

A.O.

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Kürsüsü

Prof.Dr. Cavit SÖKMEN

DIABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
PLATELET AGREGASYONU

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali Rıza Uysal

Ankara, 1979

11204

T E Ő E K K Ü R

Başta Profesör Dr. Cavit Sökmen ve Profesör Dr. Selahattin Kolođlu olmak üzere yetişmemde emeği geçen bütün hocalarıma, tez çalışmamı gerçekleştirmemde yardımlarını esirgemiyeñ Doęent Dr. Sevgi Gözdařođlu'na teőekkür ederim.

Dr. Ali Rıza Uysal

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
ARAÇ ve GEREÇLER	11
BULGULAR	18
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR	37

G İ R İ Ő ve A M A Ç

Diabetes mellitus'lu hastalarda başta gelen ölüm nedeni damar hastalıklarıdır. Diabetik hastalar, diabetik olmayanlara göre iki kez daha çok kalp krizine, beş kez daha çok gangrene, onyediyedi kez daha çok böbrek yetmezliği ve yirmibeş kez daha çok körlüğe uğrarlar. Yaygın atheroskleroz diabetiklerde daha hızlı ilerler. Aynı zamanda diabetes mellitus'lu hastalarda, hastalığın süresi ile orantılı olarak ilerleyen özel bir tip mikrovasküler hastalık da vardır (10). Atheroskleroz ve mikrovasküler lezyonların patogenezi **açıklamaya** yönelik yeni görüşlerde plateletlere önemli rol verilmektedir. Bu nedenle, diabetes mellitusda plateletlerin işlevi incelenmelidir. Diabetik hastalarda yapılan çalışmalarda platelet **adhezyon** ve **agregasyonunda** artma rapor edilmiştir. Anormal platelet işlevi vasküler hastalıktan önce başlayabilir, vasküler hastalık sonucu olabilir yada vasküler hastalık ile ilgili olmayabilir. Yapılan çalışmalarda bu yönlerden değişik sonuçlar alınmıştır (Tablo I).

Bu tez çalışmasında, komplikasyonsuz erişkin diabetes mellitus, mikroanjiopatisi olan erişkin diabetes mellitus, makroanjiopatisi olan erişkin tip diabetes mellitus, yalnız nöropatisi olan erişkin tip diabetes mellitus olgularında platelet agregasyonunu ölçüldü, normallerle ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Dolaşımdaki plateletler 2-5 mikron çapında, 5-7 mikron küp hacminde, disk şeklinde yapılardır. Başlıca 2 grupturlar ⁽⁴⁰⁾:

- 1) Genç plateletler (büyük ve ağır),
- 2) Yaşlı plateletler (küçük ve hafif).

Işık mikroskopu ve faz kontrast mikroskopunda 3 kısımdan oluştukları görülür:

1. Membranlar,
2. Hyalomerler,
3. Granülomerler.

Plateletler 200-500 Å⁰'luk bir unit membranla çevrilidir. Lipoprotein yapısında olan platelet faktör 3 burada yer alır.

Platelet sitoplazmasındaki granüle yapılar başlıca 2 tip-tir:

- 1) Alfa granüller: Fosfolipid, glikoprotein, sulfatlanmış mukopolisakkaritler, katyonik proteinler, hidrolitik enzimler,

asit fosfataz, thrombostenin, fibrinojen, 5-hidroksitriptamin, ATP, ADP, ATP'ase içerir. Ünit membranla çevrilidir. 20-200 adet- tir.

2) Dense body: Serotonin, ADP, ATP, katekolamin ve plate- let faktör 4 içerir.

Platelette ayrıca golgi'ye benzer yapılar da vardır.

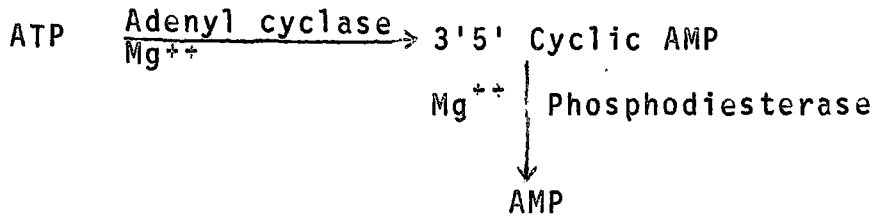
Plateletlerin yaş ağırlığınının % 11.90-14.80'i protein, % 1.10-1.94'ü karbonhidrat, % 3-5'i lipid, % 2.21-9.6'sı kül, % 77- 88'i sudur.

Başlıca enerji kaynağı glukozdur. Glikolitik yol Krebs siklusundan daha çok kullanılır. Fakat elde edilen ATP, glikolitik yolla elde edilebilecek olandan 19 kez daha fazladır. Embden-Mayer- hoff-Parnas yolu, Hexose monofosfat shuntı, TCA siklusu ve gliko- neogenetik yolu vardır.

Pıhtı retraksiyonunu sağlayan kontraktıl bir protein olan thrombostenindir. Bu proteinin ATP'ase aktivitesi yüksektir. Pla- teletin membranında ve kanaliküler sisteminde bulunur.

Plateletdeki adenin nükleotidler, bütün nükleotidlerin % 90'ını oluşturur. ATP/ADP/AMP: 5/1/0.2 oranında bulunurlar.

Platelet agregasyonu:



cAMP yüksekliği agregasyonu inhibe eder. Agrege edici ajanlar, ya adenyl cyclase'ı inhibe ederek, yada phosphodiesterase' ı aktive ederek etki eder. Epinephrin, serotonin, thrombin ve kol- lagen adenyl cyclase'ı inhibe ederek cAMP'yi azaltır. PGE₁, adenyl cyclase'ı aktive ederek ADP ile oluşturulan agregasyonu inhibe eder.

Platelet agregasyonunu etkileyen başlıca maddeler: ADP, thrombin, 5-HT, adrenalin, yağ asitleri, immün kompleksler, bovin fibrinojeni, distile su, collagen, bazal membran'dır (40).

ADP ve thrombin, platelet membranını uyararak hücreler arasında thrombostenin köprüleri oluşması ve bu şekilde agregasyon olmasına yol açarlar (40). Primer agregasyonunda plateletler dis-

koid şekillerini kaybeder, yuvarlak ve pseudopot'lar gösteren bir hal alırlar. Organelleri merkeze gider ve mikrotübüllerle sıkıştırılır. Daha sonra "release" olur ve endojen platelet maddeleri ortama salınır. Bunlar arasında ADP, ATP, serotonin, katekolaminler, K^+ , Ca^{++} ve platelet faktör 4 vardır. Bunu sekonder irreversible agregasyon takibeder (28, 43).

Platelet agregasyonu birçok maddeyle oluşturulabilirse de klinik laboratuvarlarda kullanılan ve pratik değeri olan başlıca 4 agrege edici madde vardır. Bunlar: ADP, adrenalin, collagen ve ristocetindir.

Platelet agregasyonu 2 metodla ölçülebilir (1, 31, 6):

- 1) Chandler loop veya dönen disk,
- 2) Agregometre.

Birinci metod artık kullanılmamaktadır. Bu metotta, çember haline getirilmiş şeffaf bir borunun içine yarısına kadar kan veya plateletten zengin plazma konur. Halka döndürülür, platelet kümelerinin oluşmasına kadar geçen zaman kaydedilir (31).

Agregometrenin çalışma prensibi, agregasyon sırasında plateletten zengin plazmanın ışık geçirgenliğinde olan değişmedir. Plateletten zengin plazma, içinden sabit bir ışık geçiren bir tüpe konur, sıcaklık $37^{\circ}C$ 'da korunur; plateletler bir manyetik karıştırıcı ile karıştırılır, agrege edici ajanlar ilave edilir. Agregasyon oldukça ışık geçirgenliği artar. Bu grafik olarak gösterilebilir, kağıda yazdırılabilir (1, 5, 6, 14).

ADP, düşük konsantrasyonda (0.05-0.2 mikrogram/ml) tek evreli agregasyon (primer agregasyon) oluşturur. Daha yüksek konsantrasyonlarda (0.5-1 mikrogram/ml) iki evreli agregasyon (primer ve sekonder agregasyonlar) oluşturur. İkinci evrenin salınan platelet ADP'si nedeni ile olduğu sanılmaktadır.

Adrenalin, plateletlere direkt etki ile bir primer agregasyon ve plateletlerden ADP salınmasına bağlı bir sekonder agregasyon eğrisi oluşturur. 1968'de Abdulla'nın çalışmaları, agrege edici ajanların etkisinin ADP üzerinden olduğu inancını zayıflattı. Abdulla çalışmalarında, ADP salınımı atractyloside ile inhibe edildiği halde collagen, 5 hidroksy tyriptamin ve adrenalin ile olan agregasyonun etkilenmediğini gösterdi (30, 40).

Collagen, bir gecikme süresinden sonra agregasyon oluşturur. Direkt etkisi yoktur. Agregasyonu, plateletlerden ADP salgılatarak oluşturduğu düşünülür (1, 26).

Ristocetin, trombositopeni yaptığından artık kullanılmayan bir antibiyotiktir. Etki mekanizması diğer ajanlardan daha değişiktir. Etkin bir agrege edici ajandır (1).

Platelet agregasyonunu inhibe eden maddeler:

Acetylsalicylic asit, ADP, platelet faktör 3, platelet faktör 4 ve platelet fibrinojeni salınımını inhibe eder. ADP, adrenalın, distile su ile oluşturulan sekonder agregasyonu inhibe eder. Collagen ile oluşturulan agregasyonu da bozar. Etkisi 4-7 gün sürer. Plateletin glukoz kullanımını inhibe ederek platelet membranına bağlı heksokinazı asetilleyip inhibe ederek ve plateletin salgı yapmasında etkisi olan prostaglandin E₂ sentezini inhibe ederek platelet agregasyonunu etkiler (17, 27, 40, 42).

Adenosine, Born'a göre platelet membranındaki reseptörler için ADP ile yarışarak (kompetitif inhibisyon) platelet agregasyonunu inhibe eder. Smith de, adenosine'in platelet cAMP seviyesini arttırdığını gözlemiş ve bunu muhtemelen membrana bağlı bir adenyl cyclase'i aktive ederek yaptığını ileri sürmüştür (40).

Dipyridamole, glukoz kullanımını ve phosphodiesterase'i inhibe ederek agregasyonu engeller. Pyrimido-pyrimidine de aynı mekanizma ile etkir (40).

Agregasyonu inhibe eden diğer ajanlar şunlardır: Pyridinol carbamate, xantiol niacinate, metil xantine, meclofenamic acid, indomethacin sulfinpyrazone, imipramine, benadryl, dextran, atromid-S, furosemide, reserpine, papaverine, sulfonic polysaccharide, hydergine, AN 162, lidoflazine, fenoprofen, 48/80, brinolase, hexamethoxylated flavinoid, colchicine, trisiklik antidrepresanlar, nitrofurantoin, phenothiazine, etil alkol ve uçucu anestetikler (40, 42).

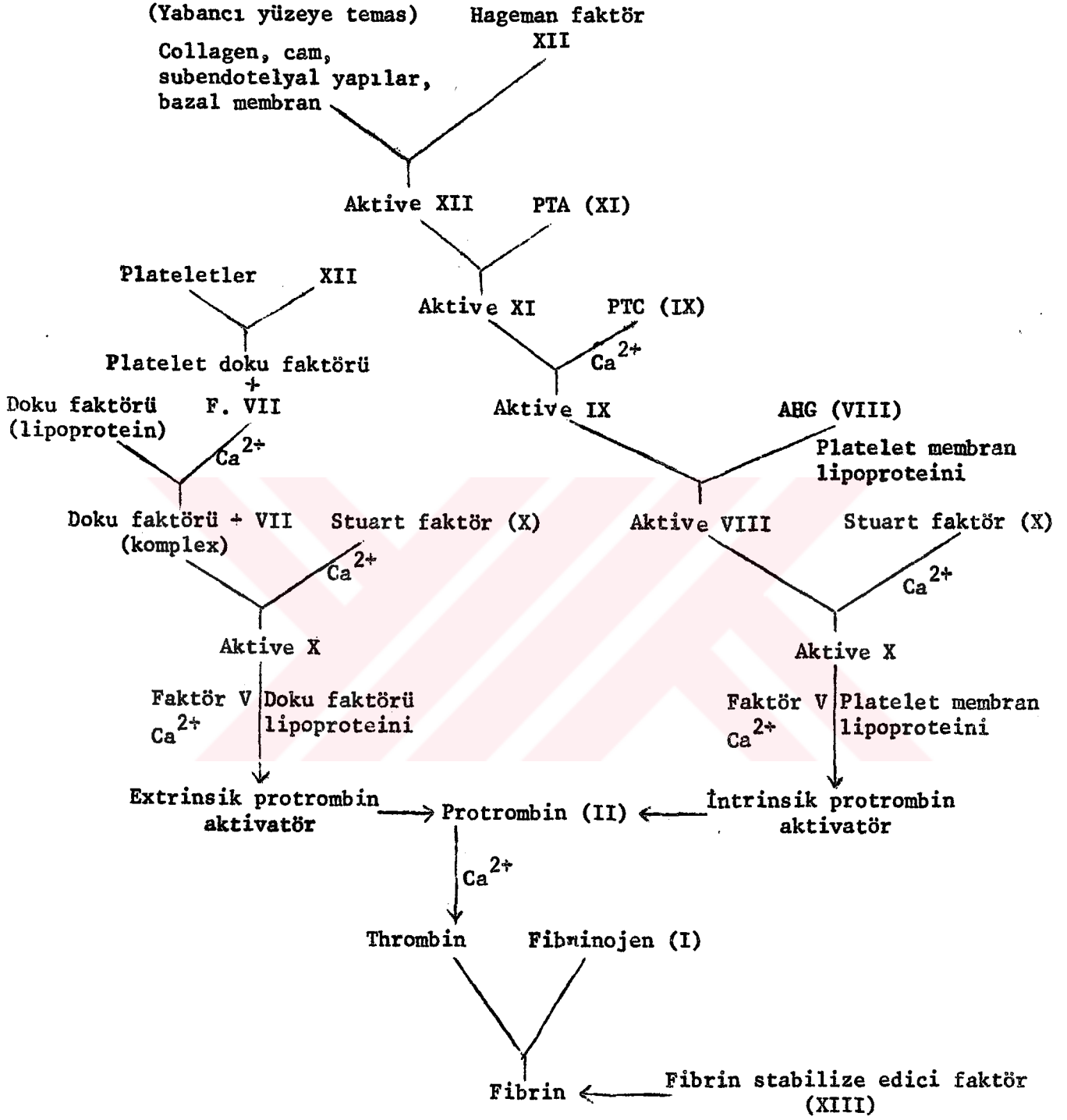
Plateletlerin arterial trombosisteki rolü:

Kırmızı trombüs, dağınık olarak yerleşmiş eritrosit, lökosit, fibrin ve plateletlerden oluşan tıkaçıcı bir küttedir. Oluşumunda en önemli etken stazdır (13, 28, 29). Bu nedenle venöz sistemde olur. Oklusif arterial hastalıkta rol alan lezyon ise

beyaz trombüstür. Bu plateletlerden, fibrinden ve az miktarda lökositten oluşmuştur (28, 36). Bu erken reaksiyonlarda pıhtılaşmanın rolü pek yoktur. Ayrıca antikoagulanlar arterial tromboz tedavisinde pek etkili olamaz. Domuzun karotid arterlerinde deneysel olarak oluşturulan trombüs, ışık mikroskopu ve elektron mikroskopu ile iyi gözlenmiştir (21, 28). Oluşumundan bir saat sonra trombüsün, sıkıca birleşmiş plateletler ve bunları çeviren fibrinden ibaret olduğu gözlenmiştir. 24 saat içinde plateletlerin birbirinden ayrıldığı görülmüştür. Aynı zamanda trombüs çevresinde polimorfonükleer lökositler görülmeye başlamıştır. Trombüs altındaki epitel dejeneratif değişiklikler gösterir ve kaybolur. 2-4 günde fibrin azalır ve hücre artıkları fagositozla ortadan kaldırılır. Trombüsün lümenal yüzünde yeni endotel belirir. 6-8 günde intimal kalınlaşma olur. Bu endotelle kaplı düz kas hücreleri, collagen ve elastik liflerden ibarettir. Çok az lipid ihtiva eder. Plateletler ayrıca, "Şekil 1"de görüldüğü gibi intirinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma olayına katılmaktadır. (26, 41).

Son teoriler, atheroskleroz patogenezinde olayın başında plateletlere önemli rol vermiştir. Endotel hasardan sonra plateletler, hasar görmüş endotele yapışırlar. Bunu platelet agregasyonu takip eder ve beyaz trombüs oluşur. Sonra platelet faktörleri salgılanır ve irreversible agregasyon oluşur. Mitojenik faktörler hasar alanında düz kas hücrelerinin çoğalmasını (proliferasyon) stimüle eder. Bunu düz kas hücrelerinde lipid birikmesi takip eder. Bu olay atherosklerotik plak oluşumu ve tromboza kadar ilerleyebilir. Platelet adhezyon ve agregasyonu sonucu ortaya çıkan platelet koagüle edici faktörleri de tromboza yardım eder. Diabetlilerde platelet adhezyon ve agregasyonunda bozukluk vardır. Bu da atheroskleroz ve tromboz patogenezinde rol alabilir (10, 20, 37). Diabetlilerde atherosklerotik kalp hastalığı daha erken yaşlarda görülür. 20-50 yaşlar arasındaki kadınlarda 8-10 kat daha sık görülür. Diğer büyük damar hastalıkları da diabetiklerde daha sıktır (15, 44).

Diabetin başlangıcında retinopati de, nefropati de yoktur (3, 33). Başlangıcından 1.5-2.5 yıl sonra retina, glomerul, iskelet kası ve myokard kapillerlerinde bazal membran kalınlaşması olur (33). Retinada mikroanevrizmalar oluşur. Endotel hücresi ve perisit kaybı olur. Retinitis proliferans oluşur (15, 33, 44).



Şekil 1 : Kan pıhtılaşması (26)

Böbrekte mesangial konektif doku proliferasyonuna bağlı glomerullarda distorsiyon olur. Kimmel-Steel-Wilson'un nodüler lezyonları oluşur. Afferent ve efferent arteriollerde skleroz ve daralma olur ⁽³³⁾. Sinir dokusunda, damarlarda skleroz, subsegmental demiyelinasyon olur. Akson hasarı meydana gelir ^(3, 15, 33, 44).

Bacaklarda mikrovasküler değişiklikler gangrene neden olabilir ⁽³³⁾. Vazovazorumların mikroanjiopatisi sonucu büyük arter hastalığı gelişebilir ⁽³³⁾. Mikroanjiopati myokarda dağınık fibrosis oluşturur. Myokardial mikroanjiopati, atheroma ile birlikte bir kimsede bulunursa myokard enfarktüsüne yol açar ⁽³³⁾.

Bazal membran, collagene benzer glukoprotein rezidülerinden yapılmıştır. Karbonhidrat subüniteleri hydroxylysine ve asparagine'e bağlanmıştır. Westberg, cystine rezidülerinde azalmanın membranı daha sızdırcı yaptığını ileri sürer. Diabette membran daha sızdırcıdır ve bu sızdırcılık diabetin süresi ile doğru orantılıdır. Bu şekilde makromoleküler damar dışına çıkar ve proteinüri olur. Hidrostatik basınç artışı sızdırmayı arttırır. Bu şekilde diabetik nefropatide hipertansiyon, proteinüriyi arttırır.

Diabetik retinopatide retina, böbrek ve kolda kan akımı artmıştır ^(23, 33). Kanda da kompleks değişiklikler olmaktadır:

1) Beta zincirine glukoz ve mannoz eklenmesi ile oluşan ve oksijene affinitesi yüksek hemoglobin A1C artmıştır. 2-3 DPG (difosfogliserat) azalmıştır. Bunlar doku hipoksisini arttırır.

2) Platelet agregasyonu artmıştır. Böylece kan viskozitesinde olan değişiklik, küçük damarlarda kan akımını ve otheregülasyonu bozar. Bunun artmış growth hormona bağlı olarak artmış olan von Willebrand faktör nedeniyle olduğu ileri sürülmüştür.

3) Growth hormon artışına bağlı olarak, karaciğerde fibrinojen ve alfa-2 globulin yapımı artar. Sonuçta fibrinolitik aktivite azalır.

Diabetlilerde platelet agregasyonundaki bozukluk agregasyonun ikinci döneminde ⁽¹⁰⁾. Diabette, plateletler üzerine yapılan çalışmalar "Tablo I"de gösterilmektedir. Tablodaki diabetli hastalarda in vitro olarak plateletlerin agregat edici ajanlara hassasiyetinin arttığı açık olarak görülmektedir. Çalışmalar daha çok ADP ve adrenalın ile yapılmaktadır.

Tablo I : Diabetes mellituslu hastalarda platelet agregasyonu üzerine yapılan çalışmalar

ÇALIŞMACI	YIL	İNSÜLİN		VASKÜLER HASTALIK		Ajan	Sonuçlar
		-	+	Yok	Mikro		
Bredden (7)	1965	-	-	-	-	-	347 hast.: % 70+ 40 yaş üzerinde % 40+ 40 yaş altında
Szirtes (39)	1969	-	-	+	+	-	Hepsinde (+)
Rathbone (35)	1970	+	+	+	+	-	Sadece Vas. hastalıkta (+)
Heath (19)	1971	+	+	+	+	ADP	ilerlemiş retinopati (+)
Hassanein (18)	1972	+	+	+	+	ADP	Hepsinde (+)
Kwan (24)	1972	+	+	-	+	ADP	Sadece mikroanjiopatide (+)
Leone (25)	1974	+	+	+	+	ADP	(+) Vas. hast.
Davis (12)	1974	+	+	+	+	ADP	Vas. hast. olmayan
Passa (34)	1974	0	+	+	+	ADP	Diabetlilerde (-)
Sagel (38)	1974	+	+	+	+	ADP	Sadece retinopati (+)
Bensoussan (4)	1975	0	+	+	+	Adrenalin	Hepsinde (+)
O'Malley (32)	1975	-	-	+	+	ADP	Sadece retinopati (+)
Colwell (9)	1975	+	+	+	+	ADP	Sadece mikro ve nöropati (+)
Fleischman (16)	1976	+	+	+	0	ADP	Sadece mikro ve nöropati (+)
Colwell (11)	1977	+	+	+	+	ADP	Sadece mikro ve nöropati (+)
Khosla (22)	1979	-	-	-	+	ADP	Sadece mikroanjiopatide (+)

+: Var, 0: Yok, -: Bilgi verilmemiş.

Plateletlerin agrege edici ajanlara karşı artmış hassasiyeti von Willebrand faktöre bağlanmak istenmiştir (10). Bir çalışmada ise, von Willebrand faktör ile agregasyon arasında ilişki bulunmamıştır (8, 10). Platelet agregasyonunda etkili başka plazma faktörleri de tanımlanmıştır (2, 10, 11, 24). Breddin ve arkadaşları, vasküler hastalığı olan kimselerin plazmasında olan bir faktörü araştırmıştır. Bunlara karşın, diabetlilerde agrege edici ajanlara karşı artmış duyarlılığı, plateletlerdeki bir özelliğe bağlamak isteyen çalışmalar da vardır (4).

A R A Ç ve G E R E Ç L E R

Platelet agregasyonu 2 grup bireyde yapıldı.

1) Kontrol grubu: Hemşireler, doktorlar ve polikliniğe başvuran psikonörotik hastalardan oluşuyordu. Bu grupta 20 birey vardı.

2) 40 kişilik hasta grubu: Hastanemiz İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Klinikleri tarafından takip edilen, erişkin tip diabetlilerden oluşmaktaydı. Özelliklerine göre, hasta grubu kendi arasında 4 gruba ayrılarak değerlendirildi.

- a) Makroanjiopatisi olan hastalar,
- b) Mikroanjiopatisi olan diabetli hastalar,
- c) Yalnız nöropatisi olan diabetli hastalar,
- d) Komplikasyonu olmayan diabetli hastalar.

Hastalarda bulunan anjiopatinin tipi "Tablo IV ve V"de gösterilmektedir. Atherosklerotik kalp hastalığı tanısı; hikaye, fizik muayene ve EKG bulgularıyla, nöropati tanısı; hikaye, fizik

muayene bulguları ile, retinopati; göz dibi bulguları ile, nefropati tanısı ise; kan ve idrar bulguları ile konmuştur.

Platelet agregasyonu Harvey J. Weiss tarafından tarif edilen metodla yapıldı (5, 40, 43). Hastalardan ve kontrol grubundan sabah aç karnına 9'ar ml kan alındı ve 1'er ml % 3.8'lik Na sitrat ile karıştırıldı. Kanlar plastik tüplere alındı. Oda sıcaklığında "Hettich Universal 2S" santrifüjde 500 g ile santrifüj edilerek, plateletten zengin plazma (PRP) elde edildi ve başka bir plastik tüpe alındı. Kalan kan, 3500 g ile 20 dakika santrifüj edilerek plateletten fakir plazma (PPP) elde edildi. PRP ve PPP'deki platelet sayımı "Thrombocounter-C" (Coulter Electronics LTD) kullanılarak yapıldı. PPP'larda platelet yoktu.

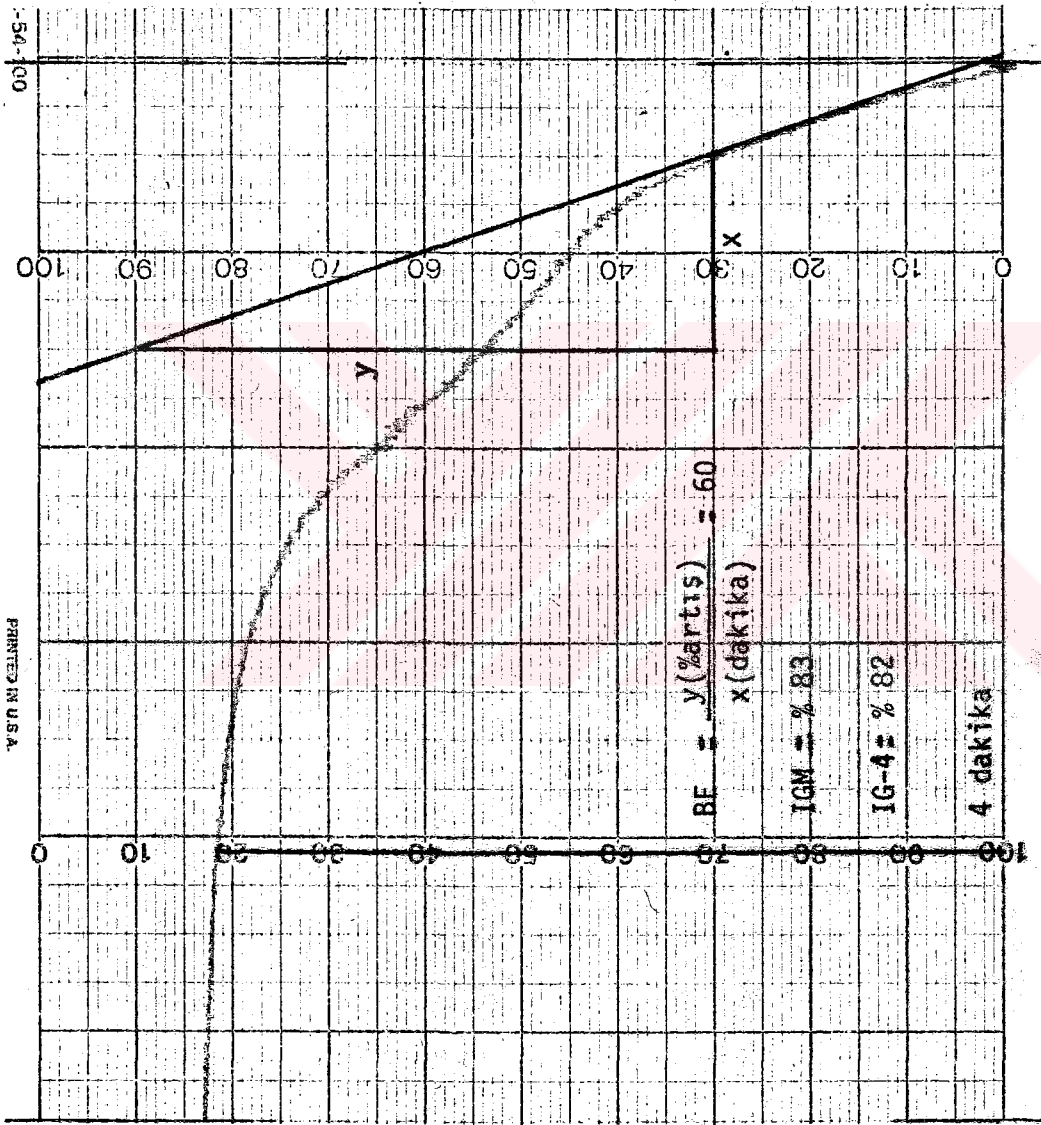
Platelet agregasyonu, "Bryston Manufacturing Ltd, Model AGII" agregometre kullanılarak 37°C'de yapıldı. Agrege edici ajan olarak 100 mikro M adrenalin solüsyonu kullanıldı. PRP agregometrenin manyetik karıştırıcısı ile 1200 devir/dakika hızında karıştırıldı. Yazdırıcı olarak agregometreye bağlı "Chrono-Log dual range recorder" kullanıldı. Yazdırıcı dakikada 1 inch hızı ile yürüyordu.

Agregometre, önce PPP ile % 100'e ayarlandı (ışık geçirgenliği), sonra agregometrenin küvetine 0.9 ml PRP kondu. Işık geçirgenliği PRP ile de sıfıra ayarlandı. 0.9 ml PRP'ye, 0.1 ml 100 mikro M adrenalin solüsyonu katıldı ve ışık geçirgenliğinde oluşan değişme yazdırıcı ile yazdırıldı. Platelet agregasyonu 3 parametre ile değerlendirildi.

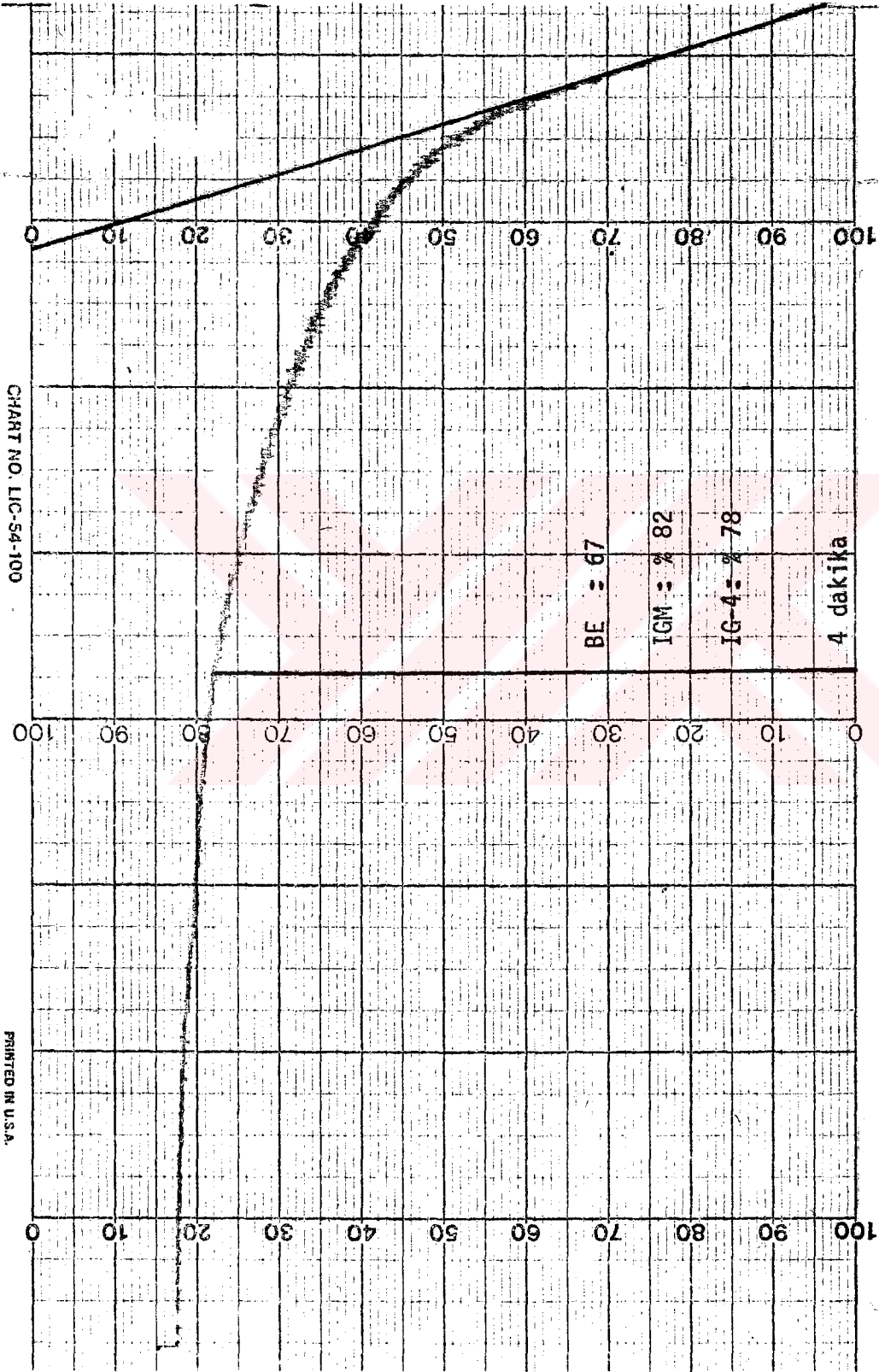
- 1) Agregasyon eğrisinin başlangıçtaki eğimi (Resim 1)
- 2) Işık geçirgenliğinde tesbit edilen maksimum % artış (IGM)
- 3) Daha önceki çalışmalarda, diabetli hastalarda en yüksek artışın gözleendiği belirtilen 4. dakikadaki ışık geçirgenliğinde % artış (IG-4)

Normal ve diabetik hastalarda elde edilen platelet agregasyon eğrisi örnekleri resimlerde gösterilmektedir (Resim 1, 2, 3, 4, 5).

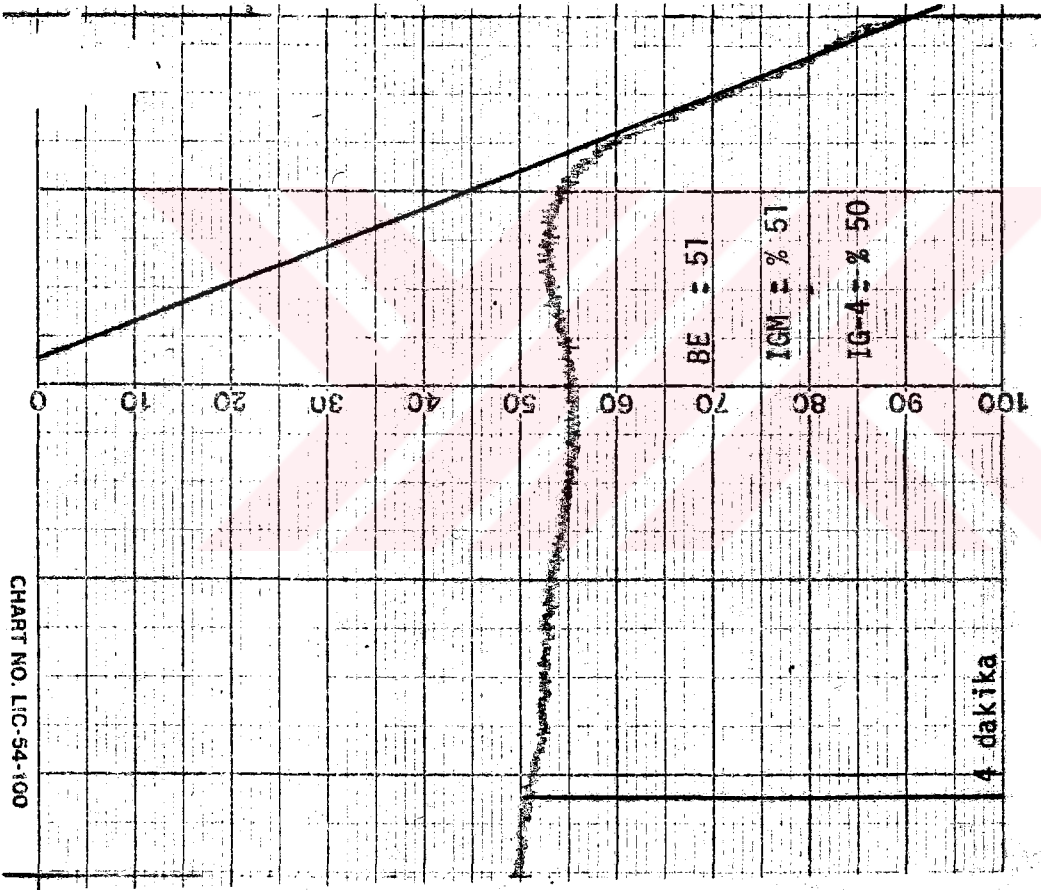
Hastalarda ayrıca açlık kan şekeri de Folin-wu metodu ile ölçülmüştür.



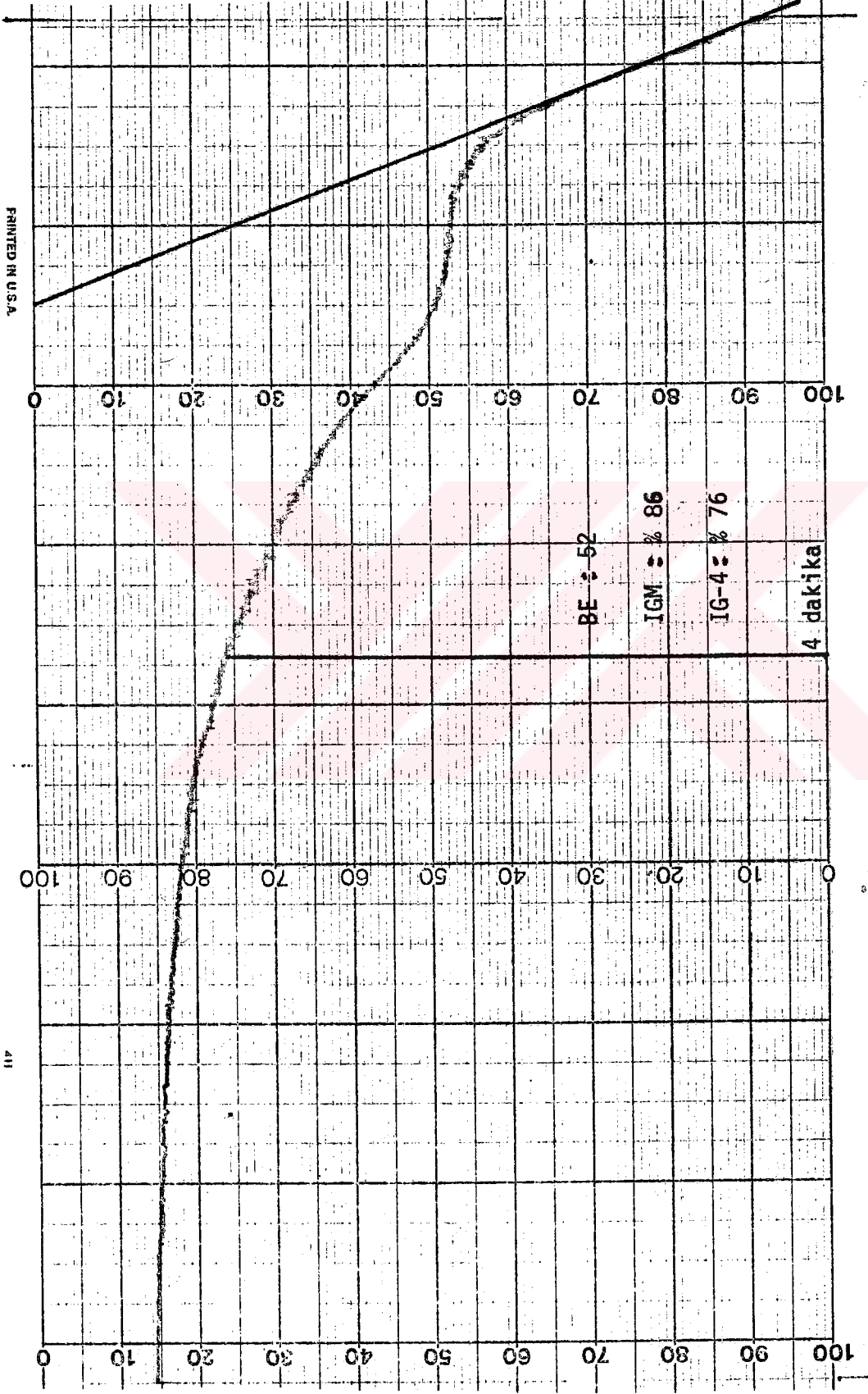
Resim 1 : Komplikasyonu olmayan bir erişkin diabetes mellitus olgusunun platelet agregasyonu eğrisi (Tablo III'de 7. olgu).



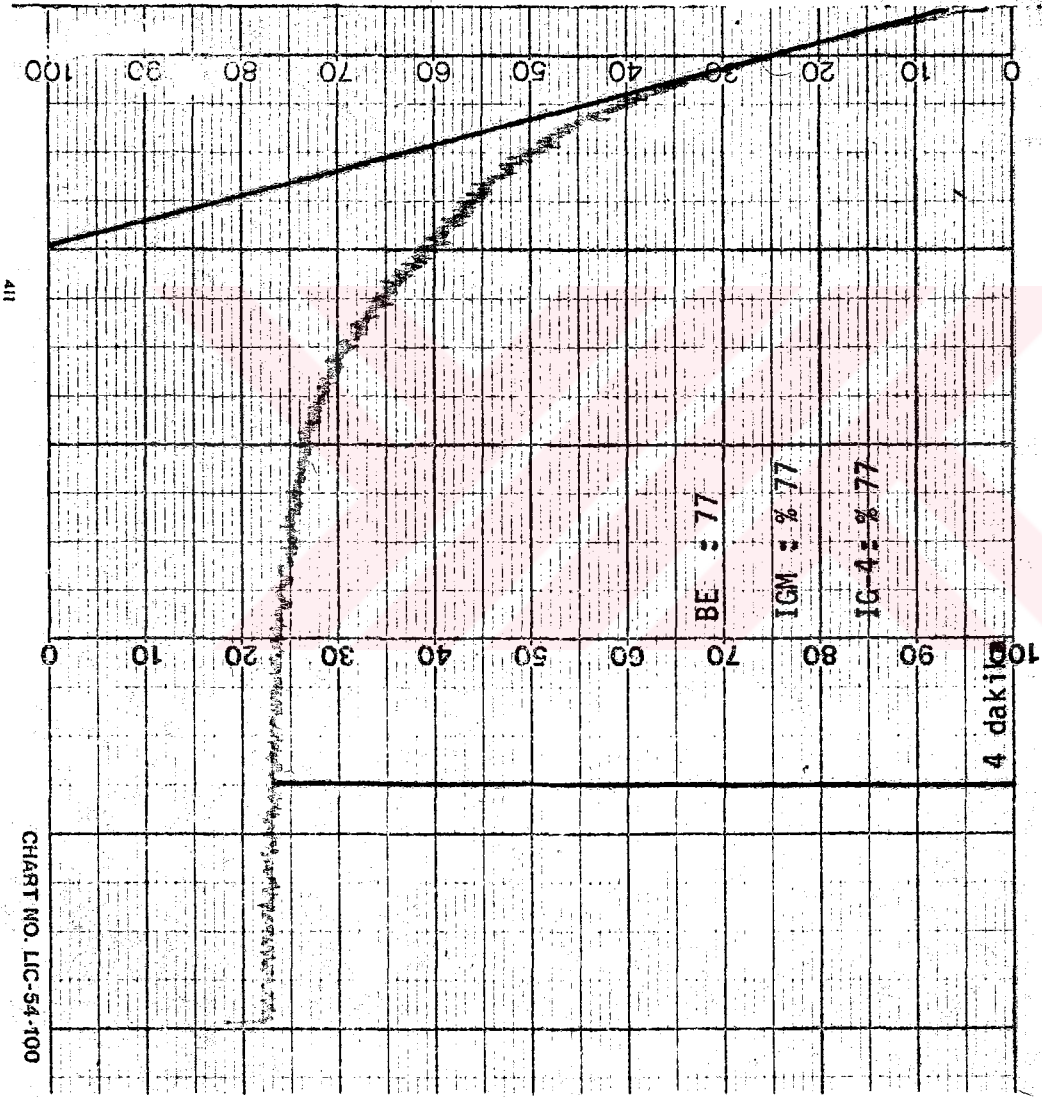
Resim 2 : Retinopatisi olan bir erişkin diabetes mellitus olgusunun platelet agregasyonu eğrisi (Tablo V'de 9. olgu).



Resim 3 : Kontrol grubundaki bir bireyin platelet agregasyonu eğrisi (Tablo II'de 15. olgu)



Resim 4 : Angina pectorisi, retinopati ve nefropatili olan bir erişkin diabetes mellitus olgusunun platelet agregasyonu eğrisi (Tablo IV'de 7. olgu).



Resim 5 : Yalnız nöropatisi olan bir erişkin diabetes mellitus olgusunun platelet agregasyonu eğrisi. (Tablo VI'da 9. olgu).

B U L G U L A R

Kontrol grubunda ve hasta gruplarında bulunan platelet agregasyon sonuçları ve bu grupların bazı özellikleri tablolarda görülmektedir (Tablo II, III, IV, V, VI). Her grupta elde edilen agregasyon değerlerinin; yaş, diabetin süresi ve açlık kan şekeri, plateletten zengin plazmanın platelet konsantrasyonu ile korelasyon gösterip göstermediği istatistik olarak araştırıldı. İstatistik analiz sonuçları "Tablo VII, VIII, IX, X, XI"de görülmektedir.

Kontrol grubunun istatistiksel incelenmesinde, yaş ve PRP'nin platelet konsantrasyonu ile agregasyon parameterleri (BE, IGM, IG-4) arasında pozitif yada negatif anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Platelet agregasyonu parametrelerinden de yalnız IGM ile IG-4 arasında anlamlı korelasyon bulundu (Tablo VII).

Komplikasyonsuz diabetik olgularda, PRP'nin platelet konsantrasyonu ile IGM ve IG-4 arasında korelasyon bulundu. Yaş, açlık kan şekeri, diabetin tesbit edilmişinden beri geçen süre ile platelet agregasyonu arasında korelasyon bulunmadı. Platelet agregasyonu parameterleri kendi aralarında karşılaştırıldığında yal-

nızca IGM ve IG-4 arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Tablo VIII).

Makroanjiopatisi olan diabet olgularında açlık kan şekeri ile IG-4 arasında (-) korelasyon, PRP'nin platelet sayısı ile IGM arasında (+) korelasyon bulundu. Yaş ve diabetin süresi ile platelet agregasyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Platelet agregasyonu parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında yalnız IGM ve IG-4 arasında (+) anlamlı korelasyon bulundu (Tablo IX).

Mikroanjiopatisi olan diabet olgularında diabetin süresi ile IGM arasında (-) korelasyon, açlık kan şekeri ile IG-4 arasında (+) korelasyon bulundu. Yaşla platelet agregasyonu arasında önemli (+) yada (-) korelasyon yoktu. Bu olgu grubunda, her üç agregasyon parametresi de birbiri ile korrole oluyordu (Tablo X).

Yalnız nöropatisi olan diabet olgularında ise, yaş ile platelet agregasyonu arasında (-) korelasyon, BE ile IG-4 ve IGM ile IG-4 arasında önemli (+) korelasyon bulundu (Tablo XI).

Kontrol grubunda platelet agregasyonu parametreleri ortalamaları:

BE : 47.62

IGM : % 54.4

IG-4: % 47.95 olarak bulundu.

Komplikasyonsuz diabet olgularında ortalama BE 58.25, IGM % 80.7, IG-4 % 73.10 idi. Mikroanjiopatisi olan hastalarda ortalama BE 48.20, IGM % 81.0, IG-4 % 69.90 olarak bulundu. Makroanjiopatisi olan diabetiklerde ortalama BE 52.37, IGM % 73.9, IG-4 % 68.00 olarak bulundu. Yalnız nöropatisi olan hastalarda ise ortalama BE 88.20, IGM % 75.4 ve IG-4 % 69.60 idi.

Gruplar, platelet agregasyonu eğrisinin başlangıç eğimi (BE) yönünden birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel önemli bir fark bulunmadı. Gruplar, erişilen maksimal ışık geçirgenliğinde % artış (IGM) ve dördüncü dakikada ışık geçirgenliğinde tesbit edilen % artış (IG-4) yönlerinden karşılaştırıldığında, hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu, fakat hasta grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarındaki ortalamalar arası farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü (Tablo XII).

Ayrıca diabetin değişik sağıtım yöntemlerinin, platelet agregasyonu üzerine farklı etkileri olup olmadığı da araştırıldı. Çalışmaya alınan hastaların bir kısmı oral antidiabetikler kullanıyor, bir kısmı insülin kullanıyordu. Bir kısmı da yalnız diyet tedavisi altındaydılar. Oral antidiabetik alanlar değişik ilaçlar almaktaydı. Fakat sayıları, değişik ilaç gruplarını ayrı ayrı temsil edebilecek kadar çok değildi. Bu nedenle, oral antidiabetik alanların hepsi bir grupta toplandı. İnsülin tedavisi ve yalnız diyet tedavisi altında olan hastalar da diğer bir grupta toplandı.

Oral antidiabetik alanlarda ortalama BE 58.50, IGM % 72.54, ve IG-4 % 68.15 olarak bulundu. İnsülin ve diyet tedavisi alan hastaların grubunda ortalama BE 74.50, IGM % 77.00, IG-4 % 70.24 olarak bulundu. İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark her üç parametre yönünden de istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo XIII).

Tablo II : Kontrol grubunda alınan sonuçlar

Sıra No	Yaş	BE	IGM	IG-4	PRP'nin PLATELET SAYISI
1	27	116	% 60	% 60	310 000
2	31	64	% 54	% 52	316 000
3	44	55	% 61	% 57	215 000
4	20	58	% 74	% 64	250 000
5	44	32	% 53	% 46	390 000
6	58	41.25	% 63	% 62	285 000
7	23	31	% 42	% 40	238 000
8	32	36	% 60	% 58	240 000
9	21	23	% 31	% 31	242 000
10	27	57	% 41	% 35	325 000
11	27	46	% 83	% 67	184 000
12	24	56	% 30	% 30	150 000
13	21	61	% 19	% 17	350 000
14	28	42	% 78	% 70	85 000
15	28	51	% 51	% 50	190 000
16	24	19	% 29	% 23	245 000
17	21	21	% 30	% 21	240 000
18	20	43	% 85	% 55	325 000
19	18	45	% 73	% 51	350 000
20	19	55	% 71	% 70	293 000
\bar{X}	27	47.62	% 54.4	% 47.95	261 150

Tablo III : Komplikasyonsuz diabetes mellitus olgularında alınan sonuçlar

SIRA NO	DOSYA, PROTOKOL NO	YAŞ, CİNS	DIABETİN SÜRESİ	AÇLIK KAN ŞEKERİ (%mg)	FRP'nin PLATELET SAYISI	BE	IGM	IG-4	SAĞITLI YÖNTEMİ
1	20033	58 K	2.5 yıl	155	240 000	53	% 90	% 82	İnsülin
2	27178	52 K	1 yıl	102	157 000	35	% 88	% 72	Diyet
3	26966	35 K	1 yıl	260	183 000	57	% 98	% 78	İnsülin
4	806/11793	45 K	5 yıl	255	224 000	81	% 100	% 99	Oral
5	724/10581	64 K	17 yıl	180	150 000	80	% 73	% 73	Diyet
6	17602	41 K	2 yıl	332	224 000	31	% 60	% 57	Oral
7	27409	51 E	4 yıl	232	298 000	60	% 83	% 82	Oral
8	19747	55 K	1 yıl	185	350 000	62	% 23	% 19	Oral
9	27494	20 K	Yeni tanı	74	250 000	36	% 92	% 69	Diyet
10	27925	50 K	Yeni tanı	220	222 000	89	% 100	% 100	İnsülin
\bar{X}		47.1	40.4 ay	199.5	229 800	58.25	% 80.7	% 73.1	

Tablo IV : Makroanjiopatisi olan diabetes mellitus olgularında alınan sonuçlar

SIRA NO	DOSYA, PROTOKOL NO	YAŞ, CİNS	DIABETİN SÜRESİ	AÇLIK KAN ŞEKERİ (%mg)	PRP'nin PLATELET SAYISI	BE	İGM	IG-4	SAGIĞIM YÖNTEMİ	MAKROANJİOPATI
1	27004	63 E	3 yıl	78	350 000	43	% 93	% 82	İnsülin	Eski Myokard infarktüsü
2	26860	50 E	1 yıl	210	230 000	56	% 98	% 82	İnsülin	Angina Pektoris
3	392/5920	55 E	2 yıl	144	190 000	100	% 72	% 69	Oral	Eski Myokard infarktüsü
4	27462	59 K	5 yıl	65	200 000	38	% 83	% 80	Diyet	Angina Pektoris
5	27849	55 K	2 yıl	232	184 000	35	% 66	% 63	İnsülin	Eski Myokard infarktüsü
6	26037	65 K	7 ay	100	247 000	55	% 70	% 67	Diyet	Angina Pektoris
7	15248	50 K	8 yıl	190	245 000	52	% 86	% 76	Oral	Angina Pektoris Retinopati Nefropati
8	25602	56 K	12 yıl	252	192 000	54	% 27	% 26	İnsülin	Eski Myokard infarktüsü
9	28423	53 K	1 yıl	190	230 000	37	% 75	% 69	İnsülin	Angina Pektoris Nöropati
10	24707	68 K	20 yıl	140	150 000	54	% 69	% 66	İnsülin	Angina Pektoris
\bar{x}		57.4	65.5 ay	160.1	221 800	52.37	% 73.9	% 68		

Tablo V : Mikroanjiopatisi olan diabetes mellitus olgularında alınan sonuçlar

SIRA NO	DOSYA, PROTOKOL NO	YAŞ, CİNS,	DIABETİN SÜRESİ	AÇLIK KAN ŞEKERİ (%mg)	PRP'nin PLATELET SAYISI	ICM	IG-4	SAĞITIM YÖNTEMİ	MİKROANJİOPATI
1	214/3303	67 K	10 yıl	310	150 000	% 96	% 71	İnsülin	Nefropati Nöropati
2	26862	32 E	13 yıl	225	215 000	% 94	% 74	İnsülin	Nefropati
3	205/3292	47 E	8 yıl	94	197 000	% 89	% 55	Diyet	Nefropati
4	22725	51 E	19 yıl	162	-	% 59	% 58	İnsülin	Nefropati Retinopati Nöropati
5	9007	59 E	12 yıl	150	237 000	% 72	% 69	İnsülin	Nefropati Nöropati
6	18898	40 K	10 yıl	360	350 000	% 78	% 76	İnsülin	Nefropati Retinopati Nöropati
7	19936	54 E	25 yıl	260	329 000	% 60	% 59	İnsülin	Nefropati
8	27714	58 E	10 yıl	336	325 000	% 100	% 100	İnsülin	Retinopati Nöropati
9	27838	46 K	9 yıl	140	350 000	% 82	% 78	Oral	Retinopati
10	28273	55 E	10 yıl	216	-	% 80	% 59	Oral	Retinopati Nöropati
\bar{X}		50.9	151.2 ay	225.3	269 125	% 81	% 69.9		

Tablo VI : Sadece nöropatisi olan diabetes mellitus olgularında alınan sonuçlar

SIRA NO	DOSYA, PROTOKOL NO	YAŞ, CİNS	DIABETİN SÜRESİ	AĞLIK KAN ŞEKERİ (%mg)	PRP'nin PLATELET SAYISI	BE	IGM	IG-4	SACITIM YÖNTEMİ
1	16487	67 K	7 yıl	106	-	69	% 96	% 95	Oral
2	17675	74 E	20 yıl	126	-	33	% 25	% 21	Oral
3	503/7710	47 E	6 yıl	140	296 000	67	% 79	% 76	İnsülin
4	27456	34 K	3 yıl	205	265 000	57	% 88	% 84	Oral
5	27112	69 E	20 yıl	195	235 000	40	% 71	% 70	Oral
6	28222	65 K	8 yıl	165	268 000	60	% 97	% 94	İnsülin
7	27816	66 E	4 ay	136	383 000	41	% 72	% 34	İnsülin
8	28265	59 E	3 yıl	180	187 000	38	% 49	% 45	Diyet
9	15376	47 E	9 yıl	160	250 000	77	% 77	% 77	Oral
10	17866	36 E	7 yıl	126	-	400	% 100	% 100	İnsülin
\bar{X}		56.4	100 ay	153.9	269 143	88.2	% 75.4	% 69.6	

Tablo VII : Kontrol grubunun özelliklerinin birbiri ile korelasyonu

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN	KORELASYON KATSAYISI	t DEĞERİ	ÖNEM
YAŞ	BE	0.10087260	0.430	-
YAŞ	IGM	-0.13523097	-0.597	-
YAŞ	IG-4	-0.12848662	-0.550	-
PRP'nin PLATELET SAYISI	BE	0.17355002	0.748	-
PRP'nin PLATELET SAYISI	IGM	-0.07020805	-0.299	-
PRP'nin PLATELET SAYISI	IG-4	-0.17161313	-0.739	-
BE	IGM	0.20502978	0.889	-
BE	IG-4	0.33050627	1.486	-
IGM	IG-4	0.91853929	9.858	ÖNEMLİ

Tablo VIII : Kompliyasyonsuz diabetes mellitus olgularının
özelliiklerinin birbiri ile korelasyonu

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN	KORELASYON KATSAYISI	t DEĞERİ	ÖNEM
YAŞ	BE	0.45540898	2.170	-
YAŞ	IGM	-0.29958418	-1.332	-
YAŞ	IG-4	-0.04925589	-0.209	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	BE	0.12680393	0.942	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IGM	-0.10317164	-0.440	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IG-4	0.09079790	0.387	-
DIABETİN SÜRESİ	BE	0.42780092	2.008	-
DIABETİN SÜRESİ	IGM	-0.06801809	-0.289	-
DIABETİN SÜRESİ	IG-4	0.10019669	0.427	-
PRP'nin PLATELET SAYISI	BE	-0.01167247	-0.050	-
PRP'nin PLATELET SAYISI	IGM	-0.55769615	-2.851	ÖNEMLİ
PRP'nin PLATELET SAYISI	IG-4	-0.49675469	-2.428	ÖNEMLİ
BE	IGM	0.16504737	0.710	-
BE	IG-4	0.40791890	1.890	-
IGM	IG-4	0.93015163	10.748	ÖNEMLİ

Tablo IX : Makroanjiopatisi olan diabetes mellitus olgularının özelliklerinin birbiri ile korelasyonu

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN	KORELASYON KATSAYISI	t DEĞERİ	ÖNEM
YAŞ	BE	-0.06688027	-0.284	-
YAŞ	IGM	-0.13077349	-0.560	-
YAŞ	IG-4	-0.03292979	-0.140	-
DIABETİN SÜRESİ	BE	-0.00197918	-0.008	-
DIABETİN SÜRESİ	IGM	-0.41224033	-1.920	-
DIABETİN SÜRESİ	IG-4	-0.40323864	-1.870	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	BE	-0.01931528	-0.082	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IGM	-0.46554170	-2.232	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IG-4	-0.57235785	-2.961	ÖNEMLİ
PRP'nin PLATELET SAYISI	BE	-0.21344610	-0.927	-
PRP'nin PLATELET SAYISI	IGM	0.49246793	2.401	ÖNEMLİ
PRP'nin PLATELET SAYISI	IG-4	0.42120057	1.970	-
BE	IGM	-0.08839333	-0.376	-
BE	IG-4	-0.07709333	-0.328	-
IGM	IG-4	0.98097378	21.438	ÖNEMLİ

Tablo X : Mikroanjiopatisi olan diabetes mellitus olgularının özelliklerinin birbiri ile korelasyonu

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN	KORELASYON KATSAYISI	t DEĞERİ	ÖNEMLİ
YAŞ	BE	-0.21495517	-0.934	-
YAŞ	IGM	0.00653235	0.028	-
YAŞ	IG-4	-0.09873976	-0.421	-
DIABETİN SÜRESİ	BE	-0.18103243	-0.781	-
DIABETİN SÜRESİ	IGM	-0.74186081	-4.694	ÖNEMLİ
DIABETİN SÜRESİ	IG-4	-0.36889267	-1.684	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	BE	0.21050911	0.914	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IGM	0.27466234	1.212	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IG-4	0.55508590	2.831	ÖNEMLİ
BE	IGM	0.50172531	2.461	ÖNEMLİ
BE	IG-4	0.79766768	5.612	ÖNEMLİ
IGM	IG-4	0.59097259	3.108	ÖNEMLİ

Tablo XI : Yalnız nöropatisi olan diabetes mellitus olgularının özelliklerinin birbirleri ile korelasyonu

DEĞİŞKEN	DEĞİŞKEN	KORELASYON KATSAYISI	t DEĞERİ	ÖNEM
YAŞ	BE	-0.55851801	-2.857	ÖNEMLİ
YAŞ	IGM	-0.48740916	-2.368	ÖNEMLİ
YAŞ	IG-4	-0.52543343	-2.620	ÖNEMLİ
DIABETİN SÜRESİ	BE	-0.11016264	-0.470	-
DIABETİN SÜRESİ	IGM	-0.43494124	-2.049	-
DIABETİN SÜRESİ	IG-4	-0.19215013	-0.831	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	BE	-0.32050222	-1.436	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IGM	-0.03394067	-0.144	-
AÇLIK KAN ŞEKERİ	IG-4	0.93327311	0.141	-
BE	IGM	0.45718977	2.181	-
BE	IG-4	0.48653977	2.363	ÖNEMLİ
IGM	IG-4	0.90951367	9.283	ÖNEMLİ

Tablo XII : Kontrol grubu ve hasta gruplarının platelet agregasyonu parametrelerinin ortalamaları arasındaki farkların önem kontrolü

GRUP	n	BE	IGM	IG-4
1 KONTROL GRUBU	20	47.62	% 54.40	% 47.95
2 KOMPLİKASYONSUZ ERİŞKİN DİABETES MELLİTUS OLGULARI	10	58.25	% 80.70	% 73.10
3 MAKROANJİOPATİSİ OLAN ERİŞKİN DİABETES MELLİTUS OLGULARI	10	52.37	% 73.90	% 68.00
4 MİKROANJİOPATİSİ OLAN ERİŞKİN DİABETES MELLİTUS OLGULARI	10	48.20	% 81.00	% 69.90
5 YALNIZ NÖROPATİSİ OLAN ERİŞKİN DİABETES MELLİTUS OLGULARI	10	88.20	% 75.40	% 69.60
1 - 2		p > 0.100 ÖNEMSİZ	p < 0.010 ÖNEMLİ	p < 0.010 ÖNEMLİ
1 - 3		p > 0.500 ÖNEMSİZ	p < 0.020 ÖNEMLİ	p < 0.010 ÖNEMLİ
1 - 4		p > 0.800 ÖNEMSİZ	p < 0.001 ÖNEMLİ	p < 0.010 ÖNEMLİ
1 - 5		p > 0.100 ÖNEMSİZ	p < 0.020 ÖNEMLİ	p < 0.020 ÖNEMLİ
2 - 3		p > 0.500 ÖNEMSİZ	p > 0.200 ÖNEMSİZ	p > 0.500 ÖNEMSİZ
2 - 4		p > 0.200 ÖNEMSİZ	p > 0.800 ÖNEMSİZ	p > 0.500 ÖNEMSİZ
2 - 5		p > 0.200 ÖNEMSİZ	p > 0.500 ÖNEMSİZ	p > 0.500 ÖNEMSİZ
3 - 4		p > 0.500 ÖNEMSİZ	p > 0.200 ÖNEMSİZ	p > 0.500 ÖNEMSİZ
3 - 5		p > 0.200 ÖNEMSİZ	p > 0.800 ÖNEMSİZ	p > 0.800 ÖNEMSİZ
4 - 5		p > 0.200 ÖNEMSİZ	p > 0.500 ÖNEMSİZ	p > 0.800 ÖNEMSİZ

Tablo XIII : Oral antidiabetik alan grup ile insülin ve diyet tedavisi alan hastalar grubunun agregasyon parametreleri arasındaki farkın önem kontrolü

GRUPLAR	n	BE	IGM	IG-4
ORAL ANTİDİABETİK ALANLAR	13	58.5	% 72.54	% 68.15
İNSÜLİN ve DİYET TEDAVİSİ ALANLAR	21	74.5	% 77.00	% 70.24
		p > 0.500 FARK ÖNEMSİZ	p > 0.500 FARK ÖNEMSİZ	p > 0.500 FARK ÖNEMSİZ

T A R T I Ő M A

Son yıllarda, diabetik anjiopatinin patogeneğinde, hastalarda sıklıkla bulunan platelet fonksiyon bozukluğu da suçlanmaktadır. Bu hastalarda platelet fonksiyon bozukluğu, artmış platelet adhezyonu ve platelet agregasyonu olarak kendini göstermektedir. Platelet fonksiyon bozukluğu, diabetik hastalarda vasküler hastalıktan önce başlayabilir yada vasküler hastalık nedeni ile oluşabilir.

Agregasyon eğrisinin başlangıç eğimi yönünden kontrol grubu ile hasta grupları ortalamaları arasında önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo X II). Diabet, daha çok platelet agregasyonunun ikinci evresini etkilediğinden, bu zaten beklenen bir sonuçtur ⁽¹⁰⁾. Fakat ışık geçirgenliğinde maksimal artma (IGM) ve ışık geçirgenliğinde dördüncü dakikada erişilen % artış (IG-4) yönünden karşılaştırıldığında, kontrol grubunun ortalamaları ile hasta gruplarının ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür (Tablo XII). Kontrol grubunda erişilen en yüksek ışık geçirgenliğinde, elde edilen ışık geçirgenliği yüzde artışı % 54.4 olduğu halde, hasta gruplarında bu değer % 73.90 ile % 80.7

arasında değişmektedir. Işık geçirgenliğinde dördüncü dakikada tesbit edilen yüzde artış ise, kontrol grubunda ortalama % 47.95 bulunduğu halde, hasta gruplarında % 68 ile % 73.10 arasında değişmektedir.

Diabetik hasta grupları, birbirleri ile platelet agregasyonu yönünden karşılaştırıldıklarında aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmektedir. En önemlisi, vaskülopatisi olmayan diabetik hastalar ile makroanjiopati ve mikroanjiopati olan hastalar arasında, platelet agregasyonu yönünden fark yoktur (Tablo XII).

"Tablo I"de görüldüğü gibi, platelet agregasyonunu vaskülopatisi olsun olmasın bütün diabetlilerde artmış bulan Breddin (1965), Szirtes (1969), Hassanein (1972), Sagel (1975), Colwell (1975), ve Fleischman (1976)'ın bulguları çalışmamızı desteklemektedir (7, 9, 11, 16, 18, 38, 39). Bunlardan yalnız Colwell ve Sagel çalışmalarında adrenalin kullanmıştır. Diğerleri yalnız ADP kullanmışlardır.

Rathbone 1970'de yaptığı çalışmada, platelet agregasyonunu yalnız vasküler hastalığı olan diabetlilerde artmış bulmuştur. Bu araştırmacı, agregasyonda yalnız ADP kullanmıştır (35). Heath 1971'de, ADP ile oluşturulan platelet agregasyonunu yalnız ilerlemiş vasküler hastalıkta artmış bulmuştur. Leonel 1974'de, diabetlilerde ADP ile oluşturulan platelet agregasyonunu normale göre artmış bulmuş, ayrıca platelet agregasyonunu, vaskülopatisi olan diabetiklerde, olmayanlara göre daha fazla artmış bulmuştur (25). Davis 1974'de, platelet agregasyonu yönünden diabetliler ve atherosklerotik kalp hastalığı olan hastalarla kontrol grubu arasında fark olmadığını gözlemiştir. Fakat bu araştırmacı da, yalnız ADP ile oluşturulan platelet agregasyonunu ölçmüş ve agregasyonu da oda sıcaklığında oluşturmuştur (12). Passa 1974'de, ADP ile oluşturulan platelet agregasyonunun yalnızca retinopatide arttığını, vasküler hastalığı olmayan diabetlilerde normal kaldığını gözlemiştir (34). 1975'de Bensoussan, ADP ile oluşturulan platelet agregasyonunun, yalnız retinopatisi olan insülin dependent diabetlilerde normalden fazla olduğunu, makroanjiopatisi olanlarda ve vaskülopatisi olmayan diabetlilerde artmadığını göstermiştir. 1975'de O'Malley, ADP ve adrenalinle oluşturulan platelet agregasyonunun yalnız mikrovasküler hastalığı ve nöropatisi olan hastalar-

da arttığını, vaskülopatisi olmayan diabetli hastalarda artmadığını gösterdi (32). 1972'de Kwaan ve arkadaşları, mikroanjiopatili ve makroanjiopatili diabetik hastalarda ADP ile oluşturulan platelet agregasyonunu ölçtüler. Diabetiklerde platelet agregasyonunun arttığını, ayrıca retinopati ve nefropati komplikasyonları olanlarla, olmayanlar arasındaki farkın önemli olduğunu, büyük damar hastalığı ve nöropatisi olanlarla, olmayanlar arasındaki farkın önemsiz olduğunu gördüler (24). 1979'da Khosla ve arkadaşları, ADP ve adrenalinle yaptıkları çalışmalarda retinopatisi olmayan diabetli hastalarla kontrol grubu arasında platelet agregasyonu yönünden önemli fark görmediler. Fakat retinopatisi olan diabetiklerde platelet agregasyonunun normale göre artmış olduğunu gözlediler (22).

Bu çalışmada kullanılan platelet agregasyonu parametrelerinin her grupta (kontrol ve hasta grupları) aralarındaki korelasyon istatistiksel olarak incelenmiştir. IGM ile IG-4 arasında daima anlamlı korelasyon olduğu halde, BE diğer iki parametre ile iyi korele olmamaktadır. BE'nin yalnız nöropatisi olan hasta grubunda IG-4 ile ve mikroanjiopatili olan hasta grubunda IG-4 ve IGM ile anlamlı korelasyon gösterdiği görülmektedir (Tablo VII, VIII, IX, X, XI). BE platelet agregasyonunun birinci evresini, IGM ve IG-4 ise platelet agregasyonunun ikinci evresini göstermektedirler. Bu nedenle mutlaka korele olmaları şart değildir.

Davis ve arkadaşları 1974'de, 54 erişkin erkekte yaptıkları çalışmada; yaş, kan şekeri, plateletten zengin plazmanın platelet konsantrasyonu ve platelet agregasyonu arasında korelasyon olmadığını gösterdiler (12). 1972'de Kwaan ve arkadaşları, diabetin süresi ile platelet agregasyonu arasında (+) bir korelasyon olduğunu gösterdi (24).

Bu çalışmada yalnız nöropatisi olan hasta grubunda yaş ile platelet agregasyonu arasında (-) korelasyon bulundu. Mikroanjiopatili olan hasta grubunda, açlık kan şekeri ile IG-4 arasında (+) korelasyon, makroanjiopatili olan hasta grubunda ise açlık kan şekeri ile IG-4 arasında negatif korelasyon bulundu. Yalnız mikroanjiopatili olan hasta grubunda, diabetin süresi ile IGM arasında (-) korelasyon bulundu. Makroanjiopatili olan hasta grubunda, PRP'nin platelet konsantrasyonu ile IGM arasında, vaskülopatisi olmayan diabetli hasta grubunda PRP'nin platelet konsantrasyonu ile IGM ve IG-4 arasında (+) korelasyon bulundu. Gruplardaki hastaların PRP'lerinin platelet konsantrasyonu, sonuçları etkileyebilirdi. Fakat, sonuçların istatistiksel analizi yapıldı. Grupların PRP platelet konsantrasyonları arasında önemli fark bulunmadı.

S O N U Ç L A R

Bu çalışmada 5 grup hastada platelet agregasyonu ölçülmüştür:

- 1) Kontrol grubu,
- 2) Komplikasyonu olmayan erişkin diabetes mellitus olguları,
- 3) Makroanjiopatisi olan erişkin diabetes mellitus olguları,
- 4) Mikroanjiopatisi olan erişkin diabetes mellitus olguları,
- 5) Yalnız nöropatisi olan erişkin diabetes mellitus olguları.

Vaskülopati veya nöropatisi olsun, olmasının bütün diabetes mellitus olgularında platelet agregasyonu kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Platelet fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitusta vaskülopati nedeni ile ortaya çıkan bir olay değildir. Vaskülopati bulguları ortaya çıkmadan da bulunmaktadır. Son yıllarda, diabetik vaskülopatinin etyolojisinde platelet fonksiyon bozukluğunu suçlayan görüşler bildirilmiştir. Diabetes mellituslu hastalarda damar hastalıkları başta gelen ölüm nedeni olduğundan, bu hastalarda mevcut bulunan platelet fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesinin önemi açıktır. Bu hastalarda artmış bulunan platelet agregasyonunu düzeltecek tedavi metodları mutlaka denenmelidir. Bu yolla, belki diabetik vaskülopati bir sorun olmaktan çıkar, hiç değilse gelişmesi yavaşlar.

K A Y N A K L A R

1. Arkel, Y.S.: *Evaluation of platelet aggregation in disorders of hemostasis. The Medical Clinics of North America, 60:5, 881-912, September, 1976*
2. Bang, N.U., Heidenreich, R.O., Trygstad, C.W.: *Plasma protein requirements for human platelets aggregation. N.Y.Acad.Sci., 201:280-299, 1972*
3. Beeson, P.B., Mc Dermott, W. (eds.): *Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, pp.1606-1609, 1975*
4. Bensoussan, D., Toledano, S.L., Passa, P., Caen, J., Canivet, J.: *Platelet hyperaggregation and increased plasma level of von Willebrand factor in diabetics with retinopathy. Diabetologia, 11:307-312, 1975*
5. Born, G.V.R.: *Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature, 194:927, 1962*
6. Born, G.V.R., Hume, M.: *Effects of the numbers and sizes of platelet aggregates on the optical density of plasma. Nature,*

215:1027, 1967

7. Breddin, K.: *Experimental and clinical investigations on the adhesion and aggregation of human platelets. Exper.Biol.Med.*, 3:14-23, 1968
8. Collier, B.S., Frank, R., Gralnick, H.R.: *Correlation of hemoglobin A1C, von Willebrand factor (vWF), fibrinogen (f) and ADP induced platelet aggregation enhancement factor (ADP-PAEF) in normals and diabetics. Abstracts, American Society of Hematology, Boston, 1976, p.170*
9. Colwell, J.A., Chambers, A., and Laimins M.: *Inhibition of labile aggregation - stimulating substance (LAAS) and platelet aggregation in diabetes mellitus. Diabetes*, 24:684-687, 1975
10. Colwell, J.A., Halushka, P.V., Sarji, K., et al.: *Diabetes*, 25 (Suppl.2):826-831, 1976
11. Colwell, J.A., Sagel, J., Crook, L., et al.: *Correlation of platelet aggregation, plasma factor activity, and megathrombocytes in diabetic subjects with and without diabetic vascular disease. Metabolism*, 26:279-285, 1977
12. Davis, J.W., Yue, K.T., Phillips, P.E., et al.: *Adenosine diphosphate - induced platelet aggregation of hospitalized men. Scand.T.Hemat.*, 13:17-23, 1974
13. Deykin, D.: *Thrombogenesis. New.Eng.T.Med.*, 276:622-628, 1976
14. Deykin, D., Pritzker, C.R., and Skolnick, E.M.: *Plasma co-factors in adenosine diphosphate - induced aggregation of human platelets. Nature*, 208:296-298, 1965
15. Ezrin, C., Godden, J.O., Volpe, R., Wilson, R.: *Systematic Endocrinology. Harper and Row Publishers Inc., Medical Department, New York, Evanston, San Francisco, London, 345-352, 1973*
16. Fleischman, A.R., Beirenbaum, M.L., Stier, A., et al.: *In vivo platelet function in diabetes mellitus. Thromb.Res.*, 9:467-471, 1976
17. Hamberg, M., and Samuelson, B.: *Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. Proc.Nat.Acad.Sci.*, 71:3400-3404, 1974
18. Hassenein, A.A., El-farf, T.A., and El-Baz, Z.: *Platelet aggregation in diabetes mellitus and the effects of insulin*

- in vivo on aggregation. *Thromb.Diath.Haemorrh.*, 27:114-120, 1972
19. Heath, H., Bridgen, W.D., Canever, J.V., et al.: Platelet adhesiveness and aggregation in relation to diabetic retinopathy. *Diabetologica*, 7:308-315, 1971
 20. Jarret, J.: *Clinics in Endocrinology*. 6:2(396-397), July, 1977
 21. Jorgensen, L., Rowsel, H.C., Hovig, T., and Mustard, J.F.: Resolution and organisation of platelet rich mural thrombin in carotid arteries of swine. *Am.J.Path.*, 51:681-719, 1967
 22. Khosla, P.K., Mahabaleswara, M., Tiwari, H.K., and Saraya, A.K.: Platelet aggregation and retinal microangiopathy in diabetes and hypertension. *Acta Haemat.*, 61:161-167, 1979
 23. Kohner, E.M.: The aetiology of diabetic retinopathy. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 6:2(366-371), July, 1977
 24. Kwaan, H.C., Colwell, T.A., Cruz, S., Suwanwela, N., and Dobbie, J.G.: Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. *J.Lab.Clin.Med.*, 80:236-241, 1972
 25. Leone, G., Bizzi, B., Accora, F., et al.: Functional aspect of platelets in diabetes mellitus. In Carpino, L., and Rossi, F.C., (eds): *Platelet aggregation in drugs*. New York, Academic Press, 1974, pp.49-61
 26. Marcus, A.J.: Platelet function. *New Eng.J.Med.*, 280:1213-1219, 1969
 27. Marcus, A.J.: Platelet function. *New Eng.J.Med.*, 280:1278-1283, 1969
 28. Marcus, A.J.: Platelet function. *New Eng.J.Med.*, 280:1330-1334, 1969
 29. Merskey, C., and Marcus, A.J.: Lipids, blood coagulation and fibrinolysis. *Ann.Rev.Med.*, 14:323-338, 1963
 30. Mills, D.C.B., and Roberts, G.C.K.: Effects of adrenaline on human blood platelets. *J.Physiol.*, 193:443-453, 1967
 31. Mustard and Pacham: Factors affecting platelet function. *Pharm.Rev.*, 22:2, 97, 1970
 32. O'Malley, B.C., Timperley, W.R., Ward, T.D., Porter, N.R., Preston, F.E.: Platelet abnormalities in diabetic peripheral

- neuropathy. *Lancet*, 2:1274-1276, 1975
33. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Brit.Med.J.*, 1:1555-1556, 1977
34. Passa, P., Bensoussan, D., Levy-Toledano, S., et al.: Etude de l'agregation plaquettaire au cours de la retinopathie diabetique. *Atherosclerosis*, 19:277-287, 1974
35. Rathbone, R.L., Ardlie, N.G., and Schwartz, C.J.: Platelet aggregation and thrombus formation in diabetes mellitus: An in vitro study. *Pathology*, 2:307-316, 1970
36. Ratnoff, O.D., Busse, R.J.Jr., and Sheon, R.P.: Demise of John Hageman. *New Eng.J.Med.*, 279:760, 1968
37. Ross, R., and Glomsed, J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis. *New Eng.J.Med.*, 295:420-425, 1975
38. Sagel, J., Colwell, J.A., Crock, L., et al.: Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann.Intern.Med.*, 82:733-738, 1975
39. Szirtes, M.: Platelet aggregation in diabetes mellitus. *Adv. Cardiol.*, 4:179-186, 1970
40. Ulutin, O.N.: *The Platelets. Fundamentals and clinical applications.* Kağıt ve Basım İşleri A.Ş., İstanbul, 1976
41. Weiss, H.J.: Platelet physiology and abnormalities of platelet function. (first of two parts). *New Eng.J.Med.* Vol.293, Number 11, September 11, 1975
42. Weiss, H.J.: Platelet physiology and abnormalities of platelet function (second of two parts). *New Eng.J.Med.*, Vol.293, Number 12, September 18, 1975
43. William, W.J., Beutler, E., Ersley, A.J., Rundles, R.: *Hematology.* Mc Graw Hill Book Company, 1972
44. Williams, R.H.: *Textbook of Endocrinology. Fifth edition,* W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 567-584, 1974