

Koagülasyonun ABC'si: Protein C

Dr. Nilgün Sayınalp

Hemostatik dengenin korunması için Wirc-how triadı adı verilen üç faktörün; damar duvarının sağlam (endotelin fonksiyonel ve anatomik yönden normal olması), kan akımının düzgün ve kanın pıhtılaşma yeteneğinin normal olması gerekir. Damar endotel hücreleri, trombositler, von Willebrand faktör, doku faktörü, diğer pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluştururlar. Hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır. Bu dengenin bozulması anormal tromboz veya kanamaya neden olabilir.

Pıhtı oluşumu birbirini izleyen reaksiyonlardan oluşan bir süreçtir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmaya primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısını oluşturmaya sekonder hemostaz adı verilir. Damar hasarının onarılması pıhtılaşma sistemini oluşturan birçok reaksiyonun dengeli bir şekilde meydana gelmesi ile olur.

Koagülasyon kaskadı aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bir yandan reaksiyonlar devam ederken, pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal koagülasyon inhibitörleri devreye girer. Fibrinolitik sistem hemostaz sürecinde en az pıhtılaşma sistemi kadar önemli diğer bir sistemdir. Plazmin, fibrini parçalayarak, pıhtının sınırlanmasını sağlar. Antitrombin, protein C ve protein S değişik koagülasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Bu doğal inhibitörlerin doğuştan ve akkiz eksiklikleri tromboza yatkınlık yaratır.

Protein C'nin Fizyolojik Rolü

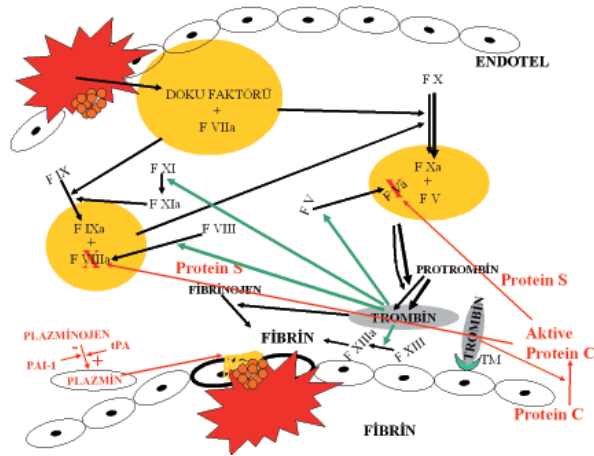
İlk kez 1960'da antikoagülan etkisi tanımlanan, Vitamin K'ya bağımlı bir protein olan protein C (PC), pıhtılaşma sisteminin önemli bir doğal inhibitördür. PC, pıhtılaşma önleyici etkisini Protein S (PS) ile birlikte FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek gösterir. Bu etkileri gösterebilmesi için, önce trombin tarafından aktive edilerek aktive PC (aPC)'ye dönüşür. Pıhtılaşma sırasında oluşan trombin, endotel yüzeyinde bulunan trombomodüline (TM) bağlanınca fibrinojeni fibrine dönüştürme özelliğini kaybeder; aksine PC'yi aktive eder. PC'nin pıhtılaşmayı önleyici bu etkileri yanında, inflamasyon önleyici ve hücre koruyucu etkileri gibi farklı biyolojik etkilerinin olması nedeniyle, günümüzde üzerinde çok çalışılan bir protein haline gelmiştir.

PC eksikliği kalıtsal veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Medikal ve farmakolojik nedenler dışlandıktan sonra, PC düzeyi, normalin %55'inin altında bulunan kişilerde kalıtsal PC eksikliği düşünülmelidir. % 55-65 arasındaki değerler kalıtsal eksikliği gösterebileceği gibi normalin alt sınırı da olabilir. Bu durumda testin tekrarlanması ve aile çalışmaları tanıya ulaşmada yardımcı olacaktır.

Kalıtsal Protein C eksikliği

Heterozigot PC eksikliği otozomal dominant, klinik olarak daha ağır formu ise otozomal resesif geçiş gösterir. Heterozigot PC eksikliğinin, immunolojik ve fonksiyonel ölçümlerle tespit edilen iki tipi vardır.

Tip I eksiklik (Klasik tip): PC'nin immunolojik ve biyolojik aktivitesi normalin %50'si civarındadır; PC'nin moleküler yapısı normal, ama miktarı azdır. Hastaların çoğu tip I'dir.



Şekil 1: Pıhtılaşma sırasında oluşan trombin, endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin (TM) ile bağlanarak, PC'yi aktive eder. Aktive Protein C, protein S ile birlikte FVa'yı ve FVIIIa'yı etkisizleştirerek daha fazla pıhtı oluşumunu engeller.

Tip II: İmünojenik PC miktarı normal, ancak PC molekülü fonksiyonel olarak yetersizdir.

Klinik Özellikler

Venöz tromboemboli ile başvuran hastaların % 0.5-4'ünde PC eksikliği saptanır. Kalıtsal PC eksikliği olan ve ağır derecede etkilenmiş ailelerde, bireylerin %75'i hayatı boyunca bir veya daha fazla tromboz atağı geçirir. Hastalar ikinci dekadın başlarına kadar bulgu vermeyebilirler, daha ileri yaşlarda ilk atak çoğunlukla ek risk faktörü olmadan kendiliğinden gelişir. Tromboz genellikle derin ve yüzeysel bacak venlerinde ve mezenterik venlerde gözlenir, pulmoner emboli eşlik edebilir. Kadınlarda ilk tromboz atağı gebelikte ortaya çıkabilir.

Homozigot PC eksikliği, yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk saatler içinde gelişen, yaygın damar içi pıhtılaşma ve birçok organda iskemiye yol açan neonatal purpura fulminans tablosuyla kendini belli eder. PC antijen düzeyleri %1'in altındadır.

Edinsel Protein C Eksikliği nedenleri

Sentezi karaciğerde K vitaminine bağlı olduğu için, K vitamini eksikliğinde, karaciğer hastalığında ve varfarin kullanımı ile plazma düzeyi azalır. Akut yaygın damar içi pıhtılaşma, yaygın derin ven trombozu, ağır infeksiyonlar, sepsis ve kronik böbrek yetmezliği de PC eksikliğine neden olur.

Aktive Protein C Direnci (APCR)

Kalıtsal pıhtılaşma eğiliminin en sık nedenidir. APC direncinin en sık nedeni ise Faktör V

Leiden mutasyonudur. FV geninde 506. pozisyon-daki arjinin yerine glutamin gelmesi sonucunda aPC, FVa proteinini etkisiz hale getiremez. Bu mutasyonun genel popülasyondaki sıklığı % 2-7 civarındadır. Tromboemboli öyküsü olan hastaların %21-60'ından sorumludur. Tromboz riski heterozigotlarda 5-10 kat, homozigotlarda 50-100 kat artmıştır. Edinsel nedenlere bağlı APCR de tanımlanmıştır.

Tanısal testler

Plazma örneklerinde antijenik PC düzeyini saptamak için enzim immünoassay veya radioimmünoassay gibi yöntemler kullanılır. Fonksiyonel ölçümler ise, FVIIIa ve FVa'ya karşı aktive PC'nin gösterdiği antikoagülan aktivitenin ölçülmesi esasına dayanan pıhtılaşma testleri ile veya amidolitik aktivite ölçülerek yapılır. Aktivite çalışmaları, antijen çalışmalarından daha değerlidir.

APCR aPTT esaslı testlerle ölçülür. Faktör V Leiden mutasyonu düşünülen olgularda DNA analizi yapılır.

Bütün PC yolağının (PC,PS, APCR) değerlendirildiği tarama amaçlı "global" pıhtılaşma testleri geliştirilmiştir, bu testlerin yaygın kullanımı için çalışmalar devam etmektedir.

Test için alınacak plazmanın zamanı çok önemlidir. Akut tromboz döneminde, pıhtılaşma önleyici tedavi altında, doğum kontrol hapı kullananlarda ve gebelerde test sonuçlarının yorumlanması zorlaşır. Varfarin alan hastalarda, PC ve PS düzeylerini azaltacağı için test yapılmadan iki hafta önce, hastanın durumu izin verirse, varfarin kesilmelidir.

Tedavi yaklaşımı

Heterozigot PC eksikliği olan kişilerde, tromboz atağı olmadan profilaktik amaçlı antikoagülan verilmesi gereksizdir. Ancak tromboz eğilimi yaratan, majör cerrahi gibi ek bir risk faktörünün varlığında antikoagüle etmek gerekir. Tromboz atağı sırasında tedavi yaklaşımı klasik antikoagülan tedavi yaklaşımları şeklindedir. PC eksikliği olan hastalarda heparin verilmeden varfarin verildiğinde varfarine bağlı deri nekrozu gelişebilir. Bunun nedeni PC'nin yarıömürünün diğer vitamin K'ya bağımlı pıhtılaşma faktörlerinden daha kısa olması nedeniyle hızla PC'de azalma olmasıdır. Henüz pıhtılaşma faktörleri normal düzeydeyken, eksik olan PC düzeyinin daha da azalması nedeniyle kişide ağır PC eksikliği gelişir ve trombozlar nede-

niyle keskin sınırlı, ağrılı, eritem ve nekroz alanları gelişir. Heterozigotlarda ilk bulgu bazen varfarine bağlı deri nekrozu olabilir. Kalıtsal PS eksikliği ve APCR olan kişilerde de varfarine bağlı deri nekrozu bildirilmiştir. Bu hastalarda varfarinle antikoagüle ederken öncelikle full heparinizasyon yapılması ve varfarin dozunun yükleme yapılmadan düşük dozdan başlatılıp, yavaş yavaş artırılması önerilir.

İnflamasyon önleyici ve Hücrekoruyucu protein C yolağı

Protein C'nin antikoagülan etkileri dışında farklı biyolojik etkileri de vardır. PC ve APC nötrofillerin endotel hücre yüzeyine adezyonunu ve transmig-rasyonunu inhibe eder. APC'nin direk antiinflamatuar ve antiapoptotik etkileri de vardır.

Sepsis ve aktive Protein C

Sepsis sırasında enfeksiyona karşı gelişmiş birbiriyle ilişkili bir dizi inflamatuvar ve hemostatik olaylar gerçekleşir. Proinflamatuvar medyatörlerin dolaşımında bulunması, endotel hasarı, monosit ve bazı endotel hücrelerinden doku faktörü salınması sonucunda pıhtılaşma sistemi aktive olur. Ağır sepsis hastalarında fibrinolizis de azalır. Sepsis hastalarında koagülasyonun aktivasyonu, her zaman yaygın damar içi pıhtılaşma ile sonuçlanmaz. Bunun yerine hemostatik sistemin subklinik aktivasyonu söz konusu olabilir. Ağır sepsiste yaygın damar içi pıhtılaşma, mikrovasküler trombozlar, organ yetmezliği ve şok gelişebilir. Bu sırada PC tüketilir ve plazma düzeyinin düşmesi mikrovasküler tromboz ve DIC gelişimini artırır. PC'nin antikoagülan etkisinin azalması yanında antiinflamatuvar etkisi de azalmış olur.

APC'nin antikoagülan ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı ağır sepsis tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Rekombinan teknoloji ile üretilmiş aktive PC preparatı çoklu organ yetmezliği olan ve mortalite riski yüksek olan ağır sepsisli yetişkin hastaların tedavisinde kullanımı denenmiştir. PROWESS çalışması ile rekombinan aktive PC kullanımının, ağır sepsisli ve ölüm riski yüksek olan hastalardaki 28 günlük mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Ancak aynı olum-

lu etki ağır sepsisli fakat ölüm riski düşük olan hastalarda gösterilememiştir. Ayrıca bu çalışmada ilacı kullanan hastalarda ciddi kanama geçirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle kanama riskini arttırabileceği için trombotopenisi olan ve kanama riski yüksek olan hastalarda kullanımı kontraendikedir.

Kaynaklar

1. Esmon CT. Protein C, protein S and thrombomodulin. Eds: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, et al. In, Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice 2006, Lippincott Williams & Wilkins, 5th edition, USA: 249-269.
2. Bauer KA. Inherited and Acquired Hypercoagulable States. Eds: Loscalzo J, Schafer AI. In, Thrombosis and Hemorrhage 2003, Lippincott Williams & Wilkins, 3rd edition, USA: 648-684.
3. Dahlback B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1311-1320.
4. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbrouke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85: 1504-1508.
5. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of Factor V Leiden mutation in Turkish population. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 310-315.
6. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124: 26S-32S.
7. Toulon P, Perez P, Rapp J, Adda R. An abnormal ProC global test results is associated with an increased risk of venous thromboembolism independent of test sensitivity for protein C pathway abnormalities. *Thromb Haemost* 2007; 98: 228-233.
8. Ciner I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 345-352.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
10. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332-41.
11. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood* 2007; 109: 3161-3172.