

MİYOKARD İNFARKTÜS'Ü VAK'ALARINDA PLAZMADA PROTHROMBİN ZAMANIYLA FİBRİNOJEN DEĞERLERİ VE BİRBİRLERİYLE İLİŞKİLERİ (*)

Dr. Münevver Akman (**)

Kan koagülasyonu ve protrombin zamanının tayini:

Kan koagülasyonu :

Venadan alınan kan bir tüpe konulacak olursa 10 dk. dan daha kısa bir zamanda pıhtılaşır. 30 dk. sonra koagülüm büzülmeğe başlar, üst tarafında serum berrak bir şekilde ayrılır. Koagülasyon hadisesi kanda mevcut olan proteolitik enzimlerin iştiraki ile olan kompleks bir sistemin kontrolü altındadır. Pıhtının teşekkülü enzimatik değişikliklerle olmaktadır. Burada bir plazma proteinazı olan trombin'in tesiri ile plazma fibrinojeni insolübl olan Fibrin'e çevrilir. Trombin DFP (Diisopropylfluorophosphäte) tarafından inhibe edilir. Fibrinojenin fibrin'e çevrilmesinde peptid bağları proteolitik olarak parçalanmaktadır. Fibrinojen bir nebati proteinaz olan Papain ile de fibrin haline çevrilebildiği gibi proteolitik enzimler ihtiva eden yılan zehirleri ile de fibrin haline çevrilebilir. Burada bazı yılan zehirlerinin ihtiva ettikleri proteolitik aktivite ile alâkalı olduğunu gösterir.

Normal plazmada trombin seviyesi çok azdır. İnaktif bir prekürsörü olan protrombinden enzimatik olarak meydana gelir. İnsan plazması % 10 - 15 mg. protrombin ihtiva eder. Oxalatlı plazmadan Tri - kalsiyum - fosfat ve BaSO₄ gibi adsorbanlar ilâvesiyle uzaklaştırıldığı gibi, bu adrosbanlar Sodium Sitrat elüsyonu ile tamamen kandan alınabilirler. Protrombin sentezi için K vitaminine ihtiyaç vardır. K vitamini bir prostetik grup olarak Apoenzimle birleşir ve protrombin'i emydana getirecek olan enzimi teşkil eder. Gerek apoenzimin ve gerekse, meselâ bağırsaklarda K vitamini absorpsiyonunun bozulması ile meydana gelen K vitamini noksanlığı protrombini meydana getiren enzimin eksilmesine ve dolayısıyla de protrombin azalmasına sebebiyet verir.

(*) Şişli Çocuk Hastanesi Bilimsel toplantısında 2.1.1975 günün tebliğ edilmiştir.

(**) Şişli Çocuk Hastanesi Biokimya Laboratuvarı: Şef muavini. Şef: Dr. Mürvet Bilen.

K₁ Vitamini yağda erir bir vitamindir ve bağırsaklardan absorpsiyonu için safra tuzlarına ihtiyaç vardır. Safra yolları tıkanmasında absorpsiyon olamadığından K vitamin eksikliği meydana gelir. Hipoprotrombinemi yapan bir kısım bileşikler bir anti-vitamin K gibi tesir ederler. Dicumarol gibi Dicumarol, protrombin prodüksiyonunu, enzim sistemlindeki K vitaminin yerine geçmek suretiyle azaltır. Buradaki reaksiyon reverzibldir. Dicumarolun bu inhibitör tesiri ortama fazla K vitamini ilâvesiyle kaldırılabilir. Dicumarol ve diğer K vitamini antagonistlerinin tromboz tehlikesi olan hastalıklarda hipoprotrombinemi husule getirerek tedavi maksadıyla kullanılmasının biokimyasal izahı budur. Protrombinin trombine çevrilmesi Ca⁺⁺ iyonlarına ihtiyaç gösterir. Bu olaya bir çok hayvanî nesîçler ve bilhassa Akciğer ve beyinden derive edilen, tabiatı belli olmayan, maddeler de tesir ederler. Bu maddelere Howel tarafından Thromboplastin ve Morawitz tarafından da Thrombokinas adı vlrilmiştir. Kristalin Trypsine direkt olarak Fibrinojen'in pıhtılaşmasına tesir etmez, fakat protrombinin trombine çevrilmesi ile koagülasyonu akselere eder. Nesîçlerden derive edilen tromboplastine ilâveten diğer tabii protrombin aktivatörleri kan plaketleri ile plazma proteininden (Plazma AC - globulin) derive edilirler. Plazma AC-globulin, protrombin aktivatörü haline trombin vasıtası ile çevrilir. Protrombinin ufak bir miktarı nesîçler ve plaketlerden derive edilen tromboplastik faktörlerle aktive edilir. Teşekkül eden trombin plazma AC - globulini aktive eder. Bu da diğer mevcut protrombinin büyük bir kısmının trombine çevrilmesine sebebiyet verir. Bu olay fibrinojenin pıhtılaşmasına sebebiyet veren trombin miktarını artırır.

Kan kaagülasyonuna mani olan bir çok faktörler (Antikoagülanlar) vardır. Bunlardan birisi Heparindir. Kanda bulunan heparin, protrombinin trombine çevrilmesi olayını bloke eder. Heparinin bu tesirini trombokinaz kaldırır. Normal kan az miktarda Heparin ihtiva eder. Miktarı anafilaktik şokla artar. Karaciğer, akciğer ve dalak gibi bazı hayvanî nesîçler kan koagülasyonunu inhibe etmek kudretinde olan bir grup mukopolisakkaridler ihtiva eder. Heparin bunlardan birisidir. Heparin'in tam hidrolize ile Glukuronic acid, glucose amine, Acétic acid, Sulfuric acid elde edilir. Ağırlığı takriben 17.000 dir. Normal kan Heparinden başka tabiatı belli olmayan ve trombin ile tromboplastini inaktive eden maddeler de ihtiva etmektedir. Bu maddelere Antitrombin ve Antitromboplastin denilmektedir. Trombin Hirudin ile de inhibe edilmektedir. Hirudin sülüklerin glanduler ifrazlarında bulunur. Ve moleküler ağırlığı da 16.000 dir.

Plazmada fibrin pıhtılarının akümülasyonunu önleyen başka faktörler de vardır. Bu enzim veya enzimlerin bir prekürsörüdür. Fibrini eritir. Kazein'i hidrolize eder. Bu bakımdan protoelitik bir enzim olarak tasavvur edilebilir. Bu enzime plazmin, Fibrinolizin, plazma tryptase gibi bir çok isimler verilmiştir. Bunların prekürsöründen (Plasminogen, profibrinolysine) teşekkül mekanizması belli değildir. Fakat bu çevrilme plazmanın kloroform gibi bir organik solventle çalkalanması ile veya streptokoklardan hazırlanan bir enzim (Streptokinase) ilâvesiyle temin edilebilir. Normal plazmada bir plasmin inhibitörü mevcuttur. Biz pıhtılaşmaya şu şekilde mani olabiliriz: a) Kandaki calcium'u iyon halinden uzaklaştırmak, bu da kanı oxalat ve sitratla muamele ederek mümkün olur. b) Fibrinojen maleküllerinin fibrinleşmesine trombin teşekkülünü durdurmakla. Bu da Heparinle yapılır.

Kan pıhtılaşması ameliyesi: Kan pıhtılaşması çok komplike bir ameliyedir ve muhtelif plazma protein komponentleri iştirak eder. (Bunların büyük bir kısmı karaciğerde sentez edilir.) Araştırmacılar pıhtılaşmanın esas mekanizması üzerinde çalışmaktadırlar ve bir çok ön maddeleri, aktivatörler ve inhibitörler, ortaya atılmıştır. Pür aktif protein pıhtılaştırıcı faktörün izolasyonundaki tesadüf edilen zorluklar bir çok karışıklıklara yol açar. Pıhtılaşma ameliyesinde esaslı adım Howell tarafından ortaya atılmıştır. Plazmada münhal halde bulunan fibrinojen tarafından kan pıhtısı teşekkül eder ve çözünmeyen Fibrin jeli şekline çevrilir. Howell'e göre fibrinojen kanda bulunan trombin tarafından (ki bu da protrombin halinde bulunur) Fibrin'e çevrilir. Protrombin, Tromboplastin ve Ca^{++} un tesiriyle trombin'e çevrilir. Bu yollar aşağıdaki şekilde olur:

Kademe I: Plasma Protrombin teşekkülü.

Kademe II: Protrombin *Tromboplastin* + Ca^{++} Trombin.

Kademe III: Fibrinojen *Trombin* Fibrin.

Thromboplastin: Thromboplastin tabiri ilk araştırmacılar tarafından doku ekstrallerinden pıhtı hızlandırıcı tesirinden dolayı verilmiştir. Bu doku preparatlarının çoğu zayıf pıhtı yapan aktiviteye sahiptir. Mills Akciğer dokusundan kuvvetli bir ekstraht hazırlamıştır. Böyle bir preparatla pıhtılaşmada plazma proteinine ihtiyaç olmadığını anlamıştır. Bu preparatların aktivitelerinin bir kısmı doku ekstrahlarının protrombin ve fibrinojen artıklarından ileri geldiği bulunmuştur. Daha sonraki araştırmacılar Ca^{++} ve doku tromboplastini plazma protrombinini trombin'e çevirmek için lüzumlu olduğunu göster-

mişlerdir. Quick aynı kuvvette tromboplastini beyin dokusundan elde etmiştir. Aktif doku tromboplastini hemofilik plazma ile kullanıldığı zaman normal plazma gibi aynı hızda pıhtılaşır. Bu ilk araştırmacıların müşahedelerine aykırıdır. (Mills 1926)

Kanın pıhtılaşması esnasında plateletlerin, tromboplastin menbaı olduğu meydana çıkar. Bu olay üzerinde enteresan bir teori: Platelet + Herhangi bir prokoagulan aralarında reaksiyona girerek pıhtılaşma esnasında tromboplastini meydana getirdiği görüşüdür. Dokunun pıhtıyı hızlaştırmacı aktivitesi internasyonal kan pıhtılaşma komitesi tarafından Faktör III olarak isimlendirilmiştir. Doku tromboplastini olarak dokunun tuzlu su ile ekstrahı kullanılır. Plazma tromboplastinin aktif faktörü cephalin ihtiva eden bir Lipoprotein olduğu düşünülmektedir. Tromboplastin diğer ismiyle trombokinaz her doku da bilhassa akciğer, beyin ve plasenta da çoktur, insan sütünde de çoktur. Trombositlerin tahribinden meydana çıkar. Protrombininin ufak bir miktarı nesiçler ve plateletlerden derive edilen tromboplastik faktörlerle aktive edilir. Bu da diğer mevcut protrombinin büyük bir kısmının trombine çevrilmesine sebebiyet verir. Tromboplastin Ca^{++} mevcudiyetinde prokonvertini konvertine çevirir. Hemofilili ve diğer pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar üzerinde kan pıhtılaşma faktörleri münakaşaları yapılmıştır. Plazmada pıhtılaşma ameliyesinin başlamasında Antihemofilik Globulin veya AHG (Faktör VIII) doku veya platelet tromboplastini ile reaksiyona girer. AHG bir globulindir. Tromboplastin aksivasyonu için lâzımdır. Hemofilik hastaların plazmasında bu komponent eksiktir.

Plazmadaki diğer faktörler : Plazma tromboplastin komponent veya (PTC) = (Faktör IX veya Christmas faktör), Plazma tromboplastin Antesenden veya (PTA) = Faktör XI. Globulin Akselaratörü denilen labil bir faktör veya AC - Globulin (Faktör V), Hagemon faktör (Faktör XII) ve Stuart - Prower (Faktör X). Platelet tromboplastik faktör, platelet sert bir satıhla temasa geldiği zaman ayrılır. Her faktörün rolünü gösterebilmek için aktif tromboplastin bir seri reaksiyon takip ederek teşekkül eder. PTC (Plazma Tromboplastik Component) Hagemon Faktör (Faktör XII) tarafından aktive edilir. Ve AHG + PTA + Platelet faktörlerle reaksiyona girer = Reaksiyon ürünü meydana gelir.

Ürün + AC-Globulin + Stuart-Prower + Ca^{++} = Aktif tromboplastin
(Faktör V) (Faktör X)

Prothrombin : Molekül ağırlığı 69000 dir. Proteolitik enzim olan

Thrombin'in ön maddesidir. Buna international kan pıhtılaşması komitesi tarafından Faktör II' diye isim verilmiştir. Protrombin elektroforetik mobilitesi Alfa-2 globulinin aynı olan bir plazma glukoproteini-dir. Takriben % 4 kadar Karbonhidrat ihtiva eder. 58°-60°C de inak-tive edilir. İnsan plazması % 10-15 mg. karaciğerde sentez edilir. Bu sentez için Vitamin K'ya ihtiyaç vardır. Fakat lüzumlu miktarı çok azdır. Kâhil bir köpekte normal protrombin seviyesi temini için gün-de Kgr. başına 0,5 mikrogram, tabii vitamin K ya ihtiyaç gösterir.

İnsanda da durum aynıdır. K vit bir prostetik grup olarak Apo enzimle birleşir ve protrombin meydana getirecek olan enzimi teşkil eder.

Prothrombin'in klinik değeri : Eskiden beri malûm olduğu gibi ikterli hastalarda kan pıhtılaşması gecikir. Bu hem tıkanma hem de hepatik ikterde görülür. Safra kanalının tıkanmasında K vitamini ab-sorpsiyonu bozulduğundan bu vitaminin enjeksiyonu protrombin konsantrasyonunu artırır. Enjeksiyondan 24 saat sonra protrombin art-ması komplike olmayan bir tıkanma ikterini ve karaciğer fonksiyon-larının kâfi olduğunu gösterir. Vitamin K vermekle plazma protrom-bin seviyesinde bir değişiklik olmazsa karaciğer hücrelerinde bir hara-biyet olduğu düşünülür. Cerrahi müdahalede göz önünde bulundurul-malıdır. Protrombin seviyesi normalin % 10 una düştüğü zaman ka-namaya meyil meydana gelir. Bundan dolayı tıkanma ikterinde veya hepatitte protrombin seviyesi kendiliğinden kanamaya sebep olacak şekilde nadiren düşer. Mamafih protrombin eksikliğine nadiren rast-lanır. Diğer pıhtılaşma faktörleri daima meydana gelir. Dicumarol te-davisinde bulunan hastalarda protrombin konsantrasyonu, protrombin zamanı olarak tayin etmek zaruridir. Dicumarol tromboflebitik veya kronik emboli ve perifer artritisi te geniş bir şekilde kullanılıyor. İlâç ağızdan verilir. Dozaj: Protrombin zamanı normalin % 20 si olacak şekilde ayarlanır. Bu seviye protrombin zamanı 30" saniyeye (Normal seviye 13" saniye olduğu zaman) tekabül eder. Dicumarol tedavisinde sık sık protrombin zamanı tayin etmek lâzımdır. Çünkü seviye % 10 veya altına düşerse kanamaya meyil başlar. Ca^{++} , tromboplastin, AC - Globulin Convertin ve platelet faktörler muvacehesinde trombine çev-rilir. Normali 12 - 15 saniyedir. 20 saniyeden fazla uzaması anormal sayılır.

Karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma mekanizması ile protrom-bin arasındaki münasebetlerde gelişmeler: Hypoprothrombinhemie hali oldukça sıktır. Yalnız bu hal karaciğer çok fazla harap olmuş ise

protrombin sentezinde ehemmiyetli azalmalar olur. Tıkanma ikterinde K vitamininin absorpsiyonunda bozukluk olduğundan hipoprotrombinemi meydana gelir.

Karaciğerde AC-globulin ve SPCA meydana gelir. Bunların sentezi için K vitaminine ihtiyaç vardır. Bu faktörlerin, vitamin K'nın veya Stuart-Prower faktörü eksikliği protrombin zamanının uzamasına sebep olur. Akut karaciğer harabiyetlerinde SPCA (Faktör VII) evvelâ azalır. Sonra protrombin ve Stuart-Prower (Faktör X) azalır.

Thrombin : Protrombin-Cephalin-Calcium kompleksinden 2 inci kademede meydana gelen bir glukoproteindir. Trombinin saf preparatları bir proteolitik enzimin bütün özelliklerini gösterir. Normal bir kana ilâve edilecek olursa derhal pıhtılaşma meydana gelir. Pıhtılaşmanın ilk kademelerinde katalitik bir rolü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda, trombin plateletlerin desentegrasyonu nispetinde artar ve trombin aktivasyonu otokatalitik bir ameliyedir.

Fibrinojen : Pıhtıyı teşkil eden Fibrin'in çözünen ön maddesidir. Bu madde internasyonal kan pıhtılaşması komitesi tarafından Faktör I olarak isimlendirilmiştir. III cü kademede, bir plazma proteini olan fibrinojen trombin tesiriyle fibrin'e dönüşür. Trombin tesiriyle fibrinojen molekülünden peptidler ayrılır. Bu peptidlere Fibrinopeptid A ve Fibrinopeptid B denir. Geri kalan moleküle Fibrin monomeri denir. Adi şartlar altında monomerler polimerize olarak fibrin pıhtısını teşkil ederler. Polimerize olmuş fibrin iki şekilde mevcuttur. Faktör XIII (Fibrin stabilize faktör) ün mevcudiyetinde trombin ve Calcium, fibrin polimeri yumak teşkil eder ve neticede pıhtı ürede çözünmez. Faktör XIII ün eksikliğinde fibrin yumağı teşekkül edemez, pıhtı ürede ve zayıf asitlerde çözünür.

Fibrinojen molekül ağırlığı 350.000 olan bir globulindir. Yarı doymuş NaCl 1/4 doymuş (% 25) Amonyum Sulfat veya % 12,5 Na₂SO₃ ve elektroforezle diğer plazma globulinlerinden ayrılır. Kantitatif tayini maksadı ile oxalatlı plazmadan bir fazla CaCl₂ ile rusuplastırılır. Yıkanır, kurutulur ve tartılır. Elektroforezde fibrinojen 2 fraksiyon şeklinde görülür. Fibrinojen moleülleri, albumin ve globulinin aksine uzun fibröz lifleri şeklindedir. Fibrinojenin fibrine dönüşü bir proteolizis olayı ile olur. Fibrinin molekül ağırlığı fibrinojene nazaran daha azdır. (Asidik gruplarının kaybolmasından dolayı) molekülün polimerizasyonundan dolayı, fibrin moleülleri çözünmez hale geçer. Fibrinin agregat moleülleri uzun lifler halindedir. Serumla ve şekille elementlerle örtülmüştür. Bu geller durmakla serumdan ayrı-

lır. Sert ve katı kitleler teşkil ederler. Sinerezis denilen bu ameliyenin tabiatı henüz aydınlatılmamıştır. Muhtemelen protein moleküllerinin içinde bulunan polar gruplar, büyük agregatlar teşkil ederler. Temperatur pH, tuz konsantrasyonu ve spesifik kolloidal maddelerin mevcudiyeti Sinerezis'in olmaması veya uzaması pıhtılaşmada büyük rolü olan plateletlerin çok az olmasındandır. Pıhtılaşmada veya sonra teşekkül eden trombin'i fibrin pıhtısı adsorbe eder. Fibrinin adsorptif fonksiyonu vücutta kan pıhtılaşmasında birinci vazifesidir. Ve Hemostaz 2 inci derecededir. Ve başka bir mekanizma ile olur. Bir kaç cc kan kâfi derece trombin meydana getirmek için kâfidir. Bu kadarı bütün kanı pıhtılaştırır. Fibrinin başlangıç teşekkülü esnasında yalnız küçük bir kısım protrombin, trombin'e çevrilir, geri kalan kısmı pıhtının büzülmesi esnasında veya daha sonra meydana gelir. Trombinin bir kısmı Antitrombin tarafından inaktive olur. Geri kalan kısmı fibrin tarafından adsorbe olur. Ve kan sirkülasyonuna dağılmasına mani olur.

Fibrinojen yalnız karaciğerde teşekkül eder, fakat karaciğer harabiyeti, hepatitte olduğu gibi, fibrinojen teşekkülüne tesir etmez. Fibrinojenin plazma konsantrasyonu % 0,2-0,4 gr. arasındadır. Ortalama % 0,3 gr. dır. Bakteriyel enfeksiyonlarda bilhassa pnömoni (Pnömokoksik) ve sepsisemide artar. Tifo hariç olmak üzere bütün enfeksiyon hastalıklarında fibrinojen miktarı artar (% 1000 mg. ı aşan miktarlar bulunur.) Gebelik ve menstruasyon zamanlarında % 400 - 500 mg. artış gösterir.

Röntgen şuaları ile şualandıktan sonra da plazma fibrinojen miktarı artar. Sinüzit, tonsillit ve kolesistit gibi enfeksiyonlarda fibrinojen miktarı artar. Nefrozlarda plazma fibrinojen miktarı % 1000 mg. a kadar yükselebilir. Bu çoğalış belki de nefrozlarda azalan plazma proteinini kompanse içindir. Fibrinojen miktarının çoğalması, akut enfeksiyöz hastalıklarda olduğu gibi hücre permeabilitesinin artmasına sebebiyet verir ve büyük fibrinojen moleküllerinin daha önceden kan dolaşımına girmelerini sağlar.

Multipl myeloma ve lenfopatia venerum da fibrinojen miktarı çoğalır. Sedimentasyonun hızı fibrinojen artışı ile paraleldir.

Plazma fibrinojen miktarını azaltan hastalıklar :

Karaciğer yetmezliği: Fibrinojen karaciğerde teşekkül ettiğinden karaciğer fonksiyonlarını bozan hastalıklarda plazma fibrinojen miktarı azalır. Karaciğer fonksiyonlarında akut bir yetmezlik husule getiren Arsenomin hepatitlerinde, kloroform, fosfor, karbon tetraklorid zehirlenmelerinde ve akut sarı karaciğer atrofisi gibi hastalık

ve zehirlenmelerde plazma fibrinojen miktarı azalır. Bu gibi hastalıklarda hipoproteineminin sebebi karaciğer yetmezliği sebebi ile proteinlerin rejenere edilememesidir. Plazma fibrinojen konsantrasyonunun azalması nadirdir. Kanama ekseriya 100 mg. ın altındaki seviyelerde meydana gelir.

Konjenital hipofibrinojenemi nadir bir hastalıktır ki burada fibrinojen müstesna, bütün pıhtılaşma faktörleri mevcuttur. Hemorajiye hafif bir temayül vardır. Çünkü fazla miktarda teşekkül eden trombin fibrin pıhtısının içinde kalır ve plateletlere tesir ederek azamî hemostatik tesir meydana getirir.

Fibrinojen'in konjenital eksiklikleri 3 tipte olabilir:

1 — Fiziko kimyasal metodlarla fibrinojeni ölçülemeyen afibrinojenemi

2 — % 100 mg. ın altında fibrinojen tespit edilen hipofibrinojenemi

3 — İmmunolojik tayinde normal bulunan fakat trombin reaksiyonu ile ölçüldüğü zaman fibrinojen miktarının azaldığı disfibrinojenemi.

Fibrinojen eksikliğinin genetik yanı : Fibrinojen bir otosomal gen tarafından kontrol edilir. Konjenital afibrinojenemili bir hastanın aile çalışmaları, bozuklukların bir otosomal resessif gen tarafından nakledildiğini göstermiştir. Ağır şekilde hasta şahısların homozigot olduğu görülmüştür. Düşük fibrinojen seviyelerinin heterozigot şahıslarda görülmesi istisnadır. Disfibrinojenemi anormal dominant gen tarafından tayin edilir.

Fibrin : İlk teşekkül ettiği zaman molekül ağırlığı fibrinojenden daha küçük olmasına rağmen daha sonra polimerizasyon reaksiyonu büyük çözünmeyen Fibrin pıhtısını meydana getirir. Bu pıhtılaşma mekanizmasında aynı zamanda pıhtı eritme reaksiyonu da vardır. Bu sistemde profibrinolizin gibi ön maddeler mevcuttur. Bu ameliye intravasküler pıhtının çözünmesinde çok mühimdir. Normalde kan pıhtılaşması ve pıhtı erimesi olan iki sistem iyi balanse edilmiş bir kontrol altındadır.

Calcium : Calcium'un pıhtılaşmada hakiki rolü henüz malûm değildir. Hipokalseminin klinik kanamalara sebep olduğu malûmdur. Bütün antikoagülanlar aynı şekilde tesir etmezler. Münhal Na ve NH₄ oxalat tuzları calcium oxalat teşkil ettiklerinden antikoagülan olarak tesir ederler. Sitrat tuzları tesirli bir antikoagülandır. Çünkü çözünen Calcium-Citrat kompleksi teşkil ederler. İnternasyonal komite

tarafından, pıhtılaşma reaksiyonunda rolü olduğundan Faktör IV ismi verilmiştir.

Faktör V : Kanın pıhtılaşması esnasında protrombinin trombine çevrilmesinde zarurî bir maddedir. Eksikliğinde protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, kan pıhtılaşma zamanı, protrombin utilizasyonu ve tromboplastin jenerasyonunda anormal neticeler meydana gelir. Karaciğerde teşekkül ettiği tahmin edilmektedir. Karaciğer hastalıklarında eksiklik meydana gelir. Faktör V plazmada bulunan fakat serumda noksan olan bir prokoagulandır. Ca^{++} den yoksun plazmada aktivitesini hızla yitirir (Labil Faktör).

Metod :

Prothrombin zamanı tayini :

Plazmada protrombin konsantrasyonu aynı zamanda faktör V, VII ve X protrombin zamanı tayini ile bulunur. İki tip metod vardır: I Kademeli II Kademeli. Bir kademeli metod Quick tarafından bulunmuştur. Basit ve emin olduğundan Laboratuarlarda umumiyetle kullanılır.

Numune : Bu test için taze plazma lüzumludur. 9 Hacim kan 0,1 M Na-Oxalat ihtiva eden bir şırıngaya alınır, karıştırılıp bir santirifuj tübünde 2000 devirde 5 dk. santrifuj edilir. Kanın hemolize olmamasına dikkat edilmelidir. 10 dk. içinde test yapılmalıdır. Eğer test gecikecekse dondurmali ve sonra 37°C de eritilmelidir. Plazma 6 - 8 saat buz dolabında 4°C de saklanabilir. Gece kalırsa protrombin zamanı azalır.

Prencip : Oxalatlı plazma fazla miktarda tromboplastinle ve optimum Ca konsantrasyonunda reaksiyona bırakılır. Pıhtılaşma zamanı tayin edilerek plazma protrombin zamanı olarak ifade edilir. Numunenin pıhtılaşma zamanının kontrol pıhtılaşma zamanına nispeti, numunenin protrombin aktivitesi için bir ölçü elde etmekte kullanılır. Veya protrombin normal aktivite münhanisinden % olarak ifade edilir.

Materyaller :

0,1M.Na - Oxalate : 1,34 gr. Na - Oxalate (Susuz) 100 cc. lük bir balon jojede çözülür ve 100 cc. ye tamamlanır.

$CaCl_2$ solüsyonu : 0,0125 (0,0125 M.) 100 cc. lük bir balon jojeye 138,8 mg. $CaCl_2$ konarak tamamlanır. (Distile su ile)

Tromboplastin : En iyi menba kurutulmuş tavşan beyini Aseton ekstrahıdır.

Normal kontrol plazma.

Ameliye :

1) Bütün miyarlar ve plazma numunesi 37°C de deneyden evvel ve deney esnasında ısıtılır.

2) Küçük test tüplerine 0,1 cc plazma konur.

3) I Kısım ticarî thromboplastin solüsyonu I Kısım 0,0125 M CaCl₂ solüsyonu ile karıştırılır. (küçük bir test tüpte) solüsyon 37°C de tutulur.

4) 0,2 cc. lük mikropipetle 0,2 cc Thromboplastin - CaCl₂ karışımı üzerine 0,1 cc (37°C deki plazma numunesi konur hemen karıştırılır. Kronometre de çalıştırılır.

5) Pıhtı teşekkül edince kronometre durdurulur. Son nokta muhtelif vasıtalarla işaretlenir. Pıhtı tüp sallanınca görülür.

Hesap : Hasta plazmasında protrombin seviyesi, bulunan pıhtılaşma zamanı normal kontrolün ki ile mukayese edilir. Sonuç ya saniye veya % aktivite olarak ifade edilir.

Fibrinojen (Wu - Ling) metodu ile tayin edildi.

Oxalatlı bir tüpe kan alınır. Alt üst edilir, küçük bir santrifüj tüpünde santrifüje edilir.

Miyarlar :

1) Doymuş Amonyum Sulfat solüsyonu.

2) Doymuş Sodium Karbonat solüsyonu.

3) % 5 NaOH solüsyonu.

4) Phenol reaktifi (Folin - Ciocalteu).

5) % 0,02 Tyrosine solüsyonu.

Yapılışı :

0,5 ml. plazma dereceli bir santrifüj tüpüne konur, üzerine 2 ml. distile Su + 1 ml. Doymuş Amonyum Sulfat ilâve edilerek karıştırılır. 5 dk. bekletilerek santrifüje edilir. Üstteki mayı atılır. Altta kalan çökelti üzerine 0,5 ml. % 5 lik NaOH konur, kaynar su banyosunda eritilir. 5 ml. distile su ilâve edilir + 1 ml. Folin — Ciocalteu miyarı konur. + 2 ml. Doymuş Na₂CO₃ ilâve edilerek, distile su ile 10 ml. ye iblâğ edilir. 30 dk. bekletilir. 550 dalga boyunda suya karşı okunur.

Deney

Hesap = ————— X 0,52 = % mg. Fibrinojen. (Normali % 200 - St.

400 mg. dır) Tyrosine solüsyonu: 20 mg. Tyrosine hassas tartılır. N/HCl ile 100 e iblâğ edilir. Standart hazırlanır.

Materyel : Vak'alarımızın 26 sı hastanemiz dahiliye servislerinde Miyokard infarktüs'ü teşhisi konmuş vak'alardır. Bunların 12 si kadın ve 14 ü erkek olup yaşları 40 - 60 arasında idi. Normal 4 vak'amızın 2 si kadın 2 si de erkek. Yaşları 35 - 45 arasında bulunuyordu.

Hepsinde plazmada Fibrinojen, Protrombin zamanı ve aktivitesi tayin edildi. Tabloda durum belirtilmiştir:

Vak'alar	Fibrinojen % mg.	Protrombin		Aktivite
		Z (Saniye)		
		Hasta	Şahit	%
V: 1 F.A(K)	360	13 »	13 »	% 100
V: 2 İ.A. (E)	470	14 »	13 »	% 81
V: 3 H.K(E)	720	40 »	13 »	% 14
V: 4 H.Y(K)	660	17 »	13 »	% 52
V: 5 H.K(E)	590	22 »	13 »	% 32
V: 6 S.V(E)	660	20 »	13 »	% 38
V: 7 H.A(K)	640	14 »	13 »	% 81
V: 8 M.E(E)	600	16 »	13 »	% 59
V: 9 S.D(E)	720	13 »	13 »	% 100
V: 10 T.S(E)	600	17 »	13 »	% 52
V: 11 H.T(E)	550	15 »	13 »	% 68
V: 12 V.D(E)	600	15 »	13 »	% 84
V: 13 N.Ç(K)	700	13 »	13 »	% 100
V: 14 F.K(K)	660	17 »	13 »	% 52
V: 15 H.A(E)	650	15 »	14 »	% 84
V: 16 M.A(E)	600	17 »	13 »	% 52
V: 17 G.H(K)	660	14 »	13 »	% 81
V: 18 A.A(K)	400	14 »	13 »	% 81
V: 19 Ş.Ç(K)	480	14 »	12 »	% 62
V: 20 Y.Y(K)	570	14 »	13 »	% 81
V: 21 H.Y(K)	660	17 »	13 »	% 52
V: 22 G.G(K)	443	13 »	13 »	% 100
V: 23 H.Y(K)	660	13 »	13 »	% 100
V: 24 H.K(E)	720	15 »	13 »	% 68
V: 25 M.A(E)	700	15 »	13 »	% 68
V: 26 T.K(K)	700	14 »	13 »	% 81
V: 27 M.B(K) (Normal)	300	13 »	13 »	% 100
V: 28 İ.O(K) (»)	350	13 »	14 »	% 81
V: 29 E.A(E) (»)	250	13 »	13 »	% 100
V: 30 İ.A(E) (»)	360	13 »	13 »	% 100

Tartışma :

Tablonun tetkikinden anlaşılaçağı üzere Miyokard infarktüs'lü vak'alarımızda plazma Fibrinojen miktarı normal değerler üzerinde bulunmuştur. % 350 - 720 mg. ortalama % 540 mg. dır. Prothrombin zamanı aktivitesi tedaviye başlanmamışlarda normal, tedaviye başlanmış olanlarda azalmış bulunmuştur.

Sonuç :

26 Miyocard infarktüs'lü vak'amızda plazmada Fibrinojen ve Prothrombin zamanı ve aktivitesini tayin ettik: a) Fibrinojen değerleri normalin üstünde bulunmuştur. Bu da literatüre uymaktadır. b) Prothrombin zamanı ve Aktivitesi tedavi ile değıştiğı halde Fibrinojen değerleri yüksek kalmıştır. c) Miyocard infarktüs'ü, şüphesi bulunan hastalarda plazmada Fibrinojen tayininin teşhise yardımcı olacağı kanaatinı varıldı.

Özet

- 1) Miyokard infarktüs'lü 26 vak'ada Plazmada Fibrinojen ve Protrombin Z Aktivitesi tayin edildi.
- 2) Fibrinojen değerlerinin normalin üstünde, artmış olduğı görüldü.
- 3) Prothrombin aktivitesi tedavi ile değıştiğı halde Fibrinojen değerleri yüksek kalmıştır.
- 4) İnfarktüs şüphesi hastalarda Fibrinojen tayini teşhise yardımcı olabileceğı kanaatine varıldı.

Summary

- 1 — In a total of 26 cases of myocardial infarction Fibrinogen and Prothrombin time activity were determined in plasma.
- 2 — It was observed that Fibrinogen levels increased and were higher than normal.
- 3 — The results of the Prothrombin activity tests varied depending on therapy, but no variation observed on the hingh degree Fibrinogen levels after therapy.
- 4 — These results lead us to conclude that determination of the Fibrinogen level in plasma may help us in the diagnosis of myocardial infarction.

LİTERATÜR

- 1 — Aras Kâzım, Klinik Biokimya, 1964.
- 2 — Atasagüngil Muzaffer, Klinik Laboratuar Araştırma Metodları, 1962.
- 3 — Todd-Sanford, Clinical Diagnossi By Laboratory Metods, 1974.
- 4 — Tietz, Fundamental Clinical Chemistry, 1970.
- 5 — William S. Hoffman, The Biochemistry of Clinical medicine, 1964.
- 6 — James M. Orten / Otto W. Neuhaus, 1975.
- 7 — Yenson Mutahhar, Tıpsal ve Klinik Kimya Labotaruar aÇlışmaları, 1971.
- 8 — Yücel Tangür (Düzenleyen), İstanbul Tıp Fakóltesi Klinik Ders Kitapları, Cilt 2, 1974.