

Kömür Madeni İşçilerinde Plazma Antikoagülan Protein Düzeyleri ve Trombin Zamanının Değerlendirilmesi: Editöryel Yorum

“Kömür Madeni İşçilerinde Plazma Antikoagülan Protein Düzeyleri ve Trombin Zamanının Değerlendirilmesi” adlı makaleye atfedilen editöryel yorumdur.

Anahtar Kelimeler: Kömür madencisi, protein C, protein S, antitrombin III, trombin zamanı

Keywords: Coal miner, protein C, protein S, antithrombin III, thrombin time

Prof.Dr. Cengiz BEYAN

GATA Hematoloji AD, Etlik, ANKARA
cengizbeyan@hotmail.com

Doğal antikoagulanlar antikoagulan aktivitelerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkilere de sahiptirler. Zıt olarak, antiinflamatuvar sitokinlerin de doğal antikoagulanlar üzerine olumsuz etkileri mevcuttur.

İn vitro çalışmalarda antitrombinin antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.¹ Antitrombin mononükleer hücreler ve endotelde endotoksin aracılığı ile üretilen interlökin-6 (IL-6) oluşumunu inhibe etmektedir.² Antitrombinin endotel hücre kültürlerinde prostasiklin salınımını uyardığı ve bu mekanizma ile deneysel akciğer hasarı modellerinde koruyucu etkide bulunduğu gösterilmiştir.^{3,4}

Faktör Xa, antitrombin tarafından, vitamin K ilişkili protein Z ile bir kompleks oluşturularak inhibe edilir. İnflamasyona yol açan durumlarda protein Z bir negatif akut faz reaktanı olarak belirmektedir.⁵ Hayvan deneylerinde protein Z eksikliğinin tromboz riskini arttırdığı kanıtlanmıştır.

Doğal antikoagulanlar içerisinde inflamasyonun en negatif etkilediği protein C sistemidir. Trombomodulin ve endotel hücresi protein C reseptörü (EPCR) tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) gibi inflamatuvar sitokinler tarafından baskılanır.^{6,7} Aktive protein C'nin endotoksin etkisine maruz bırakılan deney hayvanlarında TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ettiği de bilinmektedir.^{8,9} Nötrofil elastazı endotel hücre yüzeyinden trombomodulini ayırarak protein C aktivasyonunda azalmaya yol açar.^{10,11} Dahası, trombomodulin oksidasyona son derece duyarlı olup, endotel hücrelerine yapışan lökositlerden açığa çıkan oksidanlar ile kolayca hasarlanır.¹² Gerek EPCR, gerekse trombomodulinin atherosklerotik plak üzerinde önemli ölçüde azalma göstermesi, potansiyel olarak tromboza meyil yaratır ve lokalize trombin üretimi ile, plak yırtılması ve aşamalı olarak metalloproteinaz aktivasyonu gerçekleştirir.¹³

EPCR de, aktive protein C gibi antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Endotelden salınan EPCR elastaz benzeri bir enzim olan proteinaz 3 ile kompleks oluşturularak CD11b/CD18'e bağlanır.¹⁴ Aktive protein C'nin antiinflamatuvar aktivitelerinin birçoğunu EPCR ile bir kompleks oluşturularak gerçekleştirdiğine inanılmaktadır. EPCR inflamatuvar işleyişte çok önemli rolleri bulunan MHC class 1/CD1 protein ailesi ile de benzer yapıdadır. CD1 ailesi bilindiği gibi lipid antijenlere bağlanmakta ve onları T hücrelerine sunmaktadır.^{15,16}

Doğal antikoagulanlar ile ilişkili önemli bir antiinflamatuvar etki mekanizması, aktive endotele lökosit adhezyonunun trombomodulin aracılıklı inhibisyonudur. Trombomodulinin ek bir rolü plazma

prokاربoksipeptidaz B'nin trombinle aktivasyonunu hızlandırmasıdır.¹⁷ Trombinle aktive olan fibrinolitik inhibitörü olarak adlandırılan bu enzimin C5a'nın inaktivasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir.¹⁸

İnflamatuvar mediatörler koagülasyonu doku faktörünü artırarak da uyarırlar. Endotoksin, TNF-alfa ve IL-1 monosit ve makrofajlardan doku faktörü salınımını artırır.^{19,20}

Derginin bu sayısında inflamasyon ve koagülasyon sistemi arasındaki bu kompleks ilişkiyi vurgulayan önemli bir çalışma yer almaktadır. Araştırmacılar kömür madenlerinde çalışan işçilerde kömür tozuna bağlı olarak meydana gelen inflamatuvar uyarımların doğal antikoagulan proteinler olan protein C, protein S ve antitrombin aktivitesinde önemli azalmalar oluşturduğunu göstermişlerdir. Çalışmada kömür tozunun fibroblast proliferasyonunu, ekstrasellüler matriks sentezini ve proinflamatuvar faktörlerin sekresyonunu arttırdığı, sistemik etki göstererek IL-6 ve TNF-alfa miktarında artışa neden olduğu ve doğal antikoagulanlar üzerine inhibe edici etkisinin de bu yolla gerçekleştiği ifade edilmektedir. Şüphesiz, fizyopatolojiye ilişkin bu saptamaların desteklenebilmesi için çok daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, trombin zamanı düzeyleri de uzamış bulunmakla birlikte bu sonucu antikoagulan protein düzeylerinde azalma ile ilişkilendirmeden önce fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri, fibrinojen düzeyleri ile parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı ölçümleri de bilinmelidir. Keza, yazarların da belirttiği gibi kömür ocaklarında çalışan işçilerin tromboembolik risk artışı yönünden yakından takip edilmeleri de önemli gözükmektedir.

Sonuç olarak, son yılların en popüler konularından biri olan inflamasyon ve tromboz ilişkisinin anlaşılmasına yönelik araştırmalar tanı ve tedavide çok önemli gelişmeler sağlamaya aday çalışmalar olup desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Uchiba M, Okajima K. Antithrombin III (AT III) prevents LPS-induced vascular injury: novel biological activity of AT III. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 583-90.
2. Souter PJ, Thomas S, Hubbard AR, Poole S, Romisch J, Gray E. Antithrombin inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor and interleukin-6 production by mononuclear cells, human umbilical vein endothelial cells, and whole blood. *Crit Care Med* 2001; 29: 134-9.
3. Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T, Nawata H. Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163:1404-11.
4. Dickneite G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 61-9.
5. Raczkowski CA, Reichlin M, Esmen CT, Comp PC. Protein Z is a negatively responding acute phase protein. *Blood* 1987; 70: 393a.
6. Fukudome K, Esmen CT. Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26486-91.
7. Conway EM, Rosenberg RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 5588-92.
8. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, et al. Activated protein C prevents LPS-induced pulmonary vascular injury by inhibiting cytokine production. *Am J Physiol* 1997; 272: L197-L202.
9. Grey ST, Tsuchida A, Hau H, Orthner CL, Salem HH, Hancock WW. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994; 153: 3664-72.
10. Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N. Plasma thrombomodulin in health and diseases. *Blood* 1990; 76: 2024-9.
11. Ishii H, Uchiyama H, Kazama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* 1991; 65: 618-23.
12. Glaser CB, Morser J, Clarke JH, et al. Oxidation of a specific methionine in thrombomodulin by activated neutrophil products blocks cofactor activity. A potential rapid mechanism for modulation of coagulation. *J Clin Invest* 1992; 90: 2565-73.
13. Laszik ZG, Zhou XJ, Ferrell GL, Silva FG, Esmen CT. Down-regulation of endothelial expression of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin in coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 797-802.
14. Kurosawa S, Esmen CT, Stearns-Kurosawa DJ. The soluble endothelial protein C receptor binds to activated neutrophils: involvement of proteinase-3 and CD11b/CD18. *J Immunol* 2000; 165: 4697-703.
15. Moody DB, Ulrichs T, Muhlecker W, et al. CD1c-mediated T-cell recognition of isoprenoid glycolipids in Mycobacterium tuberculosis infection. *Nature* 2000; 404: 884-8.
16. Hong S, Scherer DC, Singh N, et al. Lipid antigen presentation in the immune system: lessons learned from CD1d knockout mice. *Immunol Rev* 1999; 169: 31-44.
17. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI or Plasma Procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996; 271: 16603-8.
18. Campbell W, Okada N, Okada H. Carboxypeptidase R is an inactivator of complement-derived inflammatory peptides and an inhibitor of fibrinolysis. *Immunol Rev* 2001; 180: 162-7.
19. Walsh PN. Platelet-mediated trigger mechanisms in the contact phase of blood coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 86-94.
20. Edgington TS, Mackman N, Brand K, Ruf W. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost* 1991; 66: 67-79.