



# Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Koroner Arter Hastalarında Fibrinojen ve Ortalama Trombosit Hacminin Aterosklerozdaki Yeri

## Diabetic and Nondiabetic Coronary Heart Disease with Patient Fibrinogen and Middle Platelet Volume for Atherosclerosis

Muhammet Bekir Hacıoğlu, Esmâ Güldal Altunoğlu, Füsün Erdenen, Ender Ülgen, Cüneyt Müderrisoğlu

### Özet / Abstract

**Amaç:** Koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetik hastalarda ortalama trombosit hacmi (OTH) ve fibrinojen düzeyleri ile HbA1c, total kolesterol, low density lipoprotein (LDL)-Kolesterol, high density lipoprotein (HDL)-Kolesterol, trigliserit ve açlık kan şekeri düzeyinin kardiyovasküler komplikasyon gelişimindeki önemini araştırmak ve bu risk faktörlerinin birbirleriyle olan ilişkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmada 1.1.2009-31.12.2011 tarihlerinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğine başvuran ve takip edilen Tip 2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı (KAH) olan 182 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşları ortalama  $63,07 \pm 11,24$  (40-90) ve 115'i erkek (%63,2), 67'si (%36,8) kadındı. Hastalar 3 grupta incelendi. Grup 1: KAH olan ve Diabetes Mellitus (DM) olmayan hastalar (n=59), Grup 2: KAH ve DM olan hastalar (n=60), Grup 3: DM olan ve KAH olmayanlar (n=62).

**Bulgular:** Grupların ortalama yaşları sırasıyla;  $64 \pm 13$ ,  $62 \pm 9$ ,  $57 \pm 10$  yıl idi. Post hoc analizde Grup 3'ün grup 2 ve 1'e oranla fibrinojen ve OTH değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Gruplar arasında total kolesterol, LDL kolesterol ve HbA1c ortalama değerleri ile açlık kan şekeri (AKS) ve trigliserit ortanca değerlerinde istatistiksel önemde anlamlı farklı saptandı. HDL kolesterol ortalama değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

**Sonuç:** OTH ve fibrinojenin koroner arter hastalığı olmayan Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişimi için bağımsız risk faktörleri olabileceği ve hastaların koroner arter hastalığı için takibinde kullanılabilecek bir belirteç olarak kabul edilebileceği düşünülmüştür.

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

**Objective:** The aim of this study is to determine the importance of factors, such as mean platelet volume (MPV), fibrinogen, HbA1c, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, and fasting glucose, on cardiovascular complication processes for type 2 diabetes mellitus patients without coronary artery disease (CAD) and also to compare the relationship between these risk factors.

**Methods:** For this study, data of 182 patients who with coronary hard disease and diabetes mellitus were retrospectively analyzed. The patients were followed up at the Outpatient Clinic of Diabetes of Istanbul Education and Research Hospital between 01.01.2009-31.12.2011. The mean age of patients were  $63.07 \pm 11.24$  (40-90) years. 115 (63.2%) patients were male and 67 (36.8%) patients were female. The patients were divided into three groups: group 1: patients who had CAD but no DM (n=59), group 2: patients who had CAD and DM (n=60), and group 3: patients who had DM but no CAD (n=62).

**Results:** 201 The mean age of patients was  $63.07 \pm 11.24$  years; 115 patients were male and 67 were female. The patients were divided into three groups: group 1: patients who had CAD but no DM (n=59), group 2: patients who had CAD and Diabetes Mellitus (DM) (n=60), and group 3: patients who had DM but no CAD (n=62). The mean age of patients in each group was as follows:  $64 \pm 13$ ,  $62 \pm 9$ , and  $57 \pm 11$  years. According of post hoc analyses, the fibrinogen and MPV values of group 3 were lower than group 1 and group 2. There was a statistical difference between the groups in terms of mean values of total cholesterol, LDL-cholesterol, HbA1c, and the median values of fasting glucose and triglyceride. There was no difference between the 3 groups in terms of mean values of HDL-cholesterol.

**Conclusion:** In conclusion, MPV and fibrinogen values may be independent risk factors of cardiovascular complications for type 2 DM patients and may be suggested as useful markers to follow up patients for progression to coronary artery disease.

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

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Yazışma Adresi

#### Address for Correspondence:

Esmâ Güldal Altunoğlu, İstanbul Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 542 515 08 71  
E-posta: esmaaltunoglu@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received:  
03.01.2014

Kabul Tarihi/Accepted:  
20.01.2014

© Copyright 2014 by Available online at  
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2014 Makale metnine  
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

## Giriş

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli ölçüde önlenilebilir veya geciktirilebilir bir hastalık olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığı, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların en sık karşılaşılan örneğidir (1).

Koroner arter hastalığının en önemli sebebi aterosklerozdur. Anormal lipid metabolizması ve genetik yatkınlıkla ateroskleroz başlar. Sonraki adımlar endotel fonksiyonunun değişmesi, trombositlerin adezyonu, büyüme faktörlerinin salınımı, hücre proliferasyonu ve olgun fibröz plak oluşumudur (2).

Trombositler büyüklük, yoğunluk ve reaktivitelerine göre farklılıklar gösterirler. Büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktif olduğu ve akut koroner sendromlu hastalarda trombosit hacminin arttığı ileri sürülmüştür. Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit fonksiyonlarının bir belirleyicisidir (3, 4).

Değişik çalışmalarda fibrinojen, viskozite, hematokrit, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü, fibrin d-dimerleri gibi hemostatik faktörlerin ve bir akut faz proteini olan serum

amiloid A'nın kardiyovasküler olayların görülme sıklığında etkili olduğu gösterilmiştir (5). Bu faktörler trombogenez ve iskemiye arttırarak etkili olabilecekleri gibi endotel hasarı ve diffüz intimal kalınlaşma oluşturarak ateroskleroz sürecini hızlandırabilirler (6). Çalışmamızda koroner arter hastalığı olan ve olmayan Tip 2 diyabetli bireylerde ateroskleroz ile ilgili yeni araştırılan risk faktörlerinden OTH ve fibrinojen düzeylerinin ve diğer geleneksel risk faktörleri olan HbA1c, Total kolesterol, low density lipoprotein (LDL)-kolesterol, high density lipoprotein (HDL)-kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri düzeylerinin kardiyovasküler komplikasyon gelişimindeki önemini araştırmayı ve bu risk faktörlerinin birbirleriyle olan ilişkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## Yöntemler

Hastane lokal etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmamıza 01.01.2009-31.12.2011 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğine başvuran ve takipli Tip 2 diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı tanıları olan toplam 182 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif yolla gerekli veriler hasta dosyalarından kaydedildi. Ayrıca hastaların demografik ve klinik verileri sorgulandı. İskemik kalp hastalığı bulunan hasta grubu diyabetik olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu ise iskemik kalp hastalığı olmayan diyabetik hastalardan oluşturuldu. Hastalardan alınan anemneze göre diyabet yaşı, diyabet soygeçmisi ve biyokimyasal parametrelerden açlık kan glikozu, HbA1c, total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, idrarda protein, mikroalbuminuri düzeyleri retrospektif olarak incelendi.

Koroner by-pass, PTCA ve STENT öyküsü olanlar, koroner anjio ve talyum sintigrafilerinde iskemi tespit edilmiş olanlar ve anti iskemik tedavi alanlar koroner arter hastalığı olan grubunu oluşturdu.

Diyabet yaşı ve soygeçmiş hasta ve yakını tarafından verilen anamnez doğrultusunda değerlendirmeye alındı. Biyokimya sonuçları en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örnekleriydi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan analiz sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı.

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

**Tablo 1. Hasta gruplarında demografik ve klinik verilerinin karşılaştırma sonuçları**

	Grup 1 (n=59)	Grup 2 (n=60)	Grup 3 (n=62)	p
Hastanın yaşı, yıl	64±13	62±9	57±10	=0,003
DM yaşı, yıl		10 (4-19)	10 (5-15)	-
DM: diabetes mellitus				

**Tablo 2. Hasta gruplarında laboratuvar verileri**

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

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.5 paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama±SD; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler ortanca (25. percentil 75. percentil) olarak gösterildi. Dağılımı normal olan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında one-way ANOVA analizi; post hoc karşılaştırmalarda Tukey honestly significant differences (HSD) veya Tamhane's T2 testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanılıp Mann-Whitney U testi ile yapılan post hoc çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık 3 grup için p<0,016 düzeyinde değerlendirildi. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı (rs) veya Pearson korelasyon katsayısı (r) ile incelendi.

## Bulgular

Tip II diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı tanılılarıyla Diyabet Polikliniğimize başvuran toplam 182 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşları 40 ile 90 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 63,1±11,2 yıl idi. Olguların 115'i (%63,2) erkek; 67'si (%36,8) kadındı. İskemik kalp hastalığı olan hastalar diyabeti olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı, kontrol grubunu ise iskemik kalp hastalığı olmayan diyabetik hastalardan oluşturuldu.

Grup 1, KAH olan ve DM olmayan hastalar  
Grup 2, KAH olan ve DM olan hastalar  
Grup 3, KAH olmayan ve DM olan hastalar

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo1'de gösterilmiştir. Olguların biokimyasal verileri Tablo 2'de bulunmaktadır.

**Tablo 3. Hasta gruplarında laboratuvar verileri arasındaki korelasyonlar**

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

r: Pearson korelasyon katsayısı; r<sub>s</sub>: Spearman korelasyon katsayısı; AKŞ: açlık kan şekeri; OTH: ortalama trombosit hacmi

Gruplar arasında fibrinojen ve OTH ile diğer parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece grup 1'de fibrinojen ile trigliserid arasında negatif yönde zayıf derecede istatistiksel önemde bir korelasyon saptanmıştır, diğer gruplar ve parametrelerde istatistiksel anlamda bir korelasyon görülmemiştir (Tablo 3).

## Tartışma

Tip 2 diyabet prevalansı arttıkça komplikasyonlara bağlı mortalite ve morbidite de artmaktadır. Hızlanmış ateroskleroz, nefropati, nöropati ve retinopatiden oluşan kronik komplikasyonlar hala hekim ve hasta için problem olmaya devam etmektedir. Diyabetin en önemli komplikasyonlarından olan koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabetlilerin önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve dünyanın her tarafındaki bütün ölümlerin %34'ünden sorumludur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık için göreceli risk 2-4 kat artmıştır. Diyabet ve ateroskleroz birbirleriyle paralel seyreden iki hastalıktır. Diyabet aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (7). Amerikan Kalp Cemiyeti diyabeti kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olarak tanımlamış ve diyabeti koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul etmiştir.

Diyabette hiperglisemi ve hiperinsülinemi yanında dislipidemi, hipertansiyon gibi ilave metabolik bozukluklar aterosklerotik hastalığa ayrıca katkıda bulunur. Bu durumda birden fazla risk faktörünün bulunması, riski daha belirgin olarak arttırmaktadır (8). Diyabetik hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80'i ateroskleroz kaynaklıdır. Buna karşın diyabeti olmayan hastalarda bu oran %30'dur (9-10). Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörüdür (11). Makrovasküler komplikasyonların ise diyabetin süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir (12). Bozulmuş glukoz toleran-

sında da hiperglisemi minimal olmasına rağmen yine kardiyovasküler riski arttırmaktadır (13).

Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce (1-12 yıl) başlamaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar çoğunlukla ve hatta mikrovasküler komplikasyonlar tanı konulduğunda bulunmaktadır. Hastalığa sebep olan faktörler önceden tespit edilebildiğinde ve değiştirilebilecek risk faktörleri ortadan kaldırıldığında primer koruma sağlanabilmektedir (14).

Diyabetes mellitusta kronik ve düşük dereceli inflamatuvar sürecin olduğu öne sürülmektedir. Kronik subklinik inflamasyonu göstermek için akut faz reaktanlarından yararlanılır. İnflamatuvar yanıtta rol alan mediatörler: adiponektin, tümör nekroz faktör alfa, interlökin 6, interlökin 8, interlökin 10 plazminojen aktivatör inhibitörüdür. Bu akut faz reaktanlarından CRP ve fibrinojen, IL-6'ya cevap olarak salınmaktadır (15-17).

Trombositler ateroskleroz ve akut komplikasyonların gelişiminde anahtar rol oynayan hücrelerdir. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri büyüklüğüne bağlıdır. OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (18). Büyük trombositler küçük olanlara göre daha fazla granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içerirler; adezyona ve agregasyona daha yatkınlardır. Büyük trombositlerin sitoplazması içerisinde, kalsiyum, tromboksan A2, serotonin, PF4 ve β-tromboglobulin gibi maddelerin arttığı, ayrıca platelet aktivasyonu göstergesi kabul edilen adezyon molekülü ekspresyonunda da bir artış olduğu tespit edilmiştir (19-21). Diabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda OTH artışı olduğu gösterilmiştir (22, 23). Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, platelet fonksiyonunun belirleyicilerinden biridir. Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabiliyor

olması büyük avantajdır (18). OTH'deki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olayların erken tanısı açısından çok önemlidir (22).

Bizim çalışmamızda KAH olan grupta diyabetten bağımsız olarak OTH yüksek tespit edildi. OTH tek başına KAH olan grupta diyabetik KAH olan gruptan da büyüktü. Çoklu post hoc analizlerinde de OTH'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH olan grupta arttığını gözlemledik. Bu sonuçlar OTH'nin KAH için bağımsız bir belirteç olduğunu gösterebilir.

Akut koroner sendromlarda yüksek OTH'nin sebebinin, hızlı tüketilen trombositlere sekonder olarak, kemik iliğinden henüz olgunlaşmadan salınan büyük hacimli trombositlere de bağlı olabileceği, ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyük hacimlilere göre daha önce tüketilmesinin de OTH'deki artıştan sorumlu olabileceği Swell ve ark. (23) yaptıkları çalışmada belirtilmiştir. Başka bir çalışmada OTH büyük olan hastalarda düşük olanlara göre vasküler mortalitede 1,5 kat, iskemik kalp hastalığında ise 1,8 kat risk artışı görülmüştür (24). Trombosit turnoverındaki artışın büyük ve hiperaktif trombositleri çoğalttığı, bunların da intrakoroner trombüs oluşumunu arttırdığı, bu nedenle aterotromboz için major bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (24).

Diyabetik hastaların büyük bir kısmında zaman içinde çeşitli mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Hipergliseminin derecesi ve süresi mikro ve de makrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridir. Diyabetik hiperglisemi, trombosit morfolojisi ve fonksiyonlarında değişiklikler gibi çeşitli patolojik değişikliklere neden olabilir. Trombositler, hiperglisemik hasar için önemli bir hedefdir, fakat bu hasarın altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki, tip 2 diyabetik olgularda artmış trombosit duyarlılığı ve trombosit üretim hızı trombosit morfolojisinde değişikliklere neden olabilir. Öyle ki, büyük ve aşırı duyarlı genç trombositlerde artış söz konusudur. Diyabetiklerde yapılan bazı çalışmalarda, koroner arter hastalığı görülme sıklığının sıkı glisemik kontrol ile değil de, diyabetin süresi ile ilişkili olduğu ortaya konmuşken; bazı çalışmalarda ise koroner arter hastalığı'nın diyabet süresi ile artış gösterdiği kanıtlanamamıştır (25). Bizim çalışmamızda diyabet süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı, HbA1c ortalama değerlerinin ve AKŞ ortanca değerleri diyabetik olan gruplarda anlamlı yüksek saptandı ancak OTH ve fibrinojen değerleri ile korelasyon bulunmadı. OTH ve fibrinojenin aterosklerotik risk faktörlerine göre kıyaslandığında makrovasküler hasar sürecinde bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Hekimsoy ve ark. (26) koroner arter hastalığı olmayan 145 tip 2 DM'li hastada ve 100 diyabeti olmayan hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmanın verilerinde OTH diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre yüksek saptanmış olup diyabetiklerde makro ve mikrovasküler komplikasyonlarda OTH'nin önemli rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarında diyabetik olmayan koroner arter hastalığı olan hasta grubuna kıyas ile diyabetik koroner arter hastalığı olmayan kontrol grubunda OTH değeri ileri düzeyde anlamlı düşük olduğu hem diyabetik hem de koroner arter hastalığı olan grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuçlarımızdan OTH'nin diyabetik durumdan çok ateroskleroz ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Bu sonuç ateroskleroz için artmış OTH'nin bağımsız risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların meta analizleri artmış fibrinojen seviyelerinin artmış kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (27). Tip 2 diyabetik hastaların çoğunda hiperfibrinojemi bulunmaktadır. Fibrinojen HbA1c'den bağımsız olarak tip 2 diyabetiklerde artmış kardiyovasküler riske neden olabilir (28). Bosevski M ve ark. (29) diyabetik koroner hastalığı olan 42 hastada yapmış oldukları çalışmada plazma fibrinojen seviyesi ve düşük HDL-K düzeyinin endotel disfonksiyonu ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise diyabeti olmayan koroner arter hastalığı olan gruba kıyasla koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hasta grubunda fibrinojen ortalama değerleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük saptandı; hem diyabetik hem de koroner arter hastalığı olan grupta ise anlamlı farklılık saptamadık.

Bizim çalışmamızın birçok limitasyonları vardır. Bu retrospektif gözlemsel bir çalışmadır, neden-sonuç ilişkisi çalışmanın düzeninden dolayı kurulamamaktadır. Çalışmaya koroner arter hastalığı olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastaları aldık. Literatürden öngörüldüğü gibi bizim diyabetik koroner arter hastalığı olan hastalarda çoklu ve yaygın damar hastalığı olup olmadığını irdelemedik. İkinci bir limitasyonumuz kontrol grubu olan diyabetik hastalarda OTH ve fibrinojen değerleri yüksek olan hastalara ileri tetkik (ekokardiografi, sintigrafi, koroner anjio) yapılmamasıdır. Bu şekilde subklinik bir makrovasküler hastalık atlanmış olabilir. Oysa bu hastaların risk faktörleri açısından sıkı takibi olası akut koroner sendromu önleyebilir. Hastaların arteriyel tansiyonları çalışmaya dahil edilmedi, oysa hipertansiyonla OTH arasında pozitif ilişkinin olduğu gösterilmiştir (30). Sigara da sorgulanmadı. Hastaların kullandıkları ilaçlar kaydedilip parametrelerle ilişkileri incelenmemiştir. Halbuki statinler OTH'ni azaltmaktadır (31). Aspirin OTH'ni etkilemezken klopidogrel azaltmaktadır (24).

## Sonuç

Ortalama trombosit hacmi ve fibrinojenin, koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu ve hastaların koroner arter hastalığı açısından takibinde yararlı olabileceği kanısındayız. Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler riskin bağımsız belirteçlerinden kabul edilebilecek ve rutin biokimya-hematoloji laboratuvarlarında bakılan kolay-ucuz tetkikler olan fibrinojen ve OTH değerlendirmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı yerel etik kurulundan alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.A., B.H.; Tasarım - E.A., B.H.; Denetleme - F.E.; Kaynaklar - B.H., E.U.; Malzemeler -B.H., E.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.H., E.U.; Analiz ve/veya Yorum - E.A., B.H.; Literatür Taraması - B.H., F.E.; Yazıyı Yazan - E.A., B.H.; Eleştirel İnceleme - E.A., F.E.; Diğer - B.H., E.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee.

**Informed Consent:** Written informed consent was not obtained due to retrospective nature of the study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.A., B.H.; Design - E.A., B.H.; Supervision - F.E.; Funding - B.H., E.U.; Materials - B.H., E.U.; Data Collection and/or Processing - B.H., E.U.; Analysis and/or Interpretation - E.A., B.H.; Literature Review - B.H., F.E.; Writing - E.A., B.H.; Critical Review - E.A., F.E.; Other - B.H., E.U.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull* 1992; 39: 110-27.
- Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassman H, Schillinger M, Exner M, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404. [\[CrossRef\]](#)
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-61. [\[CrossRef\]](#)
- Sharp DS, Benowitz NL, Bath PM, Martin JF, Beswick AD, Elwood PC. Cigarette smoking sensitizes and desensitizes impedance-measured ADP-induced platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1995; 74: 730-5.
- Rosenstock RS. Myocardial injury, the acute phase response and lipoprotein metabolism. *Am J Coll Cardiol* 1993; 22: 933-40. [\[CrossRef\]](#)
- Folsom AR, Qamhi HT, Flack JM, et al. Plasma fibrinogen: Levels and correlates in young adults. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1023-6.
- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart disease A textbook of cardiovascular medicine 7th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia 2005: 1355-266.
- Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev.Ed:Karpuz H, Handbooks in health care Co. Avrupa tıp Kitapçılık, 4004.
- Kawata R, Ymakido M. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island Hawaii. *Diabetes Care* 1979; 2: 161-70. [\[CrossRef\]](#)
- Waller BF, Pulombo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69: 498-506. [\[CrossRef\]](#)
- The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86. [\[CrossRef\]](#)
- Donahue RP, Orchard TG. Diabetes mellitus and macrovascular complications: An epidemiological perspective. *Diabetes care* 1992; 15: 1141-55. [\[CrossRef\]](#)
- Crub JD, Rodriguez BL. Sudden death, impair glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995; 91: 2591-5. [\[CrossRef\]](#)
- Kültürsoy H. Lipit düşürücü tedavi Koroner Kalp Hastalığı primer ve sekonder koruma 2001; 335-358.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72. [\[CrossRef\]](#)
- Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, Humphries SE, di Minno G, Margaglione M, et al. Low grade inflammation may play a role in the etiology of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: HIFMECH study. *Metabolism* 2004; 53: 852-7. [\[CrossRef\]](#)
- Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273-7.
- Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between thrombosit phospholipid and mean thrombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002; 37: 901-6. [\[CrossRef\]](#)
- Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002; 13: 301-6. [\[CrossRef\]](#)
- Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Mastin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndrome: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001; 85: 989-94.
- Islamoglu Y1, Ertas F, Acet H, Elbey MA, Evliyaoglu O, Tekbas E, et al. The association between mean platelet volume and coronary collateral circulation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17: 276-9.
- Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis. *Acta Cardiol* 2004; 59: 391-5. [\[CrossRef\]](#)
- Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 622-6. [\[CrossRef\]](#)
- Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P. Mean platelet volume after myocardial infarction: is it due consumption of small platelets? *BMJ* 1984; 289: 1576-8 [\[CrossRef\]](#)
- Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2011; 31: 1215-8. [\[CrossRef\]](#)
- Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980; 46: 535-52. [\[CrossRef\]](#)
- Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 173-6. [\[CrossRef\]](#)
- Peters SA, Woodward M, Rumley A, Koenig W, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD., Tunstall-Pedoe H, Lowe GD. Direct comparisons of three alternative plasma fibrinogen assays with the von Clauss assay in prediction of cardiovascular disease and all-causes mortality: the Scottish Heart Health Extended Cohort. *Br J Haematol* 2013; 162: 392-9. [\[CrossRef\]](#)
- Bembde AS. A study of plasma fibrinogen level in type 2 diabetes mellitus and its relation to glycemic control. *Indian J Haematol Blood Transfus* 2012; 28: 105-8. [\[CrossRef\]](#)
- Bosevski M, Borozanov V, Peovska I, Georgievska-Ismael L. Endothelial dysfunction correlates with plasma fibrinogen and HDL cholesterol in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Bratisl Lec Listy* 2007; 108: 297-300.
- Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Hypertension is an independent predictor of mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Intern Med J* 2011; 41: 691-5. [\[CrossRef\]](#)
- Akın F, Ayça B, Köse N, Şahin I, Akın MN, Canberk TD. Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia. *Angiology* 2013; 4: 1-2.