

99791
t
102

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN
TROMBOSİT ADHEZİVİTELERİ, LİPOPROTEİN ELEKTROFOREZLERİ
VE DİĞER BAZI TROMBOSİT FONKSİYONLARININ
HEMOGLOBİN A_{1c} İLE OLAN İLİŞKİLERİ,

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HAYRİ ODABAŞIOĞLU/

Eskişehir, 1985

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	4
3. Gereç ve Yöntemler.....	17
4. Bulgular.....	29
5. Tartışma.....	45
6. Sonuç.....	60
7. Özet.....	64
8. Kaynaklar.....	65

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMİ

GİRİŞ

Otuz asırdan beri Diyabetes Mellitus ve Diyabetes Mellituslu hastalar üzerinde birçok araştırma yapılmış ve halen de yapılmaktadır.

Bu hastalarda; kan şekerini regüle etmek için yapılan takip yanında, hastalık komplikasyonlarının takibi ve nedenleri üzerinde de oldukça yoğun bir şekilde çalışılmıştır (1).

National komisyonun (2) bulgularına göre; diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara karşın; kalb atakları iki misli, gangrenler beş misli, böbrek hastalıkları onyedi misli, körlük yirmibeş misli daha fazla görülmektedir.

Diyabetes Mellitusda; vasküler hastalığın bir sonucu olarak, morbidite ve mortalite hızları süratle yükselmiştir (3). Vasküler komplikasyonların sıklığı ve hastalığın gidişindeki önemi nedeniyle, son yıllarda araştırmacılar vasküler komplikasyon mekanizmalarını incelemeye başlamışlardır. Son yirmi yıl içerisinde diabetli hastalarda Trombosit bozuklukları üzerine oldukça yoğun araştırmalar yapılmıştır. Daha önceki teorilerde; aterosklerozun patogenezinde; trombositlerin erken safhalarda bozulmasının önemli rolü olduğu belirlenmiştir. Trombositlerin endotele adhezyonu, endotel bozulmasını takip eder, daha sonra trombosit faktörleri bozulur ve irreverzibl agregasyona neden olur (4).

Klinik olarak vasküler hastalıktan, trombosit adhezyonundaki artış, primer olarak sorumlu tutulmuştur (5),(6),(7). Ayrıca diğer trombosit testlerinde de bazı bozukluklar saptanmıştır.

Serum lipidlerinde yükselme ve vasküler komplikasyonlarla arasındaki ilişkiler, diyabetiklerde genel popülasyondan daha sıklıkla rastlandığı için özel bir ilgi alanı olmuştur (8). Diyabet ve hiperlipidemi arasındaki ilişki, daha 1776 yıllarında, diyabetli hastaların serumundaki bulanıklığı tarif eden Dobson tarafından ortaya çıkarılmıştır. Diyabetes Mellitusta kan lipid ve lipoproteinlerinin araştırılmasındaki en önemli neden bu hastalıkta, aterosklerotik kalb hastalıklarının sıklıkla görülmesine bağlıdır (9).

Diyabetes Mellituslu hastalarda diyabetik komplikasyonların oluşumu ve metabolik kontrol derecesi ile arasındaki ilişki, regülasyonun yalnız açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümü ile anlaşılmıyacağını vurgulamaktadır. AKŞ kolaylıkla değişen bir parametre olup, komplikasyonlarla arasında her zaman doğrusal bir ilişkinin bulunmadığı artık bilinmektedir (1),(10),(11). Diyabet regülasyonunun daha iyi yapılması ile geç komplikasyonların ortaya çıkma hızında azalma olacağı konusunda oldukça artmakta olan deliller mevcuttur (12). Bu nedenle regülasyon için daha inanılır birimlerin kullanılmasında yarar vardır. Bunun için; Glikolize Hemoglobin üzerinde, son onbeş yıldır gittikçe artan araştırmalar yapılmıştır.

Bu çalışmadan esas amaç, kan şekeri regüle olan diyabetik hastalarla, kan şekeri regüle olmayan diyabetik hastaların Trombosit adhezivitelerini rekalsifikasyon zamanlarını, kanama zamanı ve turnike testlerini, Trombosit faktör-3'lerini, Lipoprotein miktarlarını ve Hemoglobin A1c düzeylerini araştırmak, bulguların AKş ve Hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri ile korelasyonu olup olmadığını sap- tamaktır.

GENEL BİLGİLER

I- DİYABETES MELLİTUS :

Diyabetes Mellitus; pankreasın beta hücrelerinin bozukluğuyla sekonder olarak gelişen, glükoz homeostazının düzensizliğiyle giden, anatomik ve biyokimyasal anormallikler zinciri oluşturan, kronik metabolik bir hastalığın diagnostik terimidir (13),(14),(1).

3000 yıl öncesine dayanan şeker hastalığının tarihçesi Mısır'ın Ebers papirüslerine kadar uzanır. M.S.70 de Aretaeus bu hastalığa diyabet adını vermiş ve başlıca semptomlarını tarif etmiştir. İbni Sina (980-1037) ilk defa diyabetik gangreni tarif etmiş, karaciğerin rolü hakkındaki ilk teoriyi bildirmiştir. Diyabetli idrarının kimyasal olarak araştırılması ilk defa 16. yüzyılda Paracelsus'la başlamış; ancak bu araştırmacı kaynatılmış idrarda meydana gelen çöküntüyü şeker yerine tuz zannederek yanıltmıştır. 100 yıl sonra Thomas Wills diyabetli idrarının bal veya şeker katılmış gibi tatlı olduğunu bildirmiş ve Dobson bunun şeker olduğunu saptamıştır. Merton (1686) diyabetin kalıtsal özelliğine işaret etmiş ve daha sonra 1859 da Claude Bernard diyabetes mellituslu hastanın kanında glukoz düzeyinin de artmış olduğunu göstermiş ve hiperglisemiyi hastalığın başlıca belirtisi olarak tanımlamıştır. 1869 da Langerhans, pankreasta kendi adını taşıyan hücre adacıkları yapısını tarif etmiştir. Bouchordat, Naunyu, Van

Noorden, Allen ve Joslin gibi klinikçilerin dikkatli çalışmaları ile diyetin, önemli derecede başarılı bir tedaviye neden olduğu ortaya konmuştur. Mering ve Minkowski, köpeklerin pankreaslarının çıkarılması ile diyabetik hale getirilebileceklerini gösteren çalışmalarını 1889 da yapmışlardır. Ancak otuz yıl kadar sonra Banting ve Best köpek pankreasından kan glukoz düzeyini düşürecek bir ekstrasit hazırlayabilmişlerdir.

1939 da ilk defa uzun etkili insülin Hagedorn tarafından bulunmuştur. 1960 da Nicol ve Smith insan insülininin kimyasal yapısını tanımlamışlardır. 1964'de ABD'de Katsoyannis ve Almanyada Zahn, insülinin A ve B zincirlerinin sentezini tamamlamışlardır ve iki zinciri biyolojik olarak aktif bir madde haline getirecek şekilde birleştirmeyi başarmışlardır. 1955'de Almanya'da Franke ve Fuchs tarafından Carbutamide'in hipoglisemik etkisinin tesadüfen keşfedilmesi ve Fransa'da Loubatieres'in daha önceki deneysel çalışmaları oral hipoglisemik ajanların kullanma devrini başlatmıştır (1), (13), (15).

Dünya'da 200 milyon diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlı kişilerde daha sık görülmektedir. Çeşitli toplumlarda, ırk, cins, genetik ve beslenme durumlarına göre değişik oranlarda rastlanmaktadır (16). Diyabetes Mellitusun kalıtsal olduğu tesbit edilmiştir. Aile içi birikim ve heritabilite indeksi, diyabetin oluşumunda

belirli faktörlerin varlığını ve ortaklaşa rol oynadıklarını belgelemektedir (17).

Diyabetli hasta, yalnızca diyabetin tipine göre değil, içinde bulunduğu karbonhidrat dengesizliği dönemine görede sınıflandırılabilir (1).

A- Karbonhidrat bozukluğunun evresine göre sınıflandırma :

1. Klinik veya aşikar diyabet : İster juvenil, ister adult tipde olsun diyabet aşikardır. Çok defa hiperglisemi glikozüriye bağlı semptomlar ile kendini gösterebilir.

2. Asemptomatik veya kimyasal diyabet: Açlık kan glukoz düzeyi genellikle normaldir. Oral veya İV glukoz tolerans testi (GTT) anormaldir. Semptomları yoktur.

3. Latent veya stres diyabeti: Gebelik, enfeksiyon, şişmanlık, serebro vasküler olay, geniş yanıklar, miyokard infarktüsü gibi stres altında diyabet testi yapılmış kişileri kapsar. Bunun dışında glukoz tolerans testi normaldir.

4. Prediyabet : Bu herhangi bir, glukozu dayanıksızlığın önceki devresi için kullanılan, sonradan geriye doğru konulan bir tanıyı belirten deyimdir.

Diyabet tipleri olarak da aşağıdaki etyolojik sınıflandırma kullanılabilir :

1. Genetik (Hereditör, Primer, Esansiyel): Jüvenil ve Adult olarak ayrılır.

2. Pankreatik : Buradaki karbonhidrat intoleransı, pankreas adacıklarının kronik iltihap, karsinoma, hemokromatozis veya cerrahi olarak çıkarılması gibi doğrudan harabiyet ile ilgilidir.

3. Endokrin nedenlere bağlı : Hiperpitüitarizm, hipertiroidizm, hipersürrenalizm, feokromositoma gibi endokrin hastalıklarla birlikte diyabetin oluşudur.

4. İlaça bağlı (iyatrojenik) : Kortikosteroidler, benzothiadiazine tipindeki bazı diüretikler, östrojen, progesteron kullanımıyla ortaya çıkan diyabettir.

Fizyopatolojide üç önemli kısım vardır (13) :

I- Metabolik Faz :

- hipoinsülinemi (tam veya kısmi)
- hiperglisemi
- hiperosmolalite, polüri vb.

II- Fizyolojik Faz :

- proteinlerin glukolizasyonunda artış
- vasküler permeabilitede artış
- glomerüler filtrasyon ve filtrasyon fraksiyonunda artış
- Lökosit, trombosit ve eritrosit anormallikleri
- sinirsel iletimde gecikme

III- Anatomik Faz:

- Renal-Vasküler bazal membran değışiklikleri
- Retinal-Vasküler permeabilitede artış, yeni damar teşekkülü
- Nöral Demiyelizasyon
- Diğer kapillerlerde bazal membran kalınlaşması

Diyabetes Mellitus tanısı sık olarak kilo kaybı ile birlikte, polidipsi, poliüri, palifaji hikâyesinin varlığı ile düşünülür. Eğer hiperglisemi, glikozüri ve ketonüri ile birlikte ise diyabetes mellitus tanısı kesindir (1). Bunun yanında OGTT , IV GTT, kortizon GTT yapılarak şüpheli olgular belirlenir.

Diyabet; var olan metabolizma anormalliklerinin diyet, oral hipoglisemik maddeler veya insülin verilerek düzeltilmesiyle, ideal vücut ağırlığına erişmek ve devam ettirmetle, komplikasyonlardan korunmak veya en azından geciktirmekle yönetilir.

II. TROMBOSİTLER :

Trombositler normal hemostaz için gerekli olan kan elemanlarıdır. Kanamanın durmasında, hemostatik ve tromboplastik fonksiyonları göstererek iki farklı rolü yürütürler (18).

Adhezyon, kohezyon, agregasyon ve aglutinasyon trombosit forksiyonlarını tarifte sinonim olarak kullanılır.

mişlardır. Adhezyon trombositlerin yapışkanlığı için kullanılan genel bir terimdir. Ancak bu terim daha çok, yabancı yüzeylerle ilgisini belirtmede kullanılmalıdır (18).

Tromboplastik fonksiyon için kullanılan terminoloji karışıktır. Fosfolipoprotein fraksiyonu en önemli reaktantdır ve genellikle Trombosit faktör-3'e aittir.

Trombositler ortalama $7.1-7.5 \mu m^3$ kadardır. Yapısında su, protein, lipid, karbonhidratlar, RNA, aminoasitler, adenin nükleotid gibi maddeler çeşitli oranlarda bulunur (19). Kemik iliğinde; megakaryoblast, promegakaryosit, granüler megakaryosit serisini takip eden, megakaryositlerden meydana gelirler (20), (21).

Trombosit fonksiyonlarını gösteren çeşitli klinik testler vardır :

1. Kanama zamanı : Primer hemostaz bozukluklarını koagülasyon defektlerinden ayırmada kullanılan önemli bir testtir. Trombositlerin fonksiyonlarını ve damar duvarının geçirgenliğini ölçer. Duke ve Ivy yöntemleri vardır (22).

2. Trombosit sayısı : Primer hemostaz bozukluğunun en sık sebebi trombositopeni olduğundan, trombosit sayısının tesbiti önemlidir. Çeşitli yöntemlerle tayin edilebilir (23), (24).

3. Trombosit Adhezyonu: Trombositlerin hemostaz sağlamakta oynadıkları rol, damar duvarlarındaki mikros-

kobik yaralanmalarda bir tıkaç oluşturarak kanamayı durdurmak şeklinde özetlenebilir. Bu tıkaçın oluşması için gerekli şartlardan biri de yaralı yüzeylere yapışabilmesidir (adhezyon). Adhezyon yetenekleri çeşitli yöntemlerle ölçülebilir (25), (26), (27).

4. Rekalsifikasyon Zamanı : Kabaca intrinsek pıhtılaşmanın bir tarama yöntemidir. Trombosit tromboplastik fonksiyonunu tahminde kullanılır.

5. Trombosit faktör-3 : Koagülasyon sisteminde ana yolda protrombinin trombine dönüşmesinde gereken bir faktördür. Normal dolaşan trombositlerde serbest halde bulunmaz. Yabancı bir yüzeyle temasa gelmede veya aktivatör bir madde ile ortaya çıkar. Yüksek molekül ağırlıklı bir lipoproteindir. İçinde peptidler, serbest kolesterol, fosfatoz, unsatüre yağ asitleri, bulunur. Termolabildir, -20°C da 50 gün stabildir (28), (29).

III. LİPOPROTEİNLER :

Kanda; kolesterol, fosfolipid, trigliserid, serbest yağ asidi gibi çeşitli yağlar mevcuttur. Bunların toplamı total lipidi teşkil eder. Lipidler plazmada bir protein molekülüne bağlıdırlar. Lipidlerle proteinlerin birleşmesi sonucu oluşan bu moleküllere lipoprotein denir (13), (30), (31). Dört grup lipoprotein mevcuttur. Lipidogramda (lipoprotein elektroforezinde) mobilitelerine göre: kilo-

mikronlar, beta-lipoproteinler, pre-beta lipoproteinler ve alfa lipoproteinlere ayrışırlar.

Lipidler ultra santrifüjdeki dansitelerine göre de isimlendirilir: Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) dir. Lipoproteinlerin bileşimleri ve özellikleri şöyledir:

Lipoprotein Türü	Özgül Ağırlıkları	Bileşimleri % olarak					
		Protein	Fosfolipid	Serbest Kolesterol	Ester Kolesterol	Trigliserid	Yağ Asidi
Çok yüksek dansiteli LP	> 1.21	57	21	3	14	5	-
Yüksek dansiteli LP	1.063-1.21	33	29	7	23	8	-
Düşük dansiteli LP	1.006-1.063	21	22	8	38	10	1
Çok düşük dansiteli LP	0.96 -1.006	9	18	7	15	50	1
Şilomikronlar	< 0.96	2	7	2	6	83	-

Lipoprotein anormallikleri hiper ve hipolipoproteinemi şeklinde kendini gösterir. Hiperlipoprotein eminin 5 tipi vardır (1) :

1. Tip I (Hiperkilomikronemi) : Nadir olup otosomal resesif olarak geçer. Açlık plâzması krema gibidir. Semptomlar daha çocukluk çağında başlar. Ksantomalar, lipemia retinalis, hepatosplenomegali, zaman zaman karın ağrıları, nadir olarak akut pankreatit atakları görülür. Bu tipin bir de familial olmayan segonder tipi vardır. SLE, mul-

tiplmyelom, makroglobulinemi, lenfomalarda görülür.

2. Tip II (Hiper beta-Lipoproteinemi) : Tip IIa'da LDL artarken, Tip II b de LDL yanında VLDL de artmıştır. Tip II a ailevidir. Plâzma berraktır. Kolesterol miktarı yüksek trigliseridler ise normaldir. Tip II b segonderdir. Daha çok nefrozlarda, hipotrioidi de, makroglobulinemide ve diabetes mellitusta görülür. Plâzma bulanıktır.

3. Tip III (broad beta hastalığı) : Familyal bir geçiş gösterir. Ellerde ksantoma plağı, ekstremitelerde pediküllü ksantomalar ve kladikasyo intermitten bulunur.

4. Tip IV (endojen hiperlipemi): Pre-beta lipoproteinler artmıştır. Familyal ve kazanılmış tipleri vardır. Sıklıkla diyabetle birlikte.. Atherosklerozis, ksantomatozis, karın ağrıları, hepatosplenomegali bulunabilir.

5. Tip V (mikst hiperlipemi) : Kilomikron, beta ve pre-beta bantları vardır.

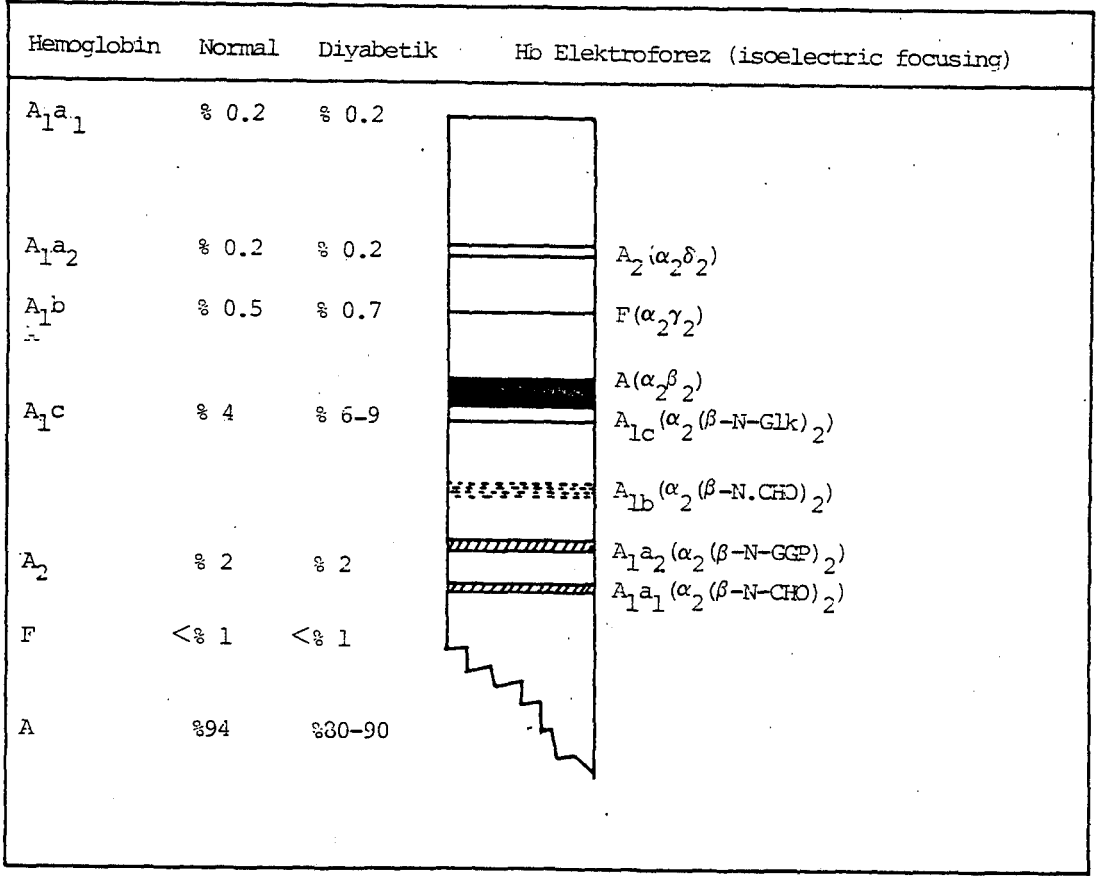
Hangi tipten olursa olsun tüm hiperlipoproteinemilerde diyet ve ilâçlarla lipidleri düşük seviyede tutmaya çalışmalıdır.

İV. GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HbA_{1c})

Diyabetin uzun süreli takibinde giderek yaygın olarak kullanılan glikolize hemoglobinlere ilk yaklaşım 1958 yılında Schroder ve arkadaşlarının hemoglobin elektroforezinde hızlı seyreden minör hemoglobinleri bulmasıyla olmuştur (32). 1968 de Dr. Rahbar ve arkadaşları, İran'da Tahran Üniversitesinde 1200 hemoglobin elektroforezinde yaptıkları araştırmada iki tanesinde minör hemoglobin saptamışlar ve bu hastaların diyabetes mellitusu olduğunu belirtmişlerdir (33), (34). Daha sonra, diyabetik şahıslarda bulunan bu anormal hemoglobinin 2-3 defa artmış olan HbA_{1c} nedeni ile olduğu anlaşılmıştır (35).

Normal erişkin eritrositlerinde Hemoglobin A (HbA) tüm hemoglobinin % 90'ını meydana getirir. Minör hemoglobinler içinde en fazla bulunanı HbA_{1c} dir ve totalin % 4 ü kadardır. Pre HbA_{1c} ise % 0.4 oranındadır (34). Aşağıdaki çizelgede normal ve diyabetik hastalardaki hemoglobin komponentleri görülmektedir (Çizelge-1).

Bunun yanında normal erişkin eritrositlerinde az miktarda HbA₂ ve HbF bulunur. HbA₂, β - Thalessemi tanısında kullanılır. HbF de fetal kanda en fazla bulunur. HbA₂ ve HbF yapı olarak HbA dan değişikdir. Alfa zinciri her üç hemoglobinde bulunmasına karşın HbA daki beta zinciri yerine HbA₂ de delta, HbF de ise gamma zinciri gelmektedir.



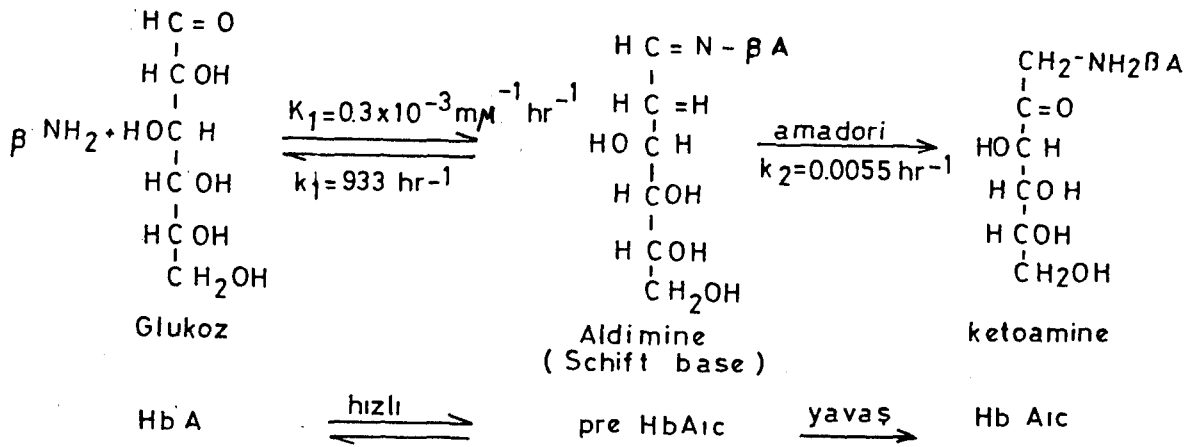
Çizelge-1 : Normal ve Diyabetik hastalarda hemoglobin komponentleri.

Bu zincirler tamamen farklı genler tarafından kodlanmaktadır. HbA_{1c} ve diğer minör hemoglobinler, HbA'nın modifiye şekilleridir. Bu hemoglobinler tamamen HbA dan oluşmakta, bundan dolayı da aynı primer amino asit sırasını kapsamaktadırlar.

Allen, Balog ve Schroder isimli araştırmacılar kolon kromatografisi tekniğiyle minör hemoglobin komponentlerini ayırmışlardır (32). Bu araştırmacılar, bir grup negatif yüklü hemoglobinlerin bulunduğunu görerek bunlara HbA_{1a},

HbA_{1b}, HbA_{1c} ismini vermişlerdir. HbA_{1c} 'nin tamamen HbA yapısını taşıdığını, ilâveten β - zincirinin N-Terminal amino grubuna Schiff bazı (protein-N = C-R) denen bloke edici bir grubun ilâve edildiğini görmüşlerdir.

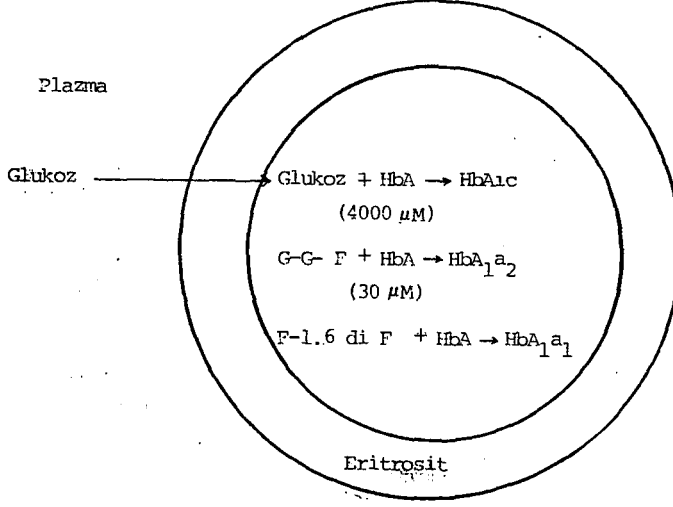
Gallop ve Bookchin bloke edici grubun heksoz olduğunu göstermişlerdir (36). Gallop, Bunn ve Gabbay'da bu heksozun glukoz olduğunu belirtmişlerdir (37). HbA_{1c} oluştuğunda glukoz stabil ketoamine dönüşmektedir (37), (38). (Çizelge-2)



Çizelge-2 : HbA'nın HbA_{1c}'ye dönüşümü.

HbA_{1a}, HbA'nın beta zincirindeki amino terminaline früktoz 1-6 difosfat gelmesi, HbA_{1a2} ise glukoz-6-fosfat gelmesi ile oluşur. HbA_{1b}'nin yapısının kesin olarak bilinmemesine rağmen muhtemelen β zincirindeki amino grubu bir CHO grubu tarafından bloke edilmektedir (39).

Minör hemoglobinlerin glukoz ve glukoz metabolitlerinden eritrosit içerisinde oluşumu aşağıda gösterilmiştir (Çizelge-3).



Çizelge-3 : Minör hemoglobinlerin eritrosit içerisinde oluşumu.

HbA'nın ne zaman HbA_{1c}'ye dönüştüğünü belirlemek için verilen i.v. ⁵⁹Fe-transferrin hızlı bir şekilde HbA ile birleşmesine rağmen spesifik radyoaktivitenin HbA_{1c} de görülebilmesi ve HbA'ya yetişebilmesi için 60 gün geçmektedir. Bu neticeler HbA_{1c}'nin eritrositler içerisinde 120 günde yavaş yavaş oluştuğunu göstermektedir (40).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

A- GEREÇ

Bu araştırma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji bölümünde yapılmıştır.

Araştırmadaki olgular a) kontrol grubu, b) Diyabetik-A (kan şekeri regüle diyabetes mellituslu hastalar) c) Diyabetik-B (kan şekeri regüle olmayan diyabetes mellitulu hastalar) olmak üzere üç grupta toplanmışlardır.

Kontrol grubundaki kişiler 2 öğrenci ve 8 gönüllüden oluşmuştur. Bu gruptaki kişilerin bilinen herhangi bir hastalığı yoktur (Tablo 1).

Hasta grubunda bulunan diyabetik kimseler ise kan şekeri düzeyi esas alınarak iki gruba ayrılmıştır :

1. Diyabetik-A (kan şekeri regüle diyabetik hastalar): Ortalama AKŞ : 124.8 ± 25.89 mg/dl dir (Tablo 2).

2. Diyabetik-B (kan şekeri regüle olmayan diyabetik hastalar): Ortalama AKŞ : 266.30 ± 62.96 mg/dl idi. Tüm hastaların idrarında şeker mevcuttu, bilinçleri normaldi (Tablo 3).

Kontrol ve Diyabetik grup olguları arasında yaş ve cins bakımından fark yoktu.

TABLO 1 : Kontrol Grubunun Özellikleri

Sıra No	Adı-Soyadı	Protokol	Yaş	Cins	Hastalık	Tedavi	AKŞ mg/dl	HbA1c %	Trombosit sayısı x 10 ³ /mm ³	Kanama dk.sn Zamanı	Turnike Testi	Trombosit	Adhezivitesi %	Rekalsifikasyon Zamanı sn	Trombosit Faktör sn.	Total lipid mg/dl	Kolesterol mg/dl	β Lipoprotein mg/dl	Pre β Lipoprotein mg/dl	α Lipoprotein mg/dl	Tip
1	G.Y.	Öğrenci	22	E	-	-	90	8.10	326	3.00	-	43.55	145 147	38 38.8		760	235	337	152	271	N
2	Ü.D	Öğrenci	26	K	-	-	85	7.77	328	3.15	-	45.42	153 151	28 28		740	230	385	59	295	N
3	V.E.	Gönüllü	75	E	-	-	88	8.09	291	2.40	-	41.58	171 170	30 30		935	315	636	99	199	II a
4	C.E.	Gönüllü	64	K	-	-	100	8.19	234	3.15	-	53.41	122 123	30 30.8		710	300	468	187	254	II b
5	N.S.	Gönüllü	59	K	-	-	95	4.34	188	2.35	-	37.23	168 170	40 42		850	263	534	59	257	II a
6	S.P.	Gönüllü	56	K	-	-	96	4.30	188	2.45	-	29.78	181 180	44 45		1080	435	678	151	251	II a
7	Ş.B.	Gönüllü	59	K	-	-	95	1.89	279	2.15	-	49.42	189 191	44 42		900	210	466	161	273	II a
8	M.Ü.	Gönüllü	50	E	-	-	78	4.27	260	1.35	-	48.46	108 106	31 32.8		590	175	289	126	175	N
9	C.S.	Gönüllü	57	E	-	-	88	3.62	256	2.00	-	40.62	150 151	35 34		950	300	518	276	155	II b
10	H.G.	Gönüllü	46	E	-	-	98	3.55	180	2.45	-	44.44	124 127	30 30.1		640	200	284	174	182	N

Tablo 2: Diyabetik-A Grubu Hastaların Özellikleri

Sıra No	Adı-Soyadı	Protokol	Yaş	Cins	Hastalık	Tedavi	AKŞ mg/dL	HbA1c %	Trombosit sayısı $\times 10^3/\text{mm}^3$	Kanama dk-sn Zamanı	Turnike Testi	Trombosit Adhezivitesi %	Rekalsifikasyon Zamanı sn	Trombosit Faktör 3 sn.	Total lipid mg/dL	Kolesterol mg/dL	β Lipoprotein mg/dL	Pre β Lipoprotein mg/dL	α Lipoprotein mg/dL	Tip
1	M.Y.	147460	57	E	ED	1600 K.DD	131	8.25	188	4.15	-	40.42	155 157	58 59	725	225	681	103	141	II a
2	H.A.	86110	70	K	ED	oral ajan	105	6.14	320	3.15	-	64.00	95 94	30 36.2	610	175	426	69	115	II a
3	L.Ö.	137945	63	K	ED	oral ajan	86	9.54	419	7.30	+	54.65	134 132	32 36.4	930	265	550	220	160	II b
4	S.E.	141855	28	E	JD	40 ü NPH	84	5.37	320	4.30	-	52.50	165 170	37.4 38.2	720	220	490	61	169	II a
5	M.i.	15148	56	E	ED	oral ajan	142	7.82	266	4.10	-	52.25	160 155	42 39.8	730	230	427	162	141	II a
6	Y.E.	55893	59	E	ED	oral ajan	139	7.80	284	3.20	-	45.77	178 180	49 48.4	600	155	435	45	120	II a
7	N.G.	15861	48	K	ED	oral ajan	156	7.16	326	3.00	-	42.33	148 150	52 55	640	190	357	193	89	IV a
8	M.D.	143972	56	K	ED	oral ajan	150	8.30	399	6.30	+	49.87	150 152	41 38	760	235	520	115	125	II a
9	A.T.	63534	65	E	ED	oral ajan	140	7.60	296	4.15	-	55.06	170 168	38 40	770	252	370	192	207	IV a
10	Z.K	06673	60	K	ED	oral ajan	115	3.33	195	4.00	-	36.42	150 153	35 37	720	263	429	68	220	II a

ED : Erişkin tip diyabet

JD : Jüvenil tip diyabet

K.OD : Kalori diyabetik diyet

TABLO 3 : Diyabetik-B Grubu Hastaların Özellikleri

Sıra no	Adı-Soyadı	Protokol	Yaş	Cins	Hastalık	Tedavi	AKŞ mg/dl	HbA1c %	Trombosit sayısı x 10 ³ /mm ³	Kanama dk.sn Zamanı	Turnike Testi	Trombosit Adhezivitesi %	Rekalsifikasyon Zamanı sn.	Trombosit Faktör 3 sn	Total Lipid mg/dl	Kolesterol mg/dl	β Lipoprotein mg/dl	Pre β Lipoprotein mg/dl	α Lipoprotein mg/dl	Tip
1	M.Ç	27251	21	E	JD	kristalize insülin	330	19.62	288	7.30	+	64.00	128.7 194.5	32.5 37.5	600	215	483	63	114	II a
2	L.K	114479	64	K	ED	kristalize insülin	270	17.00	380	7.15	+	73.15	177 264	35 39	850	255	651	54	144	II a
3	H.E	145819	55	K	ED	kristalize insülin	240	17.57	370	6.45	+	68.00	150 154	35.2 38.6	760	230	490	0	269	II a
4	Y.T	20656	57	E	ED	kristalize insülin	245	11.00	241	6.30	+	70.12	158 155	46 51.6	970	260	582	260	128	II b
5	S.Y.	127222	27	K	JD	60 ü NPH	184	13.42	296	5.00	-	56.00	178 150	45 44	600	180	336	60	204	IV
6	A.Ö	130153	46	E	ED	kristalize insülin	210	24.00	186	3.30	-	43.00	180 174	44 45	1010	300	743	247	142	II b
7	Z.S	13795	74	E	ED	40 ü NPH	320	18.83	364	7.15	+	61.00	115 118	40 45	602	160	307	61	233	N
8	H.Ş	46083	50	E	ED	50 ü NPH	380	27.21	362	3.30	-	58.56	125 132	34.6 35.2	960	268	480	349	131	II b
9	Ş.G	153351	56	K	ED	oral ajan	200	17.72	298	4.45	-	48.32	190 195	44 42	1376	309	1112	468	380	II b
10	D.T	93457	59	K	ED	oral ajan	284	22.00	371	7.30	+	50.67	104 102	31 32.4	785	235	381	228	235	IV a

B- YÖNTEMLER :

1. Açlık kan şekeri (AKŞ) : Glukoz oksidaz yöntemi ile Beckman Instructions 015-555880-A Model, Glucose Analyzer de çalışıldı (41).

2. Kolesterol Zak- Hendley metoduyla çalışıldı (42).

3. Total lipid Zöllner N., Kirsch K. Metoduyla çalışıldı (43).

4. Lipoproteinler : Helena Firmasının geliştirdiği lipoprotein elektroforezi için özel selüloz asetat plakaları kullanıldı. Aynı Firmanın Quick Scan'ında grafler çizildi.

5. Trombosit sayımı : Trombositler Coulter Electronics LTD.nin Thrombo counter-c[®] modeli aleti ile otomatik olarak sayıldı.

6. Kanama Zamanı : IVY Yöntemi ile çalışıldı.

Gerekli Malzeme : - kronometre veya saat

- Lanset

- Filtre kağıdı

- Tansiyon aleti

Yapılışı : Kişinin koluna dirsek üstünde tansiyon aleti bağlandı. Basınç 40 mmHg'ye çıkarıldı tüm deney boyunca kol bu basınçta tutuldu. Ön kolun iç yüzünde damarsız bir bölge alkollü pamukla temizlendi. Temizlenmiş

olan bölgede Lanset ile 3 mm derinliğinde (standart lansetlerde delme ucunun tamamı) bir delik açıldı ve derhal kronometreye basıldı. Her 30 saniyede bir kere kan filtre kağıdının değişik bir yerine emdirildi. Kanama durunca kronometre durduruldu. Sonuç dakika ve saniye olarak rapor edildi.

Netice : 1-4 dakika normal, 4-6 dakika şüpheli, 6 dakika üstü pozitif olarak değerlendirildi (44), (45).

7. Turnike Testi : (kapiller frajilite testi, Lacet testi, Rumpell-leed testi)

Gerekli Malzeme : - Tansiyon aleti

- Kronometre veya saat

Yapılışı : Kişinin arteriel kan basıncı ölçüldü. Ön kolun iç yüzünde dirsekten yaklaşık 4 cm aşağıda 5 cm çapında bir daire çizildi. Tansiyon aleti kolda tutularak sistolik ve diastolik basınçlar arasındaki orta noktaya ayarlandı. Alet 5 dakika şişirilmiş olarak tutuldu. Beş dakika sonra tansiyon aletinin manşonu söndürüldü ve daire içerisindeki peteşiler sayıldı.

Netice : 5 peteşi normal, 5-10 peteşi şüpheli, 10 dan fazla peteşi pozitif olarak değerlendirildi (46).

8. Trombosit Adhezivitesi :

Gerekli Malzeme : -Tripotasyum EDTA (% 15)

-Cam boncuklu filtreler

-Trombosit sayımı için gerekli araç

-Plastik enjektör ve plastik tüp

Yapılışı : Invitro Salzman yöntemi modifiye edilerek uygulandı. Başlangıç trombosit sayısını elde etmek için plastik enjektöre 2 cc. kan alınıp içinde 0.05 ml EDTA bulunan plastik tüpe kondu. Aynı miktardaki kan da; 0.3 cm, iç çaplı, içine 700 mg 450-500 μ çapında (Sigma G 1634) cam boncuk konup bir ucu enjektör girişi için müsait hale getirilen plastik borudan, belli bir basınçla 30 saniyede geçirilerek başka bir EDTA'lı plastik tüpte toplandı ve trombosit sayımı yapıldı. Aşağıdaki formülden trombosit adheziviteleri hesaplandı (47), (48), (49).

$$\frac{\text{Başlangıç Trombosit Sayısı} - \text{Sonraki Trombosit Sayısı}}{\text{Başlangıç Trombosit Sayısı}} \times 100$$

9. Rekalsifikasyon Zamanı (RKZ) :

Gerekli Malzeme : - 37°C da su banyosu

- kronometre

- plastik tüp ve enjektör

- CaCl_2 çözeltisi. 0.025 M

- normal trombositlerden fakir kontrol plazması

Yapılışı : Kol veninden plastik enjektöre alınan 9 kısım kan içinde bir kısım % 3.8 lik sodyum sitrat bulunan plastik tüpe kondu. Trombositten zengin plazma elde etmek için 800 rpm'de, trombositten fakir plazma elde edebilmek için de 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Bu miktar 0.025 M CaCl_2 , bir tüpe konarak su banyosunda 37°C ye gelmesi sağlandı. Bir tüpe 0.1 ml plazma ve 0.1 ml trombositten zengin plazma konarak 37°C da su banyosunda 1-2 dakika bekletildi. Plâzma üzerine 0.1 ml ısıtılmış CaCl_2 kuvvetli bir şekilde üflenerek konuldu. Ve kronometre çalıştırıldı. Tüp iyice karıştırıldı, 90 saniye Ben-Maride tutuldu. 90 saniye sonra tüp su banyosundan çıkarılarak ve yavaşça eğilerek pıhtının oluşmasına bakıldı. Pıhtı oluşunca kronometre durduruldu. Aynı yöntem, normal trombositten fakir kontrol plâzma ile de yapıldı.

Neticeler saniye olarak değerlendirildi. Normal kişilerde trombositten zengin plâzmanın pıhtılaşması 100-150 saniye trombositten fakir plâzmanın ki ise 135-240 saniye arasında olmalıdır (50).

10. Trombosit Faktör-3 : Hardisty yöntemi kullanıldı.

Gerekli Malzeme : - plâstik enjektör ve tüp

- 37°C de su banyosu

- kronometre

- CaCl_2 . 0.025 M

- Kaolin süspansiyonu

- Trombositten zengin ve fakir normal plâzma.

Yapılışı : Hastadan ve normal kişiden antikoagulanlı kan alındı (bir kısım % 3.8 lik sodyum sitrat ve dokuz kısım kan). Trombositten zengin plâzma ve trombositten fakir plâzma elde etmek için her iki kan iki eşit parçaya ayrıldı. Trombositten zengin plâzma elde etmek için tüpleri dakikada 800 devirde 10 dakika; trombositten fakir plâzma elde etmek içinde diğer tüpler 2500 devirde 20 saniye santrifüj edildi. Plâzmalar ayrıldı ve deney tüplerinde 8 tanesi aşağıda görüldüğü gibi etkilenecek işlemlerine uygun plâzmalar kondu.

Tüp Numaraları	Trombositten zengin plâzma	Trombositten fakir plâzma
1-8	0.1 ml normal	0.1 ml normal
2-7	0.1 ml normal	0.1 ml hasta
3-6	0.1 ml hasta	0.1 ml normal
4-5	0.1 ml hasta	0.1 ml hasta

1 nolu tüpe 0.2 ml kaolin süspansiyonu ilâve edilerek su banyosuna yerleştirildi ve zaman kaydedilerek 20 dakika bekletildi. İkişer dakika arayla aynı işlemler diğer tüpler içinde (2 nolu dan 8 nolu'ya kadar) yapıldı. 1 nolu tüpe kaolin ilâvesinden 20 dakika sonra tüpe 0.2 ml CaCl_2 eriyiği ilâve edilerek kronometre çalıştırıldı. Tüp aralıklı olarak eğilerek pıhtılaşma zamanı saptandı. İkişer dakika aralarla aynı işlemler diğer tüpler içinde tekrarlandı. Yukarıdaki tüplerin düzenlenmesi sonucu her deney iki kere çalışılmış olduğundan her deneyin pıhtılaşma za-

manı olarak iki deneyin ortalaması alındı. Hastanın ve normal kişinin trombositten zengin plâzmalarından trombosit sayımı yapılarak her defasında eşit sayıda trombosit ile çalışıldı.

Sonuç : 2 ve 7 nolu tüplerle, 3 ve 6 nolu tüpler arasındaki fark bunların sadece trombosit kaynaklarından-
dır. Eğer bu iki grupta ortalama pıhtılaşma zamanları birbirine eşit veya yakınsa (ençok 2-3 saniyelik fark varsa) ve hastanın ve normalin trombosit sayıları 100.000 nin üzerinde ise hastanın trombositlerinde TF.3 normal demektir. Tablodaki değerler 2 ve 7, 3 ve 6 nolu tüplerin değerleridir (51).

Tampon No : I (pH 6.7)

Sodium dihydrogen orthophosphate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)... 5.12 g.
Disodium hydrogen orthophosphate (Na_2HPO_4).... 1.18 g
Potasyum cynaide..... 0.65 g
Distile su ile 1000 ml ye tamamlandı.

Tampon No : II (pH 6.4)

Sodium dihydrogen orthophosphate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)...14.35 g.
Disodium hydrogen orthophosphate (NaHPO_4)..... 6.25 g.
Distile su ile 1000 ml. ye tamamlandı.

Reçineler : Bio-Rex 70 (Na) [cation exchanger; 200-400 mesh]
Amberlite 120 G (Na) [cation exchanger; 200-400 mesh]

Kolonun hazırlanışı : Reçineler bir gece pH 6.7 lik tamponda bekletilerek reçine ve tamponun pH ları dengeye getirildi. Biorex-70, Amberlit 120 G reçineleri için iki ayrı plastik enjektör kullanıldı. Reçinenin dışarı akmasını önlemek için enjektörün dibine önceden ufak bir cam pamuğu yerleştirildi. Enjektörün ucuna iğnesi takıldı ve iğne lastik bir tıpa ile kapatıldı. Çalışmaya başlamadan evvel reçineden tampon I geçirildi. Kolon kullanılmadığı zaman tampon I de saklandı.

Deneyin Yapılışı : Hasta ve kontrol grubundan 4 ml kan içinde % 5 EDTA bulunan bir tüpe alındı. Tüpler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Tüpün dip kısmından alınan eritrositler % 0.9 luk serum fizyolojik ile 3 defa yıkandı. 1 volüm eritrosite 6 volüm tampon I ilâve edilerek eritrositler hemolize edildi. Tüpler tekrar 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek hücre debrislerinin dibe çökmesi sağlandı. Üst kısımdan berrak hemolizat alınarak, hemen çalışmaya tabi tutuldu. Biorex-70 ile çalışırken 0.1 ml hemolizat, Amberlit 120 G ile çalışırken 0.5 ml hemolizat (enjektör büyüklüğü ve reçine miktarları nedeni ile) yavaşça plastik enjektörün kenarından reçinenin üzerine bırakıldı. Bu arada reçinenin yüzeyinin bozulmamasına dikkat edildi. Kolonun altındaki iğnesi açılarak hemolizatın reçine içerisine direne olması sağlandı. Daha sonra yavaş yavaş tampon I ilâve edildi ve kolonun altına mezür konarak eluat toplanmaya başlandı. Biorex-70 ile çalışırken

20 ml, Amberlite 120 G ile çalışırken 100 ml elvat toplandı. Eluat toplandıktan sonra buna (E) denerek başka bir yere kondu. Başka bir mezür içerisine de 20 veya 100 ml tampon I kondu. Bunların içine 0.1 ml hemolizat konarak karıştırıldı.ve buna (T) dendi. E ve T nin optik dansiteleri spektrofotometrede 415 nm.de okunarak % HbA₁ düzeyi aşağıdaki formülden tayin edildi.

$$\% \text{HbA}_1 = \frac{\text{O.D(E)}}{\text{O.D(T)} \times 5} \times 100 \quad \text{veya} \quad \% \text{HbA}_1 = \frac{\text{OD.(E)}}{\text{OD.(T)}} \times 100$$

E : Hızlı hareket eden Hb fraksiyonu

T : Total Hb

O.D. : optik dansite

Diabetes Mellitusta, HbA_{1a} ve A_{1b} yükselmediği için bu yöntemle yüksek bulunan % Hb A₁, diyabetli hastalarda % Hb A_{1c} olarak kabul edildi.

BULGULAR

A- Denek grubunu tanımlayıcı bulgular :

1. Bu araştırmada Diyabetik-A grubu hastaların yaş grupları ile kontrol grubundaki kimselerin yaş grupları arasında herhangi bir istatistiki fark saptanamamıştır (Fisher'in kesin-ki kare testi : $\chi^2 = 1.002$, s.d. = 3 $p > 0.05$)

2. Diyabetik-B grubu hastaların yaş grupları ile kontrol grubunun yaş grupları arasında da herhangi bir istatistiki fark yoktur. ($\chi^2 = 0.312$ s.d. = 3, $p > 0.05$)

3. Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubundaki hastalarda kendi aralarında yaş grupları bakımından karşılaştırıldıklarında da istatistiki olarak önemli bir fark gözlenememiştir. ($\chi^2 = 2.15$, s.d = 3, $p > 0.05$)

Üç grupta da erkek ve kadın eşit sayıda alındığından cins yönünden bir fark yoktur.

Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı üzere kontrol grubu, Diyabetik-A grubu ve Diyabetik-B grubu hastaların gerek yaş ve gerekse de cins bakımından aralarında istatistiki bir fark göstermeyişleri nedeniyle birbirleriyle karşılaştırılabilecekleri kanısına varılmıştır.

B- Hemoglobin A1c ye ait Bulgular :

1. Kontrol grubunda normal kişilerin HbA1c düzeyi ölçüldü. Ortalama HbA1c düzeyi $\% 5.41 \pm 2.36$ olarak bulundu.

2. Diyabetik-A grubu hastalarda ortalama HbA1c düzeyi $\% 7.13 \pm 1.76$ olarak saptandı.

3. Diyabetik-B grubu hastalarda HbA1c düzeyi ortalama $\% 18.83 \pm 4.76$ olarak bulundu.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların HbA1c düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemsiz olarak bulundu ($t = 1.84$, s.d. = 18, $p > 0.05$). Kontrol grubu ile, Diyabetik-B grubu, hastaların HbA1c düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise aradaki fark önemli olarak saptandı ($t = 7.98$, s.d. = 18, $p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların HbA1c düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise aradaki fark tekrar önemli olarak bulundu ($t = 7.31$, s.d. = 18, $p < 0.001$) (Diagram 1).

Kontrol grubu ile Diyabetes Mellituslu hastalarda, AKŞ ile HbA1c düzeyi arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı araştırıldığında aralarında kuvvetli bir pozitif ilişkinin olduğu saptandı ($r = 0.89$). Regresyon denklemi $y = -0.86 + 0.07 \cdot X$ olarak bulundu. Regresyon doğrusunu çizmeden önce, doğrusallıktan ayrılış önemsiz olarak bu-

lunduğundan, aradaki ilişkinin doğrusal olduğu kabul edilerek regresyon doğrusu çizildi ($F = 0.20$, s.d. = 29/28, $p > 0.05$) (Diagram 2).

C. Trombosit sayımı ve Trombosit fonksiyonlarını gösteren testlere ait bulgular :

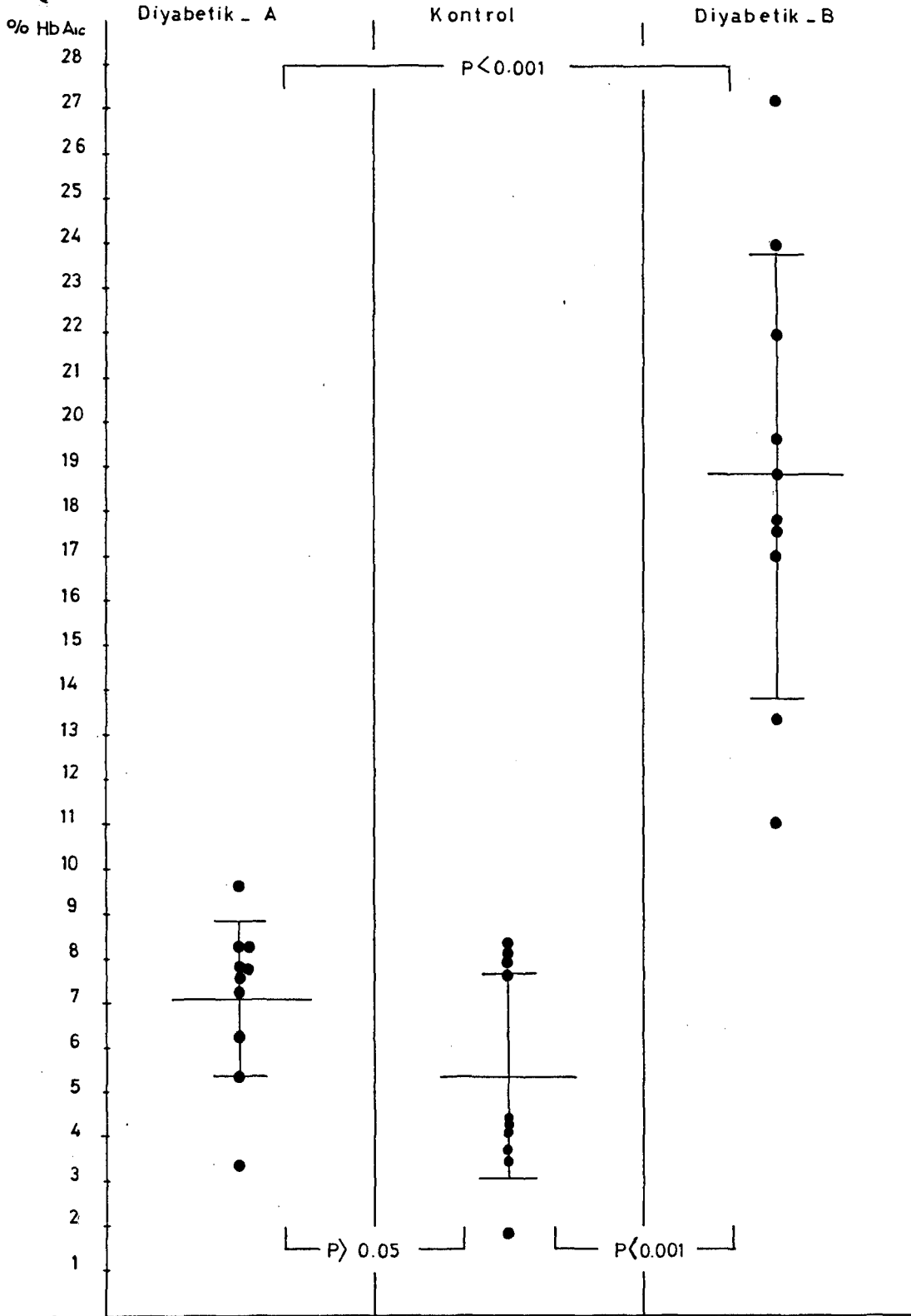
1. Trombosit sayımı ($\times 10^3/\text{mm}^3$) :

Kontrol grubunda ortalama trombosit sayımı 253 ± 55.04 bulundu. Diyabetik-A grubu hastaların ortalama trombosit sayımı 301 ± 74.8 olarak saptandı. Diyabetik-B grubu hastaların trombosit sayıları da 315 ± 65.39 olarak bulundu.

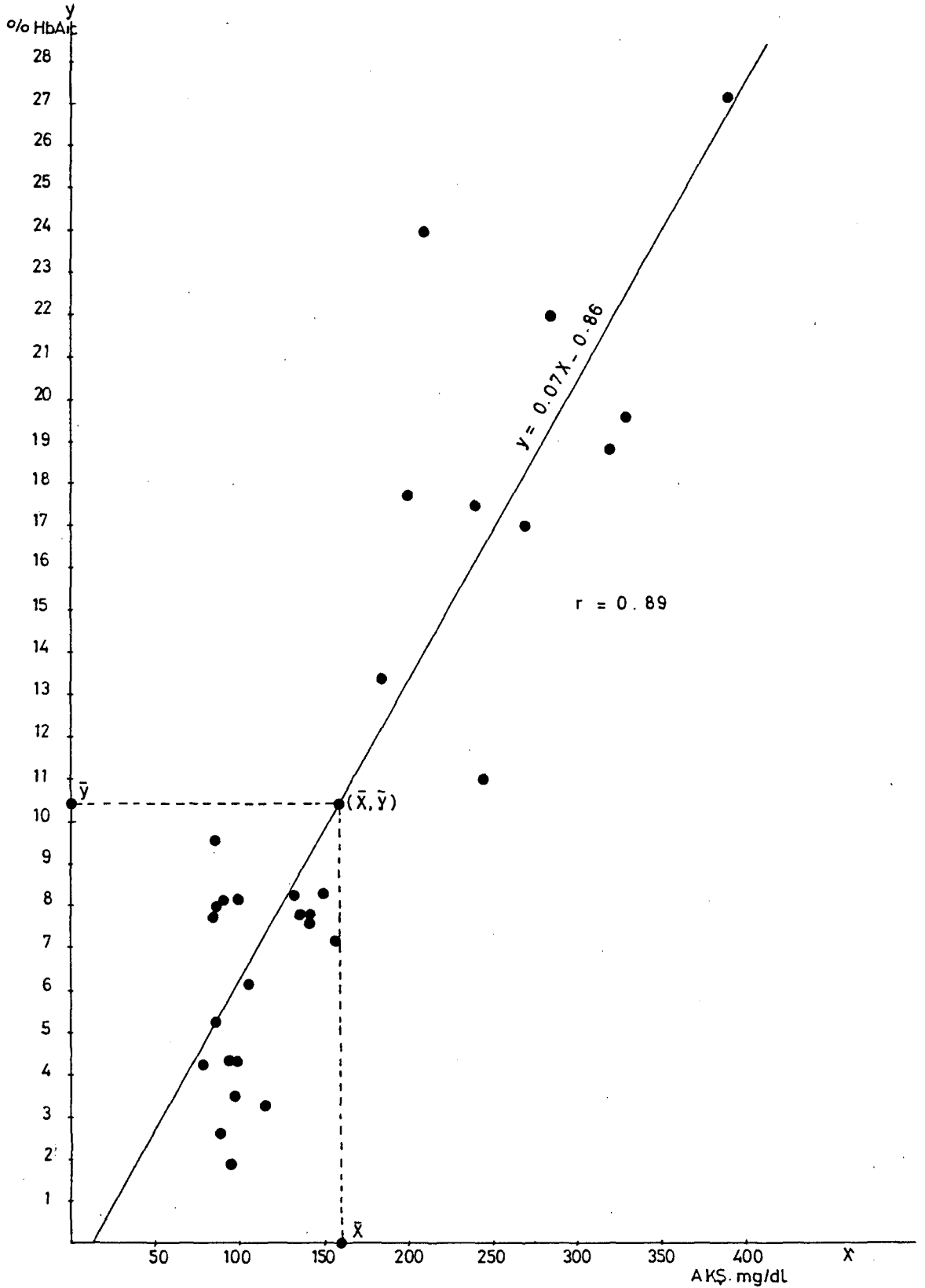
Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların trombosit sayılarının ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemsiz olarak bulundu ($t = 1.64$, s.d. = 18, $p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların trombosit sayılarının ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise aradaki fark önemli olarak saptandı ($t = 2.31$, s.d. = 18, $p < 0.05$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların trombosit sayılarının ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise aradaki fark önemsiz olarak bulundu ($t = 0.45$, s.d. = 18, $p > 0.05$) (Diagram 3).

2. Kanama Zamanı (Dakika-Saniye)

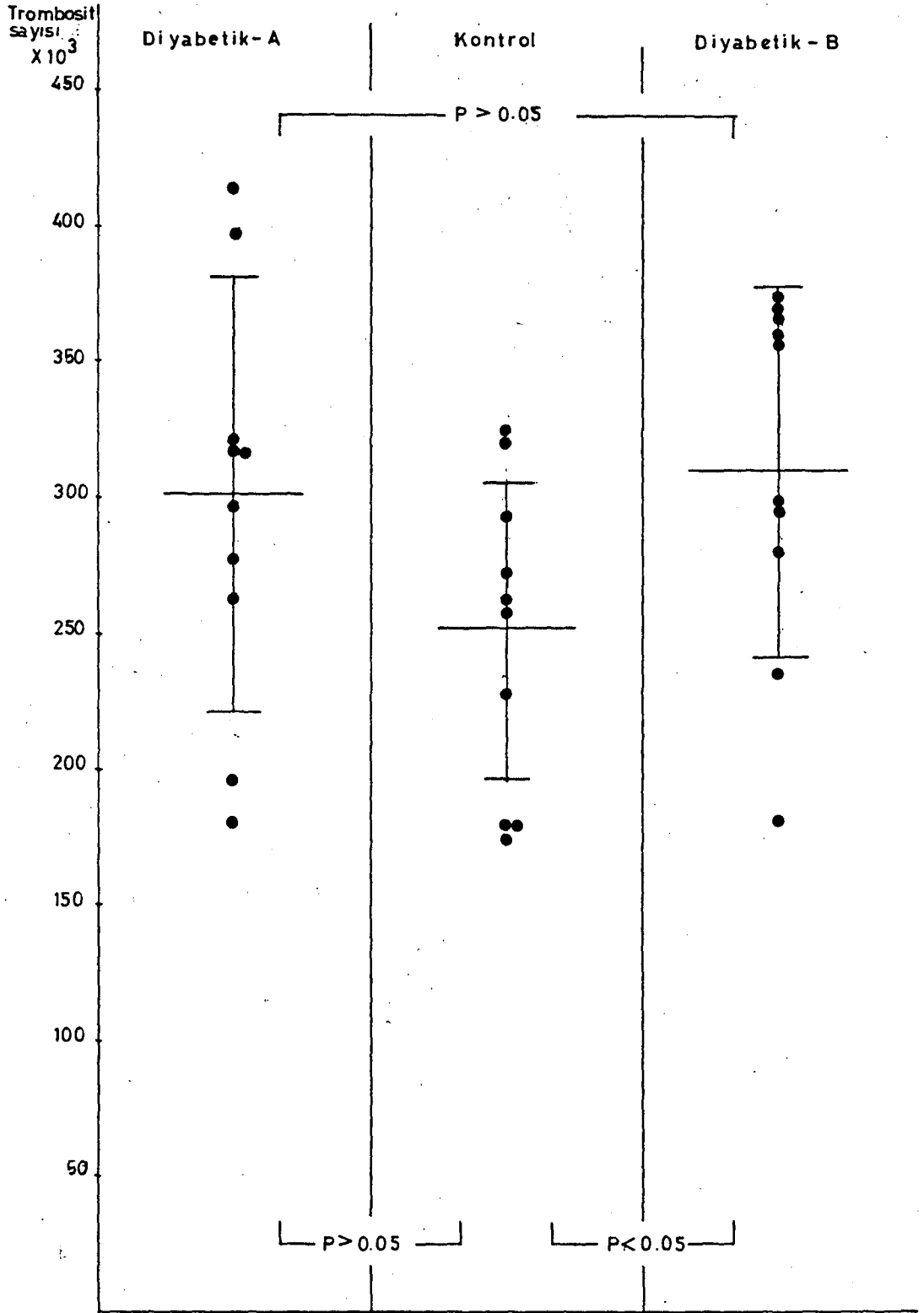
Kontrol grubunda ortalama kanama zamanı $2'.45'' \pm 0.56$ olarak bulundu. Diyabetik-A grubu hastaların ortalama kanama



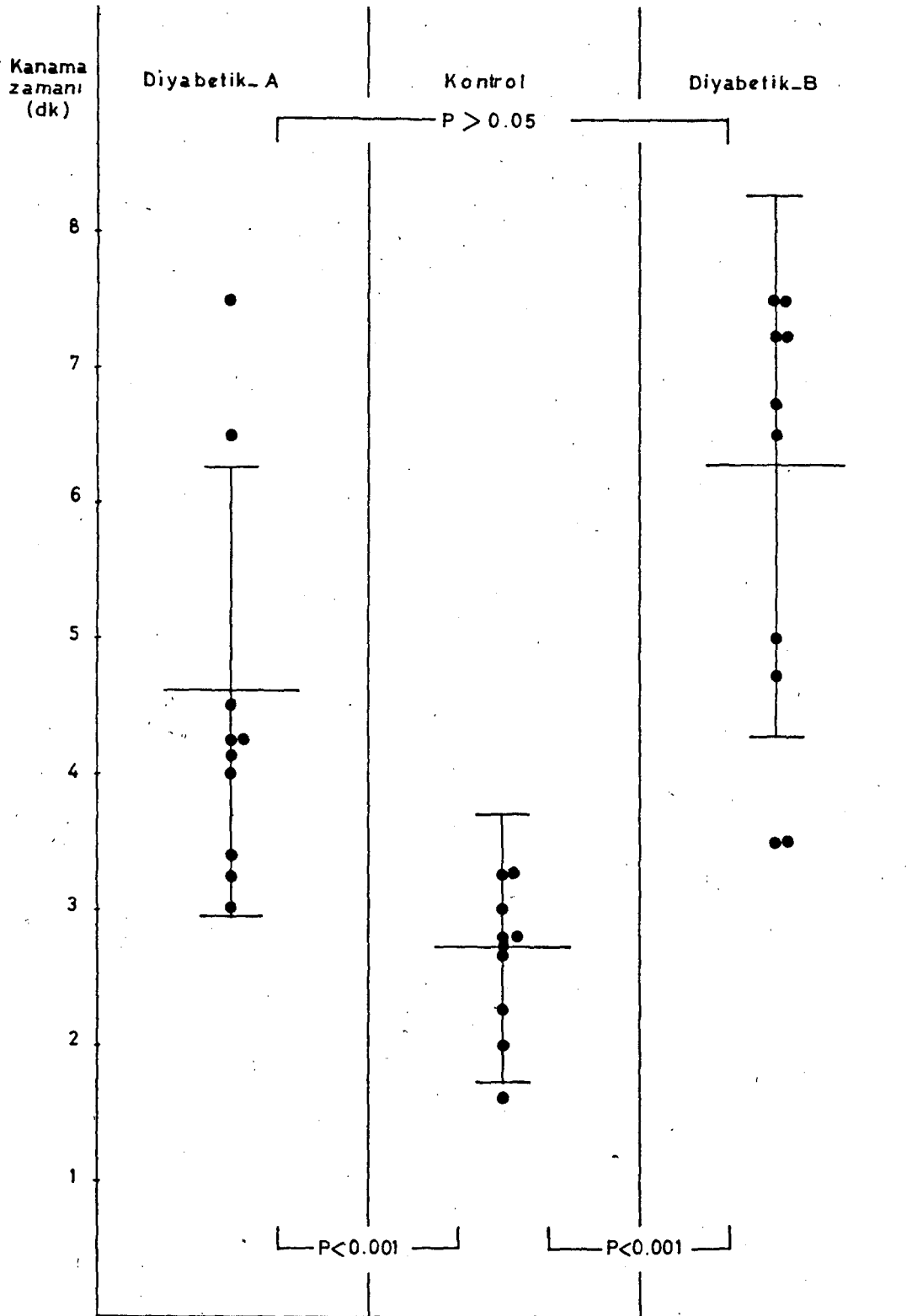
Diğeram 1: Diyabetik Hastalar ve kontrol grubunda % Hb A_{1c} düzeyleri



Diğeram 2 : Kontrol, Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların Hb A_{1c} AKŞ dağılım diğeramı ve regresyon diğerusu



Diğeram 3 : Diabetik hastalar ve kontrol grubunda Trombosit sayıları



Diğeram 4 : Diyabetik hastalar ve kontrol grubunda kanama zamanı

zamanı 4'.37" $\pm$ 1.39 olarak saptandı. Diyabetik-B grubu hastaların ortalama kanama zamanları da 5'.77" $\pm$ 1.63 olarak belirlendi.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların kanama zamanlarının ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki farkın önemli olduğu bulundu ($t = 4.09$, s.d. = 18, $p < 0.001$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların kanama zamanlarının ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise aradaki fark yine önemli olarak bulundu ($t = 6.04$, s.d. = 18, $p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların kanama zamanlarının ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki farkın önemsiz olduğu görüldü ($t = 2.06$, s.d. = 18, $p > 0.05$) (Diagram 4).

3. Turnike Testi

Kontrol grubunda turnike testi negatif (normal) bulundu. Diyabetik-A grubu hastaların turnike testlerinde iki tanesi pozitif (bozuk), sekiz tanesi normal olarak bulundu. Diyabetik-B grubu hastalarda turnike testi altı tanesinde bozuk, dört tanesinde de normal olarak bulundu. Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar pozitif turnike testi açısından karşılaştırıldıklarında aralarında önemli bir fark bulunmadı ($\chi_F^2 = 0.237$, $p > 0.20$) Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu karşılaştırıldığında turnike testi pozitifliği önemli düzeyde farklı idi ($\chi_F^2 = 0.0054$,

$p < 0.001$). Diyabetik-A ile Diyabetik-B gruplarında turnike testi pozitifliği yönünden önemli farklılık yoktu ($\chi^2_F = 0.075$, $p > 0.05$).

4. Rekalsifikasyon Zamanı (RKZ) (Saniye)

Kontrol grubunda ortalama rekalsifikasyon zamanları $RKZ_1: 151".1 \pm 26.86$, $RKZ_2: 151".6 \pm 27$ olarak bulundu. Diyabetik-A grubu hastaların ortalama rekalsifikasyon zamanları $RKZ_1: 150".5 \pm 23.13$, $RKZ_2: 151".1 \pm 23.94$ olarak bulundu. Diyabetik-B grubu hastaların ortalama rekalsifikasyon zamanları da $RKZ_1: 146".57 \pm 29.3$, $RKZ_2: 164".75 \pm 45.94$ olarak saptandı.

Kontrol grubunun, Diyabetik-A ve Diyabetik-B hastaların RKZ_1 ve RKZ_2 ortalama farkları hesaplandı.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların RKZ 'nı ortalamaları arasındaki farkın önemsiz olduğu görüldü ($t = 0.33$, s.d. = 18, $p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların RKZ 'nı ortalama arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki farkın önemli olduğu saptandı ($t = 3.36$, s.d = 18, $p < 0.005$).

Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların RKZ ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise aradaki fark yine önemli olarak bulundu ($t = 3.34$, s.d = 18, $p < 0.005$).

Kontrol, Diyabetik-A, Diyabetik-B gruplarının RKz'lerinin, ayrı ayrı HbA_{1c} düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı. Sonuçlar, kontrol grubu için ($r = -0.30$, $y = 2.17 - 0.99.X$), Diyabetik-A grubu için ($r = -0.44$, $y = 5.54 - 0.36.X$) Diyabetik-B grubu için ($r = -0.10$, $y = 21.64 - 0.67.X$) şeklinde bulundu. Böylece kontrol Diyabetik-A, Diyabetik-B gruplarının RKz'leri ile HbA_{1c} düzenleri arasında bir korelasyon olmadığı tesbit edildi.

5. Trombosit Faktör-3 (TF3) (Saniye)

Kontrol grubunda $TF3_{(1)} : 35'' \pm 6.11$, $TF3_{(2)} : 35''.46 \pm 5.98$ olarak bulundu. Diyabetik-A grubu hastaların trombosit faktör 3'lerinin ortalama değerleri $TF3_{(1)} : 41''.44 \pm 9.02$, $TF3_{(2)} : 42'' \pm 8.31$ olarak bulundu. Diyabetik-B grubu hastaların trombosit faktör 3'lerinin ortalama değerleri de $TF3_{(1)} : 38''.73 \pm 5.69$, $TF3_{(2)} : 41''.30 \pm 5.83$ olarak belirlendi.

Kontrol grubunun, Diyabetik-A, Diyabetik-B grubu hastaların $TF3_{(1)}$ ve $TF3_{(2)}$ ortalama farkları hesaplandı.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların trombosit faktör 3 ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemli olarak bulundu ($t = 3.91$, s.d. = 18, $p < 0.005$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların $TF3$ ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemli

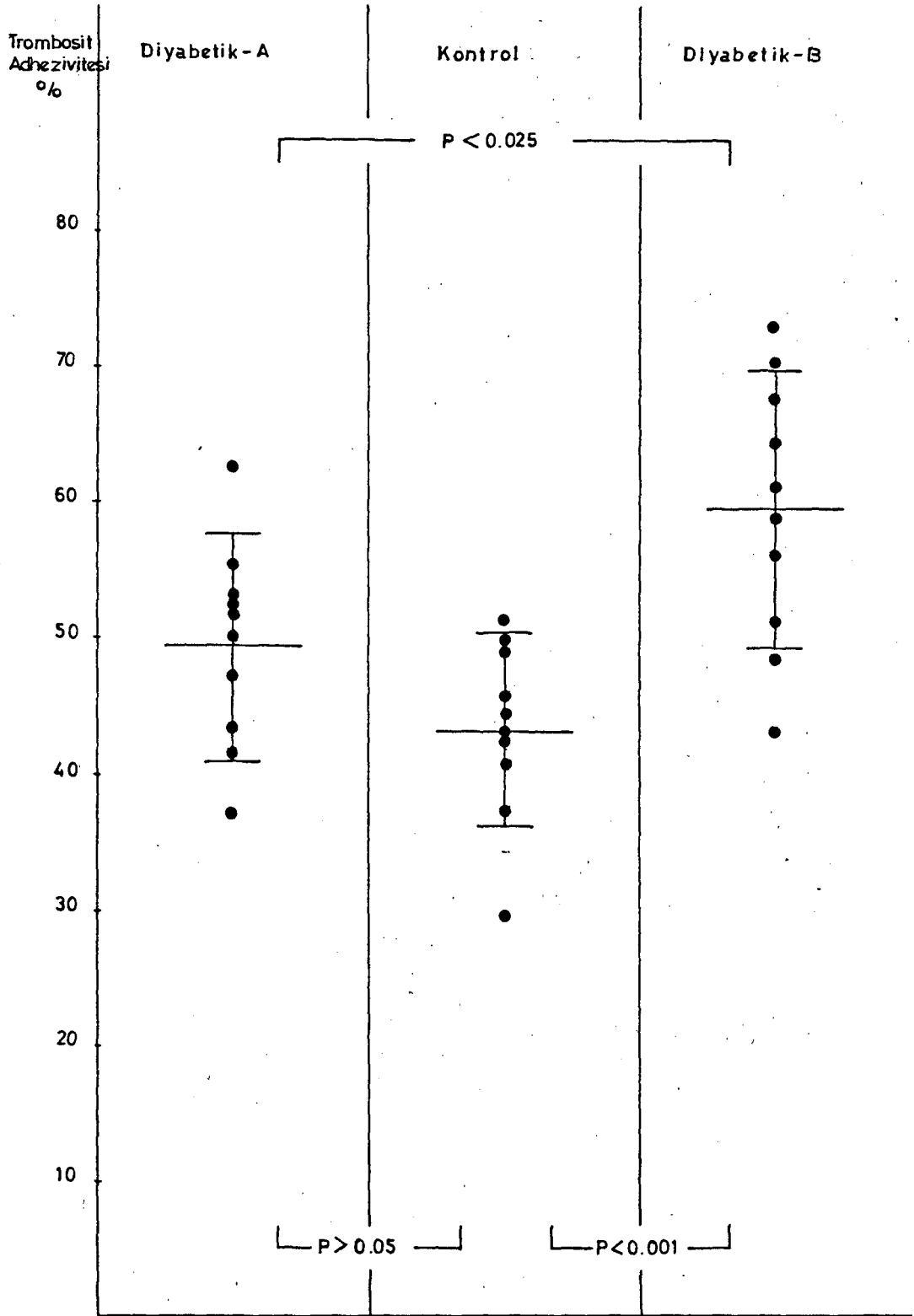
olarak saptandı ($t = 35.17$, $s.d = 18$, $p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların TF3 değerlerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise fark tekrar önemli bulundu ($t = 5.26$, $s.d.= 18$, $p < 0.001$).

Kontrol, Diyabetik-A, Diyabetik-B gruplarının TF3 değerleri ile HbA_{1c} düzeyleri arasındaki korelasyonlar tesbit edildi. Diyabetik-B grubu hastalarda HbA_{1c} ile TF3 arasında zayıf bir ilişki bulundu ($r = -0.58$, $y = 7.84 - 0.26 \cdot x$). Yani HbA_{1c} yükselirken hastanın TF3 ü de bununla ilişkili olarak bozulmaktadır.

6. Trombosit Adhezivitesi (%)

Kontrol grubunda trombosit adhezivitesinin ortalama değerleri 43.43 ± 6.72 olarak bulundu. Diyabetik-A grubunda trombosit adhezivitesi ortalama olarak 49.38 ± 8.10 olarak bulundu. Diyabetik-B grubu hastaların trombosit adhezivitelerinin ortalama değeri ise 59.28 ± 9.90 olarak saptandı.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların trombosit adhezivitelerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemsiz olarak bulundu ($t = 1.79$, $s.d = 18$, $p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların trombosit adhezivitelerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemli olarak saptandı ($t = 4.19$, $s.d.= 18$, $p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların



Diğeram 5 : Diyabetli hastalar ve kontrol grubunda Trombosit Adhezivitesi

trombosit adheziyitelerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testinde ise yine aradaki fark önemli olarak bulundu ($t = 2.45$, s.d.= 18, $p < 0.025$). (Diyagram 5)

D. Kolesterol, Total Lipid ve Lipoproteinlere ait bulgular :

1. Kolesterol (mg/dl)

Kontrol grubunda kolesterolün ortalama değerleri 266.3 ± 75.51 olarak bulundu. Diyabetik-A grubu hastaların ortalama kolesterol düzeyleri 221 ± 37.10 olarak bulundu. Diyabetik-B grubu hastaların ortalama kolesterol düzeyleri de 241.2 ± 47.73 olarak saptandı. Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların kolesterol düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemsiz olarak bulundu ($t = 1.90$, s.d.= 18, $p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların kolesterol değerlerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemsiz bulundu ($t = 0.89$, s.d.= 18, $p > 0.05$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların kolesterol düzeyleri arasındaki fark önemsiz bulundu ($t = 1.06$, s.d.= 18, $p > 0.05$).

2. Total Lipid (mg/dl)

Kontrol grubunda total lipidin ortalama değerleri 835.50 ± 151.30 olarak bulundu. Diyabetik-A grubu hastalarinkı 720.5 ± 95 , Diyabetik-B grubu hastalarinkı de 857.30 ± 235.86 olarak bulundu. Kontrol grubu ile Diyabetik-

A grubu hastaların T.lipid düzeylerinin ortalamaları arasındaki fark önemsiz bulundu ($t = 2.04$, $s.d = 18$, $p > 0.05$).

Aynı şekilde kontrol ve Diyabetik-B grupları arasındaki T.lipid değerlerinin farkı önemsiz bulundu ($t = 0.25$, $s.d = 18$, $p > 0.05$). Diyabetik-A ve B grubu hastaların da total lipidleri arasındaki fark önemsiz bulundu.

3. β Lipoproteinler (LDL)

Kontrol grubunda β lipoproteinlerin ortalama değerleri 459.5 ± 136.79 bulundu. Diyabetik-A grubunda 468.5 ± 96.18 , Diyabetik-B grubunda da 556.5 ± 238.12 olarak bulundu. Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu arasındaki fark önemsiz bulundu ($t = 0.17$, $s.d = 18$, $p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu arasındaki fark da önemsiz bulundu ($t = 1.12$, $s.d. = 18$, $p > 0.05$). Ayrıca Diyabetik-A ve B grupları arasındaki fark da önemsiz bulundu ($t = 1.19$, $s.d. = 18$, $p > 0.05$).

4. Pre β Lipoproteinler (VLDL)

Kontrol grubunda pre β lipoproteinlerin ortalama değerleri 144.4 ± 64.44 olarak bulundu. Diyabetik-A grubunda 122.8 ± 64.05 , Diyabetik-B grubunda 179 ± 154.64 değerleri bulundu. Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu

arasındaki fark önemsiz bulundu ($t = 0.75$, $s.d = 18$, $p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu arasında da fark önemsiz olarak saptandı ($t = 0.65$, $s.d = 18$, $p > 0.05$). Diyabetik-A ve B grupları arasında da fark önemsiz olarak belirlendi ($t = 1.06$, $s.d = 18$, $p > 0.05$).

5. α Lipoproteinler (HDL)

Kontrol grubunda alfa lipoprotein değerlerinin ortalaması 231.2 ± 48.76 olarak bulundu. Diyabetik-A grubunda 148.7 ± 41.3 , Diyabetik-B grubunda 196 ± 83.11 olarak bulundu. Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların lipoprotein düzeylerinin ortalamaları arasındaki farkın önemlilik testi yapıldığında aradaki fark önemli bulundu ($t = 2.42$, $s.d. = 18$, $p < 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu arasındaki fark önemsiz bulundu ($t = 1.16$, $s.d = 18$, $p > 0.05$). Diyabetik-A ve B grupları arasında da fark önemsiz olarak saptandı ($t = 1.61$, $s.d = 18$, $p > 0.05$).

6. Lipoprotein Elektroforezi

Kontrol grubunda 4 tane Tip IIa, 2 tane, Tip IIb, 4 tane normal şeklinde tiplendirme gösteren lipoprotein elektroforezi elde edildi. Diyabetik-A grubunda 7 tane Tip IIa, 1 tane Tip IIb, 2 tane Tip IVa bulundu. Diyabetik-B grubunda ise 3 tane Tip II a, 4 tane Tip IIb, 1 tane Tip IV a, 2 tane normal bulundu. Böylece kontrol grubunda 6 tane, Diyabetik-A grubunda 10 tane, Diyabetik-B grubunda 8 tane patolojik değer olduğu saptandı.

Patolojik netice yönünden Diyabetik-A grubu hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki farkın önemli olduğu bulundu ($\chi_F^2 = 0.0433$, $p < 0.05$). Diyabetik-B grubu hastalarla, kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki farkın önemsiz olduğu görüldü ($\chi_F^2 = 0.2438$, $p > 0.20$). Aynı şekilde Diyabetik-A ve Diyabetik-B grupları karşılaştırıldıklarında da aradaki fark önemsiz bulundu ($\chi_F^2 = 0.2368$, $p > 0.20$).

TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus, damar hastalıklarında yüksek risk taşıyan son derece önemli metabolik bir bozukluktur. Büyük ve küçük damarların her ikisi de tutulabilir. Bu damarlarda oluşan patofizyolojik değişiklikler metabolik bozuklukla birlikte morbidite ve mortalitede önemli rol oynar. Çok eskiden beri, bir çok araştırmacı diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarının, vasküler zemin membranının kalınlaşmasına bir cevap olarak oluştuğunu düşünmüştür. Sonuçta bir çok araştırma bu konuya yöneltilmiştir. Son on yıl boyunca dikkatler damar duvarıyla trombositler arasındaki bağıntıda yer alan hemostatik mekanizma üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu görüşe göre diyabetes mellitusta hemostatik mekanizma anormalliklerinin vasküler komplikasyonlara bağlı olacağı düşünülmüştür (54). Çalışmalar; diyabetik hastaların trombositlerinde ADP, epinefrin veya kollajene karşı artmış trombosit agregasyonu hassasiyeti olduğunu göstermektedir. Bu hassasiyet growth hormonundan etkilenen vonWillebrand faktörün yükselmesi ile korelasyon gösterir (55). Ayrıca bu hassasiyetin artmış olmasının retinopati oluşumuyla ilişkili olduğuna ait bazı deliller mevcuttur ve bu periferik nöropatili diyabetik hastalarda rapor edilmiştir. Bununla ilgili olarak Rathbone ve arkadaşları diyabetik hastaların kanında daha hızlı ve büyük trombüslerin oluştuğunu göstermişlerdir (56). Artmış trom-

bosit hassasiyeti iskemik intravasküler veya tromboembolik olaylara bir cevap olabilir ve bu durum akut faz bittikten sonra sona ermektedir.

Bu nedenle; artmış trombosit hassasiyeti, bu hastalardaki vasküler değişikliklerin oluşumunda bir faktör olabilir. Bu durum, trombositlerin damar duvarlarıyla ilişkiye girdiklerinde düz kas hücre proliferasyonuna yol açan bir mitojen salgılamalarıyla desteklenmiştir ki, bu durum deney hayvanlarında intima kalınlaşması şeklinde gösterilmiştir. Buna ilâve olarak, trombositler endotelial permeabiliteyi değiştirecek faktörleri de salabilirler (57). Damar değişikliklerinin olası sebepleri arasında, trombosit ve endotelde Prostoglandin metabolizmasının bozulması, artmış prostoglandin E ve azalmış prostosiklinin de rolü vardır (58), (59).

Trombositlerin esas metabolik fonksiyonları için gerekli enerjisi glukozdan sağlanır. Ama trombositler mannoz, fruktoz, galaktoz, riboz ve sukrozuda transport ve okside ederek kullanabilirler. Embden-Meyerhof, Krebs, heksosmonofosfat şantları ve glikoneojenik yollarla fosfat adenin nükleotid kaynaklarından enerji sağlarlar (60).

Trombosit sayımı üzerine yapılan çalışmalar çeşitli farklılıklar göstermektedir. Diyabetik hastalarda megatrombosit sayılarında fazlalık saptanmıştır. Megatrombosit yüzdesinin artmış olmasının nedeni trombosit turnoverının

artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (61), (62), (63). K.C. Malhotra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (64) trombosit sayısı kontrol ve diyabetik hasta grubunda farklılık göstermemiştir.

Bizim çalışmamızda; kontrol grubunda ortalama trombosit sayısı $253 \pm 55.04 \times 10^3/\text{mm}^3$, kan şekeri regüle olan diyabetes mellituslu hastalarda (Diyabetik-A) ortalama $301 \pm 74.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, kan şekeri regüle olmayan diyabetes mellituslu hastalarda (Diyabetik-B) ise ortalama $315 \pm 65.39 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların ortalama trombosit sayısı karşılaştırıldığında aradaki fark önemsiz olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Ancak kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların ortalama trombosit sayıları arasındaki fark istatistikî yönden önemli olarak saptanmıştır ($p < 0.05$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastalar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında ise aradaki fark tekrar önemsiz olarak bulunmuştur ($p > 0.05$).

Diyabetik-B grubu hastaların trombosit sayılarında hafifçe artış, kan şekerinin yüksek olması nedeni ile serum osmolalitesinin artmasına ve osmotik diürez nedeni ile plâzma suyunun azalmasına bağlı olabilir.

Trombosit fonksiyonlarını gösteren diğer bir test kanama zamanıdır. Basit bir test olduğu halde literatürde bu testle ilgili olmak üzere diyabetik hastalarda herhangi

bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kontrol grubunda ortalama kanama zamanı $2'.45'' \pm 0.56$ bulunmuştur. Kan şekeri regüle (Diyabatik-A) grubu hastaların ortalama kanama zamanı da $4'.37'' \pm 1.39$ olarak saptanmıştır. Diyabetik-B grubu hastalarda ise ortalama kanama zamanı $5'.77'' \pm 1.63$ olarak bulunmuştur. Gerek Diyabetik-A ve gerekse de Diyabetik-B hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki ortalamalar arasındaki farklar önemli olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu neticeler bize sonuç olarak diyabetik hastalarda, kan şekeri kontrol edilsin veya edilmesin damar duvarının geçirgenliğinin bozulduğunu ve/veya kalitatif trombosit bozukluğu olabileceğini açık olarak göstermektedir.

Kapiller geçirgenliği gösteren diğer bir test Turnike Testi olup, özellikle diyabetik hastalar için literatürde bu konuda da pek fazla bilgi yoktur. Çalışmamızda kontrol grubunda turnike testi negatif (normal) olarak bulunmuştur. Diyabetik-A grubu hastaların turnike testlerinde iki tanesi pozitif (bozuk), sekiz tanesi normal bulundu. Diyabetik-B grubu hastaların turnike testlerinde altı tanesi bozuk, dört tanesi normal olarak bulundu. Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar pozitif turnike testi açısından karşılaştırıldıklarında aralarında önemli bir fark bulunmadı ($\chi_F^2 = 0.237, p > 0.20$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu karşılaştırıldığında turnike testi pozitifliği önemli düzeyde farklı idi ($\chi_F^2 = 0.0054, p < 0.001$).

Diyabetik-A ile Diyabetik-B gruplarında turnike testi pozitifliği yönünden önemli bir fark saptanmadı ($\chi^2_F = 0.075$, $p > 0.05$).

Diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonların sıklığı ve bunların hastalığın gidişindeki önemi nedeniyle dikkatler, trombositler üzerine olduğu kadar kanın pıhtılaşması üzerine de toplanmıştır. Ancak diyabetiklerde hemostatik sistemin incelenmesi kolay değildir. Çünkü; klinik diyabet çeşitli nedenlerle oluşan bir sendrom olup, oluşan ağır metabolik değişiklikler kan pıhtılaşmasını ve trombosit fonksiyonlarını etkileyebilirler. Subklinik komplikasyonlar ise pıhtılaşma değişikliklerinin oluşmasında neden olabilirler (65). Ayrıca; antidiyabetik tedavinin hemostatik fonksiyonlar üzerine olan etkisi de unutulmamalıdır. Örneğin, Phenformin'in fibrinolitik aktiviteyi arttırıcı bir etkisi vardır (66). Bu nedenle hemostatik sistem üzerindeki incelemelerin sayısı fazla olmakla birlikte, yararlı çalışma sayısı oldukça azdır. Ancak; Almer ve Nillsson 1975, Almer ve arkadaşları 1975, Badawi ve arkadaşları 1970, Fleischman ve arkadaşları 1976, gibi bir çok araştırmacı hemostatik sistemin fonksiyonel değişikliklerinin, yaşa, sekse, diyabet tipine, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerine bağlı olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim bu araştırmamızda koagülasyonla ilgili olarak; fazla literatür bulgusu olmayan ve intrensek pıhtılaşmanın

tarama yöntemlerinden, özellikle trombosit tromboplastik fonksiyonunu gösteren plâzma rekalsifikasyon zamanı çalışılmıştır. Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu arasında önemli bir fark bulunmamasına karşın, Diyabetik-B grubu ile Diyabetik-A grubu arasında istatistiki açıdan önemli bir fark saptanmıştır ($p < 0.005$). Bu neticeler bize kan şekerinin yüksekliği diyabetin tipine bağımlı olmadan intrensek pıhtılaşma mekanizmasında trombosit tromboplastik fonksiyonunun bozulması ile ilgili bir bozukluk oluşturduğunu göstermektedir.

Diğer bir çalışmada hemostatik sistemin çok erken dönemlerde diyabetten etkilendiği gösterilmiştir (66). Diyabette, hemostatik sistemin çok erken dönemlerde etkilendiği; artmış FVIII_{vWF} plâzma konsantrasyonları ile de gösterilebilir. Hatta bu artış preklinik diyabeti alanlarda bile izlenebilmektedir. F VIII_{vWF} plâzma konsantrasyonlarının arttığı, Bensuussan ve arkadaşları (1975), Colwell ve arkadaşları (1976) tarafından da doğrulanmıştır.

Hemostatik mekanizmalardaki bozukluklar, kapiller damarlarda tromboza ve dolayısıyla da, retinopati ve nöropatiye yol açabilmektedir. Bu durum ayrıca; önceden var olan anjiopatiyi kötüleştirebildiği gibi aterosklerozun başlamasına da neden olabilir. Bu nedenle hemostatik sistemdeki değişiklikler diyabetin kontrol altına alınabilmesi veya uygun tedavinin seçilebilmesi açısından dikkate alınmalıdır.

Trombositler hem invitro hem de invivo olarak adhezyon ve agregasyon yaptıklarında intrasellüler maddelerden bir kısmını salarlar. Lokal olarak hemostazda şu maddeler vardır: 5-hidroksitriptamin, ADP, ATP, trombosit faktörleri 1,2,3,4 ve koagülasyon faktörleri I, V, VIII, XI ve XIII (67). Trombosit faktör-3 (TF-3); serinin fosfotidi olup etandamin ve inositol kompleksinden oluşan bir fosfolipiddir (68). TF-3, Faktör IX a, F VIII, F X'u aktive etmeye yaradığı gibi, F Xa + F V'e trombokinaz görevi yapmada yardım eder (68), (69).

Prokoagülan bir aktivatör olan TF 3 üzerine yaptığımız bu çalışmada, bulduğumuz sonuçlar literatürle tamamen uyum göstermiştir.

Diyabetik-A grubu hastalarla kontrol arasındaki karşılaştırmada TF-3'ün önemli derecede bozulduğu saptanmıştır ($p < 0.005$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu karşılaştırıldığında tekrar TF-3 bozukluğu açısından önemli bir fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

Biz bu çalışmamızda; koagülasyon sürecini arttırmaya yardım eden TF-3'ün; diyabetik hastalarda ve ayrıca kan şekeri yüksekliğine göre kendi aralarında da farklı olarak bozulduğunu saptadık. Nitekim rekalsifikasyon zamanının aynı hastalarda uzamış olarak saptanması bu teoriyi destekler niteliktedir.

Trombositler; vasküler veya yabancı yüzeylere olan adherans özellikleri nedeniyle, hemostazı başlatırlar, agregasyon özelliği ile buna katkıda bulunurlar ve aynı zamanda tromboplastin jenerasyonunun hızlanmasıyla hemostatik tıkaç yapımında önemli bir yer tutarlar (70). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda; alloxan ve streptozotozin ile tedavi edilen olgularda trombosit adhezivitesinde erken dönemlerde artma saptanmıştır (71). Trombosit adhezivitesinde erken dönemde artma olması, bunun vasküler hastalığa bağlı olmadığını vurgulamaktadır (72). İnvitro olarak glukoz yüklendiği zaman trombosit adhezyonu normal ve diyabetik olgularda yükselmektedir (73).

Diyabetes Mellituslu hastalarda trombosit adhezyonunun artmasına ilişkin bir çok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda; klinik olarak vasküler hastalığı olan kişilerde primer olarak trombosit adhezyonunun arttığı gösterilmiştir. Odegaard, Shaw, Hansen, Hellem, Salzman gibi bir çok araştırmacılar bu konu üzerinde çalışmışlardır (74), (75).

Trombosit adhezyonu için önemli plâzma proteini vonWillebrand Faktördür. Bu faktörün; trombosit adhezyonundaki önemi diyabet olgularında düzeyinin artmasıyla belirlenir. Diyabetik plâzmanın anti vWF düzeyini yükselttiği ve diyabetik hastalarda vWF'nin yüksek düzeylerde olduğu rapor edilmiştir (76), (77), (78).

Çeşitli tekniklerle yapılan adheziyite indekslerinde $\% 49 \pm 3.8$, $\% 44.5$, $\% 57.4 \pm 8.96$ gibi neticeler bulunmuş ve bu sonuçların kontrol grublarına göre önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (64), (79), (80), (81). ADP ve cama yapışma teknikleriyle yapılan bir başka araştırmada trombosit adhezivitesi diyabetiklerde $\% 65.5 \pm 11.5$ olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda; Diyabetik-B grubu hastalarda ortalama trombosit adhezivitesi $\% 59.28 \pm 9.90$ bulunmuştur. Diyabetik-A grubu hastalarda $\% 49.38 \pm 8.10$, kontrol grubunda ise $\% 43.43 \pm 6.72$ olarak saptanmıştır. Diyabetik-B grubu hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark önemli olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Diyabetik-A grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ise önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$). Ayriyeten kan şekeri regüle ve regüle olmayan hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark tekrar önemli olarak saptanmıştır ($p < 0.025$). Bu sonuçlar bize; trombosit adhezivitesi ile kan şekeri arasında önemli bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Elde edilen bu sonuçlar literatür bulgularıyla tamamen uyumlu olarak bulunmuştur.

Diyabetle hiperlipidemi arasındaki bağlantı ilginçtir. Diyabette; trombosit fonksiyonları, pıhtılaşma faktörleri, arteryel düz kas hücre metabolizması ve kan basıncının düzenlenmesini içeren ve ateromatöz proçesi ilgilendiren pek çok faktörler mevcuttur. Buna karşın diyabette

plâzma lipoprotein düzeylerindeki değişiklikler ilerleyen aterosklerozun en önemli risk faktörlerinden biridir (82), (83), (84), (85), (86). Otuz yıllık bir çalışma neticesinde diyabetiklerde yüksek kolesterol ve lipid düzeyleri bulunmuştur (87).

Diyabet plâzma kolesterol metabolizması üzerinde de önemli bir rol oynar. Kontrol edilmemiş hipergliseminin total vücut kolesterolünün sentezindeki artma ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (88). Bu değişiklik tam anlamıyla insülin yetersizliğine bağlı olmayabilir. Hiperkolesterolemi diyabetik hastalarda iki sebepten birisiyle oluşur. Önce plâzma VLDL düzeylerindeki artışlar, plâzma kolesterol düzeyindeki ikincil artışlara neden olur ki, VLDL'ler total lipid içeriğinin % 20'sini kolesterol olarak taşır. İkinci neden olarak diyabet, plâzma LDL metabolizmasında önemli etkiler oluşturur. Plâzma LDL düzeylerindeki artışlar iyi kontrol edilmeyen diyabetiklerde kendini Tip I ve Tip II olarak gösterir ki bu durum diyabetin kontrolü ile normale düşer (89).

Bir araştırmada; serum total kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonları kontrol ve diyabetiklerde aynı bulunmuştur.

Ancak genç diyabetik bayanlarda aynı yaşta diyabetik olmayanlara göre serum kolesterolü yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ayriyeten serum total gliserid konsan-

trasyonu diyabetiklerde ve diyabetik olmayanlarda normal olarak bulunmuştur. Bununla birlikte trigliserid ve VLDL trigliserid konsantrasyonlarının kan şekeri ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (90). İnsüline bağımlı genç Diyabetiklerde yapılan bir çalışmada da, AKŞ ve HbA1c düzeyleriyle korele olan yüksek kolesterol trigliserid düzeyleri bulunmuştur. LDL ve VLDL fraksiyonlarının da hipergliseminin derecesiyle birlikte arttığı gözlenmiştir (91).

İnsüline bağımsız (Tip II) diyabetlilerde yükselmiş plâzma trigliseridlerinin mekanizmasını araştırmak için VLDL trigliserid düzeyleri çalışılmış ve bunun fazla üretim ve katabolizma azalmasına bağlı olduğu Lewit ve Brunell tarafından gösterilmiştir (93).

HDL metabolizmasında ise diyabetin etkisi değişkendir. Tip II diyabette plâzma HDL kolesterol düzeyleri azalmaya eğilim gösterir, ancak diyabetik tedaviyle normale dönmektedir. Plâzma HDL düzeylerindeki yükselmede, oral sulfanilurea grubu ilâçlar insülinden daha az etkili olmaktadır. HDL ateroskleroz ile ters ilişki göstermektedir. HDL düzeylerinin diyabetin ağırlığı veya derecesi ile ilgili değil sirkülasyondaki insülin miktarına ve dokuların insüline olan duyarlılığına bağlı olduğu anlaşılmıştır. Diyabetik retinopatisi olanlarda HDL düzeyinin düşük olduğu görülmüştür (94), (95), (96), (97).

Bizim bu araştırmamızda kontrol, Diyabetik-A, Diyabetik-B gruplarında kolesterol, total lipid, lipoproteinler ve lipoprotein elektroforezleri çalışılmıştır. Ancak kontrol grubu olarak aldığımız kişilerin herhangi bir şikayetleri olmamasına karşın kolesterol, lipid, lipoprotein değerleri normal sınırların üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle diyabetik gruplarla kontrol grubu arasında önemli bir istatistikî fark saptanamamıştır.

Ancak literatürle uyumlu olarak, kan şekeri regüle olan Diyabetik-A grubu hastalar ile kontrol grubu arasında α -lipoprotein (HDL) düzeyleri açısından istatistikî olarak önemli fark saptanmıştır ($p < 0.05$) (101). Lipoprotein elektroforezinde de patolojik netice yönünden Diyabetik-A grubu hastalarla, kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki farkın önemli olduğunu görüldü ($\chi^2_F = 0.0433$, $p < 0.05$).

1922 de Banting ve Best diyabetes mellitus tedavisinde ideal tedavinin hormon replasmanı olacağını savunmuşlar ve insülini tedaviye sokmuşlardır. Gerçekten de geçen 50 yıl içinde insülinle hiperglisemi önlenmiş ve ketoasidozdan ölüme ileri derecede azalmıştır. Bununla birlikte insülinin devamlı kullanılmasına karşın çeşitli patolojik değişiklikler halen gelişmekte ve hastalıkta en önemli ölüm nedenleri olmaktadır. Diyabetologların en fazla üzerinde durdukları konu kan şekeri düzeyleriyle sekonder komplikasyonların arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Diyabet regülasyonunun daha iyi yapılması ile geç komplikasyonların ortaya çıkması hızında azalma olacağı konusunda gittikçe artmakta olan deliller mevcuttur.

Minör hemoglobinlerin özellikle HbA_{1c} nin biosentezi için yapılan çalışmalar diyabetin sekeli, klinik takibi açısından son derece önemlidir.

Glikolize hemoglobin düzeylerinin uzun sürede kan şekeri düzeylerinin entegre bir indeksi olarak kullanımı, gittikçe yaygınlaşmaktadır (99).

HbA_{1c} glukozun hücre içine girmesiyle yavaş yavaş meydana gelmektedir. Plâzmadaki glukoz eritrosit içerisine kolaylaştırılmış diffüzyon ile girmektedir. Bu nedenle eritrosit içerisindeki HbA_{1c}, plâzma glukoz düzeyini göstermektedir. HbA_{1c} düzeyi, glukoz toleranstestinde ortaya çıkan eğrinin altındaki alanla lineer bir korelasyon göstermektedir. HbA_{1c}, o anki kan şekeri konsantrasyonunu değil 2-3 ay önceki değerleri gösterir. Bu durumun bilinmesi hekime çok yararlı olmaktadır. Çünkü kan şeker düzeyi hastanın aldığı ilâçları düzenli kullanıp kullanmamasına, diyetine uyup uymamasına göre değişmektedir. Oysa ki HbA_{1c} düzeyi, kısa sürede değişiklik göstermeyeceğinden diyabetik hastalarda regülasyon açısından daha güvenilir bir ölçüt olmaktadır. Koenig ve arkadaşları bir grup diyabetik hastayı diyabet kontrolünden önce ve sonra çalışmışlar ve glukozürinin kısa sürede kaybolmasına karşın

HbA1c'nin normal sınırlara inebilmesi için en az altı haftanın geçtiğini saptamışlardır (98).

Bir çok araştırmacı HbA1c düzeyi tayini ile daha iyi diyabet kontrolü yapılabileceğini belirtmişlerdir (100), (101). HbA1c ile yapılan çalışmalar gittikçe artmaktadır ve kan şekeri ile korele ettiğine ilişkin bir çok yazılar bulunmaktadır (102), (103), (104) .

Bizim çalışmamızda da ortalama HbA1c düzeyleri kontrol grubunda $\% 5.41 \pm 2.36$, Diyabetik-A grubunda $\% 7.13 \pm 1.76$, Diyabetik-B grubunda $\% 18.83 \pm 4.76$ olarak bulunmuştur. Diyabetik-B grubu hastalarla, gerek diyabetik-A ve gerekse de kontrol grubu arasında istatistikî açıdan önemli bir fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca bu hastalarda AKŞ ile HbA1c düzeyi arasında kuvvetli pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r = 0.89$). Bulgularımız; literatür bulgularıyla tamamen uyum göstermektedir.

HbA1c düzeyinin yüksekliğine göre hastalarda metabolik bozukluklar belirlemekte ve komplikasyonlar artmaktadır. Diyabetik retinopatinin HbA1c seviyesi yüksek olanlarda fazla görüldüğü yazılmıştır (105).

Yüksek HbA1c, 2, 3 DPG'ın hemoglobine bağlandığı yeri glikolize ederek, fonksiyonunu bozmakta ve Hb-O₂ disosiasyon eğrisini biraz sola kaydırmaktadır. Böylece hemoglobinin oksijene olan affinitesi artmakta ve dokulara bırakımı zorlaşmaktadır.

Biz ayrıca RKZ ve TF-3 değerleri ile HbA1c düzeyi arasındaki korelasyonu hesapladık. RKZ ile korelasyon önemsiz bulundu. Ama TF-3 ile Diyabetik-B grubu HbA1c'leri arasında zayıf bir ilişki bulundu.

Netice olarak; Kan şekeri regüle olmayan diyabetik hastalarda bazı hemostatik bozuklukların ortaya çıktığı ve bunların bazılarının kan şekerini kontrol etmekle düzeldiğı söylenebilir. Kan şeker düzeyinin kolaylıkla değışebilen bir ölçüm olması nedeniyle, regülasyonu gösterecek daha inanılır bir ölçüt olan HbA1c düzeyi çalışılmış ve AKŞ ile aralarında kuvvetli pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür.

SONUÇLAR

Bu araştırmada; Diyabetes mellituslu hastalarla, kontrol grubunun Hemoglobin A1c düzeyleri, trombosit fonksiyonları ve lipid düzeyleri çalışılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Kontrol grubunda; HbA1c düzeyi $\% 5.41 \pm 2.36$, kan şekeri regüle olan diyabetik hastalarda (Diyabetik-A) $\% 7.13 \pm 1.76$ ve kan şekeri regüle olmayan diyabetik hastalarda (Diyabetik-B) ise $\% 18.83 \pm 4.76$ olarak saptanmıştır.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastaların $\% \text{HbA1c}$ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastaların $\% \text{HbA1c}$ düzeyleri arasında ise istatistiki olarak önemli bir fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların $\% \text{HbA1c}$ düzeyleri arasında tekrar önemli bir fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

2. Diyabetes mellituslu hastalarda AKŞ ile $\% \text{HbA1c}$ düzeyleri arasında kuvvetli pozitif bir ilişki saptanmıştır. ($r = 0.89$, $y = 0.07.x - 0.86$).

3. Trombosit sayımları yönünden; kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Ancak kontrol grubu ile Diyabetik-B

hastaların trombosit sayıları arasında istatistiki olarak önemli bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastaların trombosit sayıları arasındaki fark ise tekrar önemsiz olarak bulunmuştur ($p > 0.05$).

4. Kanama zamanı açısından; kontrol grubu ile gerek Diyabetik-A ve gerekse de Diyabetik-B grubu hastalar arasında önemli fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Ancak Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu hastalar kanama zamanı yönünden kendi aralarında karşılaştırıldıklarında aralarında önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

5. Turnike testi yönünden; kontrol grubu tamamen normal (negatif) olarak bulunmuş, Diyabetik-A grubu hastaların ise iki tanesi bozuk (pozitif), sekiz tanesi ise normal olarak saptanmıştır. Diyabetik-B grubu hastalarda ise turnike testi altı hastada bozuk, dört hastada ise normal olarak bulunmuştur.

Kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar arasında bozuk turnike testi açısından önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.20$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastalar arasında ise önemli düzeyde fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grupları arasında ise herhangi önemli bir fark yoktur ($p > 0.05$).

6. Rekalsifikasyon zamanı açısından; kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile Diyabetik-B

grubu hastalar arasında ise önemli bir fark saptanmıştır ($p < 0.005$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasındaki fark tekrar önemli olarak bulunmuştur ($p < 0.005$).

7. Trombosit Faktör-3 yönünden; kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar arasında önemli bir fark saptanmıştır ($p < 0.005$). Aynı zamanda kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu hastalar arasında da önemli bir fark bulunmuştur. ($p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasındaki fark tekrar önemli olarak bulunmuştur ($p < 0.001$).

8. Trombosit adhezivitesi açısından; kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar arasındaki fark önemsiz olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Ancak kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu arasındaki fark ise çok önemli olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasında tekrar önemli fark bulunmuştur ($p < 0.0025$).

9. Kolesterol düzeyleri yönünden; kontrol grubu ile Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasında önemli bir fark saptanamamıştır ($p > 0.05$). Aynı şekilde Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasında da herhangi bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

10. Total lipid düzeyleri açısından da kontrol grubu ile Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasında önemli bir fark yoktur ($p > 0.05$). Aynı şekilde Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasında da herhangi bir fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

11. Lipoprotein elektroforezinde; beta (LDL), prebeta (VLDL) fraksiyonları yönünden kontrol grubu ile Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasında önemli bir fark saptanamamıştır. ($p > 0.05$). Aynı şekilde, Diyabetik-A ve Diyabetik-B grubu arasında da herhangi bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Ancak alfa (HDL) fraksiyonu yönünden kontrol grubu ile Diyabetik-A grubu hastalar arasında önemli düzeyde fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Bununla birlikte gerek kontrol grubu ile Diyabetik-B grubu arasında ve gerekse de Diyabetik-A ve Diyabetik-B grupları arasında herhangi bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

ÖZET

Bu araştırmada; kan şekeri regüle olan diyabetik hastalarla (Diyabetik-A), kan şekeri regüle olmayan diyabetik hastaların (Diyabetik-B), Hemogloblin A_{1c} (HbA_{1c}) düzeyleri, trombosit sayımları, trombosit adheziviteleri, kanama zamanı, turnike testi, rekalsifikasyon zamanı, Trombosit Faktör-3'leri, total lipid ve kolesterol düzeyleri ile lipoprotein elektroforezleri çalışılmıştır.

HbA_{1c} düzeyleri kontrol grubunda $\% 5.41 \pm 2.36$, kan şekeri regüle olan Diyabetik hastalarda $\% 7.13 \pm 1.76$ olarak bulunmuş olup her ikisi arasında önemli herhangi bir fark saptanamamıştır ($p > 0.05$). Diyabetik-B grubu hastalarda ise; HbA_{1c} düzeyi $\% 18.83 \pm 4.76$ olarak bulunmuş ve kontrol grubu ile aralarında çok önemli düzeyde bir fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayriyeten açlık kan şekeri (AKŞ) ile $\% HbA_{1c}$ düzenleri arasında kuvvetli pozitif bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.89$, $y = 0.07.x - 0.86$).

Kanama zamanı ve trombosit faktör-3 düzeyleri; gerek Diyabetik-A ve gerekse de Diyabetik-B grubu hastalarda bozuk olarak bulunmuş ve kontrol grubu ile aralarında önemli düzeyde fark saptanmıştır ($p < 0.001$).

Turnike testi, rekalsifikasyon zamanı ve trombosit adhezivite testleri Diyabetik-A grubu hastalarda normal olarak bulunurken, Diyabetik-B grubu hastalarda bozuk olarak saptanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Trombosit sayımları ise sadece Diyabetik-B grubu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek düzeylerde saptanmıştır ($p < 0.05$).

Total lipid ve kolesterol düzeyleri gerek Diyabetik-A ve gerekse de Diyabetik-B grubu hastalarda kontrol grubundan istatistikî olarak önemli bir fark göstermemiştir ($p > 0.05$).

Lipoprotein elektroforezleri ise; sadece alta lipoprotein (HDL) açısından Diyabetik-A grubu hastalarda kontrol grubuna karşın önemli düzeyde düşük olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak beta (LDL) ve pre beta (VLDL) yönünden herhangi bir fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Netice olarak; kan şekeri regüle olmayan diyabetik hastalarda bazı hemostatik bozuklukların ortaya çıktığı ve bunların bazılarının, kan şekerini kontrol etmekle düzel-diği söylenebilir. Bu durum; bize kan şekerini, normale yakın düzeylerde tutmanın önemli olduğunu vurgulamaktadır. Ancak kan şekeri düzeyinin gerek oral anti-diyabetik ajanlarla gerekse de insülin ile kolaylıkla değişebilen bir ölçüm olması, regülasyonu gösterecek yeterli bir kriter olmayacağını göstermektedir. Bu nedenle, çalışmamızda daha inanılır bir ölçüt olan HbA_{1c} düzeyleri kullanılmış ve açlık kan şekeri ile aralarında kuvvetli pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Issel Bucher, K.J., et.al.: Harrison's Principles of Internal Medicine, ninth edition, Mc Graw Hill, NY, 1980, s.1741.
2. Crofford, O.B., et al. : Report of the National Commission on Diabetes vol.1. The long Range Plan to Combat Diabetes U.S. Department of Health, Education an Welfore, public Health service, National Tustitutes of Health, 1976 DHEW Publication No. (NIH) 76-1018.
3. Robert L. Jones., C.M. Peterson., Hematologic Alterations in Diabetes Mellitus. The American Journal of Medicine vol.70: 339, 1981.
4. Ross, R., and Glomset, J.A.: The pathogenesis of atherosclerozis. New Eng J.Med, 295: 420-425, 1975.
5. Seth, H.N.: Fibrinolytic response to moderate exercise and Platelet adhesiveness in diabetes mellitus. Acta Diabet lat., 10: 306-314, 1973.
6. Shaw, S., Pegrum, G.D., Wolft, S. et al.: Platelet adhesiveness in diabetes mellitus. J. Clin Pathol., 20: 845-47, 1967.
7. Annotation, Platelet Function in Diabetes Mellitus. British Journal of Haematology, 44: 521-526, 1980.
8. M.J. Albrink, M.D., P.H. Lavietes., M.D., Vascular Disease and Serum Lipids in Diabetes Mellitus. Annals of Internal Medicine vol.58 No.2, 1963.
9. Bradley, R.F., Cardiovascular disease. Diabetes Mellitus, Philadelphia, Pa., 1971, pp.417-477.
10. Beeson, P.B., Mc Dermott, W.: Cecil-Loeb's textbook of Medicine, sounders, Philedelphia, 1971, s.1659.
11. Williams, R.H.: Textbook of Endocrinology, Fifth edition, saunders, Philedelphia, 1974, s.555.
12. L.O. Almer and J.O. Jappsson. Determination of Hemoglobin A1c in Diabatic patients. Acta Med scand, suppl 656: 59-61, 1981.
13. Cecil, Textbook of Medicine 16 th Edition vol.1,1982, s.1053-1072.

14. Diyabet Atlası, Arnold Bloom, John Ireland, 1982, s.9.
15. F.M. Allen, E. Stillman and R. Fritz., Monograh of the Rockfeller Institute for Med. Res., "A monograph on diabetes mellitus" Up john Co. Michigan No.11,1919, pp.1-78, 1963.
16. Poon-King, T., Henry, M.V., Rampersad, F.,: Provalenca and natural history of diabetes. Lancet 1: 155, 1968.
17. Neel, J.V.,: The genetics of diabetes mellitus. Adv. metab. Dis.1 (Suppl): 3, 1970.
18. William J. Williams, Ernest Beutler, Atlan J. Ersley and R. Wayne Roundles. Hematology 1972, s.1174-1414.
19. Luganova I, S., Seits, I.F., Metabolism in human thrombocytes. Biochemistry 23: 379, 1958.
20. Bessis. M., Cytology of the blood-forming organs. Grune and stuattion, New York 1975.
21. Mac Pherson, G.G., Changes in megacaryocyte development following thrombocytopenia. Br. J. Hematol 26, 105, 1974.
22. Nilsson IM, Magnusson S. Borchgrevink C. The Duke and Ivy Methods for determination of the bleeding time. Thromb Diath Haemoorh 16: 223, 1963.
23. Bull, BS. Schneiderman MA, Brecher G: Platelet Counts with the coulter counter: Am J clin Pathol 44: 678, 1968.
24. Price Jr. L.W, Grey J.H: Experience with platelet counting by an electronic method. Am J clin pathol 49: 606, 1968.
25. Swedenberg J. Schwarts SI : Platelet adhesiveness. J. surg Res. 19: 133, 1975.
26. Hellem A.J.: The Adhesiveness of human blood platelets in vitro. Scand J. Clin lab. Invest. vol.12 (Suppl. 51): 1, 1960.
27. Salzman, E.W.: Measurement of platelet adhesiveness a simple in vitro technique demonstrating an abnormality in vonWillebrand's disease. J.Lab. Clin.Med. 62: 724, 1963.

28. Hardisty, R.M., and Ingram, G.C.: Bleeding Disorders, Investigation and management Blackwell scientific, Oxford 1965.
29. Girolami A., Brunetti A., Fioretti D., Gravina E., Congenital thrombocytopathy (PF 3 defect) with prolonged bleeding time but normal platelet adhesiveness and aggregation. Acta Haematol 50, 116, 1973.
30. Clinical Chemistry, Alex Kaplan 1979.
31. Nevzat Baban. Protein Biyokimyası 1980, s.51-55.
32. Schroder, A.W., Allen, D.W., Balog, J.: Observation on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal hemoglobin: A study of the effects of erythritolization and chromatography on the heterogeneity and iso Leucine content. J. Amer Chem. soc. 80. : 1628, 1958.
33. Rahbar, S.: An abnormal Hemoglobin in red cells of diabetes. Clin. Chim. Acta 22: 296, 1968.
34. Bunn, H.F.: Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes 30 : 613, 1980.
35. Rahbar, S., Blumfeld O. and Ronney M.H.: Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Bio chemical and Biophysical Research communications. 36: 838, 1969.
36. Bookchin, R.M., Gallop D.M.: Structure of Hemoglobin A_{1c}: Nature of N-Terminal beta chain blocking group. Bio chem. Biophys Res Commun 32: 86, 1968.
37. Bunn, H.F., Gabbay, K.H., Gallop, P.M., : The glycosylation of hemoglobin relevance to diabetes mellitus science 200: 21, 1978.
38. Bunn, H.F., Haney, D.N., Kamin, S., et al: The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. J.Clin. Invest 57: 1652, 1976.
39. Baba, Y., Kai, M., Kamada, T., Setoyama, S. et al. Higher Levels of erythrocyte membrane microviscosity in diabetes Diabetes 28 : 1138, 1979.
40. Ditzel, J., Anderson, H., Peters, N.D.: Oxygen affinity of hemoglobin and red cell 2,3 diphosphoglycerate in childhood diabetes. Acta Paediatr. Scand 64: 355, 1975.

41. King, E.J. and I.D.P. Watton: Microanalyzis in medical Biochemistry. Churcill London, 1953.
42. Manual of Practical Micro and General Procedures in clinical chemistry 1962, s.167.
43. Clinical Biochemistry L. Ges. Exp. Med. 135: 545, 1962.
44. Dacie, J.V. and Lewis, S.M. Pratical Hematology, J.A. Churcill London 1963, s.246.
45. Mielke, C.H., Koneshira, M.M., Weiner, J.M., and Rapaport, SI. The standardized normal Ivy bleeding time and its prolangation by aspirin. Blood 34: 204, 1969.
46. Stefanini M., Dameshek W., The Hemorrhagic Disorders Grunes stranton N.Y. 1962. s.469.
47. Salzman E.R. Measurement of platelet adhesiviness, a simple invitro technique, demoustrating on abnormality in vonWillebrands disease. Haematol 1:2, 1969
48. Hartman, R.C.: Tests of platelet adhesiveness and their clinical significance, semirans Hemat, 5: 60, 1968.
49. Hellem, A.J.: Platelet adhesiveness, series Haematol 1:2, 1968.
50. Dacie, J.V. Lewis, J.M. Pratical Hematology. J.A. churcill London 1963 s.214.
51. Hardisty, R.M. Hutton, R.A: The kaolin clotting time of platelet rich plasma. A test of platelet factor-3 activity. Brit J. Haemat 11, 258, 1965.
52. Kynoch, P.A.M., Lehman H.: Rapid estimation (2 1/2 hours) of glycosylated hemoglobin for routine purpose Lancet 2: 16, 1977.
53. Chon, J., Robinson, A. Jr. Siegel, A: Simple method for estimating glycosylated hemoglobin and its application to evaluation of diabetic patients. Clin Chem 24: 1708, 1978.
54. Francis E. Preston. Disorders of Haemostasis in Diabetes Mellitus La Ricerra Clin. Lab.12, 425, 1982.
55. Colwell JA, Halushka N, Sarji K, et al.: Altered platelet function in diabetes mellitus. Diabetes 25: Suppl 2: 826-831, 1976.

56. Rathbone RL, Ardhe NG, Schwartz LJ: Platelet aggregation and thrombus formation in Diabetes mellitus and invitro study pathology 2:307-316, 1970.
57. Franz J. Ingelfinger, M.D., Arnold S. Relman, Drummand Rennie, M.D: Platelets and Diabetes Mellitus. The New England Journal of Medicine vol.297, no.24 Dec 15, 1977.
58. Halushka, DV, Lurie D, Colwell J.A.: Increased synthesis of prostoglandin-E-Like material by platelets from patients with diabetes mellitus. N. Eng. J. Med. 297: 1306, 1977.
59. Silberbauer, Schernthaner G. Sinzinger H. et al: Decreased vascular prostacyclin in Juvenile onset diabetes N.Engl. J. Med: 300-366, 1979.
60. Karpatkin, S. and Langer, R.M.: Biochemical energetics of simulated platelet plug formation. Effect of thrombin, adenosine diphosphate, and epinephrine on intra- and extra cellular adenine nucleotide kinetics, J. clin. Invest 47: 2158-68, 1968.
61. Colwell J.A., Sagel, J. Crook, et al: Correlation of platelet aggregation, plasma factor activity, and megathrombocytes in diabetic subjects with and without vascular disease. Metabolism 26: 279-285, 1977.
62. Gark S.K, Lackner H, Karpatkin S.: The increased percentage of megathrombocytes in various clinical disorders. Ann Intern Med. 77: 361-369, 1972.
63. Fuller H, Keey J.H, Jarrett R.J. et al.: Hemostatic variables associated with diabetes and its complications Br. Med. J. : 2; 964, 1979.
64. K.C. Malhotra, M.D.: Status of Platelets in complicated and uncomplicated Diabetes Mellitus. Angiology June: 410-417, 1982.
65. G.F. Gensini, R. Abrate, S. Faville and G.G. Neri Serneri: Changes of platelet Function and Blood clotting in diabetes mellitus. Thrombos Haemostas 42: 983-993, 1979.
66. Fearnley et al.: Fibrinolytic effects of diguanides plus et hynoestrenal in occlusive vascular disease lancet, 2: 1008, 1967.
67. Marcus, A.J., and Zucker, M.B.: The physiology of Blood platelets. N.Y, Grune and stratton 1965, s.15.

68. Joslin, E.P. A diabetic manual Philadelphia, Leo and Febiger, 1978. s.162.
69. Schmid, H.J. Jackson, D.P. and Couley, C.L.: Mechanism of action of thrombin on platelets.1: 543-53, 1962.
70. Gandolfo, G.M., Afeltra, A., Amoroso, A. and Terri, G.M: Platelet factor 3 availability in patients affected by pancreatic diabetes. Haematologica 59: 316-23, 1974.
71. Chao, F.C.: Normal platelets; In clot, by James L. Tullis springfield, III., Charles C. Thomas, 1976. pp.32-65.
72. Mohlrad A, Eldor, A, Bar-on H, et al: The distribution of platelet contractile proteins in normal and streptozotocin diabetic rats. Thromb Res: 14: 621, 1979.
73. Eorert L. Jones, Chooles M, Peterson. Hematologic Alterations in diabetes mellitus. The American Journal of medicine vol. 70: 339-352, 1981.
74. Murray M, Bern, M.D. Platelet Functions in Diabetes mellitus. Diabetes, vol.27, No.3, 1978.
75. John A. Colwell, Perry V. Halushka. Platelet Function and Diabetes Mellitus. Medical Clinics of North America vol.62, no.4, 1978.
76. Annotation. Platelet Function in Diabetes Mellitus. British Journal of Haematology 44: 521-526, 1980.
77. Bensonssan, D., Levy-Toledano. S., Dossa, D., et al: Platelet hyperaggregation and increased plasma level of vWF in diabetic retinopathy. Diabetologia. 11: 307-312, 1975.
78. Collor, B.S., Frank, R., and Gralnick, H.R.: Correlation of HbA_{1c}, vWF Fibrinogen and ADP-induced platelet aggregation enhancement factor in normals and diabetes. Abstract. American society of Hematology Boston, 1976 p.170.
79. Sarji, K.E., Schraibman, H.B., Chambeis, A. et al.: Quantitative studies of vWF in normal and diabetic subjects: Role of vWF in second phase platelet aggregation. Microcirculation, 2:296-297, 1976.

80. Bridges J.M., Dalby, M. Miller, J.H.D.: An effect of D-Glucose on platelet adhesiveness *Lancet*, 1:75, 1965.
81. Hellem, A.J., ADP induced platelet adhesiveness in diabetes mellitus with vascular complications. *Acta Med. Scand*: 190: 291, 1971.
82. Kioby, I.G., Martin C.L.: Platelet Adhesiveness and vascular disease. *Circulation*, 34(Suppl.3) 111, 1969.
83. Billi Marie, J.D. Issacs, A.J. and Melki, K: A Lipid and Lipoprotein profile of treated and untreated diabetics. *Ann. Clin. Biochem.* 13:315-321, 1976.
84. Chase, H.P., and Glaskow, A.M.: Juvenile diabetes mellitus and serum lipids and lipoprotein levels. *Am. J.Dis. child.* 130: 113-117, 1977.
85. Simpson, R.W., Mann, J.I., Hockaday, T.D.R et al: Lipid abnormalities in untreated maturity-onset diabetics and the effect of treatment. *Diabetologia*, 16: 101-106, 1979.
86. Garcia, M.J. Mc Ivamara, P.M., Gordon, T, et al,: Morbidity and mortality in diabetics in Framingham population. Sixteen year follow up study. *Diabetes*, 23: 105-111, 1974.
87. Kaunel, W.B. and Mc Goe, D.L.: Diabetes and Cardiovascular risk factors: The Framingham Study, *Circulation*, 59: 8-13, 1979.
88. Margaret J. Albrinks, Paul H.L., Evelyn, B.M.,: Vascular Disease and Serum Lipids in Diabetes Mellitus *Ann of Internal Med.* vol.58 No.2, 1963.
89. Bennion L.S., and Grundy, S.M.: Effects of Diabetes Mellitus on cholesterol Metabolism in man: *N. Engl. J.Med.* 296: 1365-1371, 1977
90. Sosenko, J.M. Breslow J., Miettinen, O.S. et al: Hyperglycemia and plasma lipid levels: covariations in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care*: 5:40-43, 1982.
91. Esko A.N., Pirkko H., Serum lipids and Lipoproteins in Insulin treated Diabetes. *Diabetes* vol.27, No.11, 1078-1086, 1978.

92. J.M. Sosenko, J.L. Breslow,: Hyper glycemia and plasma lipid levels. The New Engl. J.Med. 20: 650-654, 1980.
93. Barbara, V. Howard., James S.R., B. Vasquez. VLDL Triglyceride Metabolism in non-insulin-dependent DM. Diabetes. vol.32: 271-276, 1983.
94. Barbara V.H., Peter J.S., Lynn, J.B.: Lipoprotein composition in Diabetes Mellitus. Atherosclerosis, 30: 153-162, 1978.
95. Diabetes Mellitus. The Medical clinics of North America Nov. 66:6, 1982 s.1153.
96. Esko A.N.: HDL in Diabetes. Diabetes vol.30 suppl. 82-87, 1981.
97. Robert C.B., John J.A., P.W. Wahl. Abnormal composition of HDL in non-insulin dependent-Diabetics Diabetes vol.31: 126-131, 1982.
98. Carl-David, A Gunner S. Peter, N.: Plasma HDL and Lipolytic Enzyme Activities in Diabetic patients Acta Med Scand 213: 123-128, 1983.
99. Ronald B. Goldberg. Lipid Disorders in Diabetes. Diabetes Care vol.4, no.5, 1981
100. R.J. Koening, B.S. Charles, M. Peterson et al: Correlation of glucose regulation and HbA_{1c} in Diabetes Mellitus N. Engl J. Med. vol.295, no:8, 417-420, 1976.
101. Gabbay, K.H., Host, K., Breslow J.L. et al.: Glycosylated hemoglobins and long term blood glucose control in diabetes mellitus J.Clin. End. Metab. 44:859, 1977.
102. Boden, G., Master, R.W., Gordon, S. et al: Monitoring Metabolic control in diabetic out patients with glycosylated hemoglobin. Ann Internal Med. 92: 357, 1980.
103. Elsa, P. Paulson, Mark Kourg: HbA_{1c} levels In insulin-dependent end-independent DM. Diabetes 25 Suppl 2, 1976.
104. Gezer, S.: Diabetes Mellituslu hastaların Hemoglobin A_{1c} düzeyleri, granülosit adheransları ve lökokinetikleri Doçentlik Tezi, Samsun, 1982.
105. Flock, E.V. Bennet, P.H., Savage P.V et al.: Bimodality of glycosylated hemoglobin concentrations to glucose control in diabetics. Diabetologia 17:213, 1979.