

Platelet Activity Increases in Patients with Diabetic Retinopathy

Diyabetik Retinopatili Hastalarda Trombosit Aktivitesi Artmaktadır

Gülşah Şiranlı¹, Cuma Mertoğlu², Alevtina Ersoy³, Yücel Karakurt⁴, Adalet Özççek⁵,
Taha Abdulkadir Çoban¹

¹Department of Medical Biochemistry, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

²Department of Medical Biochemistry, İnönü University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey

³Department of Neurology, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

⁴Department of Ophthalmology, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

⁵Department of Internal Medicine, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey

Cite this article as: Şiranlı G, Mertoğlu C, Ersoy A, Karakurt Y, Özççek A, Çoban TA. Diyabetik retinopatili hastalarda trombosit aktivitesi artmaktadır. *Arch Basic Clin Res* 2022;4(2):68-73.

ORCID IDs of the authors: G.Ş. 0000-0003-3113-3458, C.M. 0000-0003-3497-4092, A.E. 0000-0002-4968-0786, Y.K. 0000-0001-8104-3814, A.Ö. 0000-0003-3029-4524, T.A.Ç. 0000-0003-1711-5499

ABSTRACT

Objective: The role of new inflammatory markers such as neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width in diabetic microvascular complications was investigated.

Methods: A total of 266 (172 female, 94 male) individuals were divided into 5 groups: group 1, who have diabetes without any complications for at least 10 years; group 2, only diabetic nephropathy; group 3, only diabetic neuropathy; group 4, only diabetic retinopathy; and group 5, control group.

Results: Glucose and HbA1c were higher in retinopathy, neuropathy, and nephropathy groups than in the control group ($P < .001$). Neutrophil-lymphocyte ratio in the neuropathy group was higher in the retinopathy and uncomplicated diabetic groups (mean \pm SD; 2.4 ± 2.9 , 1.6 ± 0.5 , 1.5 ± 0.5 , $P = .018$, $P = .001$, respectively), and platelet-lymphocyte ratio was higher only in the retinopathy group (mean \pm SD; 133.8 ± 59 , 105.5 ± 34 , $P = .001$). In the retinopathy group, mean platelet volume and platelet distribution width were higher than the control group and the uncomplicated diabetic group (mean platelet volume mean \pm SD; 10.6 ± 1.0 , 10.0 ± 0.6 , 9.7 ± 1.9 , $P = .009$, $P = .003$, platelet distribution width mean \pm SD; 13.0 ± 2.3 , 11.4 ± 1.2 , 11.7 ± 1.6 , $P < .001$, $P = .003$, respectively). Conclusions: Patients with diabetic neuropathy have sub-clinical inflammation, and patients with retinopathy have platelet activation. However, further studies are needed to investigate the mechanism of this increased inflammation and platelet reactivity in the development of these complications.

Keywords: Diabetes mellitus, microvascular complications, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, mean platelet volume, platelet distribution width

ÖZ

Amaç: Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım aralığı (PDW) gibi yeni inflamatuvar belirteçlerin rolü incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Toplamda 266 (172 kadın, 94 erkek) birey beş gruba ayrılmıştır: 1. grup; en az on yıldır diyabeti olup herhangi bir komplikasyonu olmayanlar, 2. grup; sadece diyabetik nefropatili, 3. grup; sadece diyabetik nöropatili, 4. grup; sadece diyabetik retinopatili, 5. grup; kontrol grubu.

Bulgular: Glikoz ve HbA1c retinopati, nöropati ve nefropati gruplarında kontrol grubundan daha yüksekti ($P < .001$). Nöropatili grupta NLO, retinopatili ve komplikasyonsuz diyabetik gruplardan (ortalama \pm SS; $2,4 \pm 2,9$, $1,6 \pm 0,5$, $1,5 \pm 0,5$, $P = .018$, $P = .001$ sırasıyla), PLO ise sadece retinopatili gruptan (ortalama \pm SS; $133,8 \pm 59$, $105,5 \pm 34$, $P = .001$) yüksek bulunmuştur. Retinopatili grupta, MPV ve PDW kontrol grubundan ve komplikasyonsuz diyabetik gruptan yüksek bulunmuştur (MPV ortalama \pm SS; $10,6 \pm 1,0$, $10,0 \pm 0,6$, $9,7 \pm 1,9$, $P = .009$, $P = .003$, PDW ortalama \pm SS; $13,0 \pm 2,3$, $11,4 \pm 1,2$, $11,7 \pm 1,6$, $P < .001$, $P = .003$, sırasıyla).

Sonuç: Diyabetik nöropatili hastalarda subklinik inflamasyon ve retinopatili hastalarda artmış trombosit aktivasyonu mevcuttur. Ancak, bu komplikasyonların gelişiminde artan bu inflamasyon ve trombosit reaktivitesinin mekanizmasını araştırılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, mikrovasküler komplikasyonlar, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım aralığı

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden yaygın kronik bir hastalıktır.¹ DM hastalarının çoğunda tanı konulduğu anda sıklıkla kronik komplikasyonlardan bir veya daha fazlası gelişmiş olabilmektedir.^{2,3} Bu komplikasyonların gelişiminde özellikle uzun süreli kan şekeri yüksekliği sorumlu tutulsa da tam olarak hangi mekanizmaların etkili olduğu henüz aydınlatılamamıştır.^{4,5}

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) kan sayımı analizi ile kolaylıkla hesaplanmakta ve son yıllarda yeni inflamatuvar belirteçler olarak öne çıkmaktadırlar. Bu yeni belirteçler diyabet ve onun komplikasyonları ile de ilişkilendirilmektedir.^{3,6-11}

Trombositler, homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynarlar ve trombosit indeksleri, işlevi için bir gösterge görevi görür. Artmış trombosit aktivitesinin diyabetin vasküler komplikasyonları ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^{12,13} Artmış trombosit hacminin artmış trombosit aktivitesini gösterdiği bildirilmiştir. Daha büyük trombositler, onları daha etkili ve trombojenik yapan daha fazla sayıda yoğun granüllere sahiptir. Trombositlerdeki granüllerin sayısı ve boyutu trombositin ömrü boyunca değişmez. Az sayıda çalışma, diyabetiklerde diyabetik olmayan bireylere kıyasla trombosit indekslerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir.^{7,14,15}

Bu çalışmanın amacı, diabetes mellituslu hastalarda trombosit indekslerini ve lökosit alt gruplarını değerlendirmek, diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırmak ve bu indekslerin mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilerini araştırmaktır. Bizim yaptığımız araştırmalara göre literatürde, trombosit ve lökosit indekslerini diyabetik mikrovasküler komplikasyonların tümünde birarada inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle mevcut çalışmada diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım aralığı (PDW) gibi bazı yeni inflamatuvar ve trombosit aktivasyonu belirteçlerinin rolü incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya dahil edilen toplamda 266 (172 kadın, 94 erkek) birey beş gruba ayrıldı. 1. grup; en az on yıldır diyabeti olup herhangi bir komplikasyonu olmayanlar (n=21), 2. grup; sadece diyabetik nefropatili (n=22), 3. grup; sadece diyabetik nöropatili (n=69), 4. grup; sadece diyabetik retinopatili (n=104), 5. grup; kontrol grubu (n=50) olarak belirlendi. Dahiliye polikliniğinden, en az 10 yıldır diyabetik olup herhangi bir komplikasyonu olmayan diyabetli ve diyabetik nefropatili hastalar seçilirken, göz hastalıkları polikliniğinden diyabetik retinopatili bireyler ve nöroloji

polikliniğinden diyabetik nöropatili bireyler seçilmiştir. Dahiliye polikliniğine rutin kontrol için başvuran benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı herhangi bir şikayeti olmayan bireylerden de kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih 11 Nisan 2017, Karar no: No:17838). Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu tüm hastalardan alındı.

Dışlama Kriterleri

Diyabet dışında herhangi bir kalp, karaciğer, pankreas veya hematolojik hastalığı olanlar, akut veya kronik enfeksiyon, hiperlipidemi, hiperürisemisi olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik diyabetik koma ve laktik asidoz veya makrovasküler diyabet komplikasyonları gibi akut diyabetik komplikasyonları olan olgular da bu çalışmaya alınmadı.

Kan numuneleri sabah 08:00-10:00 saatleri arasında antekübital venden jel ayırıcılı biyokimya tüpüne alındı. Pıhtılaşmayı takiben 1500 g'de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. EDTA içeren tüpe alınan kan örneklerinden Sysmex XN-1000 Hematology System (Sysmex, Kobe, Japonya) cihazı kullanılarak tam kan sayımı analizi yapıldı. Biyokimyasal analizler serumdan Beckman Coulter Olympus AU2700 Plus Chemistry Analizörü (Beckman Coulter, Tokyo, Japan) kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. HbA1c high performance liquid chromatography yöntemiyle Tosoh G8 cihazında (Tosoh Corporation, Tokyo, Japan) ölçüldü. Gruplar arasında, bireylerin hemogram tetkiki sonuçlarından MPV ve PDW direk alınarak, NLO ve PLO değerleri ise nötrofil ve platelet değerleri lenfosit değerine bölünmesi sonucu hesaplanarak karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel İnceleme

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences version 20.0. (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) programı ile yapıldı. Değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak kontrol edildi. Nominal verilerin analizi, ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Veriler, tek yönlü varyans analizi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum) yanı sıra gruplarda varyans homojenitesi sağlanamayan durumlarda Games-Howell çoklu karşılaştırma testi, gruplarda varyant homojenitesi sağlanan durumlarda Hochberg's GTZ testi, Tukey testi kullanıldı. Sonuçlar, $P < ,05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Nöropatili grubun yaşı retinopatili ve kontrol gruplarından yüksekti. Vücut kitle indeksleri gruplar arasında benzerdi ($P > ,05$). Glikoz ve HbA1c değerleri retinopati, nöropati ve

nefropati gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu (Glikoz ortalama \pm SS; $174,6 \pm 70$, $188,0 \pm 96$, $205,9 \pm 79$, $99,2 \pm 23$, HbA1c ortalama \pm SS; $8,1 \pm 1,7$, $8,7 \pm 6,6$, $9,9 \pm 1,6$, $5,5 \pm 0,7$, sırasıyla, $P < ,001$). Nöropatili grupta NLO, retinopatili ve komplikasyonsuz diyabetik gruplardan (ortalama \pm SS; $2,4 \pm 2,9$, $1,6 \pm 0,5$, $1,5 \pm 0,5$ $P = ,018$, $P = ,001$ sırasıyla), PLO ise sadece retinopatili gruptan (ortalama \pm SS; $133,8 \pm 59$, $105,5 \pm 34$, $P = ,001$) yüksek olarak bulundu. Retinopatili grupta, MPV ve PDW kontrol grubundan ve komplikasyonsuz diyabetik gruplardan daha yüksek bulundu (MPV ortalama \pm SS; $10,6 \pm 1,0$, $10,0 \pm 0,6$, $9,7 \pm 1,9$, $P = ,009$, $P = ,003$, PDW ortalama \pm SS; $13,0 \pm 2,3$, $11,4 \pm 1,2$, $11,7 \pm 1,6$, $P < ,001$, $P = ,003$, sırasıyla). Yine retinopatili grupta lenfosit değeri kontrol ve nöropatili gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu (ortalama \pm SS; $2,7 \pm 0,8$, $2,3 \pm 0,7$, $2,4 \pm 0,7$, $P = ,008$, $P = ,009$ sırasıyla). Ayrıca, lenfosit değeri, komplikasyonsuz diyabetik grupta, kontrol ve nöropatili gruplarından daha yüksek bulundu (ortalama \pm SS; $2,8 \pm 0,8$, $2,3 \pm 0,7$, $2,4 \pm 0,7$, $P = ,033$, $P = ,046$ sırasıyla, Tablo 1).

TARTIŞMA

DM kronik hiperglisemi ile karakterize retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile seyreden kronik bir hastalıktır.¹⁶ Glukoz ve HbA1c değerlerinin, retinopati, nöropati ve nefropati gruplarında kontrol grubundan yüksek bulunması bu grupların kan şekeri regülasyonunun iyi olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla diyabetik mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde veya geciktirilmesinde kan şekeri regülasyonunun önemli olduğu anlaşılmaktadır. Nöropatili grupta artmış NLO ve PLO değerleri diyabetik nöropatili hastalarda artmış sublinik inflamasyonu ve retinopatili hastalarda MPV ve PDW değerlerinin yüksekliği artmış trombosit aktivitesini göstermektedir. Dolayısıyla özellikle diyabetik retinopatili hastalartromboemboli riski açısından dikkatle izlenmelidir. Çünkü trombositler ve koagülasyon sistemi aterogeneze ve aterotrombozda önemli belirleyicilerdir.¹⁷ Önceki çalışmalarda da artmış trombosit agregasyonunun diyabetin vasküler komplikasyonları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Trombositlerin hacminde görülen artış, artan glukoz ve glukoz metabolitleri nedeniyle hücrel osmotik şişmeyle ilişkili olabilir.²⁰ Diyabet, artmış protrombotik bir durum olarak kabul edilmesine rağmen artan trombosit reaktivitesi ve MPV artışının mekanizması ve nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır.¹² Papanas ve ark.²¹ yüksek MPV ile retinopati ve nefropati gibi mikroanjyopatik diyabetle ilişkili komplikasyonlar arasında pozitif korelasyon bildirmiştir. İlginç bir şekilde, bazı yazarlar, HbA1c yüzdesinin MPV üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını ileri sürerken diğer yandan bazı araştırmacılar ise tam aksini göstermişlerdir.^{13,22,23} Burada dikkat edilmesi gereken hususlardan birisi de trombosit indekslerinin preanalitik

değişkenlerden etkilenebileceğidir. Çünkü, kan alım metodu, tüpün uygun seviyede doldurulması, antikoagülan karışımının sağlanması, kullanılan antikoagülanın türü, ortamın ısı, analize kadar geçen süre gibi birçok preanalitik değişken trombosit indekslerini etkileyebilir.²⁴

Mertoğlu ve ark.⁶ NLO'nı; bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan bireylerde ve yeni ve eski diyabet tanılı hastalarda, normal glukoz toleransı (NGT) olan bireylere kıyasla daha yüksek olarak bulmuşlardır. Yine NLO, eski tanılı diyabetiklerde, BGT olanlara ve yeni tanı diyabetiklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. PLO, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan gruplarda, NGT olanlardan BGT olanlara ve diyabetik gruplara doğru gittikçe azalır şekilde bulunmuştur. Yani glukoz toleransı bozuldukça PLO azalan bir seyir izlemektedir. Ancak PLO değerinin prediyabetik dönemde ve diyabetin erken dönemlerinde azalırken ilerleyen dönemlerinde arttığını ileri sürmüşlerdir. Hudzik ve ark.⁷ diyabetik hastalarda artmış PLO'nun kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Diyabetik hastalarda oral antidiyabetik ilaçlarla kan şekeri regülasyonunun NLO, PLO ve MPV değerlerini düşürdüğü rapor edilmiştir.²⁵ Artmış NLO'nun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların yanısıra, kardiyovasküler ve serabrovasküler hastalıklar gibi diyabetik makrovasküler komplikasyonlarla da ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{3,8} Hindistan'da yapılan bir çalışmada NLO diyabetik nöropatide değişmemiş iken Mısır'da yapılan çalışmada artmış bulunması, yazarlar tarafından etnik farklılığın buna neden olabileceği şeklinde ileri sürülmüştür.^{9,11} Fakat, mevcut çalışmada olduğu gibi aynı etnik kökenli bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda^{8,10} da benzer farklılıklar olması, bu farklılıkların ilgili çalışmalarda diyabet süresi, alınan tedavi, bireylerin yaşı, hastalığın şiddeti, eşlik eden hastalık varlığı gibi tam olarak standardize edilemeyen nedenlerden kaynaklanmış olabileceği yönündedir.^{3,9,11} MPV'nin bozulmuş açlık glukozu olan bireylerde ve diyabetik bireylerde yükseldiği bildirilmiştir.^{16,26} Başka bir çalışmada NLO ve PLO değerleri GDM olan gebelerle non-GDM'li gebeler kıyaslandığında benzer bulunmuştur. Ancak MPV değeri GDM'li grupta sağlıklı gebelere kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur.²⁷ Artmış NLO'nun GDM için bağımsız bir prediktör olduğu iddia edilmiştir.²⁸ Yine MPV değerinde yükselmenin GDM kadınlarda komplikasyonlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.^{29,30}

Sonuç olarak retinopatili, nöropatili ve nefropatili hastalarda glukoz ve HbA1c değerlerinin yüksek bulunması bu bireylerin kan şekeri regülasyonunun iyi olmadığını dolayısıyla mikrovasküler komplikasyonların oluşumunda hipergliseminin rolünü göstermektedir. NLO ve PLO değerlerinin nöropatili bireylerde yüksek bulunması diyabetik nöropatinin gelişiminde artmış sublinik inflamasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Retinopatili grupta, artan MPV ve PDW değerleri, özellikle bu grupta trombosit

Tablo 1. Gruplar arası demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişken	DM (1) Ort ± S.S	Nefropati (2) Ort ± S.S.	Nöropati (3) Ort ± S.S.	Retinopati (4) Ort ± S.S.	Kontrol (5) Ort ± S.S.	P	Çoklu karşılaştırma Grup (P)
Yaş (yıl)	55,9 ± 12,0	60,7 ± 9,8	64,7 ± 9,7	58, ± 8,9	54,7 ± 13,3	< ,001	3-5 (.001) 3-4 (< ,001)
VKI (kg/m ²)	31,2 ± 6,8	31,7 ± 6,2	32,2 ± 5,1	30,3 ± 5,8	29,9 ± 5,9	,207	
Glukoz (mg/dL)	151,7 ± 71	205,9 ± 79	188,0 ± 96	174,6 ± 70	99,2 ± 23	< ,001	5-2 (< ,001) 5-3 (< ,001) 5-4 (< ,001)
HbA1c (%)	7,5 ± 2,4	9,9 ± 1,6	8,7 ± 6,6	8,1 ± 1,7	5,5 ± 0,7	< ,001	5-2 (< ,001) 5-3 (.001) 5-4 (.007)
HCT (%)	41,7 ± 4,8	42,5 ± 5,6	42,4 ± 4,6	41,0 ± 3,4	42,6 ± 3,9	,167	
HGB (g/L)	13,4 ± 1,8	13,5 ± 2,1	14,1 ± 1,7	13,6 ± 1,3	13,9 ± 1,7	,240	
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2,8 ± 0,8	2,6 ± 0,8	2,4 ± 0,7	2,7 ± 0,8	2,3 ± 0,7	,017	1-5 (.033) 1-3 (.046) 4-3 (.009) 4-5 (.008)
Monosit (10 ³ /mm ³)	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,9 ± 2,8	,485	
MPV (fL)	9,7 ± 1,9	10,6 ± 0,9	10,3 ± 0,7	10,6 ± 1,0	10,0 ± 0,6	< ,001	4-1 (.003) 4-5 (.009)
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	4,1 ± 1,0	4,6 ± 1,4	5,3 ± 6,9	4,2 ± 1,3	4,1 ± 1,3	,369	
NLO	1,5 ± 0,5	2,0 ± 1,0	2,4 ± 2,9	1,6 ± 0,5	1,9 ± 1,0	,017	3-1 (.018) 3-4 (.001)
Platekrit (PCT) (%)	0,2 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,1	,668	
PDW (fL)	11,7 ± 1,6	13,0 ± 2,4	12,0 ± 2,1	13,0 ± 2,3	11,4 ± 1,2	< ,001	4-1 (.003) 4-5 (< ,001)
PLO	109,0 ± 32	114,3 ± 48	133,8 ± 59	105,5 ± 34	123,8 ± 39	,002	3-4 (.001)
Trombosit (10 ³ /mm ³)	290,1 ± 68	291,3 ± 67	293,9 ± 73	273,8 ± 70	277,7 ± 66	,399	
RDW (%)	13,2 ± 1,0	13,8 ± 1,5	13,6 ± 1,2	13,7 ± 2,6	13,4 ± 1,4	,637	
Lökosit (10 ³ /mm ³)	7,3 ± 1,5	8,0 ± 1,5	7,9 ± 2,2	7,8 ± 2,0	7,2 ± 1,6	,244	

HCT, hematokrit; HGB, hemoglobin; RDW, Eritrosit Dağılım Genişliği; NLO, Nötrofil Lenfosit Oranı; PLO, platelet Lenfosit Oranı; OTH, Ortalama Trombosit Hacmi; TDA, Trombosit Dağılım Aralığı; VKI, Vücut Kitle indeksi.

aktivasyonunun arttığını dolayısıyla tromboemboli riskine karşı dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmanın kısmen az sayıda kişi ile yapılmış olması, grupların özne sayılarının eşit olmaması, tek merkezli yapılmış olması, medikasyonların etkisinin ayırdedilememiş olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak diyabetik nöropatili hastalarda subklinik inflamasyon ve retinopatili hastalarda ise protrombotik eğilim vardır. Ancak, bu komplikasyonların gelişiminde artan inflamasyonun ve trombosit aktivasyonunun rolünü ve mekanizmasını aydınlatacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Tarih: 11 Nisan 2017, Karar no: 17838).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.Ş., C.M.; Tasarım - G.Ş., C.M.; Denetleme - C.M., T.A.Ç.; Kaynaklar - G.Ş., C.M.; Malzemeler - A.E., Y.K. A.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.Ş., A.E., Y.K., A.Ö.; Analiz

ve/veya Yorum - G.Ş.,C.M., A.E., Y.K., A.Ö.,T.A.Ç.; Literatür Taraması - G.Ş., C.M., T.A.Ç.; Yazıyı Yazan - G.Ş., C.M.; Eleştirilme İnceleme - G.Ş.,C.M., A.E., Y.K., A.Ö.,T.A.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Ethics Committee Approval: Ethical committee approval was received from the Ethics Committee of Erzincan Binali Yıldırım University (Date: April 11, 2017, Decision No: 4/09).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.S., C.M.; Design - G.S., C.M.; Supervision - C.M., T.A.C.; Funding - G.S., C.M.; Materials - A.E., Y.K. A.O.; Data Collection and/or Processing - G.S., A.E., Y.K. A.O.; Analysis and/or Interpretation - G.S.,C.M., A.E., Y.K., A.O.,T.A.C.; Literature Review - G.S., C.M., T.A.C.; Writing - G.S., C.M.; Critical Review - G.S., C.M., A.E., Y.K., A.O., T.A.C.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This study received no funding.

REFERENCES

1. ADA (American Diabetes Association). Standards of medical care in diabetes: classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:13-27.
2. Park S, Kang HJ, Jeon JH, Kim MJ, Lee IK. Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Arch Pharm Res*. 2019;42(3):252-262. [CrossRef]
3. Wan H, Wang Y, Fang S, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic complications in adults with diabetes: a cross-sectional study. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6219545. [CrossRef]
4. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(12):4343-4410.
5. Mertoğlu C, Gunay M, Siranlı G, Kulhan M, Gok G, Erel Ö. The effect of the 50 g glucose challenge test on the thiol/disulfide homeostasis in pregnancy. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(3):147-156. [CrossRef]
6. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(suppl 1):S127-S131. [CrossRef]
7. Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol C, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9(3):199-207.
8. Onalan E, Gozel N, Donder E. Can hematological parameters in type 2 diabetes predict microvascular complication development? *Pak J Med Sci*. 2019;35(6):1511-1515. [CrossRef]
9. Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey TN. Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):864-870. [CrossRef]
10. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, et al. Association of hematological indices with diabetes, Impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11420-11427.
11. Youssef Moursy E. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Am J Intern Med*. 2015;3(6):250-255. [CrossRef]
12. Kodiatt TA, Manikyam UK, Rao SB, et al. Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *J Lab Phys*. 2012;4(1):5-9. [CrossRef]
13. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009;23(2):89-94. [CrossRef]
14. Van Der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):672-679. [CrossRef]
15. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res*. 1983;32(5):443-460. [CrossRef]
16. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):173-176. [CrossRef]
17. Tschöpe D, Langer E, Schauseil S, Rösen P, Kaufmann L, Gries FA. Increased platelet volume - Sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr*. 1989;67(4):253-259. [CrossRef]
18. Yncen M, Norhammar A, Hjemdahl P, Wallen NH. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2006;3(1):52-56.
19. Tschoepe D. The activated megakaryocyteplatelet-system in vascular disease: focus on diabetes. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1995;21(2):152-160.
20. Martyn CN, Matthews DM, Popp-Snijders C, Tucker J, Ewing DJ, Clarke BF. Effects of sorbinil treatment on erythrocytes and platelets of persons with diabetes. *Diabetes Care*. 1986;9(1):36-39. [CrossRef]
21. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15(8):475-478. [CrossRef]
22. Bavbek N, Kargili A, Kaftan O, Karakurt F, Kosar A, Akcay A. Elevated concentrations of soluble adhesion molecules and large platelets in diabeticpatients: are they markers of vascular disease and diabetic nephropathy? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;13(4):391-397.
23. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets*. 2009;17(1):67-69.
24. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new Perspectivesfor an old marker in the course and prognosis

- of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074. [\[CrossRef\]](#)
25. Varim C, Uyanık MS, Akcay EU, et al. Effects of DPP-4 inhibitors on HbA1c, haematological parameters, parameters of inflammation in the patients with newly diagnosed Type 2 DM. *Ortadogu Med J*. 2015;7(4):1727.
 26. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J*. 2008;49(2):114-116.
 27. Mertoglu C, Gunay M, Gungor M, Kulhan M, Kulhan NG. A study of inflammatory markers in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2018;25(1):7-11. [\[CrossRef\]](#)
 28. Yilmaz H, Celik HT, Namuslu M, et al. Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(1):39-43. [\[CrossRef\]](#)
 29. Çelikel EE, Kurt S, Töz E, Arıcı A, Gürbüz T, Taşyurt A. Mean platelet volume in diagnosis of gestational diabetes. *J Exp Clin Med*. 2014;30(4):291-294. [\[CrossRef\]](#)
 30. İyidir OT, Degertekin CK, Yılmaz BA, Toruner FB, Aktürk M, Arslan M. Elevated mean platelet volume is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):640-643. [\[CrossRef\]](#)
-