



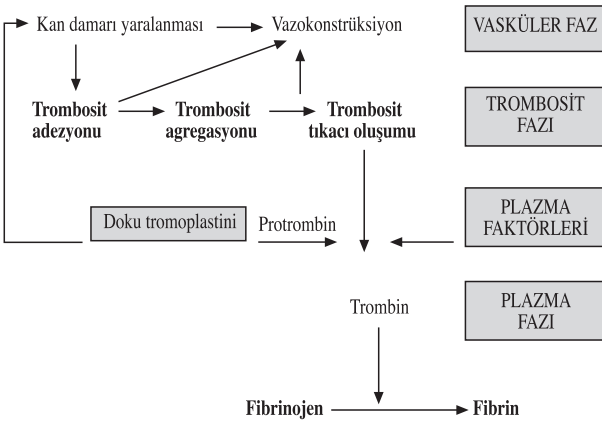
## HEMOSTAZ

Engin TUTAR<sup>1</sup>, Gülnur TOKUÇ<sup>2</sup>, Sedat ÖKTEM<sup>3</sup>

Hemostaz, hemorajinin durdurulmasına yarayan, kan akımı bozulmaksızın vasküler zedelenmenin onarıldığı hassas bir fizyolojik süreçtir<sup>1</sup>. Vasküler zedelenme sonrası vasküler elemanlar, trombositler ve plazma proteinleri arasında bir dizi karmaşık olay gerçekleşir. Bu cevabın ortaya çıkma şekline göre kontrollü bir hemostaz gerçekleşebileceği gibi kanama veya trombüs de gelişebilir<sup>2</sup>.

Kan damarı zedelenmesine yanıt olarak üç olay eşzamanlı olarak devreye girer<sup>3</sup>:

1. Vazokonstriksiyon (vasküler faz)
2. Trombosit tıkaçı oluşumu (primer hemostatik mekanizma-trombosit fazı)
3. Fibrin trombüsü oluşumu (sekonder hemostatik mekanizma-plazma fazı)



Şekil 1. Hemostaz mekanizması

### VASKÜLER FAZ

Kan damarı yaralanması hemostatik süreci harekete geçirir. Vazokonstriksiyon, trombositlerden salınan serotonin ve faktör XII (FXII) aktivasyonu ile ilgili vazoaktif peptitler aracılığıyla gerçekleştirilir. Kan damarları ayrıca hemostazın trombosit ve plazma fazlarına önemli katkılarda bulunurlar<sup>4</sup>:

1. Açığa çıkmış subendotelial yapılar (kollajen lifleri) trombosit yapışma alanları olmakta ve agregasyonun uyarılmasında yer almaktadır.
2. Yaralanma sonucu oluşan vasküler yüzey değişiklikleri FXII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (high molecular weight kininogen=HMWK) ile etkileşime girerek pıhtılaşmanın intrinsek yolunu devreye sokar.

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Çocuk Kliniği  
<sup>1</sup>Başasistanı, <sup>2</sup>Şefi, <sup>3</sup>Asistanı

3. Vasküler yaralanma sonucu salınan doku tromboplastini, faktör VII (FVII) ve kalsiyum (Ca) ile etkileşerek pıhtılaşmanın ekstrinsek yolunu harekete geçirir.

4. Uyarılmış endotel hücreleri prostasiklin, FVIII= von Willebrand faktörü (FVIII=vWF) ve plazminojen aktivatörleri salgılar.

5. Endotel hücre yüzeyi heparin benzeri moleküller, bir majör antikoagülan olan Antitrombin III (ATIII)'ün etkisini hızlandırır.

6. Endotel hücre yüzeyi reseptörü olan tromboomodülün, trombin ile birleşerek protein C (PC)'yi aktive eder, ayrıca trombinin fibrinojen üzerine olan etkisini önler.

### TROMBOSİT FAZI

Vasküler zedelenme subendotelial kollajen fibrillerini açığa çıkarır ve trombositlerin yapışması (adezyon) için bir alan oluşturur. vWF subendotelial kollajen fibrilleri ile (aktive olmuş trombosit membranında yer alan) glikoprotein Ib reseptörleri arasında bir köprü oluşturarak, trombositlerin hasarlı endotele adezyonunu sağlar.

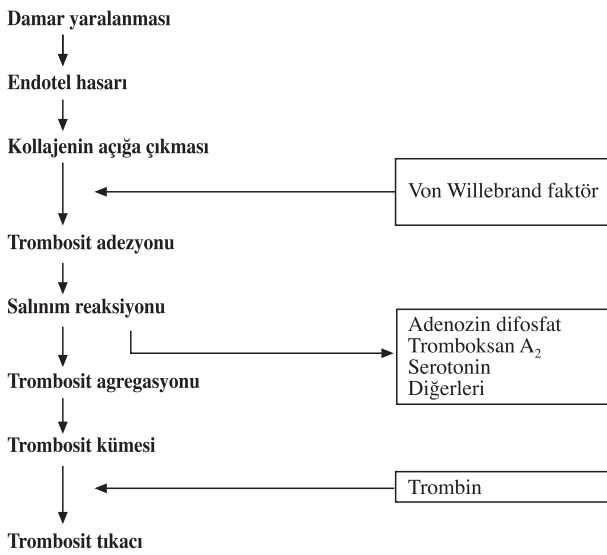
Trombositlerin agregasyonu, vasküler zedelenmenin geliştiği yerde hazır bulunan trombin, epinefrin, kollajen ve (eritrositlerle diğer trombositlerden salınan) ADP aracılığıyla kolaylaştırılır. Primer trombosit agregasyonu geri dönüşümlü olup, trombositlerden salınan ADP, tromboksan A<sub>2</sub> ve serotonin aracılığıyla sekonder agregasyon oluşturularak geri dönüşümsüz (irreversibl) hale getirilir. Trombositlerden salgılanan ADP molekülü trombosit yüzeyinde modifikasyon yaparak glikoprotein IIb ve IIIa reseptörleri ile fibrinojenin bağlanmasını sağlar. Trombositlerin arasına giren fibrinojen trombositlerin agregasyonuna neden olur. Trombositlerden salınan serotonin büyük damarların konstrüksiyonunda yer alır. Trombosit faktör IV heparini nötralize eder. Faktör Va ve faktör VIIIa reseptörleri de aktive trombosit membranında ekspres edilir<sup>1,5,6</sup>.

### PLAZMA FAZI

Hemostazın plazma fazı sadece fibrin pıhtısının oluşumu ile ilgili olmayıp ayrıca fibrin pıhtısının ortadan kaldırılması ile ilgili fibrinolizisi ve kontrol mekanizmalarını (belli koagülasyon ve fibrinolizis inhibitörleri) da içerir. Plazma fazı bozuklukları ya yetersiz pıhtılaşma nedeniyle kanamayla ya da yoğun pıhtılaşma nedeniyle trombozisle sonuçlanır.



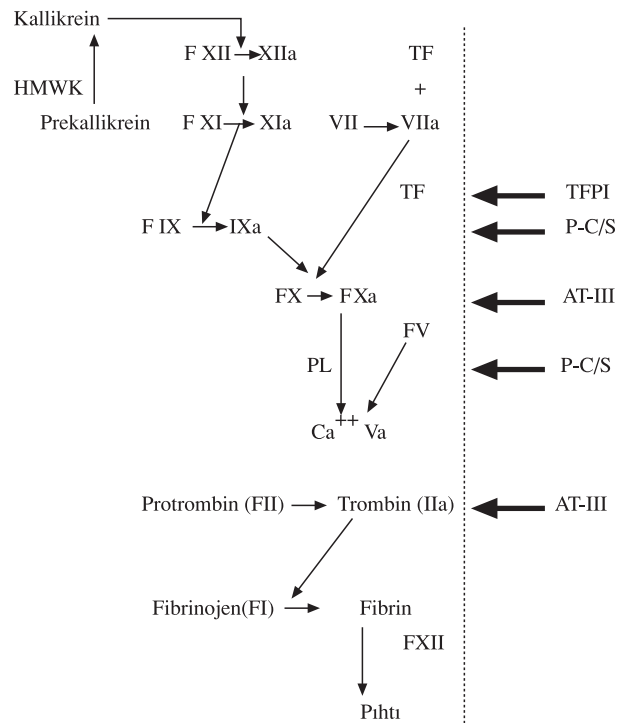
Önceki bilgilerimize göre koagülasyonda (pıhtılaşmada) intrinsek ve ekstrinsek sistemler olup, bu iki yol ile FX aktive edilir ve FX'un aktive olmasıyla da ortak yol üzerinden trombin aracılığıyla fibrin pıhtısının oluştuğu kabul edilir, bu koagülasyonda intrinsek sistemin önemli olduğu, ekstrinsek sistemin ise buna katkıda bulunduğu düşünülmüştü. Son yıllarda edinilen bilgilere göre ise artık intrinsek ve ekstrinsek yol ayrımı yapılmasının gereksiz olduğu, koagülasyonda ana sistemin doku faktörü ile başlayan ekstrinsek yol olduğu ortaya konmuştur<sup>7</sup>. Koagülasyon, doku faktörü (tissue factor=TF)'nin damar endotel hücre yüzeyinden eksprese olmasıyla başlar. TF normalde dolaşımda ve damar endoteli yüzeyinde bulunmaz. Damar zedelenmesi veya çeşitli uyanlarla (tümör nekrozis faktör veya endotoksin gibi) endotel hücrelerinin yüzeyinde eksprese olur. TF membran yüzeyindeki FVIIa'ya bağlanır. Bu TF-FVIIa kompleksi FX ve FIX'u aktive eder. TF-FVIIa kompleksinin FIX'u aktive ettiği anlaşılınca, koagülasyon yollarında intrinsek ve ekstrinsek ayrımının yanlış olduğu anlaşılmıştır. TF-FVIIa kompleksi hem FX'u hem de FIX'u aktive ediyorsa hemofilili hastaların niçin kanadığı sorusu ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni, TF-FVIIa yolu ile oluşan koagülasyonun kısa süre içinde tissue factor pathway inhibitor (TFPI) ile inhibe edilmesidir. Başlatılmış olan koagülasyonun yeterli biçimde devam ettirilebilmesi için FVIII ve FIX'un içinde bulunduğu, eskiden intrinsek yol denilen sistemin de aktif çalışması gereklidir<sup>2,8</sup>.



Şekil 2. Primer hemostatik mekanizma

Koagülasyonda FX'un aktivasyonundan sonraki aşama protrombin aktivasyonudur. Protrombin K vitaminine bağımlı olarak karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir. Protrombin FXa ve FVa kompleksinin yardımı ile birinci aşamada mezotrombine, ikinci aşamada ise protrombin fragman 1,2 (PF 1+2) ve trombine çevrilmektedir. Oluşan trombin de fibrinojeni fibrine çevirir<sup>10</sup>.

Fibrinojen karaciğerde yapılan bir akut faz proteinidir ve iki simetrik yarı molekülden oluşur. Her yarı molekül de üç polipeptid zincirden (A $\mu$ , Bb ve g) oluşur. Bu iki molekülün bağlandıkları A $\mu$  zincirlerinden oluşan kısma E bölgesi, dışta kalan Bb ve g zincirlerinden oluşan kısımlara ise D bölgesi denir. Trombinin etkisi ile A $\mu$  zincirinin parçalanması sonucu fibrinopeptid A açığa çıkar ve  $\mu$  zinciri oluşur. Bunu takiben Bb zincirinin trombinin etkisi ile yıkılması sonucu fibrinopeptid B salınır ve b zinciri oluşur. Gama zinciri ise trombinden etkilenmez ve sağlam kalır. Bu üç zincir ( $\mu$ , b, g) FXIII yardımı ile stabilize olurlar<sup>2,8</sup>.



Şekil 3. Pıhtılaşma kaskadı<sup>9</sup>

Tablo I. Pıhtılaşma Faktörleri<sup>3</sup>.

Faktörler	D iğ er adı	Biyolojik yarılanma ömrü(h)	Plazma düzeyi (ünite/dl)
I	Fibrinojen	90	200-400
II	Protrombin*	60	50-150
III	Doku tromboplastini	?	0
V	Proakselerin, labil faktör	12-36	50-150
VII	Prokonvertin*, stabil faktör	6-8	50-150
VIII	Antihemofilik faktör	8-12	50-150
IX	Christmas faktör*	12-24	50-150
X	Stuart faktör*	32-58	50-150
XI	Plazma tromboplastin öncüsü	48-72	50-150
XII	Hageman faktör	48-52	50-150
XIII	Fibrin stabilize edici faktör	72-120	50-150
HMWK	Fitzgerald faktör	136	-
Prekallikrein	Fletcher faktör	-	-

\*Vitamin K'ya bağımlı



Trombin, fibrin aktivasyonu yanında FV, FVIII, FIX'un feedback aktivasyonunda ve trombositlerin agregasyonunda da etkilidir. Trombin koagulan etki yaparken öte yandan endotel hücrelerinin yüzeyindeki trombomodülün ile birleşerek protein(PC)'nin aktive olmasını sağlar. ProteinC de proteinS(PS) ile bir kompleks yaparak FVa ve FVIIIa'yı inhibe eder. Bunun yanı sıra trombin endotel hücrelerinden doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'in salınmasını da artırır<sup>8</sup>.

Koagülasyonun negatif kontrolü plazmada bulunan antikoagülan proteinler aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu antikoagülan proteinler PC yolunda bulunanlar, proteinaz inhibitörleri ve TFPI olarak üç grupta incelenebilir (Tablo II).

**Tablo II.** Antikoagülasyonla ilgili proteinler

Adı	Esas yapım yeri	Plazma düzeyi (g/ml)	Biyolojik yarı ömrü (saat)	İnaktive ettiği (not)
<b>Protein C yolu</b>				
Protein C*	Karaciğer	4	8-10	FVIIIa, FVa, PAI-1
Protein S*	Karaciğer, endotel	20-25	42	APC için kofaktör
TM†	Endotel	0	-	Protein C aktivasyonu
<b>Proteinaz inhibitörleri</b>				
a 2-MG	Karaciğer	2000-3000	?	Trombin, kallikrein, Plazmin
a1-PI†	Karaciğer	1500-3000	144	Elastaz,katepsin G, APC, FXIa, FXa
ATIII‡	Karaciğer	125	61-72	FIIa, FXa, FIXa, kallikrein FXIa,FXIIa
C1E-INH	Karaciğer, endotel, megakaryositler	100-170	?	C1r, C1s, FXIIa, kallikrein FXIa
PC-INH†,‡	Akciğer, böbrek	5	23	APC, kallikrein, FXIa,FXa,trombin, TAT,u-PA
HC-II‡	Karaciğer	33-90	?	Trombin
PN-1‡	Fibroblast, myokard, böbrek	0,02	?	Trombin, plazmin, t-PA, u-PA, tripsin, FXa
TFPI	Endotel	0,05-0,15	1-2 dk	TF/FVIIa/Fxa kompleksi

\* Vitamin K'ya bağımlı.

† Akut faz reaktanlarıdır.

‡ Etkileri glukozaminoglikanlarla artar.

**Kısaltmalar:** PAI: Plazminojen aktivatör inhibitör, APC: Aktive proteinC, TM: Trombomodülün, a 2-MG: a 2-makroglobulin, a 1-PI: a 1-proteinaz inhibitör, AT III: Antitrombin III, C1E-INH: C1 esteraz inhibitör, C1: Kompleman komponenti 1, PC-INH: Protein C inhibitör, HC-II: Heparin kofaktör II, TAT: Trombin-antitrombin kompleksi, TFPI: 'Tissue factor pathway inhibitor', PN-1: Proteaz neksin 1.

## Protein C yolu

*Protein C (PC)* : Karaciğerde yapılı, yarı ömrü 8-10 saattir. Trombin çok yavaş biçimde PC'yi aktif hale getirir. Trombin-trombomodülün kompleksi çok daha hızlı biçimde PC'yi aktive edebilir. Aktive PC (APC) proteoliz ile FVIIIa ve FVa'yı inaktive eder. Bu reaksiyonlar Protein S (PS) ile hızlandırılır.

APC'nin profibrinolitik etkisi ise t-PA'nün inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'i nötralize etmesine bağlıdır<sup>8</sup>.

*Protein S (PS)*: APC'nin FVIIIa ve FVa üzerindeki etkisini artırır. PS hepatositlerde endotel hücrelerinde ve nöral tümör hücrelerinde yapılı. Tek hücreli bir glikoprotein olup yarı ömrü 42 saattir. PS'in % 60'ı 1:1 oranında C4b bağlayan protein (C4b-BP)'e bağlı olarak bulunur.

## Proteinaz inhibitörleri

*Antitrombin III* : Heparin kofaktör I olarak da bilinir. Proteinaz inhibitörlerinin en önemlisidir. Trombin ve diğer bazı koagülasyon enzimlerinin en önemli inhibitörüdür. Karaciğerde sentezlenir, yarılanma ömrü 65±7 saattir. Kanda a ve b AT III olarak iki şekilde bulunur. Asıl inhibe edici etkisi trombin ve FXa üzerine olmakla birlikte ayrıca FIXa, FXIa, FXIIa, plazmin ve kallikrein üzerine de inhibe edici etkisi vardır. AT III etkisi heparin ile 1000 kat hızlandırılır<sup>8,11,12,13</sup>. Damar içinde oluşan trombin-AT III kompleksi (TAT kompleksi) karaciğer tarafından temizlenir. İdiopatik, tekrarlayan veya prematüre venöz tromboembolili hastalarda % 2-5 oranında AT III eksikliği saptanmıştır<sup>14</sup>.

*C1 Esteraz inhibitörü* : En çok karaciğerde yapılı. FXIIa, FXIa ve kallikreinin primer inhibitörüdür. Klasik kompleman yolunda ise C1r ve C1s'in tek inhibitörüdür. İzole eksikliğinde anjiödem görülür<sup>18</sup>.

*Protein C inhibitör (PAI-3)* : APC'nin primer inhibitörüdür. Ayrıca kallikrein, FXIa, FXa, trombin, TAT kompleksi ve ürokinazı da inhibe eder<sup>8</sup>.

*Heparin Kofaktör II* : Karaciğerde yapılı. Yalnızca trombin üzerine inhibe edici etkisi vardır. Heparin ile etkisi 1000 kat artar.

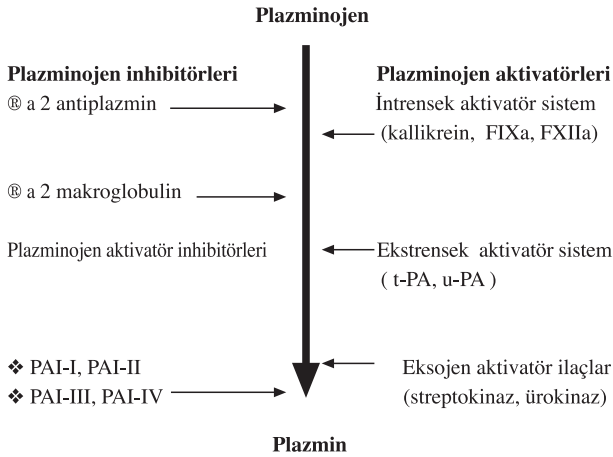
## Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

Endotel hücrelerinde yapılı. TFPI ilk olarak membran yüzeyine bağlı TF-FVIIa-FXa kompleksindeki FXa'ya bağlanarak inaktive eder, sonra TF-FVIIa kompleksine bağlanır. Yani FXa, FVIIa'nın inaktivasyonunda rol alır. Bir başka deyişle FVIIa'nın inhibisyonu FXa ortaya çıkana kadar gecikir. TFPI'nün in vivo rolü konusunda çok fazla bir bilgi olmamakla birlikte, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)'dan korunmada önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir<sup>2,8</sup>.



## FİBRİNOLİZ

Fibrinoliz; fibrin depozitlerinin ortadan kaldırılmasını, kan damarlarındaki dolaşımın düzeltilmesini sağlayan ve doku yaralanmasını izleyen onarım sürecini kolaylaştıran bir olaydır.



**Kısaltmalar:** t-PA: Doku tipi plazminojen aktivatörü , u-PA: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

**Şekil 4.** Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ve inhibisyonu

Fibrinolitik sistemin aktive olabilmesi için plazminojenin proteolitik bir enzim olan plazmine çevrilmesi gerekir. Plazmin fibrinojen ve fibrini parçalar. Fibrinojenin parçalanmasıyla pıhtılaşamayan Y, D, E fragmanları, fibrinin parçalanmasıyla da fragman D'nin dimerik şekilleri ortaya çıkar.

Plazminojenin plazmine çevrilmesi intrinsek ve ekstrinsek aktivatör sistemler ve eksojen yolla olur. İntrensek aktivatör sistemle oluşan plazmin total fibrinolitik aktivitenin yalnızca %15'i kadardır. Daha önemli olan ekstrinsek sistemde ise t-PA ve u-PA yer alır. Plazminojenin plazmadaki en önemli aktivatörü t-PA'dür ve esas olarak endotel hücrelerinde yapılır. Ortamda fibrin varsa t-PA'nün etkisi 500 kat artar. u-PA'nın fibrine afinitesi t-PA'dan azdır ve plazminojen üzerine olan etkisi ortamda fibrin bulunmasıyla değişmez. İlk önce idrarda bulunduğundan bu ad verilmiş olup daha sonra plazma ve dokularda da izole edilmiştir.

Bir plazmin inaktivatörü olan a2 antiplazmin karaciğerde

yapılır. Oluşan plazmin-a2 antiplazmin komplekleri de karaciğerde temizlenir. Karaciğer hastalıkları, DIC ve nefrotik sendromda a2 antiplazmin eksikliği gelişebilir. En az 4 tane plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) varsa da en önemlisi PAI-1 olup, toplam PAI aktivitesinin en az %60'ından sorumludur.

## KAYNAKLAR

1. Marilyn J,Johnson M. Hemostasis and Bleeding Disorders.In Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD(eds). Rudolph's Pediatrics (20<sup>th</sup> ed.). Connecticut: Appleton and Lange 1996; 1236-51.
2. Yenicesu İ, Gürgey A. Koagülasyon aktivasyonunda yeni görüşler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43:181-184.
3. Lanzkowsky P. Hemostasis.Pediatric Hematology and Oncology (3<sup>rd</sup> ed.). San Diego:Academic Press 2000;287-331.
4. Corrigan JJ. Hemostasis: General considerations. In Miller DR(ed.):Blood Diseases of Infancy and Childhood (6<sup>th</sup> ed.). Philedelphia:CV Mosby Co;1990:761.
5. Casella JF, Bowers DC, Pelidis MA. Disorders of Coagulation.In Mc Millan JA, De Angelis CD,Fergin RD,Warshaw JB.Oski's Pediatrics (3<sup>rd</sup> ed.). Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999:1472-1481.
6. Müftüoğlu E. Hemostaz. Klinik Hematoloji. Diyarbakır: Şahin yayıncılık 1994:501-507.
7. Rapaport SI,Rao LV. The tissue factor pathway how it has become a prima ballerina:Tromb Haemost 1995;74:7-17.
8. Yurdakök M. Yenidoğanda antikoagülan proteinler ve fibrinolitik sistem.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;43:185-205.
9. Montgomery RR, Scott JP. Hemostasis.In Berhrman EB, Kliegman RM,Arvin AM.Nelson Textbook of Pediatrics (16<sup>th</sup> ed.). Philedelphia : W.B.Saunders Co; 2000:1504-1515.
10. Mann KG. Prothrombin and thrombin. In :Coleman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds).Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice (3<sup>rd</sup> ed). Philedelphia, Lippincott ; 1994.
11. Beresford CH, Owen MC. Minireview: Antitrombin III. Int J Biochem 1990; 22: No.2, 121.
12. Blajhman MA, Wells P. Antitrombin, protein C and protein S deficiency. In Brain CV, Carbone PP (eds):Current Therapy in Hematology-Oncology (4<sup>th</sup> ed.). Philedelphia; Decker, 1992:123.
13. Ulutin O.N. Doğal İnhibitörler.İlter Ö, Altınkaya N (eds).Neonatolojide Güncel Sorunlar,I. Ulusal Neonatoloji Kongresi İstanbul: Ayhan Matbaası; 1991:155.
14. Lowe GDO.Thrombotic Disorders.In Ludlam CA (ed). Clinical Hematology. Edinburgh: Churchill Livingstone 1990:387-396.