

ÜREMİDE TROMBOSİT GLUKOZ, KULLANIMI VE LAKTAT YAPIMI

Dr. Özden VURAL (x)

Ö Z E T :

Bu çalışmada, kan üre düzeyleri % 200 Mg. dan yüksek 20 üremi vakasından trombositlerin glukoz kullanımı ve laktat yapımı incelenmiştir.

Biz çalışmamızda, üremili hasta trombositlerinin ortamdaki glikozu, kullanma ve laktat yardım süratlarını ölçmek için, trombositlerin inkübe edildiği ortamda belirli saatlarda glikoz ve laktat miktarını tesbit ettiğimizde, kontrol grubundan belirgin olarak farklı neticeler elde ettik. Üremili hastaların ortamdaki glikozu, kontrol grubu trombositlerinden % 32,87 az kullandığını laktat yardımların ise kontrol grubundan % 46,51 az olduğunu tesbit ettik.

G İ R İ Ş :

Akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde epistaksis, purpura, ekimoz, gastrointestinal hemoraji tarzında kanamaların sıklıkla görüldüğü bilinmektedir (1,2,3) bu durumun üremili vakaların %40,63 ünü kapsadığı çeşitli yayınlarda bildirilmektedir (4,5).

Bu hastalarda sıklıkla görülen kanama eğiliminin nedenlerini açıklamak için zamanla değişen görüşler öne sürülmüştür. Başlangıçta araştırmacılar, böbrek hastalığını meydana getiren toksinin damar permoabilitesinde meydana getirdiği artmayı, kanamaların nedeni olarak düşünmüşlerdir. (6) Günümüzde bu mekanizmaya üremili hastalarda fazla değer verilmemektedir. Buna karşılık, pıhtılaşma mekanizmasında meydana gelen değişmelerin (7), dolaşan antikoagulanların (8), trombositopeninin (9), özellikle trombosit fonksiyon bozukluklarının (10) üremili hastaların kanama eğilimlerine neden veya yardımcı olacakları kabul edilmektedir.

Trombositlerin önemli fonksiyonlarından pıhtı retraksiyonu (11), serotonin alımı (12), trombosit agregasyonu (13) nun enerjisi gerektiren fenomenler olduğu

bilinmektedir. Trombositler, ortamda bulunan glikozu parçalayıp enerji sağlamak yeteneğinde olan hücrelerdir. Trombositlerin buldukları ortama glikolitik yıkımı ve oksidatif fosforilasyonu inhibe edici maddelerin ilâvesi veya ortamdan glikozun yok edilmesi, trombosit fonksiyonlarında %80 kadar azalma meydana getirir (14). Prostaglandin (15), pirimido pirimidin türevleri (16) gibi ilaçların bu mekanizma ile trombosit fonksiyon bozuklukları meydana getirdiği gösterilmiştir.

Üremik hastalarda karbonhidrat metabolizmasında değişimler meydana gelmektedir. (17,18). Bu hastalarda açlık kan şekeri seviyeleri sıklıkla yüksek olup, laktat konsantrasyonları ise düşüktür. Dzurik ve arkadaşlarının 1969 yılında böbrek yetmezliği hastaların karaciğerlerindeki depo glikojenin normalden çok az olduğunu tesbit etmelerine rağmen (19), bu hastaların hücrelerinin glikozu kullanma güçlerinin azalmasının, karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen değişimlerde daha etkin olduğu düşünülmektedir. Westerwelt'in deneyleri bu düşüncüyü kanıtlayan bulgular vermişlerdir. Westerwelt üremili hasta kas hücrelerinin, eritrositlerinin ve lökositlerinin glikoz kullanım yeteneklerinin normal hücrelerden az olduğunu saptamıştır (20).

Üremili hastalarda görülen kanama eğilimleri ile ilgili özellikle 1956 yılından bu yana yoğun çalışmalar yayınlanmıştır. Buna rağmen, söz konusu çalışmaların bulabildiğimiz literatürde, hiçbirinde üremilerin trombosit glikoz kullanımının ve laktat yapımının incelendiğini görmemiş olmamız, üremili hastaların trombositlerinden başka kan hücrelerinin glikoz kullanımında ve laktat yapımında değişiklikler meydana geldiğinin gösterilmiş olması, bu hastaların trombosit fonksiyon bozukluklarından, bu hücrelerin glikoz kullanımlarında meydana gelen değişimlerin sorumlu olup olmayacağını düşünmemiz, bizi bu konuda çalışmaya yöneltti. Bu çalışmada, kan üre seviyeleri en az %200 mgrı olup, hastaneye yatan hastaların glikoz trombositlerinin kullanımı ve laktat yapımı çalışıldı.

Kendi bulgularımız, literatürdeki bulgular ve değişik görüşlerle karşılaştırılıp değerlendirme yapıldı.

ARAÇ VE GEREÇ

Eylül 1974 Mart 1975 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatan 18. Nöroloji kliniğine yatan 2 toplam 20 üremili hasta üzerinde çalışıldı. Altısı kadın, öndördü erkek olan hastaların yaş ortalamaları 36,2 olup yaşları 17 ile 75 arasında değişiyordu. Hastaların 8 i kronik gomerulonefrit 4'ü kronik pyelonefrit, 3 ü nefrotik sendrom, 1'i akut glomerulonefrit 1 i akut pyelonefrit olup, 1 vakada 1 upus nefriti idi. Ayrıca, dehidratasyon neticesi üremi tablosuna girmiş bir hasta ile terminal apoplekside olup, azotemisi olan bir diğer hasta da çalışma kapsamına alındı. Kronik glomerulonefrit tanısı konan vakaların birinde böbrek tüberkülozu ihtimali olmasına

rağmen, hasta böbrek yetmezliğinde olduğundan kesin tanıya varmak imkânı olmadı.

Trombositlerin glikoz kullanımının tayini: Tayin, ortamda Somogy Nellsen metoduyla yapıldı (21). 200 -000 mm³ trombosit ihtiva eden troambositten zengin plazma (TZP)nın elde edilmiş saati işaretlendikten sonra şeker tayin çalışmaları için dört ayrı tüpe trombositten zengin plazma (TZP) taksim edildi. Tüplerin üstüne, daha önce çalışılacağı saatler işaretlenmişti. (Başlangıç, 3 saat, 5 saat, 24 saat gibi). Başlangıç şeker miktarını tayin edeceğimiz trombositten fakir plazma (TFP) hazırlandı. (TFP) de şeker Somogy-Nelson metoduyla tayin edildi.

Trombositlerin laktat yapımının tayini : 1/9 oranında %3,8 sıratlı olarak alınan kandan trombositten zengin plazma hazırlandı. Trombositten zengin plazmada trombosit sayımı yapıldı. konsantre edilerek ve kendi trombositten fakir plazması (TFP) ile dilüe edilerek mm³ de 200 000 trombosit ihtiva etmesi temin edildi.

Laktat tayinleri için kan alınırken staz devresinin kısa sürmesine özen gösterildi, tecrübeler dört defa yapıldı. Başlangıçtan 3 saat, 5 saat, 24 saat sonra inkübasyon solüsyonundan ayrılan numuneler önce 3500 devirde 30 dakika çevrilerek trombositler çöktürüldü ve berrak kısımdan laktat tayin edildi. Laktat tayini Horn ve Bruns'un tarifine göre laktat dehidrogenoze enzimini kullanarak ve Böehringer enzim setleriyle yapıldı. Sonuçlar Beckman DU2 model spektrofotometrede ultraviole ışınınında 366 mm dalga boyunda okundu ve Tgr. cinsinden değerlendirildi.

Laktat tayinleri imkan dahilinde steril şartlarda çalışıldı ve mikrop üremediği kontrol edildi.

B U L G U L A R

Normallerde 200 000/mm³ trombositin saat başına 2.16± 0,6 Mg üremiklerde aynı miktar trombositin saat başına 1.45± 1, Omg glukoz kullandığı tesbit edildi.
t = 3,5 P < 0,01 idi.

Normallerde 200 000/mm³ trombositin saat başına 0,86± 0,1 üremiillerde aynı miktar trombositin saat başına 0,46 ± 0,3 mg. laktat yaptığı tesbit edildi.
t = 2 P < 0,02 idi.

Glukoz kullanımı üremililerin trombositlerin de % 23,87 azalmış laktat yapımı ise % 46,51 azalmış olarak tesbit edildi.

Üremili Hastalarda: saat başına 1,45± mgr glukoz kullanılıyor

Kontrol grubunda: saat başına 2,16± 0,6 mgr glukoz kullanılıyor.

t=3,5 P<0,01

Üremili hastalarda saat başına $0,46 \pm 0,3$ mgr laktat üretiliyor

Kontrol grubunda saat başına $0,86 \pm 0,1$ mgr laktat üretiliyor.

Üremili hastalarda trombosit laktat üretimi % 46,521 azalmış (5 saatte)

t=2 P<0,02.

T A R T I Ş M A

Üremili hastalardaki karbonhidrat metabolizmasında meydana gelen değişmelerini incelemek amacı ile trombositlerin ortamdaki glukozu kullanımalarını ve laktat yapımlarını belirli zaman aralıkları ile kontrol grubu ile mukayeseli olarak incelediğimizde kontrol grubundan belirli olarak farklı neticeler elde ettik.

Bilindiği gibi, trombositler enerji ihtiyaçlarını ortamdaki glukozdan glikoliz, glikojenoliz ve oksidatif fosforilasyonla sağlamaktadırlar. Belirli bir zamanda kullanılan glukozun yarısından fazlası piruvat ve laktat haline döner, ancak beşte

TABLEO 1 20 Üremili hastada 2×10^{10} Trombositin Kullandığı Glukoz Değerinin Başlangıca göre (Mg. olarak)

Vak'a No:	Başlangıç	Üç saat	Beş Saat	Yirmi Dört Saat
1	90	83	73	50
2	125	105	100	84,6
3	167	156	155	125
4	191,6	190	148	122
5	130	110	94	82
6	62,2	62,2	57	50
7	72,2	65	72,2	70
8	168	155	150	136
9	120	120	123	110
10	150	138	150	146
11	108,6	108,6	100	90
12	16,6	116,6	100	96
13	172,7	172,7	141,1	136
14	115,3	138	158	115
15	191,6	191,6	150	122,2
16	125	105	100	89,7
17	225	210	200	184,6
18	283	253	222	190
19	135	105	98	84
20	126	126	107	100

biri karbondioksit ve suya yıkılır. (23) Trikarboksilik asit siklusu trombositlerde zayıftır, muhtemelen bunun sebebi trombositlerin diğer hücrelere kıyasla daha az sayıda ve basit mitokondrilere sahip oluşudur. Trombositlerde glikozun beşte biri karbondioksit ve suya yıkıldığına göre laktat büyük miktarlarda birikmektedir. Trombositler, ayrıca glikojen de depo edebilirler.

Biz çalışmamızda, üremili hasta trombositlerinin ortamdaki glukozu kullanma ve laktat yapım süratlerini ölçmek için, trombositlerin inkübe edildiği ortamda belirli saatlerde glikoz ve laktat miktarını tesbit ettiğimizde kontrol grubundan belirgin olarak farklı neticeler elde ettik. Üremili hasta trombositlerinin ortamdaki glukozu kontrol grubu trombositlerinden % 32,87 az kullandığını laktat yapımlarının ise kontrol grubunda % 46,51 az olduğunu tesbit ettik.

Bilindiği gibi akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde karbonhidrat metabolizmasında değişimler meydana gelmektedir. (25-26) üremili hastalarda insülin kan seviyesinin yüksekliği ile birlikte glikoz seviyesinde de yükselmeler görülmektedir. (24) Bu durum, başlangıçta konuya yönelen araştırmacılar tarafından a) insülinin periferde antagonize olmasına b) hasta hücrelerinin glikoz kullanma güçlerinin azalma nedenine bağlanmıştır.

TABLO 2 20 Üremili hastada 2×10^{10} Trombositin Ürettiği Laktat-Değerinin Başlangıca göre (mg. olarak)

Vak'a No	Başlangıç	Üç saat	Beş Saat	Yirmi Dört saat
1	11	12	13	14
2	3,18	5,6	8,5	12,2
3	6,9	7,14	7,18	9,4
4	6,5	7,4	7,5	11
5	5,6	8	8,2	8,14
6	13	13,2	13,2	16
7	11,3	12,3	16	19
8	7,9	8,8	10,7	10,7
9	5,6	8,5	10,4	12
10	10,2	11	11,6	13
11	4,3	4,7	4,9	5,4
12	2,8	3	3,5	4
13	3,8	4,7	5,6	4
14	2,8	2,9	4,7	5,6
15	6,5	7,4	7,4	16
16	3,8	5,6	8,5	12,2
17	4,7	7,4	9,4	9,6
18	7,5	8,9	11	11,8
19	4	5,6	8,5	12,2
20	8,5	9,7	9,8	10,8

Westeweld, üremili hastaların kas hücrelerinin insulin infüzyonu altında kontrol grubundan belirgin olarak glukoz kullanmalarının az olduğunu tesbit etmiştir. (26) Aynı araştırmacı, invitro olarak kendi plazmalarında inkübe edilmiş üremili hasta lökosit ve eritrositlerinin kontrol grubundan belirgin olarak az glukoz kullandığını saptamıştır.

Trombositlerin fonksiyonlarını yapabilmeleri için gerekli glikoz ortamdan kaldırılırsa veya inkübe edici etkenlerle trombositlerin glikoz kullanımı azaltılırsa trombosit fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelmektedir. (11,12,13,14).

(Aspirin) Prostaglandin (14), piridinolkarbamat'ın (15) trombosit glukoz kullanımını bozarak trombosit fonksiyon bozuklukları meydana getirdikleri saptanmıştır.

Üremililerde meydana gelen karbonhidrat metabolizması değişimleri, peritoneal veya hemodializden sonra düzelmektedir. Bu nedenle araştırmacılar (27) böbrek yetmezliği nedeniyle kanda bulunan veya kan seviyeleri artmış olan metabolitlerin bu hastalarda görülen karbonhidrat metabolizması değişmelerine neden olduğu kanısına varmışlardır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kan seviyeleri artmış olan üre, kreatinin, kreatin indol bileşikleri, guanidin bileşikleri, fenol ve indikan karbonhidrat metabolizması bozukluklarına neden olarak incelenmişlerdir. (28).

Üre bu konuda dikkati başlangıçta en çok çeken metabolit olmuştur. Bir kısım yazarlar kan üre seviyeleri ile karbonhidrat metabolizma değişiklikleri arasında ilişki bulurken (28), başka araştırmacılar bu görüşe katılmamışlardır (29). Üre seviyeleri ile karbonhidrat metabolizma bozukluğu arasında ilişki bulan araştırmacılar bu durumun kan üre seviyesinin % 200 mgr. dan yüksek olduğu durumlarda meydana geldiğini önermişlerdir.

Bizim hastalarımızın her birinin kan üre seviyeleri % 200 mgr. den yüksek olup, hepsinde karbonhidrat metabolizma değişmesi meydana gelmiştir. Kan üre seviyeleri %200 mgr den düşük olan üremi vakaları çalışma kapsamımıza girmediği için bu konuda kesin bir yargıya varmak imkanımız olmamıştır.

Üremiye sebep olan hastalığın tipiyle karbonhidrat metabolizma değişiklikleri arasında ilgi bulunamamıştır. (31)

Bizimde çeşitli tipte hastalıkları içine alan çalışma grubumuzda aynı doğrultuda neticeler alınmıştır.

Guanidosüksinik asit ve fenol bileşikleri de bu konuda günümüzde en çok itham edilen iki metaboliktir. Guanidosüksinik asitin etkisi hakkında çelişkili düşünceler önerilmiştir. (38,39).

Morgan (32) Üremililerde kanda biriken metabolitlerin eritrositlerin glukoliz metabolizmasını inhibe ettiğini tesbit etmiştir. Rabiner, üremililerde bulunan mik-

tarda fenol bileşiklerinin glukoz metabolizmasında görevli enzimleri inhibe ettiğini invitro olarak saptamıştır. (33).

Fenol bileşiklerin trombosit fonksiyon bozuklukları yaptıkları da literatürde bildirilmektedir. (34) Bu nedenle vakalarımızda bulunan glikoz kullanım ve laktat yapım bozukluklarının 19 vakada tesbit ettiğimiz trombosit faktör 4 aktivite azalması ve 16 vakada tesbit ettiğimiz kaolen pıhtılaşma zamanından meydana gelen uzamada etkili olduğu kanısındayız.

Bulabildiğimiz literatürde, böbrek yetmezlikli vakalarda trombosit glukoz metabolizması incelenmediğinden literatürle karşılaştırma imkanımız olmadı.

S U M M A R Y

THROMBOCYTE GLOCOSE CONSUMPTION AND LACTATE PRODUCTION IN UREMIC CASES

In this study, the use of thrombocytes glucose consumption and-lactat production have been determined in the 20 use cases higherthan blood use level about % 200 mg.

In order to measure the use of glucose of the uremic patient thrombocyte and lactat production, in the circumstance that the thrombocytes areincubated when we determined glucose and lactate in definite hours, we definitely found more different results than control groups than we determined that the glucose of uremic patients is % 32,87 less the thrombocytes of control groups and also their lactate production is % 46,51 less than the control groups.

K A Y N A K L A R

1. Maher J.F., Schreiner, G.E.: Cause of death in acutrenal failure. Arch Int. Med 110,493,1962.
2. Praga, C., Cortellard, M., Brancaccio, D.: L'IAdestiva piastirinica negli uremicii. Haemat. Lat. 10.179.1967.
3. Singh, G., Hussain, S.K., Matthai, T.P., Sharma, S.D., Chugh K.S., Chhuttain, P.N.: Haemostat ic mechanism in üremia, India. J. Med. Sci. 23,387,1969.
4. Castaldi, P.A., Rozenberg, M.C., Stewert, J. H. The bleeding disorder ofüremia. Lancet. 2: 66, 1966.
5. O'Grady, J. A. Bleeding tendency in in üremia. J.A.M. 169:1727, 1959.
6. Kuhlback, D.: Bleeding tendency in chronic renal failure. Arch. Int. Med. 110,493,1962.

7. Cheney, K., Bnmin, J.A.: Haemrrhage, platelet dysfunction and other coagulation defects in uremia. *Drit. J. Haemat.* 8: 215,1962.
8. Çetingil, A.L., Ulutin' O.N., Şeştok of, D., Karaca M.: "Circulating Anti-coagulants" *Bull.Soc. turpue Med.* 24.128.1958.
9. Altschüler G.A., Marcus, A.J., Ullman, H.C.: Platelets and platelet phosphatides in uremia *Blaad* 16: 1439, 1960.
10. Rath, C.E., MeilliarI, J.A., Ullman, H.C.: Platelets and platelet phosphatides in uremia *Blood*, 16: 1439, 1960.
11. Bettex-Galland, M., Luscher, E.F.: Studies on the metabolism of human blood platelets in relation to clot retraction *Thromb-Diath. haemorrh.*: 4: 178,1960.
12. Paasonen, M.K.: Release of 5 Hydroxytryptamine from blood platelets, uptake of 5.-H.T. by platelets *J. Pharm. Pharmacol* 17:681, 1956.
13. Doery J.C.G., Cooper, L.: Energy metabolism in human platelets *Blood* 36 2,159,1970.
14. Mürer E.H., Release reaction and energy metabolism in blood platelets with spesial referencé to the burst in oxygen uptake. *Biochim Biophy. Acta* 162-230, 1968.
15. Kuramo, A., Taketomi, Y., Thara A., Uchino' H.: Effect of Radiation and Inhibitors on platelet' Metabolism and function. *Platelets, Thrombosis-Inhibitors* Ed. by Digisheim' P, Schimamoto' T., Yama-Zei, H., sahife:301 1974 New York.
16. Balkuv, Ş.B., Aktuğlu' G. ' Ulutin' O.N.: Antiadeziv ilaçların trombositlere etkisi. Dyprimadolun trombosit glukoz utilizasyonuna etkisi *Cerr. Tip F: D.2* 344, 1971.
17. Hampero, C.L., Soeldner' J.S., Doak, P.B. Effect of Chronic failure and hemoduialisis on carbonhydrate metabolism *J. Clin Invest.* 45-1719, 1966
18. Miol, V., Sclori, M.B.: Ricarche metaboliche nell'uremica cronica *G. Clin. Med.* 1972. 53, 609, 1972.
19. Dzurik, R., Brixova, E. Liver glycogen concentration in patients With chronic uremia *Experientia*, 24, 552, 1968.
20. Westerfelt, F.D., Charlottes ville, M.D.: Uremia and Insulin response *Arch. Intern Men?* Vol. 26: 865,1970.
21. Frankel, S. Reitman, S.: Gradwol's Clinical laboratory method und diagnosis Method of Somogy Nellson.

22. Horn, H.D., Bruns, F.H.: Quantitative Bestimmung von L (4) Methylglutaminsäure Milechaure dehydrogenase-Biochim Biophys Acta 21, 378, 1958.
23. Jarvis, D.B., Hegstrom, R.M.: Glucose metabolism in patients with Chronic uremia receiving Periodic hemodialysis Clin. Res. 10: 94. 1962.
24. Rabiner, S.F., Molinas, F.: The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopathy and defective platelet aggregation of patient with renal failure.
25. Cohan, B.D.: Guanidosuccinic acid in uremia. Arch Int Med. 126.846, 1970.
26. Morgen, J.M., Morgen, R.E.: Study of the effect of uremic metabolites on erythrocytes..
27. Rabiner, S.F., Molinas, I.F.: The role of renal phenol and phenolic acids on the thrombocytopathy and defective platelet aggregation of patients with renal failure Amer. J. Med. 49: 346, 1970.
28. Rabiner, S.F., Hrodek, O.: Platelet factor 3 in normal subjects and patients with renal failure-The journal of Clinical Investigation, 47: 901. 1968.