

# RADOVI

KNJIGA LXII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 20.

Urednik

SEID HUKOVIĆ,  
redovni član Akademije nauka i umjetnosti  
Bosne i Hercegovine



Sarajevo  
1977.

DŽEMAL REZAKOVIĆ I SUADA BEKIĆ

**PONAŠANJE ADHEZIJE I AGREGACIJE TROMBOCITA, GLOBALNE  
KOAGULACIJE I ANTITROMBINA — III KOD OSOBA SA  
HIPERLIPEMIJOM I PROMJENAMA ATEROSKLEROTIČNE  
PRIRODE NA KRVNIM SUDOVIMA\***

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 23. XI 1977)

Oštećenje integriteta stjenke arterijskog krvnog suda, skoro uvijek je uslovljeno ateromatoznim promjenama, koje su degenerativne prirode i smještene u inicijalnoj fazi uvijek u intimi arterijalnih krvnih sudova većeg i srednjeg kalibra, za razliku od arteriosklerotičnog procesa, koji se razvija starenjem organizma, a promjene su pretežno u mediji, bez obzira na veličinu krvnog suda.

Svjetska zdravstvena organizacija je dala sljedeću definiciju ateroskleroze, a to je:

»Lokalno nagomilavanje lipida, prije svega holesterola, kompleksnih ugljenih hidrata, sastojaka krvi, vezivnog tkiva i istaloženih soli kalcijuma«, dok kod arterioskleroze nalazimo propadanje mišićnih niti i elastina, na čije mjesto dolazi vezivno tkivo sa istaloženom soli kalcijuma, a prisustvo lipida je sasvim ograničeno.

Među primatima jedino čovjek i neke vrste majmuna mogu imati aterosklorozu, koja je udružena sa hipertenzijom i ishemičnom bolesti.

Ishemična bolest, prije svega koronarna, zatim cerebrovaskularna i najzad ekstremiteta je posljedica dva udružena procesa:

- ateroskleroze i
- tromboze.

---

\* Rad je finansiran sredstvima Fonda za naučnoistraživački rad Akademije nauka i umjetnosti BiH.

Patoanatomska i klinička iskustva pokazuju da postoji uska veza između ova dva procesa i danas se smatra greškom vjerovati da se ova dva procesa u arterijalnom sistemu mogu izdvojeno posmatrati. Na osnovu podataka Svjetske zdravstvene organizacije, broj oboljelih od ateroskleroze i njenih komplikacija arterijskih tromboza za posljednjih 40 godina povećao se za 2 do 3 puta, pa danas ova bolest predstavlja jedan od najčešćih uzroka smrti i invaliditeta u civiliziranim zemljama.

Ateroskleroza, mada rijetko, može da se javi već i u ranom djetinjstvu, u drugoj pa čak i u prvoj dekadi života. Međutim, pojava ateroskleroze u ranom djetinjstvu je bez sumnje zaseban problem, jer je tu u pitanju prije svega genetski faktor, a malo je vjerovatno da u prvoj dekadi života pojava ateroskleroze bude rezultat sadještva rizik-faktora.

Brojni su faktori poznati, a vjerovatno i još nepoznati, koji saučestvuju u etiologiji ateroskleroze. Međutim, sasvim je sigurno da u tom procesu posebno mjesto zauzima takozvano trombofilno stanje u kome primarnu ulogu imaju krvni lipidi i trombociti (2, 5, 6, 7, 10, 14) [Šema 1].

Iako već preko jedne decenije traje biohemijsko, biofizičko i genetsko ispitivanje hiperlipidoproteinemija, i dalje su mehanizmi ovih vrsta stanja velika nepoznanica, što sigurno koči da se dođe do boljih saznanja u iznalaženju adekvatne terapije.

Ponuđene klasifikacije hiperlipoproteinemija ni izdaleka nisu potpune i ne olakšavaju medicinsko razumijevanje ove grupe oboljenja. Sve te klasifikacije su više deskriptivne i malo daju uvida u etiologiju i patofiziologiju ovog sindroma.

Dosada postoje tri vrste klasifikacija hiperlipidoproteinemija (8):

#### *a) Klasifikacija prema fizikalnim karakteristikama*

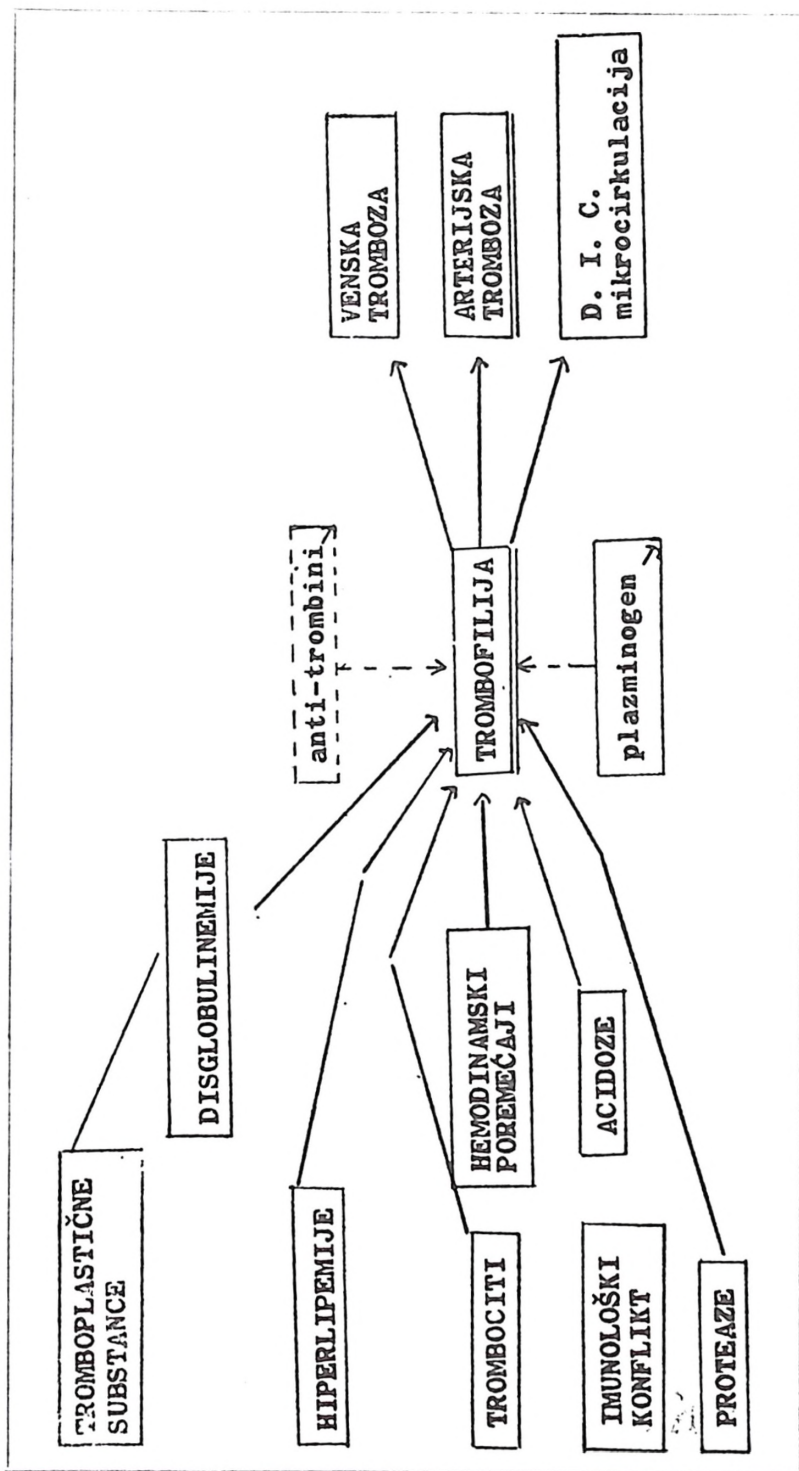
Ova se klasifikacija bazira na ponašanju lipidoproteina u elektroforetskom polju ili kod ultracentrifugiranja. Elektroforetska klasifikacija je jednostavnija, jeftinija, ali i manje precizna u odnosu na metodu ultracentrifuge koja duže traje, skuplja je, ali i mnogo preciznija.

Koristeći se ovim metodama, Svjetska zdravstvena organizacija je u svom memorandumu predložila svoju klasifikaciju, koja se uglavnom bazira na *Fredericksonovoj* podjeli prema elektroforetskim rezultatima.

### **Tip I ili hiperhilomikronemija**

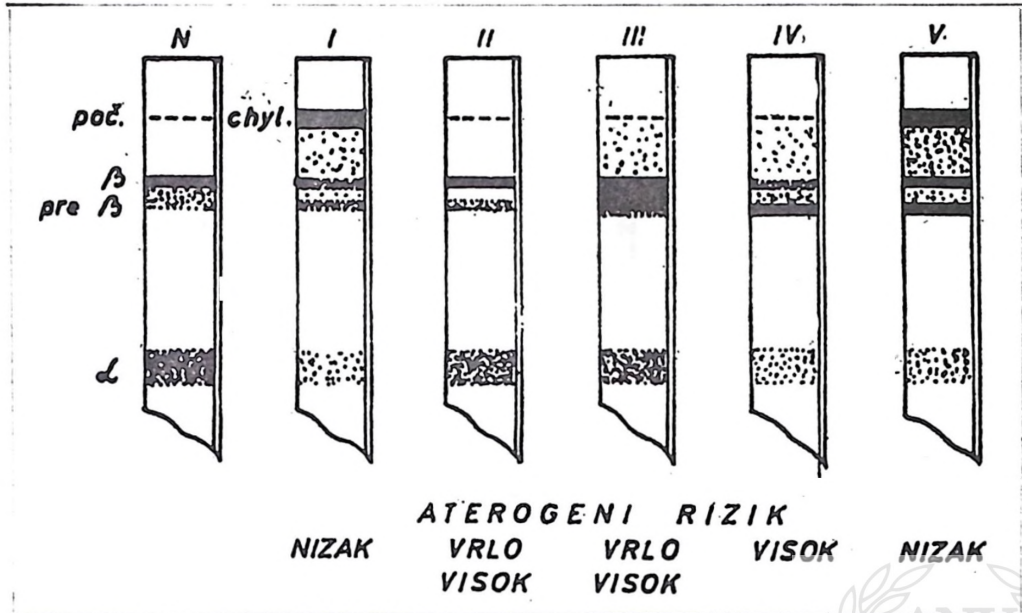
Ovaj tip je karakterističan po velikom prisustvu hilomikrona, dok su alfa i beta lipoproteini smanjeni ili potpuno nedostaju, pre-beta nedostaju, ili su lagano smanjeni, ali mogu biti i povećani.

U ovom tipu holesterol je smanjen, rijetko povišen, dok su trigliceridi povišeni i do 85 procenata. *Frederickson* smatra da je ovaj tip posljedica smanjenog aktiviteta lipoproteinlipaze, enzima koji normalno reguliše prelaz triglicerida iz plazme u masna tkiva.



Šema 1.  
 Patofiziologija i posljedice trombofilnih stanja (Raby — 1974)

Ovaj poremećaj metabolizma lipidoproteina je nasljedan, ali bez uticaja na aterosklerotični proces.



Slika 1.  
Klasifikacija lipidoproteina po Fredricksonu  
(metoda — elektroforeza)

### Tip II ili hiper-beta-lipoproteinemija

U njemu se razlikuju dva tipa: II-a i II-b. U tipu II-a je izrazito naglašena beta-lipoproteinemija i to su lipidoproteini niske gustoće (LPL), pre-beta normalni ili odsutni, alfa-lipoproteini su normalni, hilomikroni nisu vidljivi. Holesterol je povećan, a trigliceridi normalni. Nema poremećaja metabolizma ugljenih hidrata. Tip II-b je kao i tip II-a karakterističan povećanjem beta-lipoproteina, ali ima izvjesno povećanje i pre-beta lipoproteina. Ultracentrifuga otkriva osim prisustva lipida male gustoće (LPL) i lipide vrlo niske gustoće (VLPL). Holesterol je povećan, ali i trigliceridi.

Ovaj tip sa svojim podgrupama je izuzetno aterogen (slika 1).

### Tip III ili miješana hiperlipidoproteinemija

Ovaj tip je skoro nemoguće indentificirati metodom elektroforeze, nego samo kemijskim analizama i ultracentrifugom. Tu su prisutni i lipidi niske (LPL) gustoće kao i lipidi veoma niske (VLPL) gustoće. I holesterol i trigliceridi su povećani, pa je njihov odnos jedan prema jedan

I ovaj tip je izuzetno aterogen i skoro uvijek praćen poremećajem metabolizma ugljenih hidrata.

## Tip IV ili hiper-pre-beta-lipoproteinemija

Ovaj tip je karakterističan povećanjem pre-beta-lipoproteina u elektroforetskom polju. Beta i alfa lipoproteini su normalni ili lagano smanjeni, hilomikroni nisu vidljivi. Ultracentrifugom se otkrivaju lipidi vrlo niske (VLPL) gustoće, dok su lipidi niske (LPL) ili visoke (HLP) gustoće normalni ili smanjeni, holesterol je normalan ili povećan, dok su trigliceridi uvijek povećani.

Ovaj tip je veoma često udružen sa poremećajem metabolizma ugljenih hidrata i poremećajem metabolizma urične kiseline.

## Tip V ili hiper-pre-beta-lipoproteinemija i hiperhilomikronemija

Ovaj tip je diskutabilan i često ima karakteristike i tipa I i tipa IV kod jedne te iste osobe.

### b) Klasifikacija prema hemijskim karakteristikama

Lucien de Gennes razlikuje tri forme:

1. — Esencijalna hiperholesterolenemija sa sljedećim podgrupama:

— »Hipermajor« sa kutanim i tendinoznim ksantomatoznim promjenama, velikim vaskularnim rizikom i smrtnošću prije 30 godina života. Holesterol se kreće od 7 do 12 g/l,

— »Minor« bez ksantomatoznih promjena, holesterol se kreće do 4 g/l, oko 2% populacije je pogođeno ovom formom hiperholesterolenemije. I ovdje postoji arterijelni rizik.

Tabela 1.

OSNOVNE KARAKTERISTIKE HIPERLIPIDOPROTEINEMIJE PREMA  
L. DE GENNESU  
(N—normalne vrijednosti)

	čista hiper- holesterolenemija	čista hiper- trigliceridemija	miješana hiperlipemija
holesterol	> 3,0	n ili > 3,0	> 3,0
trigliceridi	n	> 2,0	> 2,0
lipidi	n ili > 9,0	> 9,0	> 9,0
C/L	> 0,33	< 0,33	—
C/T	> 2,5	< 0,44	0,4—2,5

2. — Čista hipertrigliceridemija, gdje postoje dvije varijacije:

— hiperhilomikronemija egzogenog porijekla, dosta rijetka, genetski vezana za deficit lipoprotein lipaze kao prirodnog depuratora seruma,

— endogena hipertrigliceridemija, koja je relativno dosta čista.

Osim vaskularnih promjena i kod jedne i kod druge varijacije susreću se abdominalne krize i kliničke manifestacije od strane pankreasa.

### 3. — Miješane forme

Ove forme odgovaraju približno formama II + IV ili formi III po elektroforetskoj klasifikaciji, a na hemijskom planu istovremenim povećanjem i holesterola i triglicerida. Kod ove forme vaskularni rizik dominira evolucijom.

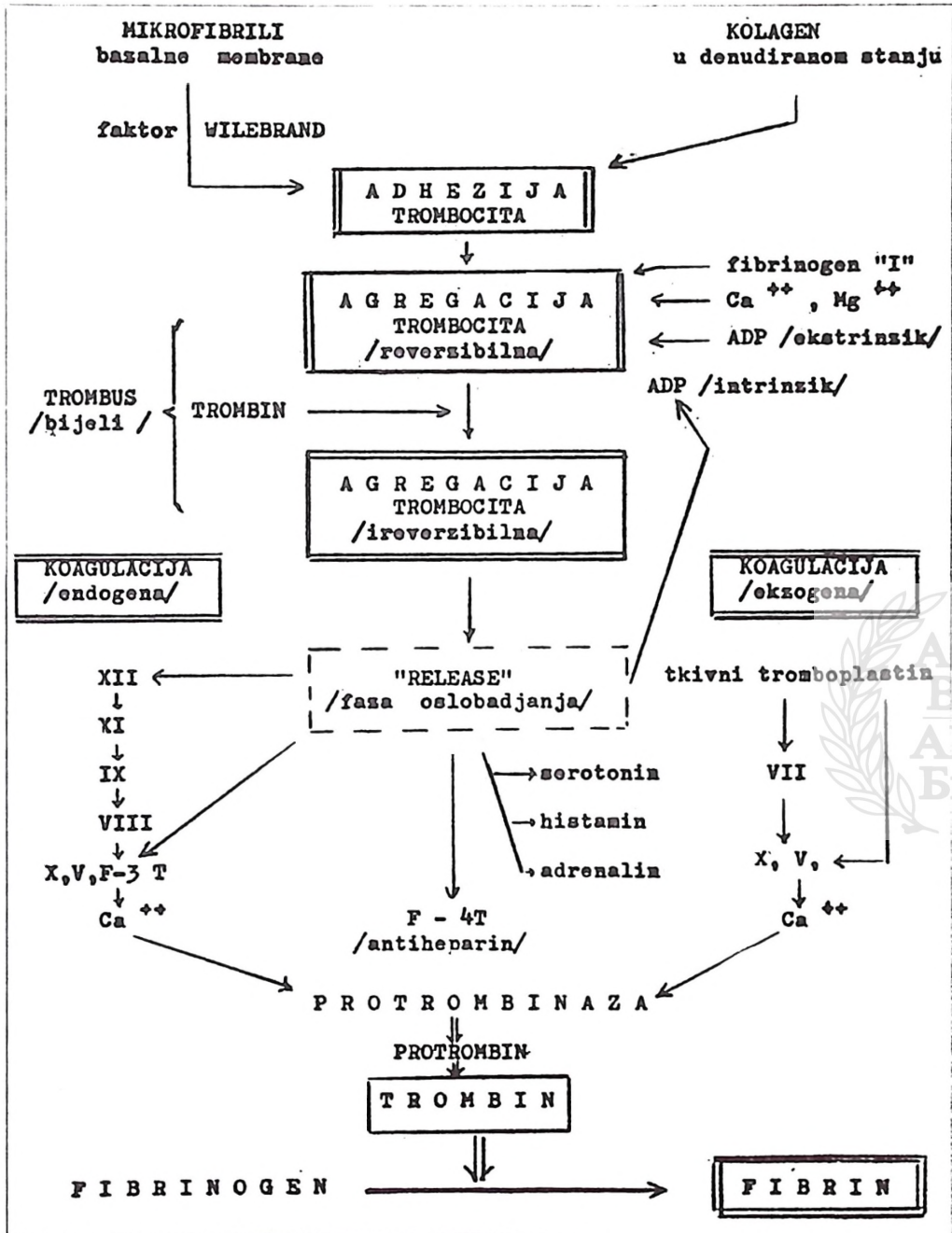
#### c) Etiološka klasifikacija

Dok su esencijalne hiperlipidoproteinemije vjerovatno genetskog porijekla i povećanje krvnih lipida dolazi spontano, ili pod djelovanjem raznih rizik-faktora, prije svega uslijed neracionahne ishrane, postoje i hiperlipoproteinemije koje se javljaju kao pratioci raznih oboljenja: to su najčešće poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, obezitas, hipotireoidizam, nefrotski sindrom, pankreatitis, disglobulinemije i tako dalje. Ove hiperlipoproteinemije u elektroforetskom polju su zastupljene u skoro svih pet tipova. Nastanak ovih hiperlipemija je diskutabilan i one iščezavaju sa uspješnim liječenjem osnovne bolesti.

Pitanje zašto kod nekih osoba dolazi do deponovanja lipida u intimu arterijskog zida ni do danas nije razjašnjeno. Još uvijek postoje dva odvojena mišljenja o nastanku ateroskleroze, koje su iznijeli *Virchow* i *Rokitansky* prije više decenija. Prema *Virchow* ljevoj filtracionoj teoriji, arteroskleroza je posljedica filtracije lipida u intimu arterijskih sudova, i to je primarna pojava, dok angažovanje trombocita i nastanak tromba iznad ateroma predstavlja sekundarnu pojavu. Izvjesni autori se oslanjaju na trombogenu teoriju *Rokitanskog*, po kojoj je stvaranje mikrotromba na površini endotela arterije primarna pojava u aterosklerozi, a infiltracija lipida na mjestu tromba sekundarna pojava. Pristalice ove teorije brane svoje gledište time što su ustanovili pojačanu aktivnost nekih faktora koagulacije, posebno faktora VIII i X, zatim povećanu količinu fibrinogena kod osoba sa hiperlipemijom i koronarnom aterosklerozom.

Hiperfibrinogenemija se često nalazi i kod pušača, koji, kako je od ranije poznato, veoma brzo oboljevaju od ateroskleroze. *Stefanović* je našao kod osoba sa aterosklerozom snižene vrijednosti antitrombina III i reduciranu fiziološku fibrinolitičku sposobnost. Prema novijim shvatanjima, uloga trombocita *in vivo* nije samo povod za intravaskularne tromboze, kad već postoji ateroskleroza, nego, kako je već pomenuto, i za povećanu filtraciju lipoproteina u intimu i prema *Duguidu* i stvaranje prvih aterosklerotičnih promjena, i to naročito kod hemodinamskih poremećaja na mjestima najveće endotelne propustljivosti (3) [šema 2].

U posljednje vrijeme sve se više pominje uloga imunih kompleksa, koji mogu imati svojevrstu ulogu u nastanku ateroskleroze. Naime, ateroskleroza

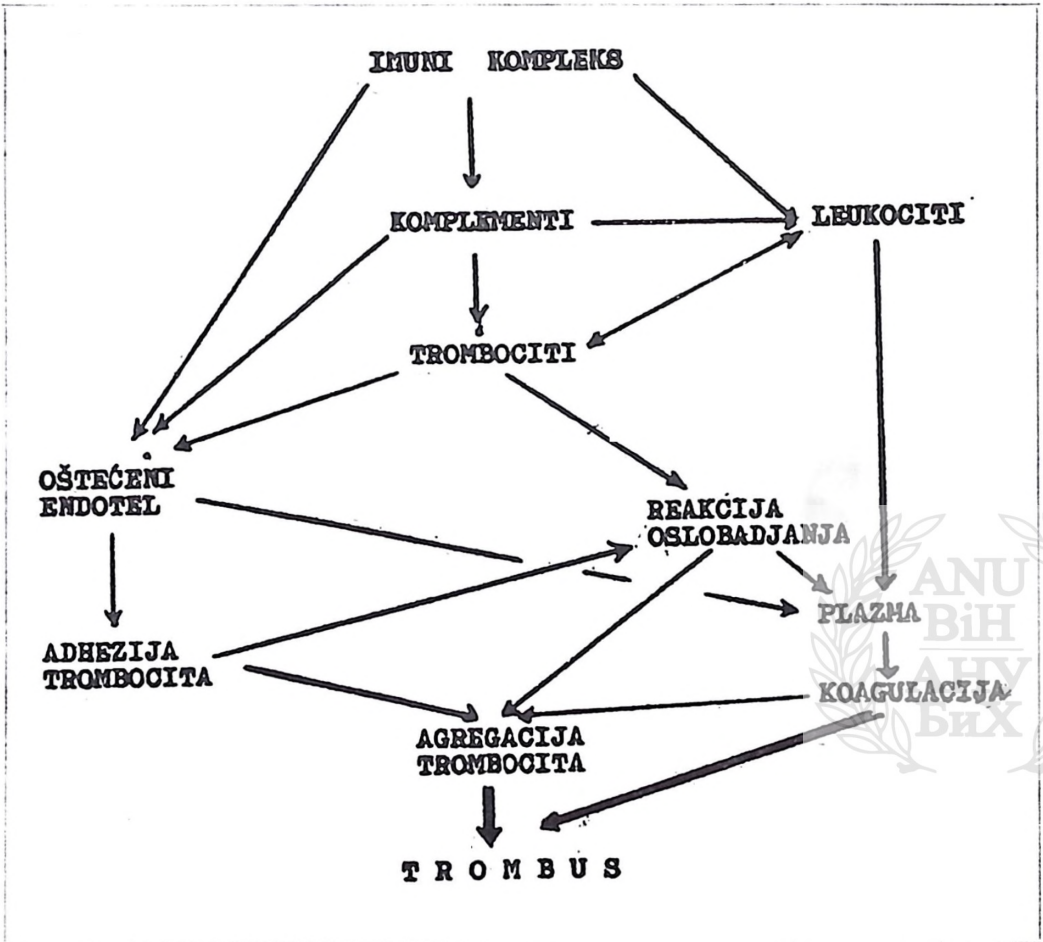


Šema 2.

Uloga trombocita u trombogenezi



je dosta česta u tipičnim autoimunim oboljenjima kod kojih istovremeno nalazimo oštećenje endotela i povećanu agregaciju trombocita sa prisutnim mikrotrombima (15) [šema 3].



Šema 3.

*Imunološki proces u nastanku vaskularnih tromba (Wautier i str. 1976)*

*Cilj ove studije je bio da na kliničkom materijalu u hospitalnim uslovima ispitamo, nama dostupnim metodama, šta se dešava sa fundamentalnim funkcijama trombocita (adhezija i agregacija) kao biološkom supstratu inicijalne faze tromboze, zatim ponašanje globalne koagulacije i inhibitora trombinu formacije kod osoba za manifestnim kliničkim aterosklerotičnim promjenama i poremećenim metabolizmom lipidoproteina u smislu njihovog povećanja u plazmi.*

## *Materijal i metode*

Bolesnici bili su podijeljeni u dvije grupe.

a) U ovoj grupi je bio 41 bolesnik starosne dobi od 30—54 godine, i to: 25 žena i 16 muškaraca,

— 17 bolesnika sa koronarnom insuficijencijom i esencijalnom hipertenzijom,

— 15 bolesnika sa koronarnom insuficijencijom,

— 9 bolesnika, stanje poslije preležanog svježeg infarkta srca;

b) I u ovoj grupi je bio 41 bolesnik u starosnoj dobi od 55—80 godina, i to: 16 žena i 25 muškaraca,

— 15 bolesnika sa koronarnom insuficijencijom i esencijalnom hipertenzijom,

— 19 bolesnika sa koronarnom insuficijencijom,

— 7 bolesnika, stanje poslije preležanog svježeg infarkta srca.

Koristili smo se sljedećim kliničkim kriterijima za ocjenu aterosklerotičnih promjena na arterijskim krvnim sudovima:

— pregled perifernih arterijalnih krvnih sudova (oscilometrija, dermatometrija, rtg snimci i palpacija),

— pregled očnog dna,

— elektrokardiogram u mirovanju i pri opterećenju u dopuštenim uslovima.

Nijedan od ispitivanih bolesnika nije primao nikakvu antiagregatnu niti lipolitičnu terapiju. Uglavnom su bili liječeni sa koronarnim dilatatorima tipa sustac ili dulcoran, zatim antagoniste vitamina »K« a u slučajevima srčane dekompenzacije i kardiotonika.

Kontrolna grupa je bila sačinjena od 13 osoba, starosne dobi od 45 do 75 godina. Tu se radilo najčešće o osobama sa hipertenzijom, hospitaliziranih radi kliničkog ispitivanja.

Svi ispitivani bolesnici, kao i ovi iz kontrolne grupe ispitivani su po istom protokolu:

— elektroforeza lipidoproteina (K o h n' s, celuloza acetat),

— slobodni i esterificirani holesterol (Z u r k o w s k y),

— trigliceridi (enzimska metora, B e h r i n g e r test),

— fosfolipidi (K i n g),

— lipo-protein lipaza (K u s h i r e - F u k u i),

— edenzin-difosfat (enzimska metoda AV test, B e h r i n g e r),

— broj trombocita (računar),

- adhezija trombocita (Saltzman, mod. Prosti sar.),
  - agregacija trombocita, sa ADP u koncentraciji  $0,33 \times 10^{-6}$  M u 0,5 ml plazme bogatom trombocitima (PBT),
  - antitrombin III u plazmi (Manzini),
  - antitrombin III u serumu (Laurell),
  - trombinsko vrijeme (reag. Stago),
  - test lize euglobulina (Bickel),
  - trombodnamoelastogram (Hartert).
- U svemu je izvršeno 1425 biohumoralnih testova.

### Rezultati:

U grupi bolesnika do 55 godina starosti ustanovili smo sljedeće tipove hiperlipoproteinemija, klasifikacijom po Fredricksonu:

Tip II-b	11 bolesnika,
Tip III (?)	1 bolesnik,
Tip IV	29 bolesnika.

Bolesnik sa hiperlipoproteinemijom — tip III nije sasvim siguran, jer celuloza acetatom ne može se vjerno razgraničiti u odnosu na tip II.

U grupi bolesnika iznad 55 godina starosti ustanovili smo sljedeće tipove hiperlipoproteinemija:

Tip II-b	10 bolesnika,
Tip IV	31 bolesnik.

Lipoprotein lipaza, kao jedan od izuzetno značajnih enzima u metabolizmu lipidoproteina, posebno triglicerida, ni u jednoj grupi nije pokazala statistički značajna odstupanja u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 2.

		SH	EH	TG	FL	LPL
Kontrolna grupa n — 13	$\bar{X}$	65,38	126,15	168,46	185,77	0,31
ispitivane grupe:						
< 55 godina n — 14	$\bar{X}$	98,87	170,36	349,75	267,32	0,45
> 55 godina n — 41	$\bar{X}$	81,7	169,17	334,41	253,9	0,44
p		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Legenda: SH (slobodni holesterol), EH (esterificirani holesterol), TG (trigliceridi), FL (fosfolipidi), LPL (lipoprotein lipaza)

Broj trombocita u obje ispitivane grupe je bio povećan u odnosu na kontrolnu grupu i postojala je statistička značajnost, a fundamentalne funkcije trombocita: adhezija i agregacija u obje grupe kretale su se u granicama normalnih vrijednosti i u granicama vrijednosti kontrolne grupe.

Statistička značajnost nije postojala.

Adenozin difosfat, enzim neophodan za reakciju »oslobađanja« u toku agregacije trombocita, u obje grupe se kretao u vrijednostima kontrolne grupe; i nije bilo nikakvih značajnih odstupanja (šema 2).

Tabela 3.

		broj trombocita	ADP	trombinsko vrijeme	AT—III (s) (p)	
Kontrolna grupa n — 41	$\bar{X}$	208,923	3,35	29,3	22,14	22,42
Ispitivana grupa < 55 godina n — 13	$\bar{X}$	221,179	3,29	27,19	26,25	23,77
	p	<0,05			<0,05	<0,05

Legenda: ADP (adenosin di fosfat), AT—III, (antitrombin III), (s) serum, (p) plazma

Tabela 4.

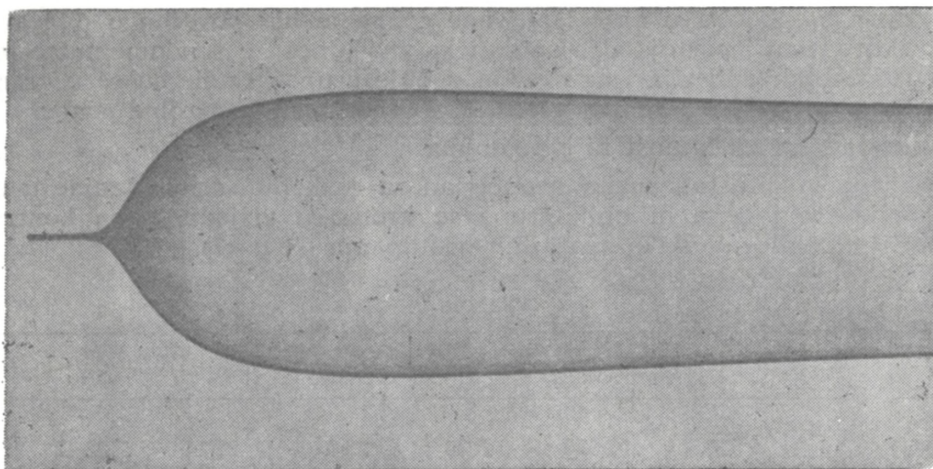
		broj trombocita	ADP	trombinsko vrijeme	AT—III (s) (p)	
kontrolna grupa n — 13	$\bar{X}$	208,923	3,35	29,3	22,14	22,42
Ispitivana grupa >55 godina n — 41	$\bar{X}$	217,926	3,38	32,56	31,34	30,63
	p	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05

Legenda: ADP (adenosin di fosfat), AT—III (antitrombin III), (s) serum, (p) plazma

Tabela 5.

		r + k	a — mx	E — mx	ITP
Kontrolna grupa n — 13	$\bar{X}$	18,5	49,83	98,85	17,9
Ispitivana grupa <55 godina n — 41	$\bar{X}$	20,9	49,97	102,95	17,5
	p	—	—	—	—

Legenda: a—mx (maksimalna amplituda), E—mx (maksimalni elasticitet, ITP (indeks trombodinarskog potencijala)



Slika 2.

Trombodinamoelastogram bol. K.L., starosna dob 45 godina  
 $r + k = n$ ,  $E - mx = n$ ,  $ITP = n$  (izokoagulacija)  
 ( $n =$  normalne vrijednosti)

Tabela 6.

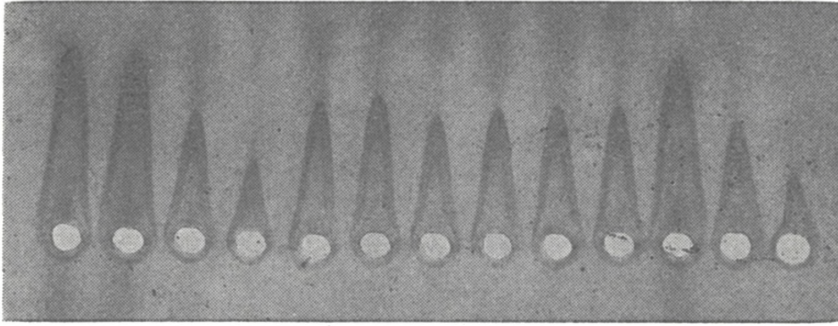
		$r + k$	$a - mx$	$E - mx$	ITP
n — 13 ispitivana grupa >55 godina	$\bar{X}$	18,5	49,83	98,85	17,9
	$\bar{X}$	22,12	51,58	118,19	23,09
n — 41	p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Legenda:  $a - mx$  (maksimalna amplituda),  $E - mx$  (maksimalni elasticitet),  
 ITP (indeks trombodinamskog potencijala)



Slika 3.

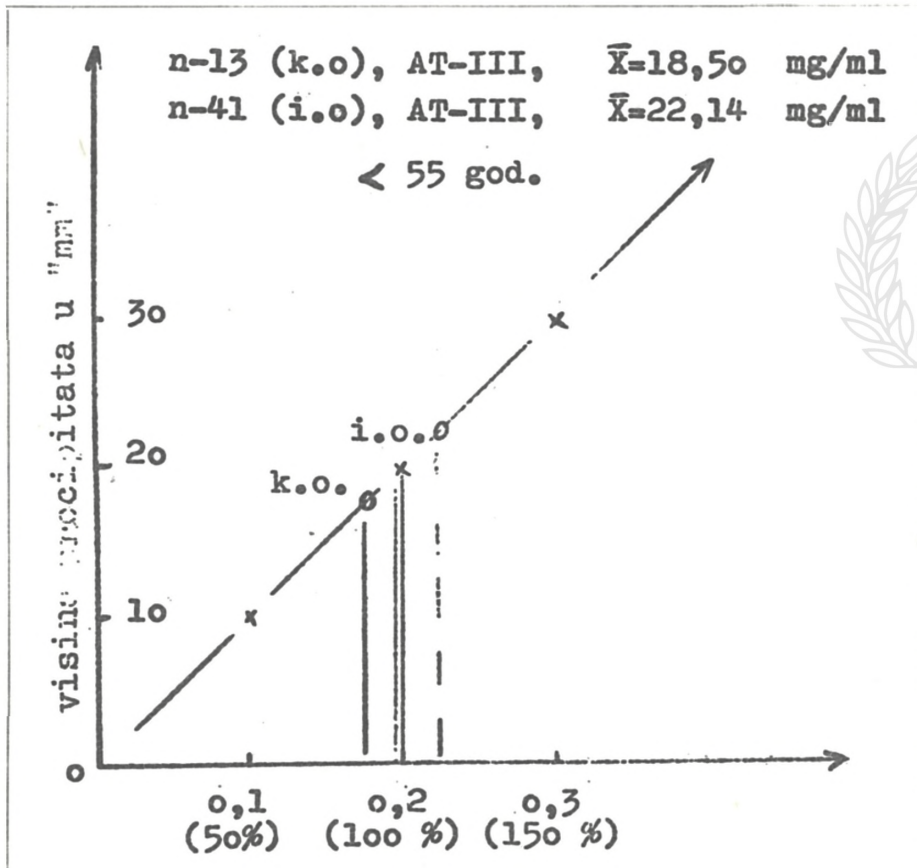
Trombodinamoelastogram bol. D. J., starosna dob 70 godina  
 $r + k =$  skraćen,  $E - mx =$  povišen,  $ITP =$  povišen  
 (hiperkoagulacija)



Slika 4.  
AT—III u serumu, metoda rocket elektroforeza (Laurell)  
starosna dob < 55 godina

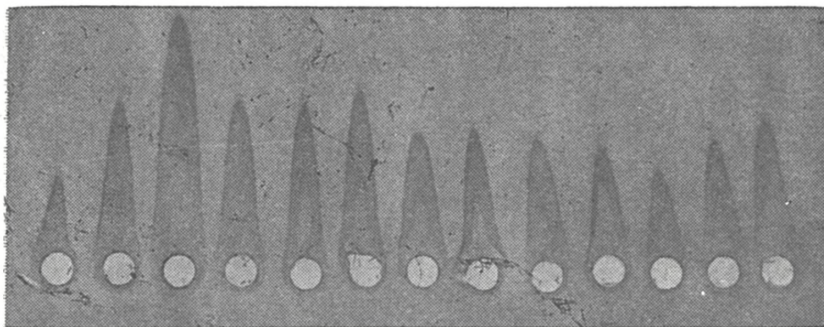
Tabela 7.

VRIJEDNOST ANTITROMBINA III (AT—III) U GRUPI OSOBA ISPOD  
55 GODINA U ODNOSU NA VRIJEDNOST KONTROLNIH OSOBA



koncentracija AT—III (mg/ml)  
(Kg = kontrolisane osobe,  
io = ispitivanje osobe)



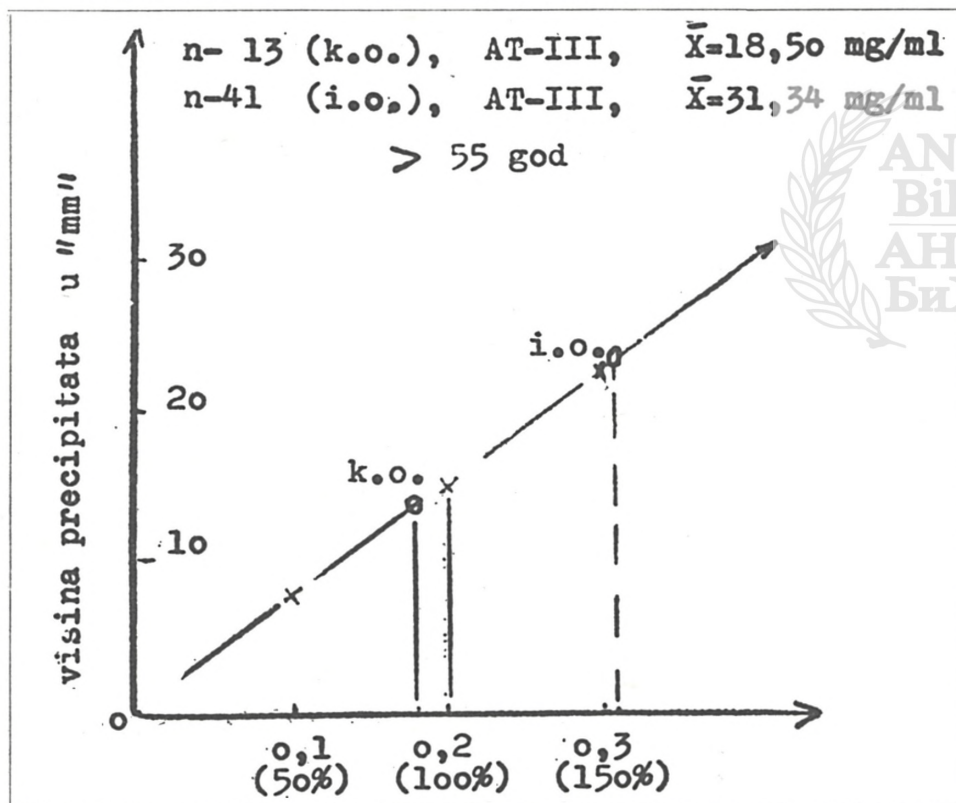


Slika 5.

AT—III u serumu, metoda rocket elektroforeza (Laurell)  
starosna dob > 55 godina

Tabela 8.

VRIJEDNOST ANTITROMBINA III (AT—III) U GRUPI OSOBA IZNAD  
55 GODINA U ODNOSU NA VRIJEDNOST KONTROLNIH OSOBA



koncentracija AT—III mg/ml, (%)  
(Kg = kontrolisane osobe,  
io = ispitivanje osobe)

Globalna koagulacija, koja je bila u ovoj studiji istraživana metodom trombodinoelastografije, u grupi ispitivanih osoba ispod 55 godina kretala se u granicama kontrolne grupe, dok je kod ispitivanih osoba iznad 55 godina postojala izrazita hiperkoagulabilnost sa statističkom značajnosti, što se naročito pokazivalo u maksimalnom elasticitetu (E—mx) i indeksu trombodinarskog potencijala (ITP) (slika br. 3).

Trombinsko vrijeme u grupi ispitivanih osoba do 55 godina kretalo se u vrijednostima kontrolne grupe, dok je kod ispitivanih osoba iznad 55 godina trombinsko vrijeme bilo produženo sa statističkom zračajnosti.

Liza euglobulina i obje grupe ispitivanih osoba kretala se u granicama normalnih vrijednosti, kao i u granicama vrijednosti kontrolne grupe (tabele 2—8, slika 2—5).

#### DISKUSIJA

U ovoj studiji posebno nas je interesovalo ponašanje trombocitnih funkcija, adhezije i agregacije, kod osoba sa povišenim lipoproteinima.

*Kod naših ispitivanih bolesnika uglavnom je bio zastupljen tip II-b, a naročito tip IV po Fredricksonovoj klasifikaciji hiperlipoproteinemija.*

Da napomenemo, kao što smo to već ranije zapazili (12), hiperlipemija je nešto manje naglašena kod osoba iznad 55 godina starosti u odnosu na osobe ispod 55 godina starosti.

Poznato je da je tip II-b elektroforetski i hemijski karakterističan po sljedećem: naglašeno povećanje beta-frakcije i izvjesno povećanje pre-beta frakcije, dok su hilomikroni normalni. Holesterol je povišen, a takođe i trigliceridi. Ultracentrifugom se otkriva prisustvo lipoproteina niske (LDL) i veoma niske (VLDL) gustoće. U ovom tipu lipoproteina su takođe povišeni i fosfolipidi.

Tip IV, koji je bio prisutan kod naših bolesnika, u najvećem procentu je elektroforetski i hemijski karakterističan po sljedećem: naglašeno povećanje pre-beta frakcije, dok su beta i alfa frakcije normalne ili usmjereno smanjenje. Ultracentrifugom se kod ovog tipa lipoproteinemija otkriva povećano prisustvo lipida sa veoma malom gustoćom (VLDL), dok su lipoproteini sa malom (LDL) i visokom gustoćom (HDL) normalni ili smanjeni. Trigliceridi su povišeni i do 50 procenata svih lipidoproteina, fosfolipidi su takođe povišeni, a holesterol lagano povišen ili normalan.

*Kao i tip II sa potklasama (a i b) i tip IV je izuzetno aterogen (slika broj 1).*

O ponašanju fundamentalnih funkcija trombocita (adhezije i agregacije) kod osoba sa povišenim plazmatskim lipoproteinima postoje različita mišljenja istraživača koji su se bavili tom problematikom.



Trombociti su sposobni da sintetiziraju prekuzore holesterola (lanosterol, dihidrosterol), dok konačna konverzija u holesterol nije dokazana. Trombocitni holesterol je vjerovatno iz plazmatskih lipoproteina.

Zapaženo je da kod osoba sa hiperlipoproteinemijom postoji i povećanje trombocitnih fosfolipoproteina.

Pa tako postoje i različita mišljenja, klinički i biološki potkrijepljena, o fundamentalnim osobinama trombocita (adhezija i agregacija) kod osoba sa povišenim lipidoproteinima u plazmi.

Cavalho i sar. su našli izrazito povećanje agregacije trombocita kod osoba sa hiperlipoproteinemijom tipa II-b, dok Souverain-Lecrubier u svojoj studiji na 124 bolesnika sa hiperlipoproteinemijom i aterosklerozom nije ustanovila nikakve promjene u osnovnim funkcijama trombocita, a naprotiv kod 34 bolesnika sa hiperlipidoproteinemijom ustanovila je sniženu adheziju i agregaciju trombocita (1, 12).

Loepler i sar. su otkrili izvjesnu egzaltaciju tih funkcija trombocita kod osoba sa hiperlipidoproteinemijom tip II-b, ali bez statističke signifikantnosti (13).

U ovoj našoj studiji na 82 bolesnika, u odnosu na kontrolnu grupu od 13 osoba, mi nismo ustanovili nikakvu egzaltaciju fundamentalnih funkcija trombocita (adhezije i agregacije), mada su sve ispitivane osobe imale hiperlipoproteinemiju tipa II-b, a većina tip IV po Fredriksonu.

*Dakle, nije postajala tendencija ka hiperaktivnosti u primarnoj fazi hemostaze, koja teoretski rezultira sa bijelim trombusom.*

Međutim, broj trombocita u obje grupe ispitivanih bolesnika je, u odnosu na kontrolnu grupu, bio povišen, što navodi na pretpostavku da povećana masa trombocita može da za sobom povuče i jačanje osnovnih aktivteta trombocita.

Globalna koagulacija, određivana metodom trombodnamoelastografije, u grupi ispitivanih bolesnika iznad 55 godina pokazivala je tendence ka hiperkoagulabilitetu, što se jasno vidi kod povišenih vrijednosti maksimalnog elasticiteta ugruška i indeksa trombodnamskog potencijala (slika br. 3).

S obzirom na povećani broj trombocita, kod ovih ispitivanih bolesnika je vjerovatno povećana i količina trombocitnog faktora 3, koji je usko vezan za metabolizam fosfolipida u plazmi, jer je taj faktor iste biohemijske prirode, to jest fosfolipid. Renaud je ustanovio da se znatno mijenja koagulabilitet krvi u prisustvu povećanih količina fosfolipida ili oleinske kiseline, koja u sebi sadrži fosfolipide. Naime, u takvoj situaciji se mijenja unutarnja kompozicija trombocitnog faktora 3 i povećava se njegov aktivitet. A zna se da je taj faktor neophodan u procesu koagulacije (šema br. 2). Renaud je takođe ustanovio izvjesnu korelaciju između povišenog aktivteta trombocitnog faktora 3 i učestalosti koronarne tromboze (9, 11).

Fosfolipidi su povećani kod II-b tipa hiperlipidoproteinemija, a to je tip povišenih lipidoproteina, koje smo veoma često otkrivali kod naših ispitivanih bolesnika.

Veoma je zanimljiva i začuđujuća činjenica da smo kod naših ispitivanih bolesnika ustanovili povišenje vrijednosti antitrombina III, i u plazmi

i u serumu. Podaci su vjerovatno tačni, jer smo do njih došli koristeći se za sada najpreciznijim laboratorijskim metodama za kvantitativno određivanje vrijednosti, to jest metodom radijalne imunodifuzije i metodom rocket elektroforeze. S obzirom na povišen koagulabilitet krvi kod ispitivanih bolesnika starijih od 55 godina, prije bi se moglo očekivati sniženje vrijednosti antitrombina III, kao i fiziološkog inhibitora trombino formacije.

Postavlja se pitanje zašto bi moglo doći do povećanja vrijednosti ovog inhibitora koagulacije? Možda se organizam u svojoj stalnoj borbi za ravnotežu u procesu hemostaze, i posebno u novonastaloj situaciji hiperkoagulabiliteta bori da tu ravnotežu donekle očuva povećanjem sinteze antitrombina III kao najmoćnijeg inhibitora trombino formacije.

### ZAKLJUČAK

U obje grupe ispitivanih osoba, a koje su imale povišene krvne lipido-proteine u odnosu na kontrolnu grupu, *adhezija i agregacije trombocita*, kao dva fundamentalna faktora, inicijalne faze primarne hemostaze *nisu bile povišene*.

Povišen globalni koagulabilitet krvi kod osoba iznad 55 godina starosti je možda posljedica povećanog kvantiteta trombocitnog faktora 3, *usljed povišenih krvnih fosfolipida*, što svakako treba da bude cilj daljnjih istraživanja.

Antitrombin III, kao inhibitor trombino formacije, kod ispitivanih osoba u odnosu na kontrolnu grupu je bio povišen i u plazmi i u serumu.

REZAKOVIĆ, DŽ., BEKIĆ, S.

### LE COMPORTEMENT DE L'ADHESIVITE ET L'AGREGATION DES PLAQUETTES, LA COAGULATION GLOBAL ET L'ANTITROMBIN — III CHEZ LES MALADES AVEC L'HYPERLIPOPROTEINEMIE ET L'ATEROSCLEROSE

#### RESUME

Dans les deux groupes des personnes examinées, qui avaient l'hyperlipoproteinémie du sang, par rapport au groupe contrôle, l'adhésion et l'agregation des plaquettes n'étaient pas changées.

La coagulation globale du sang augmentée chez les personnes plus âgées de 55 ans est, peut-être, la conséquence de la quantité augmentée de facteur plaquetaires 3 à cause des phospholipides du sang augmentés, ce que doit être le but de nos examens prochains.

Chez toutes les personnes examinées antitrombin III, qui est l'inhibiteur de la trombino-formation, par rapport au groupe contrôle, était augmenté dans le plasma et aussi au serum.

## BIBLIOGRAFIJA

- (1) Cavalho, A.C.A., Colman, R.W., and Lees, R. S., *Platelet fonction in hyperlipoproteinemia*, New England Journal of Medicine, 290, 434, 1974.
- (2) Coopley, A. L., *Le role de la fibrine et de la fibrinolyse dans l'integrite de la paroi vasculaire*, Hémostase, 3, 13, 1963.
- (3) Dechavanne, M., Lagarde, M., *Plaquettes et thrombose veineuse*, Presse Médicale, 3, 44, 2619, 1974.
- (4) Fergusson, J., Marcus, A. J. and Robinson, A. J., *Purified Platelet Phospholipides and Blood Coagulation*, Blood, 22, 1, 19, 1963.
- (5) Gresham, G. A., *Early evants in Atherogenesis*, Lancet, march 15, 614, 1975.
- (6) Jacotot, B., Beaumont, J. L., *L' Athérosclerose, Conceptions recents*, Presse Médicale, 23, 2061, 1977.
- (7) Keys, A., *Coronary heart disease in seven countries*, Circulation (Suppl-1) 41, 1970.
- (8) Lubetzki, J. et Mosse, A., *Les Hyperlipidemies*, Cahiers de Médecine, 15, 173, 1974.
- (9) Nordy, A., Rodset, J. M., *Platelet fonction and platelet Phospholipids in patients with hyperlipoproteinemia*, Acta Med. Scandinavica, 189, 385, 1971.
- (10) Raby, C., *La fonction coagulatique en pathologie generale*, Angeiologie XXVI, 3, 93, 1974.
- (11) Renaud, S., *Lipides et Thromboses*, Rèvue de Médecine, 16, 17, 951, 1976.
- (12) Rezaković, Dž., Pervan, V., *Uporedna studija krvnih lipida kod osoba srednje dobi i osoba starijih od 60 godina s početnim i razvijenim stadijumom aterosklerotičnog procesa*, I. Konferencija o aterosklerozi in arterijski trombozi, Ljubljana 50, 1971.
- (13) Souverain-Lecrubier, Ch., *Contribution à l'etude de l'agrégation plaquettaire, methodologie, aplications cliniques*, Essais in vitro de differents agents anti-agregans, Thèse, Edit Gilane, 1975, Paris.
- (14) Tobelem, G. M., Caen, J. P., *Developpement des thromboses arterielles*, Rèvue de Médecine, 16, 17, 907, 1976.
- (15) Wautier, J. L., Caen, J., *Facteurs immunologiques et thromboses*, Rèvue en Médecine, 16, 17, 943, 1976.