

Atheroskleroz Hücreleri: III. Trombositler

Asuman H. GÜLER*

ÖZET

Normalde hemostazda görevli olan trombositlerin, son yıllarda, atherogenezis'de saptanan etkileri nedeniyle önemleri giderek artmaktadır. Özellikle endotel hücre (EH)'lerinde meydana gelen zedelenmeyi takiben trombositler atheroskleroz (As) olayına katılırlar. Başlangıçta EH'lerinden savunma amacıyla salgılanan PAF (trombosit aktive edici faktör), trombositlerin aktivasyonunda önemli rol oynar. PAF'la aynı zamanda EH'den salgılanan PGI_2 (prostasiklin) ise vazodilatasyon yapar ve uyarılmış trombositlerin damar endotelinden uzaklaştırılmasını sağlar. Gene, EH yüzeyinde bulunan heparin, antitrombini aktive ederek, antikoagülan etki gösterir. Trombosit ve EH'leri arasındaki bu ilişkiler ve trombositlerden salgılanan kemotaktik ve mitojenik maddeler, özellikle de PDGF (trombositten çıkan gelişim faktörü), bir yerde olayın geleceğini belirler. Sonuçta; zedelenme derecesi, trombositlerin aktivasyon miktarı ve kişinin yatkınlığı ile orantılı olarak proliferatif atherosklerotik lezyonlar gelişir.

SUMMARY

Atherosclerosis Cells: III. Platelets

Normally platelets are hemostatic cells, but in recent years they are gaining importance for their roles in atherogenesis. In atherosclerosis

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı.

(As), they play role specially in the period following endothelial cell (EC) injury. Initially, from the EC's with the aim of defence PAF (platelet activating factor) is secreted. This substance activates platelets. PGI_2 (prostacyclin) is also one of the substances secreted from the EC. It is secreted simultaneously with PAF and makes vasodilatation and removes away the activated platelets from the endothelial surface. In addition to PGI_2 , heparin, which is found on the EC membrane surface, activating antithrombin shows anticoagulant effect. The relations between the platelets and the ECs and the chemotactic an mitogenic substances, especially PDGF (platelet-derived growth factor), released from the activated platelets determine the progress of the case. In conclusion, we can say that proportional with the injury degree and the amount of the activated platelets and the predisposition of the individual, proliferative atherosclerotic lesions develop.

GİRİŞ

Atherogenezis'de başlıca iki yol olduğu düşünülmektedir¹: 1- Endotel hücrelerinde zedelenmeye sekonder, 2- Sağlam görünümlü endotelde, olası heparin eksikliğine sekonder. Trombositler özellikle endotel zedelenmesi olan durumlarda olaya katılırlar. Trombositlerin endotel veya bağ dokusu ile ilişkiye girdiği birkaç durum vardır. Örneğin; hiperkolesterolemi^{2,3}, veya homosistinüri⁴, intraarteryel kateterle indüklenme sonrası⁵ veya "bypass" ameliyatlarından sonra parianastomatik kısımlarda⁶ As gelişimine, trombositlerin endotel veya subendotelyal bağ dokusu ile ilişkileri kısmen yol açmaktadır.

Trombositlerin EH'leri ile ilişkileri:

PAF⁷: Trombozis ve atherogenezis'deki primer olay trombojenik bir yüzey oluşumudur. EH'sine bağlı bulunan PAF, EH'sindeki herhangi bir zedelenme sonucu aktifleşerek trombositleri aktive eder. Bunların buraya adhezyonlarını sağlar ve hızlandırır. PAF sentezi konsantrasyona bağlı bir şekilde trombin, histamin, lökotrien C-4, bradikinin ve ATP ile indüklenmektedir. Aynı maddeler PGI_2 sentezini de indüklerler. Bu ikisinin EH'de sentezleri birbirleri ile ilişkilidir. Zedelenme sonucu, başlangıçta endotelden savunmaya yardım olsun diye salgılanan PAF, trombositlerin aktivasyonuna yol açtığı için, zaman içinde As açısından yarar değil, zarar getirir.

PGI_2 ⁸: Damar duvarında PGI_2 üretimi en çok intimal hücrelerde görülür. Adventisyal yüzeye doğru PGI_2 yapımı azalır. Trombositler tarafından salgılanan endoperoksitleri EH'leri PGI_2 'e dönüştürebilirler. Ayrıca araşidonik asit (AA)ten de PGI_2 sentezleyebilirler ve EH'sindeki bu PGI_2 sentezi devamlı-

dır^{9,10}. Prostaglandin (PG) biyosentez yolunda, dokuya göre bazı yollar daha baskın olarak işler ve o dokuya oldukça özgün bir AA metaboliti böylece sentezlenmiş olur. Örneğin; trombositlerde PGG₂/PGH₂ başlıca tromboksan (Tx) A₂ ve B₂'ye çevrilirken, endotelde PGI₂ sentezi fazladır. TxA₂ normalde hemostazda kullanılır, anormal olarak da tromboza yol açar. Oysa EH'de sentezlenen PGI₂ ise vazodilatasyon yapar ve uyarılmış trombositlerin damar endotelinden uzaklaştırılmasını sağlar. Aspirin gibi bir siklo-oksijenaz inhibitörü TxA₂'yi inhibe ettiği gibi, yararlı ve koruyucu bir faktör olan PGI₂'nin yapımını da önler^{11,12}. Ama trombosit ve kan damarlarının siklo-oksijenazlarının aspirine duyarlılıkları farklıdır. Trombositinki çok duyarlı iken, diğer dokuların siklo-oksijenazları çok daha yüksek dozlarda aspirinle inhibe olmaktadır. Ayrıca çekirdek olduğu için EH'leri bu enzimi tekrar sentezleyebilirken, trombositler sentezleyemezler¹³.

Heparin¹⁴: EH yüzeyine bağlı bulunan bu madde, trombositlerin pıhtılaşmayı başlatmalarına yanıt olarak, karşıt ve koruyucu görev yapar. Antitrombin plazmada bulunan bir proteaz inhibitörüdür. Heparin'in antikoagulan aktivitesi antitrombin sayesinde gerçekleşir¹⁵. Kanın pıhtılaşmasında görev yapan enzimler (serin proteazları), antitrombinle inhibe edilirler. Antitrombin bu enzimlerle ekimolar ve direşken (olasılıkla kovalan bağlı) bileşikler oluşturur. Antitrombin'in bu şekilde bileşikler oluşturabilmesi için önce heparinle ilişkiye girmesi ve konformasyonel bir değişikliğe uğrayarak aktifleşmesi gereklidir. Heparin yoksa bu komplekslerin oluşumu uzun süre alır. Ama yeterli miktarda heparin varsa, antitrombin ve koagülasyon proteazları arasındaki reaksiyonlar ve komplekslerin oluşumu 2000 misli hızlanabilir. Böylece kanda, fibrin oluşumu da etkin olarak önlenir.

Sağlam endotelde eğer yeterli miktarda heparin varsa, trombüs olasılığı pek yoktur. Ancak heparin eksikliğinde, EH'sinin koruyuculuğu azalır ve trombositlerin aktivasyonu ve pıhtılaşmanın kolayca başlamasına sekonder As başlayabilir. Zaten sağlam görünüşlü endotele rağmen, As oluşumunda esas suçlanan heparin eksikliğidir. Heparin eksikliği sonucu trombositler daha erken aktive olarak PDGF ve benzeri mitojenlerle As'u başlatabilirler. Bu tipte atherogenezis daha çok lipidden fakir, "fibromüsküler plak" ların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır¹.

Trombosit Mitojenleri:

Trombositler subendotelial dokuya adhere oldukları veya ilişkiye girdikleri zaman, uyarılır ve granül içeriklerini salgırlar. Mitojenlerde bu maddeler arasındadır. Epidermal gelişim faktörü¹⁶, PDGF¹⁷ ve "transforming" gelişim faktörü¹⁸ trombositlerde sentezlenip, salgılanan mitojenlerdendir. Atherogenezis açısından özellikle önemi olan PDGF'dir. PDGF, kemotaktik¹⁹ ve mitojenik¹⁷

etkileri nedeniyle düz kas hücre (DKH) lerinin hem mediadan intimaya göçlerini, hem de proliferasyonlarını indükler.

Trombositlerin çok miktarda içerdiği ve gerektiğinde salgıladıkları maddeler arasında PF4 (platelet factor-4), β -tromboglobulin ve lipoksijenaz yolu ürünleri sayılabilir. Bunlar monosit gibi hücrelerin kemotaksisini indükledikleri gibi, DKH'lerinin intimaya göç etmelerinde de önemli rol oynayabilirler²⁰. Ama damar duvarında kemotaksiye yol açan bu maddelerin As'da kemotaktik olarak rolleri henüz tam açıklanamamıştır.

Trombositler-Travma ve Hiperlipidemi:

Damara iyice oturan kateterle oluşturulan endotel zedelenmesi veya balonlu kateter kullanımı sonucu meydana gelen de-endotelizasyonlar veya deneysel olarak indüklenen homosistinemi sonucu, eğer o ortamda trombositler yoksa (farmakolojik yoldan trombosit ilişkileri önlendiğinde), proliferatif lezyonların oluşmadığı saptanmıştır²¹. Bu deneyler, zedelenme ile ilgili intimal proliferatif lezyonların gelişiminde trombositlerin mutlaka rol oynadığını göstermektedir.

Hiperlipidemi'de ise, trombosit hücre yüzey bileşenlerinin değişmesine ilaveten, damar endotelindeki değişiklikler, trombositlerin endotele adhezyonunu artırmaktadır. Ayrıca hiperlipidemiye bağlı kanın vizkozitesi arttığı için pıhtılaşmanın intrinsek yolu kolayca başlayarak, trombüs oluşabilir²². Örneğin Nordoy²³, normal bir lipid patterninden sapma sonucu, serum ve hücrelerde görülen değişiklikleri akut ve kronik olmak üzere iki kısımda incelemiştir: Dietteki yağ, açlık, stres vb. gibi değişiklikler sonucu özellikle trigliserit (TG)lerde akut değişiklikler meydana gelebilir. Yağlı bir yemekten sonra plazma TG'yi artırır. Bu durumda trombosit TG'leri de artar ve trombositler içinde lipid damlacıkları birikir ama trombosit işlevleri pek değişmez. Endotelde ise, fazla lipid nedeniyle yüzey değişikliğine sekonder, trombosit agregasyonu indüklenir, pıhtılaşma aktive olur (fibrinolizis inhibe olur), kan vizkozitesi artar, kan akımı yavaşlar ve tromboz riski yükselir.

Kronik değişiklikler ise, hayvanlarda dietle indüklenen hiperkolesterolemi sonucu gösterilmiştir^{24,25}. Hiperkolesterolemi önce monositlerin damar endoteline adhezyonuna sonra bunların intimaya göç ederek, köpük hücrelerine dönüşmesine yol açar. Sonuçta endotel bütünlüğünde bozulma olarak buraya trombositler gelir. Trombositler ise hem pıhtılaşmayı aktive ederler, hem de salgıladıkları mitojenlerle atherogenezis'i hızlandırır. Özetle, hiperkolesterolemi de zaman içinde endotelde zedelenmeye yol açarak As'a sebep olmaktadır.

Sonuç olarak, trombositlerin özellikle endotelde zedelenme varsa atherogenezis'de rol oynadıkları söylenebilir. Endotele adhezyon ve salgıladıkları mitojenlerle (özellikle PDGF), DKH'lerinin proliferasyonuna ve fibröz plakların

oluşumuna yol açarlar. İlerlemiş atherosklerotik lezyonlarda ise, tromboz riskini artırırlar.

KAYNAKLAR

1. ROSS, R.: The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *New Eng. J. Med.*, 313/8: 488-99, 1986.
2. FAGGIOTTO, A., ROSS, R., HARKER, L.: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*, 4: 323-40, 1984.
3. FAGGIOTTO, A., ROSS, R.: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis*, 4: 341-56, 1984.
4. HARKER, L.A., ROSS, R., SLICHTER, S.J., SCOTT, C.R.: Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.*, 58: 731-41, 1976.
5. MOORE, S.: Thromboatherosclerosis in normolipemic rabbits: a result of continued endothelial damage. *Lab. Invest.*, 29: 478-87, 1973.
6. BROWN, B.G., CUKINGNAN, R., PETERSEN, R.B.: Perianastomotic arteriosclerosis in grafted human coronary arteries: prevention with platelet-inhibiting therapy. *A. J. Cardiol.*, 49: 468, 1982.
7. HANAHAN, D.J.: Platelet activating factor: A biologically active phosphoglyceride. *Ann. Rev. Biochem.*, 55: 483-509, 1986.
8. MARCUS, A.J.: The role of lipids in platelet function: with particular reference to the arachidonic acid pathway. *J. Lipid. Res.*, 19: 793-826, 1978.
9. MONCADA, S., HIGGS, E.A., VANE, J.R.: Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostacyclin X), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*, 1: 18-20, 1977.
10. MONCADA, S., HERMAN, A.G.: Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium. *Throm. Res.*, 11: 323-44, 1977.
11. GÜLER, A.H., KARAGÖZ, A., ÖZKAN, K.: Düşük doz aspirinin plazma prostasiklin ve tromboksan A₂ düzeyleri üzerine etkisi. *A.Ü. Tıp Fak. Der.*, (Baskıda).
12. MARCUS, A.J.: Aspirin and thromboembolism-a possible dilemma. *N. Eng. J. Med.*, 297: 1284-5, 1977.
13. BURCH, J.W., STANFORD, N., MAJERUS, P.W.: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J. Clin. Invest.*, 61: 314-9, 1978.

14. LINDAHL, U., PEJLER, G.: Heparin-like polysaccharides in intra-and extravascular coagulation reactions. *Acta. Med. Scand.*, 715: 139-44, 1986.
15. BJÖRK, I., LINDAHL, U.: Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol. Cell. Biochem.*, 48: 161-82, 1982.
16. OKA, Y., ORTH, D.N.: Human plasma epidermal growth factor/beta-urogastrone is associated with blood platelets. *J. Clin. Invest.*, 72: 249-59, 1983.
17. ROSS, R., GLOMSET, J., KARIYA, B., HARKER, L.: A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 71: 1207-10, 1974.
18. ASSOIAN, R.K., KOMORIYA, A., MEYERS, C.A., MILLER, D.M.: Transforming growth factor beta in human platelets: Identification of a major storage site, purification and characterization. *J. Biol. Chem.*, 258: 7155-60, 1983.
19. GROTENDORST, G.R., CHANG, T., SEPPA, H.E.J., KLEINMAN, H.K., MARTIN, G.R.: Platelet-derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.*, 113: 261-6, 1982.
20. DEUEL, T.F., SENIOR, R.M., CHANG, D.: Platelet factor 4 is chemotactic for neutrophils and monocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78: 4584-7, 1981.
21. FRIEDMAN, R.J., STEMERMAN, M.B.: The effect of thrombocytopenia on experimental arteriosclerotic lesion formation in rabbits: smooth muscle cell proliferation and re-endothelization. *J. Clin. Invest.*, 60: 1191-201, 1977.
22. MIETTINEN, T.A.: Hyperlipoproteinemia-relation to platelet lipids, platelet function and tendency to thrombosis. *Thromb. Res.*, 1: 41-7, 1974.
23. NORDOY, A.: Lipids as triggering factors in thrombosis. *Thromb. Haemostas.*, 35: 32-48, 1976.
24. GÜLER, A.H., ÖZKAN, K.: Atherosklerotik lezyonların başlamasında ve gelişiminde monositler türeyen makrofajların rolü. *SSYB Bursa Dev. Hast. Tıp Bül.*, 4/3: 203-8, 1988.
25. GÜLER, A.H.: Deneysel yoldan indüklenen atheroskleroz'lularda saptanan bulgular. *SSYB Bursa Dev. Hast. Tıp Bül. (Baskıda)*.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

U.Ü. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Görükle / BURSA