

TROMBOSİT FONKSİYONLARI

Dr. Özden VURAL (x)

ÖZET

Bir damar duvarı zedelendiğinde zedelenme yeri etrafındaki bir kaç kas lifi suratle kasılır. 3-10 saniye süren bu olaydan hemen sonra trombositler endotel altı tabakasına yapışırlar (Trombosit Adezyonu) Trombositlerin endotel altı tabakasına tutunmaları onlarda yapı ve metabolizma değişmelerine neden olur, bu yapı değişmeleri ile ilgili olarak trombositlerden ortama ADP verilir ADP nin trombositlerden ortama verilmesi trombositlerin psödopotları ile birbirlerine tutunarak kümeleşmelerini sağlar. (Trombosit agregasyonu) Trombosit adezyonu ve agregasyonu neticesinde, açılmış damar lumenini tıkayan bir kitle meydana gelir (Hemostatik plâk) Bu kitle henüz gevşek ve geçirgendir. Bu kitlenin kesitlerinin incelenmesi, kitlenin sadece trombositlerden oluştuğunu göstermiştir. Irreversibl trombosit agregasyonu viskuz metamorfoz, trombosit kitlesinin geçirgenliğini kaldırır ve kanama durur. Intrinsek pıhtılaşma mekanizması neticesinde pıhtının teşekkül etmesi bu plâği çok daha sağlamlaştırır.

G İ R İ Ő :

Trombositler, bir damar kesildiğinde, kanamanın kendiliğinden durması diye tanımlayabileceğimiz hemostaz olayının özellikle başlangıç döneminde, önemli görevler yüklenmiş elamanlardır.

Trombositler, normal fizyolojik dönemde, endotel tabakasının bütünlüğünün sağlanmasında gereklidirler.

Bir damar zedelendiğinde, kümeler teşkil ederek hemostatik plağın oluşumunu sağlarlar. Pıhtılaşmanın zayıf, defektif işlediği durumlarda da hemostatik plağı meydana getirebilirler.

Üçüncü önemli görevleri, intrinsek pıhtılaşma mekanizmasının normal işlemesi için gerekli olan fosfo-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kürsüsü Doçenti.

lipid yapısındaki Tr F3 ü sağlamalardır. (1). Antiheparin özelliği olan bir trombosit faktörü, Tr F4 de fibrinojen fibrin ara maddelerinin presipitasyonu ve agregasyonunda rol oynarlar. (2)

Normal pıhtı büzüşmesini sağlarlar. Bu fenomenin fizyolojik önemi bilinmiyor. (3)

Trombositler, serotonin depo ederler ve bunu kolayca ortama verirler (3). Serotonin, fibroblastların kasılmasına agregasyonuna yardımcı olur ve büyümelerini hızlandırır.

Bir damar duvarı mekanik, elektrik hatta farmakolojik etkenlerle zedelenildiğinde, zedelenme yeri etrafındaki bir kaç kas lifi süratle kasılır. Zedelenmenin kas üzerindeki etkisi, mevcut kas kitlesine ve zedelenmenin tipine bağlıdır. Arteriol kası, ince duvarlı venül kasından daha şiddetle kasılır. Trombositler, yaralanmış endotal hücreleri nedeniyle kanla temasa geçmeğe başlayan, endotal altı tabakasına yapışırlar. (Trombosit Adezyonu) (4), Trombositlerden ortalama verilen serotonin ve zedelenmiş dokulardan kana geçen noradrenalin de, damar kasılmasında etkilidirler.

Trombositlerin endotel altı tabakasındaki kollajen liflere, bazal membrana, mikrofibrilere ve elastine yapıştıkları saptanmıştır. (5) Trombositlerin endotelaltı bağ dokusu elamanlarına tutunma mekanizması aydınlığa çıkmamışsa da bu konuda değişik hipotezler önerilmiştir. Trombositler sağlam endotal hücrelerine tutunmazlar. Deneysel olarak mikroelektrotlarla endotel zedelenildiğinde zedelenmenin meydana çıkardığı elektostatik değişimler nedeniyle trombosit adezyonun meydana

geldiği öne sürülmekle beraber elektrik yükündeki bu değişmelerin, eritrositler ve lökositler üzerine neden etkili olmadığı anlaşılmamıştır. Ayrıca zedelenmiş endotal hücrelerinin damar lümenine uzantılar salarak, lümeninden geçen trombositlere çarpışma olasılığını artırdığı da öne sürülmektedir. Bundan başka, endotelden kana geçen bazı, maddelerden etkilenen trombositlerin psödopotlar çıkardığı, psödopotların zedelenmiş dokuyla ilişki kurarak endotel altı tabakasına yapıştıkları öne sürülmüşse de bu konuda öne sürülen diğer hipotezlere de rağmen (5) trombositlerin endotel altı tabakasına tutunma mekanizması açıklığa kavuşmamıştır. (5-7)

Trombositlerin endotel altı kollajen dokusuna, tutunma derecesinde etkili olan nedenler aydınlanmıştır. Bunlar arasında, kan akım hızı, eritrositler, plazma pıhtılaşma faktörleri, kan proteinleri önemlidirler. (7)

Trombositlerin kollajen doku elamanlarına tutunması, onlarda yapı ve metabolizma değişmelerine neden olur (Şekil 1). Elektron mikroskopik çalışmalar, bu etkiyle trombositlerin psödopotlar uzattıklarını, sitoplazmada dağılmış bulunan granüllerin hücrenin ortasında topladıklarını, disk şekli küre şekline dönüştüklerini, endoplazmik retikulumun daha belirgin hale geldiğini göstermiştir. Bu yapı değişmeleri ile ilişkili olarak, trombositlerden ADP ortama verilir. ADP nin trombositlerden ortama verilmesi, trombositlerin psödopotlarıyla birbirleriyle tutunarak kümeleşmelerini sağlar (Trombosit Agregasyonu). (8)

Yukarda izlediğimiz gibi trombositlerin kollajen doku elamanlarına

adezyonunu, trombositlerin kümeleşmesi izler. Adenozin difosfatın, trombositlerin agregasyonu için gerekli ana faktör olduğu kabul edilmiştir. ADP trombositlerin bulunduğu ortama iki kaynaktan gelebilir.

Hellem, 1960 yılında eritrositlerde bulunan ısıya dayanıklı bir faktörün trombosit agregasyonu meydana getirdiğini tesbit etti. Daha sonra Gaarder ve arkadaşları (9) bu faktörün ADP olduğunu tesbit ettiler. (9)

Gerek eritrositler gerek zedelenmiş endotel hücreleri kana ADP verme gücünde iseler de, trombositler den ortama verilen ADP çok daha önemlidir. Trombositlerin ilişki kurduğu endotel altı tabakası elamanlarından, kollajen liflerin ve bazal membranın trombositlerinden ADP yi açığa çıkarma yönünden elastin ve mikrofibrillerden daha etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu yönden en güçlü etkiyi kollajen lifler göstermektedirler. (10)

ADP ile agregasyon için ortamda fibrinojen (10) ve Von Willebrand (11) gibi plazma faktörlerine gerek vardır Konjental afibrinojenemili şahıslarda trombosit agregasyonu olması için daha yüksek konsantrasyonlarda ADP'ye gerek vardır. Afibrinojenemik plazmaya normal plazma veya fibrinojen eklenirse, düşük konsantrasyonlarda ADP ile de agregasyon olur.

Agregasyon için, kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerli katyonlara gerek vardır. (11)

Trombositler sahip oldukları ADP'i ortama, bir nevi boşaltma kanalı olarak niteliyebileceğimiz, endoplazmik retikulum yoluyla verirler. (11)

Trombosit agregasyonu için enerjiye gerek vardır. Trombositler enerji kaynağı olarak glukozu kullanırlar (11) Trombositlerin agregasyon yapıcı uyarılara maruz kalışı, onlarda, glikolitik yıkımı ve oksidatif fosforilasyonu artırmaktadır. (11)

ADP'nin agregasyon yapıcı etkisi, ATP AMP, ve adenozin bileşikleriyle inhibe edilir.

Trombin, adrenalin, noradrenalin, distile su, serotonin ve ekstresek ADP ile de trombositlerden ortama ADP verilir ve agregasyon meydana gelir Trombositler invitro olarak da kollajen liflerine tutunurlar ve kümeleşirler.(12)

Trombositlerin adezyonu ve agregasyonu neticesinde açılmış damar lümenini tıkayan bir kitle meydana gelir. (Hemostatik Plak) Bu kitle henüz gevşek ve geçirgendir. Bu kitlenin kesitlerinin elektron mikroskopik incelenmesi, kitlenin sadece trombositlerden oluştuğunu göstermiştir. Bu kitlede ne fibrin nede eritrosit ve lökositlerin varlığı saptanmıştır. (13)

Trombositler bu dönemde, çeperlerini korurlar ve organelleri sağlamdır. Henüz gevşek ve geçirgen olan bu kitle daha öteki aşamaları gerçekleştirmezse dağılmağa mahkumdur. (Dizagregasyon) (13)

Hemostatik reaksiyonun dördüncü dönemi irrezible trombosit agregasyonu viskuz metamorfozdur. Bu aşama, trombosit kitlesinin geçirgenliğini kaldırır ve kanama durur. Viskus metamorfoz için trombin gereklidir. Trombin, plazma pıhtılaşması nedeniyle oluşan trombin olmayıp, trombosit yüzeyine adsorbe olmuş plazma faktörleriyle husule gelmiştir. Viskuz metamorfoz,

trombositlerde yapısal ve metabolik de-ğişmeler meydana getirir. Bu dönemde, trombositlerde psödopotlar belirsiz hale gelir, granüllerini yitirirler, membranlar arasındaki mesafe genişler ve trombositler birbirleriyle birleşerek şekilsiz bir kitle haline dönüşürler 14) Bu yapısal değişmelerle ilgili olarak trombositler sahip oldukları maddelerden bir kısmını ortama verirler Tr F3, Tr F4 ADP, ATP ve Serotonin Fibrinogen, potasyum çinko, histamin, trombosit glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimi bunların başlıcalarıdır. Ayrıca asit fosfatazın viskuz metamorfoz esnasında trombositlerce, ortamaverilme durumu hakkında çelişkili düşünceler vardır. (15) (16)

Bu değişmelerle hemostatik plak pekleşip kanama durmuştur. Intren-

sek pıhtılaşma mekanizması neticesinde pıhtının teşekkül etmesi bu plağı çok daha sağlamlaştırır.

Pıhtılaşmayı, pıhtının büzüşmesi izler. Pıhtı büzüşmesinin fizyolojik rolü bilinmemektedir.

Trombosit glukoz metabolizması inhibe edilince, pıhtı büzüşmesi olmaz bu oluşum, çizgili kas fizyolojisindeki kasılma ile kıyaslanmıştır. Trombositlerdeki trombastenin deney kasıcı proteinin, çizgili kasın aktinomyosini ile yapısal, fonksiyonel ve immunolojik benzerlikleri saptandıktan sonra bu kıyas değer kazanmıştır. (17)

Pıhtı büzüşmesi trombosit adenozin trifosfatı ile trombastenin arasındaki reaksiyon neticesi meydana gelir.

TROMBOSİT FAKTÖRLERİ :

Trombosit yüzeyinde, plazma pıhtılaşma faktörlerinin büyük kısmı adsorbe olmuş vaziyette bulunur. Bu faktörlerin bir kısmı gevşek, bir kısmı ise trombosit çeperine sıkı bir şekilde tutulmuştur.

Ayrıca, trombositler kendilerinin sahip oldukları faktörlerle pıhtılaşma mekanizmasına etki yaparlar. Tr. F1, Tr F2, Tr F3, Tr F4, Tr F5, Tr F6, Tr F7.

Trombosit faktör 1: Protrombinin trombine dönmesinde etkili olup, plazmadaki V nci pıhtılaşma faktörünün trombite adsorbe olmuş şekli olarak düşünülmekte Tr F2 ise Trombinin fibrinogene etki yapmasında tesirli görülmektedir. (18)

Trombosit faktör 4 : Trombositlerin dördüncü faktörü, bir antiheparin

faktörüdür. Heparini nötralize eder. 1968'de Farbizivsky ve arkadaşları Pürifie trombosit faktör 4'ü tavşanlara damar içine verdikleri zaman fibrinogen seviyesinin , trombosit sayısının azaldığını görmüşlerdir. Aynı zararlar deneysel olarak hayvanlarda trombus husule getirildikleri zaman, ayrıca damanlarında tazetrombus bulunan hastalarda, Tr F4'ün kana fazla miktarda verildiğini tesbit etmişlerdir. Tr F4, viskuz metamorfoz esnasında ortama verilir.

Trombosit faktör 5: Pıhtılaştırıcı faktör olarak düşünülmüyor.

Trombosit faktör 6: Bir antifibrinolizindir, trombositlerin fibrinolitik sistem üzerine etki yapmalarını sağlar.

Tr F7 Kotromboplastindir.

Trombosit faktör 3: Trombosit faktörleri arasında pıhtılaşmada önemli etkileri olan Tr F3 bir lipoprotein veya lipoprotein kompleksidir (19)

Trombositlerde Tr F3 aktivitesinin hem membran hem granüllerde olduğu Zucker, Franklin Safier ve Ullman tarafından saptanmış, olmakla beraber, Zucker, Franklin, Safier ve Ullman tarafından membranda bulunan pıhtılaştırıcı aktivitenin, granüllerinde bulunan-

lardan daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. (19) Tr F3''entrensek protrombin aktivatörününteseşkülünde plazma pıhtılaşma faktörlerinin interaksiyonuna trombositlerin katılması'' diye tanımlanır. Pıhtılaşma esnasında trombositlerin bu aktivitesinin trombositlerinden kesin olarak çıktığı bilinmediği için kullanılabilir duruma gelme deyimini tercih edilmektedir. Tr F3, inaktif FX nun aktif FX haline gelmesinde etkilidir (20).

S U M M A R Y

Function Thrombocytes

In this article, functions of thrombocytes and their roles in hemostasis have

been discussed in the light of related literature.

K A Y N A K L A R :

- 1) Birmingham, M.A.C., Boggs, W.A., O'Neara, R.A.: Lipids and phospholipids in blood coagulation. Nature. 218: 965, 1968.
- 2) Lipinsky, B., Worowski, K., Jelyaszowiez, J., Niewiarowski, S., Rejniak, L.: Participation of Soluble fibrin monomer complexes and platelet factor 4 in the generalized Schwartzman reaction Thromb Diath Haemorrh. 20: 285, 1968.
- 3) Bettex-Galland, M., Lucher, E.F.: Studies on the metabolism of human blood platelets in relation to clot retraction. Thromb. Diath haemorrh. 4: 178, 1960.
- 4) Mac Ferlane, R.G.: Haemostasis, Human Blood Coagulation. Haemostasis and Thrombosis ed by Biggs R.P. 21. Blackwell Scientific Publications Oxford, London.
- 5) Jamieson, G.A., Urban, C.L.: An enzymatic basis for platelet collagen adhesion Nature. Nev. Biol 234, 5, 1971.
- 6) Bounameaux, Y. Dosage des facteurs de coagulation contenus dans atmosphere plasmatiques des plaquettes humaines Rev. Franç. Etudes Clin et Biol 2: 52, 1957.
- 7) Spaet, T.H., Zucker, M.B.: Mechanism of platelet aggregation and role of adenosine diphosphate. Amer. J. Physiol. 206: 1267, 1964.
- 8) Zucker, M.B., Borelli, J.: Platelet Shape Change induced by ADP and prevented by A.M.P. Fed. Proc. 23: 299. 1964.
- 9) Gaarder, A., Johnson, J.: Adenosine diphosphate in red blood cells of human blood platelets. Nature 192: 531, 1961.

- 10) Baumgartner, H.R., Stemerman, M.B., Spaet, T.H.= Adhesion of blood platelets to subendothelial surface distinct from adhesion to collagen. *Experientia*. 27; 283, 1971.
- 11) Ulutin, O.N. Trombosit release mekanizması. Türk Hematoloji cemiyeti VI Kongresi. 1-3 Nisan, 1971 Istanbul Hematoloji II
- 12) Warshaw, A.L., Laster, L., Schullian N.R.= The Stimulation by thrombin of glucose oxidation in human platelets *J. Clin. Invest.* 45: 1923, 1966.
- 13) MacFarlane, R.G.: Haemostasis. Human Blood Coagulation. Haemostasis and Thrombosis Ed by Biggs. P. 548. 1972 Blackwell Scientific Publications. Oxford. London.
- 14) Hellem, A.J.: The adhesiveness of human blood platelets in vitro. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 12. Suppl. 51. 1960.
- 15) Castaldi, P.A., Firkin, B.G.= An electron microscopic Study of changes in platelets during viscous metamorphosis. *Blood*. 20: 566, 1962
- 16) Kubisz, P., Caeu, J.P.: L'analyse des plaquettaires. Mesure de réaction de dispanibilité des phosphatases acides. *Rev. Eurohp., Etudes. Clin. et Biol.* 15: 123, 1970.
- 17) Becker, C.G., Hardy, A.M.= Contractile and relaxing proteins. Platelets Thrombosis and Inhibitors. Ed. I by Didisheim, Shimamoto, Ackerman. L.V. Surgical, Pathology and 3 Saeint louis The C C. Mosby Company, 1964 P. 106
- 18) Ware, A.G., Fahey, J.L., Seegers W.H.: Platelet extracts, fibrin formation and interaction of purified prothrombin and thromboplastin. *Am. J. Physiol.* 154, 140 1948
- 19) Marcus, A.J., Zurcker, F.D., Saffier, L.B., Ulman, H.H.L.: Studies on human platelet granules and membranes. *J. Clin. Invest.* 45: 14, 1966.
- 20) Marcus, A.J., Zucker, M.B.: The Physiology of blood platelets. Grune and Stratton. Newyork 1965.