

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU ERKEK HASTALARDA AKUT
SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN KAN KOAGÜLASYON VE
FİBRİNOLİTİK SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzm.Dr. SELDA KAHRAMAN

HEMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU ERKEK HASTALARDA AKUT
SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN KAN KOAGÜLASYON VE
FİBRİNOLİTİK SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzm.Dr. SELDA KAHRAMAN

HEMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof..Dr.FATİH DEMİRKAN

İZMİR 2011

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	
KISALTMALAR.....	
TEŞEKKÜR.....	
ÖZET	
SUMMARY	
1.GİRİŞ VE AMAÇ	
2.GENEL BİLGİLER	
3. Kan koagülasyon sistemi	
3.1 Pıhtılaşma faktörleri	
3.1.2 İntrensek Pıhtılaşma Sistemi	
3.1.3 Ekstrensek pıhtılaşma sistemi	
3.1.4 Pıhtılaşma Reaksiyonlarının denetimi	
4 .Fibrinolitik sistem	
4.1 Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1	
4.2 Fibrinojen ve Fibrin Oluşum-Yıkım Dengesi	
4 3 Karboksipeptidazlar	
5. Azalmış Fibrinolitik Sistem ve Klinik Sonuçları	
6. Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki değişim	
7. Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası fibrinolitik sistemdeki değişim	
8. Akut egzersiz sonrası trombositlerdeki değişim	
9. Hasta populasyonlarında yapılan çalışmalar	
10. Tip 2 Diabetes Mellitus	
10 .1 Tanım	
10 2 Fizyopatoloji/etioloji	
10.3 Özellikleri	
10 4 Tı2 DM'de koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişim	
11. EGZERSİZ ŞEKİLLERİ...	
11 1 Egzersiz stres testleri	
11 2 Maksimal egzersiz testi	
11 3 Submaksimal egzersiz testi	
12 ÇALIŞMANIN AMACI	
13 GEREÇ VE YÖNTEMLER	
13 .1 Gönüllülerin seçimi ve deney düzeneği:	

- 13 .2 Egzersiz testleri
- 13 3 Metabolik ölçümler ve zirveVO2 belirlenmesi
- 13 4 Laktat eşığı belirlenmesi
- 13 5 Koagülasyon ve fibrinolitik parametrelerin ölçümü
- 13 6 İstatistiksel değerlendirme
- 14 SONUÇLAR
- 15 TARTIŞMA
- 16. KAYNAKLAR

Tablo listesi

Tablo 1: Pıhtılaşma Faktörleri

Tablo 2: Akut ve kronik egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişim

Tablo 3 : Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.

Tablo 4:Hasta ve kontrol guruplarının genel özellikleri

Tablo 5: Hasta ve kontrol guruplarının tiroid fonksiyon testleri, lipid panelleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Tablo 6:Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz parametrelerinin değerlendirilmesi.

Tablo 7: Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz öncesinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikadaki hemogram değerleri.

Tablo 8: Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz öncesinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikadaki koagülasyon testleri

Tablo 9: .: Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz öncesinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikadaki fibrinolizis markırları

Tablo 10 Hasta ve kontrol gurubunun koagülasyon ve fibrinolitik sistem belirteçlerinin kıyaslanması

Tablo 11: Kontrol gurubunun bazal, 0. Dakika ve 60. Dakika hemogram koagülasyon ve fibrinolitik sistem belirteçlerinin kıyaslanması

Tablo 12 : Hasta gurubunun bazal, 0. Dakika ve 60. Dakika hemogram-koagülasyon ve fibrinolitik sistem belirteçlerinin kıyaslanması

Şekil ve Grafik Listesi

Şekil 1: Koagülasyon ve fibrinolitik sistem

Şekil 2: Fibrin oluşumu

Şekil 3: Fibrinolitik kaskat ve TAFI

Grafik 1: Submaksimal egzersiz sonrası PAI-1 antijen düzeylerindeki değişim

Grafik 2: Submaksimal egzersiz sonrası PAI-1 aktivite düzeylerindeki değişim

Grafik 3: Submaksimal egzersiz sonrası TAFI antijen düzeylerindeki değişim

Grafik 4: Submaksimal egzersiz sonrası TAFI aktivite düzeylerindeki değişim

Grafik 5: Submaksimal egzersiz sonrası PT düzeylerindeki değişim

Grafik 6: Submaksimal egzersiz sonrası aPTT düzeylerindeki değişim

Grafik 7: Submaksimal egzersiz sonrası fibrinojen düzeylerindeki değişim

Grafik 8: Submaksimal egzersiz sonrası d-dimer düzeylerindeki değişim

Kısaltmalar

PT: Protrombin

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

PAI-1 ag: Plazminojen aktivatör inhibitör-1 antijen

PAI-1 akt: Plazminojen aktivatör inhibitör-1 aktivite

TAFI ag: Trombin aktive edici fibrinolizis inhibitör antijeni

TAFI akt: Trombin aktive edici fibrinolizis inhibitör aktivitesi

VO₂ max: Maksimal oksijen tüketim kapasitesi

IAT: Bireysel anaerobik eşik değer

VIII:C: Faktör VIII : koagulan protein

vWf: von Willibrand Faktörü

TFIII: doku faktörü III

TFPI: doku faktörü yolu inhibitörü

t-PA: doku plazminojen aktivatörü

FPA:Fibrinopeptid A

FPB: Fibrinopeptid B

CPB: Karboksipeptidaz B yapısındaki enzim

FDP: Fibrin yıkım ürünleri

CPN:Karboxipeptidaz N

ELISA: Enzyme-linked immunsorbent assay

CPR: Karboksipeptidaz arginin

CPU: Karboksipeptidaz unstabil

APC: Aktive proten C

DM: Diabetes mellitus

MI: Miyokard infarktüsü

KAH: Koroner arter hastalığı

HT: Hipertansiyon

TT: Trombin zamanı

TAT: Trombin-antitrombin kompleks

F1-2: Protrombin fragman 1-2

t-PA. Doku plazminojen aktivatörü

u-PA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

NO: Nitrik oksit
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
VCO₂: Karbondioksit üretimi
BMI: Vücut kitle endeks değerleri
VYO:Vücut yağ oranı
BKO: Bel kalça oranı
AKŞ: Açlık kan şekeri
BUN: Blood ure nitrogen
AST: Aspartat transaminaz
ALT: Alanin transaminaz
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ve Hematoloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve birikimleriyle bana yardımcı olan ve hoşgörülerini esirgemeyen başta sayın Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr.İlkay Şimşek ve Hematoloji Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent Ündar olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin fikirden başlayıp basım aşamasına kadar her döneminde ve tüm ihtisas süremde bana destek olan sayın Prof. Dr. Fatih Demirkan'a, konunun teknik kısmını öğrenmemizi sağlayan, spor Fizyolojisi laboratuvarını çalışmamıza açan, tüm yapılan egzersizler esnasında yanımızda olan Prof. Dr. Cem Şeref Bediz'e, Spor Fizyolojisi doktora öğrencilerinden Celal Gençoğlu ve diğer tüm Fizyoloji doktora öğrencilerine, çalışmaya katılan başta Devlet Su İşleri çalışanları olmak üzere tüm gönüllü katılımcılarımıza, Hematoloji laboratuvarında PAI-1 ve TAFI değerlerini çalışan Tıbbi Biyolog Faize Yüksel'e, tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan Uzm. Dr. Dilek Solmaz'a, tezimin kontrol gurubuna da katılan ve tüm arkadaşlarını da katılım için seferber eden, bu zorlu süreci benle paylaşan eşim Tarık Kahraman'a, varlığıyla hayatıma anlam katan, yaşam sevincim oğlum Kayra Kahraman'a sonsuz teşekkürler.

ÖZET

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU ERKEK HASTALARDA AKUT SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN KAN KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Selda Kahraman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR 35340

selda.ceneli@deu.edu.tr

AMAÇ: Diyabetik hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmasının nedenleri arasında koagülasyon ve fibrinolitik sistem değişiklikleri de sayılmaktadır. Egzersizin diyabetik hastalardaki etkisini irdeleyen literatürdeki az sayıda çalışmayı dikkate alarak Tip 2 diyabetli hastalarda akut submaksimal egzersizin fibrinolizis parametrelerini nasıl etkileyeceğini araştırdık

YÖNTEMLER: Bu çalışmaya 30-60 yaş arasında, sigara içmeyen, düzenli egzersiz yapmayan 15 Tip 2 diyabetli ve 12 sağlıklı gönüllü erkek birey alındı. Alınan Tip 2 diyabetli hastaların; BMI<30, HbA1C<8, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Tüm hastalar oral antidiyabetik ilaç kullanmaktaydılar. Hasta ve kontrol guruplarının vücut yağ oranı, beden kitle indeksi, bel kalça oranları birbirine benzer şekilde idi. Tüm katılımcılar ilk olarak bireysel anaerobik eşik değerin belirlenmesi için yürüme bandında maksimal egzersiz testine tabi tutuldular, egzersiz esnasında parmak ucundan 3 dakikada bir laktad düzeyi ölçüldü ve maske ile O2 tüketimi hesaplanarak anaerobik eşik değerin olduğu egzersiz yoğunluğu belirlendi, bu egzersizden 3-7 gün sonra ise bu eşik düzeyinde 30 dakika yürüme bandında submaksimal egzersiz testi uygulandı.. Egzersiz öncesi, egzersizden hemen sonra ve 1 saat sonra ise hemogram-PT-APTT-INR-D-Dimer-fibrinojen-PAI-1 ag ve aktivite, TAFI ag ve aktivite düzeylerine bakıldı.

SONUÇLAR: Akut submaksimal egzersiz sonrası PAI-1 antijen düzeylerine bakıldığında kontrol gurubunda egzersiz sırasında belirgin azalırken (p.0,041) dinlenme sırasında anlamlı artış izlendi (p.0,010). Hasta gurubunda ise PAI -1 ag yanıtının künt olduğu ve istatiksel olarak anlamlı olmayan ölçüde minimal artış olduğu görüldü (p.0,125) PAI-1 aktivitesinde ise her iki gurup arasında egzersizle istatiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi . TAFI antijen düzeyi hasta gurubunda daha belirgin olmak üzere her iki gurupta egzersizle artış gösterdi fakat bu istatiksel olarak anlamlı değildi. TAFI aktivitesine bakıldığında kontrol gurubunda egzersiz sırasında belirgin şekilde azalırken(p.0,005) diyabetik gurupta egzersizle değişmemiş ve egzersiz sonrası dinlenme döneminde anlamlı artış göstermiştir (p.0,031) .

TARTIŞMA: Diabetik hastalarda egzersiz sırasında fibrinolitik parametrelerin değişimi sağlıklı kontrol grubuna göre farklı bir model göstermektedir. Diabetik hastalarda PAI-1 ve TAFI ag ve aktivitelerinin egzersiz sırasında ve sonrasında düşmemesi veya normal düzeye dönmemesi bu hastalarda submaksimal egzersiz sırasında fibrinolitik aktivitenin azaldığına işaret edebilir.

SUMMARY

THE EFFECT OF ACUTE SUBMAXIMAL EXERCISE ON FIBRINOLYTIC AND COAGULATION SYSTEMS IN DIABETIC PATIENTS.

PURPOSE: Alterations in coagulation and fibrinolytic system increase the risk of cardiovascular morbidity and mortality in diabetic patients. We studied the effect of acute submaximal exercise on fibrinolysis parameters in Type 2 diabetes patients regarding few studies in literature about exercise and diabetes.

MATERIAL AND METHODS:

15 type 2 diabetic and 12 healthy male non-smoking, sedentary patients whose ages between 30 and 60 were included in the study. All the type 2 diabetic patients had BMI<30, HbA1C<8, normal thyroid function tests, liver function tests and renal function tests. All the patients were taking oral antidiabetic drugs. Type 2 diabetic patient group and control group had similar body fat proportion, body mass index, waist-hip proportion. All participants initially attended to a maximal exercise test in a walking splint in order to find out the anaerobic threshold value. Blood lactate levels were measured from fingertips by 3 minutes intervals and O₂ consumptions were calculated with mask to detect the density of exercise in which the anaerobic threshold value were achieved. After 3-7 days from the exercise, 30 minute submaximal exercise test in walking splint was applied at threshold value. CBC, PT, APTT, INR, D-dimer, Fibrinogen, PAI-1 ag and activity, TAFI ag and activity levels were measured before exercise, immediately after exercise and an hour later than exercise.

RESULTS

PAI antigen levels after acute submaximal exercise decreased significantly in control group during exercise (p.0,041) however increased significantly during rest (p.0,010). In patient group the PAI-1 antigenic response was obtuse and insignificant minimal increment was detected (p.0,125). The PAI-1 activity in both groups was not significantly changed. TAFI antigenic levels increased in both groups markedly in patient group however they weren't statistically significant. TAFI activity significantly decreased during exercise in the control group (p.0,005). On the other hand in diabetic group it didn't change during exercise and significantly increased in rest (p.0,031).

DISCUSSION

Alterations in fibrinolytic parameters in diabetic patients during exercise shows a different model from the healthy control group. The undecreased or not normalized PAI-1 and TAFI ag and activity in diabetic patients can indicate that the fibrinolytic activity during submaximal exercise test is reduced.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişimler egzersiz şekli süresi ve yoğunluğuna göre değişmektedir (1-3). Egzersiz sonrası pıhtılaşma zamanı ve APTT kısalır, PT (protrombin zamanı) ve trombin zamanı ise kısalır yada değişmez. PT ve APTT deki değişim egzersiz sonrası 1-24 saat devam eder. Akut egzersiz trombosit sayısını, agregasyon ve aktivasyonunu artırır. Egzersiz sonrası trombosit agregasyonunun artmasına, adenozin difosfat üretimi, artan stres sonucu oluşan vasküler endotelial hasar katkıda bulunur.

Genel olarak egzersizin koagülasyonu aktive ettiği kabul edilmekle birlikte in vivo trombin jenerasyonu ve fibrin oluşumunun olup olmadığı tartışmalıdır. Hafif egzersizde sadece fibrinolitik sistem aktive olduğu halde ağır egzersizde hem fibrinolizis hem de koagülasyon aktive olmaktadır (4).

Genelde egzersiz sırasında vasküler endotelden t-PA salınımı sonucu fibrinolizin aktive olduğu kabul edilir. Artan katekolaminler ve vasküler hasara yanıt olarak t-PA ü salınımı artar ve hepatik klirensi azalır. Ağır egzersizden 45-60 dk sonra t-PA yüksekliği normale döner (5,6). Erken çalışmalar aerobik ve anaerobik egzersiz sonrası PA1-1 aktivitesinin azaldığını göstermekle birlikte (7,8,9,10) diğer çalışmalar yorucu aerobik ve izometrik egzersiz protokolleri sonrası PAI-1 düzeyinde anlamlı bir değişiklik göstermediğinden, egzersize PAI-1 yanıtının şahısa bağlı olarak değişebileceği kabul edilmektedir (10). Plazma F8, fibrinojen düzeyleri egzersiz yoğunluğu ve süresi ve şahsın egzersiz kapasitesine göre farklılık göstermektedir (11,12). D-dimer ise submaksimal egzersizi takiben kısa süreli maksimal egzersiz yapıldığında veya yorucu egzersiz sonrası daha fazla artmıştır (13,14,15,16).

IAT (Individual anaerobik threshold: bireysel anaerobik eşik değer) egzersiz yoğunluğunun kontrolü için yaygın olarak kullanılan aerobik egzersizin güçlü bir göstergesidir. Laktat üretim ve eliminasyonunun dengede olduğu ve bu eşik değer üzerinde laktat üretiminin artarak anaerobik egzersizin başladığı eşik değerdir. Laktat eşik değeri olarak da adlandırılır. IAT ile standardize edilen aerobik uzun süreli (60-120 dk) egzersizlerde (%90 IAT) koagülasyonun aktive olmadığı fakat fibrinolizisin aktive olduğu gösterilmiştir.

Fibrinolitik sistem, plazminojen ve t-PA'nın fibrin yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma parsiyel fibrin yıkımını sağlayan spesifik C-terminal lizin rezidüleri aracılığı ile gerçekleşir. TAFI (Trombin activatable fibrinolysis inhibitor) veya karboksi peptidaz U karaciğer tarafından plazmaya salınır (17). TAFIa (aktive TAFI) bu karboksi-terminalindeki lizin derivelere uzaklaştırarak plazmin oluşumunu sınırlar ve fibrinolizisi inhibe eder. TAFI trombin tarafından aktive edilir, bu da koagülasyon sisteminin fibrinolitik sistem üzerinde kontrol edici olduğunun kanıtıdır (18,19,20). Trombin azaldığında TAFI aktive olamayacağı için fibrinolitik sistem aktivasyonu artar. Teorik olarak TAFI salınımı arttığında intrensek koagülasyon sistemi aktive olarak trombotik hastalık insidansı artar (21,22,23).

Moleküler koagülasyon ve fibrinoliz markerları son zamanlarda sürekli yenileri bulunan ve gerek fizyolojik gerekse patolojik çeşitli koşullardaki değişimleri hakkında çok az bilgi bulunan bir konudur. Şiddetli olarak yapılan kontrolsüz egzersizlerden sonra akut miyokard enfarktüsü insidansının artmasının gözlemlenmesi araştırmacıları bu konuya yönlendirmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda anaerobik koşullarda maksimal olarak yapılan egzersizlerde koagülasyon sisteminin ve trombositlerin aktive olduğu fibrinolitik sistemin hiç değişmediği yada minimal arttığı izlenirken, egzersiz yoğunluğunun standartlaştırıldığı aerobik koşullarda yapılan submaksimal egzersizde ise fibrinolitik sistemdeki artışın oldukça belirgin olduğu ve egzersiz sonrasında da devam ettiği izlenmiştir(3) .

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmasının nedenleri arasında koagülasyon ve fibrinolitik sistem değişiklikleri de sayılmaktadır. Egzersizin diyabetik hastalardaki etkisini irdeleyen literatürdeki az sayıda çalışmayı dikkate alarak Tip 2 diyabetli hastalarda akut submaksimal egzersizin fibrinolizis parametrelerini nasıl etkileyeceğini araştırdık

2.GENEL BİLGİLER

Kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri, vücutta etkin bir hemostazın oluşabilmesi için denge halinde çalışmaktadırlar. Hemostatik sistemde oluşan koagülasyon sisteminin baskın olması yönünde bir değişim ateroskleroza neden olarak klinikte karşımıza koroner arter hastalığı olarak çıkabilmektedir. Bazı stresli egzersizler sonrası miyokard enfarktüsü gelişiminin artması araştırmacıları kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerinde egzersiz sonrası oluşan değişimler konusunda yeni çalışmalara yönlendirmiştir. Her iki sistemde izlenen değişim egzersiz şekli, süresi ve yoğunluğuna göre değişmektedir(1-3) .

KAN KOAGÜLASYON SİSTEMİ

Pıhtılaşma faktörleri:

Pıhtılaşma reaksiyonlarında yer alan faktörler Tablo 1' de görülmektedir. Faktör III bir doku faktörüdür, plazmada bulunmaz. Faktör IV Ca iyonudur. Diğer faktörler protein yapısındadır. Faktörlerin numaraları bulunuş sıralarına göre verilmiştir. Daha önce Faktör VI olarak numaralandırılan faktör, Faktör V' in aktif şekli olduğundan listeden çıkarılmıştır. Son keşfedilen prekallikrein (Fletcher faktörü), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (Fitzgerald faktörü) için numara verilmemiştir.

Faktör VIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörlerinin başlıca yapım yeri karaciğer parankim hücresidir. Kompleks bir molekül olan Faktör VIII'in yalnız pıhtılaşma aktivitesi gösteren ve Faktör VIII:koagülan protein (VIII:C) olarak adlandırılan parçasının karaciğerde yapıldığı ; diğer parçasını oluşturan ve multimerik yapıda bir glikoprotein olan von Willibrand Faktörünün ise başlıca endotel hücrelerinde ayrıca megakaryositlerde sentez edildiği gösterilmiştir. vWf multimerlerinin en önemli işlevlerinden biri FVIII'in stabilizasyonunu ve dolaşımda taşınmasını sağlamak ve trombositlerin endotel altı dokuya adezyonuna yardım etmektir.

Faktör II,VII,IX,X karaciğerde sentezleri sırasında K vitaminine ihtiyaç gösteren proteinlerdir.K vitamini bu proteinlerdeki glutamik asit rezidülerinin karboksilasyonunu sağlar. Böylece bu faktörler Ca aracılığıyla fosfolipid yüzeylere tutunabilme yeteneği kazanırlar.

Pıhtılaşma proteinleri glikoprotein yapısında inaktif prekürsörlerdir. Aktive olduklarında serin proteaz denen enzimlere dönüşür ve kendinden sonrakini aktive eder.

Plazmatik faktörler dışında pıhtılaşma reaksiyonları için gerekli fosfolipid yüzeyleri intrinsek pıhtılaşma yolunda trombosit faktör 3, ekstrinsek pıhtılaşma yolunda ise doku faktörü III (TFIII) tarafından sağlanır. Doku faktörü hücre membranlarının hemen tamamında bulunan glikoprotein-fosfolipid kompleksidir. Plazmayla temas eden kan hücrelerinin ve endotelin yüzeyinde bulunmaz.. Monosit ve endotel hücrelerinin inflamatuvar sitokinlerle uyarılması bu hücrelerde doku faktörünün indüklenmesine yol açar.

Tablo 1 Pıhtılaşma Faktörleri

Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
FaktörIII	Doku tromboplastini
FaktörIV	Ca
FaktörVI	Proakselerin
Faktör VII	Prokonvertin
Faktör VIII	Anti Hemofilik Faktör A
Faktör IX	Anti Hemofilik faktör B
FaktörX	Stuart-prower faktör
Faktör XI	Plazma tromboplastin antesedan
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	
Yüksekmoleküler ağırlıklı kininojen	

Pıhtılaşma Mekanizması; Pıhtılaşma olayında 3 evre gözlenir.

- 1) Protrombini trombine dönüştürecek olan protrombinaz oluşumu
- 2) Trombin oluşumu
- 3) Fibrin oluşumu

Protrombinaz oluşumu için Faktör X' un aktive edilmesi gerekmektedir. İn vitro olarak faktör X' un aktivasyonu intrinsek ve ekstrinsek pıhtılaşma sistemi ile gerçekleşir.

İntrinsek Pıhtılaşma Sistemi :

Faktör XII'nin cam ve ellajik asit gibi negatif yüklü yüzeylerle teması sonrası aktivasyonu ile intrinsek pıhtılaşma başlar. İntrinsek yolun başlangıcındaki kontakt aktivasyonda prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojende yer alırlar. Faktör

XII aktive olduktan sonra Faktör XI' in aktivasyonunu sağlar. Faktör IX ,aktif faktör XI tarafından aktive olduktan sonra faktör VIII :C ile birlikte faktör X' u aktive eder. Bu reaksiyon agregate olmuş trombositlerin yüzeyinde gerçekleşir. Faktörlerin trombosit fosfolipidlerine bağlanması kalsiyum iyonu köprüleriyle sağlanır. Aktive faktör X trombositlere bağlı faktör Va ile oluşturduğu kompleks protrombinaz adını alır. Protrombinazın protrombini enzimatik olarak parçalamasıyla trombin oluşur. Güçlü bir enzim olan trombin fibrinojen molekülünden küçük peptitleri ayırarak fibrin monomerini oluşturur Bu monomerler birleşerek fibrin polimerini meydana getirir. Trombin tarafından uyarılan faktör XIII ve Ca aracılığıyla fibrin pıhtısı mekanik olarak daha sağlam hale getirilir. Trombinin diğer etkileri ise; faktör V,VIII'i aktive etmek,trombosit agregasyon ve salınım reaksiyonunu uyararak protein C ve plazminojenin aktivasyonunu sağlamaktır. Pıhtılaşma evresinin son kısmı fibrinolizdir,daha pıhtılaşma oluşurken trombin-TM kompleksi ile protein C nin artması ve damar duvarından plazminojen aktifleyicilerinin salınması ile fibrinoliz başlar.Prot C etkisini artırıcı Prot S ile birlikte F V ve VIII' in etkilerini baskılar.

Ekstresek Pıhtılaşma Sistemi:

Bu sistemde kanda bulunmayan faktör III (doku faktörü) rol alır. Doku faktörü ,FVII ve Ca ile birlikte FX' u direkt olarak aktive eder. Faktör X' un aktivasyonundan sonraki trombin ve fibrin oluşum evreleri intrinsek sistemin aynıdır, bu evredeki reaksiyon dizisi için ortak yol terimi kullanılır.

Pıhtılaşma evresinin son kısmı fibrinolizdir, daha pıhtılaşma oluşurken trombin-trombomodilin kompleksi ile protein C nin artması ve damar duvarından plazminojen aktifleyicilerinin salınması ile fibrinoliz başlar. Prot C etkisini artırıcı Prot S ile birlikte FV-VIII' in etkilerini baskılar.

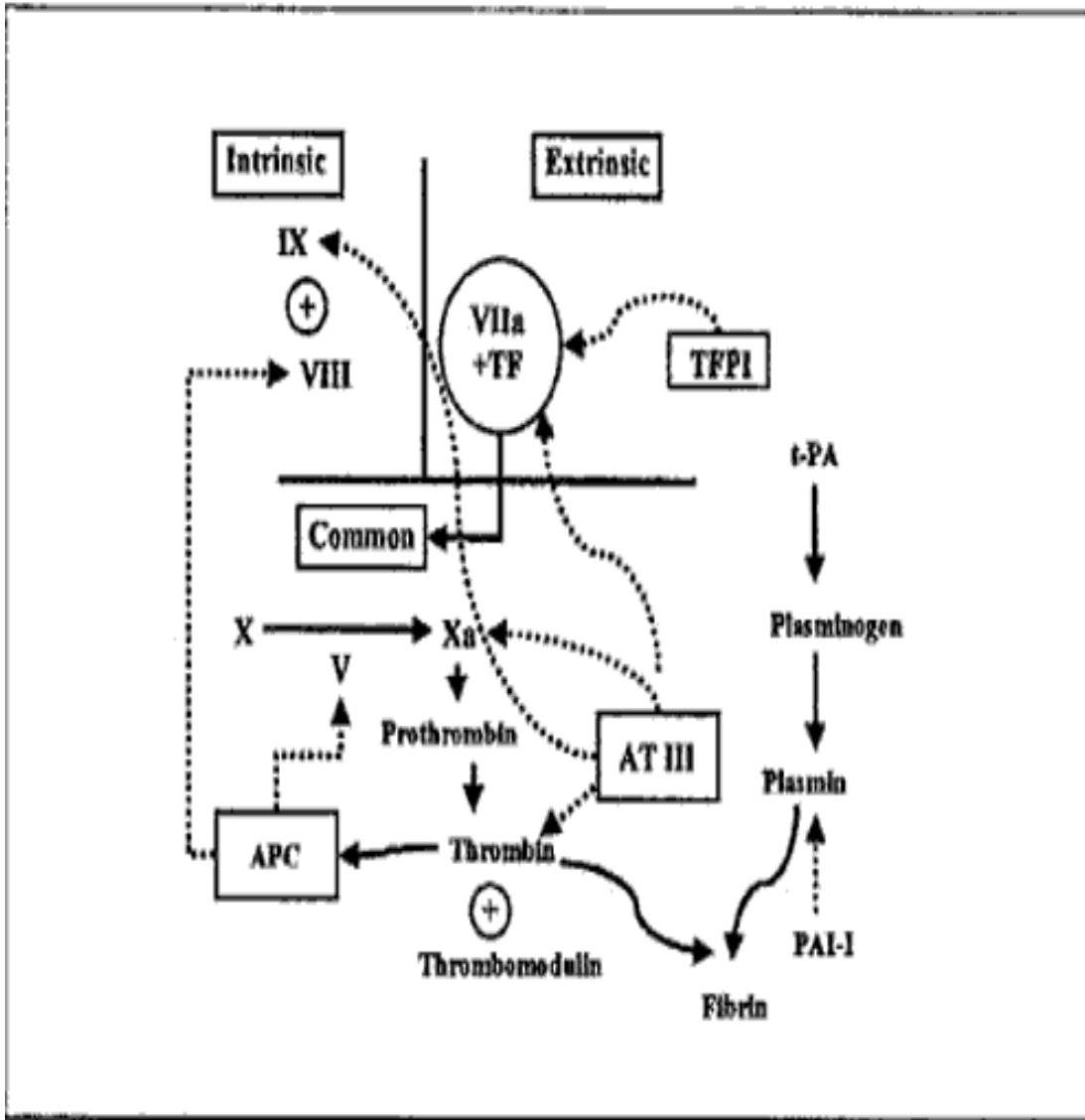
Pıhtılaşma Reaksiyonlarının denetimi: Plazmada pıhtılaşma faktörlerini nötralize eden inhibitörler vardır. Bunlar; antitrombin III, Protein C, S ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) dür.

Antitrombin III, trombini nötralize eden en önemli proteindir. Ayrıca F IX, X, XI, XII' nin aktif şekillerinin nötralizasyonunu sağlar. Heparin ve endotel yüzeyinde bulunan heparan sülfat gibi maddeler etkisini şiddetlendirirler.

Protin C,S; K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen bu iki antikoagülan; prot C (proenzim), protein S (non enzimatik kofaktör) FVa ve FVIII a' nın inaktivasyonunda

rol alırlar. Trombin damar intima yüzeyinde bulunan trombomodulin ile kompleks oluşturduktan sonra Prot C' yi aktive eder, bir glikoproteindir. Trombositlerde ve endotel yüzeyinde de bol olarak bulunur. TFPI, FXa ve doku faktörü/FVIIa kompleksini inhibe eder. Faktör Xa' yı bire bir bağlanarak inhibe eder. Doku faktörü / FVIIa kompleksini inhibe etmesi için TFPI' nin FXa, FVIIa ve doku faktörü ile dörtlü bir kompleks oluşturması gereklidir.(Tablo 2)

Şekil 1. Koagülasyon ve fibrinolitik sistem



FİBRİNOLİTİK SİSTEM

Koagulasyon sistemi akut olarak stimüle olduğunda fibrinojenden fibrin oluşturulur ve bir dakikadan az bir zamanda lokal dolaşımdaki trombosit sayısı sıfırlanır. Eğer bu reaksiyon yalnızca stimülasyon yönünde olsaydı organizma için ölümcül bir fenomen olurdu. Ancak organizma bir iki dakika içerisinde fibrinolitik yanıt geliştirir. Endojen tPA plazma düzeyleri birkaç yüz katına artar, fibrin depozitleri çözülür ve trombosit sayısı normale döner. Bu dengedeki bozukluklar kanama veya tromboza yatkınlığa neden olur (24).

Bu kaskatta endotel, trombositler, koagulasyon ve fibrinolitik plazma proteinleri rol oynar (25). Endotel hücrelerinde bulunan integral membran proteini trombomodulin bu reaksiyondaki anahtar noktadır. Trombomodulin trombine bağlanır ve trombinin substrat spesifitesini değiştirir. Böylelikle fibrinojen trombin için uygun bir substrat haline gelir. Trombomodulin bu şekilde fibrin oluşumunu sağlarken diğer taraftan zimojen protein C'nin antikoagulan enzim yapısındaki aktive protein C'ye dönüşmesini sağlar. Bu enzim koagulasyon kaskatında FVa ve VIIIa inaktivasyonunu sağlar ve sonuçta trombin formasyonunu azaltır. Trombin trombomodulin ile bağlandığında zimojen trombin ile aktive olan fibrinolizis inhibitörü (TAFI) 'nin antifibrinolitik karboksipeptidaz B benzeri enzim aktive TAFI'ye (TAFIa) dönüşmesini sağlar ki bu enzim plazminojen aktivasyonu azaltmak yoluyla fibrinolizisi inhibe eder (24,26,27).

Fibrinolitik sistem intravasküler trombüs oluşumuna karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Fibrin formasyonu plazminojen ve aktivatör proteinleri bağlayarak sistemin aktifleşmesinde büyük rol oynar. Fibrinin plazmin yolaklı proteolizisi doku plazminojen aktivatörü (t-PA) için ek bağlantı bölgelerini açığa çıkarır, böylece reaksiyon pozitif feed-back ile artarak devam eder. Plazmin fibrine bağlandığında ve proteolizis işlemini başlattığında t-PA maskelenir ve yıkım sürecinden korunarak reaksiyonun devamına neden olur. Bu şekilde sürekli aktif olan reaksiyonun dengesi plazminojen aktivatör inhibitörleri ile sağlanır (28).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

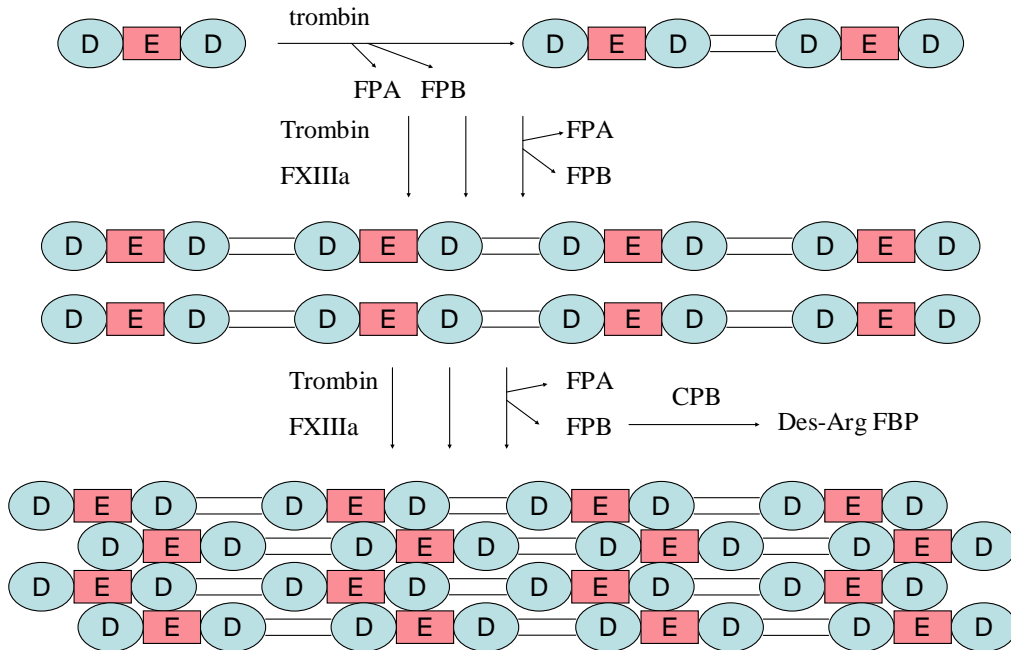
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) bu aktivatör moleküller arasında en iyi bilinenidir. PAI-1 serpin ailesinden bir proteindir ve etkisini t-PA inhibisyonu yolu ile gösterir. PAI-1, tPA ile birlikte fibrine bağlanır ve inhibitör etkisini gerçekleştirir. PAI-1 ve t-PA'nın kaynağı endotel ve vasküler düz kas hücreleri olması nedeniyle

fibrinolizis lokal olarak kontrol edilmektedir(29). Aslında bu lokal dengenin vaskularize olmuş her vücut alanında mevcut olduğu ve bu lokal olayların toplamının fibrinolitik sistem aktivasyonunun düzeyini belirlediği yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (30).

Fibrinojen ve Fibrin Oluşum-Yıkım Dengesi:

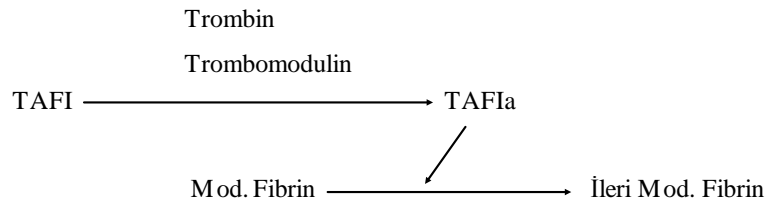
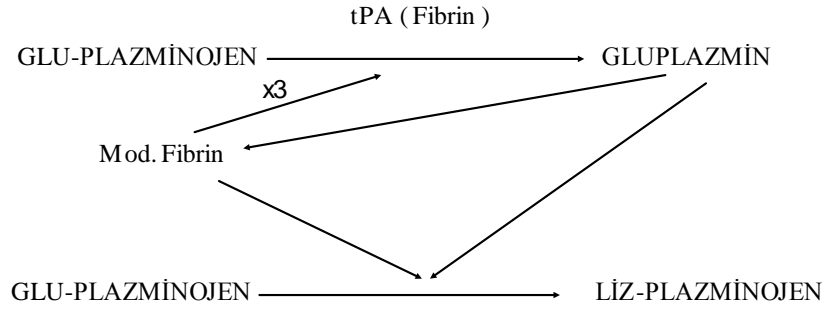
Fibrinojen molekülü iki globuler D bölgesi ortasında, daha küçük globuler yapıda E bölgesinden oluşmaktadır (31). Trombin, solubl fibrinojen monomeri ile reaksiyona girdiğinde fibrinojenin amino terminalindeki alfa ve beta zincirlerinden fibrinopeptid A (FPA) ve fibrinopeptid B (FPB)'nin salınımını katalizler. Bu olay santral E bölgesinin komşu fibrinojen moleküllerinin D ve E bölgeleri ile etkileşime girebilecek polimerizasyon alanları oluşmasını sağlar ve böylece çift sıralı protofibril yapısı oluşur. Bu şekilde oluşan yığın büyümeye devam eder ve dallanır. Böylece jel kıvamında pıhtının ilk hali oluşur(32). Bu ağ yapısı FXIIIa tarafından D bölgeleri arasında çapraz kovalent bağlar oluşturulmak suretiyle stabilize edilir(31). FPA ve FPB'nin süregelen ayrılmasıyla fibrin kümesi farklı yönlere doğru genişler ve dallanarak üç boyutlu örümcek ağı yapısını kazanır. Bu reaksiyon dizisi içinde karboksipeptidaz B yapısındaki enzim (CPB) ise fibrinopeptid B'den karboksi terminal arginini ayırır(32).

Şekil 2. Fibrin oluşumu



Fibrinolitik kaskat tetiklendiğinde fibrin pıhtının erime süreci başlar. Fibrin değişim kofaktörü olarak glu-plasminojen (GPg) ve glu-plazmin (GPn)'ni kullanır(31). TPA endotelden salınır ve fibrini kofaktör olarak kullanarak gluplazminojenin gluplazmine dönüşümünü katalizler. Gluplazmin ise fibrinin modifiye şekle değişmesine yardımcı olur. Oluşan bu yapı fibrine göre üç kat daha fazla kofaktör aktivitesine sahiptir. Plazmin ayrıca modifiye fibrinin kofaktör olarak rol oynadığı bir reaksiyon ile gluplazminojenin lizin plazminojene dönüşmesini sağlar. Lizin plazminojen (LPn) tPA için GPg'den yaklaşık 20 kat daha iyi bir substrattır. Bu reaksiyon zinciri ve modifiye fibrin oluşumu fibrinolitik sistem üzerinde pozitif feedback etki yapar. Trombin ve trombine bağlanmış trombomodulin etkisi ile TAFI aktive olur (TAFIa). TAFIa modifiye fibrin yapıdan karboksiterminal lizin ve arginin yapıları ayırır. Böylece oluşan form ileri modifiye fibrindir. İleri modifiye fibrinin hem gluplasminojen aktivasyonu hem de lizin plasminojen oluşumu reaksiyonlarındaki kofaktör etkisi daha zayıftır. Yani TAFIa direkt olarak plazminojen aktivitesini azaltmasa da pozitif feedback mekanizmasını elimine ederek plazminojen aktivasyonunu ve fibrinolizisi etkileyebilmektedir (32). TAFI dışında fibrinolitik kaskat iki hızlı etkili serin proteaz inhibitörü tarafından da inhibe edilmektedir. Bu moleküllerden plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) tPA'yı diğer molekül antiplazmin ise GPn ve LPn'i hedef almaktadır. Fibrinolitik süreç modifiye ve ileri modifiye fibrinin solubl fibrin yıkım ürünlerine (FDP) parçalanmasıyla son bulur (31).

Şekil 3. Fibrinolitik kaskat ve TAFI



Karboksiptidazlar:

Karboksiptidazlar iki basit aminoasit olan lizin ve argininin protein-protein interaksiyonunda çok önemli roller oynarlar. Karboksiterminal (C-terminal) basit aminoasitlerin plasminojen aktivasyonu ve fibrinolizis up regulasyonunda (46-47), plazmin-antiplazmin komplekslerin oluşumunu sağlayarak fibrinolizis down regulasyonunda (45), inflamasyon, vasküler tonus ve sellüler migrasyonun kontrolünde (47) kritik önemleri vardır. C-terminal aminoasitler doğal olarak ya da proteolitik reaksiyonlar sonucu diğer aminoasitlerden oluşur. C-terminal aminoasitlerin ömrü her belirli protein için o aminoasitin substrat spesifik karboksiptidazının kararlı konsantrasyona bağlıdır. C-terminal basit aminoasit içeren proteinlerin sentez veya formasyonunun dinamiğini ve enzim ilişkili olarak bu aminoasitlerin uzaklaştırılmasını anlayabilmek için in vivo kompleks sistemlerin gözden geçirilmesi gereklidir. TAFI ve karboxipeptidaz N (CPN) burada çok önemli rollere sahiptirler. TAFI proteolitik aktivasyona gerek duymakla birlikte CPN her zaman aktiftir. Her ikisi de kanda bulunur ve çeşitli reaksiyonların farklı ve tamamlayıcı yollarla regulasyonuna yardımcı olurlar (45).

- CPN:

CPN TAFI'den yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmıştır ve günümüzde fonksiyonları daha iyi anlaşılmiş durumdadır. CPN dolaşımında nonkovalan bağlanmış subünitelerden oluşan tetramerik kompleks bir yapıda aktive karboksipeptidaz şeklinde bulunur. CPN lizine karşı arginine göre çok daha fazla afinite gösterir ve bu nedenle lizin karboksipeptidaz olarak da bilinmektedir. Bununla birlikte CPN'nin önemli substratlarından olan bradikinin, anafilotoksinler C3a, C4a ve C5a molekülün arginin C-terminal ucundan reaksiyona girerler. CPN için fizyolojik inhibitör bildirilmemiştir ancak protamin'in CPN'yi inhibe etmekle birlikte TAFI'yi in vitro etkilemediği saptanmıştır(48). CPN'nin primer fonksiyonu anaflatoksinlerin inaktivasyonu şeklinde görünmektedir (45).

- TAFI:

CPN'nin tersine TAFI son dönemde bulunmuş bir moleküldür. TAFI plazmada zimojen formunda bulunan 58 kDa ağırlığındaki karboksipeptidazdır(37). TAFI'nin plazma konsantrasyonunu ölçmek zordur. Farklı laboratuvarlar farklı yöntemler kullanmaktadırlar. Enzyme-linked immunsorbent assay (ELISA) yöntemi spesifik olarak ele alındığında yayınlarda ticari yada başka bir amaçla kullanılabilecek bir referans aralığı bulunmamaktadır. Sağlıklı bireylerde plazma TAFI konsantrasyonu yaklaşık 100 nM olarak ölçülmekle birlikte 20-400 nM arasında değerler mevcuttur(38-39). Bunun dışında bireyler arasında genotipik özelliklerce regüle edildiği düşünülen farklılıklar da vardır (41-42).

TAFI plazmada immobilize plazminojenden elde edilmiştir. Bu adımın rasyoneli bazı plasminojen preparatlarında TAFI'nin saptanmış olmasıdır. 14300 kez pürifikasyonu takiben TAFI homojen olarak izole edilmiştir. TAFI için gen 13q14.11'de haritalanmıştır ve 48 kb DNA ve 11 exon içerir (40) .

C-terminal basit aminoasitleri ayırabilen yeni karboksipeptidazı kanda iki ayrı grup benzer zamanlarda saptanmış görünmektedir (40-43). Her iki grup da kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanmışlardır. Her zaman aktif ve plazmada stabil enzim yapısında CPN'in tersine bu yeni karboksipeptidazın aktif formu plazmada saptanmamıştır. Molekül stabil değildir, 37 °C'de 15 dk'lık yarı ömrü vardır ve arginine lizinden daha spesifiktir.(24). Yeni karboksipeptidazı tanımlayan iki grup farklı özelliklerini ön planda tutarak molekülü farklı isimlendirmişlerdir. Hendriks ve arkadaşları enzimi karboksipeptidaz unstabil (CPU) olarak adlandırmışlardır (40). Campbell ve Okada karboksipeptidaz arginin (CPR) ismini kullanmışlardır (43) . Bir yıl sonra Eaton ve

arkadaşları plazmadan bir prokarboksipeptidaz izole etmişler ve bu molekülü prokarboksipeptidaz B (pro-pCPB) olarak (45) Broze ve Higuchi ise immobilize edilmiş heparin ile affinite kromatografisi yöntemini kullanarak zimojen yapıyı plazmadan izole etmişlerdir (46).

Takip eden birkaç yılda yapılan fonksiyonel testler aktif enzimin trombin tarafından katalizlendiğini ve bu şekilde fibrinolizisi inhibe ettiğini göstermiştir (37). Böylece molekül trombin ile aktive edilebilir fibrinolizis inhibitörü olarak isimlendirilmiştir. TAFI ve pro-pCPB aynı moleküldür ve bağımsız ardışık analizde, klonlama tekniğinde ve protein ekspresyonu ile bu kanıtlanmıştır (45-47). Peptidaz aktivitesi ve ısı bağımlı bozulma CPR ve CPU'nun TAFI ile aynı protein olabileceğini düşündürmekle birlikte esteraz aktivesi, moleküler ağırlıkları ve subünite sayıları nedeniyle farklı moleküller olduğu söylenebilir (33).

Trombin oluşumunun engellenmesi TAFIa formasyonunu engellemektedir.(33) TAFIa'nin fibrinolizis inhibisyonu mekanizması çalışmalar ile araştırılmıştır (34,37,44,48). TAFIa kısmen yıkılmış fibrinin C-terminal bölgesinden lizin ve arginin rezidülerinin ayrılmasını sağlayarak yüksek afiniteli plazminojen bağlantısını önler (34,49,50) . Yüksek afiniteli plazminojen bağlantısı önlendiğinde t-PA yolaklı plazmin oluşumu azalır (27,49). Düşük oranda plazmin oluşumu kararlı plazmin konsantrasyonunun düşmesine neden olur ve bu da daha düşük oranda fibrinin yıkılması ile sonuçlanır(27). Böylece TAFIa esansiyel olan t-PA yolaklı plasminojen aktivasyonu üzerinden etki ile fibrin yıkım kofaktörünü inhibe etmiş olur (59). Başka bir deyişle TAFIa plasmin jenerasyonundaki pozitif feed-back'ı engelleyerek fibrinolizisi inhibe eder. TAFIa bu yolakta etkin bir enzimdir ve 20 pM'ye kadar düşük konsantrasyonlarda bile fibrinolizis inhibisyonu yapmaktadır. TAFI aktivasyonu sonrası intrensek koagülasyon faktörlerinin seviyeleri yükselir.Örneğin venöz tromboz sonrası FVIII, FIX, FXI iki katı kadar artar. İn vivo TAFI aktivasyonu için primer mediatör trombomodulin kompleksidir (26,51). Trombomodulin nonenzimatik bir kofaktördür ve endotel yüzeyinde yer alır (52) .Yalnızca trombin varlığında da TAFI aktivasyonu oluşmakla birlikte trombomodulin varlığında bu etki 1250 kat artmaktadır(33). Fibrinolitik kaskat esnasında rol oynayan plazmin de TAFI aktivasyonuna neden olmaktadır. Plazmin aracılı TAFI aktivasyonu heparin gibi polisakkaritlerin ortama eklenmesiyle artmaktadır (53). Trombomodulin benzer şekilde protein C'nin aktive protein C'ye (APC) dönüşümünde rol oynamaktadır. APC koagülasyon inhibisyonunda kritik role sahiptir. Benzer etkiler fibrinoliziste TAFI için

söz konusudur. Trombomodulin 5 nmol L gibi düşük konsantrasyonda TAFI aktivasyonu sağlarken, 10 nmol L gibi daha yüksek konsantrasyonunda TAFI aktivasyonu azalır. Trombomodulinin yüksek konsantrasyonda iken TAFI konsantrasyonundaki azalma aktive Protein C tarafından trombinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Buda trombomodulinin düşük konsantrasyonda antifibrinolitik, yüksek konsantrasyonda ise profibrinolitik olduğunu gösterir. Prot S ,APC 'nin non enzimatik kofaktörüdür. Fibrinolizis regülasyonunda ve TAFI aktivasyonunda rol oynar. Prot S 'in plazmada azalması ile TAFI aktivitesi artar. 37 C'de TAFI aktivitesinin yarı ömrü 10 dakikadır (37,54,55). Birçok knock-out kobay modelinde olduğu gibi TAFI knock-out kobayda da belirgin bir fenomen saptanamamıştır (56). Fakat bu bulgu TAFI'nin fizyolojik bir rolü olmadığı anlamına gelmez. TAFIa inhibitörlerinin dramatik olarak trombolitik etkiyi arttırdıkları dökümanente edilmiştir. (57,58). Ayrıca son dönemdeki bulgular TAFIa'nın C3a, C3b ve bradikinin ile ilişkili olarak inflamatuvar süreçte de etkin rol oynayabileceğini göstermektedir (44).

Azalmış Fibrinolitik Sistem ve Klinik Sonuçları:

Koagulasyon, fibrinolizis, kompleman aktivasyonu ve inflamasyon proteolitik aktivasyon basamakları ve sinyal yollarının kaskatlarıdır. Her biri birbiriyle çeşitli derecelerde ilişkili görünmektedir (31).

Koagulasyon sisteminin terminal serin proteazı trombin bu sistemlerin koordinasyonunda baş rolü oynamaktadır (66). Koagulasyon sistemi ve fibrinolizis mekanizmasındaki disregulasyon altta yatan hemofili (46), Quebec trombosit hastalığı (60) gibi sorunları olan bireylerde kanamalara ya da tam tersi şekilde artmış koagulasyon neticesinde tromboz oluşumu yoluyla myokard infarktı ya da stroke gibi klinik sonuçlara neden olmaktadır (33). Sepsisli hastalarda olduğu gibi inflamatuvar yanıtlar koagulasyon ve fibrinolizis disregulasyonu ile dissemine intravasküler trombozlara veya mikrovasküler trombozlara neden olabilir (61).

Koagulasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki bu disregulasyona yönelik son tedaviler olarak koagulasyon faktörlerinin inhibisyonunu sağlayan antikoagulanlar (heparin), inaktive eden faktörlerin korunması ve olası antiinflamatuvar etkileri olan antikoagulanlar (aktive protein C) ve fibrinolitik sistemi aktive ederek trombüsün çözülmesini sağlayan ajanlar (tPA) sayılabilir. Bu tedavilerin altında yatan rasyonel trombüs oluşumunun önlenmesi ve varolan trombüslerin ortadan kaldırılması ile özellikle mikrovasküler dolaşımın sağlanması sonucunda organ disfonksiyonun ve

ölümün engellenmesidir. Bununla birlikte farklı yaklaşımlar için rasyoneller de söz konusu olabilir. Buna örnek olarak aktive protein C'nin klinik çalışmaları verilebilir. APC (drotrecogin alfa) antikoagulan aktivitesinin yanında anti inflamatuvar ve anti apoptotik aktivitesi ile ilgi çekicidir. Karboksipeptidaz aktivitesi modülasyonu tromboza yatkınlık için potansiyel tedavi şekli olabilir. APC sistemi gibi TAFI de koagülasyon, fibrinolizis ve olasılıkla da inflamasyon sistemleri arasında rol oynamaktadır (33).

Hamsten ve arkadaşları myokard infaktı geçirmiş genç hastaları 3 yıl boyunca takip etmişler ve postinfarkt dönemde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek plazma PAI-1 ve daha düşük t-PA aktivitesi saptamışlardır (62) Aynı grup bir başka çalışma ile yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin reinfarkt için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (63). Hipofibrinolizis ikincil gelişen olaylar için risk faktörü olmanın yanında hem erkek hem de kadın cinsiyette ilk iskemik epizot için risk faktörüdür. Thögersen ve arkadaşları yüksek plazma PAI-1 ve tPA düzeylerinin MI riskinde 3,35 kat rölatif artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (64) .Ayrıca yapılmış olan bir diğer çalışmada yüksek PAI-1 aktivitesi MI öyküsü olan genç erkeklerde koroner hastalığının progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (65).

Son dönemde yapılan çalışmalarda fibrinolitik aktivitenin renin-anjiyotensin sistemi ile ilişkili olduğu ve aktivitesini azalttığına dair kanıtlar vardır. Bu sebeplerle fibrinolitik sistem iskemik olayların önlenmesinde önemli bir mekanizma olabilir (24).

Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerindeki değişim

Stresli egzersiz sonrası koagülasyon sisteminin aktive olduğu uzun süredir bilinmektedir.Düzenli fiziksel egzersizin KAH nı önlenebileceğini belirten yayınlar yanı sıra (67,68) akut şiddetli yapılan egzersiz sonrası 1. saatde AMI insidansının yüksek bulunması akut ve kronik egzersizin fibrinolitik ve koagülasyon sistemindeki değişimi ile ilgili yeni çalışmalara yönlendirmiştir.

Egzersiz sonrası pıhtılaşma zamanı ve Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) kısalır ,hem ekstrensek hem de intrensek pıhtılaşma kaskadı etkilenir (5,13). Protrombin zamanı (PT) ve Trombin zamanı (TT) ise kısalır,yada değişmez (5,69,70) . El Sayed ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TT'nin anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi (69) .PT ve TT'da çalışmalarda farklı sonuçlar alınması hasta popülasyonu,

egzersiz süresi, şekli ve yoğunluğunun farklı olmasına bağlanmıştır. PT ve APTT deki değişim egzersiz sonrası 1-24 saat devam eder.

Egzersiz sonrası FVIII antijen ve koagulan aktivitesi egzersiz süre ve yoğunluğuna bağlı olarak artar ve dinlenme fazında da yüksekliğini korur. Artan FVIII'in kaynağı tam olarak bilinmemektedir , dolaşımdaki FVIII'in aktive olması,depolanmış olanın salınımı yada yeni sentezi olabilir (13,69,71). FVIII konsantrasyonunun artmasında Beta adrenarjik sisteminde rolü vardır. Beta bloker kullanımı sonrası yapılan egzersizde FVIII konsantrasyonu değişmemiştir. NO üretiminin parsiyel blokajı ile de F8,v-WF üretimi azaltılmıştır (72,73).

Trombin koagülasyon kaskadında santral rol oynar. Egzersiz sonrası trombin oluşumu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları egzersiz şekline göre değişmiştir. Örneğin koşanlarda endotel aktivitesinin daha fazla arttığı bunun sonucunda trombin,trombomodulin ve fibrinin arttığı fakat bisiklete binenlerde yada yüzenlerde değişmediği izlendi (74) . Hilberg ve arkadaşlarının sağlıklı erkeklerde yaptıkları bir çalışmada bisiklete binenler ve koşanlar kıyaslanmış ,her iki guruptada APTT kısalmış ve protrombin fragman 1-2 artmıştır fakat trombin ve fibrin oluşumu değişmemiştir.Bu da trombinin antitrombin tarafından inaktive edilmesine bağlanmıştır (75,76).

Weiss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; maksimal oksijen alımının (VO₂max) %68 'de tutularak yapılan egzersizde plazmin oluşumunun arttığı fakat koagülasyon sisteminin değişmediği izlenirken , VO₂ max'ın %83 olduğu egzersizde plazmin oluşumunun yanı sıra koagülasyon markırlarıda artmıştır. Çalışma sonunda aratırmacılar, ılımlı olarak yapılan egzersizlerde fibrinolitik sistem aktivite olurken stresli ve yoğun egzersizlerde koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem birlikte aktive olmaktadır sonucuna varmışlardır (3).

Gunga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ; kısa süreli fakat yoğun Wingate testi sırasında ve sonrasında PT,FVIII,D-Dimer yüksek kalmış ayrıca fibrin monomerleri,doku plazminojen aktivatörü (t-PA) egzersizden hemen sonra ve dinlenme fazında yüksek kalmıştır (77).

TAT (Trombin-antitrombin kompleks),protrombin fragman 1-2 (F1-2) koagülasyon aktivitesinin önemli göstergeleridir. Weiss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ; TAT,F1 -2,fibrinopeptit A'nın anaerobik egzersiz sonrası arttığı buna karşın aerobik olarak 1 saatde yapılan egzersizlerde artmadıkları izlendi (3).

Fibrinojen trombosit agregasyonunu artıran ve koagülasyon kaskadının finalinde rol alan önemli bir proteindir. Karaciğer parankim hücrelerinden salınır, %80-90 'ı plazmada serbest olarak bulunur ve plazma vizkozitesini oluşturur. Fibrinojen konsantrasyonu inflamasyonda, sigara içenlerde, obez kişilerde, lipid profili bozuk olanlarda yükselir. Önemli bir akut faz reaktanıdır (78). Akut egzersiz sonrası fibrinojen düzeyleri konusunda çelişkili sonuçlar vardır (79) Bartsch ve ark. 19 atletin 100 km koşu sonrası fibrinojen düzeylerinin azaldığını saptadılar ve bunu egzersiz sonrası hiperfibrinojenolize bağladılar. Fakat fibrinojen konsantrasyonunun plazma dilüsyonundan çok etkilenebildiği göz önüne alınarak katılımcıların sıvı alımlarının standardize edilmesi gerekmektedir (80). El Sayed ve ark. egzersiz şekli, yoğunluğu ve süresine bağlı olarak plazma volüm ve konsantrasyonunun değiştiğini ve buna bağlı olarak Fibrinojen konsantrasyonunun etkileneceğini öne sürmüşlerdir (9).

Tablo 2 Akut ve kronik egzersiz sonrası kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişim

	Akut egzersiz	Kronik egzersiz
APTT	Azalır	Azalır
PT	Azalır, değişmez	Değişmez
TAT	Artar	
FVIII	Artar	Azalır
FVII	Değişmez, azalır	Değişmez, azalır
Fibrinopeptit A	Artar	
F1-2	Artar	
Plt. aktivasyon	Artar	
Plt. Agregasyon		Azalır
Fibrinojen	Artar, azalır, değişmez	Artar, azalır, değişmez
t-PA aktivitesi	Artar	Artar
t-PA antijeni	Artar	Azalır
PAI-1 aktivitesi	Azalır	Azalır

Sağlıklı bireylerde akut egzersiz sonrası fibrinolitik sistemdeki değişim

Fibrinoliz plazminojen aktivatörleri olan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) 'nın salınımı ile başlar. t-PA endotelden salınır, dolaşımda aktif formda bulunur ve fibrin varlığında aktivitesi artar. U-PA böbrekten salınır ve dolaşımda inaktif tek zincirlidir. Plazmin tarafından aktif iki zincirli hale dönüştürülür. t-PA ve u-PA plazminojeni plazmine çevirir. Plazminde fibrini D-

Dimer ve diğer fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), t-PA ve u-PA'nın inhibitörüdür (81). Yoğun egzersiz sonrası t-PA, u-PA artar fakat bu hiperfibrinoliz geçicidir. Yoğun egzersiz sonrası 45-60 dakika (5) uzun mesafe koşusundan 2 saat (71), maraton koşusundan 24 saat sonra bazal düzeye inerler (82). Hiperfibrinolizin artışından sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Adrenoresöptör stimülasyonunun plazminojen aktivatörlerinin salınımından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Propranalol kullanımı sonrası yapılan egzersiz sonrası normal fibrinolitik yanıtta parsiyel baskılanma izlendi (69). Normoksemik ve hipoksemik koşullarda maksimal olarak yapılan yürüyüş egzersizi sonrası PAI-1 aktivitesi azalır. Fibrin ve fibrinojen yıkım ürünleride fibrinojen konsantrasyonundan etkilenmekle birlikte egzersiz sonrası artmaktadır (83). Akut egzersiz sonrası fibrinolitik aktivite artar (t-PA ag ve aktivitesi artar. PAI-1 aktivitesi azalır.). Bu değişim egzersizin şekli, süresi, yoğunluğuna bağlı olarak değişir (84). Vasküler endotelden salınan t-PA, PAI-1 e bağlanarak onu inaktive eder ve PAI-1 aktivitesi azalır. Fibrinolitik sistemde değişimin olabilmesi için egzersizin laktad ve adrenalin eşliğinin altında ve kalp hızının %50 ve üzerinde artması gereklidir (85).

Yapılan bazı çalışmalarda egzersiz sonrası fibrinolitik sistemdeki değişimin yaşa bağlı olarak da değiştiği ileri sürülmüştür. Yaşlı kişilerde yapılan çalışmalarda t-PA'nın arttığı, PAI-1 antijen ve aktivitesinin azaldığı izlenmiştir (86). Van den Berg ve ark. ise farklı yaş guruplarında sedanter erkeklerde submaksimal egzersiz sonrası fibrinolitik parametrelerde anlamlı farklılık izlemediler (81). Dinlenme halindeki t-PA ve PAI-1 maximum O₂ tüketimi (VO₂max.) ile koreledir ve aerobik egzersiz fibrinolitik sistemi aktive eder. Genç atletlerde PAI-1 aktivitesi ve t-PA ag istirahatte sedanter yaşayanlara göre daha düşük saptandı. İstirahatte t-PA salınımı artar, t-PA/PAI-1 kompleksi azalır (87). VO₂max 50 olacak şekilde egzersiz yapanlarda sedanter yaşayanlara kıyasla t-PA aktivitesi artar (89).

12 haftalık aerobik egzersiz sonrasında t-PA ag ve PAI-1 aktivitesi düşük izlendi (101). İnaktif kişilerde PAI-1 aktivitesi istirahatte yüksektir (88). Maximal egzersiz sonrası fibrinolitik sistemde sedanter yaşayanlara kıyasla artış görülür (78). Hastanın bazal değerleri oldukça önemlidir, Bazal PAI-1 akt. yüksek ise t-PA akt. egzersiz sonrası daha düşük seyreder.

Akut egzersiz sonrası trombositlerdeki değişim

Pıhtılaşma sisteminde trombositler önemli rol alırlar. İntrensek pıhtılaşma sisteminde, fibrinojen transportunda ve çeşitli maddeler salgılayarak diğer trombositlerin agregasyonunu sağlarlar (91). Egzersiz sonrası trombosit sayısı, aktivasyonu ve agregasyonu önemli ölçüde artar (92). Egzersiz sonrası dolaşım hızlanır ve dolaşıma kemik iliği, dalak ve akciğer vasküler yatağı kaynaklı metabolik olarak aktif trombositler salınmaktadır (93). Bu trombositlerin monoamin oksidaz aktiviteleri yüksektir ve yüksek agregasyon potansiyeline sahiptirler (100). Ayrıca yoğun egzersiz sonrası oluşan laktik asidoz hücre içi hidrojen konsantrasyonunu artırarak trombosit agregasyonunu artırır (101). Dawson ve ark. splenektomili kişilerde de egzersiz sonrası trombosit sayısının arttığını gözlediler (94). Adrenalin infizyonu sonrası dalak vasküler yatağındaki kontraksiyona bağlı olarak trombosit sayısı bazalin üç katına kadar çıkmaktadır. Egzersiz sonrası artan vücut ısısı ve hemokonsantrasyonda trombosit aktivitesini etkiler (95).

Flow sitometrik yöntemlerle bakılan P-selektin ekspresyonu in vivo trombosit aktivasyonunun göstergesidir. Maraton koşanlarda egzersiz sonrası p-selektinin arttığı ve egzersizden 120 dakika sonrasında bile bazal değere inmediği izlendi (96). Hilberg ve ark. sağlıklı bireylerde maksimal rampalı yürüme egzersizi sonrasında p-selektinin minimal arttığını gösterdiler ve bu trombosit aktivasyonunu mekanik travma sonrası endotel hasarlanmasına bağladılar (97). ASA kullanımı sonrası platelet agregasyonu baskılandığından P-selektin ekspresyonu ve soluble P-selektin azalmıştır (98).

Direnęli egzersiz sonrası trombosit sayısı, platelekrit ve ortalama trombosit volümü egzersiz yoğunluğundan bağımsız olarak artar (99).

Beta-tromboglobulin platelet aktivasyonu sonrası platelet alfa granüllerinden salınan platelet aktivitesi göstergesidir. Direnęli egzersiz sonrası egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak beta-tromboglobulin yüksek saptanmıştır (99).

İlimli olarak yapılan egzersizlerden sonra ise trombosit fonksiyonlarının maksimal egzersizin tersine baskılandığı öne sürüldü (102).

Hasta popülasyonunda yapılan ęalıřmalar

Hastalarla yapılan ilk ęalıřmalar koroner arter hastalığı olan erkek hastalarda gerçekleştirildi. D-Dimer seviyelerinin KAH'ı olanlarda istirahatte ve egzersiz sonrası

daha yüksek olduğu izlendi (102). Aynı yoğunluk ve sürede yapılan submaksimal egzersiz sonrası hasta popülasyonda trombin oluşumu daha yüksek saptandı. Bunun aksine Erikson-Berg ve ark. yaptığı çalışmada; öncesinde miyokard enfarktüsü geçiren orta yaşlı kadınlarla sağlıklı gönüllüleri bisiklet ergometrede submaksimal egzersiz sonrası değerlendirdiklerinde egzersizden 30 dakika sonra her iki grupta fibrinojen ve VWF antijen konsantrasyonunun arttığını fakat trombin, fibrin, d-dimer ve TAT kompleksinde değişiklik izlenmedi.(103) KAH ,diyabet,obezite,hiperlipidemi yada Sendrom X 'i olan hastalarda başta endotel disfonksiyonuna bağlı olarak t-PA düşük ,PAI-1 antijen ve aktivitesi ise yüksek bulunabilir. Bu nedenle bu bireylerde egzersiz sonrası fibrinolitik ve koagülasyon sisteminde oluşan değişimler istirahat halindeki bazal değerlere göre farklılık gösterir (104) .

Yapılan çalışmalara bakıldığında; Estelles ve ark. diğer çalışmalardan farklı olarak KAH ı olanlarda maksimal egzersiz sonrası t-PA akt. Arttığını fakat sağlıklı bireylerde değişmediğini saptadılar (105).

Fernhall ve ark.'nın KAH lı olan bireylerde yaptıkları çalışmada; maksimal egzersiz sonrası t-PA salınımının daha çok arttığı .(%225-%318), PAI-1 aktivitesinin ise her 2 grupta azaldığı izlendi.(%21-%17) (117). KAH'ı olan kişilerde maksimal yürüyüş egzersizi sonrasında TAT, v-WF ve Prot S sağlıklı bireylerden daha yüksek saptandı (107).

KAH'ı olan bireylerde endotel disfonksiyonu sonrası anti-platelet bileşiklerinin salınımı bozulduğundan trombosit adezyon ve agregasyonu artar.Normal kontrol gurubundan farklı olarak özellikle egzersiz ilişkili iskemisi olanlarda istirahat ve egzersiz sonrası trombosit aktivasyonunun göstergesi olan platelet faktörl IV yüksek saptanır (109). Stresli ,yoğun egzersiz sonrası kategolamin deşarjına bağlı artan vazokonstriksiyon,oksijen tüketiminin artması sonrası artan oksidatif stres ve oksijen radikalleride lipid peroksidasyonu ile endotel hasarı oluşturarak platelet aktivasyonuna neden olurlar.Ayrıca düşük dansiteli lipoprotein (LDL) trombositleri aktive ederek tromboksan üretimini artırır (110,111) .Düzenli ve orta şiddette yapılan egzersiz sonrası HDL ve NO'in arttığı,LDL'nin azaldığı ve tüm bunlara bağlı olarakda trombosit adezyon ve agregasyonu azalarak vasküler trombotik sürecin azaldığı saptandı (112).

KAH 'olanlarda akut egzersiz sonrası koagülasyon sistemi aktive olur,bu artış egzersiz sonrası 4 saat daha devam eder.Bu durumun iskemik olayları

tetikleyebileceği düşünölmüş fakat egzersiz sonrası koruyucu ve daha uzun süreli fibrinolitik sistem aktivitesi gelişir.Bu değişim normal populasyonda 1 saatde geri dönerken KAH'lı olanlarda daha uzun sürede bazal düzeye iner (108).

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tanım

Diyabet, insölin eksikliği ya da insölin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren,kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Tablo.3 Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.

TABLE 1.1 | Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (*)

Diabetes mellitus	
Rasgele glukoz (+ diyabet semptomları)	≥200
APG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥126
OGTT'de 2. st PG	≥200
Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)	
OGTT'de 2. st PG	140-199
Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) (**)	
APG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	100-125

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçölür.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

APG: Açlık plazma glukoz düzeyi, 2.st PG: 2.st plazma glukoz düzeyi, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, IGT: Impaired glucose tolerance, IFG: Impaired fasting glucose, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre diyabet tanısı üç yöntemle konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir. Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık plazma glukozuna (APG) göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşık klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

Diyabet Semptomları

Klasik semptomlar

Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri.

Daha az görülen semptomlar

Bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı

Fizyopatoloji / Etyoloji

A. İnsülin direnci

Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu azalmıştır.

B. İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreas, KG düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakimolmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

Özellikleri

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.

Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden kütle indeksi (BKİ) >25 kg/m²].

Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya

β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.(113)

Tip 2 DM 'de koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki değişim

DM ve bozulmuş glukoz toleransında ,kardiyovasküler morbidite ve mortalite artar. Nedeni ,kan koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerinde, trombositlerde, endoteldeki değişimlerdir. Ateroskleroz patogeneğinde ilk basamak endotel disfonksiyonu ve endotelial hasardır. Endotel hücreler arası etkileşim ve vasküler tonüs ile kan akımını regüle ederek koagülasyon sistemini kontrol eder. Diyabetik hastalarda kan glukozu ve insülin arttıkça endotelin-1 ve afonksiyonel NO seviyesi artarak vazokonstriksiyon gelişir. İnsülin rezistansı olan diyabetik hastalarda sıklıkla hiperkoagülasyon ve hipofibrinolizis izlenir. Glukotoksisite, lipotoksisite, kronik enflamasyon endotel disfonksiyonu gelişmesinde anahtar rol aynar. Visseal adipoz dokudan çeşitli proinflamatuvar ve proaterojenik mediatörler salgılanır. Leptin, resistin, visfetin, TNF-alfa, İL-6, PAI-1 salgılanarak tromboza eğilimi artırır (114-116).

Obez olan DM 'lu hastalarda yapılan geniş katımlı çalışmalarda fibrinojen, vWF, FVII, FVIII, TAFIag ,PAI-1 ag ve akt. yüksek , t-PA seviyesi düşük saptanır. İnsülin direncinin, hiperlipideminin ve obesitenin tedavisi ile fibrinolitik parametrelerde düzelme izlenmiştir (115-120).

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında; Aubert ve arkadaşları obez diyabetli bireylerde yaptıkları bir çalışmada plazma TAFI Ag, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerini yüksek bulunmuşlardır. TAFI düzeyleri diğer iki hemostatik faktör ile ve insülin rezistansı markırları ile korele bulunmuştur. Aynı çalışmada TAFI mRNA'sı varlığı yağ dokusu, karaciğer, normal ve aterosklerotik kan damarlarda araştırılmasına karşın yalnız karaciğerde saptanabilmiştir (121).

Hori ve arkadaşları ise TAFI Ag düzeylerini obez diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre daha yüksek saptamışlar, her iki grupta endotelde ve yağ dokusunda TAFI varlığını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada TAFI Ag düzeyleri A1c, vücut kitle indeksi (VKI) ve insülin rezistansı markırları ile ilişkili bulunmuştur (122).

Yano ve arkadaşları normotansif obez tip-2 DM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada diyabetiklerde kontrol grubuna göre daha yüksek TAFI ag düzeyleri

saptamışlardır. Diyabetik bireyler kendi içinde değerlendirildiğinde ise TAFI ag düzeyleri mikroalbuminürik grupta daha yüksek bulunmuştur (123).

Antovic ve arkadaşları ise mikrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan tip-1 DM'li hastalarda pro-TAFI düzeyleri kontrol grubundan farksız bulunmuştur. TAFI Ag düzeyleri ise mikrovasküler komplikasyonları olan grupta daha belirgin olmak üzere düşük saptanmıştır (124).

Malyzsko ve arkadaşları ise hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alan hastalarda TAFI aktivitesini diyabetik grupta diyabetik olmayanlara göre daha yüksek saptamışlardır (125).

Kitagawa ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 47 nonobez Tip 2 DM'lu hasta ile 31 kontrol gurubu çalışmaya dahil edilmiş ve TAFI ag ve PAI-1 ag düzeyleri hasta gurubunda kontrol gurubuna göre daha yüksek saptanmıştır. TAFI ag ve PAI-1 ag düzeyleri insülin direnci ve visseral yağ dokusu ile korelasyon göstermiştir. (126)

Yasuka Hori ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ;diyabetli hastalarda artan KAH insidansından yola çıkarak fibrinolitik sistem göstergesi olan TAFI ag bakılmıştır. 57 Tip 2 DM 'li hasta, 30 kontrol gurubu çalışmaya alınmış. Plazma TAFI konsantrasyonu, DM'li olan grupta kontrol gurubundan, BMI (Vücut kitle indexi) 25'in üzerinde olan obez diyabetlilerde obez olmayan diyabetlilere göre daha yüksek saptanmıştır. .Bu da plazma TAFI konsantrasyonunun glukoz intoleransı,obezite ve visseral yağ dokusundan etkilendiğinin göstergesidir (127).

Diyabetli hastalara egzersiz yaptırılarak yapılan çalışmalara bakıldığında ;

Monteiro va arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 11 sedanter Tip 2 DM'lu yaşlı kadın hasta 13 haftalık aerobik egzersiz programına alınırken, benzer özellikler gösteren 11 hasta ise kontrol gurubu olarak çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma sonunda iki gurup arasında kan şekeri, diyastolik kan basıncında belirgin azalma izlenirken BMI de anlamlı azalma izlenmemiştir (128).

Wagner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmaya ise 62 Tip 2 DM'li kadın ve erkek çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar 12 haftalık aerobik egzersize tabi tutuldular. Bir gurup hastaya egzersize ek olarak Akarboz tedavisi verildi . Egzersiz yanısıra Akarboz tedavisi alan grupta açlık kan şekerinde , diastolik kan basıncında, HbA1C ve lipidlerde belirgin düşme, VO2 maksda iyileşme izlenirken sadece egzersiz yapan grupta insülin sensitivitesini artarken glisemik kontrol üzerine belirgin etkisi gösterilememiştir (129).

T.Hilberg ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmaya ise (130) 16 Tip 2 DM li insülin ile tedavi edilen erkek hasta ile 16 kişilik kontrol gurubu alınmış.

Tüm katılımcılar bisiklet ergometre ile akut maksimal egzersize tabi tutulmuşlar ve .İstirahatte, egzersizden hemen ve 1 saat sonra ayrıca 1 hafta sonra kan örnekleri alınmıştır.

Çalışma sonuçları; hasta gurubunda istirahat (egzersiz öncesi ve 1 hafta sonraki) TTPex (eksojen total trombin potansiyel) ,t-PA akt. belirgin fazla, PAI-1 ag ve akt. düşük saptanmıştır. 1 saatlik egzersiz sonrası APTT, PT, TTPin (endojen total trombin potansiyel) ,t-PA ag ve akt ,PAP(plazmin anti plazmin kompleks) hemen,, D-dimer 1 saat sonra artmıştır., PAI-1 ag ve akt. egzersizden hemen ve 1 saat sonra düşüktür fakat hastalarda t-PA ag deki artış, PAI-1 deki azalma daha az belirgindir. (p<0.05) Egzersiz sonrası kontrol gurubunda fibrinolitik sistemde daha fazla artış izlenmiştir. Metabolik kontrolü iyi olan komplikasyonsuz genç Tip 2 DM li hastalarda makimal egzersiz sonrası artan trombotik süreç izlenmemiştir ve fibrinolitik sistem yanıtı ise daha az belirgindir.

Diabetik hastalarda Kronik egzersiz programı planlanarak yapılan çalışmalara bakıldığında;

Rigla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya (131) iyi glisemik kontrollü 14 Tip 1 DM ile 13 Tip 2 DM 'li hasta (HbA1c 6.5+0.8) çalışma grubu olarak, kontrol gurubuna 23 sağlıklı gönüllü birey alınmıştır. Katılımcılar sedanter yaşayan, karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı olmayan, BMI<30kg/m², HbA1c<%8.5 olanlar arasından seçilmiştir.

Çalışma boyunca İnsülin dışında ilaç kullanılmamıştır..

Katılımcılar bir spor merkezinde haftada 3 gün yapılan 3 ay süreli aerobik egzersiz programına alındılar. Her seans 10 dakika ısınma, 40 dakika aerobik ve 10 dakika gevşeme egzersizlerinden oluştu. İlk 1-2 hafta VO₂max%60-65 olacak yoğunlukta çalışmaya başlandı VO₂max. %75 e kadar artırıldı. Kan örnekleri egzersizden önce ve son egzersizden 24 saat sonra alındı.

Egzersiz sonunda katılımcıların lipid parametreleri, HbA1c, AKŞ ve BMI değerleri anlamlı olarak değişmedi. Tip 2 DM li olanlarda insülin ihtiyacı azaldı. Trombomodulin endotelial hasarlanmanın en önemli göstergelerinden biridir. Endotelial hasarlanma sonucu salınır. Tip 1-2 DM 'lu hastaların bazal TM düzeyleri kontrol gurubuna göre yüksek saptandı, egzersiz programı sonunda TM azalarak kontrol gurubuyla benzer

şekilde normal sınırlara indi. Buda fiziksel egzersizin endotel fonksiyonlarını düzelttiğinin kanıtıdır.

PAI-1 değerleri Tip 1 DM li olanlarda belirgin fakat kontrol gurubuyla benzer şekilde arttı.

EGZERSİZ STRES TESTLERİ

Egzersiz stres testleri, sağlıklı ya da hasta populasyonun kardiyopulmoner kapasitesinin belirlenmesinde kullanılan noninvazif, ucuz, kolay uygulanabilir testlerdir. Egzersiz sırasında kasların artan iş yüküne karşı oksijen alım ve tüketimleri artmaktadır. Kullanılan Oksijen (Oxygen uptake, VO₂) gerçekleştirilen fiziksel gücün şiddeti ile doğru orantılıdır (132). Maksimal yapılan egzersizdeki O₂ tüketimi (VO₂max) bir kişinin aerobik gücünü, fonksiyonel iş kapasitesini, kardiyovasküler dayanıklılığını gösteren altın standart bir ölçüttür. VO₂max sağlık durumu, yaş, cinsiyet, kalıtım, egzersiz alışkanlığı gibi faktörlerden etkilenir.

Günlük yaşamda yapılan iş ve egzersizler hiçbir zaman VO₂max'a karşılık gelen iş yüklerinde olmazlar. Submaksimal işlerde ve egzersizlerde metabolizma ve diğer fizyolojik süreçler (ventilasyon, kalp debisi, sıvı ve asit baz dengesi, sıcaklık kontrolü gibi) egzersizin şiddeti ile doğru orantılı olarak yükselir. Metabolizma iş şiddetine uygun yükseklığe eriştiğinde sabit kalır ve plato çizer. Bu duruma "steady state" denir. Kuramsal olarak, metabolizma ve fizyolojik süreçler bu iş yüküne adaptasyon göstermişlerdir ve kişi, bu işi uzun süre devam ettirebilir. Egzersiz şiddeti ile metabolizma arasındaki bu doğrusal ilişki egzersiz şiddeti belli bir seviyenin üzerine çıktığında kaybolur. Hala egzersiz şiddeti maksimalin altında olmasına rağmen iş yüküne karşı metabolik ve fizyolojik steady state sağlanamaz. Egzersiz şiddeti arttıkça artan enerji harcamasına cevap vermek için enerji metabolizmasında görev alan sistemler hızlanır. Kritik bir aşamadan sonra anaerobik glikolizdeki artış hızı, aerobik sistemlerdeki artıştan daha hızlı olmaya başlar. Bu aşama hem ventilasyona ait ölçümlerle, hem de kandaki laktat seviyesindeki artışta meydana gelen hızlanma ile gösterilebilir. Bu durum Wasserman ve arkadaşlarınca 1973'de Anaerobik Eşik, Jones ve arkadaşları tarafından da 1982' de Laktat Eşiği olarak tanımlandı. Genel olarak, egzersiz yapmayanlarda VO₂ max'ın %50-55'i, sporcularda ise %90-95'ine kadar yüksek şiddetlerdeki egzersizde anaerobik eşiğin başladığı görülür. Bu eşik seviyesinde ve bu eşiğin altında enerji metabolizmasının

steady state'e ulaşabildiği, ancak bu eşik geçildiğinde steady state kurulamadığı çeşitli çalışmalarda gösterildi. Bugün için steady state'ın korunabildiği en yüksek iş şiddetini belirlemenin en yaygın kullanılan yöntemi artan egzersizde kan laktat yükselmesini ölçerek, laktat eşiğini belirlemektir. Çok fazla, birbirinden farklı laktat eşiği belirleme yöntemleri sunulmuştur.

Sjodin ve Jacobs 4 mmol/lt

. Warms ve ark. 3 mmol/lt

.Hurley ve ark. 2.5 mmol/lt

.La Fontene ve ark.2.2 mmol/lt

.Yoshida ve ark. dinlenme halindeki değerin 1 mmol/lt üzerini eşik değer olarak aldılar.

Daha sonra yapılan çalışmalarda laktat eşik değerinin sabit olamayacağı ve bireysel farklılık gösterdiği saptandı. Stegman ve ark. 1981'de geliştirdikleri metotta bireysel anaerobik eşik kavramını (individual anaerobic threshold, IAT) ortaya attılar. Bu yöntem geçerliliği ve güvenilirliği yüksek bir yöntem olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (133).

Bu çalışmada bütün katılımcıların maksimal egzersiz kapasiteleri (VO₂max) belirlendi. Ayrıca, herkesin aynı derecede egzersize maruz kalmalarını sağlamak için laktat eşikleri IAT yöntemi ile hesaplandı. Laktat eşisinin ortaya çıktığı egzersiz şiddetinin hemen altında bir egzersiz yükü uygulandı. Böylece bütün katılımcılar yapabildikleri en yüksek submaksimal ve steady state egzersizi uyguladılar.

EGZERSİZ ŞEKİLLERİ

Maksimal egzersiz testi: Bu testte koşu bandında modifiye Bruce protoküle göre (Modifiye Bruce Protokolü şemasına bakınız) 3 dakikada bir egzersiz şiddeti artırıldı.

Bruce protokolü koşu bandında hem hız, hem de eğimin arttığı, kardiyovasküler değerlendirme testlerinde kullanılan standart testlerden biridir. Bu egzersiz sırasında tek yönlü valvi olan bir maske yardımıyla solunum havasında metabolik analizörde

(Fitmate, Cosmos, Italy) VO₂ sürekli olarak ölçüldü. Egzersiz sırasında kalp atım hızları kalp atım sürekli izlendi (Polar trainer, Finland).

Aynı egzersizde her 3 dakikalık aşamanın sonunda parmak uzundan 25 Mikrolitre kan alınarak laktat düzeyleri analizörde ölçüldü (EKF Biosen Sport, Germany). Katılımcının egzersize artık devam edemeyeceğini belirtmesi, yaşa göre hesaplanan maksimum kalp hızına ulaşması, yük artışına rağmen oksijen tüketiminin (VO₂) artık artmaması, R değerinin (R: solunum katsayısı= VO₂/VCO₂) 1,15'in üzerine çıkması durumunda maksimal egzersiz düzeyine ulaştığı kabul edilerek egzersiz sonlandırıldı.

Submaksimal egzersiz testi: Kişilere önce maksimal test uygulanarak laktat verileri alındı. Laktat verilerinden Stegmann yöntemi ile bireysel anaerobik eşikleri hesaplandı (IAT). IAT ortaya çıktığı egzersiz şiddetinin % 90'ına gelecek şekilde bir egzersiz şiddeti koşu bandında ayarlandı. Katılımcılar bu egzersizi 30 dakika boyunca sürdürdüler. Bu egzersiz sırasında kalp hızı ve 10, 20. dakikalarda laktat değerleri izlenerek IAT düzeylerini aşıp aşmadıkları kontrol edildi. Gerekli durumlarda koşu bandının eğimi ve hızında ayarlama yapılarak eşik değere en yakın egzersiz yapmaları sağlandı.

Araştırmanın amacı:

Diyabetes Mellitus KAH'ı için önemli bir risk faktörüdür. Egzersizin diyabetik hastalardaki etkisini irdeleyen literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır ve elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Hastalara tavsiye edilebilecek, yararı gösterilen egzersiz şekli net olarak tanımlanmamıştır. Hemostaz faktörlerinin ve özellikle fibrinolitik sistemin kardiyovasküler hastalık grubunda rollerini ve önemini irdeleyen muhtelif çalışmalar vardır. Çalışmamızda; Tip 2 diyabetli hastalarda akut submaksimal egzersiz şeklinin ve yoğunluğunun fibrinolizisi nasıl etkileyeceğini araştırmayı planladık.

Araştırmada kullanılan materyal ve yöntemler:

Gönüllülerin seçimi ve deney düzeneği:

Gönüllüler

Bu çalışmaya 30-60 yaş arasında, sigara içmeyen, düzenli egzersiz yapmayan 15 Tip 2 diyabetli ve 12 sağlıklı gönüllü erkek birey alındı. Alınan Tip 2 diyabetli hastaların; BMI<30, HbA1C<8, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Tüm hastalar oral antidiyabetik ilaç kullanmaktaydılar. Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında diyabetik ayak, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, tedavi gerektirecek retinopatileri yoktu. Tüm hastalar asetil salisilik asit 100 mg ve atorvastatin 20 mg-gün kullanıyorlardı. HT'ü olan hastalar ise Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, Anjiyotensin 2 reseptör. Blokeri+- kalsiyum kanal blokeri gibi standart ilaç almaktaydılar. Hastalar oral antidiyabetik olarak da metformin-glitazonlar, sülfanil üreler ve alfa glukozidaz inhibitörü kullanmaktaydılar.. Bu ilaçların bakılacak testlere etkisi yapılan çalışmalarda saptanmamıştır.

Tüm katılımcıların AKŞ, BUN, kreatinin, AST, ALT, t.bil, TSH, T.Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, hemogram, HbA1C, Body mass indeks, bel kalça oranı, boy, kilo, EKG 'lerine bakıldı ve tansiyon arteriyel ölçüldü. Tüm hastalar Kardiyoloji tarafından öykü, fizik bakı, EKG, eforlu EKG, ekokardiyografi ile değerlendirilerek egzersiz yapmasına engel durumu olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Egzersizden hemen sonra ve 1 saat sonra tekrar kan örnekleri alınarak hemogram, PT, aPTT, INR, D-dimer, fibrinojen, PAI-1 ag ve aktivite, TAFI ag ve aktivitesine bakıldı. Hastalar egzersiz öncesi 24 saat boyunca alkol almadılar ve beta bloker alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 30-60 yaş arası, sedanter, sigara içmeyen 12 erkek birey kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu BMI<30 olan bazal EKG, hemogram, biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olan, HT, DM, HL, KAH, PAH, CVO gibi hastalıkları olmayan sedanter erkekler arasından seçildi. Kontrol grubunun son 6 haftada herhangi bir ilaç almaması sağlandı.. Kontrol grubu kişilerin AKŞ, BUN, kreatinin, AST, ALT, t.bil, TSH, T.Kol, LDL, HDL, trigliserid, hemogram değerlerine bakıldı ve TA, BMI, bel kalça oranı, boy, kilo ölçümleri yapıldı. Kontrol grubundakilerde bahsedilen egzersiz testlerine tabi tutuldular ve

submaksimal egzersiz öncesi, egzersizden hemen sonra ve 1 saat sonra kan örnekleri alınarak hemogram, PT, APTT, INR, D-dimer, fibrinojen, PAI-1 ag ve aktivite, TAFI ag ve aktivite değerlerine bakıldı.

Deney düzeneği:

Katılımcılar 3 ayrı gün çalışmaya katıldılar. Birinci günde biyokimyasal kontrolleri sağlık muayeneleri, kardiyoloji kontrolleri yapıldı. İkinci ve üçüncü gelişlerini egzersiz laboratuvarına yaptılar. Bütün katılımcılara egzersiz laboratuvarına bir gün önce ağır bir iş yapmadan, sabah 10'da ve en az 2 sat önce kahvaltı yapmış olarak gelmeleri söylendi. Katılımcılar 3-7 gün ara ile iki kez egzersiz laboratuvarına geldiler.

Katılımcıların tKŞ ve TA değerlendirmeleri yapıldı. Boy, vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdeleri ölçüldü. Koşu bandında maksimal egzersiz testi uygulandı. Üçüncü gelişlerinde maksimal testte elde edilen IAT değerlerine göre belirlenen iş yükünde koşu bandında 30 dakika submaksimal egzersiz uygulandı. Submaksimal egzersizden önce, egzersizden hemen sonra ve egzersizden bir saat sonra venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanlar CBC-PT-APTT-INR-D-Dimer-fibrinojen-PAI-1 ag ve aktivite, TAFI ag ve aktivitesi bakılmak üzere -80 'C de saklandı.

Metabolik ölçümler ve VO2max belirlenmesi:

Maksimal egzersiz sırasında katılımcının ekspirasyon havası tek yönlü bir maske yardımıyla toplanarak merabolik analizöre (Fitmate, Cosmos, Italy) aktarıldı. Açık uçlu karıştırma kutusu yöntemi ile gaz ölçümleri yapıldı ve VO2 değerleri hesaplandı. Metabolik analizör her kullanımdan önce standart kalibrasyona girdi. Gönüllünün en büyük yüklenmeye ulaştığı egzersiz şiddetindeki ölçümleri VO2max olarak kaydedildi.

Laktat eşiği belirlenmesi:

Maksimal test sırasında her yük artışından önce otomatik lanset ile delinmiş parmak ucundan kapiller kan örneği alınarak hemen laktat analizi yapıldı.. Egzersiz sonlandırıldıktan sonra da 0,1,3,5,10. dakikalarda laktat düzeyleri ölçülmeye devam etti. Egzersiz sonrası laktat düzeyleri belli bir seviyenin altına inene kadar laktat ölçümlerine devam edildi. Laktat analizleri kalibrasyonu yapılmış, enzimatik yöntemle ölçüm yapan EKF Biosen Sport (Germany) cihazında yapıldı. Laktat değerleri

bilgisayar ortamında grafiğe konularak Stegmann'ın bildirdiği yöntemle IAT değerleri hesaplandı (133).

İstatistiksel değerlendirme: Tüm veriler SPSS 15'e kaydedildi. Gruplar arası değerlendirmeler non parametrik Mann-Whitney U testi ile, korelasyon analizleri ise Pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

Koagülasyon ve fibrinolitik parametrelerin ölçümü:

Gönüllü ve hastalarla ilk buluşmada antekubital bölgeden hemogram değerleri için 1 EDTA lı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profilleri için 1 düz tübe olmak üzere toplam 8 cc kan alındı, Submaksimal egzersizin yapılacağı gün katılımcılardan dinlenme halinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikalarda her seferinde 8'er cc olmak üzere toplam 30 cc sitratlı tübe kan alındı. Santrifüj edilen kanlar 0.5 cc lik alikotlara ayrılarak çalışılincaya kadar -70 °C de bekletildi

Plazma PAI-1 antijen düzeyi ölçümü

Hasta gruplarında venöz kan örnekleri antikoagülan olarak sitrat içeren tüplere alındı. Örnekler 2500xg devirde 10 dakika santrifüje edilerek plazma ayrıldı. Örnekler çalışma gününe kadar -70 °C' de saklandı. Plazma PAI-1 düzeyleri eBioscience Platinum sandviç ELİSA kiti kullanılarak saptandı. Bu amaçla anti-insan PAI-1 antikoru ile kaplı 96 yuvalı kaplar kullanıldı. Plazma örnekleri 1/50 dilüe edilerek kullanıldı. Kuyucuklar çalışma öncesi 3 kez yıkama solusyonu (%1 Tween içeren PBS) ile yıkandı. Kuyucuklara çalışma örnekleri ve standartlar (içerdiği PAI-1 miktarı belli olan hazır örnekler) eklendi, biotin konjugatında ilavesiyle 2 saat oda ısısında (18-25 °C) inkübasyona bırakıldı. (plazmadaki ve standartlardaki PAI-1 yuvalı kaplardaki antikora bağlandı. Biotin ile konjuge anti-insan PAI-1 antikoru ilave edildi) Yıkamayı (bağlanmamış biotin konjuge anti-insan PAI-1 antikoru uzaklaştırıldı.) takiben, Streptavidin –HRP eklendi. (Streptavidin –HRP biotin konjuge anti-insan PAI-1 antikoru bağlandı). 1 saat inkübasyon sonrası yıkama (bağlanmamış Streptavidin –HRP uzaklaştırıldı) prosedürü tekrarlandı. Renk oluşumu için TMB (Tetramethyl-benzidine) substrat eklenen kuyucuklar 10 dk oda ısısında inkübe edildiler. Reaksiyonu durdurmak için 1M fosforik asit eklendi. 450 nm dalga boyunda ELISA cihazında (BioRad Novapath microplate reader, Japon) örneklerin absorbansları ölçüldü. Bilgisayarda log-log grafik kullanılarak X eksenine PAI-1 standart değerleri (pg/ml), Y eksenine de karşılık gelen absorbans değerleri

işaretlenerek bir standart eğri oluşturuldu.Çalışma örnekleri için bulunan absorban değerleri standart eğri üzerinde işaretlenerek karşılıklarına denk gelen PAI-1 seviyeleri belirlendi.

Plazma PAI-1 aktivite düzeyi ölçümü

Hasta gruplarında venöz kan örnekleri antikoagülan olarak sitrat içeren tüplere alındı. Örnekler 5000xg devirde 10 dakika santrifüje edilerek plazma ayrıldı.Örnekler çalışma gününe kadar -70 °C' de saklandı.Plazma PAI-1 aktivitesi , Spectrolyse PAI-1 kromojenik kiti kullanılarak saptandı. Bu amaçla 96 yuvalı kaplar kullanıldı. Dondurulmuş olan plazmalar, testten 15 dakika önce 37 °C' de çözüldü. Plazma örnekleri 40 IU/ml tPA solusyonu ile 1/2 dilüe edildi.15 dakika oda ısında inkübasyona bırakılarak tPA ve PAI-1 'nın reaksiyona girmesi sağlandı. Çalışma örnekleri ve standartlar (içerdiği PAI-1 miktarı belli olan hazır örnekler) astetat tampon ile karıştırılarak 37 °C' de su banyosunda 20 dakika inkübe edildi.(Örneklerin asidifiye edilmesinin nedeni, yöntemi interfere eden alfa-2 antiplazmini parçalamaktır.) İnkübasyon sonrası örnekler ve standartlar kuyucuklara eklendi ve soğuk plasminojen aktivatör reaktifi ile 37 °C' de 90 dakika inkübe edildi . Stop solusyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. 405 nm dalga boyunda ELISA cihazında (BioRad Novapath microplate reader,Japon) örneklerin absorbanları ölçüldü. Bilgisayarda lin-lin grafik kullanarak X eksenine PAI-1 standart değerleri(IU/ml),Y eksenine de karşılık gelen absorban değerleri işaretlenerek bir standart eğri oluşturuldu. Çalışma örnekleri için bulunan absorban değerleri standart eğri üzerinde işaretlenerek karşılıklarına denk gelen PAI-1 aktivite değerleri belirlendi

Plazma TAFI antijen düzeyi ölçümü:

Plazma TAFI düzeyleri tüm olgularda eş zamanlı olarak kantitatif sandviç enzim immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Bu amaçla Visualize® TAFI antijen kitleri (Affinity Biologicals Ontorio, Kanada) kullanıldı.

Bu yöntemde, ilk basamak olarak kuyucuklarda kaplı bulunan TAFI'ye karşı poliklonal antikolar çalışma plazmasında bulunan TAFI antijeni ile bağlanır. İkinci basamakta bu kompleks üzerine enzim bağlı anti-TAFI poliklonal antikor (peroksidaz işaretli saptama antikoru) ilave edilir. Son basamakta enzim substratı (tetrametil benzidin) ilave edilerek ilk basamakta bağlanmış olan TAFI oranına göre oluşacak renk yoğunluğu 450 mm dalga boyundaki mikroplate ELISA reader ile ölçülür.

Tüm reaktifler ve plazma örnekleri işlem öncesinde oda ısısına getirildi. Standart eğriyi oluşturmak için en yüksek TAFI değeri 6,1 µg/ml olan tüpten en düşük

TAFI değeri 0,1906 µg/ml olacak şekilde seri dilüsyonlar hazırlandı. Standart referans plazmalar önce TAFI'den yoksun plazma ile dilüe edilip sonra örnek dilüenti ile daha ileri dilusyonlar hazırlandı. Çalışma örnekleri ve kontrol plazmalar ilk olarak TAFI'den yoksun plazma ile ½ oranında dilue edildi. Takip eden dilüsyonlar ile son dilüsyon oranı olarak 1/200 değerine ulaşıldı.

Mikroplate'in tüm kuyucukları 300 µl yıkama tamponu ile üçer kez yıkandı. Mikroplate'in her kuyucuğuna 100 µl standart ya da kontrol yada örnek plazması koyuldu. Üzeri strip ile kapatılarak oda ısısında bir saat enkübe edildi. Her kuyucuk yeniden 300 µl yıkama tamponu ile üçer kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl tetrametil benzidin solüsyonu ilave edilip oda ısısında, ışıktan korunarak 10 dakika yeniden enkübe edildi.

Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu ilave edilip 30 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda microplate ELISA reader ile okuma yapıldı.

Bilgisayarda log-log grafik kullanılarak X eksenine kalibratör değerleri, Y eksenine de karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek kalibrasyon eğrisi çizildi. Hastalar için bulunan absorbans değerleri kalibrasyon eğrisi üzerinde işaretlenerek karşılıklarına denk gelen TAFI seviyeleri belirlendi. Sonuçlar µg/ml olarak değerlendirildi.

Plazma TAFI aktivite düzeyi ölçümü:

Hasta gruplarında venöz kan örnekleri antikoagülan olarak sitrat içeren tüplere alındı. Örnekler 1500xg devirde 15 dakika santrifüje edilerek plazma ayrıldı. Örnekler çalışma gününe kadar -70 °C' de saklandı. Plazma TAFI aktivitesi ,Actichrome TAFI kromojenik kiti kullanılarak saptandı. Bu amaçla 96 yuvalı kaplar kullanıldı.

Dondurulmuş olan plazmalar, testten 15 dakika önce 37 °C' de çözüldü. Plazma örnekleri 1/25 dilüe edildi. *Aktive plazma örnekleri hazırlamak için*, dilüe çalışma örnekleri kuyucuklara eklendi ve TAFI aktivasyon reaktifi ile 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası aktivasyon durdurucu reaktif eklendi. (Bu aşamada trombin/trombomodulin kompleksi TAFI aktivasyon reaktifi ile aktive TAFI formu olan TAFIa ya dönüştürüldü ,aktivasyon durdurucu reaktif ile aktivasyon basamağı durduruldu). *İnaktive çalışma örnekleri hazırlamak için*, dilüe çalışma örnekleri kuyucuklara eklendi 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası aktivasyon durdurucu reaktif eklendi. Standartlar (içerdiği TAFI miktarı belli olan hazır örnekler)de kuyucuklara eklendi. TAFI substratında ilavesiyle 37 °C' de 45 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 2M sülfürik asit eklendi. 490

nm dalga boyunda ELISA cihazında (BioRad Novapath microplate reader,Japon) örneklerin absorbanları ölçüldü. Bilgisayarda lin-lin grafik kullanarak X eksenine TAFIa standart değerleri($\mu\text{g/ml}$),Y eksenine de karşılık gelen absorban değerleri işaretlenerek bir standart eğri oluşturuldu. Çalışma örnekleri için bulunan absorban değerleri standart eğri üzerinde işaretlenerek karşılıklarına denk gelen TAFI aktivite değerleri belirlendi

Sonuçlar

Bu çalışmaya 30-60 yaş arasında, sigara içmeyen, düzenli egzersiz yapmayan 15 Tip 2 diyabetli ve 12 sağlıklı gönüllü erkek birey alındı. Hasta ve kontrol gurubunun . yaş, boy, kilo, vücut yağ oranı, vücut kitle endeks değerleri ve bel kalça oranları Tablo 4' de gösterildi.. Her iki gurup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4. Hasta ve kontrol guruplarının genel özellikleri

		yaş	boy	kilo	VYO	BMI	belkalça
KONTROL	Ortalama	47,58	173,083	82,983	26,45	27,6375	,9383
	Std. Deviation	6,762	6,6121	8,6541	1,04490	1,84281	,01697
	Minimum	40	157,0	58,7	25	23,80	,9
	Maximum	60	183,0	90,0	28	29,80	,97
HASTA	Ortalama	48,80	170,267	83,887	26,90	28,8800	,9443
	Std. Deviation	4,974	8,0752	8,6517	2,31384	1,22428	,01910
	Minimum	40	155,0	70,0	21,10	26,40	,90
	Maximum	57	184,0	100,0	29,5	30,00	0,98
P DEĞERİ		0,347	0,277	0,792	0,131	0,053	0,403

VYO. Vücut yağ oranı

BMI .Beden kitle indeksi

Hasta ve kontrol guruplarının tiroid fonksiyon testleri, lipid panelleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması ise tablo 5'de gösterildi. Kontrol gurubunda Ft4 daha yüksek saptandı.(p.0,041) fakat her iki ft4 değeri normal sınırlar içinde idi.

Tablo 5. Hasta ve kontrol guruplarının tiroid fonksiyon testleri, lipid panelleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	P değeri
KONTROL BUN	12	9,00	20,00	13,3333	3,31205	0,648
KREA	12	,76	17,00	2,2458	4,64826	0,399
ALT	12	10,00	45,00	26,6667	11,88072	0,614
FT3	12	2,26	3,99	3,2367	,51275	0,053
FT4	12	1,00	1,24	1,1192	,08426	0,041
TSH	12	,47	2,26	1,4505	,60788	0,456
T.KOL	12	180,00	277,00	220,5833	31,22487	0,152
LDL	12	112,00	205,00	151,916	30,26386	0,059
HDL	12	35,00	58,00	42,7500	7,09834	0,905
TRİGLİSERİD	12	84,00	232,00	129,250	43,13852	0,277
AKŞ	12	74,00	98,00	86,7500	8,41130	0,000
AST	12	12,00	34,00	21,0833	5,58339	0,323
HASTA BUN	15	9,00	22,00	14,1333	3,99762	
KREA	15	,71	1,50	,8913	,18788	
ALT	15	17,00	49,00	29,5333	10,39139	
FT3	15	2,82	4,73	3,6600	,49406	
FT4	15	,56	1,27	1,0053	,16698	
TSH	15	,40	8,50	1,7277	2,00085	
T.KOL	15	120,00	250,00	198,866	33,97450	
LDL	15	64,00	160,00	120,400	33,41471	
HDL	15	27,00	57,00	42,6667	8,64925	
TRİGLİSERİD	15	40,00	466,00	176,733	101,35684	
AKŞ	15	87,00	188,00	130,266	29,19263	
AST	15	14,00	45,00	24,0667	8,14570	

Hasta ve kontrol gurupları ilk olarak kahvaltıdan 2 saat sonra yürüme bandı ile anaerobik eşik değerin belirlenmesi için maksimal egzersiz testine tabi tutuldular. Egzersiz esnasında parmak ucundan 3 dakikada bir laktad düzeyi ölçüldü ve maske ile O2 tüketimi hesaplanarak anaerobik eşik değerin olduğu egzersiz yoğunluğu belirlendi.

IAT değerlerinin saptandığı maksimal egzersizden 3-7 gün sonra birinci testteki metabolik ölçümler ve IAT değerlerine göre belirlenen submaksimal şiddette kahvaltıdan 2 saat sonra tKŞ<200 mg/dlt ve TA değerleri normal sınırlarda olan katılımcılar 30 dakika yürüme bandında submaksimal egzersize tabi tutuldular. Tablo 6'da hasta ve kontrol guruplarının egzersiz total Bruse zamanı, VO2 max., laktad eşik değeri, maksimal laktad, maksimal kalp hızı ve submaksimal egzersiz esnasındaki kalp hızı gösterildi. Beklendiği üzere kontrol gurubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde total Bruse zamanı (p.0,001), VO2 max.(p.0,006), maksimal laktad (p.0,019), maksimal kalp hızı (p.0,032) daha yüksek saptandı.

Tablo. 6 Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz parametrelerinin değerlendirilmesi.

		Totalbruse zamanı	VO2max.	Maks.kalp hızı	maks.laktad	Laktad threshold	smkalphızı
KONTROL	Mean	16,4183	35,93	175,91	11,5492	3,02	130,50
	Std. Deviation	1,31119	5,47	16,59	4,27023	,780	10,67
	Minimum	15,00	30,17	141,00	5,34	2,00	117,00
	Maximum	19,50	48,90	198,00	18,80	4,51	150,00
HASTA	Mean	14,7333	29,37	161,46	7,8967	2,97	126,40
	Std. Deviation	1,23095	4,52	1,17	3,13341	,673	11,740
	Minimum	12,00	20,17	141,00	4,32	2,00	101,00
	Maximum	17,50	40,34	180,00	14,50	4,00	141,00
P DEĞERİ		0.001	0.006	0.032	0.019	0,905	0,648

Hasta ve kontrol guruplarından submaksimal egzersiz öncesi, egzersizden hemen sonra ve 1 saat sonra kan örnekleri alınarak hemogram, PT, aPTT, INR, D-Dimer,

fibrinojen, PAI-1 ag ve aktivite, TAFI ag ve aktivite düzeylerine bakıldı. Tablo 7 'de hasta ve kontrol guruplarının egzersiz öncesinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikadaki hemogram değerleri gösterildi.

Tablo 7. Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz öncesinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikadaki hemogram değerleri.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	P değeri
KONTROL HTCB	12	41,20	47,30	44,05	2,02	0,025
WBCB	12	5600,00	11500,00	7816,66	1952,54	0,867
PLTB	12	211000	310000	252250	33989,63	0,277
HCT0	12	42,60	48,40	45,00	2,041	0,006
WBC0	12	5400,00	11600,00	8741,66	2210,08	0,755
PLT0	12	214000	334000	265916,67	38434,02	0,427
HCT60	12	40,60	49,10	43,8000	2,706	0,010
PLT60	12	203000	332000	256000	35265,228	0,277
WBC60	12	5000,00	9500,00	7825,0	1363,901	0,943
HASTA HTCB	15	36,30	90,60	44,39	13,019	
WBCB	15	4400,00	9900,00	7566,66	1582,34	
PLTB	15	126000	327000	228533,33	50068,334	
HCT0	15	36,00	45,50	41,5200	2,90227	
WBC0	15	5000,00	12800,00	8380,00	2043,526	
PLT0	15	146000	374000	248933,33	61035,664	
HCT60	15	35,20	46,00	40,2800	3,33835	
PLT60	15	126000	343000	232333,33	53811,399	
WBC60	15	4600,00	11000,00	7893,33	1772,192	

B-bazal,

WBC-total beyaz küre sayısı

0-egzersizden hemen sonra,

HCT-Hematokrit düzeyi

60-egzersizden 60 dakika sonra

PLT-Trombosit düzeyi

Kontrol gurubunda egzersizden hemen ve 60 dakika sonra bakılan Htc değeri hasta gurupla kıyaslandığında daha yüksek saptandı. (p değerleri sırasıyla 0,006-0,001)

Hastalarda egzersiz sonrası Htc değerlerinde azalma daha belirgin idi.

Hasta ve kontrol guruplarının submaksimal egzersiz öncesi bazal , egzersizden hemen sonra 0. Dakika ve 60, dakikada bakılan koagülasyon ve fibrinolitik sistem parametreleri Tablo 8 ve 9'da gösterildi.

Tablo 8.

Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz öncesinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikadaki koagülasyon testleri

HK	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	
KONTROL	PTB	12	10,83	12,37	11,5075	,47432
	APTTB	12	26,10	38,80	30,9833	3,97351
	INRB	12	,88	1,02	,9528	,04698
	DDİMERB	12	,17	,76	,3345	,17490
	FİBB	12	2,60	4,54	3,5525	,64826
	PT0	12	10,92	12,33	11,4067	,44973
	APTT0	12	26,00	36,10	30,1750	2,95516
	INR0	12	,89	1,05	,9424	,05126
	DDİMER0	12	,17	2,34	,5482	,60542
	FİB0	12	2,80	4,63	3,6308	,58736
	PT60	12	11,02	12,42	11,5908	,39281
	APTT60	12	26,20	36,30	30,2583	3,21232
	DDİMER60	12	,18	,75	,3329	,17207
	FİB60	12	2,58	4,31	3,4650	,60748
HASTA	PTB	15	10,04	12,50	11,6540	,70886
	APTTB	15	25,00	35,40	30,0200	3,17112
	INRB	15	,90	1,11	,9921	,06404
	DDİMERB	15	,17	,64	,2781	,11285
	FİBB	15	2,48	4,66	3,3427	,69676
	PT0	15	10,18	12,54	11,6753	,66558
	APTT0	15	26,10	34,40	29,4800	2,72638
	INR0	15	,90	1,12	,9941	,06573
	DDİMER0	15	,20	,90	,3655	,18681
	FİB0	15	2,49	4,95	3,5400	,85659
	PT60	15	10,55	12,58	11,7640	,63736
	APTT60	15	27,10	34,90	29,8400	2,48734
	DDİMER60	15	,19	,56	,2784	,08797
	FİB60	14	2,40	4,61	3,4300	,74604

PT-Protrombin zamanı B-bazal,
0-egzersizden hemen sonra,
60-egzersizden 60 dakika sonra

APTT-Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
 INR-International normalization ratio
 FİB-Fibrinojen

Tablo 9

Hasta ve kontrol guruplarının egzersiz öncesinde, egzersizden hemen sonra ve 60. dakikadaki fibrinolizis markırları

		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KONTROL	PAI-1-AG B	12	3,729	23,475	8,766	6,381
	PAI-1-AKTB	12	10,522	41,739	28,232	11,243
	TAFIAGB	12	44,804	142,100	84,488	31,424
	TAFIAKTB	12	6,963	49,094	25,445	10,253
	PAI-1-AG0	12	3,758	10,268	4,889	1,800
	PAI-1-AKT0	12	13,681	41,391	30,241	8,630
	TAFIAG0	12	34,603	117,491	85,076	22,802
	TAFIAKTO	12	3,459	22,687	12,507	5,241
	PAI-1-AG60	12	4,368	11,471	6,008	1,930
	PAI-1-AKT60	12	10,087	39,188	26,260	9,522
	TAFIAG60	12	33,248	123,483	88,346	32,340
	TAFIAKT60	12	,943	63,675	23,920	24,692
HASTA	PAI-1-AGB	15	3,910	6,566	4,943	0,858
	PAI-1-AKTB	15	4,638	42,551	28,421	13,531
	TAFIAGB	15	26,543	131,971	82,077	29,592
	TAFIAKTB	15	5,110	43,780	20,678	12,107
	PAI-1-AG0	15	4,215	5,877	4,880	,560
	PAI-1-AKT0	15	7,536	40,000	26,949	10,396
	TAFIAG0	15	52,294	134,468	92,111	26,672
	TAFIAKTO	15	1,074	44,785	20,246	12,707
	PAI-1-AG60	15	1,166	10,268	5,560	1,901
	PAI-1-AKT60	15	16,754	45,270	33,951	8,209
	TAFIAG60	15	19,552	128,833	89,161	29,257
	TAFIAKT60	15	,921	60,479	34,406	20,628

B-bazal,

0-egzersizden hemen sonra,
60-egzersizden 60 dakika sonra
PAI-1-AG-Plazminojen aktivatör inhibitör-1 antijen
PAI-1-AKT- Plazminojen aktivatör inhibitör-1-aktivite
TAFIAG-Thrombin activatable fibrinolizis inhibitör-antijen
TAFIAKT-Thrombin activatable fibrinolizis inhibitör-aktivite

Tablo10-Hasta ve kontrol gurubunun koagülasyon ve fibrinolitik sistem belirteçlerinin kıyaslanması

	Kontrol gurubu	Hasta gurubu	P değeri
PAI-1 ag-bazal	8,766±6,381	4,943±0,858	0,003
PAI-1 aktivite-bazal	28,232±11,243	28,421±13,531	0,751
TAFI-ag bazal	84,48±31,424	82,077±29,592	0,922
TAFI-aktivite bazal	25,445±10,253	20,678±12,107	0,262
PAI-1 ag-0. dakika	4,889±1,800	4,880±0,560	0,067
PAI-1 aktivite-0. Dak	30,241±8,630	26,949±10,396	0,542
TAFI-ag -0. dak	85,076±22,802	92,111±26,672	0,845
TAFI-aktivite-0 dak	12,507±5,241	20,246±12,707	0,088
PAI-1 ag-60. Dakika	6,008±1,930	5,560±1,901	0,770
PAI-1 akt-60 dak.	26,260±9,522	33,951±8,209	0,054
TAFI-ag -60. dak	88,346±32,340	89,161±29,257	0,845
TAFI-aktivite-60 dak	23,920±24,692	34,406±20,628	0,283
PAI-1 ag-maksimal	6,729±2,418	6,646±3,093	0.591
PAI-1 aktivite-maks.	38,546±7,903	24,537±9,946	0.002
TAFI-ag maks	88,983±25,782	84,316±26,713	0.661
TAFI-aktivite maks	19,546±9,446	19.573±	0.773

Bazal PAI-1 ag değerinin hasta gurubunda daha düşük olduğu görüldü.

(p.0,003),Maksimal egzersiz sonrası ise bakılan PA1-1 aktivite değeri kontrol

gurubunda anlamlı ölçüde daha düşük saptandı.(p.002) Her iki gurup arasında diğer belirteçler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Kontrol gurubunun bazal, 0. Dakika ve 60. Dakika hemogram-koagülasyon ve fibrinolitik sistem belirteçlerinin kıyaslanması

Kontrol gurubu-12 kişi	P değeri	Kontrol gurubu 12 kişi	P değeri	Kontrol gurubu 12 kişi	P değeri
APTTB – APTT0	0,09	HCT0 – HCT60	0,006	HCTB – HTC60	0,432
INR B– INR0	0,308	WBC0 – WBC60	0,028	WBCB – WBC60	0,906
DDIMERB- DDIMER0	0,239	PLT0 – PLT60	0,083	PLTB – PLT60	0,556
FIBB – FIB0	0,050	APTT0 – APTT60	0,720	PTB – PT60	0,266
PAIAGB- PAIAG0	0,041	PT0 – PT60	0,003	APTTB – APTT60	0,029
PAIAKTB – PAIAKT0	0,583	DDIMER0- DDIMER60	0,410	DDIMER B- DDIMER60	0,480
TAFIAGB – TAFIAG0	0,875	FIB0 – FIB60	0,010	FÝBB – FÝB60	0,037
TAFIAKTB – TAFIAKT0	0,005	PAIAG0 – PAIAG60	0,010	PAIAGB – PAIAG60	0,239
HCTB – HTC0	0,008	PAIAKT0 – PAIAKT60	0,388	PAIAKTB – PAIAKT60	0,638
PLTB – PLT0	0,37	TAFIAG0 – TAFIAG60	0,583	TAFIAGB- TAFIAG60	0,814
WBCB – WBC0	0,117	TAFIAKT0 – TAFIAKT60	0,388	TAFIAKTB- TAFIAKT60	0,937

B-bazal,

0-egzersizden hemen sonra,

60-egzersizden 60 dakika sonra

PAI-1-AG-Plazminojen aktivatör inhibitör-1 antijen

PAI-1-AKT- Plazminojen aktivatör inhibitör-1-aktivite

TAFIAG-Thrombin activatable fibrinolizis inhibitör-antijen

Kontrol gurubunda egzersiz sırasında Htc artarken dinlenme sürecinde bazal seviyeye iner. (p değerleri sırasıyla 0,006-0,008) WBC değerleri de benzer şekilde egzersizle artarken egzersiz sonrası anlamlı ölçüde azalarak bazal seviyeye iner.(p değerleri sırasıyla0,117-0,028)

Hasta gurubu

Tablo 12. Hasta gurubunun bazal, 0. Dakika ve 60. Dakika hemogram- koagülasyon ve fibrinolitik sistem belirteçlerinin kıyaslanması

Hasta gurubu 15 kişi	P değeri	Hasta gurubu 15 kişi	P değeri	Hasta gurubu 15 kişi	P değeri
HCT B- HTC0	0,900	HCT0 – HCT60	0,006	HCTB – HTC60	0,004
WBCB – WBC0	0,006	WBC0 – WBC60	0,232	WBCB – WBC60	0,131
PLTB- PLT0	0,013	PLT0 – PLT60	0,044	PLTB – PLT60	0,172
APTTB – APTT0	0,198	PT0 – PT60	0,155	PTB – PT60	0,233
PTB – PT0	0,660	APTT0 – APTT60	0,319	APTTB – APTT60	0,826
INRB – INR0	0,670	DDIMER0-DDIMER60	0,004	DDIMERB- DDIMER60	0,977
DDIMERB – DDIMER0	0,007	FIB0 – FIB60	0,012	FIB B- FIB60	0,572
FIBB – FIB0	0,022	PAIAG0- PAIAG60	0,125	PAIAGB – PAIAG60	0,140
PAIAGB – PAIAG0	0,955	PAIAKT0 –PAIAKT60	0,112	PAIAKTB – PAIAK60	0,233
PAIAKTB -PAIAKT0	0,776	TAFIAG0 –TAFIAG60	0,865	TAFIAGB- TAFIAG60	0,363
TAFIAGB-TAFIAG0	0,256	TAFIAKT0-TAFIAKT60	0,031	TAFIAKTB- TAFIAKT60	0,125
TAFIAKTB-TAFIAKT0	0,910				

Hasta gurubunda egzersiz sırasında ve sonrasında Htc azalır. (p değerleri, 0,9-0,006) WBC değerleri egzersizle artarken egzersiz sonrası azalarak bazal seviyeye iner.(p değerleri sırasıyla: 0,006-0,232) Trombosit değerleride benzer şekilde

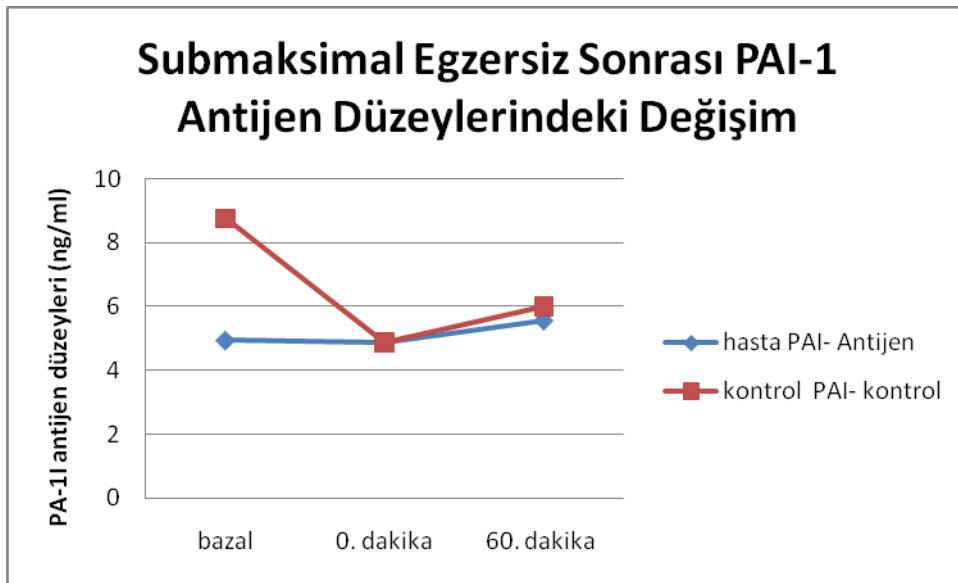
egzersizle artarken dinlenme döneminde bazal seviyeye iner. .(p değerleri sırasıyla: 0,013-0,044)

Akut maksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda aPTT belirgin düşerken (P.0,002), d-dimer, fibrinojen ve PAI-1 aktivite artar. (p değerleri sırasıyla; 0,002-0,005-0,028).

Hasta gurubunda da aPTT belirgin azalırken(P.0,041), d-dimer ve fibrinojen artar. (p değerleri sırasıyla; 0,009-0,033)

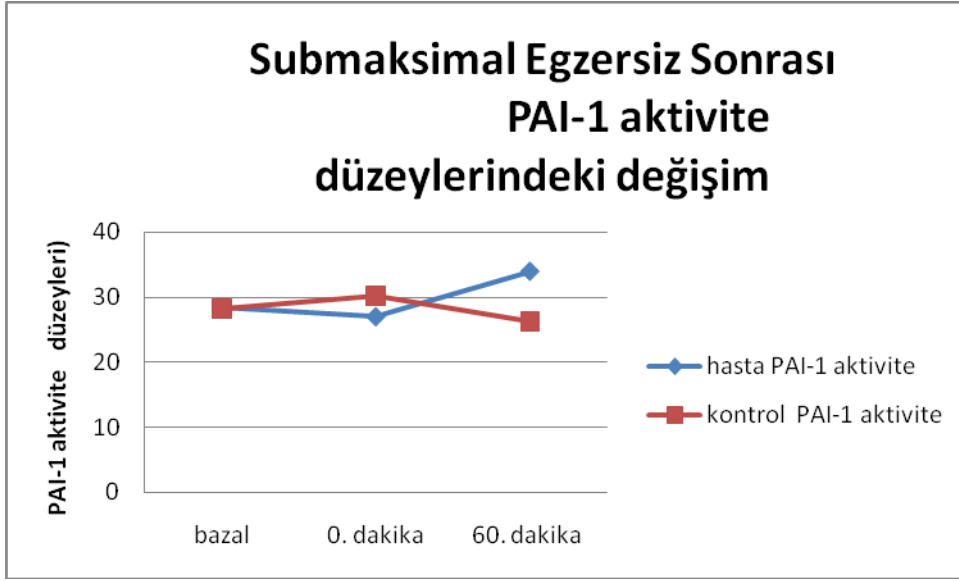
Her iki gurubun egzersiz esnasında ve sonrasında koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerinde meydana gelen değişime grafiksel olarak baktığımızda;

Grafik.1 Submaksimal egzersiz sonrası PAI-1 ag düzeylerindeki değişim



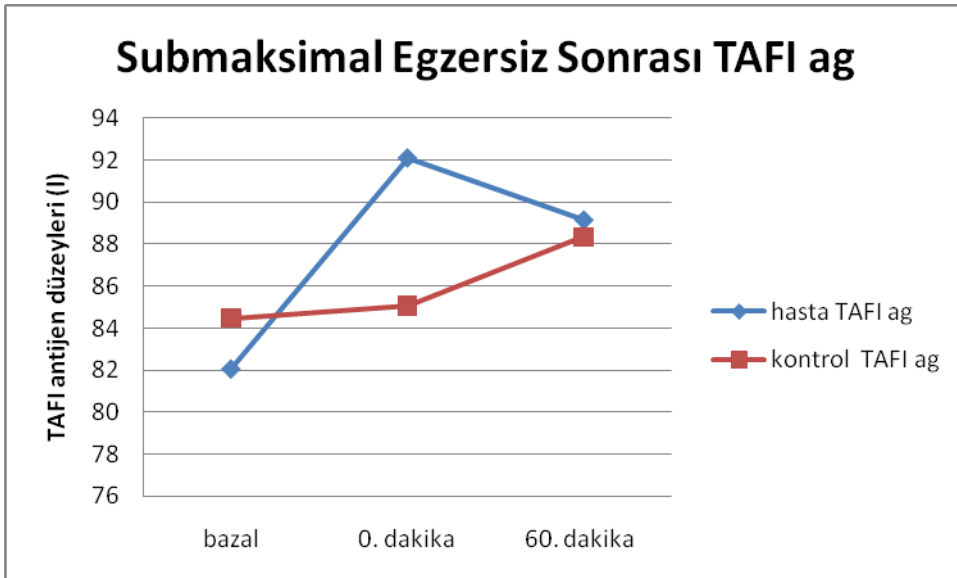
Kontrol gurubunda PAI-1 ag egzersiz sırasında belirgin azalırken (p.0,041) dinlenme sırasında ise artış izlendi. (p.0,003) fakat bazalle kıyaslandığında düşüşün sürdüğü görüldü. Hasta gurubunda ise PAI 1 ag yanıtı künttö , egzersiz sırasında ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ölçüde minimal artış izlendi..

Grafik.2 Submaksimal egzersiz sonrası PAI-1 aktivite düzeylerindeki değişim



Kontrol gurubunda egzersiz sırasında PAI-1 aktivite minimal artarken (p.0,583) egzersiz sonrası azaldı (p.0,388) ve bazal değere indi. (p.0,638) Hasta gurubunda ise egzersizle PAI-1 aktivite minimal azalırken (p.0,776) egzersiz sonrası arttı (p. 0,112) fakat bu artış istatiksel olarak anlamlı değildi.(p.0.233)

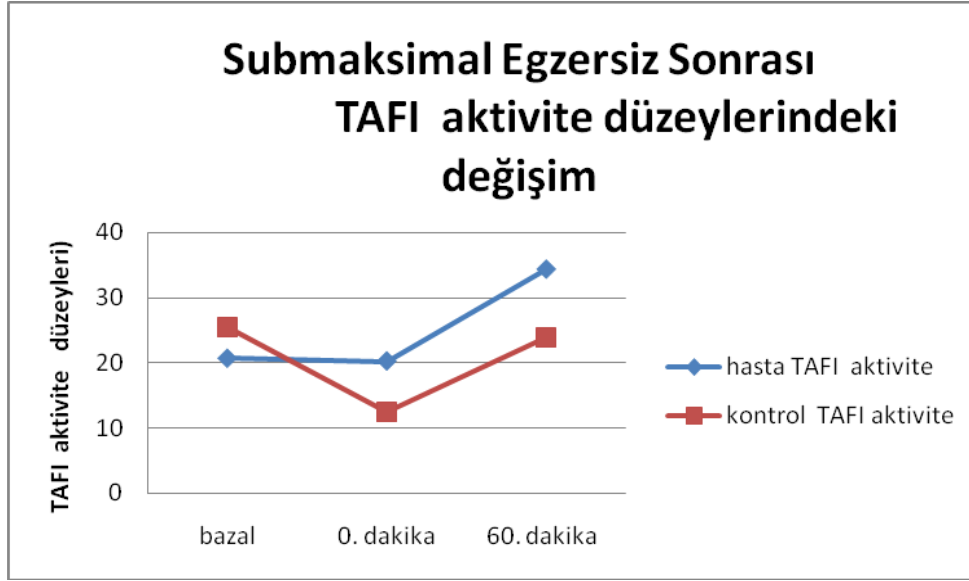
Grafik. 3 Submaksimal egzersiz sonrası TAFI ag düzeylerindeki değişim



Submaksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda egzersiz sırasında TAFI ag düzeylerinde minimal artış izlendi(p.0,875) ve artış 60. Dakikaya kadar devam

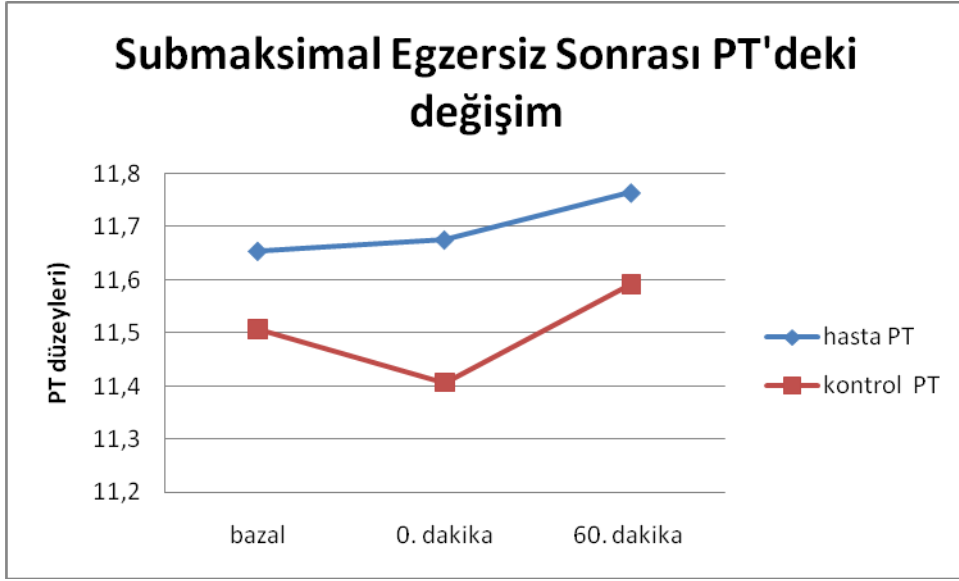
etti.(p.0,583) fakat bu artış bazalle kıyaslandığında istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p.0,814). Hasta gurubuna bakıldığında egzersizle TAFI ag arttı (p.0,256) dinlenme sırasında ise minimal azalma izlendi.(p. 0,865) fakat bazalle kıyaslandığında bu artış istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p.0,363)

Grafik 4 Submaksimal egzersiz sonrası TAFI aktivite düzeylerindeki değışim



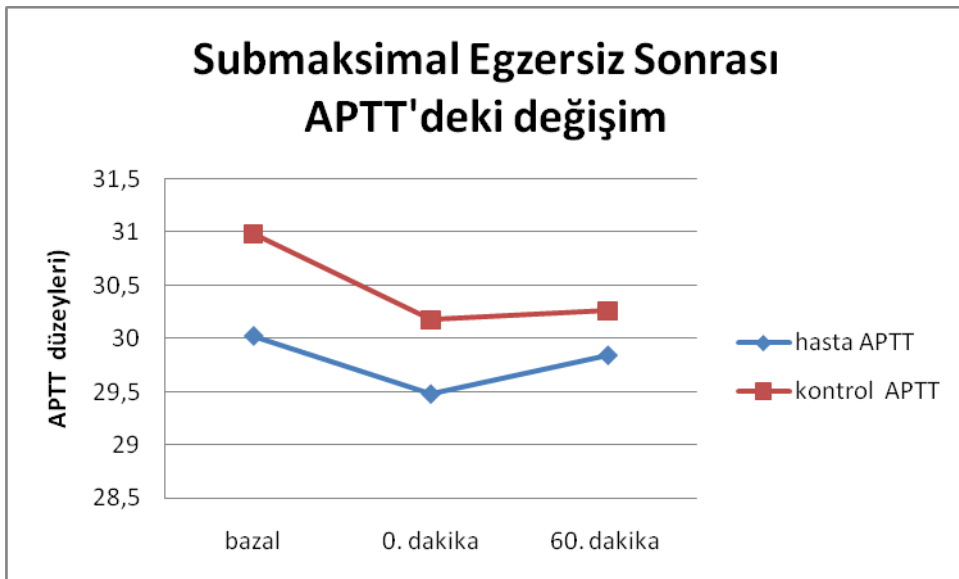
Submaksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda TAFI aktivite değerlerinde egzersiz sırasında anlamlı azalma izlendi. (p.0,005) egzersiz sonrası ise artışa geçti (p.0,388) fakat bazalle kıyaslandığında bu değışim istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p. 0,937) Hasta gurubuna bakıldığında egzersizle TAFI aktivite değışmezken (p.0,910) dinlenme sırasında ise anlamlı ölçüde artış izlendi.(p. 0,031) fakat bazalle kıyaslandığında anlamlı değışim izlenmedi. (p.0,125)

Grafik 5 Submaksimal egzersiz sonrası PT düzeylerindeki değişim



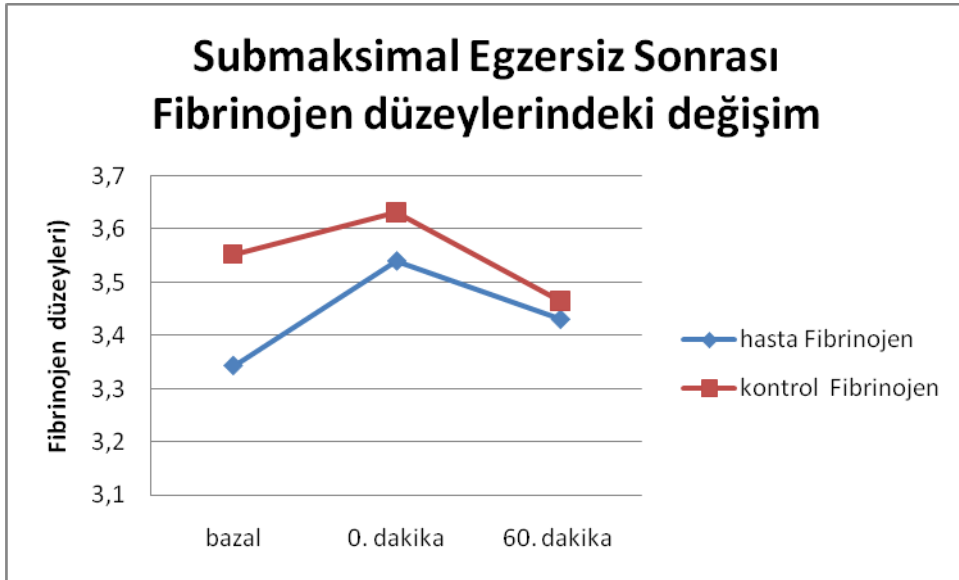
Submaksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda egzersiz sırasında PT'de minimal azalma izlendi. (p.0,775) dinlenme sırasında ise arttı (p.0,720) fakat bu artış bazalle kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı değildi. (p.0,266). Hasta gurubuna bakıldığında egzersizle PT arttı (p.0,660) dinlenme sırasında da anlamlı ölçüde artış devam etti (p. 0,044) fakat bazalle kıyaslandığında bu artış istatiksel olarak anlamlı değildi. (p.0,172)

Grafik 6 Submaksimal egzersiz sonrası aPTT düzeylerindeki değişim



Submaksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda egzersiz sırasında APTT'de minimal azalma izlendi. (p.0,09) dinlenme sırasında ise stabil seyretti (p.0,720) fakat bazalle kıyaslandığında bu azalma istatikselsel olarak anlamlıydı. (p.0,029). Hasta gurubuna bakıldığında egzersizle APTT azaldı (p.0,198) dinlenme sırasında da minimal artış izlendi. (p. 0,319) fakat bazalle kıyaslandığında bu değışkenlik istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p.0,826)

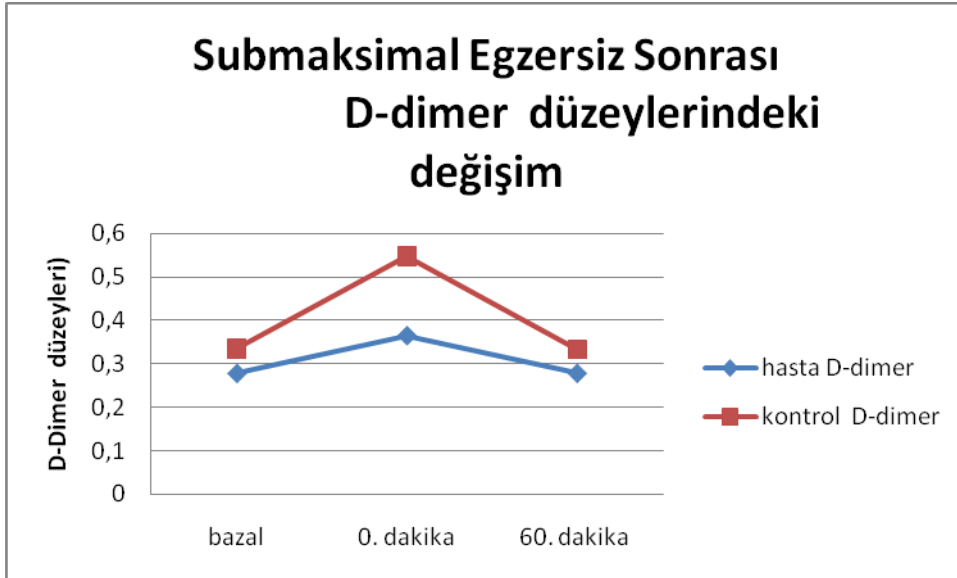
Grafik 7 Submaksimal egzersiz sonrası fibrinojen düzeylerindeki değışim



Submaksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda egzersiz sırasında fibrinojen düzeylerinde artış izlendi. (p.0,05) dinlenme sırasında ise anlamlı ölçüde azaldı.(p.0,010) bazalle kıyaslandığında bu azalma istatikselsel olarak anlamlıydı. (p.0,037). Hasta gurubuna bakıldığında egzersizle fibrinojen anlamlı olarak artarken (p.0,022) dinlenme sırasında düştü.. (p. 0,012) fakat bazalle kıyaslandığında bu değışkenlik istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p.0,572)

Grafik 8

Submaksimal egzersiz sonrası D-dimer düzeylerindeki değişim



Submaksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda egzersizle D-dimer düzeyleri artar (p.0,239) ve dinlenme sırasında bir saat içinde bazal düzeyine iner (p.0,410) bazalle kıyaslandığında bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p.0,480) diyabetiklerde ise D-dimer düzeylerinde egzersiz sırasında anlamlı artış izlenirken (p.0,007) istirahatte ise bazal düzeye indiği görüldü.(p.004)

TARTIŞMA

Hipofibrinolizis ve hiperkoagülasyon; diyabetik hastalarda tespit edilen makro ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olan önemli bir bulgudur (134-136).

Koagülasyon kaskadı, endotelial hasar ile açığa çıkan doku faktörü ve F7a ile başlar ve trombin oluşumu ile sonuçlanır. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürür. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) plazminojeni plazmine çevirerek plazmin aracılı fibrinolizisi başlatır. Fibrinolitik sistemin çeşitli inhibitörleri bulunmaktadır. PAI-1 fibrinolitik sistemi inhibe eden önemli parametrelerden biridir. PAI-1 ile plazminojenin inhibe olması nedeniyle fibrinolizis bozularak tromboz gelişebilir. PAI-1 ag endotelden salınır ve artmış düzeyi endotelial disfonksiyonun önemli bir göstergesidir. PAI-1 ag seviyesindeki yükselme koroner arter hastalığı, insülin direnci, diyabet, gestasyonel diyabet, serebrovasküler olay, polikistik over sendromu gibi çeşitli hastalıklarda gösterilmiştir.

TAFI yakın dönemde plazmadan izole edilmiş, trombin ile aktive edilebilen bir karboksipeptidazdır (137). Zimojen formda plazmada bulunan TAFI, trombin ve trombine bağlanmış trombomodulin etkisi ile aktive olur ve modifiye fibrin yapıdan karboksiterminal lizin ve arginin yapıları ayırır. Bu reaksiyon sonucu oluşan ileri modifiye fibrinin fibrinolizis kaskatındaki kofaktör etkisi daha zayıftır. Böylece yüksek afiniteli plazminojen bağlantısı önlenmiş olur (138). Yüksek afiniteli plazminojen bağlantısı önlendiğinde t-PA yolaklı plazmin oluşumu azalır. Düşük oranda plazmin oluşumu kararlı plazmin konsantrasyonunun düşmesine neden olur ve bu da daha düşük oranda fibrinin yıkılması ile sonuçlanır. Böylece TAFI, esansiyel olan t-PA yolaklı plasminojen aktivasyonu üzerinden etki ile fibrin yıkım kofaktörünü inhibe etmiş olur (138). Başka bir deyişle TAFIa plasmin jenerasyonundaki pozitif feed-back'ı engelleyerek fibrinolizisi inhibe eder. TAFIa bu yolakta etkin bir enzimdir. Yüksek plazma TAFI Ag düzeyleri ve artmış TAFI aktivitesi hipofibrinolizin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (139).

Büyük hasta gruplarından elde edilen veriler hemostatik faktörlerin yüksek plazma düzeylerinin ateroskleroz varlığı, progresyonu ve klinik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (140). Azalmış fibrinolitik aktivitenin ateroskleroz ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (141). Hamsten ve arkadaşları myokard infarktüsü geçirmiş genç hastalarda yüksek plazma PAI-1 ve düşük t-PA aktivitesi saptamışlardır(142). Aynı grup bir başka çalışma ile yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin reinfarkt için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir.(143) Benzer şekilde Thögersen ve arkadaşları yüksek plazma PAI-1 düzeylerinin MI riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(144) Ayrıca yapılmış olan bir diğer çalışmada yüksek PAI-1 aktivitesi koroner hastalığının progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.(145) Yapılmış olan çalışmalar plazma TAFI düzeylerinin de ateroskleroz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (146,147).

Genetik polimorfizm de plazma TAFI düzeyleri için bir belirleyici olarak görünmektedir (146).

Literatürde TAFI düzeyleri ile glukoz intoleransı arasında ilişkiyi irdeleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar TAFI ag ve diyabet arasında güçlü bir ilişki olduğunu savunurken bazı araştırmacılar ise TAFI ag düzeyi ile glukoz intoleransı ve/veya insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunmadığını öne sürmektedirler (148). Fakat bu çalışmalarda TAFI ag düzeylerine bakılmıştır. TAFI gen polimorfizmi ile ilişkili olarak bireysel TAFI aktivite düzeyleri farklılık

göstermektedir. Bu nedenle TAFI ag yanısıra TAFI aktivitesine de bakmak gerekmektedir.

Hemostaz faktörlerinin ve özellikle fibrinolitik sistemin kardiyovasküler hastalık grubunda rollerini ve önemini irdeleyen muhtelif çalışmalar vardır. Fakat diyabetik gurupta egzersizin fibrinolitik sistem üzerindeki etkisini irdeleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Fakat bu çalışmalarda TAFI ag ve aktivitesi çalışılmamıştır. Çalışmamızda; Tip 2 diyabetli hastalarda daha önce yapılmamış olan akut submaksimal egzersiz şeklinin ve yoğunluğunun fibrinolizisi nasıl etkilediğini araştırdık.

Egzersiz şeklinin submaksimal düzeyde ve aerobik şartlarda yapılmasının nedeni; sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda anaerobik koşullarda maksimal olarak yapılan egzersizlerde koagülasyon sisteminin ve trombositlerin aktive olduğu fibrinolitik sistemin hiç değişmediği yada minimal arttığı izlenirken, egzersiz yoğunluğunun standartlaştırıldığı aerobik koşullarda yapılan submaksimal egzersizde ise fibrinolitik sistemdeki artışın oldukça belirgin olduğu ve egzersiz sonrasında da devam ettiğinin izlenmesidir (65). Bu nedenle diyabetik olan hasta gurubunda bu egzersiz şekli tercih edildi.

Tüm katılımcılar akut submaksimal egzersiz testine tabi tutuldular. Egzersiz öncesi, egzersizden hemen ve 60 dakika sonra alınan kan örneklerinde bakılan koagülasyon sistem parametrelerine bakıldığında her iki gurupta da PT de anlamlı değişim izlenmedi.

aPTT ye bakıldığında kontrol gurubunda egzersiz sırasında ve sonrasında anlamlı azalma izlenirken, diyabetik gurupta anlamlı azalma izlenmedi. Literatüre baktığımızda egzersiz sonrası bizim çalışmamızda olduğu gibi sağlıklı kişilerde aPTT kısalır ,hem ekstrensek hem de intrensek pıhtılaşma kaskadı etkilenir.(5,13) PT ve Trombin zamanı (TT) ise kısalır,yada değişmez.(5,80,81).PT ve TT'da çalışmalarda farklı sonuçlar alınması hasta populasyonu,egzersiz süresi,şekli ve yoğunluğunun farklı olmasına bağlanmıştır.

Fibrinojen düzeylerine bakıldığında ise her iki gurupta egzersizle fibrinojen düzeyinin arttığı ve dinlenme sırasında ise bazal seviyeye indiği görüldü.

Fibrinojen trombosit agregasyonunu artıran ve koagülasyon kaskadının finalinde rol alan önemli bir proteindir. Karaciğer parankim hücrelerinden salgınır,%80-90 'ı

plazmada serbest olarak ulunur ve plazma vizkozitesini oluşturur. Fibrinojen konsantrasyonu inflamasyonda, sigara içenlerde, obez kişilerde, lipid profili bozuk olanlarda yükselir. Önemli bir akut faz reaktanıdır (78). Akut egzersiz sonrası fibrinojen düzeyleri konusunda çelişkili sonuçlar vardır (79). Bartsch ve ark. 19 atletin 100 km koşu sonrası fibrinojen düzeylerinin azaldığını saptadılar ve bunu egzersiz sonrası hiperfibrinojenolize bağladılar. Fakat fibrinojen konsantrasyonunun plazma dilüsyonundan çok etkilenebildiği göz önüne alınarak katılımcıların sıvı alımlarının standardize edilmesi gerekmektedir (80). El Sayed ve ark. egzersiz şekli, yoğunluğu ve süresine bağlı olarak plazma volüm ve konsantrasyonunun değiştiğini ve buna bağlı olarak fibrinojen konsantrasyonunun etkileneceğini öne sürmüşlerdir (9).

Submaksimal egzersiz sonrası kontrol grubunda egzersizle D-dimer düzeyleri arttı ve dinlenme sırasında bir saat içinde bazal düzeyine indi fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi, diyabetiklerde ise D-dimer düzeylerinde egzersiz sırasında anlamlı artış izlendi (p.0,007), istirahatte ise bazal düzeye indiği görüldü. (p.004) Hilberg ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda akut maksimal egzersiz ile yaptıkları çalışmada da diyabetik grupta egzersizle anlamlı artış izlendi. (130) Bu artış diyabetiklerde egzersiz sırasında fibrinolitik sistem aktivitesinin ön plana çıktığının göstergesi olabilir

Fibrinolitik sistem parametrelerinden istirahat hali PAI-1 ag düzeyi diyabetik grupta daha düşük saptandı. (tablo 7-p.0,003) Fakat PAI-1 aktivite, TAFI ag ve aktivite dahil diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Literatürde diyabetik hasta guruplarıyla yapılan çalışmalara bakıldığında kan şekeri kontrolü sağlanamayan, BMI'i yüksek ve trunkal obezitesi bulunan hasta guruplarında PAI-1 ag ve TAFI ag yüksek saptanırken (145-148) metabolik kontrolü sağlanan, obez olmayan, makro ve mikrovasküler komplikasyonu olmayan hasta gurubunda yapılan çalışmalarda PAI-1 ag düzeyi kontrol gurubundan anlamlı düşük saptanmıştır (130). Bu durum adipoz dokudan PAI-1 ag salınımı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bizim hasta gurubumuzun metabolik kontrolü iyi olan, makro ve mikrovasküler komplikasyonu olmayan ve BMI'i <30 olan diyabetli hastalar arasından seçilmesi diyabetik grupta bazal PAI-1 ag düzeyinin daha düşük saptanmasının nedeni olabilir.

Kontrol grubunda PAI-1 ag egzersiz sırasında belirgin azalırken (p.0,041) dinlenme sırasında ise arttığı (p.0,003) fakat bazalle kıyaslandığında düşüşün istatistiksel olarak

anlamli olmadigi gorüldü. Hasta grubunda ise bazal PAI 1 ag daha düŖüktü ve egzersiz yaniti künttü, egzersiz sırasında ve sonrasında istatiksels olarak anlamlı olmayan ölçüde minimal artış izlendi. Bu da kontrol gurubunda akut submaksimal egzersiz sırasında fibrinolitik sistemin aktif hale geldiğini ve bu etkinin dinlenme sırasında devam ettiğini göstermektedir. Diyabetik gurupta ise fibrinolitik sistemde belirgin değişim izlenmemiştir. PAI-1 aktivite düzeylerine bakıldığında ise sedanter olan her iki gurupta da akut submaksimal egzersiz sırasında ve sonrasında istatiksels olarak anlamlı değişim izlenmedi.

Koagülasyon ve fibrinolitik sistem parametreleri biyolojik olarak bireysel farklılık gösterirler. PT ve Aptt gibi koagülasyon sistem parametrelerinde bu değişim daha az belirginken fibrinolitik sistem parametrelerinden PAI-1 ag ise bireysel farklılık gösterir PAI-1 ag sirkadiyen ritimde salınır, sabah saatlerinde daha yüksek seyrederek ve öğleden sonra azalır. Sabah ve öğleden sonra bakılan değerler arasında %200'e varan farklılıklar gözlenmiştir. Bu değişkenlik göz önünde bulundurularak tüm egzersizler her iki gurupta da sabah 10'da yapıldı (149).

Literatürde diyabetik hastalarla yapılan akut submaksimal egzersiz çalışması bulunmamaktadır. T.Hilberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada (130) 16 Tip 2 DM li insülin ile tedavi edilen erkek hasta ile 16 kişilik kontrol gurubuna bisiklet ergometre ile akut maksimal egzersiz uygulanmıştır. İstirahatte, egzersizden hemen ve 1 saat sonra ayrıca 1 hafta sonra kan örnekleri alınmıştır. Çalışma sonuçları; hasta gurubunda istirahat (egzersiz öncesi ve 1 hafta sonraki)TTPex (eksojen total trombin potansiyel) ,t-PA akt. belirgin fazla, PAI-1 ag ve aktivitesi ise düşük saptanmıştır. 1 saatlik egzersiz sonrası APTT, PT, TTPin (endojen total trombin potansiyel) ,t-PA ag ve akt , PAP(plazmin anti plazmin kompleks) hemen,, D-dimer 1 saat sonra artmıştır, PAI-1 ag ve akt.egzersizden hemen ve 1 saat sonra düşüktür fakat hastalarda t-PA ag deki artış, PAI-1 deki azalma daha az belirgindir.(p<0.05)Egzersiz sonrası kontrol gurubunda fibrinolitik sistemde daha fazla artış izlenmiştir. Metabolik kontrolü iyi olan komplikasyonsuz genç Tip 2 DM li hastalarda maksimal egzersiz sonrası artan trombotik süreç izlenmemiştir fakat kontrol gurubuna göre fibrinolitik sistem yaniti bizim çalışmamızda da olduğu gibi daha az belirgindir.

Diyabetik hastalarda egzersiz ile TAFI ag ve aktivite değişkenliği ilk kez bizim çalışmamızda bakılmaktadır. Öncesinde aktif spor yapmayan sağlıklı genç erkeklerde yaptığımız çalışmada katılımcılar tıp fakóltesi öğrencileri arasından seçilmişti. Bu çalışmaya alınan deneklerin yaş ortalaması 23.75 , ortalama BMI 'leri 24 ve VYO'ları %16 idi Bu gurupta akut submaksimal egzersiz sonrası PAI-1 ag düzeyi egzersizle arttı ve dinlenme sırasında ise bazal seviyeye indi. TAFI-ag de ise egzersiz sırasında ve sonrasında istatikselsel olarak anlamlı olmayan seviyede azalma izlendi. Bu durum sağlıklı kişilerde akut submaksimal egzersiz sırasında geçici bir hipofibrinoliz gelişiyor fakat dinlenme sırasında bir saate kadar devam eden hiperfibrinoliz kişileri tromboza karşı koruyarak olası kardiyovasküler hastalıkları azaltabilir şeklinde değerlendirildi. Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında fibrinojen, Tpa, PAI-1 ag ve aktivite, D-dimer yaşla pozitif korelasyon göstermektedir. Bu çalışmada ise hasta ve kontrol gurubunun hem yaş hemde VYO'ı ve BMI'i diğer çalışmaya kıyasla oldukça yüksekti (Kontrol gurubunun yaş ortalaması 47.58, ortalama BMI 'leri 27,63 ve VYO'ları %26,45 dir Diyabetik gurubun ise yaş ortalaması 48.80, ortalama BMI 'leri 28,88 ve VYO'ları %26,90 dir) Yaş ve BMI deki yükseklik nedeniyle bu gurup daha az aktif yaşayan insanlardan oluşmaktadır. Kontrol gurubunda burada diğer çalışmadan farklı olarak PAI-1 ag egzersizle azalmış (p.0,041) dinlenme sırasında ise artış göstermiştir. (p.0,003) TAFI ag düzeylerinde ise egzersiz sırasında minimal artış izlendi(p.0,875) ve artış 60. Dakikaya kadar devam etti.(p.0,583) fakat bu artış bazalle kıyaslandığında istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p.0,814).Sağlıklı kişilerde akut submaksimal egzersiz ile fibrinolitik sistemdeki değişim her iki gurupta birbirinden farklı olması katılımcıların yaş, BMI, VYO, egzersiz kapasite farklılığından kaynaklanabilir (150).

TAFI ag düzeylerine bakıldığında kontrol gurubunda submaksimal egzersiz sırasında ve sonrasında istatikselsel anlamlı olmayan artış izlendi. Hasta gurubuna bakıldığında egzersizle TAFI ag arttı (p.0,256) dinlenme sırasında ise minimal azalma izlendi.(p. 0,865) fakat bazalle kıyaslandığında bu artış istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p.0,363)

Submaksimal egzersiz sonrası kontrol gurubunda TAFI aktivite değerlerinde ise egzersiz sırasında anlamlı azalma izlendi. (p.0,005) egzersiz sonrası ise artışa geçti (p.0,388) fakat bazalle kıyaslandığında bu değişim istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p. 0,937) Hasta gurubuna bakıldığında egzersizle TAFI aktivite değişmezken (p.0,910)

dinlenme sırasında ise anlamlı ölçüde artış izlendi.(p. 0,031) fakat bazalle kıyaslandığında anlamlı değişim izlenmedi. (p.0,125) Buda sedanter diyabetik hastalarda akut submaksimal egzersiz sonrası TAFI aktivite yanıtının geç oluştuğu ve egzersiz sonrası hipofibrinolizis gelişerek koagülasyonun ön plana geçtiğinin önemli bir göstergesi sayılabilir. TAFI ag kogülasyon ve fibrinolitik sistem arasında düzenleyici rol oynar, biyolojik variabilitesi daha az olan güvenilir bir fibrinolitik sistem göstergesidir. TAFI'nin aktive olabilmesi için belli bir düzeyde trombin bulunması gerekmektedir. Diyabetik gurupta TAFI ag ve aktivite yanıtının geç oluşması trombinin daha geç oluşmasına ya da belli bir düzeyin üzerine daha geç çıkmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, akut submaksimal egzersiz sedanter yaşayan diyabetik hastalarda fibrinolitik sistemi aktive etmemektedir. Diyabetik hastalarda TAFI ag ve aktivitesinin değişik yoğunluk ve süredeki egzersizlerle değişimi araştırılmalıdır.

Referanslar

1. Herren, T., P. Bartsch, A. Haeberli, and P. W. Straub. Increased thrombin-antithrombin III complexes after 1 h of physical exercise. *J. Appl. Physiol.* 73: 2499-2504, 1992
2. Van den Burg, P. J., J. E. Hospers, M. van Vliet, W. L. Mosterd, B. N. Bouma, and I. A. Huisveld. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb. Haemost.* 74: 1457-1464, 1995.
3. Weiss, C., G. Seitel, and P. Bartsch. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30: 246-251, 1998
- 4 Weiss C et al Cogulation and fibrinolysis after moderate and and very heavy exercise in healthy male subjects *med Sci Sports Exerc* 1998 ; 30: 246-51.
- 5 Molz AB, Heyduck B, Lill H, et al. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67: 298-302
- 6 Bartsch P, Schmidt EK, Straub W. Fibrinopeptide A after strenuous exercise at high altitude. *J Appl Physiol* 1982; 53: 40-3

- 7 Jootar S, Chaisiripoomkere W, Thaikla O, et al. Effect of running exercise on haematological changes, hematopoietic cells (CFU-GM) and fibrinolytic system in humans. *J Med Assoc Thai* 1992; 75: 94-8
- 8 Gough SC, Whitworth LS, Rice PJS, et al. The effect of exercise and heart rate on fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 179-86
9. El-Sayed MS, Jones P, Sale C. Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration: fact or fiction? *Thromb Res* 1999; 96: 467-72
- 10 Szymanski LM, Pate RR, Durstine JL. Effects of maximal exercise and venous occlusion on fibrinolytic activity in physically active and inactive men. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2305-10
11. De Paz JA, Lasierra J, Villa JG, et al. Changes in the fibrinolytic system associated with physical conditioning. *Eur J Appl Physiol* 1992; 65: 388
12. Effects of oral contraceptives on fibrinolytic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 961-5
13. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S, et al. Influences of strenuous exercise on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb Res* 1990; 57: 465-71
14. Bartsch P, Welsch B, Albert M, et al. Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2-h triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1465-70
15. Rocker L, Taenzer M, Drygas WK, et al. Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1990; 60: 478-81
16. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res* 1998; 89: 73-8.
- 17-Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase *BJ Biol Chem.* 1991 15; 266:21833-8.
18. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994;
19. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 27176-81. 269: 15937-
20. Redlitz A, Tan AK, Eaton DL, Plow EF. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995; 96: 2534-8
21. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to

- glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem* 1998; 273: 2127-35
22. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152
23. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696-701
24. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2511-8.
25. Beutler E. *William's Hematology*: McGraw-Hill, 2001:1941.
26. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271:16603-8.
27. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273:27176-81. 110.
28. Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Car.* 2001; 87:18C-24C.
29. Van Leeuwen RT, Kol A, Andreotti F, Kluft C, Maseri A, Sperti G. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 90:362-8.
30. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340:1555-64.
31. Beutler E. *William's Hematology*: McGraw-Hill, 2001:1941.
32. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *Chest* 2003; 124:33S-9S.
33. Bajzar L, Jain N, Wang P, Walker JB. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: not just an inhibitor of fibrinolysis. *Crit Care Med* 2004; 32:S320-4
34. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem* 1997; 272:14477-82.
35. Kassam G, Choi KS, Ghuman J, et al. The role of annexin II tetramer in the activation of plasminogen. *J Biol Chem* 1998; 273:4790-9.

36. Mao SS, Colussi D, Bailey CM, et al. Electrochemiluminescence assay for basic carboxypeptidases: inhibition of basic carboxypeptidases and activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Anal Biochem* 2003; 319:159-70.
37. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270:14477-84.
38. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003; 89:554-60.
39. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:867-73.
40. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27:277-85.
41. Brouwers GJ, Vos HL, Leebeek FW, et al. A novel, possibly functional, single nucleotide polymorphism in the coding region of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene is also associated with TAFI levels. *Blood* 2001; 98:1992-3.
42. Henry M, Aubert H, Morange PE, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001; 97:2053-8.
43. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162:933-9.
44. Campbell WD, Lazoura E, Okada N, Okada H. Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2002; 46:131-4.
45. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266:21833-8.
46. Broze GJ, Jr., Higuchi DA. Coagulation-dependent inhibition of fibrinolysis: role of carboxypeptidase-U and the premature lysis of clots from hemophilic plasma. *Blood* 1996; 88:3815-23.

47. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem* 1998; 273:2127-35.
48. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994; 269:15937-44.
49. Walker JB, Nesheim ME. A kinetic analysis of the tissue plasminogen activator and DSPAalpha1 cofactor activities of untreated and TAFIa-treated soluble fibrin degradation products of varying size. *J Biol Chem* 2001; 276:3138-48.
50. Sakharov DV, Rijken DC. Superficial accumulation of plasminogen during plasma clot lysis. *Circulation* 1995; 92:1883-90.
51. Bajzar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating the activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273:2792-8.
52. Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1515-24.
53. Mao SS, Cooper CM, Wood T, Shafer JA, Gardell SJ. Characterization of plasmin-mediated activation of plasma procarboxypeptidase B. Modulation by glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 1999; 274:35046-52.
54. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 2000; 275:12868-78.
55. Marx PF, Hackeng TM, Dawson PE, Griffin JH, Meijers JC, Bouma BN. Inactivation of active thrombin-activable fibrinolysis inhibitor takes place by a process that involves conformational instability rather than proteolytic cleavage. *J Biol Chem* 2000; 275:12410-5.
56. Nagashima M, Yin ZF, Broze GJ, Jr., Morser J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) deficient mice. *Front Biosci* 2002; 7:d556-68.
57. Minnema MC, Friederich PW, Levi M, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor. *J Clin Invest* 1998; 101:10-4.
58. Klement P, Liao P, Bajzar L. A novel approach to arterial thrombolysis. *Blood* 1999; 94:2735-43.
59. Thomas Hilberg, Æ Doreen Glaser Carsten Reckhart , Dagmar Prasa

- Jorg Sturzebecher, Æ Holger H. W. Gabriel . Blood coagulation and fibrinolysis after long-duration treadmill exercise controlled by individual anaerobic threshold .*Eur J Appl Physiol* (2003) 90: 639–642
- 60 .Kahr WH, Zheng S, Sheth PM, et al. Platelets from patients with the Quebec platelet disorder contain and secrete abnormal amounts of urokinase-type plasminogen activator. *Blood* 2001; 98:257-65.
61. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29:S48-51; discussion 51-2.
62. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-63.
63. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-9.
64. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98:2241-7.
65. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998; 19:402-10.
66. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1343-8.
67. Barrow, M. (1992). *Heart talk: understanding cardiovascular diseases*. Cor-Ed Publishing Company. Gainesville, Florida.
68. .Berlin, J.A., and G. Colditz (1990). A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 132:612-628.
69. El Sayed MS , Davies BA, Effect of two formulation of beta-blocker on fibrinolytic response to maximum exercise .*Med Sci Sports Exerc* 1989;21:369-73
70. Rocker L, Taenzer M, Drygas WK, et al. Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol* 1990; 60. 478-81

71. Hansen JB, Wilsgard L, Olsen JO, et al. Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. *Thromb Haemost* 1990; 64:385-9
72. Cohen RJ, Epstein SE, Cohen LS et al. Alterations in blood fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and the role of beta adrenergic receptor stimulation. *Lancet* 1968; II: 1264-6
73. Jilma B, Dirnberger E. Et al. Partial blockade of nitric synthase blunts the exercise-induced increase of vWag and of Factor VIII in man . *Thromb Haemost* 1997; 78: 1268-71
74. Weiss C, Welsch B, Albert M, Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration. *Med Sci Sports Exercise* 1998; 30:1205-10
75. Hilberg T, Prasa T, Sturzebecher J, et al. Thrombin potential and thrombin generation after exhaustive exercise. *Int J Sports Med* 2002 Oct ; 23 (7) 500-4
76. Weiss C, Velich T, Niebauer J, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis after rehabilitative exercise in patients with coronary artery disease . *Am J Cardiol* 1998; 81: 672-7
77. Gunga HC, Kirsch K, Beneke R, et al. Markers of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise in male subjects of varying fitness levels. *Int J Sports Med* 2002 Oct; 23(7): 495-9
78. Ernst E, Koenig W, Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med* 1997; 2: 115-25
79. El Sayed M. Fibrinogen levels and exercise: is there a relationship. *Sports Med* 1996; 21: 402-8
80. Bartsch P, Haeberli A, Straub PW. Blood coagulation after long distance running . Antithrombin III prevents fibrin formation . *Thromb. Haemost* 1990; 63: 430-4
81. Van den Burg PJ, Hospers JE, Mosterd WL, et al. Aging, physical conditioning, and exercise-induced changes in haemostatic factors and reaction products. *J Appl Physiol* 2000 May; 88 (5): 1558-64

82. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res* 1998; 89: 73-8
83. Stegnar MP, Paeternal P, Chen JP, Acute hypoxia does not increase blood fibrinolytic activity in man. *Thromb Res* 1987; 45: 333-43
84. Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, et al. Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol* 1987; 62: 298-304
85. Andrew M, Carter C, et al. Increases in factor VIII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1917-22
86. Stratton JR, Chanler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692-7
87. Kvernmo HD, Osterud B. The effect of physical conditioning suggest adaptation in procoagulant and fibrinolytic potential. *Thromb Res* 1988; 51 (5) : 543-55
88. Speiser W, Langer W, Pschaick A, et al. Increased blood fibrinolytic activity after physical exercise: comparative study in individuals with different sporting activities and in patients after myocardial infarction taking part in a rehabilitation sports program. *Thromb Res* 1988; 51 (5): 543-55
89. Szymanski LM, Pate RR. Effects of exercise intensity, duration, and time of day on fibrinolytic activity in physically active men. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 1102-8
90. Van den Burg PJM, Hospers JEH, van Vliet M, et al. Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men. *J Appl Physiol* 1997; 82: 613-20
91. Brinkhouse KM, Shermer RW, Mostofi FK. *The platelet*. Baltimore (MD): William and Wilkins, 1971-93. El Sayed M. Effects of alcohol ingestion post-exercise on platelet aggregation. *Thromb Res* 2002; 105: 1-5
92. El Sayed M. Effects of alcohol ingestion post-exercise on platelet aggregation. *Thromb Res* 2002; 105: 1-5

93. Bourey RE, Santoro SA. Interaction of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 439-46
94. Dawson AA, Ogston D. Exercise-induced thrombocytosis. *Acta Haematol* 1969; 42: 241-6
95. Schaffner A, Augustiny N, Otto RC, et al. The hypersplenic spleen: a contractile reservoir of granulocyte and platelets. *Arch Intern Med* 1985; 40: 55-61
96. Mockel M, Ulrich NV, Heller Jr G, et al. Platelet activation through triathlon competition in ultra-endurance trained athletes: impact of thrombin and plasmin generation and catecholamine release. *Int J Sports Med* 2001; 22: 337-43
97. Hilberg T, Schmidt V, Losche W, et al. Platelet activity and sensitivity to agonists after exhaustive treadmill exercise. *J Sports Sci Med* 2003; 2: 15-22
98. Li N, Hakan NH. Evidence for prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 1374-9
99. Ahmadizad S, El-Sayed M. The effect of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1026-32
100. Gawel MJ, Glover M, Burkitt M, et al. The specific activity of platelet monoamine oxidase varies with platelet count during severe exercise and noradrenaline infusion. *Psychopharmacology* 1981; 72: 275-7
101. Haber P, Siblingbauer K, Sinzinger H. Quantitative studies on reversible thrombocyte aggregation during exertion. *Schweiz Med Wochenschr* 1980; 110: 1488-91
102. El-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med* 1996; 22: 282-98

103. Eriksson-Berg M, Egberg N, Eksborg S, et al. Retained fibrinolytic response and no coagulation activation after acute physical exercise in middle-aged women with previous myocardial infarction. *Thromb Res* 2002 Mar 15; 105 (6): 481-6
- 104.. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, et al. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22: 1924-30
- 105.. Estelles A, Aznar J, Tormo G, et al. Influence of a rehabilitation sports programme on the fibrinolytic activity of patients after myocardial infarction. *Thromb Res* 1989; 55: 203-12
106. Fernhall B, Szymanski LM, Gorman PA, et al. Fibrinolytic activity is similar in physically active men with and without a history of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1106-13
107. Dart AM, Cooper B, Kay SB, et al. Relationships between protein C, protein S, von Willebrand factor and euglobulin lysis time and cardiovascular risk factors in subjects with and without coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1998; 140: 55-64
108. Lin X, El-Sayed S, Waterhouse J, et al. Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int J Sports Med* 1999; 20: 149-53
- 109.. Andreotti F, Lanza GA. Platelet activation with exercise in coronary disease: is it ischemia or atherosclerosis? *Cardiologia* 1999; 44: 997-9
110. Sakita S, Kishi Y, Numano F. Acute vigorous exercise attenuates sensitivity of platelet to nitric oxide. *Thromb Res* 1997; 87: 461-71
111. Tozzi-Ciancarelli MG, Penco M, Di Massimo C. Influence of acute exercise on human platelet responsiveness: possible involvement of exercise-induced oxidative stress. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 266-72
112. Wang JS, Yang CF, Wong MK, et al. Effect of strenuous arm exercise on oxidized-LDL-potentiated platelet activation in individuals with spinal cord injury. *Thromb Haemost* 2000; 84: 118-23

113. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2009.
114. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H & Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008 29 777-822.
115. Mina A, Favalaro EJ & Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 2007 33 798-809.
116. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Gabau J, Bertrand OF & Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 28 1039-1049.
117. Franchini M, Targher G, Montagnana M & Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thromb Res* 2008 122 727-735.
118. Trost S, Pratley R & Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2006 6 47-54.
119. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R & Argiles JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2006 18 969-974.
120. Alessi MC & Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2008 99 995-1000.
121. Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC: Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost* 1: 791–797, 200
122. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki K, Adachi Y, Sumida Y: Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87:660–665, 2002
123. Yano, Y. Kitagawa, N., Gabazza, E. C., Morioka, K., Urakawa, H., Tanaka, T., Katsuki, A., Araki-Sasaki, R., Hori, Y., Nakatani, K., Taguchi, O., Sumida, Y., & Adachi, Y. (2003). Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 736–741.

124. Antovic, J. P., Yngen, M., O` stenson, C. G., Antovic, A., Wallen, H. N., Jorneskog, G., & Blomback, M. (2003). Thrombin activatable Fibrinolysis inhibitor and hemostatic changes in patients with type 1 diabetes mellitus with and without microvascular complications. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 14, 551– 556.
125. Malyszko, J., Malyszko, J. S., Hryszko, T., & Mysliwiec, M. (2004). Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and markers of endothelial cell injury in dialyzed patients with diabetic nephropathy. *Thrombosis and Haemostasis*, 91, 480– 486
126. Nagako Kitagawa, Yutaka Yano, Esteban C. Gabazza. Et all. Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 73(2006) 150-57
127. Yasuko Hori, Esteban C. Gabazza, Yakata Yano et all Insulin resistance is associated with increased level of TAFI in Type 2 diabetic patients *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 87(2):660-665
128. Luciana Zaranza Monteiro¹, Cássio Ricardo Vaz Fiani Maria Cristina Foss de Freitas Maria Lúcia Zanetti, Milton César Foss Decrease in Blood Pressure, Body Mass Index and Glycemia after Aerobic Training in Elderly Women with Type 2 Diabetes
129. Henrik Wagner, Marie Degerblad, Anders Thorell Et all. Combined treatment with exercise traing and acarbose improves metabolic control and cardiovascular risk factor profile in subjects with mild type 2 diabetes *Diabetes Care*, Volume
130. T. Hilberg et all.. Blood coagulation, diabetes and exercise (*Thromb Haemost* 2003
131. M. Rigla, J. Fontcuberta, J. Mateo, A. Caixas et all. Pysical training thrombomodulin in Type 1 and Type II patients *Diabetologia* (2001) 44:693-699
132. Meyer, Tim; Gabriel, Holger H, Is determination of exercise intensities as percentages of O₂max or HR max adequate *Medicine & Science in Sports & Exercise*
133. Stegmann H, Kindermann W, Schnabel A. Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *Int J Sports Med* (1981) 2:160-165
134. Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ. Omer T, Meade TW, Chakrabarti R, North WR,

- Stirling Y: Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br Med J* 2:964–966, 1979
135. Christe M, Fritschi J, Laemmle B, Tran TH, Marbet GA, Berger W, Duckert F: Fiftendiabetes mellitus and in patients with vasculopathy. *Thromb Haemost* 52:138–143,1984
136. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, Gagnon DR: Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 120:672–676, 1990
137. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270:14477-84.
138. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem* 1997; 272:14477-82.
139. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103:3773-6.
140. Haverkate F. Levels of haemostatic factors, arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2002; 39:109-12.
141. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342:1076-9.
142. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-63.
143. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-9.
144. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98:2241-7.
145. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J* 1998; 19:402-10
146. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris

incidence. The PRIME Study (Prospective Epidemiological Study of MI). *Thromb Haemost* 2003; 89:554-60.

147. Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography. *Thromb Haemost* 2002; 88:1020-5

148. B. Akıncı, A. Çeltik, S. Yener. Et all. Plasma TAFI levels are not associated with glucose intolerance and subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis* 000(00) 1-7

149. Banfi G, Del Fabbro M. Biological variation in tests of hemostasis. *Semin Thromb.Hemost.*2009;35(1):119-126

150. S.Kahraman, C.Bediz, İ.Aksu et all. The Effect of the Acute Submaximal Exercise on Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels in Young Sedentary Males *Clinical Applied Thrombosis/hemostasis* June 2011, 17 (3)