

**DERLEME****REVIEW****HOMEOSTAZ BOZUKLUKLARINDA NÖROLOJİK ETKİLENİM****Atilla Özcan ÖZDEMİR, Gazi ÖZDEMİR****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir****ÖZET**

Trombotik ve antitrombotik dengelilik halinin bozulması demek olan homeostaz bozuklukları, özellikle genç strok nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu dengelilik halinin devamlılığında vasküler reaktivite, vasküler endotel'in sağlamlılığı, subendotelial fonksiyon ve kan kitlesinin trombositleri ile reolojik durumu ayrı ayrı rolere sahiptirler. Trombositlerin azlığı (trombositopeni) gibi fazlalığı (trombositoz veya trombositemi) da koagülasyon dengesinin bozulmasında önemli etkenlerdir. Trombosit sayısının artışı, diğer risk durumları veya ilaçlara göre değişmek üzere vazooklüzif veya hemorajik serebral lezyonlara yol açabilir. Aynı şekilde trombositopeni durumlarında ve trombosit sayısı 100-50.000 düzeyinde ise çoğunlukla serebral oklüzyonlar, daha düşük sayılarda ise serebral hemorajilere rastlanır.

Serebral venöz trombozlarda özellikle a) Kan hücre hastalıkları (Polisitemia, sicle cell anemi, post hemorajik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, trombositemi (primer yada sekonder) ve b) Koagülasyon Defektleri (Protein C, Protein S, Antitrombin III eksikliği, DIC, Heparine bağlı trombositopeni, Faktör V Leiden Mutasyonu, Protrombin 20210 A mutasyonu) araştırılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Homeostaz, koagülasyon defektleri, trombositopeni, trombositoz

**NEUROLOGICAL AFFECT OF HOMEOSTASIS DISTURBANCES**

Homeostasis defects that it is means the disturbance between thrombotic and antithrombotic balance are usually causes in young stroke. The continuity of homeostasis is commonly the healthy of vascular reactivity, vascular endotel, subendothelial function and condition of thrombocytes and rheology of blood volume. Thrombocytopenia and thrombocytosis are important condition in disturbances of coagulation mechanisms. Thrombocytosis may lead to vasoocclusive or hemorrhagic serebral lesions according to other risks or being use drugs. Also, in the conditions of thrombocytopenia if the number of thrombocyte is 50-100.000 may occurs serebral occlusion, in the case of more decrease number serebral hemorrhage.

In the serebral venous thrombosis must specially be investigated a) Blood cells diseases (Polycythemia, sicle cell anemia, posthemorrhagic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and primary or secondary thrombocytosis) and b) Defects of coagulation (Protein C, Protein S, deficiency of antithrombin III, DIC, thrombocytosis from heparin, mutation of factor V Leiden, mutation of prthrombin 20210A).

**Key words:** Homeostasis, coagulation defects, thrombocytopenis, thrombocytosis

Vasküler birimler olarak başlıca 1) Vasküler reaktivite, 2) Endotel, 3) Subendotel ve 4) Kan kitlesi sayılır. Homeostaz olarak tanımladığımız trombotik ve antitrombotik dengelilik hali için bu yapıların sağlam olması gereklidir.

**1) Vasküler reaktivite:**

Vasomotion diye de adlandırılan vasküler reaktivite, damarların spontan ve sürekli olarak vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yapmaları demektir. Tüm vücut arterlerinde olan bu aktiviteyi özellikle endotelden salınan ve birbirine zıt etkili mediatörler sağlar. Vazodilatasyon Nitrik oksid (NO), PGI<sub>2</sub> ve EDHF (Endotelin Derived Hypertrophic Factor), cAMP ve cGMP üzerinden, vazokonstriksiyon ise endotelin, anjiyotensin II, TXA<sub>2</sub>, PAF, Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP), 5-HT ve Norepinefrin (NE) etkisi ile gerçekleşir.

**2) Vasküler Endotel:**

Vasküler endotel makromoleküllere selektif

permeable, multifonksiyonel bir yüzey, homeostaz için gerekli faktörlerin kaynağı ve lokal veya sistemik stimullara dinamik ve değişken normal fizyolojik fonksiyonel yanıtlar verir. Endotel, 70 kg. lık bir kişide 1.8 kg ağırlığı ve 1 trilyon hücre sayısı, bir futbol sahası kadar genişliği ile insan vücudunun en büyük endokrin organıdır.

Malpighi, endotel'i damar iç duvarını oluşturan fonksiyonsuz bir duvar kağıdı olarak tanımlamıştı. 1953 yılında gerçekleştirilen Elektron mikroskopisi çalışmaları dokular arasında kompleks ve çeşitli hücre tabakaları arasındaki düzenlemeleri açığa çıkardı. 1970'li yıllarda Moncada, Vane, Ignarro ve Ferid Murad endotel'de antiagregan ve vazodilatatör etkili bir madde olduğuna dikkat çektiler. 1973 yılında Endotel hücre kültürünün yapılabilmesi endotel araştırmalarını artırdı. 1980'de Furgott ve Zawadzki EDRF'yi buldular. 1987'de Ignarro EDRF'nin NO olduğunu ispatladı.

1998 Nobel ödülü NO çalışmaları nedeniyle Ignarro, Furgott ve Ferid Murad'a verildi

Vasküler endotel hücreleri, yaşam süresince sürekli olarak ve öksayıda stimülöslere maruz kalır ve bu stimülöslere fizyolojik ve geçici değışimlerle cevaplar verir. Bazı stimülöslere şunlardır: pulsatil kan akımı ve shear stres, diyet değışkenlikleri (aşırı lipid, karbonhidrat), geçici stress ve katekolaminler, aktivite durumu ve hemodinamik değışiklikler, hormonal değışiklikler, yaşanan doğa koşulları değışiklikleri, sigara, inflamasyon, hipoksi, sirkadiyen ritm değışiklikleri. Sağlıklı endotel hücrelerinde bu etkilere karşı geçici lokal veya sistemik normal fizyolojik fonksiyonel değışiklikler olur ve hemen sonrasında dengelilik hali oluşur. Endotelin bu fonksiyonel fizyolojik yanıtına "Fenotipik modulasyon yanıtı" denir.

Fizyolojik stimülöslere yanıt olarak endotelde şu reaksiyonlar gerçekleşir: Oksidan moleküller (SO., OH), litik enzimler (fosfolipaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz - COX-1,2, ksantin oksidaz, LDL oksidaz, NADH/NADPH oksidaz, ACE), arakidonik asit ürünleri (Prostasiklin, TXA2, Lökotrienler), fibrinolitik inhibitörler (PAI-1), protrombotikler (TF, Trombin), vazokonstriktörler, büyüme stimülötörleri (PDGF, TGF-β), multiple sitokinler (İnterlökinler, TNF-α), lökosit adezyon molekülleri (E ve P selektin, ICAM, VCAM).

Ancak yine aynı endotelde hemen şu moleküller salınarak dengeyi devam ettirirler: doğal antioksidanlar (E ve C vit, koruyucu enzimler), koruyucu faktörlerin enzimleri, arakidonik asit ürünleri (PGI2), fibrinolitik aktivatörler (t-PA, urokinaz), antitrombotikler (trombomodulin, Antitrombin III, von Willebrand faktör, PGI2, NO, TFPI, Protein C, S), vazodilatatörler, büyüme inhibitörleri (Heparin-like glikozaminoglikan, Hepatosit GF) ve koruyucu enzimler (Cu/Zn SOD, MnSOD, Glutation peroksidaz, eNOS).

İşte fizyolojik yanıt moleküllerin aşırılığı veya inhibe edici moleküllerin aşırı yetersizliğı ve bu dengesizliğin devamlılığı halinde endotelde kronik bir disfonksiyon durumu oluşur. Kronik disfonksiyonlu endotelde ise membran depolarizasyonu ile hücre içi Ca artar, makromoleküllere ( LDL vs) permeabilite artar, intimada Ox-LDL birikimi (yağ çizgileri) olur, inflammatuar-fibroproliferatif cevap oluşur, trombotik-antitrombotik denge etkilenir, endotel hücrelerinin diziliş ve şekilleri bozulur, endotel hücresi hasarı-onarımı dengesi etkilenir, monosit, T lenfosit ve proliferere düz kas hücrelerinin intima'ya

göçü ile Ox-LDL içeren makrofaj köpük hücreleri belirmeğe başlar, matriks metalloproteinazların dengesi bozulur ve apoptozis gelişir.

Damar endotelini disfonksiyona sokan etkenler kalıtsal veya edinsel olabilir. Kalıtsal nedenler olarak herediter hemorajik telanjiektazi (Rendu-Osler), kavernöz hemanjiyom, Kasabach-Merritt Sendromu ve bağ dokusu hastalıkları (Ehler-Danlos S., Osteogenezis İmperfekta, Psödoksantoma Elastikum) sayılabilir. Ekstresek veya intrinsek edinsel nedenler olarak da ileri yaş, menapoz, ateroskleroz (aterom plağı fibröz bandın rüptürü), damar duvarı zedelenmesi (kesi-kopma, ani hipertansiyon piki, hiperviskozite, aşırı ve ani stres ile katekolaminler), immünglobulin bozuklukları (benign hiperglobulinemi, amiloidoz, makroglobulinemi, multiple miyelom), C vit. yetmezliğı (kollajen yapım bozukluğuna yol açarak) ve oksidatif stress – serbest radikal artışı önemli nedenlerdir.

Endotel disfonksiyonu kronikleştğinde başlıca şu değışiklikler oluşmağa başlar: Endotel membran depolarizasyonu ile hücre içi Ca artar, makromoleküllere ( LDL vs) permeabilite artışı, intimada Ox-LDL birikimi (yağ çizgileri) olur, inflammatuar-fibroproliferatif cevap oluşur, sitokinler, adezyon molekülleri, arakidonik asit ürünleri artar, trombotik-antitrombotik denge etkilenir, endotel hücrelerinin diziliş ve şekilleri bozulur, endotel hücresi hasarı-onarımı dengesi etkilenir, monosit, T lenfosit ve proliferere düz kas hücrelerinin intima'ya göçü ile Ox-LDL içeren makrofaj köpük hücreleri belirmeğe başlar, matriks metalloproteinazların dengesi bozulur ve apoptozis gelişir.

Kronik endotel disfonksiyonu durumunda özellikle vazokonstriksiyon, platelet adezyonu, platelet agregasyonu ve fibrin oluşumu daha kolaylaşacağından, koagülasyon oluşumuna da meyil artar.

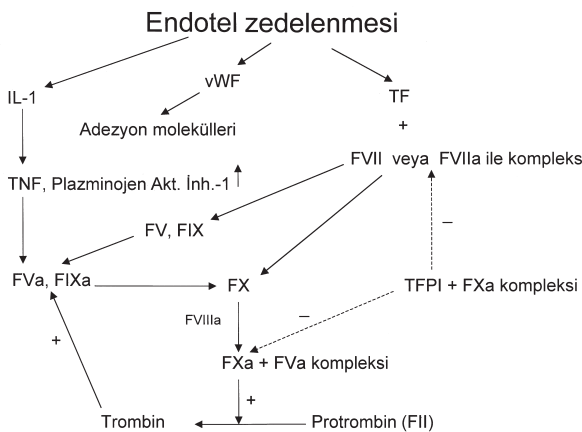
Kadınlarda 45 yaştan, erkeklerde ise 55 yaştan itibaren özellikle oksidatif stres, immunolojik imbalans ve glikasyon son ürünleri artışı gelişmeğe başlar. Buna ilişkin olarak da aterosklerotik süreç hızlanır, aterom plağının fibröz kalınlaşması artar veya ince ise yırtılabilir, tromboz daha kolay gelişebilir ve klinik bulgular olarak MI, serebral geçici iskemiler veya infarkt ortaya çıkabilir. Menapoz'da endotel yüzeyinin östrojen reseptör sayısında azalma, NO sentezinde azalma, vazodilatasyon yeteneğinde aksama, aterosklerozda şiddetlenme ve sonuçta daha kolay

aterotromboz gelişir.

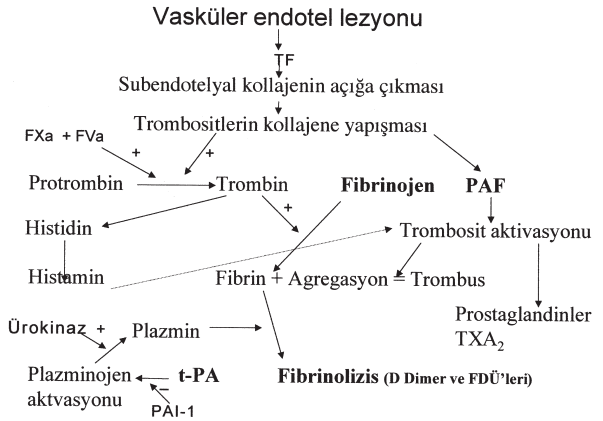
Kronik hipertansiyonda zaman içinde NO azalır, ET-1 artar, Ang II artar (LOX-1 reseptör upregulasyonu), OX-LDL artışı ve endotele yapışma kolaylığı (LOX-1 reseptör upregulasyonu) gelişebilir. Sonuçta da endotel disfonksiyonu tetiklenir.

Ani hipertansiyon değişimleri, stres, sigara, diyabet, obezite, infeksiyon, yaşlılık, hemodinamik değişiklikler, heterojenik shear stres ve aşırı yemeyin etkisi sonucu olan oksidatif stres sırasında hücre içine giren Ca ile başlayan yıkıcı biyokimyasal olaylar sırasında serbest radikaller ile endotelin-1 artar ve endotel hücreleri yanında, düz kas hücreleri ve monositlerde disfonksiyon gelişir.

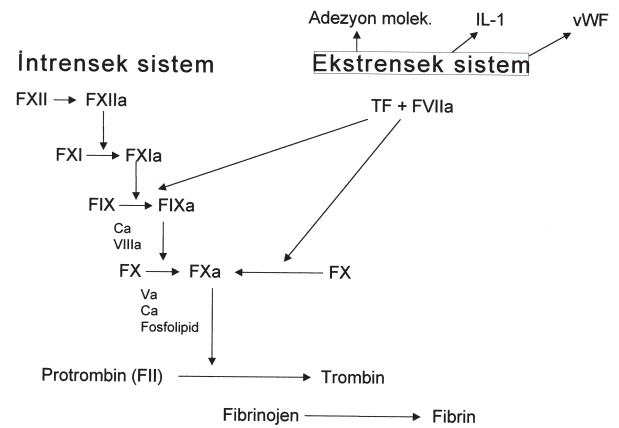
Herhangi bir nedenle damar endoteli zedelenğinde hemen endotel hücrelerinden interlekin-1 (IL-1), von Willebrand Faktörü (vWF) ve Doku Faktörü (TF) açığa çıkar (Şekil-1). Bunlardan vWF, adezyon moleküllerinin yapımını stimüle eder. IL-1, Tümör Nekroz Faktör (TNF) ile PAI-1 yapımını artırır. Bunların artışı ile Faktör V ve IX'un aktivasyonunu artırıcı etki gelişir ve bu gelişme ile de hem Faktör X miktarı artar, hem de bu faktörün aktivasyonuna katkı sağlanır. Aktive olmuş FXa ise FVa ile kompleks oluşturarak Protrombin'in Trombin'e dönüşümünde etkili olur. Açığa çıkan TF, bir taraftan FVII veya FVIIa ile kompleks oluşturarak hem FV ve FIX'un, hem de FX'un aktive olmalarında rol oynarken, diğer taraftan ise subendotelial kollajenin açığa çıkmasına yol açar (Şekil-2). Açığa çıkan kollajen, trombositlere yapışır ve onları aktive eder.



Şekil-1: Endotel zedelenmesinde gelişen olaylar



Şekil-2: Doku Faktörünün trombus oluşumundaki rolü



Şekil-3: Pıhtılaşma kaskadı

Obezitede adiposit hücreleri artışına bağlı olarak; a) Kronik TNF- $\alpha$  artışı (pentoxifillin ile inhibe), b) PAI-I artışı, c) TF artışı (Faktör VII aktivasyonu – prokoagulan etki), d) Büyüme faktörlerinde artma (TGF- $\beta$ ), e) Multiple sitokin artışı, f) Hormonlarda artma (insüline rezistan), g) Hemostatik gen ekspresyonunda artma, h) Leptin artışı (Trombositlerdeki leptin reseptörü aktive olur, Trombomodulin ekspresyonu azalır, ADP ile sinerjik etki) ve HDL hiperkatabolizması ile hipertrigliseridemi gelişir ve sonuçta fibrinolitik aktivite azalır.

Kronik diyabete ilişkin olarak oksidatif stres ile superoksid artışı, TGF- $\beta$  artışı (bunu artışı ile de TNF- $\alpha$ 'da artma, PAI-I'de artma ve Hepatosit GF'de azalma), glikasyon son ürünlerinde artma, PK-C ve Heksozamin yolu aktivasyonu ile Osteopontin ekspresyonu artışı, endotelial antiproliferatif moleküllerde azalma (NO, PGI<sub>2</sub>), TNF- $\alpha$  artışı, vasküler endotelial GF artışı (Anjiogenez aktivasyonu), prostanoidlerden TXA<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>'de artma, NF-k $\beta$  artışı ile Adezyon

Moleküllerinde artma ve E-NOS'ta artma izlenir. Bu değişiklikler sonucunda da fibrinolitik aktivitede azalma oluşabilir.

Kronik tütün kullanımında HDL düzeyinde düşme, fibrinojen konsantrasyonunda artma, sekonder polistemi ve kan viskozite artışı (Kan akımında yavaşlama ve hidrostatik basınçta artma ile damar frajilitesinde artma) sonucunda da endotel disfonksiyonu gelişebilmektedir.

İnfeksiyöz ajanlara maruz kalmada ve inflamasyon oluşma durumunda bakteriyel endotoksinlere (Clamydia, Cytomegalovirus, Helicobacteri Pylori vs), viral infeksiyonlara (Herpes Simplex 1-2) ve otoantijenlere (OX-LDL, Heat shock protein) karşı immün yanıt olarak T lenfositlerinde sitokin oluşumunun (E-selektin ve INF- $\gamma$ ) etkisi ile başlıca şu olaylar tetiklenir: lökosit-endotel normal interaksyonu bozulur, diğer adezyon molekülleri salınır (P-selektin, ICAM-1, VCAM) ve agregasyona meyil gelişir, ekstrasellüler matriks remodeling enzimleri aktivasyonu (MMPs) olur, makrofaj – mast hücreleri aktivasyonu gerçekleşir, proteolizis olur, düz kas hücreleri proliferasyonu başlar, arakidonik asid yıkım ürünleri oluşur, akut faz reaktanları gelişir (C-reaktif protein, IL-6,10, Fibrinojen), diğer sitokinler açığa çıkar (IL-1a,b , IL-6, 8, 10, ET-1, TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ ), protoonkojenler ortamda belirir, mononükleer hücreler aktive-infiltratör olur, adaptif immün yanıt olarak T lenfositleri aktive olurlar (Aterosklerotik plak ve dalakta) ve PDGF artar (DKH prolif. ve migrasyonunda en etkili).

### 3) Subendotelium:

Subendotelium, başlıca vWF, doku faktörü (TF), kollajen, fibrinojen, fibronektin, laminin ve vitronektin gibi mediatörleri ile homeostazın sağlanmasında rol oynar.

### 4) Kan Kitlesi:

Kan kitlesi, ihtiva ettiği kan elemanlarından özellikle trombositler ve bunların sayıları, yapısal özellikleri, bunların birbirleri ile olan etkileşimleri, homeostaza ilişkin fonksiyonları (pıhtılaşmayı başlatıcı, sağlayıcı ve önleyici) ve reolojik durum (kanın akışkanlığı) ile homeostazda önemli rollere sahiptir.

**Trombositler**, kemik iliğinin pluripotent kök hücrelerinin miyeloblast alt grubunun megakaryosit hücrelerinden türerler. Sağlıklı bir erişkinde mm<sup>3</sup> te 150 000 – 400 000 sayıda bulunan, 2-4 mikrometre çapında, çekirdeksiz, periferik yayımda 6-8 adet olan, kanda 6-8 gün kadar ömrü olan ve 1/3 'ü dalakta bulunan kan

hücreleridir.

Trombositlerin dens cisimlerinde ADP, ATP, Ca, 5-HT, Pirofosfat oluşurken, alfa granüllerinde ise platelet spesifik proteinleri (Platelet F4, Beta Tromboglobulin), Adezif glikoproteinler (Fibrinojen, Fibronektin, vWF, Trombospondin, Vitronektin), Koagulasyon Faktörleri (FV, FXI, Protein S, Mitojenik Faktörler, PDGF, TGF- $\beta$ , Epidermal Growth F, Endotelial Cell Gr.F), ve Fibrinolitik inhibitörler (Alfa2-Plazmin inhibitör, PAI-1) oluşur. Sitoplazmalarında ise anjiyojenik Faktörler (vaskular anjiyojenik growth F, Platelet F4), albumin, immunglobulinler, granül membran –spesifik proteinler (P selektin, CD63, GMP 33, ve diğer proteinler (Proteaz neksin1, 2, Peptidaz, TFPI, FXIII, alfa1-proteaz inhibitör, CI-inhibitör, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, alfa2-makroglobulin, vasküler permeabilite faktörü ve IL-1 $\beta$ ) bulunur (Tablo-1).

**Tablo-1: Trombosit granül ve sitoplazma molekülleri**

- 
- Dens cisimler
    - ADP, ATP, Ca, 5-HT, Pirofosfat
  - Alfa granüller
    - Platelet spesifik proteinler
  - Platelet F4
  - Beta Tromboglobulin
    - Adezif glikoproteinler
  - Fibrinojen, Fibronektin
  - vWF, Trombospondin
  - Vitronektin
    - Koagulasyon Faktörleri
  - FV, FXI, Protein S
    - Mitojenik Faktörler
  - PDGF, TGF- $\beta$ , Epidermal Growth F, Endotelial Cell Gr.F
    - Fibrinolitik inhibitörler
  - Alfa2-Plazmin inhibitör
  - PAI-1
  - Anjiyojenik Faktörler
    - Vaskular anjiyojenik growth F
    - Platelet F4
  - Albumin
  - İmmunglobulinler
  - Granül membran –spesifik proteinler
    - P selektin, CD63, GMP 33
  - Diğer proteinler
    - Proteaz neksin1, 2
    - Peptidaz
    - TFPI
    - FXIII
    - Alfa1-proteaz inhibitör
    - CI-inhibitör
    - Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen
    - Alfa2-makroglobulin
    - Vasküler permeabilite faktörü
    - IL-1 $\beta$
-



Trombositlerin azlığı (trombositopeni) gibi fazlalığı (trombositoz veya trombositemi) da koagülasyon dengesinin bozulmasında önemli etkenlerdir.

Trombosit sayısının artışı diğer risk durumları veya ilaçlara göre değişmek üzere vazooklüzif veya hemorajik serebral lezyonlara neden olurlar. Örnek olarak a) Primer Trombositemi (Tromb. >600.000 mm<sup>3</sup>), b) Reaktif trombositoz (Demir eksikliği anemisi, kronik infeksiyonlar, kollajenozlar, splenektomi, hemoliz, malign hastalıklar, ani kan kaybı, ağır egzersiz) ve c) Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklarda Trombositoz (Polisitemia rubra vera, Kronik Miyelositik Lösemi [eozinofilik-bazofilik-nötrofilik-monositik], İdiyopatik Miyelofibrozis) başlıca hastalıklardır (Tablo-2).

**Tablo-2: Trombosit Sayı Hastalıkları**

- **Trombosit sayı artışı**
    - **Primer Trombositemi** (Tromb. >600.000 mm<sup>3</sup>)
    - **Reaktif trombositoz** (Demir eksikliği anemisi, kronik infeksiyonlar, kollajenozlar, splenektomi, hemoliz, malign hastalıklar, ani kan kaybı, ağır egzersiz)
    - **Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklarda Trombositoz** (Polisitemia rubra vera, Kronik Miyelositik Lösemi [eozinofilik-bazofilik-nötrofilik-monositik], İdiyopatik Miyelofibrozis)
- Diğer risk durumları veya ilaçlara göre vazooklüzif veya hemorajik serebral lezyonlar

## II. Trombositopeni

100-50.000 mm<sup>3</sup>: Oklüzyon, 20.000 > Hemoraji

### Yapım azlığı veya trombosit anomalileri

**Kalıtısal:** Fanconi send., Bernard-Soulier Send., May-Hegglin anomalisi, Alport send.

**Psödötrombositopeni** (Postponed surgery, ilaç kesimi, kortikosteroid, splenektomi)

**Megakaryositik aplazi** (Kemoterapi)

**İnfeksiyonlar** (viral inf.lardan sitomegalovirüs, Epstein-Barr, kızamık aşısı, mikoplazma, malaria)

**Ağır pernisiyöz anemi**

**Platelet dağılımında bozulma** (pooling)

**Hepatosplenomegali**

- **Yıkım fazlalığı**
  - **İmmün trombositopeni**
    - İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP)
    - Kansere bağlı immün trombositopeni
    - Sistemik immün hastalıklar (SLE, antifosfolipid sendrom, skleroderma)
    - Viral infeksiyonlar-HIV
  - **Non-immün trombositopeni**
    - Trombotik trombositopenik purpura (TTP= Hemolitik üremik sendrom): (kalıtım, gebelik, immünoik-infeksiyöz hastalıklar, aşırı duyarlılık reaksiyonu, metastatik, sitostatikler, kinin, kinidin, sülfamidler, hidroklorotiazid, fenitoin, metildopa, heparin, digoxin, tiklopidin, simvastatin, ekstazi, kemik iliği nakli, trimetoprin, diklofenak, kordaron,)
    - Preeklampside HELP (Hemolysis Elevated Liver Enzyme concentratios, Low Platelet Counts)
    - Diğer nedenler: DIC, ağır yanık, hipoksi, ekstrakorporal dolaşım, glomerulonefrit, renal translantasyon, pulmoner hipertansiyon, alkol, malnutrisyon

Trombositopeni durumlarında trombosit sayısı 100-50.000 düzeyinde ise çoğunlukla serebral oklüzyonlar, daha düşük sayılarda ise serebral hemorajilere rastlanır. Trombosit sayı azlığı ya yapım azlığı veya trombosit anomalileri sonucu veya trombosit yıkım fazlalığı sonucu oluşur (Tablo-2).

1) Yapım azlığı veya trombosit anomalileri: Bunlara örnek olarak; a) Kalıtısal nedenler (Fanconi send., Bernard-Soulier Send., May-Hegglin anomalisi, Alport sendromu), b) Psödötrombositopeni (Postponed surgery, ilaç kesimi, kortikosteroid, splenektomi), c) Megakaryositik aplazi (Kemoterapi), d) İnfeksiyonlar (viral inf.lardan sitomegalovirüs, Epstein-Barr, kızamık aşısı, mikoplazma, malaria), e) Ağır pernisiyöz anemi, f) Platelet dağılımında bozulma (pooling) ve g) Hepatosplenomegali sayılabilir.

2) Trombosit yıkım fazlalığına örnek olarak; a) İmmün trombositopeniler: İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP), Kansere bağlı immün trombositopeni, Sistemik immün hastalıklar (SLE, antifosfolipid sendrom, skleroderma), Viral infeksiyonlar-HIV ve b) Non-immün trombositopeniler: 1- Trombotik trombositopenik purpura (TTP= Hemolitik üremik sendrom): (kalıtım, gebelik, immünoik-infeksiyöz hastalıklar, aşırı duyarlılık reaksiyonu, metastatik, sitostatikler, kinin, kinidin, sülfamidler, hidroklorotiazid, fenitoin, metildopa, heparin, digoxin, tiklopidin, simvastatin, ekstazi, kemik iliği nakli, trimetoprin, diklofenak, kordaron,), 2- Preeklampside HELP (Hemolysis Elevated Liver Enzyme concentratios, Low Platelet Counts) ve 3- Diğer nedenler (DIC, ağır yanık, hipoksi, ekstrakorporal dolaşım, glomerulonefrit, renal translantasyon, pulmoner hipertansiyon, alkol, malnutrisyon) sayabileceğimiz nedenlerdir.

### Pıhtılaşmayı başlatıcı, sağlayıcı ve önleyiciler:

Pıhtılaşmayı başlatıcılara ayrıca protrombotikler, prokoagulanlar ve platelet aktivatörleri ifadelerini de kullanmaktayız. Bunların başlıcaları: TF, PAI-1, vWF, fibrinojen, kollajen, IL-1, adezyon molekülleri, trombin, serotonin, epinefrin, vazopressin, immün kompleksler, TXA2, PAF, FXIIa, plazmin ve yüksek shear stres (Tablo-3).

Pıhtılaşmayı sağlayıcılar olarak, pıhtılaşma faktörlerini ve dolayısıyla intrinsek pıhtılaşma yolunu açıklamamız gereklidir. Bu yolda

pıhtılaşma işlevi, yukarıda saydığımız pıhtılaşmayı başlatıcıların tetiklemesi ile başlar ve ilk önce FXII aktive olur. Aktive olan FXIIa, FXI'i, FXIa FIX'u, FIXa ise FX'u aktive eder ve bu da protrombini trombin'e dönüştürür. Trombin de fibrinojen'i, agrege olmuş trombositlerle birleşip trombusu oluşturacak olan fibrin'e dönüştürür.

**Tablo-3: Pıhtılaşma işlevi**

**Pıhtılaşmayı başlatıcılar**

(Protrombotik-prokoagulanlar ve platelet aktivatörleri- TF, PAI-1, vWF, Fibrinojen, kollajen, IL-1, Adezyon molekülleri, Trombin, Serotonin, Epinefrin, Vazopressin, İmmün kompleksler, TXA2, PAF, FXIIa, plazmin, yüksek shear stress)

**Pıhtılaşmayı sağlayıcılar (Faktörler)**

**Pıhtılaşmayı önleyiciler**

Doğal antikoagulanlar  
Protein C (Kc.de) (K vit.ne bağımlı)  
Protein S (Kc.de) (K vit. ne bağımlı)  
Antitrombin III (Kc.de)  
TFPI (TF pathway inhibitor) (Endotel'de)  
 $\alpha_2$ -Makroglobulin  
Heparin Kofaktör II  
Trombomodulin (Endotel'de)  
Platelet aktivasyon inhibitörleri: NO, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, ADPase,  
ATP Difosfohidrolaz  
Fibrinolitik sistem: Plazminojen, Plazmin, t-PA, Ürokinaz

Pıhtılaşmayı önleyiciler; 1) Doğal antikoagulanlar (Protein C ve Protein S - Kc.de sentezlenir ve K vit.ne bağımlıdır, Antitrombin III - Kc.de sentezlenir, TFPI - TF pathway inhibitor - Endotel'de sentezlenir,  $\alpha_2$ -Makroglobulin, Heparin Kofaktör II, Trombomodulin - Endotel'de sentezlenir), 2) Platelet aktivasyon inhibitörleri: NO, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, ADPase, ATP Difosfohidrolaz ve 3) Fibrinolitik sistem: Plazminojen, Plazmin, t-PA, Ürokinaz.

Protein C ve S, bir taraftan FIXa'nın FX'u aktive etmesi basamağını engellerken, diğer taraftan da ekstresek pıhtılaşma yolundaki TF+ FVIIa kompleksinin aktiflediği FXa'nın protrombini trombine dönüştürme basamağını inhibe ederek antikoagulan etki gösterirler.

TFPI, TF + FVIIa kompleksinin hem FIX'un, hem de FX'un aktive olmalarını inhibe ederek etkisini yerine getirir.

Normalde Protein C inaktif halde bulunur. Trombin, trombomodulin molekülü ile kompleks oluşturduğunda Protein C aktifleşir. Aktif protein C ise FVa ve FVIIa'yı inaktive ederek antikoagulan etki gerçekleşir. Diğer taraftan da antitrombin III ise, trombin, FIX, X, XI ve XII'nin

aktive olmuş şekilleri ile protein C'nin de aktif şeklini inaktive ederek antikoagulan etkisini gerçekleştirir. Dolayısıyla Protein C ve/veya Protein S eksikliğinde antikoagulan etki aksar ve koagulyona meyil artar. Benzer aksaklık ve koagulyona meyil durumu, trombomodulin downregülasyonu yapan endotoksinler, IL-1, TNF- $\alpha$ , OX-LDL, glikasyon son ürünleri artışı ve leptin artışı durumlarında da görülür.

Faktör V'in mutasyonlu şekli olan FV Leiden ise aPC'ye rezistan olduğundan, antikoagulan etki gerçekleşmez ve tromboza yatkınlık gelişir.

Pıhtılaşmayı sağlayıcı faktörler glikoproteindirler ve normalde inaktiftirler. Aktiflendiklerinde, bir kısmı proteolitik özellik kazanırlar (Protrombin, FIX, FX, FXI ve FXII), bir kısmı ise proteolitik reaksiyon kofaktörü-enzimi olarak işlev görürler. Örneğin FV, FXa'nın, FVIII de FIXa'nın kofaktörüne dönüşürler.

Pıhtılaşmayı ayrıca Ca, fosfolipidler (Sfingomiyelin, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilinozitol) ve fibrinojen de başlatıcı etki göstermektedirler.

Pıhtılaşma faktörlerinden Protrombin, FVII, FVIII, FIX, FX, Protein C ve S, karaciğerde K vitaminine bağımlı olmak üzere sentezlenirler ve zimojenler diye tanımlanırlar. Protein S ayrıca endotelde, Protrombin, FVII, FVIII, FIX ve FX makrofajlarda, Protein S ve FV megakaryositlerde, fibrinojen ise karaciğerde ve megakaryositlerde de sentezlenmektedir.

Konuyu hemorajik veya trombotik hemostaz bozuklukları şeklinde toparlarsak bunları da kalıtsal ve edinsel nedenler olarak gruplandırabiliriz (Tablo-4 ve 5).

**Tablo-4: Hemorajik hemostaz boz.ğu**

• Kalıtsal nedenler

- Faktör defektleri
  - Hemofili A (FVIII), B (FIX)
  - FII, V, VII, X, XI, XII yetersizliği
  - vWF yetersizliği
- Platelet hastalıkları (Antiplatelet ilaçlar sakıncalı, diğ bakımı, demir-folat, mast engellenmesi, antifibrinolitik, eritropoetin, platelet transfüzyonu, rekombinant FVIIa,
  - Glanzman trombastenisi (GpIIb/IIIa defekti)
  - Bernard-Soulier send. (GpIb, FV ve FIX defekti)
  - Platelet granül hastalıkları
- Fibrinolitik hastalıklar
  - $\alpha_2$ -antiplazmin yetmezliği
  - PAI-1 yetmezliği

Williams's Hematology 2001

- Edinsel nedenler
  - Trombositopeni (İlaçlar, hipersplenizm, hipoplastik)
  - Kc. Hast.(siroz, yetmezlik, transplantasyon)
  - Böbrek yetmezliği-üremi
  - K vit. Eksikliği (Malabsorbsiyon sendromu, uzun süreli antibiyotik, malnutrisyon, uzun bilier obstruksiyon)
  - Hematolojik hast.lar (Akut lösemi, miyelodisplaziler, monoklonal gammopatiler, esansiyel trombositemi)
  - Faktörlere karşı antikor oluşması (FV, VIII ve XIII'e karşı nötralizan antikorlar, edinsel vWF hast., antifosfolipid antikorları ile birlikte hipoprotrombinemi)
  - DIC
    - Akut: Sepsis, malignensiler, travma, obstetrik komplikasyonlar
    - Kronik: Malignensiler, dev hemanjiom, missed abortus
  - İlaçlar: Antiplatelet, antikoagulan,antitrombin, trombolitik, mielosupresif, hepatotoksik ve nefrotoksikler, tienopiridinler, cAMP arttırıcılar, GpIIb/IIIa reseptör antagonistleri, kardiyak ilaçlar, plazma ekspanderlar, psikotropolar, onkolojikler, Ca KBleri,
    - Vasküler bozukluklar: Nonpalpable purpura, kortikosteroid, Vit C yetmezliği, purpura fulminans, palpable purpura ( Henoch-Schönlein, vaskülit, disproteinemi)

**Tablo-5: Trombotik Hemostaz Bozuklukları (Venöz trombozlar sık, Arteriyel seyrek)**

#### I. Kalıtsal nedenler

- Aktif Protein C rezistansı (En sık)
  - FVa nokta mutasyonlu=FV Leiden'i inaktive edememe
- Protein C eksikliği (Ven trombozları, Warfarin ile deri nekrozu. Tromboz, Doğumdan sonra)
  - Tip I: PC antijeninin miktarı ve aktivitesi az
  - Tip II: PC antijeni miktarı normal, işlevi bozuk
- Protein S eksikliği (Tromboz, Doğumdan sonra)
- Antitrombin III eksikliği (Tromboz, Gebelik sırasında)
- Protrombin mutasyonu ile artışı
- Fibrinolitik sistem bozuklukları
  - Bozuk işlevli fibrinojen
  - Hipoplazminojen

#### II. Edinsel nedenler

- **Antifosfolipid Antikorlar** (Antifosfolipid sendromu- Tip I, II, III ve IV)) (aPC + Antifosf. Ant. = aPC'ye rezistan oluşur ve antikoagulan etki aksar, tromboza meyil artar)
  - **Lupus antikoagulanı**
  - **Antikardiyolipin antikorları:** Kollajen doku hastalıkları, Kanserler, Enfeksiyonlar, İmmün yetmezlikler (HIV), Behçet, Romatoid artrit, TTP, İlaçlar
- **Protein C ve/veya Protein S eksikliği**
  - K vit eksikliği, Kc. Bozukluğu, Heparin kullanımı, Nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği, Preeklampsi, Kontraseptif kullanımı, DIC
- **Antitrombin III eksikliği**
  - Kc ve böbrek yetmezlikleri, kontraseptif, obezite, eklampsi

#### • Fibrinolitik sistem bozukluğu

- PAI-1 artışı – t-PA azalması:
  - Ülseratif kolit, Chron hast., Kontraseptif, Postop dönem, Kontraseptif, Kronik Böbrek yetm., kanser,akut MI, TTP, postop dönem,
- **Anneksin eksikliği:** İleri kc. ve böbrek yetmezliği
- **Homosistein fazlalığı:** B12 vit. eksikliği
- **Plazminojen eksikliği:** İnsülin, TNF
- **Gebelikte:** Fibrin artışı, PAI-1 ve 2'de aşırı artış veya fibrinolitikler olan t-PA ve ürokinaz'da artış ± (Doğumdan 3-5 günde normale)
- **Paraproteinemiler:** Multiple miyelom
- **İlaçlar:** Nonsteroid antiinflamatuvar, Betalaktam antibiyotikler
- **Obezite:** PAI-1'de ve TF'de artma
- **Menapoz:** NO'da azalma ve endotelial disfonksiyon
- **Diabet:** NO'da azalma, PAI-1'de artma

Trombotik hemostaz bozukluğu durumu gebelik, operasyon, kontraseptif kullanımı ve hareketsizlik ile ortaya çıkmış ise bu kişilerde kalıtsal neden araştırılmalıdır.

Sağlıklı kişide ve normal düzeydeki homosistein t-PA'nın, ApoLp (a) ise Plazminojen'in ortak reseptörleri olan Anneksin aracılığı ile sağlanan fibrinolitik aktivitelerini ve plazmin yapımını inhibe ederler. Böylece Protrombotik süreç gerçekleşmiş ve hemoraji varsa dengelenmiş olur. Homosistein veya ApoLp (a) düzeylerinin fazlalığında ise trombotik süreç yatkınlığı ve endotel disfonksiyonu yapıcı etki söz konusu olacaktır. Homosistein Kükürt içeren aminoasit olup normalde kan düzeyleri: kadın için: 6-10 mikromol/L, erkek için ise: 8-12 mikromol/L'dir. Meyva ve yeşil salata bol bulunur.

Yüksek hematokrit, kardiyak output yetmezliği ve ileri karotid stenozu durumlarında serebral perfüzyon veya akım yetmezliği gelişir ve serebral ATIII ve Prot. C ve S eksikliği olur ve trombotik faktörlerin inaktivasyonu aksar. Sonuçta protrombotik yatkınlık gelişir.

Serebral venöz trombozlarda özellikle a) Kan hücre hastalıkları (Polisitemia, sicle cell anemi, post hemorojik anemi, paraksimal nokturnal hemoglobinuri, trombositemi (primer yada sekonder) ve b) Koagulasyon Defektleri (Protein C, Protein S ,Antitrombin III eksikliği, DIC, Heparine bağlı trombositopeni, Faktör V Leiden Mutasyonu, Protrombin 20210 A mutasyonu) araştırılmalıdır.

Tüm strok'ların %10-18 kadarında aPC'ye rezistansı, %10 kadarında Prot.C ve S eksikliğine rastlanmaktadır. D-dimer iskemik strok'ta %30 yüksek değerlerde saptanmaktadır.

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2006 12:2; 33-40

(ateromtrombotik ve lakunere göre özellikle kardiyembolik'te daha fazla). Progressif iskemik strok'ta ayrıca; vWF miktarında, trombin ve fibrin turnover'inde artma, BOS ve plazma'da t-PA ve PAI-1'de artma ve Plazminojen aktivitesinde azalma dikkati çeker. CRP yüksekliği, kardiyovasküler komplikasyon gelişende daha sık izlenir.

### TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Trombositoz'da başlıca şu tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir: Plateletferezis, Hidroksiüre, Anagrelid (0.5 mg/qid or 1 mg/bid, 2-3 mg/gün), Rekombinant interferon- $\alpha$ , ve ASA (40 mg/gün).

Trombositopeni saptanan stroklu hastalarda, hastanın uygunluğuna göre başlıca şu tedavi seçeneklerine baş vurulabilmektedir: Plazma değişimi (özellikle TTP'de), Prednizolon 1-5 mg/kg/gün, antiretroviral (zidovudin, vinkristin), IVIG (0.04 g/kg/hafta, şiddetli durumda 1 g/kg/gün), splenektomi (özellikle ITP'de, operasyona uygun olmayanda dalak irradiyasyon ve embolizasyonu, Dextran 40, Platelet transfüzyonu, Sitostatik (Azatiopirin, siklofosamid, siklosporin), Anti-Rh (D) Immun globulin, C vitamini, HELP'te: Fetusun çıkarılması, plazma değişimi, Von Willebrand Hastalığı (vWF eksikliği) varsa; Desmopressin (0.3 mikrog/kg 50 ml SF ile 20 dk da infüzyon), FVIII/vWF multimerleri (20-30 U/kg doz 12 saatte İV, major cerrahide 3-10 süre ile), Antifibrinolitikler (Aminokaproik asid - 4 x 50 mg/kg/gün, Traneksamik asid - 3 x 25 mg/kg/gün), Hipoprotrombinemi - disprotrombinemi (FII) olanlar ile FVII yetmezliği ve FX yetmezliği bulunanlarda birlikte ağır kanama da varsa

replasman tedavisi uygulanır. FV yetmezliğinde traneksamik asid ve replasman tedavisine baş vurulur. FXIII yetmezliğinde Fibrin stabilize edici faktör, Afibrinojemi - disfibrinojemide ise replasman tedavisi uygulanır.

Antikardiyolipin antikor sendromunda uzun süreli Warfarin + ASA  $\pm$  Pentoksifillin (Antikor negatifleştikten sonra 4-6 ay daha, warfarin'e rağmen rekurren strok'ta: Prednizon, immun-supressif, plazmaferez), Protein C ve/veya S eksikliğinde K vit., Heparin (PT 1.3-1.5 olunca) + Warfarin (INR: 2-3), ATIII eksikliğinde warfarin, cerrahi bir işlem öncesi ve warfarin'e direnç varsa ATIII konsantresi verilir. Semptomsuz eksiklikte birkaç ay, semptomluda yaşam boyu bu tedaviler uygulanır. Gebeliğe müsaade edilecekse LWH eparin SC olarak kullanılır.

Heparin, ATIII'ü düşürür, Lupus antikoagulanını pozitif yapar, Warfarin ise Protein C ve S'yi düşürür.

Gebelik ve kontraseptif Protein S'yi düşürür, Protein C ve ATIII'e etkileri yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ and Silberstein LE. Hematology. Basic Principles and Practice. Part VII. Hemostasis and Thrombosis. Second Ed. Churchill Livingstone. N York, 1995, 1576-1781.
  2. Proven D and Gribben J. Molecular Haematology. Chapter 7. Myeloproliferative Disorders. Blackwell Science. Paris. 2000, 85.
  3. Howard MR, Hamilton PJ. Haematology. Sec. Ed. Churchill Livingstone. Edinburg. 2002, 68-80.
- İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akakın S ve Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik Hastalıklar. Güneş Kitabevi, Ankara 1996, 1177-1361.