

PROTEİN C VE YETMEZLİĞİNDE GÖRÜLEN DERİ HASTALIK LARI

PROTEIN C AND CUTANEOUS DISEASES SEEN IN ITS DEFICIENCY

Dr.Şule ÖNCEL

National Guard King Khalid Hospital, Cidde KSA
Gazi Tıp Dergisi 2 : 149-156, 1991

ÖZET : Protein C sistemi; koagülasyon mekanizmasının antikoagülan kolu olup, geçtiğimiz 10 yılda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Protein C yetmezliği intravasküler trombozla seyreden pek çok klinik tabloya yol açtığından protein C sistemini ve yetmezlik durumlarını bilmekte tüm dermatologlar için önemlidir.

Anahtar Kelimeler : Protein C, Deri Hastalıkları.

SUMMARY : The Protein C system is an anticoagulant arm of the coagulation mechanism, which has been the subject of an intense research in the past decade. It is important to know the system for all dermatologists since protein C deficiency causes a number of clinical entities, involving intravascular thrombosis.

Key Words : Protein C, Cutaneous Diseases.

1960'da Mamman ve ark. K vitaminine bağımlı plazma proteinleri ile trombin birlikte kullanıldığında antikoagülan aktivitenin oluştuğunu farketmişler ve bu aktiviteyi "otoprotrombin II-A" olarak isimlendirmişlerdir. 1967'de ise Marciniak ve ark.otoprotrombin II-A'yı pürifiye etmişler ve bunun plazma pıhtılaşma zamanını uzattığını görmüşlerdir. Her iki araştırmacı grubu da bu aktivitenin K vitaminine bağımlı proteinlerin yaptığı "protrombin kompleks" ile ortaya çıktığına inanmışlardır (Clouse ve Comp, 1976).

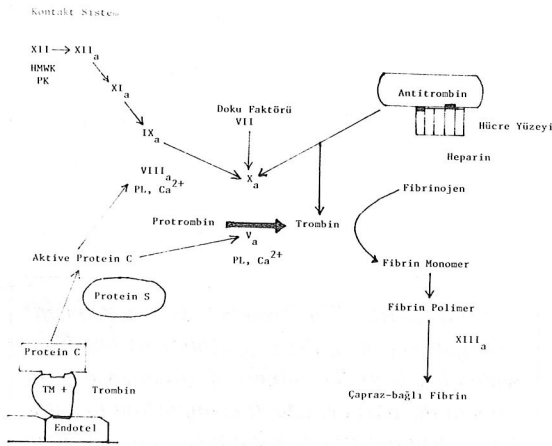
1974'de Wetmore ve Gurewich ise, in vivo antikoagülan aktivitenin trombin enjeksiyonu ile oluşturulabileceğini, tavşanlarda yaptıkları deneylerle göstermişler ve bu antikoagülan aktivitenin, daha önce Mammen ve Marciniak tarafından keşfedilenin aynı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Clouse ve Comp, 1976).

1976'da Stenflo, K vitamini bağımlı proteinleri immunolojik olarak tanımlamış ve ion-exchange kromatografi ile birbirlerinden ayırmıştır (Stenflo, 1976). Elde ettiği kromatografi bandında 4 protein mevcut olup, bunlar A,B,C ve D olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra protein A'nın Faktör IX, B'nin protrombin ve D'nin Faktör X olduğunu göstermiştir. Üçüncü protein olan protein C'nin fonksiyonu ise, Seegers ve ark. larının bu proteinin daha önce bulunan otoprotrombin II-A ile immünolojik olarak farksız olduğunu göstermelerine kadar sır olarak kalmıştır (Seegers ve ark. 1976).

PROTEİN C'nin ÖZELLİKLERİ ve AKTİVASYONU :

Protein C; koagülasyon mekanizmasının antikoagülan kolunda yer alan (Şekil 1) (Braunwald ve ark. 1481) ve diğer koagülasyon faktörleri II, VII,

IX ve X gibi, K vitaminine bağımlı bir protein olup, moleküler ağırlığı 62000 daltondur (Tablo 1) (Auletta ve Headington, 1988; Braunwald ve ark. 1481; Clouse ve Comp, 1976). Protein C geni ikinci kromozom üzerinde bulunmuştur (Auletta ve Headington, 1988; Samlaska ve James, 1990). İnaktif veya zimojen şeklinde karaciğerden salgılanan Protein C, trombin etkisiyle aktif şekle (protein Ca) dönüştürülür (Braunwald ve ark. 1481; Clouse ve Comp, 1976; Esmo ve Owen, 1983; Miller, 1988; Samlaska ve James, 1990; Stenflo, 1976;).

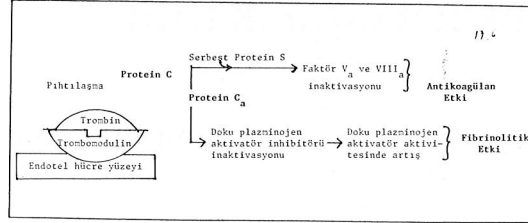


Şekil - 1 : Koagülasyon sistemi

- | |
|---|
| I. Yapısı : |
| A: Sülfidril bağları ile bağlı iki glikoprotein |
| B. Moleküler ağırlığı 62000 |
| C. K vitaminine bağımlı |
| II. Aktivasyonu : |
| A. Ağır zincirlerin N-terminalinden çıkan peptid |
| B. In vitro trombin tarafından yavaş aktivasyonu (kalsiyum iyonları tarafından inhibe edilir) |
| C. Trombin - trombomodulin kompleksi ile hızlı aktivasyonu (kalsiyum iyonlarını gerektirir) |
| III. Fonksiyonu : |
| A. Faktör Va'yı proteolitik olarak yıkar |
| B. Faktör VIII a'yı inaktive eder |
| C. Plasminojen aktivatör inaktivatörünü nötralize ederek thrombolizisi sağlar |
| IV. Normal konsantrasyonu : |
| A. 4.8+1.0 microgram / ml plazma |

Tablo - I : Protein C nin özellikleri

Protein C'nin aktivasyonu, damar endotelinde bulunan ve trombin affinitesi yüksek bir reseptör olan trombomodulin tarafından gerçekleştirilir (Şekil 2) (Auletta ve Headington, 1988; Braunwald ve ark. 1481; Clouse ve Comp, 1976; Samlaska ve James, 1990).



Şekil - 2 : Trombin - Trombomodulin modeli ve Protein C fonksiyonları

Trombomodulin, trombin ile 1 : 1 oranında bir kompleks oluşturmakta (Esmo ve Owen, 1983) ve bu kompleks protein C aktivasyonunu 4 kat arttırmaktadır (Miller, 1988). Fosfolipidlerin varlığı da bu etkiyi güçlendirir (Miller, 1988).

Protein C aktivasyonu, endotel yüzeyinin kan volümüne oranının yüksek olduğu küçük çaplı damarlarda en yüksek düzeydedir (Clouse ve Comp, 1986; Miller, 1988).

PROTEİN C' nin FONKSİYONU :

1- Antikoagülan etkisi :

Marlar ve ark, aktive olmuş protein C (protein Ca)'nın antikoagülan etkisinin, Faktör V ve Faktör VIII'in inaktivasyonuna bağlı olduğunu göstermişlerdir (Marlar ve ark. 1982). Bu inaktivasyon, fosfolipid ve kalsiyum iyonlarının varlığını gerektirir ve oldukça hızlıdır. Her iki faktörün aktivitesi de 3 dakikada normal değerlerinin % 20'si kadar azaltılır ve 5 dakikada inaktif hale getirilir. Bu araştırmacılar protein Ca'nın aynı zamanda trombin-aktive Faktör VIII (VIIIa)'i koagülan aktivitesini Faktör VIII'inkinden daha hızlı yokettiğini göstermişlerdir.

Protein Ca'nın fonksiyonlarından biri Faktör Va'nın inaktivasyonu ise de, Salem ve ark. Faktör Va'nın protein C nin trombin tarafından aktivasyonunda kofaktör olarak etki edebileceğini göstermişlerdir (Clouse ve Comp, 1986). Bu mekanizma kalsiyum iyonlarına bağlı değildir. Daha sonra aynı ekibin yaptığı çalışmalarda, Faktör Va'nın düşük konsantrasyonlarının protein C aktivasyonunu

güçlendirdiği, yüksek konsantrasyonlarının ise bu aktivasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (Clouse ve Comp, 1986).

2- Fibrinolitik etkisi :

Protein C'nin antikoagulan aktivitesi yanında fibrinolitik aktivitesinin de olduğu, Comp ve Esmon tarafından köpeklerde yapılan deneylerle gösterilmiştir (Comp ve Esmon, 1981). Köpeklere protein Ca infüzyonu kan pıhtı çözülme zamanını kısaltmış ve kanda plazminojen aktivatör aktivitesini yükseltmiştir. Ayrıca hücre kültüründe plazminojen aktivatörünün aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (Clouse ve Comp, 1986; Miller, 1988; Comp ve Esmon, 1981).

PROTEİN C'nin ÖLÇMÜ :

Protein C seviyeleri elektroimmunoassay, radioimmunoassay veya ELISA ile ölçülebilir (Miller, 1988). Protein C seviyesinin ölçülmesi; herhangi bir antikoagulan tedavinin stabilizasyonunda ve Faktor II veya X seviyeleri ile kıyaslanması hepatosellüler hastalık ihtimalini ortadan kaldırmak bakımından önemlidir. Fonksiyonel protein C aktivitesinin ölçümü de anormal protein C molekülünün veya protein C sistemindeki aktivasyon bozukluğunu saptamak açısından önem taşır (Miller, 1988).

PROTEİN C İNHİBİTÖRÜ :

Marlak ve griffin 1980'de, normal plazmanın protein Ca inhibitörü ihtiva ettiğini ve bunun antijenik olarak diğer bilinen inhibitör proteinlerden farklı olduğunu bildirmişlerdir. (Marlar ve Griffin, 1980). 1983'de Suzuki ve ark. protein C inhibitörünü pürüfiye etmişler ve bunun çok yavaş bir şekilde protein Ca ile 1 : 1 kompleks yaparak etkili olduğunu bulmuşlardır (Suzuki ve ark. 1983)

PROTEİN S :

1980'de Walker, in vitro olarak Faktör Va'nın protein Ca tarafından inaktivasyonunun bir plazma kofaktörü tarafından güçlendirildiğini göstermiştir. Bu kofaktörün daha önce Di Scipio ve ark. tarafından bulunan ve protein S denilen bir vitamin K bağımlı protein ile aynı olduğu anlaşılmıştır. Daha sonra Walker, protein Ca ve protein S'nin fosfolipid vezikülleri yüzeyinde bir kompleks oluşturduklarını göstermiştir (Clouse ve Comp, 1986; Miller, 1988).

Dahlback ve Stenflo ise, protein S'nin plazmada serbest ve kompleman sisteminde bir inhibitör pro-

tein olan C4 b-binding proteine bağlı olarak bulunduğunu tespit etmişlerdir (Braunwald ve ark. 1987 ; Clouse ve Comp, 1986). Plazmada % 40'ı serbest halde bulunan protein S, ancak bu formda protein Ca aktivitesinde kofaktör rolü oynayabilmektedir (Samlaska ve James, 1990).

PROTEİN C YETMEZLİĞİ :

Protein C yetmezliği herediter olabilir veya akiz olarak ortaya çıkar (Tablo 2).

Herediter, Homozigot Protein C yetmezliği	Neonatal purpura fulminans
Herediter, Heterozigot Protein C yetmezliği	Derin ven trombozu (DVT) Mezenterik ven trombozu Pulmoner emboli Yüzeysel tromboflebit Warfarin (Coumadin) nekrozu
Akiz Protein C yetmezliği	Yaygın intravasküler koagülasyon Progressif trombotik hastalık Meningokokkal purpura fulminans Lupus antikoagulan ve / veya antikardiolipin antikoları mevcudiyeti

Tablo - 2 : Protein C yetmezliğinde görülen hastalıklar

1-Herediter protein C yetmezliği :

Protein C yetmezliği otozomal yolla nakledilir (Broekmans ve ark. 1983; Clouse ve Comp, 1986; Horellou ve ark. 1984;). 1983'de Broekmans ve çalışma grubu, konjenital protein C yetmezliği gösteren 3 Hollandalı ailenin pedigr analizlerini yayınladılar ve bu durumun değişken penetranslı, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalık olduğu sonucuna vardılar (Broekmans ve ark. 1983).

Homozigot protein C yetmezliği, yeni doğanlarda yaygın, multipl trombozlara veya çok vakada olduğu gibi ölümlere yol açan ciddi purpura fulminansla birlikte görülür (Auletta ve Headington, 1988; Gladson ve ark. 1987; Marciniak ve ark. 1985; Seligshon ve ark. 1984; Sills ve ark. 1984).

1983'de Branson ve ark. protein C'nin total yokluğuna bağlı purpura fulminans neonatalis'li bir bebek bildirdiler (Branson ve ark. 1983). Doğumu takiben birkaç saat içinde ciddi ekimozlar oluşmuş ve nekroza dönüşmüş, daha sonra tekrarlayan trombotik olaylar sonucu hidrosefali ve körlük meydana gelmiştir. Taze donmuş plazma ile yapılan destek tedavisine rağmen, bebek 31 aylık iken

intracerebral hemoraji nedeni ile ölmüştür. Yapılan testlerde protein C antijeninin normalin % 6'sı kadar az olduğu görülmüştür.

1984'de İsrail'de, birinci derecede kuzen evliliği sonucu olan iki bebeğin doğumdan hemen sonra massif venöz tromboemboliden öldüğü bildirilmiştir. Bu vakalarda ebeveynler kısmi protein C yetmezliği gösterirken bebeklerden birinde protein C antijeni immünolojik yöntemlerle plazmada bulunamamıştır (Seligshon ve ark. 1984).

Marciniak ve ark. 1985'de neonatal purpura fulminanslı iki ayrı bebeği ve onların 47 asemptomatik yakın akrabalarını incelemişlerdir (Marciniak ve ark. 1985). Sonuçta bebeklerin ebeveynlerinin kısmi protein C yetmezliği gösterdikleri, bebeklerden birinde tam protein C yetmezliği bulunduğu görülmüştür. Diğer bebekte kanda protein C araştırması yapılmamışsa da, ebeveyninin heterozigot olması ve purpura fulminans için başka bir sebep bulunmaması bu bebeğin de homozigot protein C yetmezliğine sahip olduğunu delildir. Her iki ailede toplam 27 vakanın herediter kısmi protein C yetmezliği gösterdiği tespit edilmiştir.

En son yayınlanan neonatal purpura fulminans vakası, internal trombotik komplikasyonlarla seyretmiş olup, protein C'nin tam yokluğu tespit edilmiştir (Auletta ve Headington, 1988). Yapılan araştırmada bebeğin ebeveyni ve üç kardeşinden ikisi, semptomsuz olmalarına rağmen kısmi protein C yetmezliği göstermektedirler.

Homozigot protein C yetmezlikli çocuklarda ölümler, protein C ikame tedavisi ile veya taze donmuş plazma infüzyonları ile engellenebilir. Hemofili B'de kullanılan konsantr Faktör IX'un, protein C'den zengin olduğu gösterilmiştir. İnfüzyon yolu ile verilen protein C'nin yarı ömrü 8.1 saattir ve protein C yetmezliği olan bir bebek gün aşırı konsantr Faktör IX infüzyonuna ihtiyaç gösterir (Clouse ve Comp, 1986).

Heterozigot veya kısmi protein C yetmezliği; tekrarlayıcı tromboz atakları, derin ven trombozu (DVT), mezenterik ven trombozu, pulmoner emboli, yüzeysel tromboflebit ve warfarin (Coumadin) nekrozu olarak karşımıza çıkmaktadır (Miller, 1988; Samlaska ve James, 1990). Protein C yetmezlikli hastalarda venöz tromboz daha sık olmakla beraber, arteriyel lezyonlar da bildirilmiştir (Horellou ve ark. 1984; Zaubert ve Stark, 1986).

Broekman'ın 40 semptomatik protein C yetmezlikli hastada yaptığı çalışmada; % 83 ünde

DVT, % 53'ünde pulmoner emboli ve % 63 ünde yüzeysel tromboflebit bulunmuştur (Broekmans, 1985).

Warfarin veya Coumadin nekrozu, oral antikoagülan tedavi başlanan kişilerin ancak % 0.01-0.7 si kadarında oluşan nadir bir durumdur (Fitzpatrick ve ark. 1987; Miller, 1988). Vakaların çoğu tedavinin başlangıcında 3-10 uncu günler arasında ortaya çıkar ve en sık görüldüğü yerler göğüs, uyluk ve kalçalardır. Bunu takiben önce sınırları belirsiz kızarıklık, daha sonra ödem ve mavi-siyah renk değişikliği oluşur. Bunları sırasıyla hemorajik bül, subepidermal dokuya kadar uzanan nekroz ve eskar oluşumu izler. Bugüne kadar ortalama 150 vaka yayınlanmış olup hemen hepsi kadınlardır. Tedavi, genellikle debridman, deri grafi ve bazen de amputasyonu gerektirir. Deri lezyonlarının histolojik incelenmesinde intraluminal fibrinli venöz tromboz, endotel hücrelerinde şişme ve orta şiddette perivasküler infiltrasyon görülür. İmmunofluoresan çalışmalar karışık sonuçlar vermişlerdir.

Burada, terminolojideki bir karışıklığa değinmek istiyorum. Coumarin; son zamanlarda malign prosesli hastaların tedavisinde kullanılan deney safhasındaki bir ilaç olup, herhangi bir antikoagülan etkiye sahip değildir (Marshal ve ark. 1989; Samlaska ve James, 1990). Coumarin kullanımı ile deri nekrozu oluşumu arasında hiçbir ilgi yoktur. Bir ilaç olan coumarin'i, bir grup antikoagülan bileşik olan coumadin'den ayırtmak önemlidir. Bu nedenle Warfarin nekrozu veya Coumadin nekrozu denmesi daha iyi olacaktır (Marshal ve ark. 1989).

Coumadin nekrozunun sebebi bilinmemektedir. Bu konuda 1965'de Nalbian tarafından önerilen teoriye göre, Coumadin arteriokapiller birleşme sahasındaki endotel hücreleri üzerinde toksik etkili olup, bu da ven seviyesinde tromboza yol açmaktadır (Miller, 1988). Bununla beraber son zamanlarda heterozigot protein C yetmezliğinin bu oluşumda önemli bir faktör olabileceği önerilmiştir.

Protein C yetmezliğinde Coumadin nekrozunun mekanizması aşağıdaki gibidir (Miller, 1988):

Oral antikoagülan tedavinin başlaması ile protein C seviyesi yarı ömrü daha uzun olan diğer K vitamini bağımlı faktörlere (Faktör II, IX, X) oranla hızla düşer. Şayet protein C seviyesi, başlangıçta sadece normalin % 50'si kadar ise ki heterozigot yetmezlikte böyledir yokluğu çok çabuk ortaya çıkar ve geçici bir hiperkoagülasyon durumu dermal damarların trombozuna yol açar.

Bir çalışmada, Coumadin nekrozlu 9 hastanın 7'sinde protein C seviyeleri düşük bulunmuştur (Miller, 1988).

Heterozigot protein C yetmezlikli olup, oral antikoagülan tedaviye ihtiyaç gösteren hastalarda Coumadin nekrozunu önlemek için önerilen yaklaşım şudur : 1- Hasta tam heparinizasyonda iken, tam K vitamini blokajı sağlanana kadar Coumadin dozunun yavaş yavaş artırmak (Samama ve ark. 1984; Zauber ve Stark, 1986), 2- Sentetik androjenler olan ve protein C'nin karaciğerde sentezini stimüle ederek normal seviyeye kadar yükselten Danazol ya da Stanazolol'u antikoagülan tedaviye başlamadan önce kullanmak (Broekmans ve ark. 1985; Gonzales ve ark. 1985).

Pürifiye edilmiş rekombinant protein C de, birgün bu durumda faydalı olabilir (Clouse ve Comp, 1986).

Coumadin nekrozu oluşuktan sonra, oral antikoagülan tedaviye devam etmenin daha başka deri lezyonlarına yatkınlık yarattığı görülmektedir. Yine de erken K vitamini ve Heparin başlanması prosesin tam oluşmasını önleyeceğinden tavsiye edilmektedir (Miller, 1988; Samlaska, 1990).

2- Akkiz Protein C Yetmezliği :

Trombotik aktivitenin artması şeklinde kendini gösterir. Pek çok çalışmada yaygın intravasküler koagülasyonlu hastaların ortalama % 50'sinde protein C seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Clouse ve Comp, 1986), ancak bunun trombotik prosesin sebebi olup olmadığı ya da ne derece etkili olduğu bildirilmemiştir. Bir çalışmada endotoksin varlığının in vitro endotelial hücrelerde trombomodulin'i azalttığı gösterilmiştir (Moore ve ark. 1987). Kronik progressif yaygın intravasküler koagülasyonlu bir hastada, aktive protein C'nin aktivitesini inhibe eden bir serum Ig G bulunmuştur, ancak etki mekanizması belirlenmemiştir (Mitchell ve ark. 1987).

Purpura fulminans, dermal mikrovasküler trombozis ve hemorajik nekroz ile seyreden bir sendrom olup, gangrene ve ekstremitelerin distalinde otoamputasyona yol açabilir ve özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda meningokokseminin komplikasyonu olarak ortaya çıkar (Powars ve ark. 1987). Laboratuvar hayvanlarında bu dermal Shwartzman reaksiyonunu ortaya çıkaran ve endotel hücrelerde trombomodulini inhibe eden lipopolisakkrin meningokokkal endotoksin varlığı gösterilmiştir (Moore ve ark. 1987).

Powars ve ark. yaptığı çalışmada, purpura fulminans geliştiren meningokoksemili çocuklarda protein C ve protein S seviyelerinin, bazı vakalarda hastalığın seyrine paralel olarak düşük olduğu gösterilmiş ve bu sendromun patogenezinde protein C ve S'nin akkiz yetmezliğinin rol oynadığı sonucuna varılmıştır (Powars ve ark. 1987). Çocuklarda protein C ve protrombin seviyelerinin düşük olması ve ancak 4 yaşta normal erişkin seviyelerine ulaşması, bu yaş grubunda purpura fulminans riskinin yüksekliğini izah edebilir (Nardi ve Karpatkin, 1986).

Bir başka çalışmada ise, Rodeghiero ve ark. akut lösemili hastalarda protein C seviyesinin düşük olduğunu bulmuşlardır (Rodeghiero ve ark.1984). Fakat protein C ve antitrombin III seviyelerinin depresyonunun, serum albumin ve psödo-kolinesteraz ölçümleri ile belirlenen karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Lösemili hastalardaki protein C seviyelerinin depresyonu, kronik intravasküler koagülasyonlu vakalarda artan protein C ihtiyacından farklı olarak, ciddi şekilde hasta kişilerde görülen karaciğerin sentez bozukluğuna bağlıdır. Bu gözlem, protein C seviyelerinin diğer karaciğer orijinli protein seviyeleri ile kıyaslanmasının, protein C seviyelerinin artan ihtiyaç dolayısı ile veya sentez bozukluğu sonucu düşük olduğunu anlamak açısından çok önemlidir.

Spontan olarak oluşan ve Ig G veya Ig M yapısında olan ve fosfolipidlere karşı hareket ederek aktive parsiyel tromboplastin zamanını ve protrombin zamanını uzatan "Lupus antikoagülanları", paradoksal olarak klinikte tromboz gelişimine sebep olurlar (Samlaska ve James, 1990; Sontheimer, 1987). Lupus antikoagülanları ilk kez SLE'lu hastalarda tanımlanmışsa da, hiç semptomsuz kişilerde bulunabildiği gibi otoimmün hastalıklar, karsinomalar, infeksiyon hastalıkları, HIV infeksiyonu ve Castleman hastalığında ve bazı ilaçların kullanımında (-) hidralazine, procainamid, chlorpromazine, phenothiazine (-) görülebilir (Samlaska ve James, 1990). Rekürren spontane abortuslar ve intrauterin ölümler, lupus antikoagülanları veya antifosfolipid antikorları bulunan hastalarda sık rastlanan bulgulardır (Samlaska ve James, 1990).

1983'de Harris ve ark. pürifiye kardiolipin kullanılarak, bir antifosfolipid antikor olan antikardiolipin antikorlarını tespit etmekte solid phase radioimmunoassay yöntemini geliştirdiler (Harris ve ark.1983). Daha sonra 1985'de aynı grup, aynı derecede duyarlı fakat daha spesifik olan ELISA yöntemini modifiye ettiler.

Antikardiolipin antikorları, ELISA ile SLE'lu hastaların ancak % 40 - 60'ında tespit edilmiştir (Sontheimer, 1987). Bu spesifik otoantikorları gösteren lupuslu hastaların klinik özellikleri, dolaşan lupus antikoagülanı ve yalancı pozitif VDRL reaksiyonu gösteren hastalardakinin hemen hemen aynıdır.

Tablo 3'de, solid phase radioimmunoassay veya ELISA ile anormal derecede yüksek antikardiolipin antikorları gösteren sistemik hastalıklar yer almaktadır (Sontheimer, 1987).

Sistemik Bulgular
Rekürren trombozis
Rekürren abortus / intrauterin ölüm
Trombositopeni
Coombs pozitifliği
Nontrombotik nörolojik hastalıklar
Chorea
Epilepsi
Jamaica nöropatisi
Transvers myelitis (lupoid sklerosis)
Guillian - Barre sendromu
Migren baş ağrıları
Pulmoner hipertansiyon
Deri Bulguları
Livedo reticularis
Sekonder (SLE)
Primer (Senddon Hastalığı)
Behçet sendromu
Bacak ülserleri (Atrophy Blanche)
Distal deri iskemisi
Yaygın deri nekrozu
Degos hastalığı

Tablo - 3 : Antikardiolipin sendromunun klinik bulguları.

Vasküler trombozisle seyreden rekürren venöz ve / veya arteriyel trombozis gibi sistemik hastalıklar ve Behçet sendromu, Degos hastalığı, atrophy blanche, distal kutane iskemi ve yaygın deri nekrozu gibi bazı deri hastalıkları antikardiolipin antikör seviyeleri ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadırlar (Sontheimer, 1987).

In vitro antikoagülan etkili olan antikardiolipin antikörlerinin, niçin in vivo trombozise sebep olduğu tam olarak izah edilememiştir. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma sonucu : lupus antikoagülanlı hastalardan elde edilen gama globulin fraksiyonlarının, endotel hücrelerinde prostasiklin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Correras ve ark. 1981). Azalan prostasiklin üretimi, platelet agregasyonunu arttırmakta, böylece vasküler trombozu provoke etmektedir. Lupus antikoagülanı aynı za-

manda fibrinolizisi de inhibe edebilmektedir (Sanfelippo ve Drayna, 19827. Antikardiolipin antikör- lu hastaların Ig G fraksiyonunun, trombomodulini inhibe etmesi de bir başka önerilen mekanizmadır (Comp ve ark. 1983). Bilindiği gibi, trombomodulin trombin ile bağlandığında, protein C yi aktive etmektedir. Bir diğer çalışmada ise, antikardiolipin antikörlerinin protein C aktivasyonunda güçlendirici rol oynayan fosfolipidleri nötralize edebileceği ileri sürülmüştür. Pek çok araştırmacı da platelet membranına negatif olarak yüklü fosfolipidlerin, antikardiolipin - antikör bağlanmasında target rolü oynayabileceğini ve bu bağlanmanın platelet aktivasyonu ve pıhtı formasyonunu arttırabileceğini ileri sürmektedirler (Sontheimer, 1987).

Lupus antikoagülanlı hastalarda olduğu gibi, protein C sisteminin bir komponentine karşı antikör oluşan durumlarda, immüno-supressif tedavi önerilmekte olup, etkinliği halen ispatlanmamıştır (Sontheimer, 1987).

3- Protein C Sistemi Disfonksiyonu :

Protein C yetmezliğinin, protein C molekülündeki fonksiyonel defektler sonucu da olabileceği anlaşılmıştır. Comp ve ark. 25 yaşında rekürren DVT gösteren bir erkek hastada, protein C antijen seviyesini normal bulmuşlardır (4.8 microgram / ml). Ancak hastanın protein C konsantrasyonu, in vitro trombin - trombomodulin kompleksi ile aktive edilerek fonksiyonel olarak ölçüldüğünde, normalin % 40'ı kadar aktivasyon göstermiştir (1.8 microgram / ml). Üç ayrı çalışma grubu da, protein C aktivitesinin fonksiyonel yetmezliğinden bahsetmişlerdir (Clouse ve Comp, 1986).

PROTEİN S YETMEZLİĞİ

Aktive protein C'nin antikoagülan etkisinde kofaktör olan protein S'nin kısmi yetmezliği, klinikte rekürren pulmoner embolizm, myokardial infarktüs ve rekürren venöz tromboembolizm olarak karşımıza çıkmaktadır (Miller, 1988) Schwarz ve ark. yaptığı çalışmada incelenen ailenin pedigrisi, kısmi protein S yetmezliğinin otozomal dominant geçişli olduğunu göstermiştir (Schwarz ve ark. 1984)

Comp ve ark. ise, 6 değişik hastada protein S'nin fonksiyonel bozukluk gösterdiğini ve bu hastalarda protein S'nin plazmada iki formda bulunduğunu tespit etmişlerdir (Comp ve Esmen, 1984). Serbest protein S, protein Ca'nın kofaktörü olarak rol oynar, diğer protein S ise kompleman mekanizmasının er-

ken safhasında bir inhibitör olan C4b - binding proteine bağlı olarak bulunur. Bağlı protein S, fonksiyonel olarak aktif değildir (Comp ve ark. 1984). Protein S yetmezlikli aile fertlerinin tetkikinde bağlı protein S mevcut olup, serbest protein S belirlenmiş şekilde azalmıştır. Bu bulgular, protein S yetmezliğini araştırmanın, protein C yetmezliğini araştırmaktan daha zor olacağını, hem fonksiyonel hem de immünolojik tetkiklere ihtiyaç duyulacağını göstermektedir (Miller, 1988).

SONUÇ

Neonatal veya meningokoksemik purpura fulminans, derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, Coumadin nekrozu, yaygın intravasküler koagülasyon, progressif trombotik hastalık, ve en önemlisi "lupus antikoagülanlarının" mevcut olduğu trombotik prosesle seyreden, rekürren ven trombozu, Behçet hastalığı, Degos hastalığı, atrophie blanche gibi dermatolojinin henüz çok az anlaşılabilmiş hastalıklarında, protein C'nin herediter veya akkiz yetmezliğinin hatırlanmasının ve yapılacak geniş kapsamlı vaka incelemelerinin, bu hastalıkların patogeneze ışık tutacak ve tedavilerinde de yenilikleri beraberinde getirecektir.

Yazışma Adresi : Dr.Şule ÖNCEL
National Guard King Khalid Hospital
P.O. Box 8493
Cidde, KSA (Suudi Arabistan)
Tel : 9-9-966-2-660 45 35

KAYNAKLAR

1. Auletta MJ, Headington JT. Purpura fulminans, a cutaneous manifestations of severe protein C deficiency. Arch Dermatol 124 : 1387-1391, 1988
2. Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH : Inherited protein C deficiency and coumarin - responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. Lancet 2 : 1165-1168, 1983
3. Braunwald E : Harrison's Principles of Internal Medicine. 11 th edition. 1987. Mc Graw Hill Book Comp ss 269-270, 1481
4. Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM : Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism : a study of three Dutch families. N Engl J Med 309 : 340-344, 1983
5. Broekmans AW : Hereditary protein C deficiency. Haemostasis 15 : 233-240, 1985
6. Broekmans AW, Conrad J, Van Weyenberg RG, Horellou M, Bertina RM : Treatment of hereditary protein C (PC) deficiency with stanozolol. Thromb Haemost 54 : 142-144, 1985
7. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ : Arterial thrombosis, intrauterine death and the "lupus" anticoagulant : Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet 1 : 244-246, 1981
8. Clouse LH, Comp PC : The regulation of hemostasis : the protein C system. N Engl J Med 314 : 1298-1304, 1986
9. Comp PC, Esmon CT : Generation of fibrinolytic activity by infusion of activated protein C into dogs. J Clin Invest 68 : 1221-1228, 1981
10. Comp PC, DeBault LE, Esmon NL, Esmon CT : Human thrombomodulin is inhibited by Ig G from two patients with non - specific anticoagulants. Blood 62 : 299a, 1983
11. Comp PC, Esmon CT : Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med 311 : 1525-1528, 1984
12. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT : Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J Clin Invest 74 : 2082-2088, 1984
13. Esma CT, Owen WG : Protein C : biochemistry, physiology and clinical implications. Blood 62 : 1155-1158, 1983
14. Fitzpatrick TB : Dermatology in General Medicine. Mc Graw Hill Book Comp 3rd edition. 1987. ss: 1308-1363
15. Gladson CL, Groncy P, Griffin JH : Coumarin necrosis, neonatal purpura fulminans, and protein C deficiency. Arch Dermatol 123 : 1701a 1706a, 1987
16. Gonzales R, Alberca I, Sala N, Vincente V : Protein C deficiency - response to danazol and DDAVP. Thromb Haemost 53 : 320-322, 1985
17. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML : Anticardiolipin antibodies : detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 2 : 1211-1214, 1983
18. Horellou MH, Conrad J, Bertina RM, Samama M : Congenital protein C deficiency and thrombotic disease in nine French families. Br Med J 289 : 1285-1287, 1984
19. Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA : Neonatal purpura fulminans : a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. Blood 65 : 15-20, 1985
20. Marlar RA, Griffin JH : Deficiency of protein C inhibitor in combined factor V /VIII deficiency disease. J Clin Invest 66 : 1186-1189, 1980
21. Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH : Mechanism of action of human activated protein C, athrombin - dependent anticoagulant enzyme. Blood 59 : 1067-1072, 1982

22. Marshal ME, Butler K, Metcalfe M, Tate M : Coumarin necrosis or Coumadin necrosis? *Surgery* 105 : 237-238, 1989
23. Miller SJ : Dermatologist and Protein C. *J Am Acad Dermatol* 19 : 904-907, 1988
24. Mitchell CA, Rowell JA, Hau L, Young JP, Salem HH : A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of protein C. *N Engl J Med* 317 : 1638-1642, 1987
25. Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, Esmon CT, Bang NU : Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest* 79 : 124-130, 1987
26. Nardi M, Karpatkin M : Prothrombin and protein C in early childhood : normal adult levels are not achieved until the fourth year of life. *J Pediatr* 109 : 843-845, 1986
27. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis RB : Purpura fulminans in meningococemia : association with acquired deficiencies of protein C and S. *N Engl J Med* 317 : 571-572, 1987
28. Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S : Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. *Blood* 63 : 965-969, 1984
29. Samama M, Horellou MH, Soria J, Conrad J, Nicolas G : Successful progressive anticoagulation in a severe protein C deficiency and previous skin necrosis at the initiation of oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 51 : 132-133, 1984
30. Samlaska CP, James WD : Superficial thrombophlebitis I. Primary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 22 : 975-989, 1990
31. Sanfelippo MJ, Drayna CJ : Prekallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 77 : 275-279, 1982
32. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH : Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 64 : 1297-1300, 1984
33. Seegers WH, Novoa E, Henry RL, Hassouna HI : Relationship of "new" vitamin K-dependent protein C and "old" autoprothrombin II-A. *Thromb Res* 8 : 543-552, 1976
34. Seligshon U, Berger A, Abend M : Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 310 : 559-562, 1984
35. Sills RH, Marlar RA, Montgomery RR, Deshpande GN, Humbert JR : Severe homozygous protein C deficiency. *J Pediatr* 105 : 409-413, 1984
36. Sontheimer RD : The anticardiolipin syndrome. *Arch Dermatol* 123 : 590-595, 1987
37. Stenflo J : A new vitamin K-dependent protein. *J Biol Chem* 251 : 355-363, 1976
38. Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S : Protein C inhibitor purification from human plasma and characterization. *J Biol Chem* 258 : 163-168, 1983
39. Zauber NP, Stark MW : Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. *Ann Intern Med* 104 : 659-660, 1986