MEHES JOURNAL (MEDICAL AND HEALTH SCIENCES JOURNAL) | ISSN:3023-5804
Arrival Date: 25/08/2026 | Published Date: 30/09/2026 | 2026 Vol: 4 Issue: 3 pp: 141-152 |
DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.23043976

ARTICLE TYPE: REVIEW ARTICLE

Koroner Aterotrombozda S100A8/A9'un Trombosit Yanıtları Üzerindeki Etkileri
Effects of S100A8/A9 on Platelet Responses in Coronary Atherothrombosis

Mustafa Orhan Tunçel[1]*

[*1]İnönü Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Malatya, Türkiye, mustafatuncel22@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8999-2223

ÖZET

Koroner aterotromboz, aterosklerotik plakta gelişen yapısal değişikliklerin vasküler inflamasyon ve trombosit yanıtlarıyla birleşmesi sonucunda ortaya çıkan çok bileşenli bir süreçtir. Başlıca miyeloid hücrelerden salınan S100A8/A9 heterodimeri, inflamasyon ile tromboz arasındaki ilişkide rol oynayan protein komplekslerinden biridir. Bu derlemede, 2021–2026 yılları arasında yayımlanan çalışmalar doğrultusunda S100A8/A9'un trombosit fonksiyonları ve koroner aterotrombozdaki olası rolü değerlendirilmiştir. Çalışmalar, S100A8/A9'un GPIbα aracılığıyla prokoagülan trombosit oluşumunu destekleyebildiğini; CD36 ve EGFR ile ilişkili sinyal yolaklarının da trombosit yanıtlarına katkıda bulunabildiğini göstermektedir. Nötrofil, endotel ve trombositler arasındaki etkileşimler, bu etkilerin inflamatuvar ortamdan bağımsız değerlendirilemeyeceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, agregasyon, fosfatidilserin maruziyeti ve akış altında trombüs oluşumuna ilişkin deneysel sonuçlar her zaman aynı yönde değildir. Klinik çalışmalarda dolaşımdaki yüksek S100A8/A9 düzeyleri akut koroner sendrom ve sonraki kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca S100A8/A9'un aspirin yanıtının sürekliliğini etkileyebileceğine yönelik bulgular bulunmaktadır. Mevcut veriler, S100A8/A9'un koroner aterotrombozda inflamatuvar ve trombosit kaynaklı süreçler arasında işlevsel bir bağlantı oluşturabileceğini düşündürmekle birlikte, insan koroner trombüs oluşumundaki nedensel rolünü kesinleştirmemektedir. Bu ilişkinin açıklığa kavuşturulması için S100A8/A9 düzeylerini, trombositlerin farklı fonksiyonel yanıtlarını ve antitrombosit tedavi durumunu birlikte inceleyen klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner Aterotromboz, S100A8/A9, Trombosit Aktivasyonu, Tromboinflamasyon

ABSTRACT

Coronary atherothrombosis is a multicomponent process resulting from the interplay of structural changes within the atherosclerotic plaque, vascular inflammation, and platelet responses. The S100A8/A9 heterodimer, primarily released by myeloid cells, is one of the protein complexes involved in the link between inflammation and thrombosis. This review evaluates the potential role of S100A8/A9 in platelet functions and coronary atherothrombosis, based on studies published between 2021 and 2026. Research indicates that S100A8/A9 can promote the formation of procoagulant platelets via GPIbα, and that signaling pathways involving CD36 and EGFR may also contribute to platelet responses. Interactions among neutrophils, endothelial cells, and platelets suggest that these effects cannot be assessed independently of the inflammatory environment. However, experimental findings regarding aggregation, phosphatidylserine exposure, and thrombus formation under flow conditions are not always consistent. Clinical studies have associated elevated circulating S100A8/A9 levels with acute coronary syndrome and subsequent cardiovascular events. Furthermore, there is evidence suggesting that S100A8/A9 may influence the durability of the response to aspirin. While current data suggest that S100A8/A9 may establish a functional link between inflammatory and platelet-driven processes in coronary atherothrombosis, they do not definitively establish a causal role in human coronary thrombus formation. Clinical studies simultaneously examining S100A8/A9 levels, the various functional responses of platelets, and antiplatelet treatment status are needed to clarify this relationship.

Keywords: Coronary Atherothrombosis, Platelet Activation, S100A8/A9, Thromboinflammation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mustafa Orhan Tunçel, İnönü Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Malatya, Türkiye, mustafatuncel22@gmail.com, 0000-0002-8999-2223

Atıf /Cite: Tunçel MO. Koroner Aterotrombozda S100A8/A9'un Trombosit Yanıtları Üzerindeki Etkileri. Mehes Journal. 2026Sep29;4(3):141–52. doi:10.5281/zenodo.23043976

The journal is licensed under a Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan bireyler, sonraki dönemde ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olaylar bakımından yüksek ya da çok yüksek risk grubunda yer almaktadır. Mevcut tanı ve tedavi yaklaşımlarının sınırlılıkları, bu hastalıkların gelişiminde rol oynayan yeni biyobelirteçlerin ve terapötik hedeflerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır (1, 2). Bu hastalıklardan biri olan koroner aterotromboz, aterosklerotik plak rüptürü veya aşınımı sonrasında gelişen trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumuyla tanımlanıp akut koroner sendromların temel patofizyolojik süreçlerinden biridir. Bu süreçte trombositlerin adezyon, aktivasyon ve agregasyon yanıtları koroner kan akımının bozulmasında önemli rol oynamaktadır (3, 4).

Trombositler, hemostaz ve trombozun yanı sıra inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de görev alan hücresel bileşenlerdir. Aktivasyon sonrasında salınan mediyatörler ve lökositlerle kurulan hücresel etkileşimler, vasküler inflamasyon ile trombüs oluşumu arasındaki bağlantının sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle aterotrombotik süreçte trombositlerin yalnızca agregasyon yeteneklerinin değil, inflamatuvar ve prokoagülan özelliklerinin de değerlendirilmesi önem taşımaktadır (5, 6).

S100 protein ailesinin çoğu üyesi iki EF-el (EF-hand) motifi taşıyan, düşük molekül ağırlıklı kalsiyum bağlayıcı proteinlerden oluşmaktadır. Kalsiyum bağlanmasıyla meydana gelen yapısal değişiklikler, bu proteinlerin farklı hedef moleküllerle etkileşimini düzenlemekte; böylece hücre içi sinyal iletimi, hücresel homeostaz ve hücreler arası iletişim gibi süreçlere katılımını sağlamaktadır. S100 proteinleri, hücre ve dokuya özgü ekspresyon özellikleri göstermelerinin yanı sıra homo- veya heterodimer yapılar oluşturarak farklı biyolojik işlevler üstlenebilmektedir (7, 8). Akut miyokard infarktüsünde nötrofil kaynaklı S100A8/A9'un trombosit proteomundaki değişimlerle ilişkilendirilmesi ve nötrofillerden trombositlere S100A8 transferinin gösterilmesi, bu hücresel etkileşimin moleküler düzeyde anlaşılmasında etkili olmuştur (9).

S100 protein ailesinin üyelerinden olan S100A8 ve S100A9, başlıca miyeloid hücrelerde eksprese edilen ve kalprotektin olarak da bilinen ayrıca bazı kaynaklarda MRP-8/14 olarak da adlandırılan S100A8/A9 heterodimerini oluşturabilen kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir (10). İnflamatuvar uyaranlar karşısında hücre dışına salınabilen S100A8/A9, immün yanıtın düzenlenmesinde ve tromboinflamatuvar süreçlerde rol almaktadır (1, 11). Akut miyokard infarktüsü hastalarında nötrofil kaynaklı S100A8/A9'un trombosit proteomundaki değişimlerle

ilişkili olduğu ve nötrofillerden trombositlere S100A8 transferinin gerçekleşebildiği gösterilmiştir (9).

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, S100A8/A9'un trombositler üzerindeki etkilerinin yalnızca klasik agregasyon yanıtıyla sınırlı olmadığını ortaya koymuştur. S100A8/A9'un GPIbα aracılığıyla fosfatidilserin maruziyetini ve prokoagülan trombosit oluşumunu desteklediğini, buna karşın tek başına trombosit agregasyonunu başlatmadığını bildirmiştir (12, 13). Ayrıca S100A8/A9'un EGFR/PI3K/AKT ve EGFR/p38 MAPK sinyal yolakları üzerinden trombosit aktivasyonunu ve agonistlerle uyarılan agregasyonu artırabildiği gösterilmiştir (14). Farklı deneysel koşullardan elde edilen bu sonuçlar, S100A8/A9'un trombosit fonksiyonları üzerindeki etkilerinin yanıtın niteliğine ve ilgili moleküler mekanizmalara göre değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı S100A8/A9'un trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve prokoagülan yanıtlar üzerindeki etkilerinin koroner aterotromboz bağlamında değerlendirilmesidir. Bu doğrultuda çalışmada S100A8/A9 ile ilişkili trombosit reseptörleri ve hücre içi sinyal yolakları, nötrofil–endotel–trombosit etkileşimleri ve trombüs oluşumuna ilişkin deneysel ve klinik bulgular birlikte ele alınacaktır. Ayrıca farklı araştırmalarda bildirilen trombosit yanıtları karşılaştırılarak mevcut kanıtların koroner aterotromboz açısından önemi ve sınırlılıkları tartışılacaktır.

TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında, 2021–2026 yılları arasında yayımlanan çalışmalar Google Scholar veri tabanı kullanılarak “atherothrombosis”, “S100A8/A9” ve “platelet” anahtar kelimeleri ile bunların farklı kombinasyonları üzerinden taranmıştır. Son literatür taraması Agustos 2026 tarihinde gerçekleştirilmiştir. İngilizce yayımlanmış, tam metnine ulaşılabilen ve S100A8/A9’un trombosit fonksiyonları, aterotromboz veya ilişkili moleküler mekanizmalardaki rolünü ele alan çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır. Konu ile doğrudan ilişkili olmayan çalışmalar kapsam dışında bırakılmıştır.

S100A8/A9'un Biyokimyasal Özellikleri ve Trombositlerle İlişkisi

S100 protein ailesinin üyeleri olan S100A8 ve S100A9, kalsiyum bağlayıcı proteinler olup bir araya gelerek kalprotektin olarak da bilinen S100A8/A9 heterodimerini oluşturmaktadır (15). Başlıca nötrofil ve monositlerde eksprese edilen bu proteinler, inflamatuvar uyaranlar karşısında hücre dışına salınarak hasarla ilişkili moleküler örüntüler (DAMP) olarak işlev görmektedir (16, 17). S100A8/A9'un biyolojik etkileri yalnızca inflamatuvar hücrelerle sınırlı

kalmamakta, trombositlerin fonksiyonel yanıtlarını da etkilemektedir. Colicchia ve arkadaşları, S100A8/A9 heterodimerinin trombositlerle doğrudan etkileşerek prokoagülan trombosit oluşumunu desteklediğini göstermiştir (12). Bu ve benzer sonuçlarla S100A8/A9'un inflamasyon ve tromboz arasındaki ilişkide görev alan bir protein kompleksi olduğu ve aterotrombotik süreçlerdeki trombosit yanıtlar açısından değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

S100A8/A9'un Trombosit Aktivasyonu ve Fonksiyonel Yanıtlar Üzerindeki Etkileri

S100A8/A9'un trombositler üzerindeki etkileri, aktivasyon, agregasyon ve prokoagülan yanıtlar bakımından farklılık göstermektedir. Joshi ve arkadaşları, dolaşımdaki S100A8/A9 düzeylerinin trombosit reaktivitesiyle ters yönde ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin aspirin kullanımına göre değişebildiğini bildirmiştir (9). Revenstorff ve arkadaşları ise tetramer oluşturamayan S100A8/A9 heterodimerinin trombositlerde GPIIb/IIIa aktivasyonunu artırdığını, buna karşılık P-selektinin (CD62P) ekspresyonunda artış oluşturmadığını bildirmiştir (18). Colicchia ve arkadaşlarının çalışmasında S100A8/A9'un fosfatidilserin maruziyetini ve prokoagülan trombosit oluşumunu desteklediği, ancak tek başına agregasyonu başlatmadığı belirlenmiştir (12). Feng ve arkadaşları ise S100A8/A9 heterodimerinin trombositlerin kollajen yüzeye adezyonunu ve adenozin difosfat (ADP), araşidonik asit ile epinefrinle uyarılan agregasyonunu artırdığını bildirmiştir (14). Ayrıca Liani ve arkadaşları, S100A8/A9'un trombositlerde Siklooksijenaz-1 (COX-1) ekspresyonunu ve tromboksan üretimini artırarak aspirin yanıtının süresini etkileyebildiğini göstermiştir (19). Bu çalışmalarla birlikte, S100A8/A9'un trombosit fonksiyonları üzerindeki etkilerinin yalnızca agregasyonla sınırlı olmadığı; inflamatuvar ortam, proteinin moleküler formu ve değerlendirilen fonksiyonel yanıtla ilişkili olarak değişebildiği düşünülmektedir.

S100A8/A9 ile İlişkili Trombosit Reseptörleri ve Sinyal Yolakları

GPIbα Aracılı Prokoagülan Trombosit Oluşumu ve CD36'nın Destekleyici Rolü

İnstabil aterosklerotik plaklarda S100A8/A9 proteinlerinin varlığının gösterilmesi, bu proteinlerin plak inflamasyonu ve trombozla ilişkili süreçlerdeki önemini ortaya koymaktadır (20). Colicchia ve arkadaşları, S100A8/A9 heterodimerinin trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib alfa (GPIbα) reseptörü aracılığıyla hücre içi kalsiyum düzeyini ve fosfatidilserin maruziyetini artırarak prokoagülan trombosit oluşumunu desteklediğini göstermiştir. Araştırmada S100A8/A9'un tek başına agregasyon başlatmamasına rağmen fibrin oluşumunu hızlandırdığı, GPIbα eksikliğinde ise prokoagülan yanıtın ortadan kalktığı bildirilmiştir (12).

CD36'nın ise bu yanıtta daha sınırlı ve destekleyici bir rol oynadığı görülmektedir. CD36, trombositlerde eksprese edilen ve inflamatuvar uyaranlara verilen hücresel yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan bir çöpçü reseptördür. Nötrofil kaynaklı S100A8/A9'un kardiyovasküler inflamasyondaki etkileri, bu protein kompleksinin farklı hücresel reseptörlerle etkileşimi üzerinden değerlendirilmektedir (21). S100A8/A9 ile uyarılan trombositlerde CD36 inhibisyonunun GPIIb/IIIa aktivasyonunu ve fosfatidilserin maruziyetini kısmen azaltırken CD62P ekspresyonunu değiştirmemesi, CD36'nın bu yanıtta temel reseptörden çok destekleyici veya modülatör bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir (12).

EGFR/PI3K/AKT ve EGFR/p38 MAPK Sinyal Yolakları

PI3K/AKT ve p38 MAPK sinyal yolakları, trombosit aktivasyonu ve agregasyonun düzenlenmesinde rol oynayan hücre içi mekanizmalardır. Kwon ve arkadaşları, bu yolakların fosforilasyonunun baskılanmasıyla trombosit granül salınımı ve tromboksan üretiminin azaldığını bildirmiştir (22). Zhou ve arkadaşları da kollajenle uyarılan insan trombositlerinde PI3K/AKT ve p38 MAPK sinyallerinin inhibisyonunun trombosit aktivasyonunu sınırlandırdığını bildirmiştir (23). Trombositlerde eksprese edilen epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inflamatuvar hücresel etkileşimlerde görev aldığı da bildirilmiştir (24). Feng ve arkadaşları ise S100A8/A9 heterodimerinin trombositlerde EGFR aracılı PI3K/AKT ve p38 MAPK fosforilasyonunu artırdığını, EGFR ve PI3K inhibisyonunun S100A8/A9 ile güçlenen trombosit yanıtlarını azalttığını göstermiştir (14). Bu çalışmalar sonucunda EGFR ile ilişkili sinyal yolaklarının S100A8/A9 aracılı trombosit aktivasyonunda rol oynayabileceğini ve aterotrombotik süreçler açısından araştırılması gereken bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

Nötrofil–Endotel–Trombosit Etkileşiminde S100A8/A9'un Rolü

Nötrofiller, endotel hücreleri ve trombositler arasındaki etkileşimler, vasküler inflamasyonun trombotik yanıtla ilişkilendiği süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Bu hücresel iletişimde S100A8/A9, başlıca nötrofillerden salınan ve trombosit fonksiyonlarını etkileyebilen inflamatuvar mediyatörlerden biridir. Joshi ve arkadaşları, akut miyokard infarktüsü hastalarında trombositlerin S100A8 ve S100A9 içeriğinin arttığını ve nötrofillerden trombositlere S100A8 transferinin gerçekleşebildiğini bildirmiştir (9). Revenstorff ve arkadaşları ise akut pulmoner inflamasyon modelinde S100A8/A9'un trombosit–nötrofil komplekslerinin oluşumunu ve nötrofil göçünü etkilediğini bildirmiştir. S100A9 eksikliği bulunan farelerde trombosit–nötrofil komplekslerinin artması ve S100A8/A9 tetrameri

uygulamasıyla bu artışın azalması, proteinin etkisinin moleküler form ve inflamatuvar ortama bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir (18). Nötrofil kaynaklı proteinlerin endotel üzerindeki etkilerini araştıran Guo ve arkadaşları, pulmoner hipertansiyon modelinde S100A9'un RAGE/PI3K/AKT sinyal yolağı aracılığıyla endotel disfonksiyonuna katkı sağladığını belirlemiştir (25). S100A8/A9 heterodimeri açısından daha doğrudan bir mekanizma ise Feng ve arkadaşlarının çalışmasında ortaya konulmuştur. Araştırmacılar, nötrofil ekstrasellüler tuzaklarının (NETs) endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini ve NF-κB/kaspaz-1 aktivasyonunu artırarak piroptozu ve S100A8/A9 heterodimerinin üretimini desteklediğini göstermiştir. Bu süreçte artan S100A8/A9'un trombosit aktivasyonunu güçlendirdiği ve deneysel arteriyel trombüs oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (14). Hücreler arasındaki etkileşimin yalnızca nötrofilden trombosite doğru olmadığı da gösterilmiştir. Barrett ve arkadaşları, aktive trombositlerden salınan S100A8/A9'un endotel hücrelerinde inflamatuvar ve prokoagülan yanıtları artırabildiğini bildirmiştir (26). Koroner trombüs örneklerinde NETs varlığının incelendiği klinik araştırmalar da nötrofil kaynaklı yapıların koroner trombotik ortamda değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (27). Bu çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, S100A8/A9'un nötrofil, endotel ve trombositler arasındaki etkileşimlerde farklı hücresel kaynaklardan salınarak işlev görebildiği ve inflamasyon ile tromboz arasındaki ilişkinin sürdürülmesinde etkili olduğu anlaşılmaktadır.

S100A8/A9'un Koroner Aterotromboz Gelişimindeki Rolü

Koroner aterotrombozun gelişiminde aterosklerotik plak bütünlüğünün bozulması, lokal inflamatuvar yanıt ve trombosit aktivasyonu birbiriyle ilişkili süreçlerdir. Akut koroner sendromlu hastalarda plak rüptürü ve erozyonunun farklı inflamatuvar özellikler göstermesi, trombüs oluşumunun altında yatan biyolojik mekanizmaların da farklılaşabileceğini ortaya koymaktadır (28). Bu süreçte S100A8/A9'un rolünü araştıran Chen ve arkadaşları, instabil aterosklerotik plaklarda S100A8 ve S100A9 proteinlerini belirlemiş ve deneysel modelde S100A9 inhibisyonunun makrofaj birikimini azaltarak plak kollajen içeriğini artırdığını göstermiştir (20). Kiełbowski ve arkadaşları, S100A8/A9'un nötrofil kaynaklı inflamasyon, endotel geçirgenliği ve fibröz başlığın zayıflamasıyla ilişkisini vurgularken, NETs plak gelişimi ve trombüs oluşumundaki önemine dikkat çekmiştir (29). Cozac ve arkadaşları ise S100A8/A9'un endotel disfonksiyonu, inflamatuvar hücrelerin damar duvarına göçü ve trombosit–lökosit agregatları üzerinden aterotrombotik süreçlere katkıda bulunabileceğini belirtmiştir (30). Klinik bulgular da bu protein kompleksinin koroner hastalıkların inflamatuvar

yönüyle ilişkisini desteklemektedir. Reshadmanesh ve arkadaşlarının 20 çalışmayı kapsayan meta-analizinde, dolaşımdaki kalprotektin düzeylerinin akut koroner sendromlu hastalarda stabil koroner arter hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31). S100A8/A9'un trombosit yanıtları açısından önemini araştıran Joshi ve arkadaşları, akut miyokard infarktüsünde trombositlerin S100A8 ve S100A9 içeriklerinin arttığını ve nötrofillerden trombositlere protein transferi gerçekleşebildiğini göstermiştir (9). Colicchia ve arkadaşları ise S100A8/A9'un prokoagülan trombosit oluşumunu ve fibrin üretimini desteklediğini bildirmiştir (12). Feng ve arkadaşlarının araştırmasında da S100A8/A9 heterodimerinin trombosit aktivasyonunu artırdığı ve deneysel arteriyel tromboz modelinde damar tıkanmasına kadar geçen süreyi kısalttığı gösterilmiştir (14). Liani ve arkadaşları, dolaşımdaki S100A8/A9'un aspirin tedavisi sırasında trombosit COX-1 aktivitesinin daha hızlı geri kazanılmasıyla ilişkili olduğunu bildirerek bu protein kompleksinin antitrombosit yanıtın sürekliliği açısından da önem taşıyabileceğini göstermiştir (19). Bu bulgular değerlendirildiğinde S100A8/A9'un plak inflamasyonu, trombositlerin prokoagülan özellikleri ve trombüs oluşumu arasındaki ilişkide rol oynayabileceği değerlendirilmektedir. Ayrıca doğrudan trombozu araştıran deneylerin önemli bir bölümü koroner arter dışındaki modellerde yürütüldüğünden, bu mekanizmaların insan koroner aterotrombozundaki nedensel katkısının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Deneysel ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

S100A8/A9'un trombosit fonksiyonlarına ilişkin araştırmalar, bu protein kompleksinin etkilerinin kullanılan deney modeli ve değerlendirilen fonksiyonel yanıta göre farklılaşabildiğini göstermektedir. Joshi ve arkadaşları, aspirin kullanmayan bireylerde dolaşımdaki S100A8/A9 düzeyleri ile ex vivo trombosit reaktivitesi arasında ters yönlü ilişki bildirmiştir (9). Buna karşılık Colicchia ve arkadaşları, S100A8/A9'un agregasyonu doğrudan başlatmamasına rağmen fosfatidilserin maruziyetini ve fibrin oluşumunu desteklediğini göstermiştir (12). Benzer şekilde, Feng ve arkadaşlarının 2025 tarihli araştırmasında S100A8/A9'un trombosit aktivasyonunu artırmasına karşın, farklı akış hızlarında gerçekleştirilen deneylerde trombüs büyümesini azalttığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonucu, S100A8/A9'un GPIbα ile etkileşiminin von Willebrand faktörüne bağlı trombosit adezyonunu değiştirebilmesiyle ilişkilendirmiştir (13). Buna karşılık 2026 tarihli Feng ve arkadaşlarının çalışmasında, S100A8/A9'un agonistlerle uyarılan agregasyonu güçlendirdiği ve sıçan karotis arterindeki deneysel trombozu hızlandırdığı gösterilmiştir (14). Bu farklılıklar, trombosit aktivasyonu, agregasyon, prokoagülan yanıt ve akış altında trombüs oluşumunun

birbirinden ayrı değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Proteinin moleküler formu, uygulama konsantrasyonu, kullanılan agonistler ve akış koşulları sonuçları etkileyebilecek değişkenler olmakla birlikte, mevcut araştırmalar bu değişkenlerin göreceli katkısını kesin olarak açıklamamaktadır.

Deneysel bulguların klinik karşılığı değerlendirildiğinde, dolaşımdaki S100A8/A9 düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla ilişkisini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Berg ve arkadaşları, koroner stent uygulanan 1.399 hastada yüksek MRP-8/14 düzeylerinin majör advers kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Buna karşın, ikili antitrombosit tedaviye devam eden 443 hastalık alt grupta ölçülen trombosit reaktivitesi ile klinik olaylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (32). Pi ve arkadaşlarının 2026 tarihli prospektif çalışmasında da 1.312 miyokard infarktüsü hastasında yüksek S100A8/A9 düzeylerinin uzun dönem kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (33). Antitrombosit tedavinin bu ilişkideki önemi ise Liani ve arkadaşlarının araştırmasında ortaya konulmuş; yüksek S100A8/A9 düzeylerinin çoklu ilaç direnç proteini 4 (MRP4) ekspresyonu ve COX-1 aktivitesinin daha hızlı geri kazanılmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Bu çalışmalarla S100A8/A9'un trombosit yanıtlarının değerlendirilmesinde antitrombosit tedavi durumunun ve örnekleme zamanının dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca dolaşımdaki S100A8/A9 düzeyleri hem inflamatuvar hücre aktivitesini hem de trombositlerle ilişkili süreçleri yansıtabildiğinden, klinik olaylarla saptanan ilişkinin yalnızca doğrudan trombosit aktivasyonuna bağlanması mümkün değildir. S100A8/A9'un koroner aterotrombozdaki işlevsel katkısının daha açık belirlenebilmesi için insan koroner trombüs örneklerini, protein düzeylerini ve farklı trombosit fonksiyonlarını birlikte değerlendiren araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Tablo 1. S100A8/A9'un Trombosit Yanıtları ve Koroner Aterotrombozla İlişkisine Yönelik Bulgular

Çalışma	Çalışma modeli / kapsamı	S100A8/A9 ile ilişkili temel bulgu
Chen ve ark., 2023	İnsan karotis plakları ve instabil ateroskleroz fare modeli	İnstabil plaklarda S100A8 ve S100A9 saptandı. S100A9 inhibisyonu deneysel modelde makrofaj birikimini azalttı ve plak kollajen içeriğini artırdı.
Joshi ve ark., 2022	Akut miyokard infarktüsü hastaları; trombosit proteomiği ve fonksiyon testleri	Trombositlerin S100A8/A9 içeriği arttı; nötrofilden trombosite S100A8 transferi gösterildi. Dolaşımdaki S100A8/A9 ile trombosit reaktivitesi arasında ters yönlü ilişki bildirildi.

Revenstorff ve ark., 2022	Akut pulmoner inflamasyon fare modeli ve hücresel deneyler	S100A9 eksikliğinde trombosit nötrofil kompleksleri arttı; S100A8/A9 tetrameri uygulaması bu artışı düzeltti.
Colicchia ve ark., 2022	İnsan trombositleri, COVID-19 örnekleri ve kan perfüzyon deneyleri	S100A8/A9, GPIbα aracılığıyla fosfatidilserin maruziyetini ve prokoagülan trombosit oluşumunu destekledi; immobilize S100A8/A9 fibrin oluşumunu hızlandırdı. Tek başına agregasyon başlatmadı.
Feng Y ve ark., 2025	Derin ven trombozu modeli ve insan tam kanıyla akış deneyleri	S100A8/A9 trombosit aktivasyonunu desteklerken, incelenen akış koşullarında trombüs büyümesini azalttı.
Feng J ve ark., 2026	Endotel hücreleri, insan trombositleri ve sıçan karotis tromboz modeli	NETs ile ilişkili endotel S100A8/A9 üretimi; trombositlerde EGFR/PI3K/AKT ve EGFR/p38 MAPK sinyallemesi, agonist yanıtlarında artış ve deneysel arteriyel trombozda hızlanma bildirildi.
Liani ve ark., 2026	Aspirin kullanan hastalar ve hücresel deneyler	Yüksek S100A8/A9; trombosit MRP4 ve COX-1 artışı, daha hızlı COX-1 aktivite geri kazanımı ve aspirin etkisinin daha kısa sürmesiyle ilişkiliydi.
Berg ve ark., 2021	Koroner stent uygulanmış 1.399 hasta; 443 kişilik trombosit reaktivitesi alt grubu	Yüksek MRP-8/14 düzeyi sonraki majör kardiyovasküler olaylarla ilişkiliydi; antitrombosit tedavi altındaki trombosit reaktivitesiyle olaylar arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.
Pi ve ark., 2026	Akut miyokard infarktüsü geçirmiş 1.312 hastalık prospektif kohort	Başvuru sırasındaki yüksek S100A8/A9 düzeyleri, medyan 2,93 yıllık takipte birleşik kardiyovasküler olaylarla ilişkiliydi.

SONUÇ

S100A8/A9, koroner aterotrombozda inflamatuvar yanıt ile trombosit fonksiyonları arasındaki ilişkinin anlaşılması açısından dikkate değer bir protein kompleksidir. Çalışmalar, S100A8/A9'un trombosit aktivasyonunu, agonistlere verilen yanıtları ve prokoagülan trombosit oluşumunu etkileyebildiğini göstermektedir. Ayrıca agregasyon, fosfatidilserin maruziyeti ve akış altında trombüs oluşumu gibi farklı sonlanımların her zaman aynı yönde değişmemesi, bu etkilerin tek bir protrombotik yanıtla açıklanamayacağını ortaya koymaktadır. Proteinin moleküler formu, inflamatuvar ortam ve kullanılan deney modeli, çalışma sonuçlarının yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik çalışmalarda yüksek S100A8/A9 düzeylerinin akut koroner sendrom ve sonraki kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmesi, bu protein kompleksinin hastalık sürecindeki

önemini desteklemektedir. Ancak dolaşımdaki düzeyler, doğrudan trombosit aktivasyonunun yanı sıra daha geniş bir inflamatuvar yanıtı da yansıtabileceğinden, mevcut ilişkiler nedensellik kanıtı olarak değerlendirilmemelidir. İnsan koroner trombüs örneklerinde S100A8/A9 düzeylerini, trombositlerin farklı fonksiyonel yanıtlarını ve antitrombosit tedavi durumunu birlikte inceleyen çalışmalar, bu protein kompleksinin koroner aterotrombozdaki işlevsel katkısını ve klinik kullanım değerini daha açık biçimde belirleyebilir.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay

Çalışmamız derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar (lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Mustafa Orhan TUNÇEL: Makale Hipotez, Literatür tarama, Yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok.

KAYNAKLAR

1. Sun Y, Xu H, Gao W, Deng J, Song X, Li J, et al. S100a8/A9 proteins: critical regulators of inflammation in cardiovascular diseases. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024;11:1394137.
2. Lee Y-J, Lee S-J, Kim JW, Lee S-H, Kim G-S, Park JH, et al. Intensive LDL cholesterol targeting in atherosclerotic cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2026;394(14):1365-75.
3. Baaten CC, Nagy M, Bergmeier W, Spronk HM, van der Meijden PE. Platelet biology and function: plaque erosion vs. rupture. European heart journal. 2024;45(1):18-31.
4. Badimon L, Vilahur G, Mendieta G. A new era in atherothrombosis. Atherosclerosis. 2026:120777.
5. Huilcaman R, Venturini W, Fuenzalida L, Cayo A, Segovia R, Valenzuela C, et al. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression. Cells. 2022;11(6):1014.
6. Scherlinger M, Richez C, Tsokos GC, Boilard E, Blanco P. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. Nature Reviews Immunology. 2023;23(8):495-510.
7. Chen S, Chen H, Dong P, Wang Y, Huang J, Wang J. Mechanistic insights and clinical implications of the S100 protein family in breast cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2026;198:119358.
8. Rastrygina VA, Vologzhannikova AA, Chaplygina AV, Bobrova LA, Zemskova MY, Deryusheva EI, et al. Activity of epidermal growth factor is directly affected by S100 proteins. Cell Calcium. 2026:103153.

9. Joshi A, Schmidt LE, Burnap SA, Lu R, Chan MV, Armstrong PC, et al. Neutrophil-derived protein S100A8/A9 alters the platelet proteome in acute myocardial infarction and is associated with changes in platelet reactivity. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2022;42(1):49-62.
10. Wang J, Chen G, Li L, Luo S, Hu B, Xu J, et al. Sustained induction of IP-10 by MRP8/14 via the IFNβ–IRF7 axis in macrophages exaggerates lung injury in endotoxemic mice. Burns & Trauma. 2023;11:tkad006.
11. Wang S, Ni Y, Feng J, Zhang W, Zhou M, Zhao C. S100A8/A9 as a central hub in inflammaging: Cross-system mechanisms. Ageing Research Reviews. 2026:103108.
12. Colicchia M, Schrottmaier WC, Perrella G, Reyat JS, Begum J, Slater A, et al. S100A8/A9 drives the formation of procoagulant platelets through GPIbα. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2022;140(24):2626-43.
13. Feng Y, Zhao W, Fang S, Zhao J, Wang W, Zhou S, et al. Low-Molecular-weight fucoidan inhibits thromboinflammation and ameliorates deep vein thrombosis via targeting S100A8/A9. Marine drugs. 2025;23(5):180.
14. Feng J, Qin Y, Zhao H, Liu Y. The mechanism of S100A8/A9 heterodimer promoting atherosclerotic thrombosis. Clinical and Experimental Medicine. 2026;26(1):70.
15. Zhou H, Zhao C, Shao R, Xu Y, Zhao W. The functions and regulatory pathways of S100A8/A9 and its receptors in cancers. Frontiers in pharmacology. 2023;14:1187741.
16. Kulkarni AJ, Rai V. S100A8/A9 and S100A12 Proteins and Macrophage Polarization: Therapeutic Targets in Atherosclerosis. Biomolecules. 2026;16(8):1115.
17. Sprenkeler EG, Zandstra J, van Kleef ND, Goetschalckx I, Verstegen B, Aarts CE, et al. S100A8/A9 is a marker for the release of neutrophil extracellular traps and induces neutrophil activation. Cells. 2022;11(2):236.
18. Revenstorff J, Ludwig N, Hilger A, Mersmann S, Lehmann M, Grenzheuser JC, et al. Role of S100A8/A9 in platelet–neutrophil complex formation during acute inflammation. Cells. 2022;11(23):3944.
19. Liani R, Simeone PG, Alfonsetti M, Lattanzio S, Ricci A, Frezza M, et al. Circulating S100A8/A9 drives faster platelet COX-1 recovery via MRP4, impairing the duration of aspirin response. Blood advances. 2026;10(4):1236-49.
20. Chen Y-C, Smith M, Ying Y-L, Makridakis M, Noonan J, Kanellakis P, et al. Quantitative proteomic landscape of unstable atherosclerosis identifies molecular signatures and therapeutic targets for plaque stabilization. Communications biology. 2023;6(1):265.
21. Rao RS, Panbhukarasu S, Waleed M, Raichel CRC, Rahman K, Sivakumar K, et al. Neutrophil-derived S100a8/A9 in cardiovascular disease and beyond. Current Pharmacology Reports. 2023;9(5):353-63.
22. Kwon H-W, Shin J-H, Rhee MH, Park C-E, Lee D-H. Anti-thrombotic effects of ginsenoside Rk3 by regulating cAMP and PI3K/MAPK pathway on human platelets. Journal of Ginseng Research. 2023;47(6):706-13.
23. Zhou X, Zhou X, Zhu R, Ming Z, Cheng Z, Hu Y. The mechanism of oleic acid inhibiting platelet activation stimulated by collagen. Cell Communication and Signaling. 2023;21(1):278.
24. Luo S, Xu R, Xie P, Liu X, Ling C, Liu Y, et al. EGFR of platelet regulates macrophage activation and bacterial phagocytosis function. Journal of Inflammation. 2024;21(1):10.
25. Guo Y, Gao Z, Zhang R, Long H, Zhang M, Liu L, et al. Neutrophil–endothelium interaction mediated by S100A9 promotes pulmonary vascular remodeling during pulmonary hypertension. Advanced Science. 2025;12(31):e04397.
26. Barrett TJ, Cornwell M, Myndzar K, Rolling CC, Xia Y, Drenkova K, et al. Platelets amplify endotheliopathy in COVID-19. Science Advances. 2021;7(37):eabh2434.
27. Blasco A, Rosell A, Castejón R, Coronado MJ, Royuela A, Ramil E, et al. Analysis of NETs (neutrophil extracellular traps) in coronary thrombus and peripheral blood of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Thrombosis Research. 2024;235:18-21.
28. Gerhardt T, Seppelt C, Abdelwahed YS, Meteva D, Wolfram C, Stapmanns P, et al. Culprit plaque morphology determines inflammatory risk and clinical outcomes in acute coronary syndrome. European Heart Journal. 2023;44(38):3911-25.
29. Kiełbowski K, Skórka P, Plewa P, Bakinowska E, Pawlik A. The role of alarmins in the pathogenesis of atherosclerosis and myocardial infarction. Current issues in molecular biology. 2024;46(8):8995-9015.
30. Cozac D-A, Halațiu V-B, Scridon A. The alarmin tandem: unraveling the complex effect of S100A8/A9–from atherosclerosis to cardiac arrhythmias. Frontiers in Immunology. 2025;16:1630410.
31. Reshadmanesh T, Behnoush AH, Farajollahi M, Khalaji A, Ghondaghsaz E, Ahangar H. Circulating Levels of Calprotectin as a Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Cardiology. 2024;47(7):e24315.
32. Berg DD, Yeh RW, Mauri L, Morrow DA, Kereiakes DJ, Cutlip DE, et al. Biomarkers of platelet activation and cardiovascular risk in the DAPT trial. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2021;51(3):675-81.

33. Pi J, Geng L, Fan C, Xu J, Wang X, Zhang Q, et al. Plasma alarmin S100A8/A9 serves as a potential biomarker of major adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2026;16(3):47.