

Derleme

Hemostaz

Nazan ATALAN *

ÖZET

Hemostaz; vasküler yaralanma sonrasında aşırı kan kaybını önleyen normal fizyolojik yanuttur. Bu oldukça kompleks ve koruyucu mekanizma ile kanama durur ve kan kaybı önlenir. Hemostatik sistemin yeterli çalışmaması durumunda kanama riski ortaya çıkar. Kanama kontrolünde vasküler spazm, trombosit tıkaçının oluşması ve kanın pıhtılaşması olmak üzere üç ayrı mekanizma rol oynar. Kan damarında bir yaralanma meydana geldiğinde fizyolojik hemostaz tetiklenerek ardışık bir sıra olayın oluşmasını sağlar. Kan akımını azaltmak amacıyla damarda konstruksiyon olur, dolaşımdaki trombositler damar duvarındaki zedelenmiş bölgeye adhezyon gösterirler, trombositler aktive ve aggregate olurlar ve koagülasyon faktörlerinin içerdiği bir seri enzimatik reaksiyon ile oluşan fibrin ile hemostatik pıhtı oluşur. Ek olarak hemostaz, dolaşım sisteminin devamlılığını da sağlar. Hemostaz bozuklukları artmış kanama ve tromboza, önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir.

Anahtar kelimeler: hemostaz, koagülasyon, kalp cerrahisi

SUMMARY

Hemostasis

Hemostasis is normal physiological response that prevents excessive blood loss following vascular injury. With this relatively complex, and protective mechanism, bleeding stops, and loss of blood is prevented. Failure of the hemostatic system to function adequately, the risk of bleeding emerges. Three separate mechanisms such as vascular spasm, formation of a platelet plug, and blood clotting involve in the hemostatic process. When blood vessel injury occurs, physiological hemostasis is triggered and the following sequence of events take place: The vessel constricts to reduce blood flow, circulating platelets adhere to the vessel wall at the site of trauma, platelets are activated and aggregate, series of enzymatic reactions occur involving coagulation factors and fibrin is produced to form a stable hemostatic plug. In addition, hemostasis serves to maintain the integrity of the circulatory system. Hemostatic abnormalities can lead to excessive bleeding or thrombosis, significant morbidity and mortality.

Key words: hemostasis, coagulation, cardiac surgery

Hemostaz; vücudun kan kaybını önleyen fizyolojik bir savunma mekanizmasıdır. Enflamatuvar ve vücut onarım süreçleri ile kanamanın durmasını, kanın damar içinde tutulmasını sağlar. Hemostaz ayrıca aşırı pıhtı oluşumunu engelleyen ve kanın akışkanlığını yeniden kazandıran sistemleri de içermektedir ^(1,2). Hemostaz kanın pıhtılaşmasıyla akışkanlığı arasındaki hassas dengeyi korur. Sağlıklı bireylerde endotel hasarı onarılrken, düşük düzeyde bir koagülasyon yanıtı oluşur. Denge bozulduğunda ise anormal veya istenmeyen koagülasyon yada aşırı kanama ortaya çıkabilir ⁽³⁾ (Şekil 1).

Alındığı tarih: 23.08.2013

Kabul tarihi: 25.08.2013

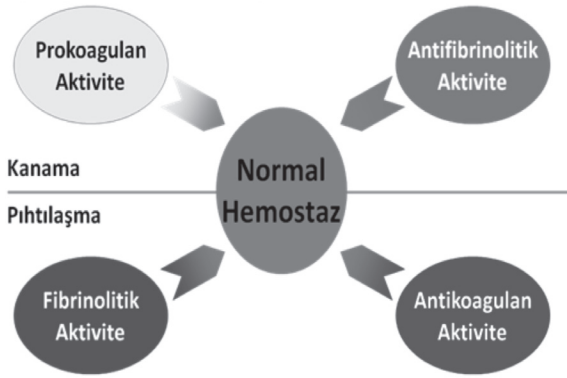
* Siyami Ersek Göğüs, Kalp, Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Nazan Atalan, Siyamai Ersek Göğüs, Kalp, Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadıköy / İstanbul

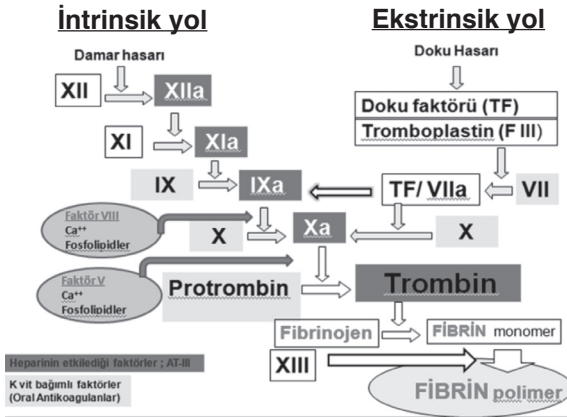
e-mail: drnazan@hotmail.com

Damar hasarından birkaç saniye sonra hemostaz süreci başlar. Normal hemostaz, vasküler endotel yanıtı, trombosit tıkaçının oluşması ve koagülasyon olmak üzere 3 aşamada gelişir. Hemostazın normal olarak sürdürülebilmesi için bu aşamalar uygun biçimde çalışmalıdır. Vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması primer hemostaz, koagülasyon sistemi ise sekonder hemostaz olarak tanımlanır. Çünkü vasküler ve trombosit tıkaçının oluşum mekanizmaları günlük yaşamda oluşan endotel hasarının onarımı için yeterli olurken, daha geniş hasarlarda kan kaybını engellemede koagülasyon sürecine gereksinim vardır ^(4,5).

Endotel hem antitrombosit, antikoagülan ve fibrinolitik hem de hasar geliştiğinde prokoagülan özellik gösterir. Endotel hasarına ilk yanıt geçici bir vazospazmdır. Bu arteriyel vazokonstrüksiyon; lokal refleks ile nörojenik mekanizmalar aracılığı ve endotel



Şekil 1. Hemostatik denge kanın pıhtılaşması ile akışkanlığı arasındaki hassas dengeyle sağlanır.

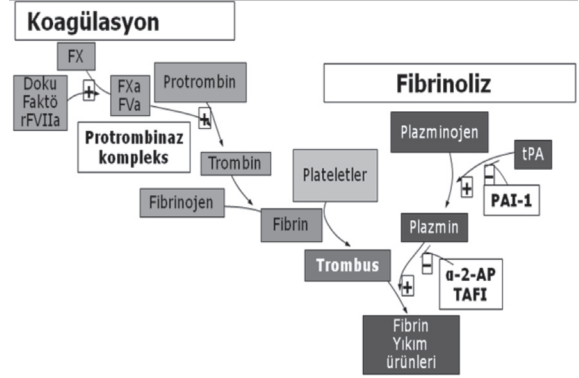


Şekil 2. Klasik koagülasyon kaskadı.

kaynaklı bir vazokonstrüktör olan “endotelin” ile sağlanır. Vazospazm, hasarlanan bölgedeki kan akımını dolayısıyla kanamayı azaltarak koagülasyon için gerekli hücreler ve kimyasal maddelerin birikimini teşvik eder. Dokudaki hasar aynı anda kandaki Hageman faktörü (faktör XII)’nü aktive ederek de pıhtılaşma sistemini uyarır ⁽¹⁻³⁾.

Endotel hücreleri subendotelial alanda hemostazda rol oynayan fakat normalde endotelin yüzeyinde bulunmaya kolajen, fibronektin, vitronektin, trombosit aktive edici faktör (PAF), von Willebrand faktör ve fibrinojen gibi pek çok adheziv glikoprotein (Gp) bulundurulur. Endotel bütünlüğünü bozan herhangi bir olayda açığa çıkan bu maddeler, kan ile trombosit, koagülasyon faktörleri ve lökositler arasında bağlantı sağlarlar ^(4,5).

Pıhtının oluşumunda üç temel aşama söz konusudur: Trombosit adhezyonu, sekresyonu ve agregasyonu. Endotel hasarı ile açığa çıkan kolajenden zengin subendotelial ekstrasellüler doku, trombositlerin yapışacağı bir zemin oluşturur. Endotelden serbestleşen



Şekil 3. Fibrinoliz.

von Willebrand faktör (vWF) de trombositlerin hasarlı bölgeye yapışmasını (adhezyon) kolaylaştırır ve sağlamlaştırır. Subendotelial dokuya yapışarak aktive olan trombositlerdeki α ve δ granüller ortama salınır (sekresyon) ve normalde trombosit membran iç yüzeyinde bulunan fosfolipidlerle, agregasyon için gerekli olan GpIIb/IIIa reseptörleri açığa çıkar. Granüllerden salgılanan tromboksan A2 (TXA2), endotelin ile başlayan vazokonstriksiyonun devam etmesini sağlar. ADP trombosit agregasyonunu uyarır, kalsiyum ise faktör XII ile başlayan koagülasyon sistemini aktive eder. Trombosit granüllerinin salınması daha fazla trombositin ortama gelmesini uyararak aktive olmasını sağlar. Fibrinojen, aktive olan trombosit yüzeyindeki GpIIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombositlerin arasına köprü kurar. Trombositler birbirine yapışarak birikir (agregasyon) ve endotel hasarı üzerinde tıkaç oluşturur ⁽²⁻⁵⁾.

Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ise inaktif proenzimlerin aktive enzimlere dönüştüğü bir süreçtir. Her reaksiyon basamağı bir enzim, substrat ve ko-faktörden oluşur. Bu komponentler fosfolipid kompleksinde toplanır ve kalsiyum iyonuna gereksinim duyar bu nedenle tüm reaksiyonlar yalnızca etkilene bölgede lokalize kalır ^(5,6). Koagülasyon faktörlerinin faktör IV (Ca²⁺) dışında hepsi proteindir ve çoğu inaktif proenzim (zimojen) olarak kanda bulunur. Faktör V ve VIII ise enzim yapısında değildir, kemik iliğinde megakaryositler tarafından oluşturulur. Trombositlerde granüller içinde depolanarak trombosit aktivasyonu ile salınır. Faktör V ve VIII trombinin yapısını güçlendirir ⁽⁷⁾. Faktör II, VII, IX, X, protein C ve S sentez ve fonksiyonları için K vitamini gerektirmektedir ⁽⁸⁾. Dolaşımda olmayan tek koagülasyon

faktörü subendotelial alanda bulunan doku faktörüdür (Tissue Factor-TF, Faktör III).

Koagülasyon sistemi, pıhtılaşma faktörlerinin birbirini aktive ettiği ardışık reaksiyonlar zinciridir. Koagülasyon olayının klasik olarak ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere 2 yoldan başlatıldığı belirtilir (Şekil 2). İntrinsik yol Hageman faktör (faktör XII) aktivasyonu ile, ekstrinsik yol ise doku faktörleri ile başlar. Sonuçta her iki yol da faktör X'ü aktive ederek ortak yoldan stabil pıhtı oluşumunu sağlar. Aslında sistem pek çok noktada birbiri içine geçen, birbirini tetikleyen ve inhibe eden şekliyle aynı anda tek bir sistem şeklinde çalışır. Gerçekte koagülasyon olası bir reaksiyonlar zincirinden çok bir patlama olarak gerçekleşir. Sistemin pek çok noktada birbirine geçmiş yapısı aynı zamanda onun daha iyi kontrol edilebilmesini de sağlar^(1,7,8).

Endotel hasarı veya enflamasyon ile açığa çıkan doku faktörü veya kolajenin aktiflediği faktör XII ile koagülasyon sistemi tetiklenir. TF daha sonra faktör VIIa ile etkileşime girerek faktör IX ve X'ü aktive eder. Faktör Xa da protrombinden az miktarda trombin oluşturur. Koagülasyonun yayılması; trombinin tekrar tekrar faktör XI, IX, V ve VIII'i aktive etmesiyle gerçekleşir. Trombin ayrıca trombositlerin agregasyonunu ve aktivasyonunu da uyarır. Her seferinde sistemde tekrar tekrar aktiflenen ve çoğalan koagülasyon faktörleri çok fazla miktarda protrombinden trombin oluşturur. Sonuç olarak, trombin plazma proteinlerinden fibrinojeni fibrine dönüştürür. Ayrıca bu sırada trombin faktör XIII'ü aktiveleştirerek fibrin lifçikleri ağı ile istenen stabil pıhtıyı oluşturur⁽⁹⁻¹¹⁾.

Hemostatik denge için yeterli koagülasyonun sağlanması kadar sonlandırılması da önemlidir. Kan akışı, karaciğer metabolizması, dolaşımdaki endojen antikoagülanlar ve endotel kökenli moleküller, koagülasyon sisteminin durdurulmasında rol oynar⁽¹²⁾. Kan dolaşımı ile ortamdaki uzaklaştırılan aktive olmuş faktörler, karaciğer tarafından hızla kandan temizlenir.

Endojen antikoagülanlar ve fibrinoliz

Kanda prokoagülanlardan daha fazla endojen antikoagülanlar mevcuttur. Koagülasyonu inaktive eden bu endojen antikoagülan maddeler; antitrombin III (AT-III), protein C, protein S ve doku faktörü süreç inhibitörüdür (TFPI, Tissue factor pathway inhibitor)⁽¹³⁾.

Sağlam endotel koagülasyon sisteminin durdurulmasında en önemli role sahiptir. Sağlam endotel pıhtı oluşumunun durdurulmasını ve endotel tamiri tamamlanmışsa fibrinin fibrinoliz ile yıkılmasını sağlar. Pıhtı oluşumu sağlam endotele ulaştığında endotel yüzeyine çıkan heparan benzeri molekül AT-III'ü aktive eder. Antitrombin III; karaciğerde üretilen ve vücut sıvılarında yaygın olarak bulunan güçlü bir antikoagülan maddedir ve koagülasyon sırasında oluşan serin proteazların başlıca inhibitörüdür⁽¹⁴⁾. Antitrombin III tüm aktif faktörleri; faktör Xa, XIa, XIIa, IXa, trombin ve TF-VIIa kompleksini inaktive eder. Diğer yandan trombin endotel yüzeyinde bulunan ve spesifik 1 trombin (IIa) reseptörü olan trombomodülüne bağlanır ve protein C ve protein S'yi aktive eder. Aktive protein C de faktör Va ve VIIIa gibi yardımcı faktörleri; etkisizleştirir. Böylece tüm aktif ve yardımcı faktörlerin inaktive edilmesi ile koagülasyon sistemi durdurulmuş olur^(15,16).

Fibrinoliz olayı; plazminojenden oluşan plazmin ile fibrini bir arada tutan fibrin iplikçiklerinin parçalanmasıdır. Plazminojen pıhtı oluşumu sırasında fibrine bağlanan inaktif 1 dolaşım proteinidir. Plazminojen, endotelin ürettiği doku plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve temas faktörleri olan faktör XIa, XIIa, kinin ve kallikrein tarafından aktive edilerek plazmine dönüştürülür (Şekil 3). Fibrine bağlı plazminojeni aktive etmede en etkili olan tPA'dır. tPA aynı zamanda fibrinolizin pıhtı oluşum yerinin ötesine geçmesini de önler^(17,18). Fibrin fibrinoliz ile fibrin yıkım ürünlerine parçalanır.

Sonuç olarak, hemostatik sistem normal şartlarda bir taraftan damar içinde kanın akışkanlığını sağlayan koruyucu mekanizmalarla tromboz oluşumunu önlerken, diğer taraftan herhangi bir yaralanma durumunda koagülasyonu başlatan mekanizmalar ile hızla sağlam stabil pıhtı oluşturur. Pıhtılaşma ve akışkanlık arasındaki hassas denge antikoagülan ve prokoagülan maddelerin dengesiyle sağlanır. Trombin, temel prokoagülan madde oluşu ile koagülasyon sisteminin merkezinde yer alır⁽¹⁹⁾. Sağlam endotel hücresi ise ürettiği hem koagülasyonu hem de antikoagülasyonu sağlayan farklı maddeler ile hemostazın dengelenmesinde önemli role sahiptir. Kalıtsal veya edinsel koagülasyon faktör eksiklikleri, trombositlerin sayıca azalması ya da bozulmuş fonksiyonları sık olarak kanama nedeni olurken, pek çok kalıtsal hastalık (AT III,

protein C veya protein S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu), predispozan faktörler (sigara, oral kontraseptif kullanımı) ve/veya edinsel patolojiler (şiddetli infeksiyon, kanser, kemoterapi, cerrahi) tromboz riskini artırabilir^(20,21). Ayrıca şiddetli travma, büyük cerrahi operasyonlar ya da kardiyopulmoner bypass sistemik plazmin aktivasyonu ile fibrinolizi aktive edebilir⁽²²⁾.

Hastanın hemostatik durumunun anamnez ve ayrıntılı laboratuvar testler ile değerlendirilmesi, kanamaya ya da tromboza eğilim yaratan durumların erken tanınması ve tedavisi çoğu kez yaşamsal önem taşımaktadır. Normal koagülasyon sürecini değerlendirmek, kanama ya da tromboza yol açan durumları saptamak için koagülasyon testleri istenir. Temel tarama testleri, trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trombin zamanı ve fibrinojen miktarı tayinidir. PT ekstresek, APTT ise intrinsik koagülasyon sisteminin genel görüntüleme testleridir. İn vitro kanama zamanını değerlendirebilmek için PFA-100, trombosit fonksiyonlarını, koagülasyonu ve fibrinolizisi birlikte değerlendirebilmek için tromboelastogram kullanılabilir⁽²³⁻²⁵⁾. Test sonuçlarını değerlendirirken hastanın eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçlar da dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Robers HR, Monroe DM, Escobar MA.** Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-730. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200403000-00036>
2. **Schenone M, Furie BC, Furie B.** The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol* 2004;11:272-277. <http://dx.doi.org/10.1097/01.moh.0000130308.37353.d4> PMID:15314527
3. **Kayaalp O.** Rasyonel Tedavi Yöntünden, Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti, 1998:588-620.
4. **Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA.** Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. *Ann Vasc Surg* 1993;7:200-207. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02001017>
5. **Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ.** Klinik Anesteziyoloji. IV. Basım. Ankara: Öncü Basımevi; 2008:783-788.
6. **Bennett JS.** Disorders of platelet function: Evaluation and treatment. *Cleveland Clin J Med* 1991;58:413-420. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.58.5.413>
7. **Szántó T, Joutsis-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R.** New insights into von Willebrand disease and platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2012;38(1):55-63. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1300952> PMID:22314604
8. **Wu KK.** Endothelial cells in hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Hosp Pract* 1992;27:145-150.
9. **Linden MD.** Platelet physiology. *Methods Mol Biol* 2013;992:13-30. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_2 PMID:23546702
10. **Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK.** Clinical Anesthesia. 4th. Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company; 2001:212-233.
11. **Colman RW, Clowes AW, George JN.** Overview of hemostasis. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ: Hemostasis and Thrombosis, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 3-16.
12. **Guyton&Hall.** Tıbbi Fizyoloji. IX. basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996,464-469.
13. **Clemetson, Kenneth J.** Platelets and primary haemostasis. *Thrombosis Research* 2012;129:220-224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.036> PMID:22178577
14. **Hathcock J.** Vascular biology: The role of tissue factor. *Semin Hematol* 2004;41:30-34. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2003.11.007> PMID:14872418
15. **Gürdöl F, Ademoğlu E.** Biyokimya. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010,511-519.
16. **Adams GL, Manson RJ, Turner I, Sindram D, Lawson JH.** The balance of thrombosis and hemorrhage in surgery. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:13-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.013> PMID:17258115
17. **Chan AK, Paredes N.** The coagulation system in humans. *Methods Mol Biol* 2013;992:3-12. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_1 PMID:23546701
18. **Diethorn ML, Weld LM.** Physiologic mechanism of hemostasis and fibrinolysis. *J Cardiovasc Nurs* 1989;4:1-10. <http://dx.doi.org/10.1097/00005082-198911000-00002>
19. **Lucas RV, Miller ML.** The fibrinolytic system. Recent advances. *Cleve Clin J Med* 1988;55:531-541. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.55.6.531> PMID:3067909
20. **Ruf W.** Tissue factor and cancer. *Thromb Res* 2012;130:84-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.285> PMID:23026674
21. **Owens AP 3rd, Mackman N.** Role of tissue factor in atherothrombosis. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:394-401. <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-012-0269-5> PMID:22886473
22. **Halamkova J, Kiss I, Tomasek J, Pavlovsky Z, et al.** Plasminogen activator system and its clinical significance in patients with a malignant disease. *Klin Onkol* 2011;24:418-423. PMID:22257230
23. **Ak K, Isbir CS, Tetik S, et al.** Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;24:404-410. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00840.x> PMID:19583608
24. **Ak K, Atalan N, Tekeli A, et al.** Thromboelastography and its use in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:154-162. PMID:18400638
25. **Harrington RA, Kleiman NS, Granger CB, et al.** Relation between inhibition of platelet aggregation and clinical outcomes. *Am Heart J* 1998;136:43. <http://dx.doi.org/10.1053/hj.1998.v136.93433>