

# DIABETES MELLİTUSTA HİPERKOAGULOBİLİTE

Durmuş ŞENDAĞ (1) Ali YAYLA (2) Vesile BOLAÇ (3) Hikmet ŞENDAĞ (4)  
Mualla AYYILDIZ (5) Aykut ULUHAN (6)

26 kontrol ve 48 diabetes mellitusu olan toplam 74 vakada hiperkoagülobilitenin varlığını klinik ve laboratuvar olarak araştırdık. Diabetes mellitusu olan vakalarımızın 13 (% 27)'ünde protrombin zamanı kontrol grubunun kısa, fibrinojen düzeyi normallere göre 14 (% 29) vakada yüksekti. Trombosit sayıları 5 (% 10), LDL-kolesterol 10 (% 20), kolesterol 12 (% 25) ve total lipid değerleri de kontrollere göre 28 (% 58) yükselirken, HDL düzeyleri 11 (% 23), kanama zamanı 17 (% 39) ve pıhtılaşma zamanı da 28 (% 58) vakada normallerin altında bulundu.

Bizce hiperkoagülobilitenin varlığının klinik bir göstergesi olan periferik nabızların en az birisinin alınmama durumu 8 (% 16) vakada, aortada aterosklerotik plak 8 (% 16) vakada ve elektroda arteriosklerotik kalb hastalığının delillerinin varlığı ise 11 (% 23) vakada görüldü. Bu komplikasyonların varlığının diabetes mellitusun düzeyinden ve fruktozamin düzeyinden daha çok diyabetin süresi ile doğrudan ilişkili olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise sözü edilen komplikasyonların hiçbiri bulunmuyordu.

Diabetes mellitusun arteriosklerozisi hızlandırdığı ve ikisinin birlikte hiperkoagülobilite sendromunu ortaya çıkardığı, bu tablonun gelişmesinde glisemi düzeyinin değil diyabetin süresinin önemli olduğu sonucuna varıldı.

**74 Patients (26 control and 48 with diabetes mellitus) have been evaluated for the existence of hypercoagulability. The protrombin time were shortened in the 14 (% 29) patients and fibrinogen levels were high in 14 (% 29) patients, platelet count elevated in 5 (% 10) and LDL-cholesterol, cholesterol, and total lipid values were elevated in the 10 (% 20) patients, 12 (% 25) and 28 (% 58) patients respectively. HDL, bleeding time, and coagulation time were below the normal values in 11 (% 23), 17 (% 39) and 28 (% 58) patients.**

The absence of one of the peripheric pulse which is a clinical symptoms of the hypercoagulability were found in 8 (% 16) patients. There were atherom plates in 8 (% 16). In the 11 (% 23) patients the sings of arteriosclerotic heart disease were found in ECG. It had been evaluated that these complications were due to the time of diabetes instead of the glucose or fructosamine levels. None of the complications mentioned above were observed in the control group.

Finally it is reported that diabetes mellitus increases arteriosclerosis and these two together cause the hypercoagulability syndrom, and this is not related to the levels of glucose but the time of diabetes.

## GİRİŞ

Kanın anormal hızlı pıhtılaşması şeklinde tarif edilen hiperkoagülobilite durumu pek çok klinik tabloda kendisini gösterebilmektedir. Bunların başında diabetes mellitus, arteriosklerozis, oral kontraseptif alınıması, kanda yağ elemanlarının artışı gelmektedir (5).w

Ateroskleroziste sekretuar nücreler olarak damar endotel hücrelerinin histamin, 5 H Triptamin, bradikinin ve prostaglandinleri salgılayarak ilk enflamatuvar gelişmeyi başlatıp trombosit ve diğer pıhtılaşma ajanlarının faaliyetleri artırmaktadır. Bu durum Hiperkoagülobilitenin başlangıcı için en önemli destek olmaktadır (1), (4). Aterosklerozdaki benzer durum, diabetes mellitus ve preeklamside de trombus oluşumuna meyilli doğurarak bunları pretrombotik bir duruma sokmakta ve hiperkoagülobiliteyi karşımıza çıkarmaktadır (2), (3), (6).

Fosfolipidler ve yağ asitlerinin dolaşımında artmaları da hiperkoagülobiliteyi başlatabilmektedir (5). Olayı başlatan sebepler aynı zamanda hiperkoagülobilitenin spontan ve rekürrens arteriol veya venöz trombüslere yatkınlık doğurmasına sebep olmaktadır (7).

- (1) Kartal Devlet Hst. Dahiliye Şef Muavini  
(2) Kartal Devlet Hast. Dahiliye Şefi ve Başhekim  
(3) Taksim Devlet Hst. Dahiliye Şef Muavini  
(4) Kartal Devlet Hst. Dahiliye Uzmanı  
(5) Kartal Devlet Hst. Biyokimya Uzmanı  
(6) Kartal Devlet Hst. Dahiliye Asistanı

Bizde çalışmamızda diabetes mellitusu olan 48 ve kontrol grubu olarak aldığımız 26 vakada hiperkoagülobilitenin varlığını klinik muayene ve laboratuvar bulguları ile araştırdık. Bu bulgular ile diabetes mellitus ve gelişmiş olan komplikasyonları arasındaki ilişkiyi tesbit ettik.

## MATERYAL VE METODLAR

Diabetes mellitusu olan ve kliniğimizde yatmakta olan 48 hastanın 27 tanesi kadın ve 21 tanesi erkektir. Hastaların toplamının yaş ortalaması 56, kadınların ortalama yaşı 52, erkeklerin ise 57'dir. Diyabetik hastaların kan glukoz değerleri ortalaması  $320 \pm 23$  % mg dar ve çoğu uzun süredir antiglisemik tedavi almaktadırlar. 48 hastanın 9 tanesi insülin tedavisi alıyordu. Bunların da 7 tanesi ortalama 4.5 yıldır insülin kullanmaktaydılar. Vakaların diyabet hastalığı süresi ortalama 9 yıldır. 11 vaka oral hipoglisemik ilaç kullanan fakat insüline ihtiyaç duyan ve bu sebeple de tarafımızdan insülin başlananlardı.

Kontrol grubu olarak aldığımız 26 hastanın diyabeti, arteriosklerozu, arteriosklerotik kalb veya periferik damar hastalığı, gebeliği, endokrin bir bozukluğu veya hormonal ilaç kullanımını gerektiren herhangi bir hastalığı, hiperviskozite yaratabilecek herhangi bir hastalıkları yoktu. Bu grubun çoğunluğunu romatizmal kalb kapak hastalıklı veya buna bağlı kalb yetmezlikli hastalar, pyelonefrit, pnömoni, mide tümörü (3 vaka), kronik böbrek yetmezliği ve peptik ulkusu hastalar meydana getiriyorlardı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 51 ve bunların 13 tanesi kadın, gerisi erkek hastalardır. Bu grup hastaların 8 tanesi ve diyabetik gruptakilerin 7 tanesi 5 yılın üzerinde ve günde ortalama 15-20 sigara kullanmaktaydılar. Ancak 1 diyabetik vaka yaklaşık 21 yıldır günde 40 sigara kullanıyordu.

Vakalar klinik takipte tutulurken tam idrar tetkikleri, EkG, Hb, Htc, kırmızı küre, beyaz küre, kan glukozları, kan üresi, kan lipidleri, elektrolit değerleri, trombosit sayımları müteaddit defalar ölçüldü. Çekilen akciğer grafilerinde a- ortada ateros plaklarının varlığı, elektrolarında arteriosklerotik kalb damar bozuklukları lehine herhangi bir bulgularının olup olmadığı araştırıldı. Kan fibrinojen düzeyleri, fruktozamin değerleri, pıhtılaşma zamanı, kanama zamanı, protrombin zamanı tekrar tekrar bakıldı. Diyabetik vasküler komplikasyonlar yönünden tam bir fizik muayene ile periferik nabızlar tarandı. Vakaların hiç birisinde önceden geçirilmiş herhangi bir trombe-embolik olay yoktu.

Tüm biyokimyasal tetkiklerin Gemstar-Otoanalizörü ile yapıldığı çalışmanın her iki grupta da aynı standart yöntemler ile diğer tetkiklerin yapılmasına özen gösterildi. Sonuçlar Student-t Test ile de değerlendirildi.

## BULGULAR

Diyabetes mellitusu olan hastaların en düşük kan glukoz değeri tedavi altındayken 83 % mg, en yüksek değer ise 714 % mg idi. Başlangıçtaki ortalama kan glukoz de-

ğeri ise  $320 \pm 23$  % mg düzeyindeydi. Başlangıçtaki kan glukoz değerleri normal sınırdaki olan toplam 4 vakanın hepsi de oral hipoglisemik ajan kullanmaktaydılar ve bu süre yaklaşık 13 yıl kadardı.

Protrombin zamanı diyabetik grupta 13 vakada normalden daha düşük değerdeydi ve ortalama değer 12.03sn iken bu değer kontrol grubunda 14.1.6sn bulundu. Fruktozamin değerleri de kontrol grubunda 2.4 0.9 % mg iken bu ortalama değer diyabetik grupta 3.2 L.3 % mg idi. Tablo 1'de görüldüğü gibi diğer parametrelerden olan protrombin zamanı ve pıhtılaşma zamanlarının ortalama değerleri kontrol grubuna göre hasta grubunda hafif düşüş göstermiş, bu düşme değeri istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ( $0.02 < P < 0.05$ ). Ortalama fibrinojen düzeyi diyabetik grupta normalere göre daha yüksek bulunmuş, ancak diyabetik komplikasyonlar ile kan fibrinojen düzeyi arasında istatistiki bir anlamlılık tesbit edilememiştir.

**Tablo 1: Diyabetes mellituslu hastalar ile kontrol grubu hastaların ortalama fruktozamin, kan glukozu, fibrinojen ve koagülasyon testleri değerleri.**

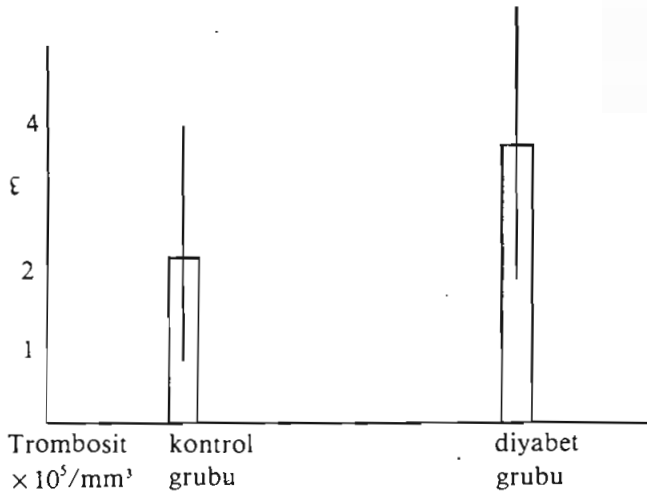
	Diyabet grubu	Kontrol grubu
AKŞ % mg	$320 \pm 23$	$98 \pm 12$
Fruktozamin % mg	$3.2 \pm 1.3$	$2.4 \pm 0.9$
Fibrinojen % mg	$473 \pm 24$	$417 \pm 11$
Protrombin Z.sn	$12 \pm 0.3$	$14.1 \pm 1.6$
Kanama Z.sn	$2.35 \pm 0.7$	$2.65 \pm 1.2$
Pıhtılaşma Z.sn	$7.05 \pm 1.2$	$7.92 \pm 0.8$

Kan lipid düzeyi yönünden de diyabetik grupta total lipid düzeyi 9 vakada % 1000 mg üzerinde, 25 vakada ise normal değeri aşıyordu. Vakalardan 9 tanesinde trigiliserit, 13 vakada kolesterol düzeyleri normalden yüksekti. LDL-Kolesterol düzeyi % 20, Kolesterol % 25 ve total lipid düzeyi % 58 vakada yüksekti. Bu diyabetik gruptaki kan HDL-Kolesterol düzeyi ise kontrol grubuna göre vakaların % 23'ünde azdı. Periferde dolaşan trombosit değeri ise diyabetik grupta normalere göre % 10 vakada yüksek bulundu. Diyabetik grupta 1 vakada hiperkolesterolemi ile birlikte arteriosklerotik kalb hastalığı ve aortada ateros plağı bulunuyordu. Vakalarımızın 8 tanesinde bacakta periferik nabazanlardan biri alınmıyordu ve bu 5 vakanın da diyabetik hastalık süreleri 7 ile 20 yıl arasında değişiyordu. Diyabet süreleri ile periferik nabızların en az iki tanesinin kaybı ise 11'inci yıldan sonra kendisini gösteriyordu. Elektrokardiyografide iskemi, ekstrasistol veya geçirilmiş enfarktüs gibi arteriosklerotik kalb hastalığı varlığı % 23 vukuda görülürken kontrol grubunda bu oran ancak % 7 idi.

**Tablo 2: Diyabet ve kontrol gruplarında ortalama kan lipid düzeyleri.**

	Diyabet grubu	Kontrol grubu
Kolesterol % mg	211 ± 34	111 ± 41
Trigliserit % mg	196 ± 17	105 ± 24
T.Lipid % mg	940 ± 53	617 ± 39
HDL-Kol. % mg	47 ± 14	52 ± 21

Vakalarımızda kontrol grubuna göre trombosit düzeyleri diyabet grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmakla birlikte (şekil 1), trombosit agregasyonu, parsiel tromboplastin zamanı ve antitrombin-III düzeyleri imkânsızlıklar sebebiyle çalışılmamıştır.



**Şekil 1: Kontrol ve diyabetes mellitus gruplarında periferik kandaki trombosit düzeyleri ballistogramı.**

## TARTIŞMA

Hiperkoagülobilite durumlarında bir tek faktörün artmış olduğu gösterilememiştir. Hayvan modellerinde dışardan serum verilerek trombozis durumu aktive edilebilmiş ve bu olayda faktör X, XI, IX'un sorumlu olabileceği yönünde deliller gösterilebilmiştir. Biz çalışmamızda faktör taraması yapamadık, fakat kan kongülasyonu konusunda yeterli delili verebileceğine inandığımız kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, kan fibrinojen düzeyi ve trombosit düzeyini araştırdık. Özellikle

le diyabetik vakalarda trombosit sayısı, trombosit adezyon ve agregasyonunda anormalliğin mevcut olduğu bildirilmiştir (10), (11). Çalışmamızda da diyabetik vakalarda kanda trombosit düzeyleri normallere göre daha yüksek bir ortalama değer göstermiştir.

Vakalarımızda sigara içme oranının düşük olması sebebiyle hiperkoagülobilite ile sigara arasındaki ilişki kontrol ve diyabetik gruplarda karşılaştırılmamıştır (8).

Gerek kan lipid değerlerinin yüksekliği ve gerek kan kongülasyon anormallikleri ve de fibrinojen düzeyi yüksekliği kan glukoz yüksekliği ile paralel seyretmektedir. Aynı zamanda bu bozukluklar ile arteriosklerozisin klinik belirtileri olarak kabul edeceğimiz periferik nabız kaybı, elektrokardiyografi bulguları ve aortada aterosklerozün varlığı diyabetik vakalarımızda daha sık görülmektedir. Üstelik bu bulgular, diyabetin süresi ile de doğru bir orantı göstermektedir.

Diyabetes mellitustaki komplikasyonlarda birçok faktör rol oynamaktadır. Bizce bu faktörler arasında en önemlilerinden birisi de hiperkoagülobilite durumudur. Diabetes mellitusta aterosklerozün olduğu ve aortik duvardaki hücrelerde lipid toplandığı bilinir (9), (10). Bizim vakalarımızda da hiperkoagülobilitenin laboratuvar olarak tesbit edilen verilerine göre "aterogenite"nin varlığı da daha yüksek oranda görüldü. Daha açık bir deyişle, hiperkoagülobilite tesbit edilen vakalarda periferik nabız kaybı, aortada ateroskleroz plağı varlığı veya EKG de arteriosklerotik kalb hastalığı bulguları gibi aterogenite göstergeleri yüksek orandaydı. Aslında bunlar, kontrol grubuna göre kısalmış kanama zamanı, kısalmış pıhtılaşma zamanı ve diyabetin varoluş süresi ile doğru orantılı olarak bulunuyorlardı.

Hiperkoagülobilitenin tesbiti ve tam olarak meydana gelişini pratik olarak gösterebilmek mümkün olmamakla birlikte bu sendromun dolaylı yollardan veya yaptığı etkilemeden hareketle varlığının gösterilmesi, buna yakın olan hastalıkların erken teşhis edilmeleri birçok komplikasyonu engelleyecektir. Diabetes mellitusta varlığı kabul edilen hiperkoagülobilitenin (4), (6), (7), (10), ilerde gelişebilecek olan diyabetik komplikasyonlardaki rolü gözden uzak tutulmamalıdır (12). Diyabetik vakalarda gelişen komplikasyonları sadece kan glukozundaki yükselmeye bağlamak doğru değildir. Diyabetik komplikasyonlarda hiperkoagülobilitenin rolü gözönüne alınmalı ve yalnız kan glukozunun regülasyonu değil pıhtılaşma olayına yatkınlık da engellenmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Behrman RE, Kliegman R, Essential of Pediatrics. W.B. Saunders Company, Philedelphia-London-Toronto 1990: 520-521.
- 2- Colwel JA, Nair RMG, Halushka PV, Roger C, Whetsell A, Sagel J. Platelet Adhesion and Aggregation in Diabetes Mellitus. Methabel 1979: 28: 394-400.
- 3- Editorial. Hyperviscosity in Disease. Lancet 1977: 2: 961.
- 4- Halushka PV et all. Increased Platelet Arachidonic Acid Metabolism in Diabetes Mellitus. Diabetes 198X: 30: 44-48.
- 5- Hirsh J. Hyperreaktive Platelets and Complication of Coronary Arter Disease. N Eng J Med 1987: 366: 1542-1544.
- 6- Sagel J, Colwell JA, Crook J, Laimins M. Increased Platelet Aggregation in Early Diebetes Mellitus. Ann Int Med 1975: 82: 733-738.
- 7- Slavina ES, Madonat AY, Panhav YA, Syrkin AL, Tertav VV, Orechav AN. Diabetes Mellitus and Atheroscklerosis. N Eng J Med 1987: 24: 836.
- 8- Şener T, Dündar SV, Ayhan A. Preeklamside Hiperkoagülobilite Çalışması. Hematoloji IX. Uycan Matbaası 1988: 90-106.
9. Tropeano L. Thrombogenesis in Atherosclerosis. Carlo-Erba Foundation. Milan 1973: 36-40.
- 10- Ulitin ŞB. Aterosklerozda Fibrinolitik Mekanizma. Hemotoloji IX. Uycan Matbaası 1988: 48-52.
- 11- Willoughby DA. Vascular Response to Injury. Artoriosclerosis. Carlo-Erba Foundation, Milan 1973: 9-12.
- 12- Wintrobe MM et all. Clinical Hematolog. Seventh Edition. Lea-Febiger, Philedelphia 1974: 1233-1238.