

22866.

T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TİP II DİABETİKLERDE TROMBOSİT AGREGASYONLARININ İNCELENMESİ

Yük. Lisans Öğr. Yüksel KOÇYİĞİT

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

YÖNETİCİ
Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman ŞERMET

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimim süresince devamlı yardım, ilgi ve alakasını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Değerli Hocam Sayın Doç.Dr. Orhan DENLİ'ye, tezimin hazırlanmasında her aşamada değerli yardımlarıyla gerekli imkanı sağlayan, tenkid ve tavsiyeleriyle bana daima destek olan Rehber Hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Abdurrahman ŞERMET'e saygı ve teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında büyük emeği geçen Sayın Dr. Mustafa KELLE ve sabırlı, iyiniyetli yaklaşımlarından ötürü Anabilim Dalımızdaki tüm arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Yüksel KOÇYİĞİT

İÇİNDEKİLER

- Giriş.....1-2
- Genel Bilgiler.....3-24
- Materyal ve Metod.....25-33
- Bulgular.....34-48
- Tartışma.....49-52
- Özet.....52
- Summary.....52
- Kaynaklar.....55-66

GİRİŞ

Diabetes mellitus (şeker hastalığı,şekerli diabet) insülin yokluğu veya etkisizliğinin doğurduğu hümorale ve dokusal patolojik değişimleri içeren bir hastalıktır. Bu hastalıkta zamanla gelişecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmek için iyi bir regülasyon temini şarttır. Amerika Birleşik Devletleri'nde halkın %5'i yaşam boyu bu hastalığın olumsuz etkileri ile karşılaşmaktadır (15). Zaman zaman asidoz ve komaya yol açmakla kalmaz,ileri dönemde diğer komplikasyonlara da neden olur. Retinopati,nefropati,nöropati ve ateroskleroza bağlı dolaşım yetersizlikleri sonucunda hasta yaşamını sıkıntılı duruma düşürebilmektedir.

Klinik olarak diabetin nedeni,doku düzeyinde insülin etkisinin yetersizliği şeklinde ifade edilebilmektedir. İnsülin etki yetersizliği çeşitli bozukluklara bağlı olabilir(64). Böylece diabet hipertansiyon gibi çeşitli nedenleri olan bir sendromdur.Tip I ve Tip II olarak başlıca iki şekli vardır.

Yakın geçmişimizde trombosit fonksiyonlarının hem tip I hem de tip II diabetiklerde önemli bir değişiklik gösterdiği yapılan araştırmalarla anlaşılmış bulunmaktadır. Bununla birlikte az da olsa literatürde bu konuyla ilgili çelişkili raporlar bulunmaktadır. Bazı araştırmacılara göre mikrovasküler

lezyonları bulunmayan diabetiklerde trombosit fonksiyonları normaldir (16,49). Bu araştırmacılar diabetiklerdeki trombosit agregasyon artışının ateroskleroza bağlı olabileceğini kabul etmektedir. Diğer bazı araştırmacılar ise diabetiklerde trombosit aktivasyonundaki artışa aterosklerotik lezyonların eşlik ettiği,hiperaktif trombositlerin diabetik angiopatiye katkıda bulunduğunu belirten hipotezi desteklemektedir.

Diabetes mellitus'da trombositlerin epinefrin,kologen ve ADP gibi doğal agonistlere karşı agregasyon cevapları sağlıklı insanlarınkinden farklıdır? Değişiklikler varsa bunların nedenleri yeterince açıklığa kavuşturulabilmiş mi? Mevcut literatür bilgileri ışığında ilk sorunun yanıtı evet olabilirse de bu konuda çelişkili bir kaç araştırma sonuçlarını da dikkate almak ve bu çelişkilerin nedenlerini irdelemek gerekir. İkinci sorunun cevabı için henüz bilgilerimiz yeterli değildir. Yapılan açıklamalar henüz hipotez aşamasındadır. Bu nedenle biz bu ön çalışmamızda tip II diabetiklerde trombosit agregasyonlarını araştırmayı amaçladık. Ayrıca tip II diabetiklerde lipoprotein metabolizmasında değişiklikler olup olmadığı ve bu değişikliklerin trombosit agregasyonu ile ilişkilerini incelemek için böyle bir çalışmayı gerçekleştirmiş bulunuyoruz.

GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS :

Diabetes mellitus, kronik bir hiperglisemi durumudur. Bu kronik hiperglisemi durumunun temelinde, çevresel ve genetik etkenler bulunmaktadır. Hiperglisemi, pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücrelerinin salgıladığı insülin'in yokluğuna veya insülin etkisine zıt etkenlerin arasındaki dengesizliğin sonucu olarak Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluk belirir. Hastalık "metabolizma", "damarlar" ve "sinirler" olmak üzere başlıca üç sistemi etkiler(6,44).

Diabetes mellitus'un görülme sıklığı, Ülkeden Ülkeye ve halktan halka, büyük farklılıklar gösterir. Yapılan çalışmalarda iyi beslenen toplumlarda bu hastalığa daha sık rastlandığı görülmüştür. Yaş ilerledikçe hastalık oranı da yükselmektedir. Fakat bu tipik özellikler, çevre şartlarına göre değişimler gösterebilir. Kadınlarda diabet, erkeğe oranla biraz daha fazladır.

Dünyada 200 milyon diabetli hasta bulunduğu öne sürülmektedir. Amerikan nüfusunun yaklaşık % 5' ini etkiler durumunda olan bu hastalık Birleşik Devletler'deki ölüm nedenlerinden 5. sini oluşturmaktadır (15).

Diabetes mellitus, antik çağlardan beri bilinmektedir. M.Ö.1500 yıllarından kalma papyrus Ebers'te hastalıktan bahsedilmiştir. M.Ö. 30-50 yıllarında, Celsus poliüriyi bir hastalık olarak tarif etmiştir. M.S. 2.yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus, bu hastalığa diabet adını vermiş, başlıca semptomlarını, ilerleyici tabiatını ve ölüm ile sonlanışını bildirmiştir.

Aretaeus hastalık için "Diabet insanlar arasında fazla sık olmayan, idrara et ve kasların eriyerek karıştığı harika bir durumdur" demiştir. Hastalığın ilk dönemlerindeki tanımlarında mutlaka ketoasidotik şekli tanımlanmıştır (44).

Cladius Galanes, ikinci yüzyılda diabeti tarif ederken böbreklerin zayıflığı sonucu oluştuğunu ve içilenin değişmeden itrah edildiğini yazmıştır. Bu yanlış bilgi sonucu olarak diabetin anlaşılması, 1500 yıl gecikmiştir.

7. yüzyılın sonlarına doğru Thomas Willis tarafından diabetin başlıca özelliği olarak idrarın tatlılığının kullanılması, teşhiste ilk objektif bulgu olmuştur. Tedavide öneriler bu muayene esasına dayanmıştır. Willis diet tedavisi ve az beslenmenin önemini belirterek antimuan ve opiumlu ilaçları kullanmıştır. Aynı kişi hastalığın nonketotik formunun ileri yaşlarda görülme sıklığına da farkında olmadan değinmiştir.

Claude Bernard (1813-1878) Fizyolojik deneyler ile hastalığın bir havuz olarak düşünülmesine inandı ve 1878'de şeker veya protein ile beslenen köpeklerin hepatik veninde şekeri göstererek karaciğerin glikojenik görevini belirtmiştir. Diabette kan şekeri yükselmesinin karaciğer tarafından glikozun aşırı miktarda yapımı ile oluştuğu hipotezini ortaya koymuştur.

Paul Langerhans 1867' de adacıkları bildirmiştir. 1893' de Gustave E. Laguesse bunların endokrin fonksiyonunu bildirerek pankreas adacıkları adını vermiştir.

E.L.Opie ve L.V. Sobolev, 20. yy başında pankreas adacıklarında patolojik değişim sonucu olarak diabetin oluştuğunu, adacıkların karbonhidrat metabolizması için gerekli olduğunu fakat acinar hücrelerin lüzumlu olmadığı teorisini bildirmişlerdir. M.L. Lane (1907) insan adacık hücrelerinin iki tip yapısını alfa ve beta hücrelerini tarif etmiştir. Diabet tedavisinde bundan sonraki 30 yıl insülin devri olarak isimlendirilir.

Tarih boyunca diabet tek bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Diabetes mellitus'un tek bir hastalık değil; uygun-suz olarak artmış açlık veya postprandial kan glikozu ve uzun dönem mikrovasküler, makrovasküler ile nöropatik değişiklikleri içeren bir sendrom olduğunun anlaşılması, yakın geçmişte yapılan epidemiyolojik, genetik ve klinik araştırmalar sonucu gerçekleşmiştir (19,34,44).

Diabetes Mellitus'un Erken Semptom ve Belirtileri :

Diabetes Mellitus'un klinik belirtileri hastada polidipsi, poliüri, polifaji ve artmış kan glikozu ile birlikte kilo kaybı, ketonemi, halsizlik ve özellikle vulvar bölgede kaşıntıdır; daha seyrek olanı deri infeksiyonları, bulantı, baş ağrısı ve halsizliktir. Bu belirtilerin nedeni, glikoz kullanımının azalması sonucu oluşan kan şekerinin yükselmesi (hiperglisemi), glikozüri, dehidratasyon ve diğer biyokimyasal değişimlerdir.

Günün herhangi bir saatinde 200 mg/100 ml glikoz değeri aşılırsa diabetes teşhisi kesinleşir. Diabete özgü küçük damar hastalığı (diabetik retinopati) varlığı yine teşhisi destekler. Buna rağmen, kesin olmayan semptomların varlığında tanı zorlaşır. Geniş popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar açlık ve postprandial kan glikozunun yüksek değerler verdiğini, böylece normal ve anormal değerlerin saptanması durumunda özel kriterler kullanılması gerektiğini ortaya koymuştur. İki tip veri kullanılarak bu açmazı çözüm getirilmiştir. Açlıkta veya postoral glikoz verilenlerde kapiller kan glikoz seviyeleri ölçülmüş ve epidemiyolojik olarak bu kişiler 10 yıl süreyle retinal veya renal komplikasyonlar yönünden incelenmiştir. Postoral glikozun 2 saat sonraki kapiller kan değeri 200mg/100 ml'den yüksek olduğunda 10 yıl sonraki retinal ve renal mikrovasküler hastalıkların görülme sıklığının 200 mg/100 ml'den az kişilere göre anlamlı bir oranda yüksek olduğu, bu araştırmalar sonucu ortaya çıkmıştır.

Üzerinde iyi çalışılmış etnik popülasyonlardan Pima Kızılderilileri ve Neuranlar üzerinde yapılan çalışmada açlık ve postprandial kan glikozunun bimodal dağılım gösterdiği bulunmuştur. Açlık plazma glikoz değeri 140 mg/100 ml, 2 saat postprandial kan glikozu 200 mg/100 ml çıkmıştır. Bu ve benzeri çalışmalar diabetes tanısında yeni kriterlere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Ulusal Diabetes veri grubu toplanmış ve bu tür kriterleri tanımlamak için çalışmalar yapılmıştır (44).

Diabetes Mellitus'un Devreleri

Diabetes mellitus değişik devrelere ayrılabilir. Bu ayırım sunidir. Bir devreden diğer devreye geçiş, bazı vakalarda hızlı, bazılarında ise yavaş olur.

Birinci Devre: Prediabet de denilen bu devre, zygotun teşekkülünden kortizon glikoz yükleme testinde bozukluklar görülene kadar geçen süreyi kapsamına alır. Diabet teşhisi, Karbonhidrat metabolizmasında bir bozukluğun gösterilmesi ile tanımlanır. Bu tanımlama gereğince prediabetik olanlar diabetik olarak düşünülemezler. Prediabetiklerde bulunan ilerleyici tipteki bozukluk sonucu, Karbonhidrat metabolizmasında dekompanzasyona erişilir ; bu da glikoz yükleme testlerinden biri ile gösterilebilir.

Birinci devrede glikoz yükleme testi ve kortizon-glikoz yükleme testi ile herhangi bir bozukluk elde edilemez. Damar içine verilen glikoza serbest yağ asidlerinin cevabı açlık devresinde hipernormal ve yağ asidlerinin tepki cevabında gecikme olur. Glikoz infüzyonundan sonra 60. dakikada serum immunoreaktif insülini (İRİ) hipernormal bulunur. Kapiller civarında kalınlaşma gözlenir.

İkinci Devre : Bu devre "latent kimyasal diabet" veya "subklinik diabet" olarak adlandırılır. Bu devrede kortizon-glikoz yüklemetestinde bozukluk gösterilebilir. Glikoz yükleme testi normaldir. Gebelik veya bazı ağır hastalıklar, bu testin anormal sonuçlar vermesine neden olabilirler. Açlık kan şekeri genellikle normaldir. Glikozun verililişinden sonra immunoreaktif insülin hipernormal cevap gösterir.

Üçüncü Devre : Bu devre "latent diabet" veya "kimyasal diabet" , semptomsuz diabet olarak tanımlanır. Bu devrede glikoz yükleme testi anormal sonuç verir. Kortizon-glikoz yükleme testinin yapılması gereksizdir. Açlık kan şekeri yüksek

olabilir veya olmayabilir. Glikoz infüzyonundan sonra serum İRİ'de artma görülür. Bu devrede semptomlar genellikle yoktur.

Dördüncü Devre : Bu belirgin veya klinik şeker hastalığı olarak tanımlanır. Bu gruptaki hastalarda diabetin klasik semptomları bulunur. Bunlarda yalnız glikoz yükleme testi bozuk değil, açlık kan şekeri de yüksektir. Glikoz verilmesinden sonra plazma İRİ'sinde aşırı miktarda artma ve gecikme vardır. Hastalığın ilerlemesi ile İRİ'nin normalin altında olacağı bir devreye yani juvenil-başlangıç diabetlilere erişilir, insüline bağımlı olan hastalar bariz şekilde normalin altında serum İRİ değerleri gösterirler.

Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması :

Tablo Diabetes mellitus'un değişik tiplerinin son sınıflamasını göstermektedir. Bu sınıflama hastalığın tanı ve tedavisi için yararlı olmasına rağmen etiolojik ve patolojik çalışmalar geliştikçe sınıflamanın da değişip genişleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Güncel diabet görüşüne göre, diabetes mellitus iki ana gruba ayrılır :

Tip I (birinci tip) diabet : İnsüline bağımlı diabet (IDDM, İnsülin dependant diabetes mellitus), (Juvenil onset diabetes mellitus JOD).

Diabetlilerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Ketoza eğilimlidir. İnsülin yetmezliği, insülin tedavisi ile kargılanmazsa, kas dokusu da kaybedilir. Bu tip diabet, yapılan istatistiklere göre % 90 vakada poliüri, polifaji ve polidipsi ile başlar. Ancak %10 vakada ketoasidoz ile teşhis edilmektedir.

Tip I Diabetes mellitus deyimi, insülin ihtiyacı gösteren tip II diabet ile karıştırılmamalıdır. Tip II Diabetes mellitus, uzun süre oral antidiabetik ilaçlarla tedavi edildikten sonra "sekonder cevapsızlık" durumu gösterebilir.

Bu durum, tip II diabetin tip I diabete dönüşmesi demek değildir. Tip I diabet demek için, insüline bağımlı başlangıç şekli gereklidir. Sadece genç yaşta başlamasına göre sınıflandırma uygun değildir. Bazen, orta yaştan sonra başlayan bir diabet de insüline bağımlı olabilir. Tip I diabette, hastalar 30 yaşın altındadır. Genellikle zayıf kişilerde ortaya çıkar. Diğer Diabetes mellitus'lardan genetik olarak ayrılır. İnsüline bağımlılığı ve derecesi, pankreas beta hücrelerinin, insülin salgılama yetersizliğinin ortaya çıkarılması ile ölçülebilir. Çünkü bu diabet tipinde beta hücreleri otoimmün, viral yada toksik nedenlerle bozulmasına bağlı olarak yetersiz insülin salgılanması söz konusudur.

Tablo :1 Diabetin sınıflandırılması

İDİOPATİK	SEKONDER
İnsüline bağımlı (Tip I)	Pankreatik travma
İnsüline bağımsız (Tip II)	Hormonal nedenli
Gençlerin Olgun Başlangıçlı Diabeti (MODY)	İlaç ve kimyasal ajana bağlı Genetik sendromlar
	İnsülin ve reseptör anomalileri
	Diğer tipler

Tip I diabetin insülin ile tedavisi sırasında insüline karşı antikorlar oluşur. Bu insülin antikorları, kanda insülin tayininde kullanılan radioimmün yöntemlerle, insülin tayinini imkansızlaştırabilir. Bu güçlüğü yenmek için, C-peptid (dolayısı ile insülin salgılanması) tayin yöntemlerine başvurulur (73). Besin alınmasına, glukagon'a ve tolbutamide karşı, pankreas beta hücrelerinin C-peptit cevabı ölçülebilir. C-peptid cevabı yokluğu, insülinopenia (insülin yokluğu,

azlığı) şeklinde yorumlanır.

İnsülin molekülünün kana verilmesi, aynı molekül sayısında C-peptidinde (Connecting:bağlayıcı peptid) kana verilmesi demektir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, insülin sekresyonunu hesaplamak için veri olarak C-peptid değerlerini kullanırlar. Ayrıca C-peptid tayinlerinin klinikçiler tarafından önemli görülen bir değeri daha vardır. İnsülin tedavisi altında olan diabetli hastalarda, insülin tayin metodları, eksojen olarak verilen insülini de kanda tayin edeceğinden güvenilir sonuç vermez. Halbuki insan C-peptidine karşı elde edilen antikolar yalnızca insan C-peptidi ile reaksiyon verdiğinden, diabetlilerin beta hücrelerinin fonksiyonları da c-peptid tayini yolu ile incelenebilir (73).

Tip II (ikinci tip), insuline bağımlı olmayan diabet (NIDDM, non insülin dependent diabetes mellitus) erişkin tipi diabet (maturity onset diabetes, MOD) gibi adlar alır. Tip I diabetten oldukça farklıdır. Tip II diabetin başlama yaşı 30'un üzerindedir, sıklıkla şişman kişilerde görülür, ketoasidoz ile mutlak bağlantısı yoktur ve açlık kan şekerini düzeltmek için insülin tedavisi gerekebilmesine karşın, yaşamı sürdürmek için insülin şart değildir. Tip II diabette ailevi öykü genellikle vardır. Eş yumurta ikizlerinde %95-100 oranında bulunması hastalığın predominant genetik kökenli olduğu gerçeğini yansıtmaktadır. Fakat yapılan araştırmalar sonucu bu tipte genetik bozukluk saptanmamıştır. Pankreatik beta hücreleri azalmasına rağmen hala yüksek oranda bulunmaktadır. Sindirilmiş besinlere plazma insülin yanıtı normal veya artmıştır.

İnsülin fonksiyonunu ölçebilecek tüm teknikler, bu fonksiyonun bozuk olduğunu göstermiştir. Önceleri bunun insuline hassas dokuların plazma membranındaki insülin reseptörlerinin sayısındaki primer azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştü. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda açlık kan

şekeri normal fakat postprandial hiperglisemisi olan hastaların plazma membran insülin reseptörlerinde azalma olduğu, bunun da insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

İnsüline bağımsız diabette, insülin etkisine direnç ve glikoz uyarımlı insülin sekresyonunda bozukluk bulunmaktadır. Bu olayın tek bir biyokimyasal defekten mi yoksa beta hücrelerini ve insüline hassas periferik hücreleri etkileyen biyokimyasal bozukluktan mı kaynaklandığı henüz saptanamamıştır. İkincisi mantığa daha uygun görülmektedir(44).

Gençlerin Olgun Başlangıçlı Diabeti (MODY): (maturity onset diabetes of young).

Amerika da Fajans ve arkadaşları, İngiltere de Tattersall tarafından tarif edilmiştir. Bu diabet şekli, çocuk ve erişkinlerde görülür. Klinik şekli, ılımlıdan orta şiddetliye insülininden bağımsız (Tip II) diabet tarzındadır. Hemen tüm hastalar sadece diyetle yada diyet artı oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilebilir (12,44).

Son sınıflandırma şeması klinik ve patogenetik durumların bir karışımıdır. Araştırmalar gelişip genetik, biyokimyasal veya hücrenel işlemlere yönelik tedavi olanakları sağlandığında, bu sınıflama değişecektir. Hastalığın genetik kökenine uygun sınıflamalar yararlı olacaktır. Tablo butür bir çalışma için faydalı bilgiler vermektedir. Örneğin insulinopatilerin (primer amino asit yapılarındaki modifikasyonlar) mekanizmasının çözüleceği tahmin edilmektedir. Proinsülin proseslerindeki anomaliler artık bilinmektedir. İnsülin etkisinde postreseptör defektler muhtemelen değişik bir grup hastalığı ortaya koyacaktır. Sonuç olarak Diabetes mellitus' un değişik şekillerinin ortaya çıkması, hastalığın etiolojik ve patogenetik yönlerinin tam olarak çözümlenmesiyle gerçekleşecektir (44,73).

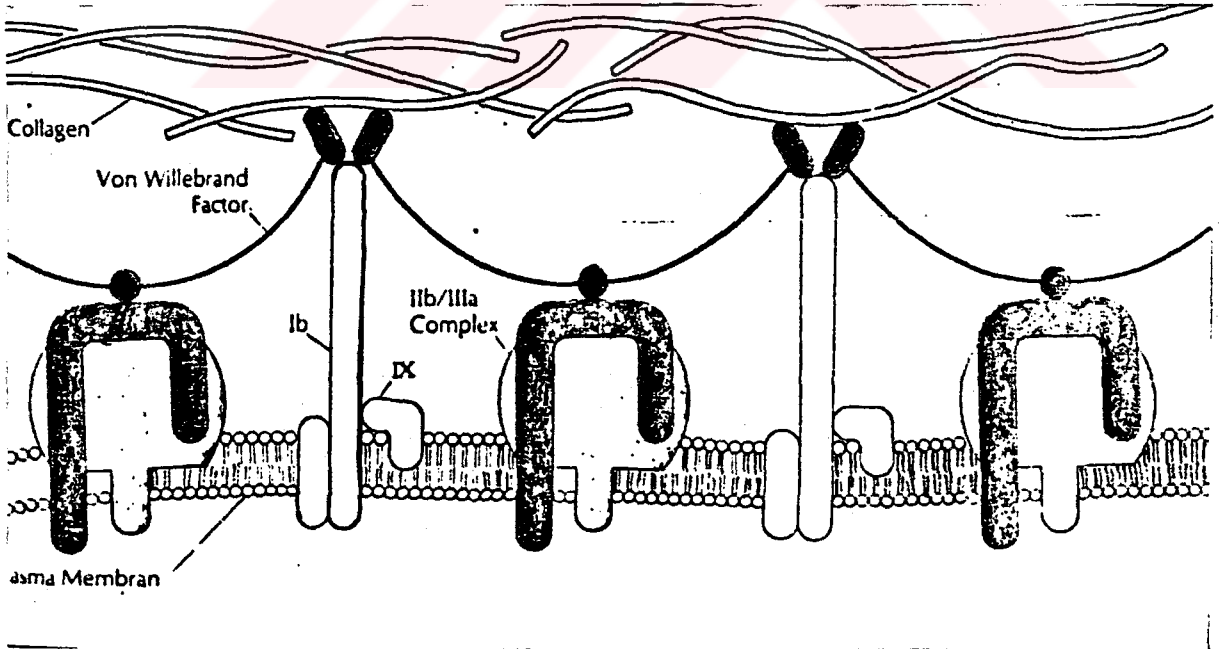
Tablo : 2 Diabetes mellitus'ta patogenetik mekanizmalar.

PANKREATİK BETA HÜCRELERİ	EXTRAPANKREATİK(İnsülin aksiyonunda bozukluk)
1-Beta hücrelerinin kaybı yada bozulması	1-İnsülinin artmış hepatik salımı
2-Beta hücre fonksiyonunun bozulması	2-Dolaşımdaki insülinin artmış yıkımı
A)Proinsülin biyosentezi	A)Proteinaz aktivitesi
-Azalmış miktar	B)İnsülinin antikorlarıyla bağlanması
-Anormal primer amino asit sırası	3-Azalmış insülin reseptör bağlanması
B)Proinsülin işlemlerinde hata	A)İnsülin reseptör sayısında azalma
C)İnsülin salınımının ayarlanmasında bozukluk	B)insüline affinitesi azalmış anormal insülin reseptörleri
-Stimulus algılanmasında bozukluk	C)Dolaşımda insüline karşı antikor varlığı
-Sekresyon mekanizmasında defekt	4-Postreseptör insülin etkisinde engel
	A)İdiopatik şekiller
	B)İlaçlar
	C)Hormonlar

TROMBOSİTLERİN FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

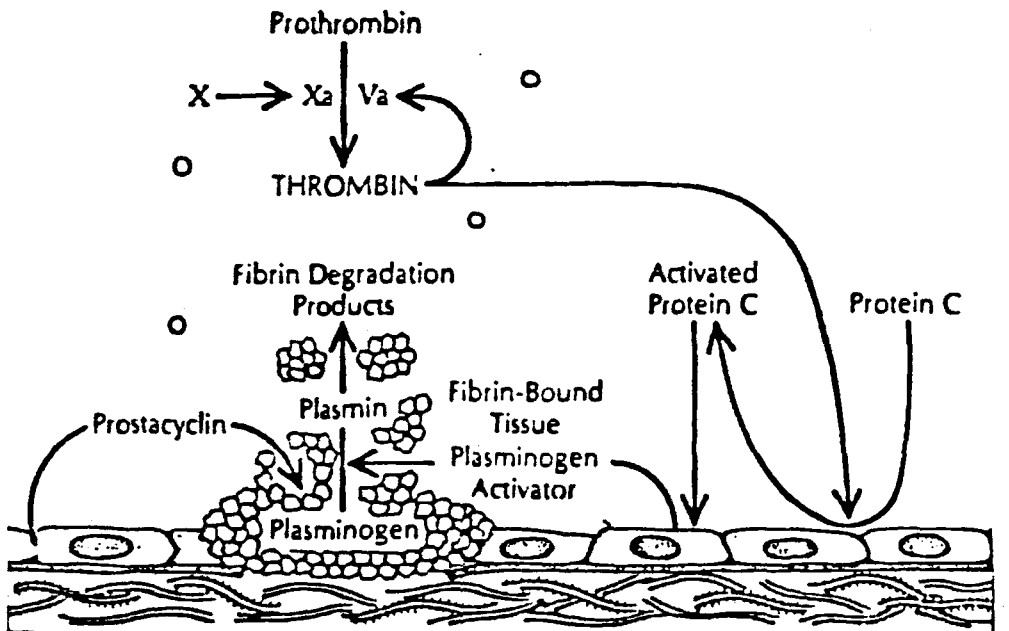
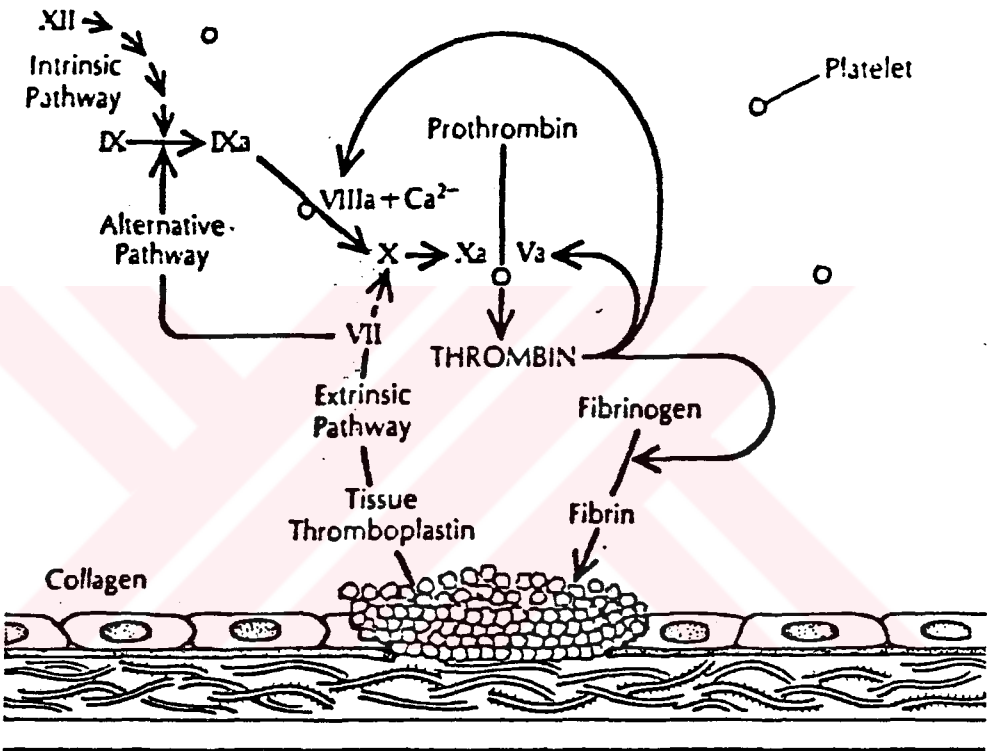
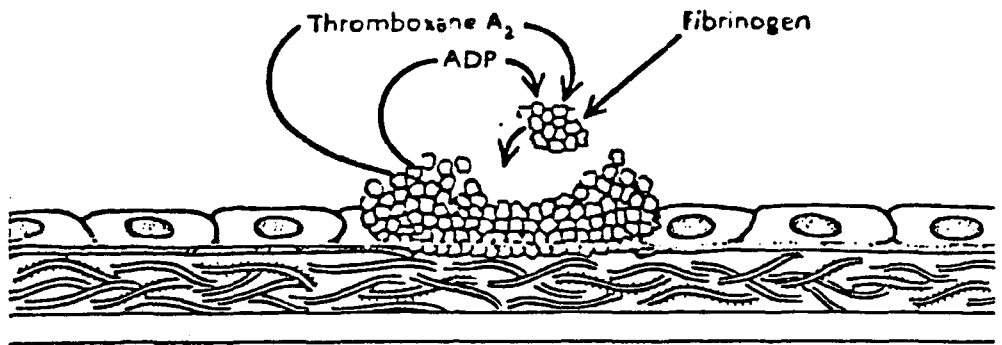
Trombositlerin başlıca fonksiyonu kanamanın durdurulmasında hemostatik tıkaçı oluşturmak ve kanın koagülasyonuna katılmaktır (23,25,26). Hemostatik plak formasyonu; trombositlerin subendotelyuma yapışması(adezyon), agregasyon, sekresyon, tromboksan sentezi ve pıhtının retraksiyonu olaylarını kapsar (Şekil 2,3,4,5).

Adezyon : Trombositler subendotelyumun fibril biçimindeki yapılarına ve kollojene yapışma kabiliyetine sahiptirler. Elips şeklindeki trombositler aktive olunca küresel şekle dönüşürler ve çok hızlı bir şekilde psödopodlar çıkarırlar (23, 61). Bu değişim 5 saniyeden daha az bir sürede gerçekleşir. Şekil değişikliği ekstraselüler kalsiyuma ve fibrinojene bağlı değildir. Trombosit aktivasyonunun bu erken fazında aktin polimerizasyonu ve marginal mikrotübüllerin parçalanması söz konusudur (26). Şekil değişikliğinin önemi yeterince bilinmiyor.



Şekil 1 : Zedelenmiş Damar Endoteline Trombositin Adezyonu

Şekil 2 : Hemolitik Plak Formasyonu.



Trombosit adezyonu için von Willebrand faktörün bulunması zorunludur. Trombosit membranında bulunan Ib ve IIb/IIIa glikoprotein kompleksi von Willebrand faktörü için reseptör görevi yaparlar(Şekil 1). Şekilde görüldüğü gibi von Willebrand faktörü bir taraftan trombosit membranındaki reseptörlerine diğer taraftan kollojene tutunarak trombositlerin subendotel-yuma yapışmalarını sağlar. Trombosit sayısı, eritrosit sayısı ve kanın viskozitesi adezyonu etkiler (66).

Agregasyon : Trombosit agregasyonu çok kompleks bir olaydır. İn vitro çalışmalar agregasyonun iki çeşit olduğunu göstermiştir :

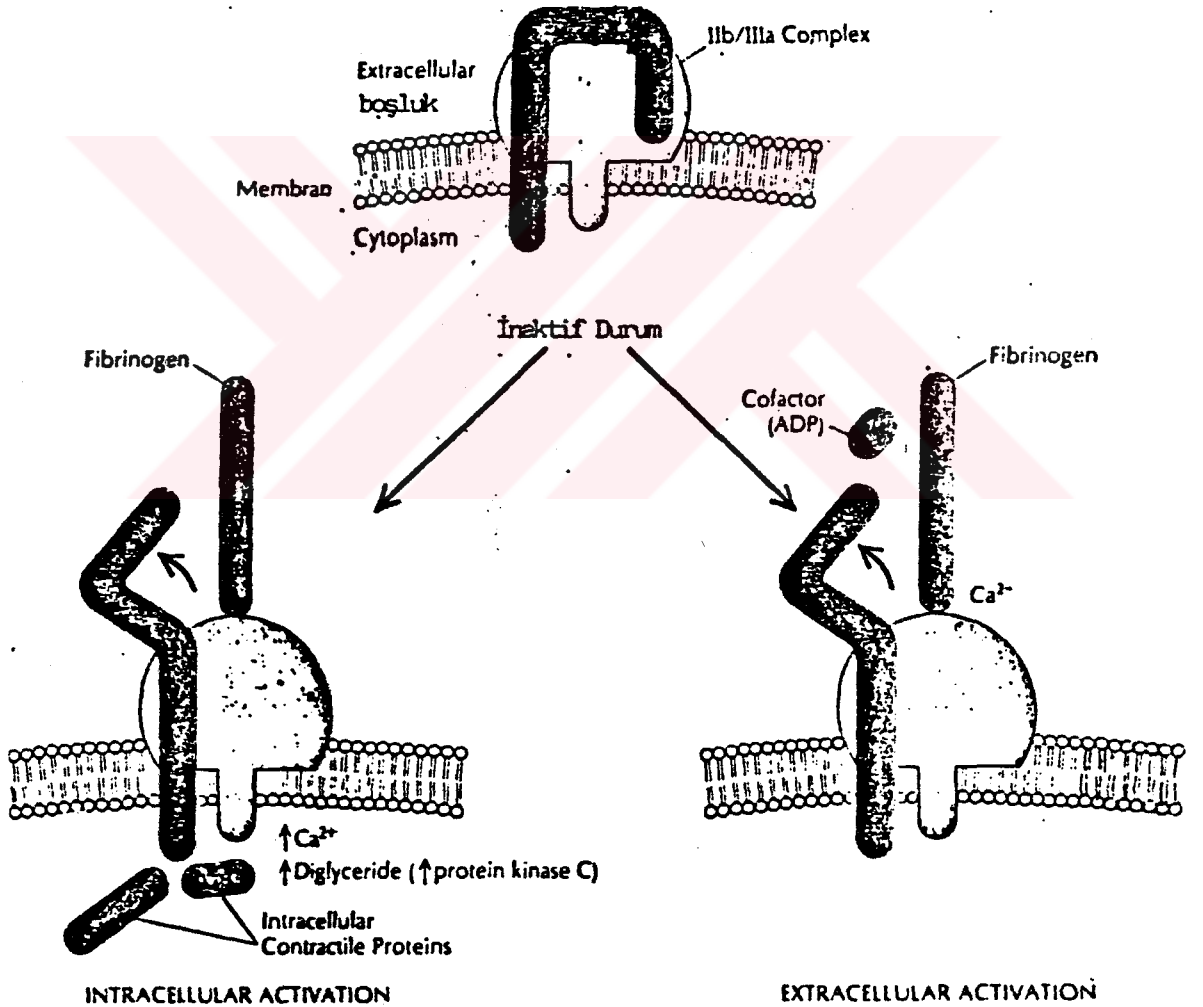
1- Primer agregasyon, 2- Sekonder agregasyon.

Primer agregasyon sekresyon reaksiyonu olmadan görülür ve reversibl bir olaydır. Sekonder agregasyon ise irreversibl olup sekresyonla birlikte gerçekleşir (48).

Trombositler subendotel-yuma temas edince veya başka agonistler tarafından uyarıldığında yoğun granüllerden ADP salgılanmaya başlar. ADP uyarılmamış trombositlerin membranında kendine mahsus reseptöre bağlanır. ADP ile yeterince uyarılmış olan trombositlerin granüllerinden yapıştırıcı proteinler salgılanır. Aynı anda trombosit membranından araşidonik asit serbestlenmesi hızlanır. Araşidonik asitten siklooksijenaz ve tromboxan sentetaz enzimlerinin vasıtası ile Tromboxan A₂ oluşturulur. Tromboxan A₂ ve ADP sinerjetik olarak dolaşımdaki trombositlerin damar hasarının olduğu bölgede toplanmasına yol açarak agregasyonu başlatmış olurlar (23,25,26).

Trombositlerden salgılanan yapıştırıcı proteinler agregasyonda (trombositleri birbirine yapıştırmada) görev yaparlar. Bunların bir kısmı plazmada hazır olarak bulunmaktadır (26). Fibrinojen, von Willebrand faktör, fibronektin ve vitronektin denilen yapıştırıcı proteinler için trombosit

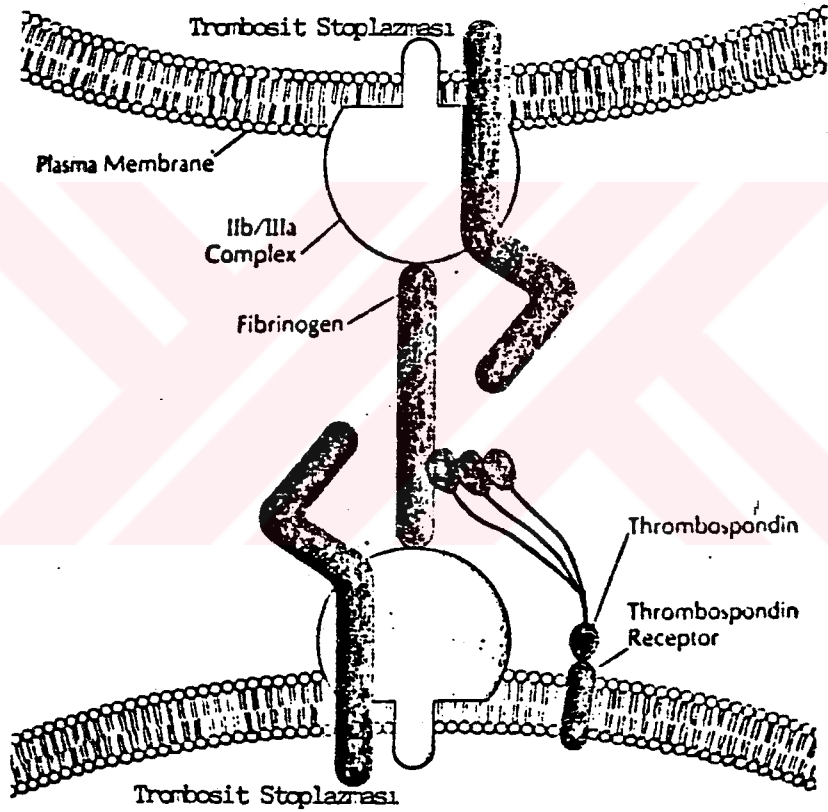
membranında bulunan glikoprotein IIB/IIIa kompleksi reseptör görevi yapar (23). Dinlenme halindeki trombositlerde yapıştırıcı proteinlerin bağlanacağı reseptör bölgesi kapalı durumdadır. Trombositler uyarıldığında reseptörün (glikoprotein IIB/IIIa kompleksi) bağlama veya tanıma bölgesi açılır (Şekil 3) Şekilde de görüldüğü gibi yapıştırıcı protein (fibrinojen) açık olan bağlanma bölgelerine tutunarak trombositlerin birbirine yapışmasını sağlar (23).



Şekil 3 : İnaktif ve Aktif Durumdaki Trombositin Membranında bulunan Fibrinojen reseptörü IIB/IIIa Glikoproteininin Pozisyonu.

Glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin eksikliği veya yapısının kusurlu olması kanama bozukluğuna yol açar. Bu durum klinikte Glanzmann's thrombosthenia olarak bilinir (26).

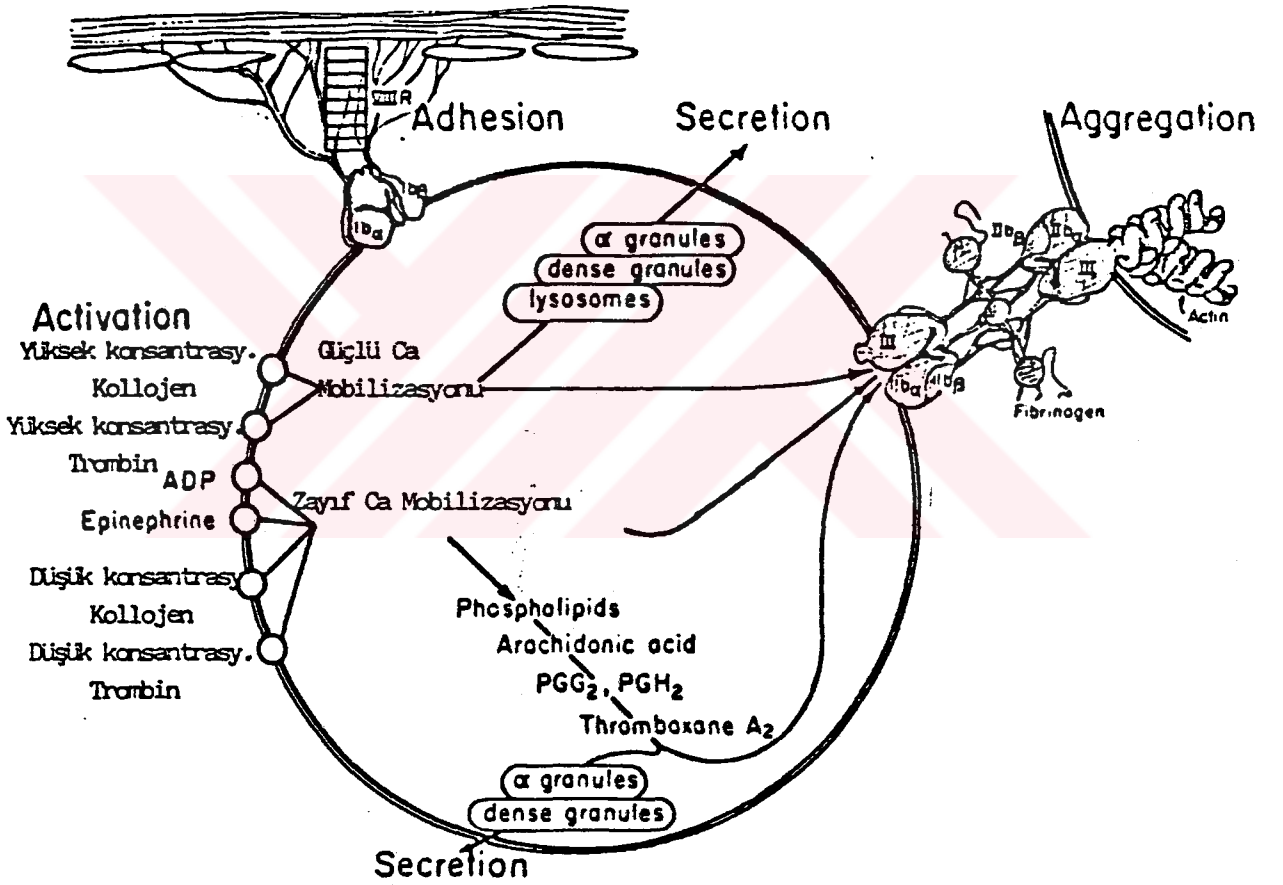
Trombospondin bir diğer yapıştırıcı protein olup 420.000 mol. ağırlığında bir glikoproteindir (23). İlk önce insan trombositlerinde bulunmuş daha sonra endotelial hücrelerde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde varlığı gösterilmiştir.



Şekil 4 : Agregasyon Mekanizmasında Rol Alan İki Farklı Reseptör Modelinin Şematik Görünümü.

Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi trombospondin molekülü, bir taraftan trombosit membranındaki reseptörüne diğer taraftan fibrinojene bağlanarak trombositler arasındaki fibrinojen köprülerini güçlendirir (23).

Trombositlerin uyarılması (agonistlerin spesifik membran reseptörlerine bağlanması) stoplazmada serbest Ca düzeyini artırır (35). Kalsiyum mobilizasyonu denilen bu olay agonistlerin yapısına ve konsantrasyonuna bağlıdır. Kollojen ve trombin düşük konsantrasyonlarda zayıf, yüksek konsantrasyonlarda kuvvetli kalsiyum mobilizasyonuna yol açarlar. Halbuki ADP ve Epinefrin düşük ve yüksek konsantrasyonlarda aynı etkiyi gösterirler. Yani zayıf kalsiyum mobilizasyonuna neden olurlar (25).



Şekil 5 : Normal Trombosit cevaplarının şematik olarak gösterilmesi.

Zayıf kalsiyum mobilizasyonunu sağlayanlara zayıf agonistler, kuvvetli kalsiyum mobilizasyonuna neden olanlara da kuvvetli agonistler denilir. Primer agregasyonu başlatan zayıf agonistler

tromboxan A_2 vasıtası ile sekonder agregasyonu da gerçekleştirebilirler (Şekil 5). Buna karşı kuvvetli agonistler doğrudan sekresyon reaksiyonu oluşturarak sekonder agregasyona neden olurlar.

Primer agregasyon yolu aktive olunca aşağıdaki olaylar birbirini izler :

1- Şekil değişikliği, psödopod oluşumu, organellerin hücre merkezinde toplanmasını sağlamak için mikrofilament ve mikrotübüllerin kasılması.

2- Yoğun granüller, α -granüller ve lizozomların sekresyonu (salgılanacak maddelerin tabiatı agonistlerin yapısı ve konsantrasyonuna bağlıdır).

3- Ortamda trombin, kollojen, arasıdonik asid gibi agonistlerin bulunması halinde oksijen alımı ve tromboxan sentezinin artması söz konusudur (11,23).

ADP, Kollojen, epinefrin ve trombin fizyolojik önemi olan agonistlerdir (23,25,26). ADP düşük konsantrasyonlarda (örneğin:0,5 μ M) primer trombosit agregasyonunu oluşturur. Trombosit membranında spesifik reseptörlere ADP bağlanınca şekil değişikliği meydana gelir ve fibrinojen bağlanma bölgeleri (glikoprotein IIb/IIIa) açığa çıkar (10). Fibrinojen bu reseptör bölgelerine bağlanır ve agregasyona neden olur. ADP konsantrasyonunun yüksek olduğu ortamda trombositler uyarılınca arasıdonik asitten tromboxan sentezlenir. Tromboxan A_2 yoğun granüllerin ve α -granüllerin salgılanmasına neden olarak irreversibl sekonder agregasyonu sağlar (23). Kollojen düşük konsantrasyonlarda tromboxan A_2 sentezi vasıtası ile α -granüller, yoğun granüller ve lizozomlardan çeşitli maddeler salgılatarak trombosit agregasyonunu meydana getirir. Kollojen konsantrasyonunun yüksek olması, tromboxan sekresyonundan bağımsız bir mekanizma ile agregasyona neden olur (Şekil 5). Epinefrin düşük konsantrasyonlarda primer, yüksek konsantrasyonlarda tromboxan A_2 vasıtası ile sekonder agregasyonu oluşturur. Bu özellikleri ile

ADP'ye benzeyen epinefrin diğer agreganların neden olduğu şekil değişikliğini oluşturamaz (23).

Yoğun granüller, α -granüller ve lizozomların muhtevasını salgılatmak suretiyle irreversible trombosit agregasyonuna yol açan trombin bu etkisini iki değişik mekanizmayı aktive ederek gösterir. Tromboxan A₂ sentezinin söz konusu olduğu mekanizma fizyolojik yönden fazla önemli değildir. Tromboxan sentezine bağımlı olmayan diğer yolun fizyolojik önemi daha fazladır(45).

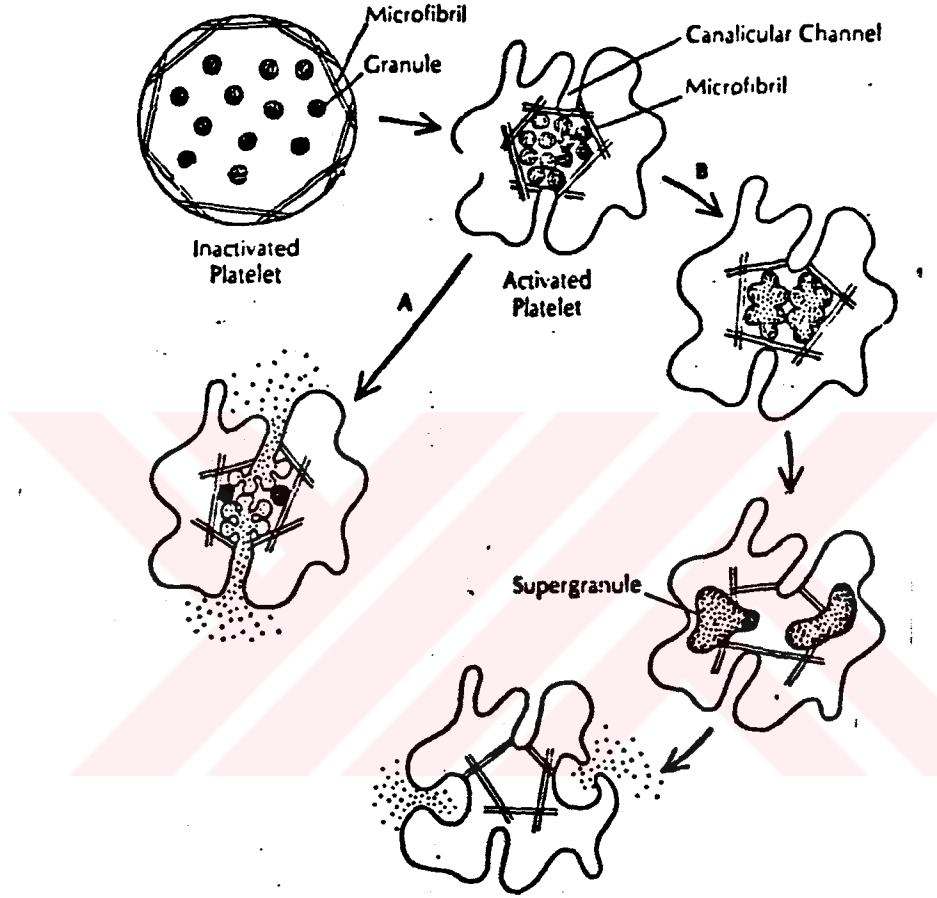
Sekresyon : Trombosit sekresyonu diğer salgı hücrelerinde olduğu gibi exocytosis denilen bir fenomen şeklinde gerçekleşir. Bu olayda muhtevası salgılanacak olan granül extrasellüler ortamla deği halinde bulunan bir membranla kaynaşmakta ve granülün içindeki maddeler kısmen veya tamamen hücre dışı sıvısına verilmektedir. Trombosit sekresyonunda yoğun granüller plazma membranı ile kaynaştığı halde α -granüller hücrenin yüzeyine açılan kanalliküler sistemle (internal membran) kaynaşır (23,25).

Sekresyon olayı stoplazmik Ca konsantrasyonunun yükselmesiyle başlar (25). Agonist, trombosit membranındaki spesifik reseptörüne bağlanınca plazma membranının iç tabakası ve yoğun tübüler sistemden plazmaya kalsiyum salıverilir. Plazmaya salıverilen kalsiyumun miktarı, agonistin yapısına ve konsantrasyonuna bağlıdır. Stoplazmaya geçen iyonize kalsiyum-kalmodulin ile ilişkiye girer. Kalsiyum-kalmodulin kompleksi miyozin kinazı aktive eder. Aktif miyozin kinaz miyozin hafif zincirini fosforile eder. Miyozin fosforile olunca aktin filamentleri ile ilişkiye girer. Böylece kontraksiyon başlar.

Şekil 8 'de görüldüğü gibi mikrofibrillerin kasılması ile granüller iki taraftan sıkıştırılmakta ve hücrenin merkezinde bir araya getirilmektedir (23).

Granüllerin hücre merkezinde toplanması olayını ilk önce gösteren White olmuştur. Bu bilim adamına göre ; granüller merkezde toplandıktan sonra hücrenin yüzeyine açılan kana-

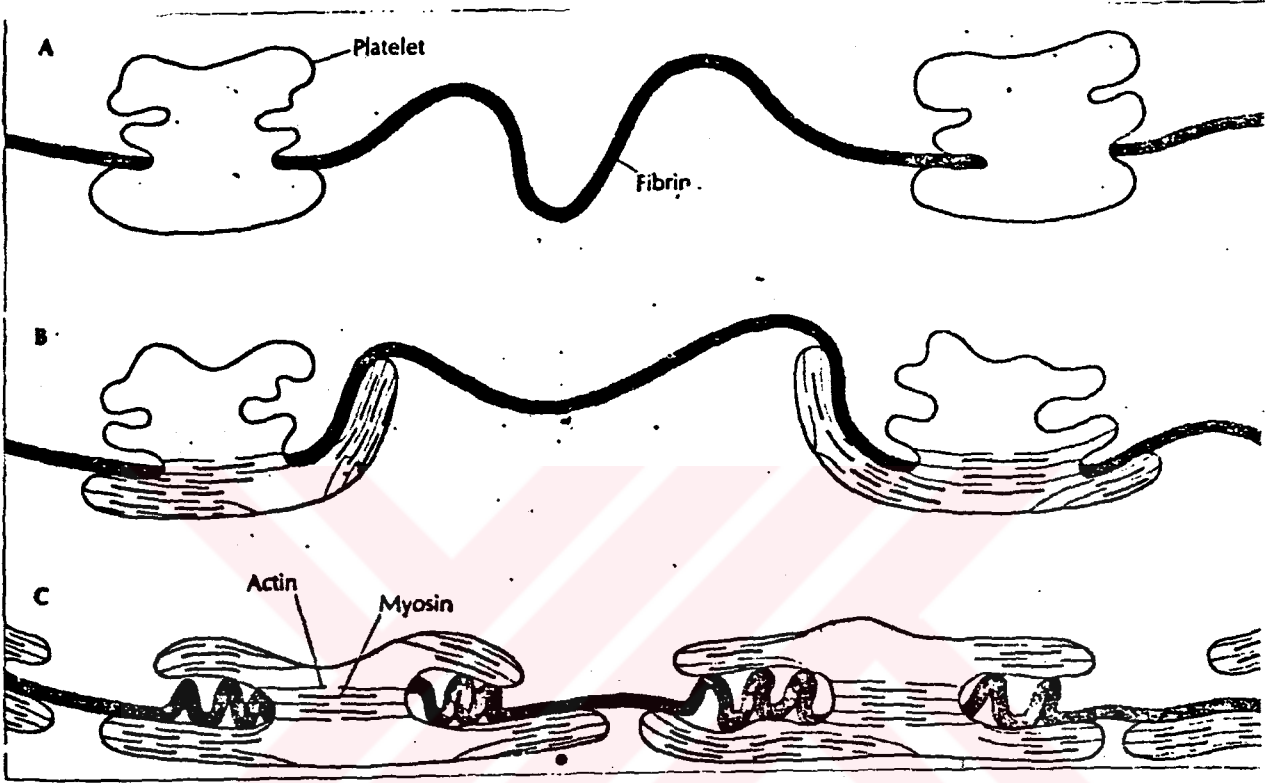
liküler sistemin kanalları ile kaynaşarak muhtevalarını extra-selüler ortama verirler (23).



Şekil 6 : Trombosit Degranülasyonunun İki Farklı Hücresel Mekanizmaları.

Ginsberg ve çalışma arkadaşlarının önerdikleri görüşe göre ise; merkezde toplanan granüller birbirleriyle birleşerek daha büyük granülleri oluştururlar. Bu süper granüllere su ve elektrolitlerin girmesi sonucu granüller genişler ve muhtevaları seyrelir. Sertliği azalmış olan bu birleşik granüller aktin-miyozin mikrofibril ağının kasılmasıyla trombositin merkezinden periferine doğru hareket ederler (Şekil 6.).

Daha sonra plazma membranı ile kaynaşır ve muhtevalarını boşaltırlar (23,25).



Şekil 7 : Elektron Mikroskopik Çalışmalardaki Pıhtı Kontraksiyonunun Şematik Bir Görünümü. Trombositlerin Fibrin İplikçikleriyle Birbirine Bağlanması, Sonra Psödopodların Çıkarılması ve Pıhtının Retraksiyonu.

Mikroflamentlerin Kasılması : Trombositler aktive olunca kontraktıl flamentleri kasılır ve ultrastrüktürlerinde bir seri değişiklikler meydana gelir (23). Bunları şöylece sıralıyabiliriz ;

1- Şekil değişikliği (disk biçimindeki trombositlerin küresel şekle dönüşmesi), 2- Psödopod oluşumu, 3- α -granüllerin hücre merkezinde toplanması ve 4- Degranülasyon (sekresyon).

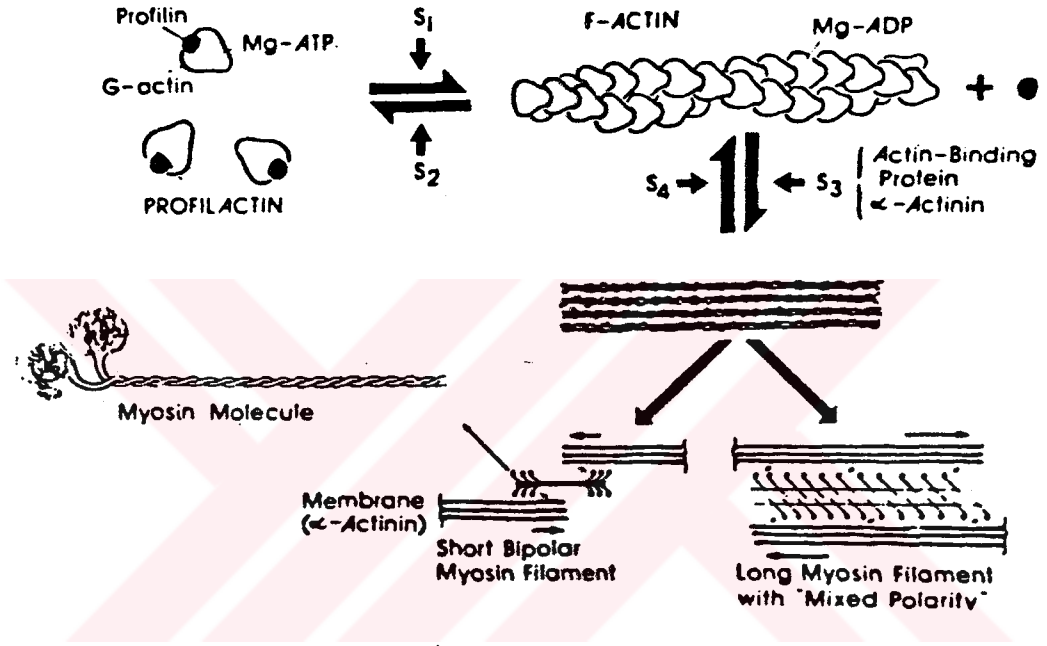
Kas hücrelerinde olduğu gibi trombositlerde de başlıca kontraktıl proteinin aktin olduğu bilinmektedir (23). Kasılabilmesi için monomerik globüler aktin (G-aktin), fibriler aktin (F-aktin) şekline polimerize edilir. Globüler aktin ile Fibriler aktin arasındaki dengeyi, değişik proteinler regüle eder. Bu proteinler şunlardır : 1- Profilin ; aktin molekülleri ile 1/1 oranında birleşerek polimerizasyonun uygun bir şekilde oluşmasına izin verir. 2- α -Actinin ve aktin bağlayan protein; polimerizasyonu arttırmakla görevli proteinlerdir. 3- Gelsolin ; fibriler aktinin uzunluğunu düzenleyen kalsiyuma bağımlı bir proteindir (25).

Trombosit miyozini dimerik yapıda iki ağır zincir (moleküler ağırlığı 200000) ve iki çift hafif zincirlerden meydana gelmiştir (Şekil 8). Hafif zincirler miyozin molekülünün baş bölümünü oluşturur. Baş bölümü ATP-ase aktivitesine sahiptir.

Kasılma miyozin filamentlerinin çapraz kolları üzerinde aktin flamentlerinin kayması şeklinde meydana gelir(Şekil 8) Aktin flamentleri stoplazmada veya plazma membranında bulunan proteinlere (anchoring proteinler) tutunmuş durumdadır. Aktin flamentlerini demirleyen bu proteinlerin yapısı yeterince bilinmiyor (23).

Kasılmanın olabilmesi için Mg.ATP-ase aktivitesi ve miyozin hafif zincirinin fosforile olması gerekir (25).

Kalmodulin ile aktive olan miyozin kinaz miyozin hafif zincirini fosforile eder. Kalmodulin Ca ile aktifleştigiğine göre kasılmanın stoplazmadaki serbest Ca konsantrasyonuna bağımlı bir olay olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 8 : Trombositlerin Kontraksiyon Mekanizmasının Modeli.

MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Diabet teşhisi konulmuş yaşları 35-65 kg arasında değişen 27 Tip 11 Diabetik ve 10 sağlıklı denekten yararlanıldı.

Çalışmaya başlarken her iki grupta bulunan deneklerden yaklaşık 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Sitratlı venöz kan örneklerinde, trombositlerin ADP, Epinefrin ve Collagene karşı agregasyon cevapları Chrono-Log 330 model agregometre ile belirlendi. Sitratsız kan örneklerinde Total Kolesterol ve Trigliserid düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle Beckman Synchron Cx otoanalizöründe; HDL-K düzeyi Fosfotungstat-MgCl₂ presipitasyon yöntemi ile; Fruktozamin testi NBT (Nitrobluetetrazolium) reaksiyonu ile kolorimetrik yöntemle; Glikoz düzeyi ise Astra-8 otoanalizöründe glikoz oksidaz metodu kullanılarak ölçüldü.

Elde edilen sonuçların İstatiksel değerlendirilmesinde Student's t testinden yararlanıldı.

Trombosit Agregasyonunun Ölçümü

Sitratlı venöz kan örneklerinden trombositlerin ADP, Epi-
nefrin ve Collagene karşı agregasyonu Born ve O'Brien'in yön-
temine göre aşağıda açıklandığı şekilde belirlendi (9,55) .

1- 12 saatlik açlığı takiben sabahleyin kahvaltı yapma-
dan ve bir hafta öncesine kadar herhangi bir ilaç kullanmayan
deneklerden 9 ml venöz kan alınarak % 3,8 'lik 1 ml sodyum sit-
rat ihtiva eden bir tüpe boşaltıldı.

2- Çalkalamadan yavaşça karışmaları temin edildi.

3- 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek trombositen
zengin plazma (PRP) elde edildi.

4- Silikonize Pastör pipeti ile PRP alınarak plastik
tüplere konuldu.

5- Trombositten fakir plazma (PPP) elde etmek için artta
kalan sitratlı kan örneği 4000 g' de en az 5 dakika santrifüj
edildi. Pastör pipeti ile alınan PPP, plastik tüplere konuldu.

6- Trombositten zengin plazma örneklerinde trombosit
sayısı 3 ml'de 200.000 ± 20.000 olacak şekilde PPP ile gerekli
dilüsyonlar yapıldı.

7- Agregasyon testleri kan örnekleri alındıktan 30 daki-
ka sonra, en geç 3 saati geçmemek şartıyla gerçekleştirildi.

KULLANILAN REAKTİFLER (Sigma'dan temin edildi)

1± ADP Ana Çözeltisi : Konsantrasyonu 2×10^{-4} mol/l olacak
şekilde hazırlandı.

2- Epinefrin Ana Çözeltisi : Konsantrasyonu 1×10^{-4} mol/l olacak şekilde hazırlandı.

3- Collagen Ana Çözeltisi : Konsantrasyonu 2 mg/ml olacak şekilde hazırlandı.

4- Sodyum Sitrat Çözeltisi : 3,8 g sodyum sitrat tartıldı. Bir miktar distile su ile çözüldükten sonra hacim 100 ml'ye tamamlandı.

Total Kolesterol Tayini

(Cholesterol-kit Cat.No 442780, Beckman Instructions)

Metod : Enzimatik Metod

Prensip: Kolesterol esteraz Kolesterol esterlerini serbest kolesterol ve yağ asidlerine hidroliz ederek, serbest kolesterol, kolesterol oksidaz ile oksitlenerek kolesterol 3 ve hidrojen peroksida ayrılır. Peroksidazın katalizlediği reaksiyonla, hidrojen peroksid ile amino-4 antiprinin ve fenol ilavesiyle renklenmiş quinoemine ve suya ayrışır. Renkli bileşiğin 500 nm'de absorbansı okunur.

Reaktifler

4 Amino antiprin	0.3 mmol/l
Fenol	8.5 mmol/l
Kolesterol esteraz	200 IU/L
Kolesterol oksidaz	1000 IU/l
Peroksidaz	2500 IU/l

Total Kolesterol tayini otoanalizörde yapılmıştır.

Normal değerler : 150-250 mg/dl

Trigliserid Tayini

(Triglycerides-kit Cat.No 4422770, Beckman Instructions)

Metod : Enzimatik Metod

Prensip : Nümunedeki trigliseridler lipazın etkisiyle serbest yağ asidlerine ve gliserole hidroliz olur. Daha sonraki basamaklarda Gliserol kinaz, Gliserol 1 fosfat dehidrojenaz ve difosfataz etkisiyle renkli bileşik olan formazon oluşur. Bu renkli bileşiğin 500 nanometrede absorbanansı okunur.

Reaktifler

ATP	2.7 mmol/l
NAD	2.6 mmol/l
INT	0.35 mmol/L
Lipaz	900 IU/l
Gliserol kinaz	13 KIU/l
Difosfataz	9 KIU/l

Trigliserid tayini otoanalizörde yapılmıştır.

Normal Değerler : 35-160 mg/dl

Serumda HDL-Kolesterol Ölçümü

Prensip : Presipitasyon yöntemleri ile serumda HDL-kolesterol ölçümünün temel prensibi apoprotein B' nin çöktürülmesi ve üst sıvıdan kolesterol ölçülmesidir. Bu çalışmada rutin laboratuvar uygulamalar için pratik ve güvenilir bir teknik olduğu ileri sürülen Fosfotungstat-MgCl₂ ile presipitasyon yöntemi kullanılmıştır (29).

Presipitasyondan sonra üst sıvıdan kolesterol ölçümü, Zak Yöntemi'nin laboratuvarımız şartlarında ufak değişiklikler uygulanması ile yapılmıştır.

1- Fosfotungstik asid çözeltisi : 4.025 g H₃P(W₃O₁₀)₄-H₂O tartılıp 50 ml distile suda çözüldü. Üzerine 16 ml 1 mol/l NaOH çözeltisi eklendi. Hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

2- MgCl₂ = 2 mol/l

3- Derişik glasiyal asetik asit

4- Derişik H₂SO₄

5- FeCl₃ reaktifi : Zak Yöntemi'nde hazırlanmış aynı konsantrasyondaki reaktif kullanıldı.

6- Kolesterol serum havuzu standardı : Kolesterol için hazırlanan serum havuzu standardı aynen kullanıldı.

Deneyin Yapılışı : Bir santrifüj tüpü alındı.

	Örnek
Serum	2 ml
Fosfotungstik Asit Reaktifi	0,2 ml
2M MgCl ₂ Çözeltisi	0.05 ml

iyice çalkalandı, oda ısısında en az 15 dakika beklendi. Sonra 1500 g'de +4⁰C'de 30 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra üst sıvı berrak ise deneyde kullanıldı. Üst sıvı bulanık olduğu zaman serum, % 0,9'luk NaCl ile iki kat sulandırıldı, presipitasyon çözeltileri de iki kat çok kullanıldı, sonra aynı santrifüj işlemi tekrarlandı. Deney sonunda bulunan HDL-kolesterol değeri sulandırma faktörü olan 2 ile çarpıldı.

Sonra 2 adet santrifüj tüpü alındı, standart ve örnek olarak işaretlendi.

	Standart	Örnek
Kolesterol Standardı	0.1 ml	-
Örnek Üst Sıvısı	-	0.3 ml
Demir-III- Klorür Reaktifi	3.9 ml	5.7 ml

30 dakika oda ısısında beklendi. 3000 devir/ dakikada 15 dakika santrifüj edildi.

Sonra üç deney tüpü alındı, kör, standart ve örnek olarak işaretlendi.

	Kör	Standart	Örnek
Demir-III-Klorür	4 ml	2 ml	-
Standart Üst Sıvısı	-	2 ml	-
Örnek Üst Sıvısı	-	-	4 ml
Sülfürik Asit	2 ml	2 ml	2 ml

iyice çalkalandı, 30 dakika oda ısısında beklendikten sonra 560 nm'de optik dansiteler okundu.

Hesaplama : Başlangıçta örnekler fosfotungstat-MgCl₂ karışımı ile 1.125 kat sulandırıldı. Kolesterolün ölçümü için alınan üst sıvıda 20 kat sulandırıldı (0,3 ml üst sıvıya 5,7 ml FeCl₃ reaktifi eklendi). Standart ise 40 kat sulandırıldı (0.1ml serum havuzu standardına 3.9 ml FeCl₃ reaktifi eklendi). Ayrıca örnekler deney tüplerine 4'er ml aktarılırken, standart 2 ml aktarıldı. Yani örnekler standarda göre 4 kez daha konsantre oldu. Bu nedenle HDL-kolesterolü hesaplanacak standart olarak serum havuzundaki gerçek kolesterol düzeyinin 1/4 ' ü alındı.

$$\text{Örnekteki HDL-Kolesterol Konsantrasyonu (\% mg)} = \frac{A}{\text{Standart Optik Dansite}} \times \text{Örnek O.D.} \times F$$

A = Serum havuzu kolesterol standardı /4

F = Örneğin sulandırılma faktörü = 1.125

FRUKTOZAMİN TESTİ

Metod : NBT (Nitrobluetetrazolium) reaksiyonu ile fruktozaminin kolorimetrik tayini.

Prensip : Fruktozaminin (glikoza bağlanmış protein) kolorimetrik testi alkali ortamda (PH : 10,35) ketoaminlerin nitrobluetetrazolium'a indirgenmesi esasına dayanır (7,6).

Formozan'ın oluşum hızı fruktozamin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. Sonuçlar desoxy-mdrpholio-fruktoz (DMF) 'ye eşdeğer olarak değerlendirilir.

Nümune : Serum veya plazma

Serumdaki fruktozamin konsantrasyonu $+4^{\circ}\text{C}$ de 7 gün, -20°C de 3 ay değişmeden kalır.

KİT İÇERİĞİ : 1- NBT reaktifi (nitrobluetetrazolium)

0.25 mmol/l.Sodyum karbonat tamponu

0.1 mol/l PH:10.35

2- Standart :Glikoza bağlı protein (DMF)
serum pool'ü

NOT : Standart kullanılmadan 2 saat önce 3 ml distile su-
da çözülür. (Stabilite $+4^{\circ}\text{C}$ de 14 gün)

DENEYİN YAPILIŞI :

	T	S
T: Test		
S: Standart	NBT reaktifi	1.0 ml
A: Absorbans	Serum veya plazma	0.1 ml
	Standart	-
		0.1 ml

iyice karıştırılır. 37 °C de 10 dakika bekletilir. 10 dakika sonra A_I (Absorbansı) okunur. İlk okumadan 5 dakika sonra A₂ (Absorbansı) distile suya karşı 530 nm ' de okunur.

Hesaplama : Test ve standart absorbanları hesaplanır.

$$\Delta A = A_2 - A_1$$

$$\text{Fruktozamin (mmol/l)} = \frac{\Delta A \text{ Test}}{\Delta A \text{ Standart}} \times \text{St.Konst.}$$

Normal Değerler : 2.0-2.8 mmol/l DMF' ye eşdeğer (serumda)

Glikoz Testi

Astra-8 otoanalizöründe glikoz oksidaz metodu ile serum glikoz değerleri ölçüldü.

Normal Değerler : % 70-110 mg.

BULGULAR

A- Açlık Kan Şekeri Düzeyleri : Kontrol grubunda açlık kan şekeri düzeyleri ortalaması % 93.90 mg/dl, Diabetli grubun açlık kan şekeri düzeyi ise %248.70 mg/dl olarak ölçüldü. Deney grubunda açlık kan şekerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu belirlendi ($P < 0.001$).

B- Serum Fruktozamin Düzeyleri : Fruktozamin, GSA (glikozillenmiş serum albumini) veya GPA (glikozillenmiş plazma albumini) ve GSP (glikozillenmiş serum proteini) veya GPP (glikozillenmiş plazma proteini) olarak kısaltılan glikozil albumin ve proteini gösterir. Daha geniş anlamda bir şeker (çoğunlukla glikoz) ve bir proteinin(çoğunlukla albumin) enzimatik olmayan bir reaksiyon ürününün türevi olan bir ketoamindir. Fruktozamin testi ard arda gelen bir kaç hafta boyunca kanda ortalama glikoz konsantrasyonunun bir ölçüsüdür. Enzim inaktivasyonu, regülatör moleküllerinin bağlanmasının inhibisyonu, azalan proteolisis ve glikozillenmiş proteinler, diabette tipik olarak artar. Bizim ölçümlerimizde de Diabetli grubumuzun serum fruktozamin düzeyleri 3.97 ± 1.08 mmol/l olarak bulundu. B değeri kontrol grubunun 2.040 ± 0.98 mmol/l olan ortalama serum fruktozamin değerinden önemli ölçüde yüksek olduğu görüldü ($P < 0.01$).

C- Trombositlerin Agregasyon Değerleri :

1- Epinefrine Cevap : Kontrol grubunda trombositlerin

Epinefrine karşı agregasyon indeksi % 63.11± 25.82 olarak belirlendi. Diabetik grupta ise agregasyon indeksinin % 80.66± 15.23 olduğu görüldü ($P < 0.01$). Diabetik grubun trombositlerinin epinefrine karşı hipersensitif olduğu dikkati çekti.

Yaş ile Trombositlerin epinefrine karşı cevaplarına ilişkin korelasyon katsayısı incelendiğinde hem kontrollerde hem de hasta grubunda önemsiz bir katsayı olduğu görüldü ($P > 0.05$).

2- Collogene Cevap : Kontrol grubunda Collogen ile oluşan trombosit agregasyonu % 62.80± 27.67 , Hasta grubunda ise %89.77± 11.74 olarak belirlendi($P < 0.01$). Hasta grubu trombositlerinin Collogene karşı hipersensitif olduğu görüldü.

Yaş ile Collogen'e karşı agregasyon değerlerine ilişkin r korelasyon katsayısı, kontrollerde r: -0.90 olup, bu katsayı anlamlıdır ($P < 0.05$). Hasta grubunda ise Korelasyon katsayısı r: -0.228 olup önemsizdir ($P > 0.05$).

3- ADP'ye Cevap : Kontrol grubunda ADP ile oluşan trombosit agregasyonu % 67.30± 24.36 , Diabetli grupta ise % 84.92± 11.73 olarak belirlendi. Bu bulgulara göre hasta grubun trombositlerinin ADP'ye cevabının yüksek olduğu gözlemlendi ($P < 0.01$).

Yaş ile trombositlerin ADP'ye karşı agregasyon değerlerine ilişkin korelasyon katsayısı ise hem kontrollerde hem de hasta grubunda önemsiz bulundu ($P > 0.05$).

D- Lipid Parametreleri:

1- Plazma HDL-K Düzeyi : Kontrol grubunun plazma HDL-K düzeyi 54.40 ± 10.46 mg/dl, Hasta grubunun HDL-K düzeyi 32.50 ± 13.290 mg/dl olarak tesbit edildi. Deney grubunda HDL-K düzeyinin kontrol grubundan önemli ölçüde düşük olduğu gözlemlendi ($P < 0.001$).

2- Plazma Total Kolesterol Düzeyi : Kontrollerde 161.30 ± 33.83 mg/dl, Hasta grubunda ise 251.333 ± 39.34 mg/dl olduğu saptandı ($P < 0.001$). Hasta grubunda total kolesterol düzeyinin kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğu dikkati çekti.

3- Trigliserid Düzeyleri : Kontrol grubunun trigliserid düzeyi 83.60 ± 14.75 mg/dl, Hasta grubunun ise 162.33 ± 73.09 mg/dl olduğu tesbit edildi. Buna göre hasta grubunun trigliserid düzeyinin kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğu anlaşıldı ($P < 0.01$).

Tablo 1 : Kontrol Grubunun Agregasyon Değerleri.

NO	ADI	Cins	Yaş	Glikoz (AKŞ) % mg	Fruktozamin m Mol/lt	Epinefrin %	Collogen %	ADP %
1	S.I	K	65	95	2.385	78	30	78
2	S.B	K	32	102	0.397	47	80	65
3	N.D	K	52	98	0.397	-	25	100
4	Y.K	K	25	82	2.385	80	80	65
5	T.S	E	30	97	1.590	87	75	82
6	S.A	E	37	102	2.385	62	87	73
7	E.B	E	55	105	2.120	80	-	80
8	H.B	K	40	89	3.180	87	-	80
9	H.Ü	E	60	89	2.385	22	-	25
10	M.T	E	49	80	3.180	25	-	25
\bar{X}			44.50	93.90	2.040	63.11	62.83	67.30
SD			13.62	8.595	0.982	27.001	27.67	24.367

Tablo 2 : Kontrol Grubunun Serum HDL-K-Trigliserid ve kolesterol Değerleri.

NO	Adı Soyadı	Cins	Yaş	Kolesterol mg/dl	Trigliserid mg/dl	HDL-K
1	S. Işık	K	65	157	82	53.33
2	S. Bulut	K	32	122	85	56.00
3	N. Demirel	K	52	139	69	80.00
4	Y. Kocyiğit	K	25	110	72	58.66
5	T. Selçuk	E	30	167	68	42.66
6	S. Alan	E	37	174	99	56.00
7	E. Bayrak	E	55	205	110	50.66
8	H. Bayrak	E	40	212	92	42.66
9	H. Ünal	E	60	185	97	50.66
10	M. Teztaş	E	49	142	102	53.33
X			44.50	161.30	87.60	54.40
SD			13.62	33.83	14.75	10.46

Tablo 3 : Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Trombosit Agregasyonu, Akş ve Fruktozamin Değerleri.

NO	ADI	Cins	Yaş	Glikoz % mg	Fruktozamin m Mol/lit	Epinefrin %	Collogen %	ADP %
1	H.A	K	55	287	3,180	75	74	78
2	V.Y	K	48	435	4.000	100	-	100
3	O.B	K	50	464	3.180	100	100	95
4	A.K	E	62	270	3.180	87	90	90
5	M.K	E	52	210	4.770	98	-	93
6	M.Ö	E	55	160	2.385	-	-	62
7	A.Ö	E	60	217	4.77	98	95	100
8	F.T	E	49	210	3.975	-	100	100
9	B.Ö	E	32	476	4.000	64	94	94
10	N.E	K	50	450	7.155	70	-	98
11	B.U	E	50	195	3.180	98	100	100
12	B.K	E	52	268	5.565	-	-	-
13	L.K	K	60	188	3.180	58	63	70
14	A.N	K	43	226	3.975	90	100	90
15	M.D	E	40	140	3.975	90	95	90
16	Y.T	E	45	170	3.975	80	97	90
17	P.D	K	42	192	4.770	62	75	75
18	F.Ö	K	50	216	5.565	65	100	85
19	H.S	K	50	376	2.385	62	100	85
20	N.A	K	48	270	4.770	80	78	75
21	A.Y	E	57	180	3.975	93	100	77
22	R.Ö	E	55	186	3.180	90	85	90
23	R.B	E	56	166	4.770	79	95	90
24	A.K	E	65	150	2.385	-	-	80
25	S.A	E	62	140	3.180	-	-	75
26	B.B	K	50	205	3.975	55	-	80
27	M.A	K	48	270	3.975	45	75	65
X			51.3	248.7	3.970	80.66	89.77	84.92
SD			7.358	102.44	1.08	16.70	11.74	11.73

Tablo 4 :Tip II Diabetes Millitus'lu Hastaların HDL-K,
Total-K ve Triglisericid Değerleri.

NO	Adı Soyadı	Cins	Yaş	HDL-K (mg/dl)	TOTAL-K (Mg/dl)	TRİGLİSERİD (mg/dl)
1	L.K	K	60	35.552	233	144
2	A.N.	K	43	17.776	326	258
3	P.D.	K	42	44.440	241	133
4	F.Ö	K	50	44.440	242	236
5	H.S	K	50	44.440	236	257
6	N.A	K	48	17.776	238	248
7	R.B	E	56	44.440	300	186
8	D.K	E	52	34.440	166	53
9	E.D	E	40	17.776	273	99
10	Y.T	E	45	44.440	261	91
11	A.Y	E	57	35.552	238	151
12	R.I	E	55	8.889	262	92
X			49.84	32.50	251.33	162.33
SD			1.86	3.84	11.36	21.10

Tablo 5 :Tip II Diabetiklerde agregasyon Değerleri (Ortalama±SD)

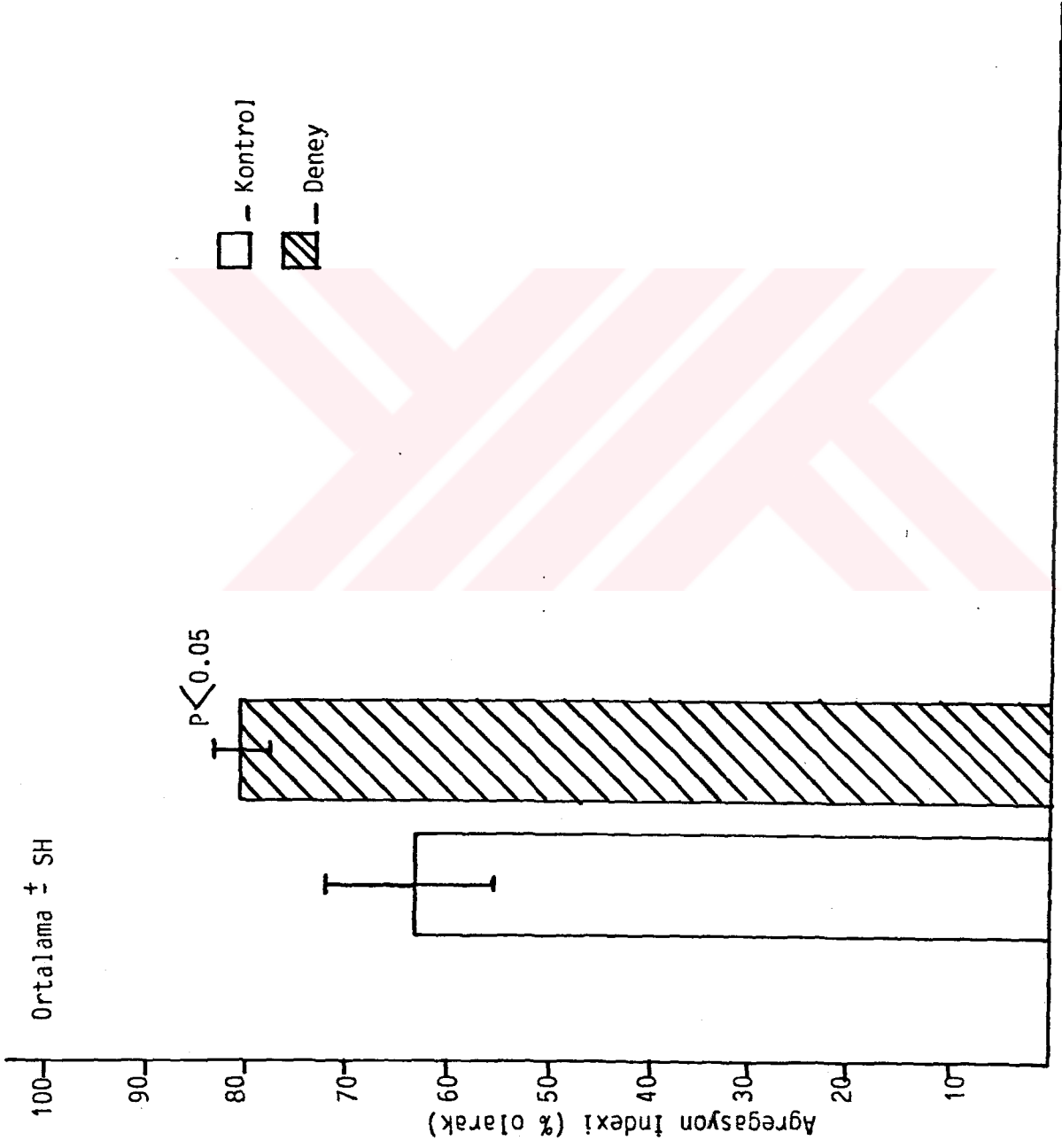
PARAMETRELER	KONTROL	DENEY	t	p
Epinefrin %	63.11 ± 25.82	80.66 ± 15.23	2.335	P < 0.05
Collogen %	62.83 ± 27.67	89.77 ± 11.74	3.414	P < 0.01
ADP %	67.30 ± 24.36	84.92 ± 11.73	3.570	P < 0.01

Tablo 6 :Tip II Diyabetiklerde kan glukoz ve fruktozamin değerleri(ortalama±SD)

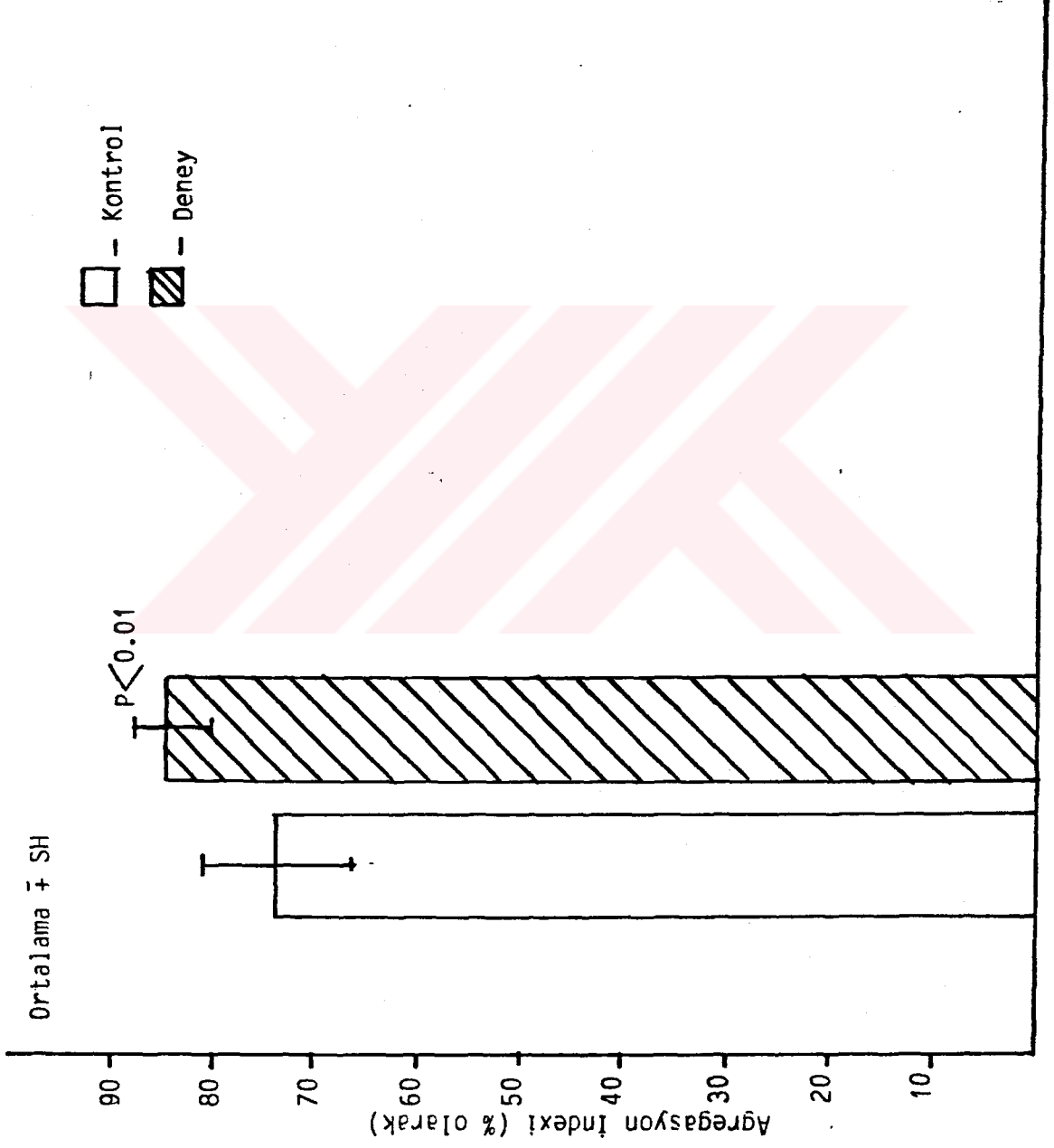
PARAMETRELER	KONTROL	DENEY	t	p
Glikoz(mg/dl)	93.90 ± 8.59	248.70 ± 102.44	4.734	P < 0.001
Fruktozamin m Mol/lt	2.04 ± 0.98	3.97 ± 1.08	3.201	P < 0.01

Tablo 7 : Tip II Diabetes Mellituslularda Serum plazma lipidleri

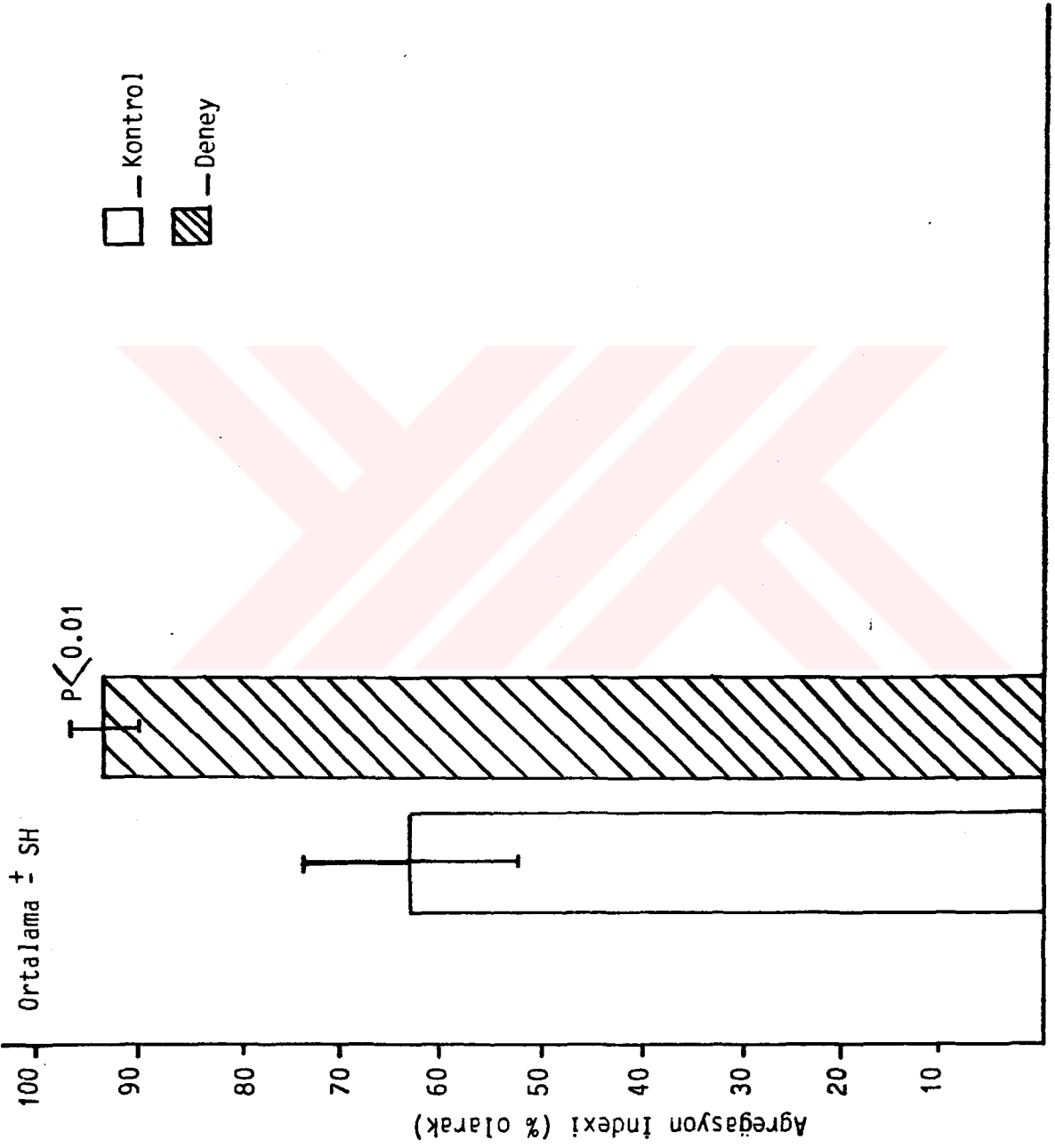
Parametreler	Kontrol	Deney	t	p
HDL-K	54.40 $\bar{\pm}$ 10.46	32.50 $\bar{\pm}$ 13.290	4.228	P 0.001
T.Kolesterol	161.30 $\bar{\pm}$ 33.83	251.333 $\bar{\pm}$ 39.34	5.689	P 0.001
Trigliserid	83.60 $\bar{\pm}$ 14.75	162.33 $\bar{\pm}$ 73.09	3.168	P 0.01



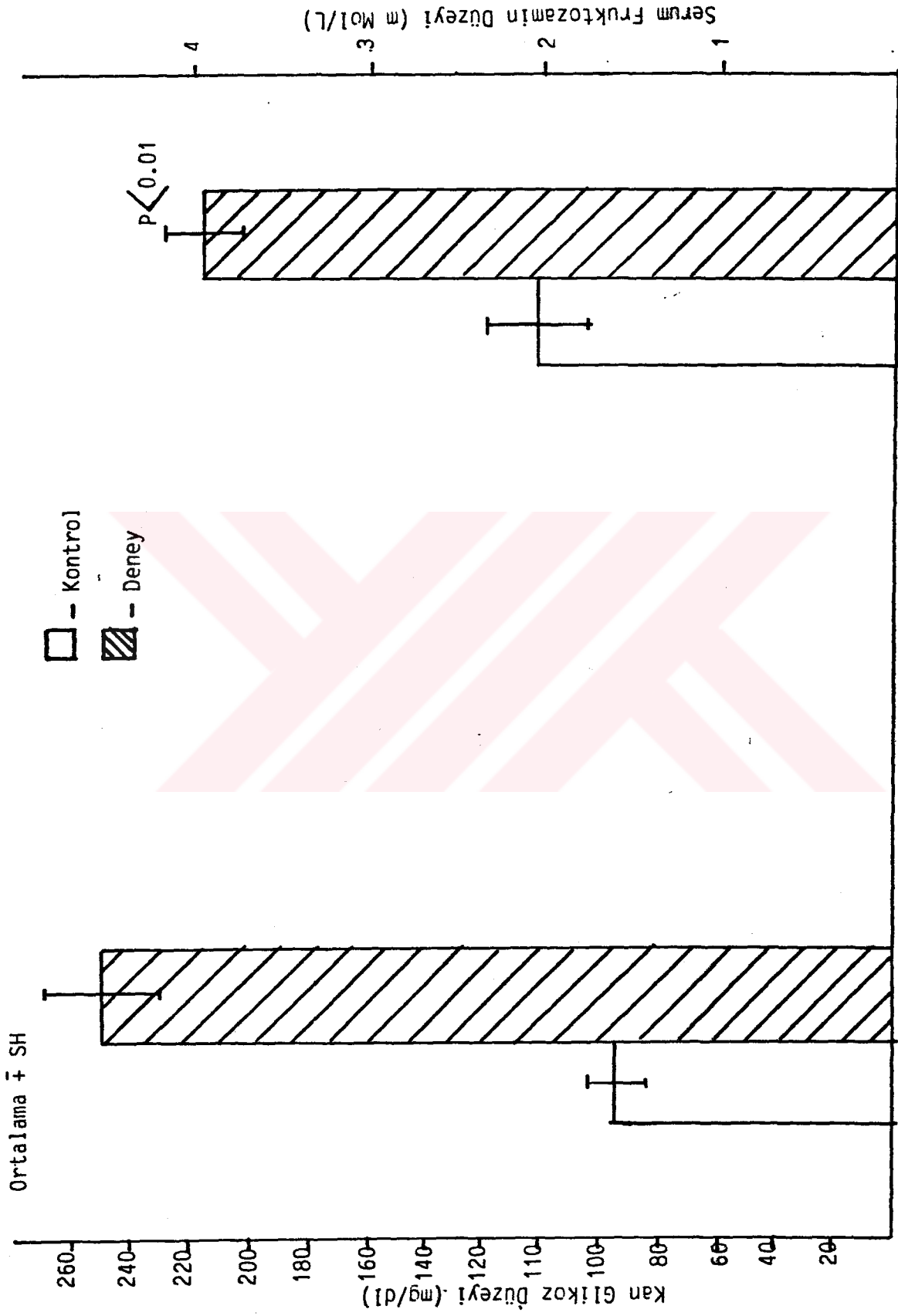
Şekil 1: Tip II Diabetiklerde Trombositlerin Epinefrine Karşı Agregasyon Cevabı.



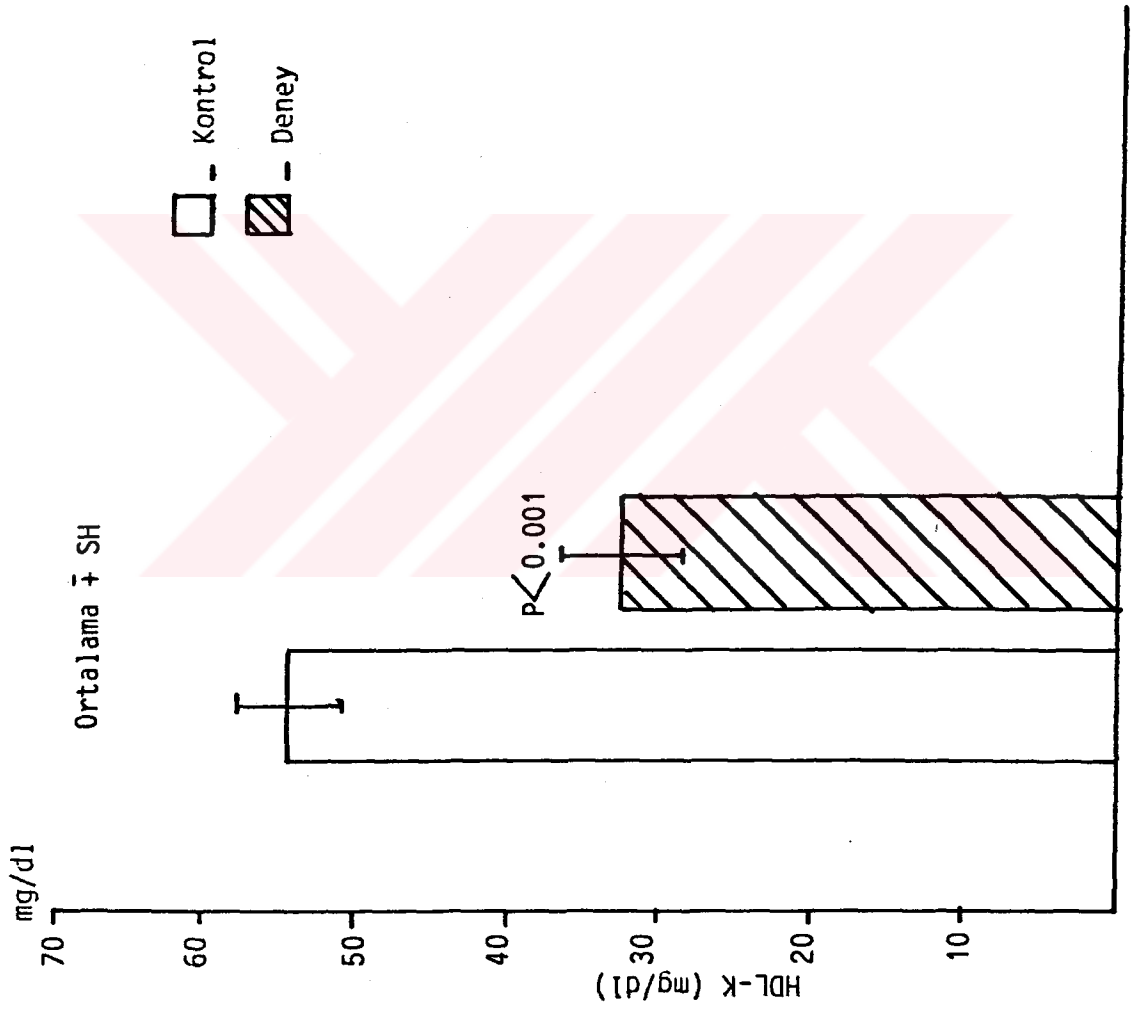
Şekil 3: Tip II Diabetiklerde Trombositlerin APP ye Karşı Agregasyon Cevabı



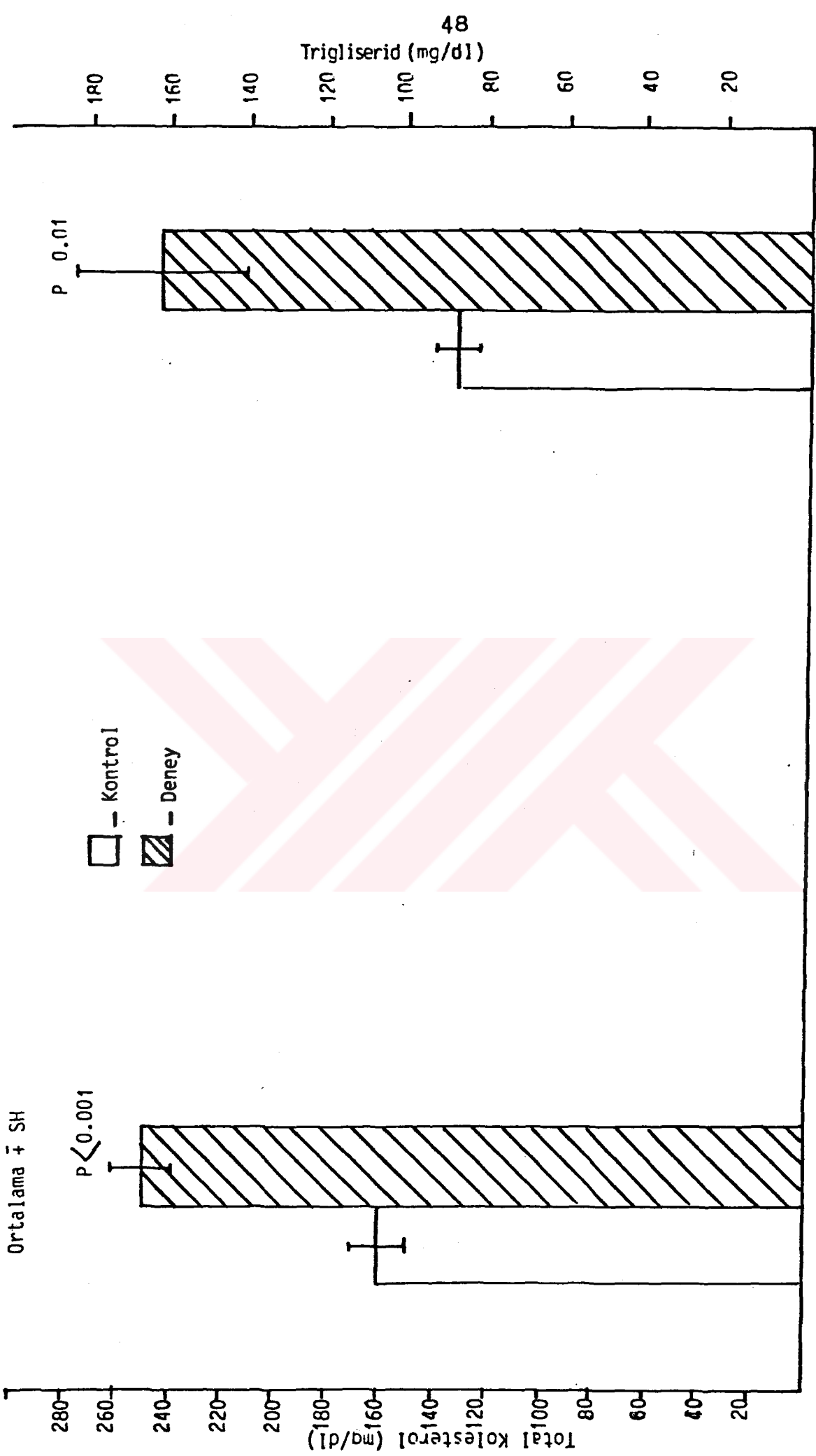
Şekil 2: Tip II Diabetiklerde Trombositlerin Kollojene Karşı Agregasyon Cevabı



Şekil 4: Tip II Diabetiklerde Kan Glukoz ve Fruktozamin Düzeyi



Şekil 5: Tip II Diabetiklerde HDL-K Düzeyi



Şekil 6: Tip II. Diyabetiklerde Total Kolesterol ve Trigliserid Düzeyleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızın deney grubunda bulunan Tip II diabetiklerde açlık kan şekeri ve serum fruktozamin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre önemli ölçüde yüksek olması; beklenen, doğal bir bulgu şeklinde yorumlanabilir. Nitekim hem tip I hem de tip II diabetiklerde özellikle tıbbi kontrol altında bulunmayan hastalarda açlık kan glikozu ve serum fruktozamin düzeyleri genellikle yüksektir. Deney grubumuzdaki hastaların tıbbi tedaviye ve diyetlerine dikkat etmemeleri açlık kan şekeri ve serum fruktozamin düzeylerindeki önemli artışa katkı sağlamıştır.

Diabetiklerde trombositlerin Epinefrin, Collagen ve ADP gibi agreganlara karşı duyarlılığının değişmediğini belirten az sayıdaki araştırma sonuçlarına karşı, pek çok deneysel çalışmada trombosit agregasyonunun önemli ölçüde arttığı ifade edilmiştir. Ayrıca bazı araştırmacılar diabetes mellitus'da mikrovasküler lezyonlardan trombosit agregasyonundaki artışın sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (31,65).

Trombositlerin membranında bulunan bazı glikoproteinler (GPIb, GPIIb, GPIIIa kompleksi) adezyon ve agregasyon süreçlerinde trombositlerin subendotelyuma ve birbirlerine yapışmasında yapıştırıcı proteinler için reseptör görevi yaparlar (31). Bu trombosit reseptörlerinin tip I ve tip II diabetiklerde

artmış olduğu Tschoepe ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (65).

Güçlü bir vazokonstriktör olan Tromboksan A_2 , aynı zamanda trombositleri agregasyona sevkeden fizyolojik bir ajandır(13). Tip II diabetiklerde aktive edilmiş trombositlerden açığa çıkan tromboksan A_2 miktarının önemli ölçüde artmış olduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır(13,16,31,36).

Kalmodulin bir hücre içi ikincil haberci olarak kabul edilmektedir. Trombositlerde ve pek çok hücrede varlığı gösterilmiştir. Paolisso ve arkadaşlarına göre tip I diabetiklerin trombositlerinde Kalmodulin miktarı değişmediği halde tip II diabetiklerde önemli bir artış bulunmaktadır (46). Bu artış belki de tip II diabetiklerin trombositlerini agregan ajanlara karşı daha duyarlı yapıyor olabilir.

Bu çalışmada tip II diabetiklerin trombositlerinin Epinefrin, Kollojen ve ADP'ye karşı aşırı duyarlı olduğu belirlendi. Bulgularımız birçok benzer çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir (13,16,28,42,51).

Diabetes mellitus'da Lipoprotein metabolizmasında da değişiklikler bulunmaktadır. Tip II diabetiklerde plazma lipoproteinlerinden VLDL yüksek, LDL genellikle normal ve HDL normalden oldukça düşüktür. Plazma total kolesterolü ve Trigliserid düzeyi yükselmeye eğilim gösterir (39). Bizim çalışmamızda da tip II diabetiklerin plazma HDL-K miktarı

önemli ölçüde düşük, total kolesterol ve trigliserid düzeyle-
ri önemli ölçüde yüksek bulundu.

Plazma lipoproteinlerinde gerek nitelik gerekse nicelik yönünden meydana gelen değişiklikler trombositlerin fonksiyon-
larını etkiler. Plazma total kolesterol/HDL-K veya LDL-K/HDL-K
oranının artması durumunda trombositlerin çeşitli agonistlere
karşı duyarlılığı artar. Nedeni, trombosit membranında koleste-
rolün birikmesi ve membran akışkanlığının azalmasıdır (4,21).
Çalışmamızda tip II diabetiklerin plazma total kolesterol/HDL-K
oranı yüksek bulundu. Üstelik aynı kişilerde trombositlerin
epinefrin, kollogen ve ADP'ye karşı aşırı duyarlı olması bu
parametrelerin birbirlerini doğrular nitelikte olduğunu gös-
termektedir.

Diabetes mellitus'da trombosit agregasyonundaki artışın
mekanizması hakkında bir başka açıklamayı kısaca şöyle belirte-
biliriz: Diabetiklerde kan glikoz düzeyindeki yüksekliğe bağlı
olarak plazma LDL partiküllerinin glikolizasyonu artar ve bu
glikolize LDL partikülleri trombositleri agregan ajanlara
karşı daha duyarlı yapabilir (72).

Açıklanan mekanizmalardan hangisi tip II diabetikler-
de görülen trombosit agregasyonundaki artışın başlıca sorum-
lusu olabilir ? Sorunun cevabını mevcut literatür bilgilerine
göre vermenin henüz mümkün olmadığı kanaatindeyiz. Konu spekü-
lasyona açıktır. Bu araştırmanın sonuçlarına dayanarak tip II
diabetiklerde trombosit agregasyonunun lipoprotein metabolizma-
sındaki değişikliklere bağlı olarak arttığını söyleyebiliriz.

ÖZET

Bu çalışmada D.Ü.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Diabetes Mellitus tanısı konmuş 27 tip II diabetik hastada serum glikozu, fruktozamin, HDL-K, trigliserid , kolesterol düzeyleri ve trombositlerin ADP, Epinefrin ve kollogene cevapları ölçülerek kontrol değerleri ile karşılaştırıldı.

Ortalama serum glikoz düzeyleri kontrol grubunda 93,90 mg/dl, hasta grubunda 248,70 mg/dl ($P < 0,001$); Serum fruktozamin düzeyleri kontrol grubunda 2.040 mmol/l, hasta grubunda 3.97 mmol/l ($P < 0.01$); HDL-K düzeyleri kontrol grubunda 54.40 mg/dl, hasta grubunda 32.50 mg/dl ($P < 0.001$); Trigliserid düzeyleri kontrol grubunda 83.60 mg/dl, hasta grubunda 162.33 mg/dl ($P < 0.01$); Plazma total kolesterol düzeyi kontrol grubunda 161.30 mg/dl, hasta grubunda ise 251.333 mg/dl olarak belirlendi. Trombositlerin Epinefrin'e cevabı kontrollerde %63.11, hasta grubunda %80.66 ($P < 0.01$); Kollogene cevabı kontrollerde %62.80 , hasta grubunda %89.77 ($P < 0.01$); ADP'ye cevabı kontrollerde %67.30, hasta grubunda %84.92 ($P < 0.01$) olarak oldukça yüksek bulundu.

Bu araştırma sonuçlarına göre tip II diabetiklerde trombosit agregasyonunun lipoprotein metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak arttığını söyleyebiliriz.

SUMMARY

In this study, responses of platelet to Epinephrine, Collogen, ADP and serum glucose, fructosamine, HDL_cholesterol, triglyserides, serum cholesterol levels are investigated and in comparison with control subjects where these patients has a diagnosis of diabetes mellitus by Dicle University internal medicine. 27 tip II diabetes mellitus patients were used.

Responses of the platelet to Epinephrine, collogen and ADP was observed significantly increased ($P < 0.01$).

In patients with noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in comparison with control subjects. Serum glucose, fructosamine, triglyserides and serum cholesterol levels were significantly increased ($P < 0.01$). Serum HDL-Cholesterol levels significantly decreased ($P < 0.001$).

Our findings demonstrate that functional disturbance of lipoprotenei metabolism may affect the increase of platelet aggregation.

KAYNAKLAR

- 1- Arbeeny M. Cynthia and Eder A. Howard. " Effect of diabetes on the metabolism of triacylglycerol-rich-lipoproteins." Received 3 August 1988.
- 2- Arisaka M., Arisaka O., Fukuda Y., and Yamashiro. "Prostaglandin Metabolism in Children with Diabetes Mellitus. I Plasma prostaglandin E_2 , $F_{2\alpha}$, TxB_2 and Serum Fatty Acid Levels." Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 5:878-882 (1986).
- 3- Aviram M. "Modified form of low density lipoprotein affect platelet aggregation in vitro" Trombosis research 53: 561-567 (1989).
- 4- Aviram M., Bianca Fuhiman, Shlamo Keider, Irit Maor, Mira Rosenblat, Gertrude Dankner and Gerald brook. " Platelet-Modified low Density lipoprotein induces Macrophage cholesterol Accumulation and platelet activation. " J. Clin.Chem.VOl,27, 1989 PP. 3-12 .
- 5- Ardlie G. Neville, Selley L.Michael, and Simons A.Leon. "Platelet activation by oxidatively modified low density lipoproteins. " Atherosclerosis.76:117-124 (1989).

- 6- Baker J.R, Metcalf PA, Johnson RN, Newman D, Fietz P.
" Use of protein based standarts in automated colorimetric determinations of fruktosamine in serum." Clin.Chem. 31 : 1590-4 (1985).
- 7- Baker J.R. Reid I, Holdway I. "Serum Fruktosamine in patients with diabetes mellitus." N.Z.Med J. 98:532-5(1981).
- 8- Balduini C.L., Bertolino G., Noris P., Ascari E. " The effect of red cells on platelet aggregation : a study with the electronic whole blood aggregometer." Scand J. Clin.Lab. 48 : 337-340 (1988).
- 9- Born, GVR : Aggregation of blood platelets by ADP and its reversal. 194:927, (1962).
- 10- Bennett, JS. and Vilaire, G. : Exposure of platelet fibrinogen reseptors by ADP and epinephrine. J.Clin.Invest. 64:1393, 1979.
- 11- Bressler, NM., Brocman, MS. and Marcus, AJ. : Concurrent studies of oxygen consumption and aggregation in stimulated human platelets. Blood, 53:167, 1979.
- 12- Brückel, K.W. and B, Perthen. " Zur post-synthese Modifikation von Eiweißkörpern unter besondever Berücksichtigung der Glycohemoglobin bildung be : Altersdiabetes." Med.Welt. 32:653 (1981).

- 13- Collier A., Watson H.H.K., Patrick A.W., Ludlam C.A., Clarke B.F. " Effect of Glycaemic control, Metformin and Gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type II Diabetic patients." *Diabetes Metabolisma.* 15 : 420-425 (1989).
- 14- Collier A., Tymkewycz P., Armstrong R., Young R.J., Jones R.L., and Clarke B.F. " Increased platelet thromboxane receptor sensitivity in diabetic patients with proliferative retinopathy." *Diabetologia* (1986) 29:471-474.
- 15- David A.Armbruster." Fructosamine : Structure,Analysis and Clinical usefulness." *Clin.Chem.*33/12 :2153-63 (1987).
- 16- Davi Giovanni, M.D., Catalano Isabella, M.D.,Averna Maurizio, M.D., Natabartold Alberto M.D., "Thromboxane Biosynthesis and platelet function in type II Diabetes mellitus." *The New England Journal of medicine.* June 21, 1990.
- 17- Diminno Giovanni, Silver J. Melvin, Cerbone M. Anna, Riccardi Gabrielle, Rivellese Angela, and Mancini Mario. "Platelet fibrinogen Binding in Diabetes Mellitus. Differences Between Binding to platelets from nonretinopathic and Retinopathic Diabetic Patients." *Diabetes*, Vol.35, February 1986.

- 18- Dinda A.K., Kumar Rajive, Saraya A.K., " Platelet function in Type I diabetes without vascular disease." Indian J. Med. Res 90, June 1989, 159-162.
- 19- Dolhofer R, Wieland OH. " Increased glycosylation of serum albumin in diabetes mellitus." Diabetes 29:417-22 (1980).
- 20- Dominiczak H. Marek, PhD Ioma A. Smith, BSc Joyce Mc Naught. Paterson R. Kenneth, MD. "Assesment of Post Glysemic control. Measure fructozamine, Hemoglobin A₁ ,or Both? Diabetes care. vol. 11. No:4 April (1988).
- 21- Fetkovska Natalia, Amstein Ruth, Ferracin Fabrizia, Bühler R. Fritz and Pletscher Alfred. " Low-density lipoprotein enhances platelet activation in parallel with the height of blood pressure." Journal of Hypertension. 1988, 6(Suppl 4):646-648.
- 22- Ganong, WF.: Review of Medical Physiology, Thirteenth edition, Apleton and Lange, Norwalk, Connecticut/Los Altos, California, 1987.
- 23- Gerrard, JM,: Platelet aggregation : Cellular regulation and physiologic role. Hospital Practice, 15:89-108 (1988).
- 24- Guyton, AC. : Textbook of Medical Physiology, seventh edition, W.B, Saunders company, Philadelphia, London, Toronto, 1986.

- 25- Haut, M.J. : "Thrombogenesis in Diseases of Blood vessels."
Horwitz, O., McCombs, P., Roberts, B. Lea and Febiger,
pp:22-58, (1985).
- 26- Holmsen, H.: Physiological Functions of platelets. *Annals of Medicine*. 21:23-30 (1989).
- 27- Husted S.E., Nielsen H.K., Bak J.F., Beck-Nielsen H.,
Antithrombin III activity, von willebrand factor antigen
and Platelet function in young diabetic patients treated
with multiple insulin injections versus insulin pump
treatment." *European Journal of Clinical investigation*
(1989) 19, 90-94.
- 28- Högemann B., Balleisen L., Rauterberg J., Voss B., Gerlach
U., " Basement Membrane Components (7S Collogen, Laminin
PI) are increased in Sera of Diabetics and Activate
platelets invitro." *Haemostasis* 16:428-432 (1986).
- 29- Hut, V., Klör, H.U., Wechsler, J.G. and Dittshuneit H. :
"Three different methods for estimating high density
lipoprotein cholesterol." *Clinica Chimica Acta*.
128:173-176 (1983).
- 30- Ishibashi Shun, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi, Takaku
Fumimaro, Akanuma Yosun and Murase Toshio. "Composition
of very-low Density Lipoproteins in non-insulin depen-
dent diabetes mellitus." *Clin. Chem.* 35/5, 808-812(1989).

- 31- Jones D.B., Carter R.D., and Mann J.L.Mann. "Indirect Evidence of impairment of Platelet Desaturase Enzymes in Diabetes Mellitus." *Horm.metabol.Res.*18(1986)341-344.
- 32- Joseph Rajiv, Welch K.M.A, Andrea G.D., and Riddle M.Jeanne. " Evidence for the presence of red and white cells within Platelet aggregates formed in whole-Blood." *Trombosis Research* 53:485-491 (1989).
- 33- Jungueira, LC., Carneiro, J., Long, Ja. : Basic Histology, fifth edition, Lange Medical Publications/Los Altos, California, pp:285-286, 1986.
- 34- Kasai K, Nakamura T, Kase N, et al. "Increased glycosylation of protein from cataractous lenses in diabetes." *Diabetologia* 25:36-8 (1983).
- 35- Kaplan, KL. et al.: Platelet x-granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood*, 53:604, (1979).
- 36- Katayama Shigehiro, Inoba Munimichi, Maruno Yoshiko, Omoto Akira, Kawazu Shoji and Ishi Jun. "Increased Thromboxane B₂ excretion in diabetes mellitus." *J.Lab.Clin.Med.* June (1987).
- 37- Kavun Ç., Ergene N., Divanlı Y., Özkal E., Erdoğan Y., Gedikoğlu G., "Diabetiklerde Trombosit agregasyonları." *S.Ü.Tıp.Fak.Derg.Cilt 5, Sayı:3 Sayfa:124-128* (1989).

- 38- Kobbah A.M., Ewald U., and Tuvemo T., "Platelet agregability during the first two years of type I (insülin-dependent) diabetes mellitus in children." *Diabetologia*. 32:729-735, (1989).
- 39- Kostner G.M., and Karadi I., "Lipoprotein alterations in dia. mellitus." *Diabetologia* 31:717-722 (1988).
- 40- Kubisz P., Parizek M., Cronberg S., "Apolipoprotein B and Platelet function in diabetes mellitus." *Haemostasis* 16:424-427 (1986).
- 41- Kunz Friedebert, Pechlaner Christoph, Zwvierzina wolf-Dieter. "Platelet Aggregation and Nutritional status in insulin dependent diabetes mellitus." *Trombosit and Haemostasis* 62(4) 1147-1148 (1989).
- 42- Kutti Jack, Wadenvik Hans, Henestam Birgitta and Stenström gunnar. "Evaluation of Platelet Reactivity in Diabetes Mellitus." *Acta Med Scand.* 219:195-9 (1986).
- 43- Kutti Jack. "The management of thrombocytosis." *Eur J. Haematol* 1990:44:81-88.
- 44- Lebovitz MD, Harold E. "Etiology and pathogenesis of Diabetes Mellitus." *Pediatrics Clin. of N: America*. Vol. 31. N.3 June 1984. 521-9.
- 45- Leeson, TS., Leeson, CR. and Paparo, AA.: *Text/Atlas of Histology*, W.B., Saunders company, pp:211-213, Philedelphia, London, Toronto, 1988.

- 46- Letters and Comments. "Platelet Calmodulin content in Diabetic Subjects and its Relationship with Diabetes-induced Hyperaggregability." *Diabetes Care*, Vol. 9. No.5, September-October. (1986).
- 47- Lupu Florea, Calb Maria and Fixman Anton. "Alterations of phospholipid asymmetry in the membrane of spontaneously aggregated platelets in Diabetes." *Thrombosis Research*. 50:605-616 (1988).
- 48- Lopaciuk, S., et al. : Subcellular distribution of fibrinogen and factor XIII in human blood platelets. *Thromb. Res.* 8 :453, 1976.
- 49- Maiello M., Boeri D., Bonadonna R., Odetti P., Saccarello A., Adezati L., "Platelet and Clotting Activities after cold stress in Diabetic patients." *Thrombosis Research*. 50:885-894. (1988).
- 50- Marguerie, G., Ginsberg, M.H., Plow, E.F.: *Glycoproteins: The fibrinogen receptor in: Holmsen H, ed. Platelet responses and metabolism, Vol III. Boca Raton: CRC Press, pp:285-296 (1986).*
- 51- Minno di G., Cerbone A.M., Iride C., and Mancini M., "The Binding of Fibrinogen to Platelets in Diabetes Mellitus." *Jg.98, Heft 7. 4. April 1986.*

- 52- Monnier L.H., Rodier M., Gancel A., Paulet Crosdesde P., Coletter C., Piperno M., : Plasma Lipid Fatty Acid and Platelet Function during continuous subcutaneous insulin infusion in Type I Diabetes." *Diabetes Metabolisme (Paris)* 13:210-216. 1987.
- 53- Nachmias, VT.: Cytoskeleton of human platelets at rest and after spreading. *J.Cell.Biol.* 86:795, 1980.
- 54- Nyrop Mette and Zweifler J.Andrew. "Editorial review. "Platelet aggregation in hypertension and the effects of antihypertensive treatment." *Journal of Hypertension.* 6:263-269. 1988.
- 55- O'Brien, JR : Platelet aggregation. *J.Clin.Path.* 15:446, 1962.
- 56- Parker, C J., Stone, OL., White, VF., Bernshaw, NJ. : Vitronectin (S.protein) is associated with platelets. *British Journal of Hematology*, 71:245-252. (1989).
- 57- Philips, DR. : An evaluation of membrane glycoproteins in platelet adhesion and aggregation. *Prog.Hemost. Thromb.* 5:81, 1980.
- 58- Schick, PK., Kurica, KB., and Gacko, GK.: Location of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine in the human platelet plasma membrane. *J.Clin.Invest.* 57:1221 1976.

- 59- Schimke E., Hildebrandt R., and Grzeskowiak B., "Relationship between fatty acid pattern and platelet aggregation in long-term insulin-dependent type I diabetics." *Biomed. Biochim Acta.* 47 10/11, S.274-277. (1988).
- 60- Schonfelt Gustav. "Lipoproteins and atherosclerosis in diabetes mellitus." Received 3 August 1988.
- 61- Sies, W. : Molecular mechanisms of platelet activation *physiological Reviews*, 69(1):58-178, 1989.
- 62- Spangenberg P., Schymik CH., Hofmann B., Ostermann G., Rühling K., Till U., "Blood Platelet Behaviour in Patients with a type I Diabetes Mellitus." *Exp. Clin. Endocrinol.* Vol.94, No.3 pp.329-337. 1989.
- 63- Sür D., Bapçum A., "İnsan trombositlerinin aktivasyonuna insülin etkisi." *Marmara Üniv. Ecz. Der.* 4(1), 1-9. (1988).
- 64- Trovati M, Anfossi G, Cavalot Franco, Massucco P, Mularoni E, and emanuelli G. "İnsulin Directly Reduces Platelet Sensitivity to Aggregating Agents. Studies in Vitro and inVivo." *Diabetes*, Vol 37, June 1988.
- 65- Tschoepe D., Roesen P., Kaufmann L., Schauseil S., Kehrel B., Osterman H., "Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus." Received 2 May. and in revised form 18 october 1989.

- 66- Turrito, VT. : Blood viscosity, mass transport, and thrombogenesis. *Prog. Hemost. Thromb.* 6:139, 1982.
- 67- Vicari A.M., Macagni Alessandra and Pozza G., "Platelet Sensitivity in vitro to the Prostacyclin Analogue iloprost in Diabetic Patients." *Horm. Metabol. Res.* 21:616-618. New York. (1989).
- 68- Violi F., Pratico D., Ghiselli A., Alessandri C., and Cordova C., "Human Platelet Aggregation By PAF and Thromboxane production." *Thrombosis Research* 48:265-266, 1987.
- 69- Weiss, HJ., de Witte, L., Kaplan, KL. et al.: Heterogeneity in storage pool deficiency: studies on granule-bound substances in 18 patients including variants deficient in α -granules, platelet factor 4, B-thromboglobulin and and platelet derived growth factor. *Blood*, 54:1296 1979.
- 70- White, JG.: Is the canalicular system the equivalent of the muscle sarcoplasmic reticulum? *Haemostasis*, 4: 185, 1975.
- 71- Winocour, R.L. Kinlough-Rathbone, and J.F. Mustand. "Pathways responsible for platelet hypersensitivity in rats with diabetes. 1. Streptozosin induced diabetes."
- 72- Yarat A., and Emekli N., "The effect of non-enzymatically glycosylated collagen on normal human platelets." *Clinica Chimica Acta*, 185:203-206 (1989).

73- "Diabetes Mellitus" Prof.Dr.Hüsrev Hatemi. Yüce Gazetecilik ve matbaacılık a.ş. (1988).

T. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi