). Ülkemizden Bavbek ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda P-selektin düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır. Yalnız bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunu proteinürisi olan hastalar oluşturmaktaydı. Nefropatisi, retinopatisi ve nöropatisi olan hastalarda P-selektin seviyeleri bu komplikasyonu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde olmayanlara göre P-selektin düzeyleri yine yüksekti (76). Bizim çalışmamızda ise retinopatisi olan hastalarda P-selektin düzeyleri, retinopatisi olmayanlara göre daha yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan fark yaratacak düzeyde değildi. El-Messallamy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise koroner arter hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada HA1c ile P-selektin seviyeleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptamışlardır (85). Biz de çalışmamızda

sağlıklı bireylerde 60.dakikada P-selektin ile HA1c arasında pozitif bir ilişki ve insülin grubunda 90.dakikada P-selektin ile fruktozamin arasında pozitif bir ilişki saptadık. Bu bilgi, diyabetik hastalarda yüksek P-selektin düzeylerinin glisemi kontrolü ile düşürülebileceği izlenimini verdi. Korelasyon analizlerine tüm gruplarda birlikte ve insülin grubuna daha dikkatlice göz atılacak olursa P-selektin düzeyinin fruktozamin ile korele olduğu görülebilir. Kısa süreli metabolik kontrolün göstergesi olan fruktozaminin yükselmesi P-selektin seviyelerini artırabilir. Aynı şekilde fruktozaminin düşmesi ile birlikte P-selektin seviyeleri düşebilir. Neubauer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yoğunlaştırılmış insülin tedavisi ile P-selektin düzeylerinde düşme sağlanabileceğini göstermişlerdir (86). Biz çalışmamızda sağlıklı bireylerde toklukta P-selektin seviyelerinde artma olduğunu gördük. Ayrıca diyabet süresi daha uzun, HA1c düzeyleri daha yüksek olan insülin grubunun bazal P-selektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptadık. Diyabetli hasta grubunda çalışmayı doğal koşulları altında her zamanki ilaçlarını sürdürmekteyken gerçekleştirdik. Dolayısı ile glisemi kontrolü için ilaç tedavisi almayan hastalarda P-selektin düzeylerinin daha yüksek seviyelere ulaşması mümkündür. Metabolik kontrolün sağlanması bu açıdan da önemlidir.

Messalamy ve arkadaşları diyabeti olan ve Mİ geçirmiş ve geçirmemiş hastalarda yaptıkları çalışmada diyabetiklerde P-selektin düzeyi ile CRP'nin korele olduğunu saptamışlardır (85). Bizim çalışmamızda da özellikle insülin grubunda P-selektin düzeyleri CRP ile korelasyon içindeydi. Aynı ilişki tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde de gözlemlendi.

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI- 1); t-PA ve ürokinaz'ın ana inhibitörüdür ve geni 7'ci kromozom üzerinde bulunmaktadır (7q21.3-q22). PAI-1 esas olarak vasküler endotelde sentezlenmektedir ancak yağ dokusu da PAI-1 salgılayabilir ve bu nedenle obezitede seviyeleri artmaktadır. Obez bireylerde görülen tromboz nedenleri arasında PAI-1'in katkısı önem taşır (87).Sağlıklı bireyler ve tüm olgular incelenince PAI-1'in bazalde ve 90.dakikada VKİ ile yakın ilişki içinde olması bu görüşü destekler niteliktedir.

PAI-1 aynı zamanda vasküler endotelde metalloproteinaz inhibisyonu yaparak, malign hücrelerin damar duvarını geçmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır (88). PAI-1 vasküler endotelde metalloproteinaz inhibisyonu yaptığı

için; tümör gelişmesi, invazyonu ve metastazı yönünden çok önemlidir. Kanser araştırmalarında PAI-1'i inhibe eden ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan tiplaxtinin yeni bir oral ilaç olup, PAI-1' inhibe etmekte ve tümör invazyonu ve trombozu önlemesi yönünden çalışmalar devam etmektedir (89). Birçok çalışma, yüksek plazminojen aktivatör inhibitör-1'in hem venöz ve hemde arteryel tromboza neden olabileceğini göstermektedir (90,91). Obez ve diyabetik hastalarda PAI-1 aktivitesinin normal kişilere göre 3 kez daha yüksek olduğu saptanmıştır. İlâveten, insülinin PAI-1 sentez ve sekresyonunu arttırdığı ve özellikle insülin rezistansı olan kişilerde aterosklerotik vasküler hastalık ve trombozlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir (92). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) fibrinolitik aktivitenin temel belirleyicisidir. Bozulmuş fibrinoliz PAI-1'in artmış plazma aktivitesi nedeniyle oluşur ve bu KV hastalık için risk faktörlerinden birisidir (93). Son yıllardaki çalışmalarda ayrıca PAI-1 düzeyleri diyabetin öncül belirleyicilerinden birisi olarak kabul edilmiştir (94).

Soares ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada diyabetik hastalarda PAI-1 seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (95). Hipertrigliseridemi ile PAI-1 seviyeleri arasında da bir ilişki mevcuttur. Trigliserid düzeyi arttıkça PAI-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca insülin rezistansı ile PAI-1 seviyeleri arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir. Metformin ve troglitazon tedavisinin PAI-1 seviyelerinde azalma sağlayabileceği bildirilmiştir (94). Çinde Xu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı konulmuş tip 2 diyabetik hastalarda 12 haftalık glimeperid tedavisi ile PAI-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (96).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hem kontrol grubunda hem de özellikle insülin grubunda 0., 60. ve 90.dakikalarda trigliserit düzeyleri ile PAI-1 düzeyleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı. Özellikle insülin grubunda bu ilişki çok önemli düzeydeydi. Tüm olguların beraber incelenmesinde ise her gruptaki sabit bulgu olarak postprandiyal artış gösteren PAI-1'in hem bazalde hem de toklukta trigliserit ile korele olması lipid profilinin koagülasyon kaskadına etkisini bir kez daha vurgulamaktadır.

McBane ve arkadaşlarının tip 2 DM'li hastalarda yapmış oldukları BARI 2D çalışmasında PAI-1'in yaş ve etnisite ile ilişkileri de gözden geçirilmiştir. 2321 tip 2

DM'i ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalar incelenmişler ve PAI-1'in ilerleyen yaşla beraber azaldığını göstermişlerdir (27). Biz de araştırmamızda 60 yaşından sonra yaşla beraber azalan PAI-1 aktivitesi gözlemledik. İlginç olarak PAI-1 aktivitesi tüm gruplarda 60 yaşa kadar artmakta, ancak 60 yaştan sonra azalmaktaydı. McBane'in çalışmasında daha yaşlı bir popülasyon söz konusuydu. Bizde ise onlardan farklı olarak 50 yaş altında 30-39 yaşlar arası ve 40-49 yaşlar arası olmak üzere daha genç bir hasta grubu da vardı. Ayrıca bizim çalışmamızda 70 yaş üstü bireyler yoktu. Jax ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı olan ve tip 2 DM'lu hastalarda yaptıkları çalışmada diyabetli hastalarda çoklu damar hastalığının daha fazla olması dikkat çekiciydi. Çoklu damar hastalığı olanların PAI-1 seviyeleri tekli damar hastalığı olanlara göre daha yüksek olarak rapor edilmiştir. Diyabetli hastalardaki PAI-1 seviyeleri diyabeti olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (63).

Çalışmamızda tüm gruplarda değişmeyen bulgu olarak gıda alımı ile birlikte bazale göre giderek artan tarzda bir PAI-1 artışının olduğu göze çarpmaktaydı. Kontrol grubu, insülin sekretegogu grubu ve metformin grubunda bu artışın pik yaptığı zaman 90.dakikaydı ve 120.dakikada açlıktaki düzeye göre belirgin yüksek olmakla beraber 90.dakikaya göre bir miktar düşme eğilimi gözlemlendi. İnsülin grubunda ise gıda alımından sonra 60.dakikada pik gözlemlendi, ancak 90. ve 120.dakikalarda açlıktaki düzeyden yüksek değerler yine görülmekle beraber diğer gruplarda gözlenen 120. dakikadaki hafif düşüş gözlenemedi.

Ayrıca çalışmamızda sağlıklı kişilerde PAI-1 düzeyleri ile kan basınçları arasında bir ilişki saptadık. Kain ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da PAI-1 düzeyleri ve sistolik kan basınçları arasında pozitif yönde bir korelasyon varlığından bahsedilmektedir (94).

D-Dimer fibrinolitik sistem aktivasyonu ile fibrin yıkımı sonucu oluşan bir üründür. D-dimer düzeyleri özellikle derin ven trombozu ve pulmoner emboli şüphesinde kullanılan tanısal testlerdendir, ancak yüksek D-Dimer düzeyleri, dissemine intravasküler koagülasyon, sepsis, gebelik, serebrovasküler hastalıklar, malign hastalıklar ve tromboembolik olaylarda da saptanabilmektedir. Bir fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer, fibrinin plazmin tarafından yıkılması sonucunda oluşur. D-Dimer analizi daha çok tromboembolik olayların tanısında kullanılır (97).

Çalışmamızdaki en göze çarpan bulgulardan birisi insülin kullanan hasta grubundaki yüksek D-Dimer düzeyleri idi. Diğer gruplarla kıyaslanınca insülin kullanan gruptaki hastaların D-Dimer seviyeleri sadece açlıkta değil yemek sonrası dönemde de yüksekti. Ayrıca metformin grubunun D-Dimer seviyelerinin tüm grupların içinde en düşük olduğu gözlemlendi. Her ne kadar kontrol grubu ile kıyaslanınca arada istatistiksel bir fark saptanmamış olsa da, metformin grubundaki hastalarda gerek 60.dakika, gerek 90.dakikalarda insülin kullanan gruba istatistiksel fark yaratacak düzeyde düşük seviyeler göze çarpmakta idi. Görünürde 60 ve 90.dakikalarda kontrol grubu ve metformin grubu arasında fark yoktu. Ancak insülin grubu ile kıyaslamalarda 60 ve 90. dakikalarda kontrol grubu ile insülin grubu arasında fark saptanamaz iken, metformin ve insülin grubu ile arada fark gözlenmesi dikkat çekici idi.

Toklukta insülin grubu haricindeki tüm gruplarda açlığa göre D-Dimer düzeylerinde istatistiksel fark yaratmayacak düzeyde 90.dakikada pik yapan bir artış ve 120. dakikada hafif düşme eğilimi gözlemlendi. İnsülin grubunda böyle bir artış görülmedi, hatta 60.dakikadan itibaren yine istatistiksel fark yaratmayacak hafif bir düşme eğiliminin gözlemlendiği söylenebilir. İnsülin grubunda D-Dimer'de postprandiyal yükselme eğilimi belirgin olmasa da, her safhada D-Dimer düzeyinin en yüksek olduğu grup insülin kullanan gruptu.

Plazmin aracılıklı olarak fibrin yıkımından elde edilmiş olan D-Dimer seviyeleri sadece fibrinoliz aktivasyonunu göstermez, aynı zamanda hiperkoagülasyona eğilimi yansıtır. Soares ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda D-Dimer düzeyleri kontrollere göre daha yüksek saptanırken, hipertansiyonun eşlik ettiği diyabetlilerde D-Dimer düzeylerinin çok daha fazla yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada hipertansiyon grubunda kontrollere göre daha yüksek D-Dimer seviyelerinin olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet ve hipertansiyon birlikteliği ise abartılı artışlara yol açmaktadır. Yazarlar diyabet ve hipertansiyon birlikteliğinin artmış fibrin yapımına neden olan bir sinerjiden bahsetmişlerdir (44). Biz çalışmamızda hipertansiyon ilaçlarını iki gün önceden kesmiştik. Hipertansiyon tedavisi alan hastalarda koagülasyon parametrelerinde bir farklılık gözlemlenmedi. Bunun sebebi hastalarımızda çalışma süresince kan basıncı değerlerinde belirgin yükselme gözlenmemiş olmasına bağlı olabilir.

McBane ve arkadaşlarının tip 2 DM'li hastalarda yapmış oldukları BARI 2D çalışmasında D-Dimer seviyelerinin yaşla beraber arttığı saptanmıştır (27). Biz de çalışmamızda sağlıklı bireylerde 60. dakikadaki ve 120.dakikadaki D-Dimer seviyelerinin yaşla beraber arttığını gözlemledik. Sağlıklı bireylerde 60. dakikadaki ve 120.dakikadaki D-Dimer seviyeleri ile aynı dakikalardaki glukoz seviyeleri de ilişkiliydi. İnsülin sekretegogu grubunda ise D-Dimer seviyeleri 90. ve 120.dakikalarda fruktozamin seviyeleri ile koreleydi. Bu da bize glisemi ayarının D-Dimer düzeylerini etkileyebileceğini gösterdi.

Ceriello yazdığı bir derlemede tip 2 DM'li hastalarda insülin rezistansının artmış fibrinojen seviyeleri ile birlikteliğinden bahsetmiştir. Diyabetik hastalarda gelişen hiperglisemi ve/veya beraberindeki insülin rezistansının artmış trombin yapımına yol açtığını ifade etmiştir. Trombin yıkımı ile birlikte PTF 1-2 düzeylerinin arttığını ve artmış fibrinojen turnoveri ile birlikte plazma D-Dimer seviyelerinde artma gözlendiğini belirtmiştir. Hem PTF 1-2 hem de artmış D-Dimer seviyelerinin karaciğerde fibrinojen yapımını tetiklediğini vurgulamıştır (Bakınız Şekil 5.1) (65). Dolayısıyla çalışmamızda kontrol grubunda D-Dimer seviyelerinin fibrinojen ile korelasyon içinde saptanması doğaldır. Yine aynı sebeple hipergliseminin tetiklediği trombin yıkımı ile birlikte hem PTF 1-2, hem de D-Dimer düzeylerinde artma görülmesi bekleneceği için çalışmamızda hem insülin sekretegogu, hem insülin grubu, hem de kontrol grubunda D-Dimer ile PTF 1-2 arasında korelasyon saptanması doğaldır. Sağlıklı bireylerde PTF 1-2 düzeylerinin fibrinojen ile ilişkili olması da Ceriello'nun çalışmaları ile uyumluydu.

Tüm olgularda bazal D-Dimer düzeyinin açlıktaki glukoz ile ilişkili olması da glukozdaki artış ile birlikte trombin yapımının ve neticede D-Dimer oluşumunun tetiklediğini destekler niteliktedir. Sağlıklı bireylerde 60. ve 90.dakikada D-Dimer ile glukoz arasında ilişki saptandı. Toklukta yine D-Dimer düzeylerinin fruktozamin ile korele olması da hipergliseminin D-Dimer oluşumunu artırabileceğini destekler niteliktedir. Ceriello ve arkadaşlarının hiperglisemi ile birlikte insülin direncinin D-Dimer ve PTF 1-2 düzeylerini artırdıkları yolundaki düşünceleri çalışmamızda toklukta D-Dimer ile C-peptid ve insülin arasında ilişki saptanmasını açıklayabilir. İnsülin direnci geliştikçe insülin ve C-peptid düzeyleri artmakta ve bu da D-Dimer düzeylerini artırmaktadır.

Daha önce de D-Dimer ve PTF 1-2 düzeylerinin trombofiliyi gösteren güvenilir markerlar olduğundan bahsedilmişti. D-dimer düzeyleri fibrinin temel yıkım ürünlerindedir. Ceriello ve arkadaşlarının yaptıkları ve daha önce bahsi geçen çalışmada diyabetik hastalarda yemekle beraber D-Dimer ve PTF 1-2 düzeylerinin artış gösterdiği anlaşılmıştır. Bu çalışmada hiperglisemi ile birlikte bu yıkım ürünlerinin artması ile hipergliseminin trombin yapımı ve neticede fibrinolizi aktive edebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada hiperglisemi gelişimi bir oral glukoz tolerans testi veya öglisemik klemp tekniğiyle yapay olarak oluşturulmamıştır. Normal diyabetik hastalarda günlük hayatlarında yedikleri türden bir yemek yemeleri sağlanmış ve doğal seyir içinde gelişen postprandiyal ölçümler yapılmaya çalışılmıştır. Biz de çalışmamızda hastalarımızda normal hayatlarında diyetlerine uygun tükettikleri kahvaltılarını yedikten sonra kan ölçümlerini gerçekleştirdik. Sonuç olarak gerek bizim çalışmamızda gerek Ceriello ve arkadaşlarının çalışmasında glisemideki artış ile paralel tarzda D-Dimer seviyeleri artmaktadır sonucuna ulaşılmış oldu (70).

Diyabet tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar kan şekerini düşürür, ancak kardiyovasküler açıdan yararları farklıdır. Thiazolidinedionlar, sulfonilüreler ve insülin kilo alımına yol açar, DDP-4 inhibitörleri (dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri) ve metformin kilo açısından nötrdirler. Ayrıca metforminin lipid ve kan basıncı üzerine olumlu etkileri vardır. Metformin hepatik glukoneogenezi azaltır ve periferde glukoz kullanımını arttırarak insülin direncini azaltır (98). Metformin tedavisinin PAI-1 düzeylerini azalttığına dair çalışmalar da mevcuttur (99). Çalışmamızda metformin grubunun toklukta koagülasyon parametrelerinin sağlıklı bireylere benzer seyretmesinin sebebi metforminin bu olumlu etkilerine bağlı olarak gelişmiş olabilir. Son yıllardaki literatürde metformin kullanımının mortaliteyi azaltmasının bir sebebi olarak kardiyovasküler sonlanımlar üzerine olumlu etkileri gösterilmektedir (100). Çalışmamızda metformin kullanan bireylerde toklukta sağlıklı kontrollere benzer sonuçların bulunmuş olması literatürle uyumludur.

Diyabetik hastalarda hipertansiyon sık rastlanan bir bulgudur. Diyabetik hastalarda hipertansiyon KVH açısından ilave bir risk faktörüdür (101). Çalışmamızda PAI-1 ve P-selektin gibi koagülasyon parametrelerinin kan basıncı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde sistolik kan basıncı açlıkta ve

postprandiyal 60. ve 90.dakikada ve diastolik kan basıncı ise postprandiyal 60. ve 90. dakikalarda P-selektin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Kan basıncı ile yakın korelasyon gösteren diğer bir parametre olarak da PAI-1 düzeyleri göze çarpmaktadır. Sağlıklı bireylerde PAI-1 düzeyleri hem açlıkta hem de postprandiyal 60 ve 90. dakikalarda sistolik ve diastolik kan basınçları ile korele bulunmuştur. 90. ve 120. dakikalarda PAI-1 düzeyleri ile diastolik kan basınçları arasında benzer tarzda bir pozitif ilişki insülin grubunda da saptanmıştır. Aynı ilişkinin tüm grupların beraber değerlendirilmesinde PAI-1'in 0.dakika, 60.dakika ve 90.dakika'larda da gözlenmiş olması PAI-1'in kan basıncından etkilendiği izlenimini vermiştir. Sağlıklı bireylerde diastolik kan basıncının 90.dakika değeri D-Dimer ile, 120. Dakika değeri ise β -TG ile ilişkili bulunmuştur. Gerek sağlıklı bireylerde, gerek insülin kullanan diyabetiklerde kan basıncındaki dalgalanmalar P-selektin ve PAI-1 gibi koagülasyon parametrelerinin düzeylerini yükseltebilmektedir.

Hiperlipidemi aterosklerozisin oluşumunda önemlidir. Aterosklerozisin patogenezinde koagülasyon sistemi aktivitesinin artmasının katkısı vardır. Plazma lipoproteinleri ve koagülasyon arasında etkileşimler olduğundan hiperglisemi ile birlikte hiperlipideminin özellikle de postprandiyal fazda koagülasyona eğilim yarattığı bilinmektedir. Postprandiyal dönemde görülen trigliserid artışına paralel olarak koagülasyon faktörlerinin aktive olduğu bilinmektedir (8). Çalışmamızda sağlıklı bireylerde 0, 90. ve 120. dakika trigliserit düzeyleri ile P-selektinin ve 0, 60 ve 90.dakikalardaki trigliserit düzeyleri ile PAI-1'in yakın ilişki içinde bulunmuş olması literatürdeki bu görüşü destekler niteliktedir. İnsülin kullananlarda ve tüm olguların beraber değerlendirilmesinde 0, 60 ve 90.dakikalarda PAI-1 düzeylerinin trigliserit ile ilişkili bulunması da hipertrigliserideminin koagülasyon eğilimi için önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir.

Obezite ise artmış insülin rezistansı, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Obez bireylerde hemostaz, koagülasyon ve fibrinolizde değişiklikler gözlenir (26). Çalışmamızda sağlıklı kişilerde VKİ ile P-selektinin 60, 90 ve 120. dakikaları ve PAI-1'in 90 ve 120. dakikaları ilişkili bulunmuştur. İnsülin kullanan diyabetiklerde ve tüm olguların beraber değerlendirilmesinde ise VKİ ile PAI-1 düzeylerinin 0. ve 90. dakikaları ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde β -TG'nin açlık düzeyleri VKİ ile anlamlı bir ilişki içinde saptanmıştır. Bütün bu

bulgularla VKİ'in artması ile birlikte bazı koagülasyon parametrelerinin arttığını söyleyebiliriz. Obezitenin önlenmesi vasküler sistemin sağlığı, dolayısı ile de tüm sağlık açısından önemlidir.

Günümüzde yaşam koşulların giderek düzelmesi ile birlikte yaşlı popülasyonun giderek artması beklenmektedir. Yaşlanma ile birlikte pankreasın beta-hücre fonksiyonu giderek azalmaktadır (52). Sağlıklı kişilerde yaş ile fibrinojende ve postprandiyal D-Dimer düzeylerinde (60 ve 120.dakikada) , PAI-1 düzeylerinde (120.dakikada) ve β -TG düzeylerinde (120. dakikada) ilişki saptanmış olması yaş arttıkça koagülasyona eğilimin geliştiği söylenebilir. Tüm grupların beraber değerlendirilmesinde yaş ile fibrinojen ve CRP düzeylerinde artış olması da yaşlanmanın KVH yönünden bir risk oluşturduğunu düşündürmektedir.

Farklı antidiyabetik tedaviler alan tip 2 DM'li hastalarda sağlıklı kişilerle kıyaslamalı yaptığımız çalışmanın sonucunda: Postprandiyal dönemde sağlıklı kişilerde ve diyabetiklerde koagülasyon sisteminin aktive olduğu belirlenmiştir. Koagülasyon sistemi aktivasyonunu körükleyen faktörler olarak dikkat çeken obezite, dislipidemi ve kan basıncı, çalışmamızda kanıtlanan etki ve katkılarıyla hiperglisemi ortamında önemlerinin daha da pekiştiğine işaret eden bilgiler sağladı. Metformin kullanan hastaların postprandiyal dönemde sağlıklı bireylerdekine benzeyen bir metabolik ve hematolojik profil sergilemesi çalışmamızın dikkate değer bir bulgusu olarak belirlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı antidiyabetik tedaviler altındaki tip 2 DM'li hastalarda açlık ve postprandial dönemde koagülasyon parametrelerinin nasıl etkilendiğini sağlıklı kişilerle kıyaslayarak belirlemenin amaçlandığı çalışmamızda varılan sonuçlar:

1. Postprandiyal dönemde sağlıklı kişilerde ve diyabetiklerde koagülasyon sisteminin aktive olduğu belirlenmiştir.
2. Sağlıklı kişilerde postprandiyal dönemde P-selektin, PAI-1 ve PTF 1-2 düzeylerinde artma saptanmış olup, postprandiyal dönemin sağlıklı kişiler için de koagülasyona eğilim yaratan bir dönem olduğu belirlenmiştir.
3. Glisemik kontrolün düzeyi, koagülasyon sistemi parametrelerinden P-selektin, PTF 1-2 ve D-Dimer düzeylerinin de belirleyecisidir.
4. Sağlıklı kişilerde postprandiyal dönemde gliseminin ve insülineminin yüksek seyrettiği 60. dakikadan itibaren PAI-1 düzeylerinin yüksek seyrettiği, P-selektin ve PTF 1-2 düzeylerinin ise hem glisemi hem de trigliserit düzeylerinin yüksek olduğu 120.dakikada belirginleşen yükseklik gösterdiği saptanmıştır.
5. Tip 2 diyabetiklerde, sağlıklı kişilere göre açlık insülin düzeyleri yüksektir.
6. Tip 2 diyabetli hastaların HDL kolesterol düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşüktür.
7. Diyabetik hastaların açlıktaki fibrinojen düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir.
8. Diyabetik hastaların açlıktaki P-Selektin düzeyleri, sağlıklı bireylerden yüksektir.
9. Diyabet süresinin en uzun olduğu, en yaşlı bireylerden oluşan ve glisemisi en kontrolsüz olan diyabetiklerde, insülin kullanan diyabetiklerde açlık döneminde bazal fibrinojen seviyeleri, P-selektin düzeyleri ve D-Dimer düzeyleri sağlıklı bireylerden yüksektir.
10. Postprandial dönemde, sağlıklı kişilerde ve diyabetiklerde kan basıncı ve kalp hızı artışı saptanmamıştır.
11. İnsülin sekretegogu kullanan diyabetiklerde PAI-1 düzeyleri toklukta sağlıklı bireylerdeki gibi artış gösterdi, fakat P-selektin ve PTF 1-2 düzeyleri sağlıklılardaki gibi istatistiksel açıdan anlam taşıyacak kadar artmadı.

12. Metformin kullanan diyabetiklerde toklukta PTF 1-2 düzeyleri sağlıklı bireylerdeki gibi giderek artış gösterdi ve 120.dakikada pik yaptı. Ancak metformin kullananlarda her koşulda PTF 1-2 düzeyleri diğer gruplara nazaran en düşük seviyeleri sergilemekteydi.
13. Metformin kullanan diyabetiklerde postprandiyaal dönemde PAI-1 düzeyleri sağlıklı bireylerdeki gibi artış gösterdi ve 90.dakikada pik yaptı.
14. İnsülin kullanan diyabetiklerde postprandiyaal dönemde PAI-1 düzeyleri artış gösterdi.
15. D-Dimer düzeyleri insülin kullanan diyabetiklerde hem açlıkta hem de postprandiyaal safhada diğer gruplara göre belirgin olarak yüksekti.
16. β -Tromboglobülin düzeyleri çalışma kapsamındaki tüm olgularda hem sağlıklı bireylerde hem de farklı tedaviler almakta olan diyabetiklerde yemekten sonra kademeli düşüş gösterdi ve 120. dakikada tüm gruplarda başlangıca göre azalmıştı.
17. Tip 2 diyabetik hastalarda postprandiyaal dönemde P-selektin düzeylerinde istatistiksel olarak fark yaratmaya yetecek düzeyde artış kaydedilemedi.
18. PAI-1 düzeyleri çalışma kapsamındaki tüm olgularda hem sağlıklı bireylerde hem de farklı tedaviler almakta olan diyabetiklerde postprandiyaal dönemde önemli düzeyde artış gösterdi. PAI-1'in tepe noktası insülin grubunda postprandiyaal 60. dakika iken, diğer tüm gruplarda 90.dakika olarak belirlendi.
19. İnsülin sekretogogu ve insülin gruplarında postprandiyaal dönemde PTF 1-2 düzeylerinin istatistiksel önemde olmayacak tarzda giderek artış gösterdiği belirlendi.
20. Postprandiyaal dönemde tip 2 diyabetik hastalarda PAI-1, PTF 1-2 ve P-selektin düzeylerinde artış gözlenmektedir. Bu artış postprandiyaal hiperkoagülabiliteye işaret etmektedir.
21. Diyabet süresi uzun olan diyabetiklerde D-Dimer ve fibrinojen seviyeleri yüksektir.
22. VKİ daha yüksek, diyabet süresi daha uzun ve glisemi regülasyon bozukluğunu yansıtan HA1c ve fruktozamin düzeyleri yüksek olan retinopatili diyabetik hastalarda fibrinojen ve D-Dimer düzeyleri retinopatisi olmayanlara göre önemli derecede yüksektir.

23. Metformin kullanan hastalarda postprandiyal dönemdeki koagülasyon parametreleri sağlıklı bireylere benzer bir seyir izlemektedir.
24. **Koagülasyon sistemini aktive eden postprandiyal dönem; diyabet, obezite, dislipidemi ve kan basıncı yüksekliğinin eşlik etmesi halinde, hiperkoagülabilitenin daha da belirginleştiği, vasküler tehditin boyutlarının arttığı bir konuma varmaktadır.**

KAYNAKLAR

1. Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 1 Diabetes Mellitus. In: Goldman L, Ausielo D, eds. Cecil Textbook of Medicine. 23rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:1727-1747.
2. Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Goldman L, Ausielo D, eds. Cecil Textbook of Medicine. 23rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:1748-1760.
3. Gan D. Diabetes Atlas. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation;2009.
4. World Health Statistics, 2008. İnternet erişimi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> . Erişim Eylül 10,2010.
5. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A et al and The TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-6.
6. Satman I ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi.16-20 Ekim 2010. Kongre Gazetesi: 1. İnternet erişimi: <http://www.turkendokrin.org/> Erişim Ocak 15, 2011.
7. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association, Circulation 1999; 100:1132–1133.
8. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetologia 2003;46;M9-16.
9. De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM, Heine RJ. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn study. Diabetologia 1999; 42: 926-931.

10. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36: 689-692.
11. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Diabetes Care* 1997; 20: 163–169.
12. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617– 621.
13. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D: The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000; 43: 571–575.
14. Bennett PH, Knowler WC. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 331-339.
15. Satman İ. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. In: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. *Diabetes mellitus 2009*. 2inci baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009: 11-35.
16. Konukoğlu D. Diabetes Mellitus tanı ve İzleminde klinik laboratuvar. In: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. *Diabetes mellitus 2009*. 2inci baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009: 92-112.
17. Efe B. Diyabetik Dislipidemi. *Diabet Bilimi* 2008; 6: 194-203.
18. Kebapçı N. Diabetes Mellitus ve Koroner Arter Hastalıkları. *Diabet Bilimi* 2008; 6: 171-176.
19. Akalın A. Diyabet ve Ateroskleroz. *Diabet Bilimi* 2008; 6: 186-193.
20. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2004; 25(3): 190-8.

21. Al Zahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes & Vascular Disease*; 7(4):260-273.
22. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: Is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1-7.
23. İlkova H. Diyabet, Ateroskleroz, Kardiyovasküler Hastalıklar. In: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. *Diabetes mellitus 2009*. 2inci baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009: 284-316.
24. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic aspects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-1125.
25. Carr ME. Diabetes mellitus. A Hypercoagulable State. *Journal of Diabetes and Complications* 2000; 11: 44-54.
26. Faber DR, Grott Ph. G, Visseren FLJ. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity Reviews* 2009:1-10.
27. McBane RD , Hardison RM, Sobel BE; BARI 2D Study Group. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *American Journal of Cardiology* 2010; 105(1):17-24.
28. Efe B, Harmançı A, Erenoğlu E, Şahin F. Diabetes Mellitus ve sedimentasyon yüksekliği. *Endokrinolojide Yönelişler* 1992; 5: 14-18.
29. Le DS, Miles R, Savage PJ, Cornell E, Tracy RP, Knowler WC, Krakoff J. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 82(3):317-23.
30. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Pirisi M, Falletti E, Bartoli E. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995 Aug;44(8):924-8.
31. Leoncini G, Signorello MG, Piana A, Carrubbaand M, Armani U. Hyperactivity and increased hydrogen peroxide formation in platelets of NIDDM patients. *Thrombosis Research* 1997; 86: 153-160.
32. Wojszel J, Czyzewska J, Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Jakubowska I, Kemon H. Platelets activation in depending on glycaemic

- control in diabetes type 2. (Abstract) *Pol Merkur Lekarski* 2008; 25(148):335-9.
33. Gurney D, Lip GYH, Blann AD. A reliable plasma marker of platelet activation: does it exist? *American Journal of Hematology* 2002; 70: 139-144.
 34. Çolak Y. Şekerli diabette oral antidiabetiklerin plazma beta-tromboglobülin düzeyleri üzerine etkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi İstanbul- 1981; 1-44.
 35. Burrows AW, Chawin SI, Hockaday TDR. Plasma thromboglobulin concentrations in diabetes mellitus. *Lancet* 1978; 1 (8058):235-237.
 36. Borseley DQ, Prowse CV, Gray RS, Dawes JC, James K, Elton RA, Clarke BF. Platelet and coagulation factors in proliferative diabetic retinopathy. *Journal of Clinical Pathology* 1984; 37: 659-664.
 37. Neubauer H, Setiadi P, Güneşdoğan B, Pinto A, Börgel J, Mügge A. Influence of glycaemic control on platelet bound CD40–CD40L system, P-selectin and soluble CD40 ligand in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2010; 27: 384-390.
 38. Henry M, Davidson L, Cohen Z, McDonagh PF, Nolan PE, Ritter LS. Whole blood aggregation, coagulation, and markers of platelet activation in diet-induced diabetic C57BL/6J mice. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 84(1):11-8.
 39. Schneider DJ, Hardison RM, Lopes N, Sobel BE, Brooks MM; Pro-Thrombosis Ancillary Study Group. Association between increased platelet P-selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes: a BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) substudy. *Diabetes Care* 2009 May;32(5):944-9.
 40. Brown NJ. Therapeutic potential of plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors. *Therapeutic advances in Cardiovascular Disease* 2010:1-10.
 41. Soysal D, Emüroğlu T, Çeroğlu SB, Çevik Ç, Ulusoy S, Cengiz NK, Çetinkaya GS. The Association of Plasma PAI-1 and tPA Antigen Concentrations with Related Cardiac Risk Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome and Their First Degree Relatives. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Science* 2006, 18: 4-12.

42. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition (Review). *Journal of Internal Medicine* 2007; 262: 157–172.
43. Soares AL, Rosário PW, Borges MA, Sousa MO, Fernandes AP, Carvalho MG. PAI-1 and D-dimer in type 2 diabetic women with asymptomatic macrovascular disease assessed by carotid Doppler. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*. 2010 Apr;16(2):204-8.
44. Soares AL, Sousa Mde O, Dusse LM, Fernandes AP, Lasmar MC, Novelli BA, Lages Gde F, Carvalho MG. Type 2 diabetes: assessment of endothelial lesion and fibrinolytic system markers. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2007 Jul;18(5):395-9.
45. Krupinski J, Turu MM, Font MA, Ahmed N, Sullivan M, Rubio F, Badimon L, Slevin M. Increased tissue factor, MMP-8, and D-dimer expression in diabetic patients with unstable advanced carotid atherosclerosis. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(4):405-12.
46. Wakabayashi I, Masuda H. Association of D-dimer with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Jan;27(1):29-35. Epub 2007 Oct 11.
47. Wakabayashi I, Masuda H. Association of pulse pressure with fibrinolysis in patients with type 2 diabetes. *Thrombosis Research* 2007;121(1):95-102.
48. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The national glycohemoglobin standardization program(NGSP): a five-year progress report. *Clin Chem*. 47: 1985-1992, 2001.
49. Kricka LJ, Phil D, Path FRC. İmmunokimyasal tetkiklerin ilkeleri. İn: Burtis CA, Ashwood RE editor. *Tietz Klinik Biyokimyada Temel Tetkikler*. Palme Yayıncılık; 2005; 56-213.
50. Evenson MA. Spektrofotometrik tetkikler. İn: Burtis CA, Ashwood RE editor. *Tietz Klinik Biyokimyada Temel Tetkikler*. Palme Yayıncılık.2005; 56-213.
51. McCarthy MI, Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(24):2339-50.

52. Flack KD, Davy KP, Hulver MW, Winett RA, Frisard MI, Davy BM. Aging, resistance training, and diabetes prevention. *Journal of Aging Research* 2011;127315.
53. Bowen ME, Rothman RL. Multidisciplinary management of type 2 diabetes in children and adolescents. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2010 Jul 28;3:113-24.
54. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865):782-7.
55. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Atlas. Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 87: 4–14.
56. Schalkwijk CG, Miyata T. Early- and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: the search for therapeutics. *Amino Acids* 2010; October 20 Epub.
57. Saha S, Gerdtham UG, Johansson P. Economic evaluation of lifestyle interventions for preventing diabetes and cardiovascular diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010 Aug;7(8):3150-95.
58. Zoungas S, Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010;1212: 29-40.
59. Kumar A, Singh V. Atherogenic dyslipidemia and diabetes mellitus: what's new in the management area? *Vascular Health and Risk Management* 2010;6: 665–669.
60. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(25):2878-86.

61. Grant P, Ajjan R. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2006;3: 147–58.
62. Faber DR, Grott Ph. G, Visseren FLJ. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity Reviews* 2009:1-10.
63. Jax TW, Peters AJ, Plehn G, Schoebel FC. Hemostatic risk factors in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes - a two year follow-up of 243 patients. *Cardiovascular Diabetology* 2009; 8: 48-58.
64. Onbaşı K, Efe B, Akalın A, Kebapçı N, Erenoğlu E. Diabetes mellitus and the natural anticoagulants. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1999; 2:53-63.
65. Ceriello A. Fibrinogen and diabetes mellitus: is it time for intervention trials? *Diabetologia* 1997; 40: 731–734.
66. Gómez JM, Vila R, Catalina P, Soler J, Badimon L, Sahún M. The markers of inflammation and endothelial dysfunction in correlation with glycosylated haemoglobin are present in type 2 diabetes mellitus patients but not in their relatives. *Glycoconj Journal* 2008; 25: 573–579.
67. Giannitsis E, Siemens HJ, Mitusch R, Tettenborn I, Wiegand U, Schmücker G, Sheikhzadeh A, Stierle U. Prothrombin fragments F12, thrombin–antithrombin III complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis. *International Journal of Cardiology* 1999; 68: 269–274.
68. Hursting MJ, Stead AG, Crout FV, Horvath BZ, Moore BM. Effects of age, race, sex and smoking on prothrombin fragment 1.2 in a healthy population. *Clinical Chemistry* 1993; 39(4): 683-686.
69. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Lizzio S, Catone B, Assaloni R, Tonutti L, Taboga C. Red wine protects diabetic patients from meal-induced oxidative stress and thrombosis activation: a pleasant approach to the prevention of cardiovascular disease in diabetes 2001;31 (4): 322-338.
70. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Giacomello R, Stel L, Motz E, Pirisi M. Postmeal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia* 1996; 39: 469-473.

71. Schneider DJ, Hardison RM, Lopes N, Sobel BE, Brooks MM, and the Pro-Thrombotic Ancillary Study Group. Association Between Increased Platelet P-Selectin Expression and Obesity in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 944-949.
72. Maurin N. Die Rolle der Thrombozyten bei Atherosklerose, Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz: Ein Versuch, die Resultate der TREAT-Studie zu erklären. *Medizinische Klinik (Munich)* 2010 May;105(5):339-44.
73. Randriamboavonjy V, Fleming I. The role of calpain in diabetes-associated platelet hyperactivation. *Advances in Pharmacology*. 2010;59: 235-57.
74. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011 Jan 19. Epub ahead of print.
75. 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.
76. Bavbek N, Kargı A, Kaftan O, Karakurt F, Koşar A, Akçay A. Elevated Concentrations of Soluble Adhesion Molecules and Large Platelets in Diabetic Patients: Are They Markers of Vascular Disease and Diabetic Nephropathy? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2007;13(4): 391-397.
77. Diop S, Ka-Cisse M, Toure-Fall AO, Diagne Fall-Sarr F, Diop SN, Thiam D, Diakhate L. Evaluation of thrombotic risk in type 2 diabetes: determination of platelet factor 4 and beta thromboglobulin . *Dakar Medical* 2002;47(2):247-51.
78. Boehlen F, Clemetson KJ. Platelet chemokines and their receptors: what is their relevance to platelet storage and transfusion practice? *Transfusion Medicine* 2001; 11 (6): 403-17.
79. Hendra TJ, Wickens DG, Dormandy TL, Yudkin JS. Platelet function and conjugated diene concentrations in diabetic and non-diabetic survivors of acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 1991 Aug;25(8):676-83.

80. Collier A, Watson HH, Patrick AW, Ludlam CA, Clarke BF. Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabete & Metabolisme* 1989;15(6):420-5.
81. Oswald GA, Smith CC, Delamothe AP, Betteridge DJ, Yudkin JS. Raised concentrations of glucose and adrenaline and increased in vivo platelet activation after myocardial infarction. *British Heart Journal* 1988; 59(6) : 663-671.
82. Kotzailias N, Graninger M, Knechtelsdorfer M, Jilma B. Acute effects of hyperglycemia on plasma concentration of soluble P-selectin and von Willebrand factor in healthy volunteers-a prospective randomised double blind controlled study. *Thrombosis Research* 2009; 123: 452–459.
83. Tedder TF. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB Journal* 1995; 9(10):866-73.
84. Paiva SMO, Serrano CV, Nicolau JC, Jalbut BO, Fernandes J, De Lemos JA, Blotta MHL, Blotta MH, De Oliveira IRD, De Oliveira LDARR, Ramires JAF. Differences in the Inflammatory Response between Patients with and Those without Diabetes Mellitus after Coronary Stenting. *Journal of Interventional Cardiology* 2008;21: 403–409.
85. El-Messalamy H, Hamdy N, Suwailem S, Mostafa S. Oxidative Stress and Platelet Activation: Markers of Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology* 2010; 61(1): 14-18.
86. Neubauer H, Setiadi P, Güneşdoğan B, Pinto A, Börgel J, Mügge A. Influence of glycaemic control on platelet bound CD40–CD40L system, P-selectin and soluble CD40 ligand in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2010; 27: 384–390.
87. Binder BR, , Christ G, Gruber F, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, Mihaly J, Prager GW. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles: *News in Physiological Sciences* 2002; 17: 56-61.
88. Durand MK, Bodker JS, Christensen A, Dupont DM, Hansen M, Jensen JK, Kjelgaard S, Mathiasen L, Pedersen KE, Skeldal S, Wind T, Andreasen PA.

- Plasminogen activator inhibitor 1 and tumour growth, invasion and metastasis. *Thrombosis and Haemostasis* 2004;91: 438-49.
89. Elokdaş H, Abou-Gharbia M, Hennen JK, McFarlane G, Mugford CP, Krishnamurthy G, Crandall DL. Tiplaxtinin, a novel, orally efficacious inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1: design, synthesis, and preclinical characterization. *Journal of Medicinal Chemistry* 2004;47:3491-3494.
 90. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1792-1801.
 91. Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG, Kluft C. Plasminogen activator inhibitor type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk. *Thrombosis and Haemostasis* 2004;91:861-872.
 92. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994;43: 104-9.
 93. Şentürk BA, Üstüner F, Aksu S, Sülek Z. Plasminojen Aktivatör İnhibitör Tip I, İnsülin Direnci ve Android Obezite. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2005; 3(3): 109-115.
 94. Kain K, Catto AJ, Grant PJ. Associations between insulin resistance and thrombotic risk factors in high-risk South Asian subjects. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 651-655.
 95. Soares AL, Sousa Mde O, Dusse LM, Fernandes AP, Lasmar MC, Novelli BA, Lages Gde F, Carvalho MG. Type 2 diabetes: assessment of endothelial lesion and fibrinolytic system markers. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2007 Jul;18(5):395-9.
 96. Xu DY, Zhao SP, Huang Q, Du W, Liu Y, Liu L, Xie X. Effects of Glimpiride on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 88: 71–75.
 97. Atalay F, Tor M, Erboy F, Açıkgöz Ş. Acil servise başvuran hastaların D-Dimer düzeylerinin analizi. *MediForum* 2004; 2(3): 104-107.

98. Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology* 2010, 9: 45 (Review).
99. Nagi DK, Yudkin JS: Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A Study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993, 16: 621-629.
100. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, Ravaud P, Marre M, Porath A, Bhatt DL, Steg PG; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Archives of Internal Medicine*. 2010 Nov 22;170(21):1892-9.
101. Onbaşı O, Efe B, Akalın A, Kebapçı N, Onbaşı K, Erenoğlu E. The prevalence of hypertension in diabetes mellitus and the effects of hypertension on the progression of diabetes. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1998; 1:37-50.