

## DİABETİKLERDE TROMBOSİT AGREGASYONLARI

Bio. Çiğdem KAVUN \*, Dr. Neyhan ERGENE \*\*, Dr. Yıldız DİVANLI \*\*,  
Dr.Z.Erdoğan ÖZKAL \*\*, Dr. Yusuf ERDOĞAN \*\*\*, Dr. Gülden GEDİKOĞLU \*\*\*\*

### ÖZET

*Bu çalışma diabetik hastalarda in vivo trombosit agregatların kantitatif tayini amacı ile yapılmıştır. Kontrol ve diabetik gruplar olarak toplam 100 kişi üzerinde yapılan trombosit agregasyon oranı (T.A.O.) sonuçları sunuldu.*

*Yaş dağılımı göz önüne alınmaksızın yapılan istatistiksel karşılaştırmada, diabetiklerde T.A.O'nun kontrol grubuna oranla anlamlı bir düşme gösterdiği belirlendi.*

*T.A.O'ndaki düşmenin yaş, boy, ağırlık, diabet süresi ve açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi ile direkt bir ilişki görülemedi.*

*Diabetik gruplar arasındaki karşılaştırmada trombosit sayılarının yaşla orantılı olarak azaldığı izlendi.*

### SUMMARY

#### *Platelet Aggregation rate in Diabetic Patients*

*This study was carried out for the quantitative determination of in vivo platelet aggregation rate in diabetics and to compare with the healthy controls. The study was performed on a total of 100 people divided as control and diabetic groups.*

*Platelet aggregation rate was found to be significantly lower in the diabetic group.*

*The decrease on the platelet aggregation rate in diabetics was not related directly with age, body weight, duration of diabetes and the fasting blood sugar level.*

*In diabetic group, platelet aggregation rate showed a proportional decrease with ageing.*

### GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), çok eski zamandan beri klinik bir sendrom olarak bilinen bir hastalıktır. Hastaların oranı dünya toplumunun %1,5-2'sini oluşturmaktadır (1). Diabetik şahıslarda trombosit agregasyon nedeninin ADP'a (Adenozin difosfat) aşırı bir duyarlılık sonucu olduğu belirtilmektedir. Bu durum vasküler hastalıkla seyreden ya da vasküler bir hastalığı tanımlanmamış, insüline bağımlı olan veya olmayan diabetik şahıslarda gözlenmiştir. İlerlemiş mikrovasküler hastalıklarla, trombositlerdeki trombosit aktif plazma faktörlerinin karşılıklı etkileşimleri söz konusudur (2).

Diabetik şahıslarda plazma sefalın zamanının kısaldığı, kan fibrolitik aktivitesinin düştüğü, Faktör I-V-VIII düzeylerinin yükseldiği ve trombosit anormallikleri bulunduğu bildirilmektedir (3).

DM'lu hastalarda, tromboksan A<sup>2</sup> gibi mediatörlerin açığa çıkması, platelet aktivite eden faktör ve kapiller hiperpermeabl ajanı,  $\beta$ -tromboglobulin ve von Willebrand Von Willebrand faktörü ve endotelial tabakanın kaybolması, ortaya çıkan lezyonlar trombosit

\* S.Ü.T.F. Fizyoloji Bilim Uzmanı

\*\* S.Ü.T.F. Fizyoloji A.B.D. Öğr. Üy.

\*\*\* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D. Öğr. Üy.

\*\*\*\* S.Ü.T.F. Fizyoloji A.B.D. Araşt. Gör.

hiperadhezyonunu ve tromboz teşekkülünü teşvik eden olaylardır. Bu aynı zamanda antitrombin III düzeyinde bir artış ve fibrinolitik faaliyette azalma ile de ilgilidir. Diabette mikrosirkülasyondaki bu değişiklikler kan akışını yavaşlamasına, terminal kapillerin tıkanmasına ve perfüze olmamış bölgelerin oluşumuna, dokularda hipoksiye, iskemiye ve diabetik mikroanjyopatiye yol açmaktadır (4).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Mart-Haziran 1988 tarihleri arasında S.Ü. Tıp Fakültesi Dahiliye Polikliğine gelen Tip II DM'lu 58 hasta ve 42 sağlıklı kişi üzerinde yapıldı. Tip II DM'lu vakalar, oral antidiabetik ilaçla regüle edilen ve sistemik muayenelerinde DM'a bağlı komplikasyonları olmayan hastalardan seçilip, bunlarda AKŞ ve trombosit sayımı yapıldı.

Tip II DM'lu kadın ve erkeklerin trombosit agregasyon değerleri hem kendi aralarında, hem de kontrol grubunda elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirildi.

Trombosit sayımı Contraves-Thorombocell-1000 cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

Deneyde kullanılan tamponlanmış EDTA (Etilen diamin tetra asetat) solüsyonu ve tamponlanmış EDTA-Formalin solüsyonun pH'sı 7,4 olup izotonikti.

Dolaşan trombosit agregat miktarının tayini için Wu ve Hoak'un uyguladığı trombosit sayılarının oranlanması metodu kullanıldı (5).

In vivo trombosit agregasyon oranı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Trombosit sayısı (EDTA-Formalin'li plazmadaki)

T.A.O.=

Trombosit sayısı (EDTA'lı plazmadaki)

Değerlendirme, T.A.O.< 1 ise "trombosit agregasyonu vardır", T.A.O.=1 veya çok yakın değerlerde ise "Trombosit agregasyonu yoktur" şeklinde yapıldı.

## BULGULAR

Araştırma grubu olan Tip II DM'lu hastaların yaşları 35-76, kontrol grubunun ise 20-50 arasında değişmekteydi.

TABLO 1

Deneylerde yaş gruplarına göre dağılım

Yaş Grubu	KONTROL						DİABETİK					
	KADIN		ERKEK		TOPLAM		KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
20-34 Grup I	7	16.7	9	21.4	16	38.1	-	-	-	-	-	-
35-49 Grup II	7	16.7	5	11.9	12	28.5	11	18.9	8	13.8	19	32.7
50 ve ↑Grup III	7	16.7	7	16.7	14	33.3	23	39.7	16	27.6	39	67.3
Toplam	21	50.1	21	49.9	42	100.0	34	58.6	24	41.4	58	100.0

Diabetiklerin yaş grupları kontrollerin II. ve III. gruplarına tekabül etmekteydi. I. grubun bulunmamasının nedeni kliniğe gelen olgulara bağımlı olunması ile açıklanabilir. (Tablo I)

**TABLO II**  
Diabetik grubda yaş dağılımına göre faktörlerin karşılaştırılması

	35-49 n=19	50↑ n=39	TOPLAM	t	p
EDTA- Formalinli plazmadaki trombosit sayısı	x=204.470 Sd=57.970	174.490 31.960	189.480 42.910	2.490	<0.02
EDTA'lı plazmadaki trombosit sayısı	247x10 <sup>3</sup> 72.076	207.150 42.502	227.075 56.600	2.591	<0.02
T.A.O.	0.8278 0.1073	0.8520 0.0868	0.840 0.207	0.904	>0.1
A.K.S.	206.60 66.02	187.62 53.79	197.11 58.19	1.148	>0.1
Diabet süreci	5.08 3.8	4.49 4.40	4.79 6.40	0.0703	>0.1
Ağırlık	68.00 13.56	71.43 10.88	69.71 11.81	1.019	>0.1
Boy	164.5 6.41	163.15 4.78	163.82 6.34	0.883	>0.1

Yaş grupları arasında EDTA-Formalinli ve EDTA'lı plazmadaki trombosit sayılarının aralarında anlamlı bir fark gözlemlendi (p<0.02). T.A.O., AKS, boy ve ağırlık grupları arasındaki karşılaştırmada önemsiz bulundu (p>0.1). Ayrıca diabet süresi ile T.A.O. arasında da bir ilişki olmadığı saptandı, (Tablo II).

**TABLO III**

Diabetik grubda cinsiyet dağılımına göre faktörlerin karşılaştırılması

	KADIN n=34		ERKEK n=24		t	p
	x	Sd	x	Sd		
EDTA FORMALİN PLAZ.TROM.SAYISI	185.290	44.738	173.670	40.731	0.993	>0.1
EDTALI PLAZMADAKİ TROM.SAYISI	232.706	60.073	221.444	48.323	0.7477	>0.1
T.A.O.	0.8255	0.0890	0.8560	0.0852	1.285	>0.1
A.K.Ş.	189.6	54.23	204.62	69.08	1.238	>0.1
Ağırlık	68.09	9.01	71.33	14.55	0.0961	>0.1
Boy	160.77	3.76	166.87	5.60	1.223	>0.1
Yaş	52.91	9.92	49.83	8.79	0.0989	>0.1
Diabet Süreci	4.72	4.90	4.86	4.43	0.0725	>0.1

Cinsiyete göre yapılan gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0.1$ ). (Tablo III).

TABLO IV

Diabetik ve kontrol grupları arasındaki yaş dağılımına göre parametrelerin karşılaştırılması

	GRUP-II 35-49			GRUP-III 50↑			TOPLAM		
	SD	t	p	SD	t	p	SD	t	p
EDTA-Formalinli Plazmada. Trob Say	29	2.830	<0.01	51	7.496	<0.001	98	6.705	<0.001
EDTA'lı Plazmadaki Trombosit Sayısı	29	1.756	>0.05	51	6.0717	<0.001	98	5.134	<0.001
T.A.O.	29	3.694	<0.001	51	3.624	<0.001	98	4.82	<0.001

EDTA-Formalin'li ile sadece EDTA'lı plazmadaki trombosit sayıları ve T.A.O.'larının istatistiksel karşılaştırmaları yapıldığında, 35-49 yaş grubunda EDTA-Formalin'li plazmada anlamlı bir fark gözlendi ( $p<0.01$ ), buna karşılık EDTA'lı plazmada fark önemsizdi ( $p>0.05$ ). 50 ve üstü yaş grubunda ise her iki plazmada da ( $p<0.001$ ), T.A.O'nun I. ve II. grupları arasında da anlamlı bir fark bulunduğu belirlendi ( $p<0.001$ ). (Tablo IV).

## TARTIŞMA

Bu araştırma Tip II DM'lu 58 hasta ve kontrol grubu olarak seçilen 42 sağlıklı kişi üzerinde gerçekleştirildi. Yapılan araştırma sonuçları bu agregatların arteriyel tromboembolik olaylardan, özellikle koroner ve serebral arterlerin küçük dallarının tıkanmasından sorumlu olduğunu göstermektedir (5).

Araştırmamızda yaş dağılımına ve cinsiyete göre diabetiklerde, agregasyon etkisinin boy, ağırlık ve AKŞ düzeyi ile bir ilişki bulunamadı ( $p>0.1$ ). (Tablo II-III). Bunun da nedenini diabetik hastalarda hiç bir komplikasyon olmayışı ve sadece oral antidiabetik kullanan vakaları seçmiş olmamıza bağlayabiliriz. Kwaan ve ark. (6) yaptıkları araştırmada aynı sonuca varmışlardır.

Diabetiklerde EDTA-Formalin'li ve EDTA'lı plazmadaki trombosit sayıları arasında yaş dağılımına göre anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0.02$ ), ancak cinsiyet dağılımına göre bir ilişki bulunamadı ( $p>0.1$ ). Bunun nedeni diabetik olgularda yaş ilerledikçe tromboza artan yatkınlık ve okluziv vasküler hastalıkların yüksek insidansı ile açıklanabilir (6). İskemik kalp hastalığı olanlarda çeşitli trombosit fonksiyon bozuklukları daha belirginleşmekte, özellikle adezivite de artma ve ADP tarafından oluşturulan agregasyon zamanında kısalma, çoğu diabetik olgularda yükselmiş olan kan lipidlerinden serbest yağ asitleri ve  $\beta$ -lipoproteinlerde artma gözlenmektedir (7). Diabetiklerde T.A.O'nun önemsiz olduğu saptandı ( $p>0.1$ ). (Tablo II-III). Yalnız Tip II DM'lu kadın hastalarda T.A.O. istatistiksel olarak önemsiz de olsa erkeklerden düşük çıkmıştır. Bu bir anlamda özellikle kadın diabetiklerde ani enfarktüsle daha sık rastlandığını açıklamaktadır.

Çünkü DM özellikle kadın için bir risk faktörü olmakta, diabetiklerde sessiz seyreden myokard enfarktüslerine de daha sık rastlanmaktadır (8).

Bu çalışmada yaş dağılımına ve cinsiyete göre kontrol grubu ve diabetikler arasında; EDTA- Formalin'li, EDTA'lı plazmadaki trombosit sayısı ve T.A.O. istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo IV). Davis, Hassanein ve Yamada trombosit agregasyonu bakımından diabetiklerle kontrol grupları arasında bir fark bulunmadığını belirtirken (9), Kwaan, Butkus, Colwell, Heart ve Sagel araştırmalarında normal kişilere kıyasla diabetiklerde yüksek oranda bir trombosit agregasyonu tesbit etmişlerdir (6-10). Ayrıca nefropatili diabetiklerde komplikasyonları olmayan diabetiklere nazaran trombosit agregasyonunun daha kuvvetli olduğunu da göstermişlerdir. Bunun nedeninin direk olarak nefrotik sendroma yüklenebileceğini, diabetik glomerulozisde trombosit agregasyon artışının bu glomerüler hastalığının gelişiminde etyolojik rol oynayabilecek olan lipoid nefrozdaki glomerül kapillerinde trombosit agregasyonu ile açıklanabileceğini ifade etmişlerdir.

## SONUÇ

T.A.O.'nın diabetiklerde kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). T.A.O'nun düşmesinin yaş, boy, ağırlık, diabet süresi ve AKŞ ile direk bir ilişkisi gösterilemedi. Kontrol grubuna oranla diabetik grupta trombosit sayısının yaşla orantılı olarak azaldığı saptandı. Diabetiklerde trombosit yaşam süresinin kısalması ile protein sentezinin ve kemik iliğinde megakaryosit yapımının azalması sonucunda trombosit sayısında düşüş olabileceği kamsına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Keen, H. and Tang Fui, N.G.S.: The definition and classification of diabetes mellitus. Clinics in Endocrinol. Metab. 11:2, 279-283, 1982.
2. Greenberg, J., Packham, M.A., Cazenave, J., Reimers, H.J. and Mustard, J.F.: Effects on platelet function of removal of platelet sialic acid by neuraminidase. Lab. Invest. 32, 476-480, 1975.
3. Egebert, O.: The blood coagulability in diabetic patients. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15, 533-537, 1963.
4. Heart, H., Bridgen, W.D. and Canever, J.V.: Platelet adhesiveness and aggregation in relation to diabetic retinopathy. Diabetologia. 7, 308-311, 1971.
5. Wu, K.K. and Hoak, J.C.: A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. Lancet 2, 924-926, 1974.
6. Kwaan, H.C., Colwell, J.A., Cruz, S., Suwanwela, N. and Dobbre, J.G.: Increased platelet aggregation in diabetes mellitus, J. Lab. Clin. Med. 20, 236-246, 1972.
7. Haslem, R.J.: Role of ADP in the aggregation of human blood platelets by thrombin and by fatty acids. Nature. 202, 765-769, 1964.
8. Kannel, W.B. and Mc Gee, D.L.: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. J.A.M.A. 241, 2035-2043, 1979.
9. Peters, K.M. and Reuter, H.D.: Thrombozyten funktionen von Diabetikern mit proliferativer Retinopathie und von Normal personen. Med. Clinic. 14, 477-480, 1986.
10. Sagel, J., Colwell, J.A., Crook, L. and Laimins, M.: Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 82, 733-739, 1975.