

# Diabetes mellituslu olgularda koagülasyon ve fibrinolitik aktivite göstergesi olarak Antithrombin III ve D-Dimer düzeyleri

## *The levels of Antithrombin III and D-Dimer as indicator of coagulation and fibrinolytic activity in diabetes mellitus*

Işık TÜRKALP\*, Naciye ERZENGİN\*\*, Hilal SEKBAN\*\*\*

\*Diamed Dializ Merkezi

\*\*Siyami Ersek Kalp Damar Göğüs Cerrahisi Merkezi

\*\*\* Haydarpaşa Numune Hastanesi

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma diabetes mellituslu olgularda koagülasyon ve fibrinolitik aktiviteyi araştırmak, ayrıca diabetik olgularda glikometabolik kontrol durumu ile koagülasyon aktivitesi ve fibrinolitik arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlıklı 20 kontrol olgusunda ve 35 komplikeşyonlu diabetik olguda Antitrombin III (ATH III), D-dimer, Fibrin yıkım ürünü (FDP) düzeylerini tayin etmek ve Hemogloblin A1c (HbA1c) ile ATH III ve D-dimer arasındaki korelasyonunu araştırdık.

**Bulgular:** Çalışmamızda DM' lu olguların ATH III ve D-Dimer düzeylerini sağlıklı kontrol olgularından anlamlı derecede yüksek bulduk ( $p<0.0060$ ,  $p<0.001$ ). FDP düzeyi ise DM' lu olgularda, sağlıklı kontrol olgularından önemlilik sınırında daha yüksekti ( $p<0.050$ ). İyi ve kötü kontrollü diabetik olgularda HbA1c ve AKŞ açısından anlamlı bir fark olduğunu saptadık ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Tüm diabetiklerin HbA1c'si ile ATH III' ü arasında orta derecede bir korelasyon ( $r=0.49$ ,  $p<0.03$ ), kötü kontrollü grubun HbA1c'si ile ATH III' ü arasında da orta derecede bir korelasyon saptadık ( $r=0.47$ ,  $p=0.048$ ). Buna paralel olarak kötü kontrollü grubun ATH III düzeyini (%  $112.83\pm 23$ ), iyi kontrollü grubun ATH-III düzeyinden (% $100.71\pm 19$ ) daha yüksek saptadık. HbA1c ile D-dimer arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık ( $p>0.5$ ). İyi kontrollü grubun D-dimer düzeyi  $0.47\pm 0.27$  kötü kontrollü grubun D-dimer düzeyi  $0.56\pm 0.40$   $\mu\text{g/ml}$  olarak bulduk. Komplikeşyonlu diabetik çalışma grubumuzda yaş ile D-dimer arasında hafif derecede bir korelasyon vardı ( $r=0.4167$ ,  $p<0.013$ ). Yaş ile ATH III arasında ise korelasyon tespit edilmedi.

**Sonuçlar:** Bu bulgularımıza dayanarak DM' lu olgularda koagülasyon aktivitesi ve fibrinolitik aktivite arttığı kanısına vardık. Kötü metabolik kontrollü DM' lu olgularda koagülasyon aktivitesi daha fazla artmaktadır. Glikometabolik kontrolle fibrinolitik aktivite arasındaki ilişki ise HbA1c ile gösterilememektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antitrombin III, d-dimer, diabetes mellitus

### SUMMARY

**Objective:** This study was done in order to investigate coagulation and fibrinolytic activity in patients with diabetes mellitus, in addition to detect the relationship between glycometabolic control and coagulation activity and fibrinolysis in diabetics.

**Study design:** We determined levels of ATH III, D-dimer, and FDP in 20 healthy subjects and 35 diabetic patients with complications and we examined the correlations between HbA1c and ATH III and D-dimer.

**Results:** Compared to the control subjects, we found significantly increased ATH III and D-dimer levels in patients with diabetes mellitus ( $p<0.0060$  and  $p<0.001$ , respectively). Clinically relevant increases in FDP levels were observed in diabetics ( $p<0.050$ ). In patients with good and poor glucose control, we noted significant differences between HbA1c and fasting blood sugar ( $p<0.000$  and  $p<0.000$ , respectively). There was a moderate correlation between HbA1c and ATH III in all diabetics ( $r=0.49$ ,  $p<0.03$ ); similarly a moderate correlation between HbA1c and ATH III was found in patients with poor glucose control ( $r=0.47$ ,  $p<0.048$ ). Parallel to this finding, we detected higher ATH III levels in patients with poor glucose control (% $112.83\pm 23$  versus % $100.71\pm 19$ ). No statistically significant relationship was found between HbA1c and D-dimer levels. D-dimer levels in patients with good and poor glucose control were  $0.47\pm 0.27$   $\mu\text{g/ml}$  and  $0.56\pm 0.40$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively. In patients with complications of diabetes mellitus, a slight correlation was noted between age and D-dimer levels ( $r=0.4167$ ,  $p<0.013$ ), whereas there was no correlation between age and ATH III.

**Conclusion:** In view of our results, we concluded that coagulation and fibrinolytic activity increased in patients with diabetes mellitus, with even more increases in coagulation activity in those with poor glucose control. The relationship between the glycometabolic control and fibrinolytic activity could not be demonstrated using HbA1c levels.

**Key words:** Antitrombin III, d-dimer, diabetes mellitus.

### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Işık Türkalp  
Diamed Dializ Merkezi  
Tel: (0212) 230 82 26 Fax: (0212) 231 28 25

### GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) retinopati, nefropati ve kardiovasküler hastalıklar gibi çeşitli vasküler komplikasyonlarla birlikte olan bir hastalık-

tır. Vasküler hastalık erken morbidite ve mortalitenin primer nedenidir (1). Diabetik hastalardaki vasküler lezyonların patogenizinin en azından kısmen, hemostatik sistemdeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Ancak metabolik bozukluklardan başlayarak, vasküler anomaliler ile koagülasyon, fibrinoliz ve trombosit fonksiyonundaki bozukluklar arasındaki karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. DM'lu hastalar koagülasyon, fibrinoliz ve trombositlerin de etkilenebildiği vasküler komplikasyonlara eğilimlidir. Daha önceki araştırmalar, diabetiklerde hafifçe aktive olmuş koagülasyon ve azalmış fibrinolitik aktivitenin olduğunu göstermektedir (2). Bununla birlikte bunun karşıtı sonuçlar da bildirilmiştir. Örneğin DM'da spontan fibrinolitik aktivitenin arttığı (3,4), normal olduğu (5,6) ve azalmış olduğu (7,8) rapor edilmiştir. Antitrombin III kan koagülasyonunda en önemli inhibitördür ve bu duruma ait kalıtsal yetmezlikler ve anormalilikler tromboza yönelimi artırır (9). DM'da koagülasyonda rolü olan tüm mekanizmaların aktivasyonunu içeren bir hiperkoagülabilite durumu gösterilmiştir (10). Buna karşın literatürde ATH III düzeyleri hakkında birbirleriyle çelişen sonuçlar vardır. ATH III düzeyleri düşük (11,12) normal (13,14) ve yüksek (15,16) olarak bildirilmiştir. Normal ATH III konsantrasyonu varken ATH III aktivitesinde görülen azalmanın artmış protein glikozilasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (13). Fibrinolizisin genel etkisini ölçmek için en uygun parametre D-dimerdir. Çünkü fibrin degradasyonunun kaynağıdır ve enzim bağlantılı immunosorbant bir test ile kolayca ölçülebilir. Diabetiklerde D-dimer ile ölçülebilen genel fibrinolizisin etkisinin glikometabolik kontrole bağlı olup olmadığı gösterilebilir (17,18).

Biz bu çalışmamızda diabetiklerdeki hiperkoagülabiliteyi (ATH III ile) ve bunun sonucu oluşan fibrinolizisi (D-dimer ile) ve bunların glikometabolik kontrolle ilişkilerini araştırmayı amaçladık. Şayet diabetteki metabolik anormalikler beraberinde hiperkoagülabilite durumunu getiriyorsa, bu durumda yüksek vasküler hastalık insidansına kısmen bir açıklama getirilebilir

ve bu durum, bu hastalarda hipergliseminin sıkı takibinin önemini ortaya koyabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda 20 sağlıklı kontrol ve 35 komplikasyonlu diabetik olgunun plazmalarında ATH III, D-dimer ve FDP düzeylerini, ayrıca diabetik olguların kanlarında HbA1c, serumlarında AKŞ düzeylerini tayin ettik. Sağlıklı olgular bilinen karaciğer, diabet, koagülopati hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan kişilerden seçildi.

Diabetik grup Haydarpaşa Numune Hastanesi diabet polikliniği tarafından takip edilmekte olan veya Dahiliye Kliniklerinde yatan komplikasyonlu diabetik olgulardan seçildi.

Diabetik olguları metabolik kontrol durumuna göre sınıflandırırken National Diabetes Data Group'un (NDDG) AKŞ ve HbA1c değerlerini esas aldık (19). Buna göre iyi kontrollü grubu AKŞ<150 mg/dl, HbA1c<7, kötü kontrollü grubu AKŞ>150 mg/dl, HbA1c>7 değerleri olanlar oluşturdular. Kontrol derecesi iyi olan diabetli grubun yaş ortalaması 56±11.98, kontrol derecesi kötü olan diabetli grubun ise 59±11.92 idi. Hasta grubunu komplikasyonlarına göre 4 gruba ayırdık. Diabetli 35 hastanın 4'ü nefropatili, 8'i nöropatili, 15'i retinopatili, 8'i iskemik kalp hastalığı (İKH) olan olguları.

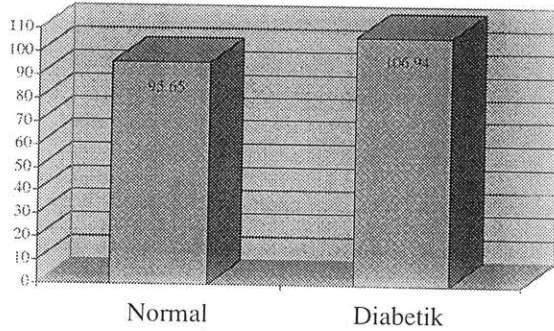
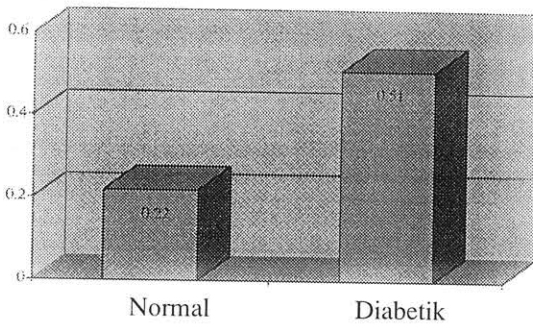
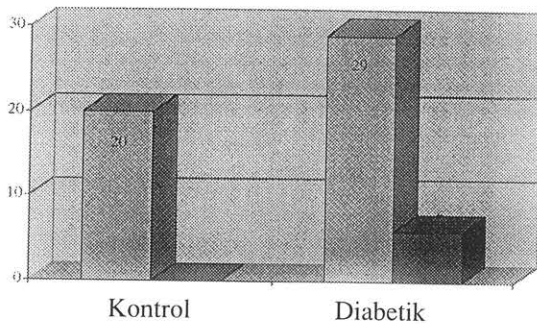
Ortalama 12 saatlik bir açlıktan sonra alınan kan örneklerinin serumunda AKŞ, EDTA'lı kandan ise HbA1c materyal alındıktan hemen sonra, bekletilmeden çalışıldı. Kontrol ve çalışma grubunun koagülasyon testleri (FDP, ATH III ve D-dimer) %3.8 sodyum sitrat içeren (kan/sitrat:9/1) 2 ayrı tüpe alınan kandan çalışıldı. Kan örneklerinin plazması dondurularak tayin zamanına kadar saklandı.

Antitrombin III tayini: Boehringer Mannheim firmasının AT III kiti kullanılarak Hitachi 717 otoanalizöründe çalışıldı.

D-dimer Tayini: Boehringer Mannheim firmasının Tinaquant D-dimer kitiyle Hitachi 717 otoanalizöründe çalışıldı.

**Tablo 1:** Sağlıklı Kontrol Olguların ATH III ve D-Dimer Düzeyleri

N=20	ATH III	D-D
Min.	82	0.15
Max.	112	0.39
Ort.	95.65	0.22
SD	8.34	0.06

**Şekil 1:** Normal ve Diabetli Olgularda Ortalama ATH-III**Şekil 2:** Normal ve Diabetli Olgularda Ortalama D-Dimer**Şekil 3:** Normal ve Diabetli olgularda ortalama FDP**Tablo 2:** Diabetli Olgularda ATH III ve D-Dimer Düzeyleri

N=35	ATH III	D-D
Min.	58	0.08
Max.	193	1.60
Ort.	106.94	0.51
SD	22.12	0.34

**Tablo 3:** Kontrol ve Diabetik Grupta FDP Değerleri

Grup	<5	(5-20)
Kontrol Grubu	20	(-)
Diabetik Grup	29	(6)

FDP tayini: Diagnostica stago firmasının kitiyle, manuel çalışılarak semikantitatif FDP tayini yapıldı.

HbA1c tayini: Boehringer Mannheim HbA1c kiti ile Hitachi 717 analizöründe yapıldı.

Glikoz tayini: Glikoz oksidaz yöntemiyle yapıldı.

İstatistiksel Analizler: SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapılmıştır. Önemlilik sınırı 0.05 olarak alınmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar sayısal değerlerde Student t-testi ile, dağılımları normal olmayan değişkenler nonparametrik karşılığı olan Mann Whitney U ve nominal değişkenler Kikare testi ile araştırılmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmada 20 kişiden oluşan kontrol grubunda ATH III'ün ortalama değeri  $95.65 \pm 8.34$ , D-dimerin ortalama değeri  $0.22 \pm 0.06$   $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur (Tablo 1).

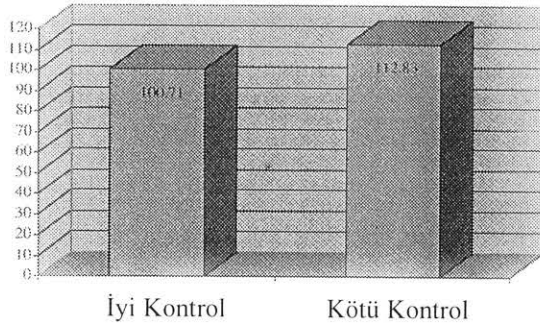
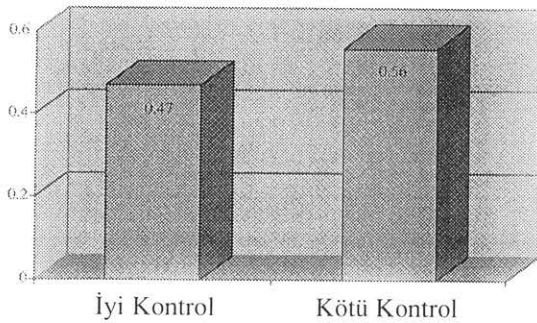
Diabetli 35 olgunun ortalama ATH-III değeri  $106.94 \pm 22.12$ , D-dimerin ortalama değeri  $0.51 \pm 0.34$   $\mu\text{g/ml}$  olarak bulunmuştur (Tablo 2). Buna göre diabetik olgularda ATH III ve D-dimer değerleri sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklılık saptanmıştır ( $p < 0.0060$ ,  $p < 0.0001$ ) (Şekil 1) (Şekil 2).

**Tablo 4:** Metabolik Kontrolü İyi Olan Diabetli Olgularda D-D, ATH III, HbA1c, AKŞ Değerleri

	Mean	SD	Min.	Max.
ATH-III	100.71	19.92	58.00	131.00
D-Dimer	0.47	0.27	0.09	1.20
HbA1c	5.74	0.64	4.80	6.90
AKŞ	135.65	25.67	103.00	187.00
Yaş	56.18	11.98	40.00	76.00

**Tablo 5:** Metabolik Kontrolü Kötü Olan Diabetli Olgularda D-D, ATH III, HbA1c, AKŞ Değerleri

	Mean	SD	Min.	Max.
ATH-III	112.83	23.02	88.00	193
D-Dimer	0.56	0.40	0.08	1.60
HbA1c	8.87	2.29	6.10	13.90
AKŞ	229.39	73.92	145.00	446.00
Yaş	59.00	11.92	39.00	76.00

**Şekil 4:** İyi ve Kötü Kontrollü Olgularda Ortalama ATH-III Düzeyleri**Şekil 5:** İyi ve Kötü Kontrollü Olgularda Ortalama D-Dimer Düzeyleri

Kontrol grubundaki tüm olguların FDP düzeyi <5 µg/dl, diyabetik olguların 29'unda <5 µg/dl, 6'sında 5-20 µg/dl olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kompli-

**Tablo 6:** Metabolik Kontrolü İyi ve Kötü Olan Diabetlerin FDP Değerleri

	FDP<5	FDP (5-20)
Kötü	14	4
İyi	15	2

kasyonlu diabetik hastalardaki FDP değerleri açısından farklılık önemlilik sınırındaydı (Tablo 3) (p<0.050) (Şekil 3).

Kontrol derecesi iyi ve kötü olan diabetli hastalar arasında yaş, cinsiyet, komplikasyonlar açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0.490, p=0.229, p=0.273). Metabolik kontrolü iyi olan diabetlilerin HbA1c değerinin ortalaması %5.74±0.64, metabolik kontrolü kötü olan diabetlilerin, HbA1c ortalama değeri %8.87±2.29 olarak saptanmıştır. İyi kontrollü grupla, kötü kontrollü grup arasında HbA1c açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.0001). AKŞ açısından da anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4) (Tablo 5) (p<0.0001).

Metabolik kontrolü iyi olan diabetiklerin ATH-III değerinin ortalaması %100.71±19.92, D-dimerin ortalaması 0.47±0.27 µg/ml olarak bulunmuştur. Metabolik kontrolü kötü olan diabetiklerin ATH III'ün ortalama değeri %112.83±23.02, D-dimerin ortalama değeri 0.56±0.40 µg/ml olarak bulunmuştur. Görüldü-



ğü gibi, ATH III'ün ortalama değeri kötü metabolik kontrollü grupta, D-dimerin ortalama değeri de yine kötü metabolik grupta daha yüksektir. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilememiştir (Tablo 4) (Tablo 5) (Şekil 4) (Şekil 5). ( $p=0.2410$ ,  $p=0.6087$ ). Kontrol derecesi iyi olan diabetlilerle, kontrol derecesi kötü olan diabetliler arasında FDP açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (Tablo 6) ( $p=0.412$ ).

Tüm diabetli grupta yaş ile D-dimer arasında hafif derecede korelasyon saptanmıştır ( $r=0.4167$ ,  $p<0.013$ ), yaş ile ATH-III arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Kötü kontrollü grupta yaş ile D-dimer arasında hafif derecede korelasyon saptanmıştır ( $r=0.6564$ ,  $p<0.003$ ), yaş ile ATH III arasında korelasyon tespit edilmiştir. İyi kontrollü grupta yaş ile D-dimer ve ATH III arasında korelasyon bulunmamıştır ( $p>0.5$ ).

Tüm diabetli grubun HbA1c'si ile D-dimer arasında korelasyon bulunmamıştır ( $p>0.5$ ). Tüm diabetlilerin HbA1c'si ile ATH III arasında orta derecede korelasyon saptanmıştır ( $r=0.49$ ,  $p<0.003$ ). Metabolik kontrolü kötü olan diabetiklerin HbA1c'si ile D-dimeri arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.5$ ). Metabolik kontrolü kötü olan diabetlilerin HbA1c'si ile ATH-III arasında orta derecede korelasyon ( $r=0.47$ ,  $p<0.048$ ) saptanmıştır. Metabolik kontrolü iyi olan diabetiklilerde HbA1c ile ATH III ve D-dimer arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.5$ ).

## TARTIŞMA

Diabetik olgularda ATH III düzeyi hakkında literatürde birbirleriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Özellikle ATH III düzeyleri düşük (11,12) normal (3,13) ve yüksek (15,16) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamız Takahashi ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışma ile uyumluydu. 18 Tip I ve Tip II'li diabetik hastada ATH III düzeyini, sağlıklı kontrol olgulardan önemli derecede yüksek buldular ( $p<0.009$ ). Tip I ve Tip II diabetikler arasında ve retinopatisi veya nefropatisi olan veya olmayan hastalar

arasında da hiçbir farklılık bulmayıp, koagülasyon aktivitesinin DM'lu hastaların büyük bir çoğunda meydana geldiği görüşüne vardılar. Andrew Hughas ve arkadaşları (21) Tip II diabetli 37 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ATH III düzeyini sağlıklı kontrol olgularından anlamlı derecede düşük buldular. Ancak tedaviyi takiben ATH III düzeylerinde genel bir artış olmamasına rağmen, tedavi sonrasında ATH III düzeylerinde anlamlı derecede artış saptadılar (Tedavi öncesi  $73\pm4$ , tedavi sonrası  $83\pm13$ ,  $p<0.05$ ). Van Wersch ve arkadaşları (18) 148 insüline bağımlı diabetik hastanın Thrombin-Antithrombin III kompleksinin, sağlıklı kontrol olgularından farklı olmadığını gösterdiler. Literatürde ATH III aktivitesi ve antijen konsantrasyonu arasında bir fark da bulunmaktadır. Ceriello A ve arkadaşları (22) 30 Tip I diabetik hastada ATH III konsantrasyonunu normal, ATH III aktivitesini ise önemli derecede düşük olarak saptadılar ( $p<0.001$ ). Buna dayanarak hiperglisemi nedeni ile ATH III'ün biyolojik aktivitesinin azaldığını, böylece ATH III'ün minör antithrombin etkisi sağladığını belirttiler. Patrassi ve arkadaşları 28 Tip I ve Tip II'li diabetiklerde, ATH III aktivitesi ve antijen düzeylerini normale benzer değerlerde buldular. Tip I ve Tip II'li diabetikler arasında da herhangi bir farklılık gözlemediler. Benzer sonuçları iyi takip altında olan diabetik hastalarında da saptadılar. Bu nedenle DM'de rastlanan hiperkoagülabilitate durumunun ATH III modifikasyonlarıyla ilgili olmadığı görüşüne vardılar. Christe ve arkadaşları (14) da 36 komplikasyonlu, 44 komplikasyonsuz diabetik olguda ATH III konsantrasyonu ve aktivitesini değişmemiş olarak buldular. Bazı araştırmacılar tarafından intravasküler thrombin üretimine ve ayrıca azalan katabolizmaya karşı bir savunma cevabı olarak ATH III'ün arttığı, öte yandan bazı araştırmacılar tarafından da hafif bir intravasküler koagülasyon durumuna bağlı bir tüketimi gösteren düşük ATH III düzeyi olduğu savunulmaktadır (4-6).

Diyabetes mellitusda spontan fibrinolitik aktivite hakkında da farklı görüşler vardır. Spontan fibrinolitik aktivitenin arttığı, normal oldu-

ğu ve azalmış olduğu rapor edilmiştir (18). Çalışmamız Von Wersch ve arkadaşlarının (17) çalışması ile uyumluydu. Von Wersch ve arkadaşları 148 diabetik hastada D-dimer düzeyini, kontrol grubundan daha yüksek buldular. Diabetik hastalarda bulduğumuz artmış D-dimer değerlerinin yüksek oranı Lutjens ve arkadaşlarının (24) bulgularıyla da uyumludur. Lutjens ve arkadaşları kontrol kişilerinden elde edilen pıhtılarla karşılaştırıldığında, diabetik hastalardan elde edilen purifiye fibrin pıhtılarının plazmin için artmış bir hassasiyeti olduğunu gözlemlediler. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, komplikasyonlu diabetik olgularımızda FDP düzeyi önemlilik sınırında artmış bulundu ( $p<0.050$ ). Çalışmamız Takahashi ve arkadaşlarının (20) 18 Tip I ve Tip II diabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmayla uyumludur.

NDDG'nin kriterlerine göre iyi ve kötü metabolik kontrollü diabetikler olarak ayırdığımız iki grupta HbA1c ve AKŞ açısından anlamlı bir farklılık saptadık ( $p<0.0001$ ). Kötü kontrollü diabetik olgularda hem HbA1c hem de AKŞ anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızda metabolik kontrolü iyi olan diabetiklerin D-dimer düzeyleri ile metabolik kontrollü kötü olan diabetiklerin D-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.5$ ) Von Wersch ve arkadaşları (17) glikometabolik kontrolü iyi olan diabetik hastalarda (HbA1c'e dayanarak), fibrinolizisin (D-dimer ile) kötü metabolik kontrollü olanlara göre daha aktif olduğunu gösterdiler.

Çalışmamızda komplikasyonlu diabetik hastaların HbA1c değeri ile D-dimer arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Von Wersch ve arkadaşları (17) 148 diabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada D-dimer ile HbA1c arasında önemli (negatif) korelasyon buldular ( $r= -0.26$ ,  $p<0.001$ ). Ancak bu ilişkiyi bizim çalışmamızda olduğu gibi HbA1c ile gösteremediler. Bu nedenle HbA1c'nin, HbAabc'den oluşan total glikozile HbA1'in yalnızca bir parçası olduğunun akılda tutulması gerektiğini, bu yüzden HbA1'in diabetiklerdeki glikozilasyon durumu-

nu daha iyi yansıtabileceği görüşünü savundular.

Çalışmamızda HbA1c ile ATH III arasında orta derecede anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0.003$ ,  $r= 0.49$ ). Kötü kontrollü grubun HbA1c'si ile ATH III'ü arasında da orta derecede bir ilişki bulundu ( $r= 0.47$ ,  $p<0.048$ ). Metabolik kontrolü iyi olanların ATH III değerinin ortalaması  $100.71\pm 19.92$ , metabolik kontrolü kötü olanların ATH III düzeyi ise  $112.83\pm 23$  olarak bulundu. Von Wersch ve arkadaşları da (17) insulin bağımlı DM'lularda Thrombin-Antithrombin III kompleksi ile HbA1c arasında pozitif korelasyon buldular ( $r=0.216$ ,  $p<0.017$ ).

Christe ve arkadaşları (25) ise HbA1c ile ATH III aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon buldular. Farklı olarak Ceriello ve arkadaşları (22) insüline bağımlı diabetiklerde HbA1c ile ATH III aktivitesi arasında (negatif) korelasyon buldular. Christe ve arkadaşları bu çelişkiyi, vasküler bozuklukların boyutu, plazma glikoz konsantrasyonu, plazma protein glikolizasyonu, insülinin kendisi ve hastalığın karmaşıklığına bağladılar. Buna karşın Patrassi ve arkadaşları (23) ATH III aktivitesi ve antijenini HbA1c ile korele bulamadılar.

Çalışmamızda diabetik hastaların yaşları ile D-dimer seviyeleri arasında hafif bir korelasyon olduğu görüldü ( $r= 0.4167$ ,  $p= 0.13$ ). Von Wersch ve arkadaşları (17) da diabetik hastanın yaşı ne kadar yüksek ise o kadar yüksek D-dimer konsantrasyonlarının bekleneceğini gösterdiler ( $r= 0.33$ ). Çalışmamızda yaşla ATH III konsantrasyonu arasında ise bir ilişki bulunmadı.

Bu çalışmada DM'lu olguların ATH III ve D-dimer düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptamamıza dayanarak, diabetiklerde koagülasyon aktivitesinin ve fibrinolizisin artmış olduğu kanısına vardık. Glikometabolik kontrol parametresi olan HbA1c ile ATH III arasında bulduğumuz pozitif ilişki, kötü metabolik kontrollü diabetiklerde, koagülasyon aktivitesinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. HbA1c ile fibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olan D-dimer düzeyi arasında ise ilişki bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ganda OP: Pathogenesis of macrovasculer disease in the human diabetic. *Diabetes*, 29:931-942, 1980.
2. Ostermann H, Vande Loo J: Factors of the homestatic system in diabetic patients: a surgery of controlled studies. *Haemostasis* 1986;16:386-416.
3. Bem MM, Cassani MP, Horton J, Rond L and Davis G: Changes of Fibrinolysis and factor VIII coagulent, antigen and ristocetin cofactor in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Thromb. Res.* 19,381-839, 1980.
4. Elder GE, Mayne EE, Doly JG, Kennedy AL, Hadden DR, Montgomery DAD. And Waever TA: Antithrombin III activity and other coagulation changes in proliferative diabetic retinopathy. *Haemostasis*, 9, 288-296, 1980.
5. Dalsgaard-Nielsen JW, Madsbad S and Hilsted J: Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin-induced hypoglycemia in Juvenile diabetics and normal subjects. *Thromb. Haemostas.* 47, 254-258, 1982.
6. VD Knaap, JH De Boer, AC, Pannebakker, MAG Van Herde, W and Den Ottolander GJH: The effect of diabetes regulation on platelet release, fibrinolysis and coagulation tests, before and after stimulation with DDAVP. *Thromb. Haemostas.* 53, 118-121, 1985.
7. Almer LO, Pandolfi M, and Nilsson IM: Diabetic retinopathy and the fibrinolytic system. *Diabetes*, 24, 529-534, 1975.
8. Jensen T, Bjerre-Knausen J, Feldt-Rasmussen B, and Deckert T: Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet*, 1, 461-463, 1989.
9. Filip DI, Eckstein JD, Velt kamp JJ: Hereditary antithrombin deficiency and thromboembolic disease. *Ame. J. Haematol* 1976;2:343-9.
10. Patrassi GM, Vettor R, Padovan D, Girolami A: Contact Phase of blood coagulation in Diabetes Mellitus. *Europ T. Clin Invest* 1982;12:307-11.
11. Hughes A, ML verry BA, Wilkinson L, Goldstone AH, Lexis D, Bloom A: Diabetes. A hipercoagulable state? Haemastatic variables in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Acta. Haematol* 1983;9:254-9.
12. Ceriello A, Fello Russo P, Zuccotti C, Folrio A, Nazzaro S, Pietromtuono C, Rosato GB: Decreased antithrombin III activity in diabetes may be due to nonenzymatic glycasylation. A preliminary report. *Thromb Haemostasis* 1983;;50:633-4.
13. Gandolfo GM, De Angelis á, Torresi MV: Determination of antithrombin III activity by different methods in diabetic patients. *Haemostasis* 1980;9:15-9.
14. Christe M, Fritschi T, Lammle B, Tran TM, Morbert GA, Berger W, Puckert F: Fifteen coagulation and fibrinolysis parameters in Diabetes Mellitus and in patients with vasculopatpy. *Thromb Haemostas* 1984;52:X,138-43.
15. Elder GE, Mayne EE, Doly JG, Kennedy AC: Hodden DR, Montgomery DAD, Weaver TA: Antithrombin III activity and other coagulation changes in proliferative diabetic retinopathy. *Haemostasis* 1980;9:288-96.
16. Borsev DQ, Prouse CV, Gray RS, Dawers J, James K, Elton RA: Platelet and coagulation factors in proliferative diabetic retinopatpy. *J. Clin Pathol* 1984;37:659-64.
17. Van Wersch JWJ, Westerhuis JJM, Venekamp JRR: *Haemostasis* 1990;20:242-250.
18. Yamada T, Sato A, Nishimori T, Mitsuhashi T, Terao A, Sagai H, Komatsu M, Aizawa T, Hashizume K: Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes.
19. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose in tolerance. *Diabetes*: 28:1039-57, 1979.
20. Takahashi H, Tsuda Tatewaki W, Wade K, Niwano H, Shilato A: Activation of Blood coagulation and fibrinolysis in Diabetes Mellitus: Evaluation b plasma Levels of thrombin-Antithrombin III complex and plasmin-Alphe 2-plasmi inhibitor complex. *Thrombosis Research* 1989;55:727-735.
21. Andrew Hughes BA, McVerry L, Wilkinosn AH, et al.: Diabetes, a Hypercoagulable State? Haemostatic variables in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Acta Haemat.* 1983;69:254-259.
22. Ceriello A, Guiglione D, Quatraro A, Marchi E, Barbonti M, and Refebure P: Evidence for a hyperglcemia-defendent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans.
23. Patrassi GM, Picchienno R, Vettor R, Cappelato GD, Caccarielli D, Girolami A: *Thrombosis and Haemostasis (Stutgard)* 1985;54 (2) :418-417.
24. Letjens A, Johkhoff-slok TW, Sondkuijl CU, d. Veen EA, vd. Meer J: *Diabetologia* 1988;31:825-830.
25. Christe M, Gottlen P, Fritschi T, Lammle B, Berger W, Marbet GA, Duckert P: The contact plase of blood coagulation in diabetes mellitus and in patents with vasculopatpy. *Thromb Haemostas.* 1984.