

Obezitede Trombosit Fonksiyonları

Fulden Saraç* Güray Saydam** Mehmet Tüzün* Taylan Kabalak* Candeğer Yılmaz*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

* Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

** Hematoloji Bilim Dalı

Trombozisi etkileyen homeostatik ve fibrinolitik faktörler kardiyovasküler risk için önemlidir. Aynı zamanda bu faktörler, obezitede kardiyovasküler olayların gelişiminde ilgilidir. Çalışmaya 40 obez ve 40 normal sağlıklı kadın alınmıştır. Her iki gruba 30-60 yaş arası kadın seçilmiştir. Obez olarak değerlendirilen grubun Beden Kitle İndeksi (BKİ) 32.2 ± 3.1 kg/m^2 'dir. Vakaların kanları, önce standart asit dekstroza muamele edilerek koagülasyon engellenmiştir. Trombosit fonksiyonları, Hematoloji Laboratuvarında Agregometer ile değerlendirilmiştir. Trombosit agregasyonu için PAP-4CD Bio- Data kullanılmıştır.

Trombosit fonksiyonları açısından obez ve normal grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Adenozin difosfat (ADP) ile trombosit agregasyonu obez grupta $\%71.30 \pm 9.90$, normalde $\%74.70 \pm 5.60$ ($p > 0.05$), epinefrin ile agregasyon obezlerde $\%67.40 \pm 12.05$, normalde $\%66.50 \pm 8.00$ ($p = 0.7$) ve kollajenle agregasyon obezlerde $\%70.10 \pm 5.50$, normalde $\%69.40 \pm 6.60$ ($p > 0.05$) saptanmıştır. Ristostetin ile trombosit agregasyonu gözlenmemiştir.

Obezlerde trombosit fonksiyonlarının normalden farklı olmadığı görülmüştür. Obezlerde ADP, kollajen, epinefrin veya ristostetin ile trombosit agregasyonu artmamıştır. Trombotik olayların gelişmesinde başka faktörlerin dikkate alınması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Obezite, trombosit fonksiyonu

Giriş

Epidemiyolojik çalışmalarda; obeziteyle birlikte kardiyovasküler olaylar, serebrovasküler bozukluk ve diyabet gelişiminin sık olduğu gösterilmiştir (1,2).

Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda homeostatik ve fibrinolitik faktörlerdeki değişiklikler oldukça önemlidir. Faktör VI ve X'un direkt olarak BKİ ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda; bu faktör düzeyindeki artış fatal miyokard infarktüsü ile ilişkilidir. Trombosit fonksiyonlarının diyabette değişmiş olduğu 25 yıldan fazla bilinmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastaların trombositlerinin agregasyon yapıcı ajan-

lara duyarlılığının arttığı in vitro olarak gösterilmiştir. Tromboksan salınımındaki artışla prostaglandin metabolitlerinin sentezinin artışına ait kanıtlar vardır (3).

Bu çalışmada; diyabette saptanan bulguların doğrultusunda, obez kadın popülasyonunda trombosit agregasyonu in vitro şartlarda değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 40 obez ve 40 normal sağlıklı kadın alınmıştır. Her iki gruba 30-60 yaş arası kadın seçilmiştir. Obez olarak değerlendirilen grubun Beden Kitle İndeksi (BKİ) 32.2 ± 3.1 kg/m^2 'dir. Sistolik kan basıncı 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı 80 mmHg ve üzeri olan vakalar alınmamıştır. Endokrin kökenli obezite, sigara kullanımı, diyabet, hiperlipidemi varlığı ve ilaç kullanımı dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Gebelik saptanan veya ihtimali olan vakalar çıkarılmıştır. Fiziksel muayene bulguları ve antropo-

Yazışma Adresi

Fulden Saraç
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir
E-mail: fuldensarac@yahoo.com

metrik özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel fark yoktur.

Vakaların kanları, önce standart asit dekstroza muamele edilerek koagülasyon engellenmiştir. Trombosit fonksiyonları, Hematoloji Laboratuvarında Agregometer ile değerlendirilmiştir. Trombosit agregasyonu için PAP-4CD Bio-Data kullanılmıştır.

Trombosit, eritrosit ve lökosit sayıları Hemacounter cihazında ölçülmüştür. Bulunan değerlerin aritmetik ortalaması karşılaştırılmıştır. Trombosit fonksiyonları, in vitro şartlarda, kollajen (PFA-100), Adenozin difosfat (ADP) (PFA-ADP), epinefrin (PFA-EPI) ve ristostetin ile agregasyonun karşılaştırılması ile değerlendirildi. Obez olmayan bireylerde trombosit agregasyonu ADP ile %70-90, kollajen ile 60-90, epinefrin ile %70-90 olarak değerlendirilmiştir. Ristostetin ile trombosit agregasyonu klinik ile korele edilmiştir.

İstatistik

Agregasyon testleri ve antropometrik ölçümler ortalama test ile değerlendirilmiştir. Her iki grup, 2 sample t-Test ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon değerlendirilmesinde $p < 0.05$ olarak bulunan değer anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 6.1 software programı ile değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Obez ve kontrol grubunun antropometrik olarak değerlendirilmesi [ortalama (\pm SD)]

	Obez kadın	Normal kadın
Yaş (yıl)	41 \pm 3	42 \pm 2
Vücut ağırlığı (kg)	82.4 \pm 3.2	57.7 \pm 4.1
Sistolik KB* (mmHg)	127.7 \pm 13.4	124.5 \pm 8.0
Diastolik KB (mmHg)	64.0 \pm 12.6	60.5 \pm 6.6
BKİ (kg/m ²)	33.54 \pm 2.1	20.9 \pm 4.8
Bel/Kalça Oranı	0.87 \pm 0.2	0.79 \pm 0.2

* Kan basıncı

Sonuçlar

Obez vakalarda ve kontrol grubunda rutin biyokimyasal testler karşılaştırılmıştır. Ortalama hematokrit düzeyleri obez kadınlarda %35.3 \pm 2.05 saptanırken normallerde %36.3 \pm 2.04 bulunmuştur. Ortalama lökosit düzeyi obezlerde 7751.29 \pm 778.29/mm³, normallerde 7892.29 \pm 767.25/mm³

ölçülmüştür. Trombosit değerlerine bakıldığında obezlerde 348.54 \pm 45.8x10⁹/L ve normallerde 348.54 \pm 45.8x10⁹/L saptanmıştır. Biyokimyasal testler açısından her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2 ve 3).

Trombosit fonksiyonları açısından obez ve normal grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Adenozin difosfat (ADP) ile trombosit agregasyonu obez grupta %71.30 \pm 9.90, normallerde %74.70 \pm 5.60 ($p > 0.05$), epinefrin ile agregasyon obezlerde %67.40 \pm 12.05, normallerde %66.50 \pm 8.00 ($p = 0.7$) ve kollajenle agregasyon %70.10 \pm 5.50, normallerde %69.40 \pm 6.60 ($p > 0.05$) saptanmıştır. Ristostetin ile trombosit agregasyonu gözlenmemiştir.

Tablo 2. Obez kadınlarda biyokimyasal testler

Trigliserid (mg/dl)	145.2 \pm 41.8
LDL-Kolesterol (mg/dl)	135.0 \pm 30.7
HDL-Kolesterol (mg/dl)	48.35 \pm 9.8
Açlık Kan glukozu (mg/dl)	91.9 \pm 5.23
Tokluk Kan glukozu (mg/dl)	104.4 \pm 14.2
SGOT (U/L)	22.0 \pm 5.5
SGPT (U/L)	26.4 \pm 8.6
Total protein (gr/dl)	7.5 \pm 0.27
Na (mEq/L)	145.2 \pm 2.4
K (mEq/L)	4.5 \pm 0.6
Ca (mg/dl)	9.1 \pm 0.3
Kreatinin (mg/dl)	0.99 \pm 0.1
Ürik asid (mg/dl)	4.97 \pm 1.1

Tablo 3. Normallerde biyokimyasal testler

Trigliserid (mg/dl)	145.2 \pm 41.8
LDL-Kolesterol (mg/dl)	129.0 \pm 30.2
HDL-Kolesterol (mg/dl)	45.33 \pm 9.7
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	87.9 \pm 5.22
Tokluk Kan Glukozu (mg/dl)	103.4 \pm 11.2
SGOT (U/L)	22.0 \pm 5.5
SGPT (U/L)	25.4 \pm 7.6
Total protein (gr/dl)	7.5 \pm 0.27
Na (mEq/L)	142.2 \pm 3.4
K (mEq/L)	4.2 \pm 0.7

Tablo 4. Obezlerde ve normallerde gözlenen trombosit agregasyon testleri

Trombosit agregasyon testleri (%)	Obez kadın	Normal women
ADP	71.30 \pm 9.90	74.70 \pm 5.60 *
Epinefrin	67.40 \pm 12.05	66.50 \pm 8.00*
Kollajen	70.10 \pm 5.50	69.40 \pm 6.60*
Ristostetin	75.80 \pm 13.60	74.90 \pm 12.60*

* $p > 0.05$

Obez kadınlarda in vitro şartlarda, trombositlerin ekzojen uygulanan agregasyon yapıcı ajanlara duyarlılığında artış saptanmamıştır. Obez bireylerde elde edilen sonuçlar normallerle benzerdir.

Tartışma

Obezite; safra kesesi taşları, osteoartroz, diyabet ve vasküler hastalık ile sıkı ilişkilidir. Obez bireylerin dolaşımında Faktör VII, Faktör X ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör 1) gibi çeşitli koagülasyon faktörlerinin artışı kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların gelişiminde önemli bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; trombotik olayların görülmesinde yağ dokusundan salınımı yüksek olan PAI-1'in etkinliği gösterilmiştir (1).

Yapılan çalışmalarda santral obezite ve vasküler hastalık arasında sıkı ilişki bulunmuştur. Bel kalça oranının artışı, insülin direnci, trigliserid artışı, lipid oksidasyonu, koagülasyon artışı ve fibrinolitikte azalma risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5,6).

Vasküler sistemde koagülasyon ve fibrinolizis arasında bir denge vardır. Bu sistemler arasındaki dengede bozulma gelişirse patolojik olayların gözlenmesi artacaktır. Koagülasyon gelişimiyle fibrin depozitleri oluşur. Bu depozitler ve trombin, proteolitik bir enzim olan plazmin ile parçalanır. Plazmin prekürsörü olan plazminojen, plazminojen aktivatör ile plazmine çevrilir. Plazminojen aktivatör inhibitör 1 oluşumu bu olayın major inhibitörüdür. PAI-1 bir serin proteaz inhibitörüdür. Koagülasyon sistemine karşı dengeyi oluşturan fibrinolitik sistemin en iyi düzenleyicisidir. Tek ve çift zincirli doku plazminojen aktivatör ve ürokinaz plazminojen aktivatöre hızlıca bağlanarak inhibisyon sağlar. Bu yolla endojen fibrinolizis düzenler. PAI-1'in esas kaynağı hepatosit ve endotel hücreleridir. Ancak trombosit, düz kas hücresi ve yağ hücresinde de sentezlenir. Subkutan ve visseral yağ dokusu karşılaştırıldığında, visseral yağ dokusunda daha yüksek oranda ekspresyon edildiği saptanmıştır.

PAI-1'in yağ dokusundaki ekspresyonu, çeşitli sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri ile değiştirilebilir. Tümör nekrozis faktör- (TNF-), interlökin 1 , glukokortikoid ve Transforming growth

factor- (TGF-) ekspresyonu arttırırken, kateşolaminler azaltır (8,9).

Bugüne kadar trombosit fonksiyonları özellikle diyabetik hastalarda çalışılmıştır (7). Bu hastalarda trombosit adhezyonunun normal kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Ayrıca diyabetik hastalarda in vivo yapılan çalışmalarda da trombosit aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir. Nonenzimatik glikozilasyon, trombosit membran yapısını değiştirmesi nedeniyle agregasyon gelişiminin kolaylaştığı belirtilmiştir (7,8).

Bizim çalışmamızda trombosit fonksiyonları açısından obez ve normal grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Adenozin difosfat (ADP) ile trombosit agregasyonu obez grupta 71.30 ± 9.90 , normallerde 74.70 ± 5.60 ($p > 0.05$), epinefrin ile agregasyon obezlerde 67.40 ± 12.05 , normallerde 66.50 ± 8.00 ($p = 0.7$) ve kollajenle agregasyon obezlerde 70.10 ± 5.50 , normallerde 69.40 ± 6.60 ($p > 0.05$) (Tablo 4) saptanmıştır. Ristostetin ile trombosit agregasyonu gözlenmemiştir. Bu sonuçlar; obez kişilerde görülen vasküler olaylarda, in vitro şartlar altında araştırıldığında trombosit fonksiyon değişikliğinin önemli olmadığını göstermiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vasküler komplikasyon gelişimiyle, dolaşımdaki fibrinojen yüksekliği korele bulunmuştur. Büyük bir epidemiyolojik çalışmada; BKİ ile Faktör VIII ve von Willebrand Faktör (vWF)'ün plazma düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yüksek Faktör VII düzeyleri, özellikle trigliserid düzeyindeki yükseklikle bağlantılı bulunmuştur. Ancak bu faktördeki yükseklik kardiyovasküler olayların gelişiminde fibrinojen yüksekliği kadar önemli bulunmamıştır (9,10).

Sonuçta; obez kişilerde vasküler olayların seyrinde, in vitro şartlarda değerlendirilen trombosit fonksiyon değişikliğinin önemli olmadığı gösterilmiştir. Ancak sıkça gözlenen trombotik olayların nedeninin açıklanmasında diğer koagülasyon ve fibrinolitik sistem faktörlerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Mertens I, Gaal V. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obesity reviews* 3: 85-101, 2002.
2. Rosenson RS, Lowe GDO. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 140: 271-280, 1998.

3. Colwell J. Treatment for the procoagulant state in type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **30**: 1011-1030, 2001.
4. Tschöpe D, Driesch E, Schwippert B. Exposure of adhesion molecules on activated platelets in patients with newly diagnosed IDDM is not normalized by near-normoglycaemia. *Diabetes* **44**: 890-894, 1995.
5. Cushman M, Yanez D, Psaty B. Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular risk factors in the elderly. *American Journal of Epidemiology* **143**: 665-676, 1996.
6. Lundgren C, Brown S, Nordt T, Sobel B, Fuji S. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* **93**: 106-110, 1996.
7. Winocour PD, Watala C, Kinloch-Rathbone RL. Membrane fluidity is related to the extent of glycation of proteins, but not to alterations in the cholesterol to phospholipid ratio in isolated platelet membranes from diabetics and control subjects. *Thromb Haemost* **67**: 575-571, 1992.
8. Wiman B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemos*. **74**: 71-76, 1995.
9. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff D. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* **108**: 1533-1540, 2001.
10. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Am Int Med* **118**: 956-963, 1993.