

## BÖLÜM 29

# PLATELET FONKSİYON VE HEMOSTAZ BİOMARKIRLARI

Elif ERGÜL<sup>1</sup>

Kanın damar sistemi içerisinde sağlıklı bir şekilde akışı hemostatik sistem tarafından sağlanmaktadır. Normal hemostaz damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan bir süreçtir. Hemostaz ayrıca aşırı pıhtı oluşumunu engelleyen ve kanın akışkanlığını yeniden kazandıran sistemleri de içermektedir. (1,2) Hemostaz sisteminin elemanları damar endotel hücreleri, von Willebrand faktör (vWF), trombositler, serin-proteaz yapısında koagülasyon proteinleri, doku faktörü, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinlerdir. (3)

### HEMOSTATİK SİSTEM

Normal hemostaz, vasküler endotel yanıt, trombosit tıkaçının oluşması ve koagülasyon olmak üzere üç aşamada gelişir. Vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması primer hemostaz, koagülasyon sistemi ise sekonder hemostaz olarak tanımlanır. Çünkü vasküler ve trombosit tıkaçın oluşum mekanizmaları günlük yaşamda oluşan endotel hasarının onarımı için yeterli olurken, daha geniş hasarlarda koagülasyon sistemine ihtiyaç vardır. (4,5)

Sağlıklı vasküler endotel, trombositleri inhibe ederek, pıhtılaşmayı baskılayarak ve fibrinolizi teşvik ederek hemostazı dinamik olarak düzenler. Endotel hücreleri travma, kan akımına bağlı sür-

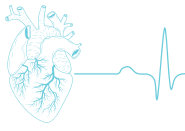
tünmeden doğan yüksek makas etkisi, trombin, interlökin 1, tümör nekroz faktörü gibi sitokinler ile zedelendikten ya da uyarıldıktan sonra, çok çeşitli intersellüler yapışma moleküllerini yüzeylerinde belirgin hale getirir ya da plazmaya salarlar. Vasküler hücre adezyon molekülleri, E-selektin, P-selektin gibi moleküller bunlara örnek verilebilir.

### PLATELETLER

Kemik iliğinde yapılan trombositlerin ana hücreleri megakaryositlerdir. Trombosit üretimini trombo-poetin düzenler. Karaciğer ve böbreklerde sentezlenen bir glikoprotein olan trombopoetin, trombosit üretiminin yanı sıra megakaryositik proliferasyon ve olgunlaşmayı da düzenler.(6) Trombositlerin dolaşıma girdikten sonra 7 ila 10 günlük bir ömrü vardır.

Trombosit fonksiyonları incelendiğinde; kanın subendotelial dokuya temasına neden olan bir damar zedelenmesi trombositlerin diğer hücreler ve ekstrasellüler matriks moleküllerine (immobilize vWF, kollajen, laminin, fibronektin) yapışmasına yol açar (adezyon). Adezyonu takiben, subendotelial matriks üzerinde birçok yeni reseptör-substrat bağlanması ile sıkı bir şekilde yayılırlar. Yapışkan trombositler aktivasyona uğrar ve yaralanma böl-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, dr\_elifergul@hotmail.com



Normal hemostaz ve trombozda merkezi bir rol oynamanın yanı sıra trombositler, enfeksiyon veya yaralanmaya karşı inflamatuvar ve immün yanıtla ev sahipliği yapmak için önemli katkılarda bulunabilirler. Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların, kontrolsüz inflamasyonun, tümör metastazının ve Alzheimer hastalığı dahil nörodejeneratif hastalıkların altında yatan patojenik süreçlerde rolleri olduğu gösterilmiştir. (46,48)

Aktivasyon üzerine trombosit yüzeyi P-selektin aşırı eksprese olur ve trombositler granül içeriklerini dolaşıma salgılar. P-selektin, CD40L, PF4 ve GP IIb/IIIa gibi çeşitli trombosit aktivasyon belirteçlerinin inflamasyon ve ateroskleroz varlığı ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır. (46,47,49) Bu belirteçlerin dolaşımdaki kanda nispeten kısa saptanabilirliği olduğundan, trombosit-monosit agregatları trombosit aktivasyon belirteçleri olarak ortaya çıkmıştır. (47,50)

Mikropartiküller, çapları 0.1 ila 1.0 µm arasında değişen plazma membranından türetilen veziküllerdir. Trombositler ve megakaryositler, kan dolaşımındaki mikropartiküllerin birincil kaynağıdır. Trombosit mikropartikülleri, öncü hücrelerinden türetilen proteinleri, lipidleri ve RNA'yı içerir. Bu nedenle trombosit mikropartikülleri, trombosit aktivasyonu ile ilişkili biyolojik belirteçler olarak kabul edilebilir. Önceki çalışmalar, hipertansiyon, ateroskleroz ve inme gibi çeşitli hastalıkları olan hastalarda dolaşımdaki trombosit mikropartiküllerinin düzeylerinin arttığını bildirmiştir. (51)

Nötrofil ekstraselüler trap (NET) son zamanlarda venöz ve arteriyel tromboza katkıda bulunan yeni bir etken olarak ortaya çıkmıştır. (52) Megens ve arkadaşları (53) ilk olarak fare ve insan aterosklerotik lezyonlarında nötrofillerden kaynaklanan NET'lerin varlığını bildirdi. 56 kategorize edilmiş insan aterosklerotik plağının daha sonraki derinlemesine analizi, apoptotik endotelial ve düz kas hücresi açısından zengin bölge kümelerinin yakınında nötrofilleri ve NET'leri ortaya çıkarmış, bu da NET'lerin plak bozulmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. (54,55) Trombositlerin ve nötrofillerin inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklarda ortak katılımı, inflamasyon ve tromboz arasında yeni bir bağlantı sağlar. (56,57)

## TROMBOSİT VE İNFLAMASYON

Trombositler aterosklerozda rol oynayan iltihabi yanıt ürünlerinin ve büyüme faktörlerinin depolanmasını sağlarlar. Adezyon molekülleri (fibrinojen, fibronektin, vWF, P- selektin, GP IIb-IIIa , trombospondin ), büyüme faktörleri ( PDGF, TGF-β, EGF ), kemokinler, sitokin veya sitokin benzeri maddeler (CD40 ligandı, interlökin 1β), koagülasyon faktörleri ( faktör V, faktör XI, protein S ) bunların arasındadır. (58)vWF ve P selektin endotel içerisinde Weibel- Palade cisimciği ve trombositte α granüllerinde depolanır. Birlikte lökosit göçü ve makrofaj birikimini sağlar. Apolipoprotein E eksikliği olan farelerde trombosit P selektininin ateroskleroza duyarlı endotelde lökosit göçünde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. (59) Trombositten salınan bir diğer proinflamatuvar madde CD40 ligandıdır. CD40 ligandı nötrofil ve monositler için ciddi bir uyarıcıdır. (60)

## SONUÇ

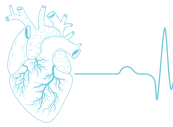
Trombositler normal hemostazda merkezi bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda düşünülen daha karmaşık bir yapıya sahip oldukları görülmektedir. Trombosit aktivasyon yollarını ve potansiyel biyobelirteçleri tanımlamak , tanı ve tedavide yol gösterici olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Robers HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-730. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200403000-00036>
2. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol* 2004;11:272-277. <http://dx.doi.org/10.1097/01.moh.0000130308.37353.d4> PMID:15314527
3. Haznedaroğlu İC. Hemostaz mekanizmaları. *Türkiye klinikleri. J Int Med Sci* 2005, 1(2):15.
4. Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA. Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. *Ann Vasc Surg* 1993;7:200-207. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02001017>
5. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji. IV. Basım. Ankara: Öncü Basımevi; 2008;783-788.*
6. Malara A, Balduini A. Blood platelet production and morphology. *Thromb Res.* 2012;129:241.
7. Spronk HM, Borissoff JI, ten Cate H. New insights into modulation of thrombin formation. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15:363.
8. Gajsiewicz JM, Morrissey JH. Structure-function relationship of the interaction between tissue factor and factor VIIa. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:682.



9. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279(18):1477-1482
10. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89(4):601-609
11. Papageorgiou N, Tousoulis D, Siasos G, Stefanadis C. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol* 2010;51:1-9.
12. Stefanadi E, Tousoulis D, Papageorgiou N, Briasoulis A, Stefanadis C. Inflammatory biomarkers predicting events in atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2010;17: 1690-707.
13. Carcaillon L, Gaussem P, Ducimetière P, et al. Elevated plasma fibrin D-dimer as a risk factor for vascular dementia: the Three-City cohort study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1972-8.
14. Maison P, Mennen L, Sapinho D, et al. A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration. *Atherosclerosis* 2002;160:155-60.
15. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the Fibrinogen Studies Collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166:867-79.
16. Plug T, Meijers JC. Structure-function relationships in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2016;14:633.
17. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29(1):17-24.
18. Tapiovaara H, Alitalo R, Vaheri A. Plasminogen activation on tumor cell surface and its involvement in human leukemia. *Cancer research*. 1996; 69:101-133.
19. Stuart H, Orkin David E, Fisher A, Thomas Look Samuel E, Lux David Ginsburg David G. Nathan editors. *The Molecular Basis of Fibrinolysis*. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th Edition. Philadelphia. Saunders. 2009; 1425-1447.
20. Buccim, Tana C, Giamberardino MA, Cipollone F. Lp(a) and cardiovascular risk: investigating the hidden side of the moon. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:980.
21. Webb, D.J., K.S. Thomas, and S.L. Gonias. Plasminogen activator inhibitor-1 functions as a urokinase response modifier at the level of cell signaling and thereby promotes MCF-7 cell growth. *J. Cell Biol*. 2001;152:741-752.
22. Lawn RM, Wade DP, Hammer RE, et al. Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein (a). *Nature*. 1992;360:670.
23. Schmitt M, Wilhelm O, Janicke F et al. Urokinase type plasminogen activator (u-PA) and its reseptor (CD87); a new target in tumor invasion and metastasis. *Obstet Gynecol*. 1995;21:51-65.
24. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618.
25. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SW. Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator. *Circ Res*. 2016;119:375.
26. Conway EM. Thrombomodulin and its role in inflammation. *Semin Immunopathol*. 2012;34:107.
27. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res*. 2015;116:1269.
28. Jurk K. Analysis of platelet function and dysfunction. *Haemostaseologie* 2015;35. 60-72.
29. Kim MH, Choi SY, An SY, Serebruan V. Validation of three platelet function tests for bleeding risk stratification during dual antiplatelet therapy following coronary interventions. *Clin Cardiol* 2016;39:385-390.
30. Ferroni P, Riondino S, Vazzana N, Santoro N, Guadagni F, Davi G. Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2012;108:1109-1123.
31. K. Ghoshal and M. Bhattacharyya, "Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis," *The Scientific World Journal*, vol. 2014, Article ID 781857, 16 pages, 2014.
32. M. K. Freynhofer, S. C. Gruber, E. L. Grove, T. W. Weiss, J. Wojta, and K. Huber, "Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 114, no. 3, pp. 459-468, 2015.
33. K.J. Clemetson, "Platelets and primary haemostasis," *Thrombosis Research*, vol. 129, no. 3, pp. 220-224, 2012.
34. K.-S. Woo, B.-R. Kim, J.-E. Kim et al., "Determination of the prevalence of aspirin and clopidogrel resistances in patients with coronary artery disease by using various platelet-function tests," *Korean Journal of Laboratory Medicine*, vol. 30, no. 5, pp. 460-468, 2010.
35. R. Lacroix, C. Dubois, A. S. Leroyer, F. Sabatier, and F. Dignat-George, "Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 11, no. 1, pp. 24-35, 2013.
36. O. Garraud, H. Hamzeh-Cognasse, and F. Cognasse, "Platelets and cytokines: how and why?" *Transfusion Clinique et Biologique*, vol. 19, no. 3, pp. 104-108, 2012.
37. M. R. Thomas and R. F. Storey, "The role of platelets in inflammation," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 114, no. 3, pp. 449-458, 2015.
38. J. M. Herter, J. Rossaint, and A. Zarbock, "Platelets in inflammation and immunity," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 12, no. 11, pp. 1764-1775, 2014.
39. C. N. Jenne, R. Urrutia, and P. Kubes, "Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity," *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 35, no. 3, pp. 254-261, 2013.
40. Rumbaut RE, Thiagarajan P. *Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function to Disease. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.
41. L.K. Jennings, "Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherosclerosis," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 102, no. 2, pp. 248-257, 2009.
42. S. Offermanns, "Activation of platelet function through G protein-coupled receptors," *Circulation Research*, vol. 99, no. 12, pp. 1293-1304, 2006.
43. B. Nieswandt, I. Pleines, and M. Bender, "Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,



- vol. 9, supplement 1, pp. 92–104, 2011.
44. A.S.Weyrich, "Platelets: more than a sack of glue," *Hematology, ASH Education Program*, vol. 2014, no. 1, pp. 400–403, 2014.
  45. M. C. Berndt, P. Metharom, and R. K. Andrews, "Primary haemostasis: newer insights," *Haemophilia*, vol. 20, no. 4, pp. 15–22, 2014.
  46. C. Mitsui, K. Kajiwara, H. Hayashi et al., "Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 137, no. 2, pp. 400–411, 2016.
  47. C. Pfluecke, K. Berndt, S. Wydra et al., "Atrial fibrillation is associated with high levels of monocyte-platelet aggregates and increased CD11b expression in patients with aortic stenosis," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 115, no. 5, pp. 1–8, 2016.
  48. N.S.Gowert, L. Donner, M. Chatterjee et al., "Blood platelets in the progression of Alzheimer's disease," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 2, Article ID e90523, pp. 1–16, 2014.
  49. P. Napolea ņ, M. D. C. Monteiro, L. B. P. Cabral et al., "Changes of soluble CD40 ligand in the progression of acute myocardial infarction associate to endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and vascular endothelial growth factor but not to platelet CD62P expression," *Translational Research*, vol. 166, no. 6, pp. 650–659, 2015.
  50. T. Gremmel, C. Ay, J. Riedl et al., "Platelet-specific markers are associated with monocyte-platelet aggregate formation and thrombin generation potential in advanced atherosclerosis," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 115, no. 3, pp. 615–621, 2016.
  51. Y. Chen, Y. Xiao, Z. Lin et al., "The role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 24, no. 10, pp. 2313–2320, 2015.
  52. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45:86–93. doi: 10.1055/s-0038-1677040
  53. Megens RT, Vijayan S, Lievens D, Döring Y, van Zandvoort MA, Grommes J, Weber C, Soehnlein O. Presence of luminal neutrophil extracellular traps in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2012;107:597–598. doi: 10.1160/TH11-09-0650
  54. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J*. 2015;36:1394–1404. doi: 10.1093/eurheartj/ehv044
  55. Franck G, Mawson TL, Folco EJ, Molinaro R, Ruvkun V, Engelbertsen D, Liu X, Tesmenitsky Y, Shvartz E, Sukhova GK, et al. Roles of PAD4 and NETosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion. *Circ Res*. 2018;123:33–42. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312494
  56. R. K. Andrews, J. F. Arthur, and E. E. Gardiner, "Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 112, no. 4, pp. 659–665, 2014.
  57. M. Ghasemzadeh and E. Hosseini, "Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 113, no. 6, pp. 1224–1235, 2015.
  58. Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in atherothrombosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 59–68.
  59. Li G, Sanders JM, Phan ET, Ley K, Sarembock IJ. Arterial macrophages and regenerating endothelial cells express P-selectin in atherosclerosis-prone apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol* 2005; 167: 1511–8.
  60. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczeck RA. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591–4.