Vet. Bil. Derg. (2002), 18, 1-2 : 5-14

HEMOSTAZIN DÜZENLENMESİNİ SAĞLAYAN BAŞLICA MEKANİZMALAR

Ramazan Çöl@1 Zafer Durgun1

Major Mechanisms Maintaining the Regulation of Hemostasis

Özet: Hemostaz damar bütünlüğünün bozulduğu yerde kan kaybını önleyen bir mekanizma olarak tanımlanabilmektedir. Hemostaz, prokoagulan ve antikoagulan mekanizma arasındaki duyarlı bir dengeyle sürdürülmektedir. Bu dengenin bozulması ya şiddetli kanamaya ya da pıhtı oluşumuna neden olabilmektedir. Bu derlemede primer ve sekonder hemostaz olarak iki grup altında incelenebilen bir dizi karmaşık olay sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemostaz, Kan Pulcuğu, Pıhtılaşma, Fibrinoliz, Fizyolojik Antikoagulanlar

Summary: Hemostasis may be defined as the process that prevents blood loos from sites of vascular distruption. Normal hemostasis is maintained by a delicate balance between the procoagulant and anticoagulant mechanism, distruption of this balance can lead to either excessive bleeding or to clot formation. This review presents information about a series complex mechanisms divided into two groups as primer and secondary hemostasis.

Key Words: Hemostasis, Platelet, Coagulation, Fibrinolysis, Physiological Anticoagulants

Giriş

Normal koşullarda kan, damar içinde sıvı halinde bulunur. Damar sisteminin kasılabilir olması, kalbin pompalama gücü, intraplöyral negatif basınç, venöz damarlarda kanın geri dönmesini engelleyen kapakçıkların varlığı gibi çeşitli faktörlerce kanın damar sisteminde akışkanlığı sağlanmaktadır (Terzioğlu ve ark., 1993). Bunların yanında damar endotel hücrelerinin oluşturduğu düzgün yüzey ve endojen antikoagülanlar da kanın sıvı halde kalmasında önemli etkenlerdir. Damarın herhangi bir nedenle zedelenerek endotel hücrelerin örselenmesi, kolajen dokunun açığa çıkması ve damar iç yüzeyinin kayganlığını yitirmesi sonucunda başlayan pıhtılaşma mekanizması travma bölgesinden kan kaybını engellemektedir (Noyan, 1993). Kanamanın durdurulması için primer ve sekonder hemostaz olarak iki grup altında incelenen bir dizi olay meydana gelmektedir (Guyton ve Hall, 1996).

Primer Hemostaz

Damarsal Özellikler:

Kan damarının kesilen veya yırtılan kısmında ilkin damar duvarı kasılır ve refleks olarak büzülür. Bu durum kanamanın azalmasına yardım eder. Bu olayda sinir sistemi, yerel kaslar ve trombositlerden kaynaklanan yerel faktörler (Tromboksan A2 , serotonin) rol oynamaktadır (Kayaalp, 1988; Yılmaz, 2000).

Kan damarlarının iç yüzeyinde bulunan endotel hücre katmanı hemostazda önemli bir rol oynamaktadır. Bu hücreler kan akımı değişikliklerine, gerilmeye, dolaşımdaki çeşitli maddelere ve yangı aracılarına yanıt verirler (Ganong, 1995). Normal bir endotel; koagulasyon ve kan pulcuklarının yığılmasını önleyicileri oluşturma, damar tonusu ve geçirgenliği düzenleme ve reaktif endotelaltı yapılardan hemostatik kan bileşenlerini ayıran koruyucu bir örtü oluşturma özelliği ile kan akışkanlığını sürdürmeye katkıda bulunmaktadır (Wagner ve ark., 1984). Endotel hücreler kolajen, fibronektin ve von Willebrant faktör (vWF) gibi hemostazda önemli olan hücredışı proteinleri oluşturmakta ve salmaktadırlar. Buna karşın söz konusu hücreler, protein yapısındaki trombomodülin ile heparin sülfat salgılayarak da kan pıhtılaşmasını engellemektedir. Doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörlerini oluşturarak da fibrinolizi düzenlemektedirler. Ayrıca prostasiklin (PGI_2) ve nitrik oksit (NO) salarak kan pulcukları yığınlaşmasını engellemekte ve damar büzücü (vazokonstriktör) endothelinler (endotelin 1, 2 ve 3) ile bazı damar genişletici (vazodilatatörler) (PGI_2 ,NO) oluşturarak da damar duvarı tonusunu ayarlamaktadırlar (Wanecek ve ark 2000) (Şekil 1).

Damar işlevlerindeki bazı bozukluklar kanamaya yol açmaktadır. Örneğin; endotelin kan hücrelerine karşı daha geçirgen olduğu durumlar ile damar duvarının veya damar dışı destekleyici dokuların yapısal

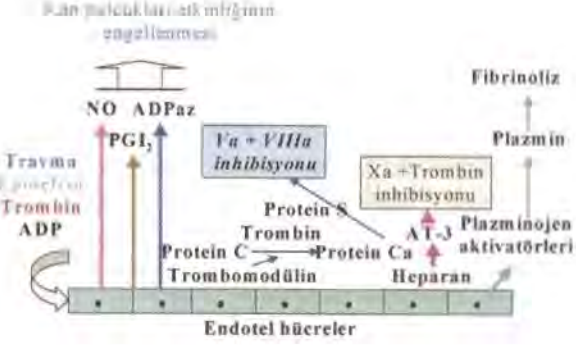
Geliş Tarihi : 15.04.2002 @: rcol@selcuk.edu.tr
1. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, KONYA

anormalliklerinden dolayı vazokonstriktör cevabın bozulduğu durumlar kanamaya neden olmaktadır (Kitchens, 1982; Wagner ve ark., 1984). Yangısal durumlarda akyuvarlardan salınan proteolitik enzimler de endotel hücreleri bozabilmekte, bağ doku proteinlerini değiştirerek kanama eğilimi doğurmakta ve damar bozukluklarında şekillenen peteşiyel kanamaları artırabilmektedir (LeRoy ve ark., 1984).

Endotel hücreler trombin gibi enzimlerle, interleukin-1, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferon gibi sitokinlerle, sentetik hormonlarla ve endotoksinlerle uyarıldıklarında ise trombojenik olmayan koruyucu özelliklerini yitirmektedirler. Örneğin, endotel hücreler sitokinler ve bazı aracı maddelerce uyarıldıklarında (özellikle septik durumlarda), nötrofilleri endotele yapıştırmak için etkinleştirilen ve bir akyuvar adezyon molekülü olan E-selectin'in damardaki varlığını artırmakta (Okajima ve ark., 1997), yine plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ile vWF'nin oluşum ve salınımını gerçekleştirmekte, doku faktörü oluşmasını artırmakta (Rodgers, 1988), ayrıca membran trombomodülin derişimini azaltmaktadırlar. TNF doku faktörü ile diğer koagulasyon aktivatörlerinin salınımı için önemli bir aracı olup özellikle sepsisli durumlarda, endotel zararı oluşturma, doku faktörü salınımını sağlama, kan pulcuklarını etkinleştirme, pıhtılaşmanın dış ve iç yolunu etkileme ve damar içinde yaygın pıhtı oluşturma gibi önemli rollere sahiptir (Okajima ve ark., 1996).

Plazminojen aktivatörleri, oluşan tromboza karşı fibrinolizi başlatmak için, bir endotel hücre cevabı olarak da oluşturulabilmektedir. Birçok araştırıcı (Spero ve ark., 1980; Voss ve ark., 1990; Lorente ve ark., 1993; Masters ve ark., 1996) septik durumlarda fibrinolitik sistemi etkinleştiren endotel kaynaklı plazminojen aktivatörünün (PA) salındığını bildirmektedirler. Sepsisin başlangıç döneminde etkinleştirilen söz konusu sistem sonuçta özellikle endotel hücrelerden PAI-1'in salınımıyla engellenmektedir. Sepsisin gelişiminde plazmin oluşumunu önleyen PAI-1'in salınımında görülen bu artış, mikrosirkülasyonda fibrin birikmesine katkıda bulunmakta ve doku işemisine sebep olarak sonunda organ yetersizliğine neden olmaktadır. Ameliyat sonrası ve travma sonrası fibrinolitik mekanizmanın durdurulmasının nedeni de, doku zararına bağlı olarak sitokinlerce düzenlenen PAI-1'in oluşumunun artmasına bağlanmaktadır. Böylece yeni şekillenen hemostatik plağın çözünmesi gecikmekte, amaliyat sonrası venöz tromboz riski artmaktadır (Wiman ve ark., 1984).

Endotel hücreleri negatif yüklü kan pulcuklarını geri itme özelliğinde olan yine negatif yüklü hücrelerdir. Endotelin iç yüzüne adsorbe olan mukopolisakkarit (glikokaliks) tabakası, pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın etkin duruma gelmesini engellemektedir. Endotelyumun antitrombotik özelliğine ek olarak bu eksi yüklü yüzey, damar yaralanması sonucu başlatılan hemostatik cevabın damar içinde yayılmasını sınırlamada da önemli rol oynamaktadır (Ofosu ve ark., 1989). Hemostatik plağın şekillendiği yere yakın olan endotel hücrelerdeki bir enzim (prostasiklin sentetaz) yardımıyla şekillenen PGI_2 , damar içi kan pulcuğu yığınlaşmasını engellemekte ve endotel yüzeye bağlı trombin inhibitörleri olan trombomodülin ve heparin sülfatın katkılarıyla da fibrinin damar içinde yayılması sınırlandırılmaktadır (Marcus ve ark., 1978). Bir glikozaminoglikan olan heparin sülfat, AT-III'ü etkinleştirmekte ve böylece trombin ve faktör Xa'nın engellenmesini sağlamaktadır. Trombomodülin ise trombini bağlayarak fibrin oluşumu ile kan pulcuğu, FV ve FVIII etkinliğini engellemekte (Pabinger, 1986; Dahlback ve Stenflo, 1980), ayrıca protein C etkinliğini sağlamaktadır. Protein S kofaktör olduğunda protein C ise FVa ve FVIIIa'nın etkisiz duruma gelmesi ile plazminojen aktivatör inhibitörlerinin bağlanmasında, dolayısıyla fibrinolizin hızlandırılmasında rol almaktadır (Walker, 1981; DeFouw, 1986 ; Heeb ve ark., 1987) (Şekil 1).



Şekil 1. Endotelin antitrombotik özellikleri (Colman ve ark.)

Endotel hücreler trombin, epinefrin, travma gibi uyaranlarla uyarıldıklarında, adenilat siklaz aracılığı ve sAMP yoluyla PGI_2 oluştururlar. Prostasiklin endotel hücrelerince, Tromboksan A2 ise trombositler tarafından siklooksijenaz yolu aracılığıyla ortak öncül maddeleri olan araşidonik asitten üretilmektedir (Weiss ve Turitto, 1979). Tromboksan A2 trombosit kümelenmesi ve damar büzülmesini kamçılarken, prostasiklin kan pulcukları kümelenmesini önlemekte ve damar genişlemesine neden olmaktadır. Kan pulcukları, Tromboksan A2 ve prostasiklin arasındaki denge yerel kan pulcukları kümelenmesi ve bunun sonucunda pıhtı

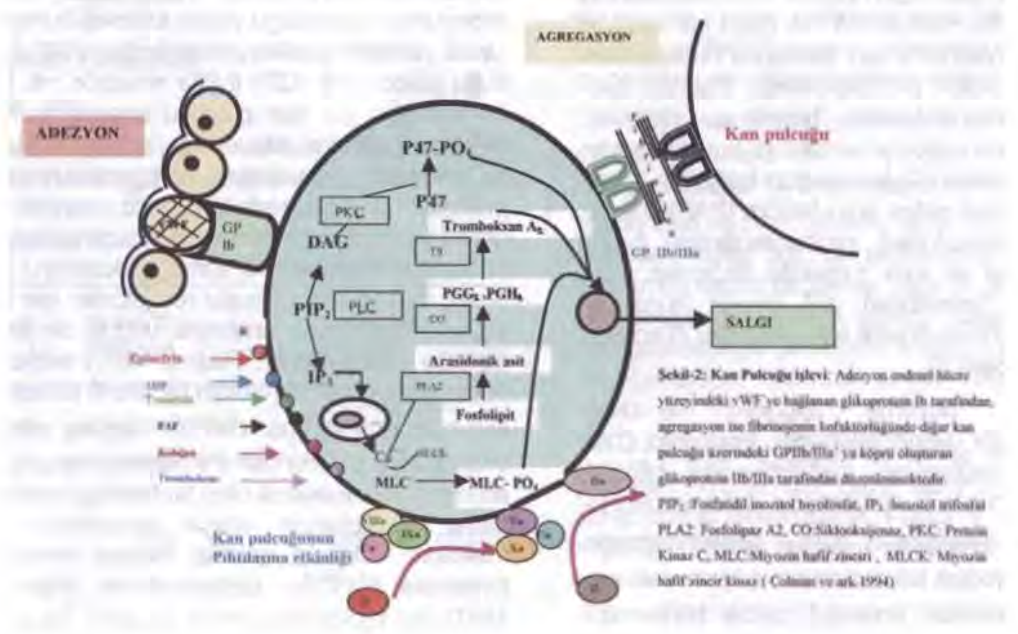
oluşmasını artırırken pıhtının aşırı yayılmasını önlemekte ve pıhtı çevresindeki kan akımının sürekliliğini sağlamaktadır. Endotel hücreler histamin , ATP ve asetilkolin gibi diğer agonistlerle uyarıldıklarında ise guanilat siklaz uyarılmakta ve nitrik oksit (NO) oluşumuyla sonuçlanan hücre içi siklik guanozin monofosfat (GMP) düzeyi yükseltilmektedir. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da adlandırılan NO, nitrik oksit sentaz (NO sentaz, NOS) tarafından kolaylaştırılan bir tepkimede, arjininden oluşmaktadır. Böylece, uygun bir uyaranla karşılaşan endotel hücreleri vazodilatasyon oluşturan ve kan pulcuğu işlevini engelleyen iki ayrı aracıyı (PGI2 ve NO) oluşturmakta ve salmaktadırlar (Radomski ve ark., 1990) (Şekil 1).

Kan Pulcuklarının Özellikleri :

Kan pulcukları memelilerde renksiz, yuvarlak görünümde çekirdeksiz hücrelerdir. Çapları 2-3 mikron arasında değişir. Kanatlılarda ise çapları oldukça büyüktür (4-8 mikron) ve çekirdekli hücrelerdir (Keskin ve ark.,1995a). Dolaşımdaki sayılarının azalmasına trombopeni, artmasına ise trombositoz denir. Sayıları türler arasında farklılık göstermektedir. Sığır, koyun, köpek ve domuzda sayıları diğer hayvanlardan fazladır. Kanatlılarda ise sayıları oldukça düşüktür (Keskin ve ark.,1995b.; Durgun ve ark., 1993; Durgun ve ark., 1990; Yılmaz, 2000)

Hemostazda kan pulcuklarının üç önemli fizyolojik işlevi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi; damar bütünlüğünün bozulduğu kısımda kan pulcuğu plağını şekillendirmektir. Eğer damardaki yırtılma küçükse oluşan trombosit tıkacı kan kaybını tamamen durdurmakta, aksine büyükse kanamayı durdurmak için trombosit tıkacına ek olarak kanın pıhtılaşması da gerekmektedir. Trombosit tıkacı oluşum mekanizması, gün içinde yüzlercesi gerçekleşen çok küçük damarlardaki yırtıkların kapatılması için son derece önemlidir. Trombosit sayısı çok az olan bir kişide, derialtı ve tüm iç dokularda yüzlerce küçük hemorajik odak gelişmektedir (Guyton ve Hall, 1996).

Trombositlerin ikinci işlevini; etkin duruma gelmeleriyle birlikte yüzeylerinde negatif yüklü fosfolipit (platelet faktör 3, (Pf-3) şekillenmesi ve böylece pıhtılaşmanın hızlanması oluşturur. Pf-3 olmaksızın pıhtılaşma işlemi çok yavaş gelişmektedir (Deniz, 2000). Etkin duruma geldikleri sırada kan pulcuklarında ayrıca spesifik pıhtılaşma faktörleri için (özellikle FVa ve FVIIa) reseptörler şekillenmektedir. Bu reseptörler kan pulcuğu üzerindeki fosfolipitler ile birlikte faktör IXa ve Xa için bir bağlanma alanı olarak görev yapmakta ve böylece gerek FX'un kan pulcuğu üzerinde faktör Xa'ya çevrilmesi gerekse faktör Xa tarafından protrombin'in trombine dönüşmesi için etkili bir kolaylaştırıcı çevre oluşturulmaktadır (DeLa Cadena ve ark., 1994) (Şekil 2).



Şekil-2: Kan Pulcuğu işlevi: Adezyon endotel hücre yüzeyindeki vWF'ye bağlanan glikoprotein Ib tarafından, agregasyon ise fibrinojenin kofaktörlüğünde diğer kan pulcuğu üzerindeki GPIIb/IIIa' ya köprü oluşturan glikoprotein IIb/IIIa tarafından düzenlenmektedir. PIP_2: Fosfatidil inositol biyofosfat, IP_3: İnositol trifosfat PLA2: Fosfolipaz A2, CO:Siklooksijenaz, PKC: Protein Kinaz C, MLC:Miyozin hafif zinciri , MLCK: Miyozin hafif zincir kinaz (Colman ve ark.1994)

Üçüncü işlevi ise; endoteli koruma özellikleridir. Örneğin, kan pulcuğu sayısı düşük olan hayvanlarda damar endoteli bozulma eğilimi göstermektedir. Deneysel olarak oluşturulan trombositopenide damar endotelinin incelmesi, aşırı gözenekleşmesi ve kan pulcukları tarafından açığa çıkarılan serotonin ve norepinefrin düzeylerinin azalması sonucu endotelin engel oluşturma işlevi aksamaktadır (Colman ve ark., 1994). Bu durum, özellikle postkapiller venüler interendotelyum boyunca alyuvarların damar dışına çıkmasına ve peteşilere neden olmaktadır (Meyer ve Harvey, 1998).

Damar duvarının yaralanması veya yabancı bir yüzeyle değide bulunması sonrasında kan pulcuklarında hızlıca adezyon, şekil değiştirme, sekresyon ve plak gelişimiyle karakterize bir seri mekanizma gerçekleşir (Sixma ve ark., 1995) (Şekil 2). Kan pulcukları birkaç sınıf granül içermektedir. Bunlardan "dense bodies" yani yoğun bölge diye adlandırılan granüllerde; serotonin , ATP, ADP, pirofosfat ve kalsiyum, α-granüllerde; fibrinojen, vWF, faktör V, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, fibronektin, α-antitripsin, β-tromboglobulin, platelet faktör 3,4 ve platelet kökenli büyüme faktörü, lizozomlarda ise; çeşitli asit hidrolazlar bulunmaktadır (Kaplan ve ark., 1979; Saussy ve ark., 1986). Trombositlerin etkinleştirilebilmesi için öncelikle hücrenin uyarılması gerekir. Uyarının algılanması ise hücre zarı reseptörleriyle sağlanmaktadır (Kroll ve Schafer, 1989). Trombosit aktivatörleri arasında; ADP, ATP gibi adenin nükleotitler, adrenalin, vazopresin (ADH), serotonin, noradrenalin gibi hormonlar ve trombosit aktive edici faktör (PAF), Thromboxan A2 gibi özgün yapılar sayılabilir (Saussy ve ark., 1986). Bu maddelerin pek çoğu hücreyi özel reseptörleriyle uyarırken, aynı zamanda hücreiçi adenilat siklaz enzimini de engellerler. Enzimin baskılanması, hücre işlevlerinin hızlanması demektir. Trombosit zarında birçok reseptör türü bulunmaktadır; serotonin reseptörleri S2, vazopresini bağlayan V1 reseptörleri, trombosit aktive edici faktöre (PAF) karşın özgün yüzey reseptörleri, prostaglandinlere özgün PGE reseptörleri ve aynı moleküle bağlanan prostasiklin (PGI2) reseptörleri gibi yapılar hücre işlevlerinin denetiminde önemli role sahiptirler (Terzioğlu ve ark., 1993) (Şekil 2).

Hormonlar, büyüme faktörleri ve nörotransmiterler gibi uyarıcı agonistler, Fosfolipaz C'nin etkinleşmesini sağlayarak fosfatidilinozitol bifosfatı (PIP_2)'ı parçalamakta bunun sonucu olarak inozitol trifosfat (IP_3) ve diasilgliserol (DAG) şekillenmektedir. Oluşan IP_3 ise yoğun tubuler sistem (kaslardaki sarkoplazmik retikulümün analoğu) olarak bilinen kalsiyum depo organellerindeki reseptörler ile tepkimeye girmekte ve iyonize kalsiyumun yıkımlanması sonucu sitoplazmada derişimi artmaktadır (Colman ve ark, 1994). Sitoplazma kalsiyumundaki bu artış ilk önce kalmodüline bağlı fosfokinazı etkinleştirmekte ve böylece miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu şekillenmektedir ki, bu yol kan pulcuğunun şekil değiştirmesi ve kasılımı için önemlidir. Ayrıca Fosfolipaz A2 enzimince zar fosfolipitlerinden araşidonik asidin serbest bırakılmasında kalsiyuma ihtiyaç vardır. Araşidonik asit ise siklooksijenaz enzimince prostaglandin endoperoksidaza ve sonunda güçlü kan pulcuğu agonisti olan Tromboksan A2'ye dönüştürülmektedir. Tromboksan A2, aynı zamanda güçlü bir damar büzücü etkiye de sahip bulunmakta ve böylece hemostaz olayını hızlandırmaktadır. Aspirin ve diğer steroit olmayan yangı giderici etkenler siklooksijenazı engelleme özelliğinden ve Tromboksan A2'nin oluşmasını önlemesinden dolayı antiplatelet bir etkiye sahiptirler (Terzioğlu ve ark., 1993; Meyer ve Harvey, 1998) (Şekil 2).

Fosfolipaz C'nin etkinleşmesi ve PIP_2'nin parçalanması sonucu IP_3 ile birlikte oluşan DAG de kan pulcuklarındaki protein kinaz C'yi etkin duruma getirir. Protein kinaz C ise kinazın etkinleşmesinin bir göstergesi olan 47-kDa proteinini fosforile eder ki bu olay kan pulcuğu salınımı için önem göstermektedir (Berridge, 1984) (Şekil 2).

Kan pulcuğu zarında yapışma özelliğindeki plazma proteinlerinin bağlandığı integrin adı verilen reseptör türleri de mevcuttur. Bunlar heterodimer olup hem kan hücrelerinde hem de endotel hücrelerde bulunmaktadır (Hynes, 1987). Normalde kan pulcukları damar endotelyumuna yapışmazlar, fakat endotelyumun bozulduğu yerde endotelaltı matrikste bulunan yapışma özellikli proteinlerden vWF ile kan pulcuğu glikoprotein (GP) Ib/IXa reseptörüne, fibronektin ile fibrinojen ise kan pulcuğu integrin reseptörlerine bağlanmaktadırlar (Meyer ve Harvey, 1998; Colman ve ark., 1994). Bu yapışma özelliğindeki proteinler, kan pulcukları ile endotelaltı bağ doku arasında bir köprü görevi yaparak adezyona yardımcı olmaktadırlar. vWF, endotelaltı bileşenleriyle (örneğin, kollajen) etkileşime girdiği zaman kan pulcuğu reseptörleri için bağlanma alanları oluşturmak amacıyla uygun bir şekilde değişikliğe uğramaktadır. Plazma vWF'i başlıca endotel hücre sentezi ve salınımının bir ürünü olmasına karşın kan pulcuğu α-granül vWF'si, başlıca megakaryosit oluşumunda bir üründür. Pıhtılaşma mekanizmasında, adezyonda çok önemli olan bu faktörün yetersizliği kanama diyatezlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Faktörün etkinliği plazma pıhtılaşma faktörlerinden FVIII ile sağlanmaktadır (Randi ve ark., 1991). Bu proteinlerin önemi GPIb/IX 'un kusurlu bu-

lunduğu Bernard- souler hastalığı ile vWF'ün azaldığı ya da yıkımlayıcı olduğu von Willebrand hastalığında meydana gelen hemorajilerden anlaşılmaktadır. Kan pulcuğu üzerindeki mevcut olan platelet GPIV ve integrin Ia/IIa reseptörleri de kolajenle bağlanarak bir diğer adezyon şeklini oluşturmakta ve söz konusu reseptörlerin anormalliklerinde de kanama görülmektedir (Bennett, 1990) (Şekil 2).

Agregasyon sırasında ise kan pulcuğu yüzey membranında bulunan glikoprotein yapısındaki GPIIb/IIIa reseptörü yapısal değişikliğe uğramakta ve vWF, fibronektin, vitronektin ve fibrinojen bu reseptöre bağlanma yeteneği kazanmaktadır. Agregasyon için özellikle fibrinojen gerekli olup divalent yapıdaki simetrik fibrinojen moleküllerinin bitişik kan pulcuğu üzerindeki reseptöre bağlanmasıyla agregasyon şekillenmektedir (Colman ve ark., 1994; Bennett, 1990). Fibrinojen agregasyon reaksiyonlarına kofaktör olarak etkimektedir. von Willebrand Faktör, fibronektin ve vitronektin moleküllerinin fibrinojenle birlikte trombositlere bağlanması adezyon ve agregasyon olaylarını kuvvetlendirmekte ve trombosit tıkacı oluşumunu kolaylaştırmaktadır. von Willebrand Faktör ve kolajen normal kan pulcukları ile etkileşim kurabilirlerken fibrinojen sadece etkin durumdaki kan pulcuğu üzerindeki integrin GPIIb/IIIa reseptörü ile yüksek afiniteli bir şekilde bağlanmaktadır. "Glanz-mann's thrombasthenia" denilen konjenital kanama eğilimli bir bozuklukta söz konusu GPIIb/IIIa kompleksi yetersiz bulunmaktadır. Kan pulcuğu zarında bulunan GP reseptörleri ile fibronektin ve trombospondinin etkileşmesinin ise kan pulcuğu yığınlaşması için önemli olduğu ve yığınlaşmayı dengelediği düşünülmektedir (Boundreaux ve ark., 1996; Meyer ve Harvey, 1998) (Şekil 2).

Sekonder Hemostaz

Pıhtılaşma:

Yaşamsal önemi büyük olan kan pıhtılaşması, organizmanın herhangi bir nedenle damarlardan dışarı akmakta olan kanı vücutta tutmak için gösterdiği en önemli fizyolojik olaylardan biridir (Deniz, 2000).

Çizelge 1. Pıhtılaşma Faktörleri

K Vit -İht. Duyan Proteinler	Temas Sistem Proteinleri	Tromb. duyarlı Prt ve Kofk
FII (Protrombin)	FXII (Hageman F)	Fibrinojen
FVII	Prekallikrein (Flether F)	FV
FIX	FXI	FVIII
FX		Yük.Mol. Ağ. Kininojen
Protein C		FXIII
Protein S		

Koagülasyon, çoğu karaciğerde oluşan ve glikoproteinden oluşan pıhtılaşma faktörlerinin bir takım sistemler tarafından etkinleştirilmesi sonucu gelişmekte ve pıhtılaşmayı önleyici sistemler (antitrombin III, protein C ve S) aracılığı ile de dengede tutulmaktadır (Green , 1989;).

Pıhtılaşma faktörleri; K vitaminine gereksinim duyan proteinler, temas sistem proteinleri ile trombine duyarlı proteinler ve kofaktörler olmak üzere başlıca üç bölümde incelenmektedir.

a) K vitaminine gereksinim duyan proteinler; bu faktörler amino terminal uçlarına yakın χ-karboksiglutamik asit bulundurma özelliği taşımaktadırlar. K vitamini bu glutamik asit kalıntısının posttranskripsiyonel karboksilasyonu için gereklidir. χ-karboksiglutamik asit yetersizliğinde bu proteinler kalsiyuma bağlanamamakta ve fosfolipit yüzeylerle etkileşememektedir. Özellikle antikoagulan terapi, K vitamini yetersizliği ve karaciğer hastalıkları gibi durumlarda karboksilasyon şekillenememekte ve bu nedenle sekonder hemostaz mekanizması aksamaktadır. Bu grup proteinler sıcaklığa dayanıklı olup protrombin dışında koagülasyon sırasında tamamen tüketilmemektedir. Protein C, Protein S, FIX ve FX gibi bazı proteinler de ayrıca "postranskripsiyonel modifikasyon" olarak adlandırılan β-hidroksi aspartik asiti oluşturmak için aspartik asitin hidroksilasyonunu gerçekleştirmektedirler. Bu modifikasyonun önemi; söz konusu proteinlerle kalsiyumun bağlanmasının sağlanması olarak belirtilmektedir. Protein S, K vitaminine gereksinim duyan proteinler arasında bir enzim olmaması ve kofaktör özellik taşıması (protein C için) açısından ayrıcalık göstermektedir (Ichınose ve ark., 1994)

b) Temas sistem proteinleri ; 80-85 kD moleküler ağırlığında, oluşumları K vitaminine bağlı olmayan, $BaSO_4$ ve $AL(OH)_3$ tarafından absorbe edilmeme özelliğinde olan ve pıhtılaşmada tamamen tükenmeme gibi özelliklere sahip bulunan proteinlerdir. Bunlardan FXI, dolaşımda disülfit bağlarıyla bağlı bir şekilde bulunması ve yokluğunda kanama eğilimi göstermesi açısından aynı grubun diğer proteinleri arasında kendine özgü bir özelliğe sahiptir (Ichınose ve ark., 1994; Hoyer ve ark., 1994).

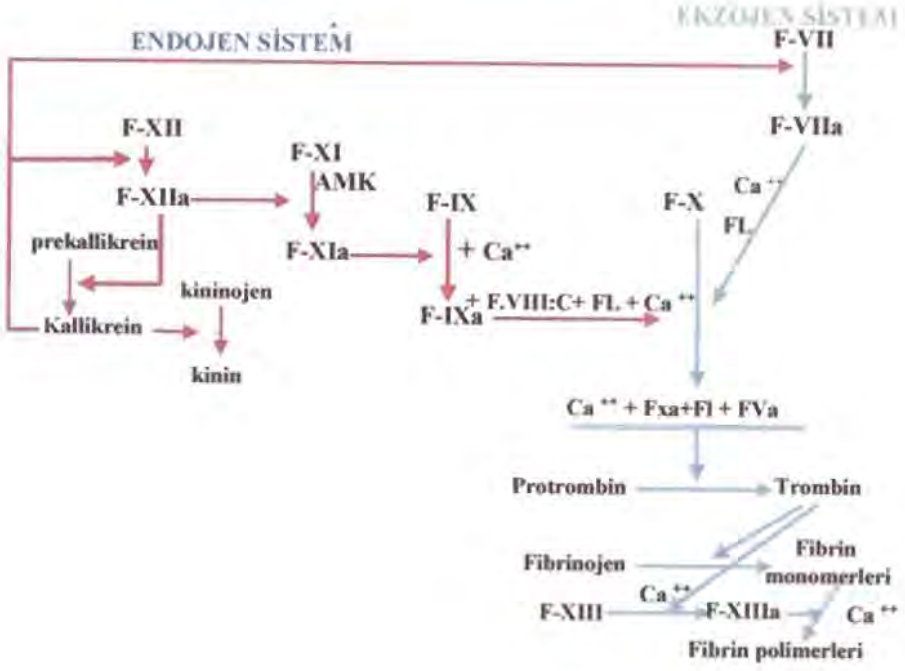
c) Trombine duyarlı proteinler ve kofaktörler; bu proteinler 110 kD'dan daha fazla moleküler ağırlığa sahip büyük moleküllerdir. Faktör V, FVIII ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, pıhtılaşma mekanizmasının anahtar niteliğindeki enzimatik aşamalarında kofaktör olarak işlev görmektedirler. Yüksek moleküler ağırlıklı

kininojen bu gruptaki proteinlerden trombin tarafından etkinleştirilememesi açısından farklılık göstermektedir. Ayrıca fibrinojen de doku plazminojen aktivatörleri tarafından plazminojenin etkinleşmesi için bir kofaktör işlevi göstermektedir. Faktör XIII ise fibrin pıhtısını çapraz bağlama ve dengelemekle sorumlu bir enzimdir (Ichınose ve ark., 1994; Hoyer ve ark., 1994).

Organizmada kan pıhtılaşması olayı iki temel sistemin (endojen pıhtılaşma sistemi = İntrinsik sistem ve eksojen pıhtılaşma sistemi = ekstrinsik sistem), damarlardaki örselenmeye bağlı olarak etkinleştirilmesi ile gerçekleşir. Bu yollar protrombinin trombine etkinleştirilmesi ve fibrin pıhtısı oluşturmak üzere fibrinojenin trombin tarafından katalizlenen parçalanmasını kapsayan bir ortak sonda birleşirler (Feldman, 1992) (Şekil 3).

İntrinsik sistemle pıhtılaşma mekanizması XII, XI, IX, VIII ve X. faktörlerin yanı sıra, prekallikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, Ca^{++} ve trombosit fosfolipitlerini kapsamakta, FXa'nın üretimi ile sonuçlanmaktadır. Kanın yabancı bir yüzeyle (lam, lamel, cam tüp gibi ıslanabilir yüzeyler), fosfolipitlerle (trombosit faktör-3), kollajen, bentonit, kaolin gibi bazı maddelerle, uzun zincirli doymuş yağ asitleriyle ya da zedelenen damarda endotelaltı doku ve kolajenle değişik durumuna gelmesi sonucunda FXII etkin duruma (XIIa) geçerek intrinsik pıhtılaşma mekanizmasını başlatmaktadır. FXIIa prekallikreini kallikreine dönüştürmektedir. Kallikrein geri bildirimle tekrar FXII'yi aktif hale dönüştürdüğü gibi kininojeni kinine çevirerek de kemotaksi uyarısının oluşmasını sağlamaktadır. Kallikrein ayrıca FVII'yi de etkinleştirerek intrinsik ve ekstrinsik mekanizma arasında bir bağ oluşumunu sağlamaktadır. İntrinsik sistem sırasıyla; FXIIa'nın FXI'i, FXIa'nın kalsiyumun varlığında FIX'u, FIXa'nın FVIII'i, FVIIIa'nın ise Ca^{++} ve fosfolipitler eşliğinde FX'u etkin şekle (FXa) dönüştürmesi sonucunda ekstrinsik sistem ile birleşmektedir (Feldman, 1992; Yılmaz, 2000) (Şekil 3).

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrinsik mekanizma; damar duvarı veya damar dışında dokuların zedelenmesiyle açığa çıkan doku tromboplastininin (faktör III) FVII'yi etkinleştirmesi ile başlamaktadır. Doku tromboplastini, FVIIa ve Ca^{++} iyonları ile birlikte FX'u etkinleştirmekte ve oluşan FXa ya doku fosfolipitleriyle ya da trombositlerden salınan fosfolipitlerle birlikte FV ile birleşerek protrombin aktivatörü denen kompleksi oluşturmaktadır. Birkaç saniye içinde bu kompleks protrombini trombine parçalamaktadır. Trombinin etkisi ile fibrinojen molekülünden düşük mo-



Şekil 3. Kanın pıhtılaşması (Deniz, 2000)

lekül ağırlıklı peptitler ayrılmaktadır. Geride kalan kesim fibrin monomeridir. Bundan sonra fibrin monomerleri hidrojen bağları ile polimerize olarak fibrin polimeri oluşmaktadır. Trombin ile etkin duruma getirilmiş olan FXIIIa ise kalsiyum ya da magnezyumlu ortamda, fibrin polimerinin dayanıklı fibrin pıhtısına dönüşmesini sağlamaktadır (Dodds, 1989;Yılmaz, 2000) (Şekil3).

Pıhtılaşma mekanizmasında mutlak kullanımı gereken Ca^{++} iyonları özellikle protrombin aktivatör kompleksi oluşumunda etkindir. Ca^{++} yetersizliğinde teorikte pıhtılaşma olmaz. Ancak vücutta Ca^{++} düzeyi sıkı bir denetim altındadır ve hiçbir zaman kanın pıhtılaşma kinetiğini etkileyecek düzeylere düşmemektedir (Guyton ve Hall, 1996).

Pıhtılaşma sistemlerinin denetimi "screening tests" adı verilen; protrombin zamanı, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı ve trombin zamanı gibi pıhtılaşma sistemlerini ayrı ayrı inceleyen bir takım izleme testleri ile yapılmaktadır (Mischke ve ark., 1996).

Protrombin zamanı testi (PZ) ile eksojen pıhtılaşma sistemi, dolayısıyla plazma FVII, X, V ve II aktiviteleri ile fibrinojen derişimi kontrol edilmektedir (Gentry and Cooper, 1979;). Endojen pıhtılaşma sistemini kontrol eden etkinleştirilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) testiyle ise FXII, XI, IX, VIII:C yanında, FX, V ve II etkinlikleri ile fibrinojen AMK ve prekalikrein derişimlerindeki değişiklikler belirlenmektedir (Lewis, 1981; Zondag ve ark., 1985; Deniz, 2000). Trombin zamanı (TZ) testi ile de fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşüm süresi kontrol edilmektedir. Plazma fibrinojen derişiminin azaldığı, fibrin ve fibrinojen parçalanma ürünleri ile makroglobulin gibi paraproteinlerin arttığı ve disfibrinojenemi gibi durumlarda TZ patolojik olarak uzamaktadır. Bu durum fibrinojenin fibrine dönüşümünün aksadığının dolayısıyla bir pıhtılaşma bozukluğunun göstergesidir. Söz konusu testler; kendiliğinden veya küçük çaplı travmalar, kuyruk kesimi ya da kastrasyon gibi operasyonlarda, mide-bağırsak sistemi kanamaları ile doğumu izleyen aşırı kanamalarda ortaya çıkan ve genellikle doğuştan bir gen bozukluğuna bağlı olan pıhtılaşma faktörü (hemofili A, B, FXII ve FVII) yetersizliklerinde (Turgut 1995; Deniz, 2000), bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarda , hiperkolesterolemide, tümöral ve septisemik hastalıklarda gerçekleşen yaygın damariçi pıhtılaşmalarda, karaciğerde protrombin kompleksi (FX, IX, VII ve II) için gerekli K vitamini agonisti olan kumarin gibi maddelerle zehirlenmelerde önem göstermektedir (Green, 1989; Ağaoğlu ve Durgun, 1990; Turgut 1995;Keskin ve ark., 1998; Deniz, 2000). Bu gibi durumlarda söz konusu test süreleri uzamakta, bunun belirlenmesi ile de faktör yetersizlikleri, dolayısıyla pıhtılaşma bozuklukları hakkında bilgi sahibi olunmaktadır.

Damariçi Antikoagulanlar ve Fibrinoliz:

Damar sisteminde pıhtılaşma olayını engelleyen faktörler arasında belki de en önemlisi, temas aktivasyonunun engellenmesi yönüyle, endotel hücrelerin oluşturduğu pürüzsüz yüzeydir. Ayrıca bu hücrelerin iç yüzeyine adsorbe olmuş mukopolisakkarit yapıdaki glukokaliks tabakası da pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri endotelden uzaklaştırarak pıhtılaşma faktörlerinin etkinleşmesini engellemektedir (Terzioğlu ve ark., 1993). Pıhtı oluşumunun denetiminde fizyolojik önemi olan diğer bazı koagülasyon inhibitörleri ise şunlardır;

a) Doku faktörü yolu inhibitörü (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI): Son zamanlarda bulunan ve tanımlanan bir ekstrinsik yol inhibitörüdür (Morishita ve ark., 2001). Lipite bağlı koagulasyon inibitörü (Lipid-associated coagulation inhibitor, LACI) veya ekstrinsik yol inhibitörü (Extrinsic pathway inhibitor, EPI) olarak da adlandırılan ve 40 kd'luk bir proteindir. Sirkülasyondaki TFPI'nın büyük kısmı lipoproteinlerde, geri kalan kısmı ise plazmada serbest olarak bulunmaktadır. TPFI FXa ile hızlıca bileşik oluşturarak FXa'nın enzimatik etkinliğini engellemektedir. Oluşan TFPI-FXa kompleksi daha sonra membrana bağlı doku faktörü olan FVII'yi bağlayarak etkisiz duruma getirmekte ve böylece TFPI, hemostazın başlıca fizyolojik başlatıcısını engellemektedir (Rao ve Rapaport, 1987).

b) Antitrombin III: Bir a-globülindir ve başlıca trombin inhibitörüdür. Ayrıca diğer bazı pıhtılaşma faktörlerini de (FVIIIa, IXa, Xa, XIa) engellemektedir. AT-III'ün en iyi etkinleşmeyi göstermesi için heparin sülfata ihtiyaç duyulmaktadır. Heparin molekülünün tek başına antikoagulan etkinliği çok az veya hiç yoktur; fakat antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün etkinliğini 100-1000 kat kadar artırarak antikoagulan bir etki göstermektedir.

c) a_2-Makroglobülin: Proteolitik pıhtılaşma faktörleriyle birleşmesi yönünden antitrombin-heparin kompleksine benzemektedir. Bununla birlikte etkinliği heparin ile artırılmaz. Hepatosit ve makrofajlar gibi çeşitli hücrelerce üretilmekte olup plazma ve damardışı sıvıda faklı yoğunluklarda bulunmaktadır. Başlıca görevi bir çok pıhtılaşma faktörlerini (trombin, FXa) bağlayarak proteolitik etkinliklerini önlemektir (Colman ve ark., 1994).

d) Protein C sistemi: Trombinin endotel hücre yüzeyinde bulunan ve bir reseptör görevi yapan trombomodüline bağlanmasıyla oluşan kompleks, protein C'yi (yapımı K vitaminine bağlı bir plazma proteini) et-

kinleştirmektedir. Trombomodüline bağlanan trombin önemli bir prokoagulan etkinlik gösterememektedir. Oluşan Protein Ca (aktif protein C) ise protein S'in (bir diğer K vit. bağlı protein) kofaktörlüğünde FVa ve FVIIIa'yı etkisiz duruma getirerek pıhtılaşmayı engellemektedir. Protein C'nin aktivitesi a-proteinaz ve protein C inhibitörleri (PAI-3) tarafından kontrol edilmektedir. Protein S ise daha sonra kendi etkinliğini engelleyen C4b ile kompleks kurarak kontrol edilmektedir. Ayrıca Protein Ca, doku plazminojen aktivatörü (tPA) inhibitörlerini bağlayarak endotel hücrelerden tPA'nın salınımını artırmakta ve böylece fibrinolize katkıda bulunmaktadır. Fibrin varlığında da tPA tarafından oluşturulan plazminojenin plazmine dönüşümü hızlandırılmaktadır. Fibrinin plazmin ile katalizlenen hidrolizi, fibrin yıkımlanma ürünlerinin şekillenmesi ile sonuçlanmaktadır (Colman ve ark 1994).

Fibrinolitik sistemin elemanları arasında bulunan aktivatör enzimler, zimojen (enzim öncüsü) moleküller ve inhibitör maddelerin uyumlu bir şekilde işlev görerek fibrinolizi başlatmaları sonucunda damar sistemi pıhtıdan temizlenmiş olmaktadır.

Fibrinoliz olayı; plazminojen öncüsü moleküllerin bazı aktivatörler yardımıyla plazmine dönüşümüyle başlamaktadır (Collen, 1980). Bu aktivatörler doku tipi plazminojen aktivatörleri ve ürokinaz'a benzer plazminojen aktivatörleri olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Doku aktivatörleri arasında; normal dokular, endotel hücreler, kötü huylu (malign) hücreler sayılabilir. Endotel hücreleri endotoksin, trombin, egzersiz, venöz stazlar gibi çeşitli uyarılarla uyarılması sonucunda tPA denilen doku plazminojen aktivatörlerini salmakta ve plazmada aktivatör düzeyi artış göstermektedir. Ürokinaza benzer plazminojen aktivatörleri ise plazma, idrar ve hücre kültürlerinden elde edilebilmektedir. Ürekinaz plazminojen aktivatörleri böbrek hücrelerinden salgılanmakta ve idrara geçebilmektedir. Ayrıca; Hageman faktörünün etkinleşmesi ve kalikrein, plazmin oluşumunu hızlandırmakta ve bu maddeler intrinsik aktivatörler olarak da adlandırılmaktadır.

Plazmada bulunan en önemli inhibitör a_2-antiplazmin olup serbest plazmini engellemekte, fakat fibrine bağlı plazmini etkileyememektedir. α-makroglobulin ise protein Ca'yı önlemekte ve böylece bir derecede plazmini engellemiş olmaktadır. Plazminojen aktivatörlerini engelleyen enzimler de fibrinolizi durdurabilmektedir (Guyton ve Hall, 1996; Yılmaz 2000). Trombosit ve endotel hücrelerde yapılan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) fibrinolizi sonlandırmaktadır. Fibrinoliz, dokuların kan pıhtısından birkaç gün içinde temizlenmesini ve bazen pıhtıyla tıkanan damarların yeniden açılmasını sağlamaktadır. Temizlenmedikleri zaman milyonlarca küçük kan damarında tıkanmaya neden olacak küçük pıhtıların ortadan kaldırılması plazmin sisteminin özel önemi olan işlevlerinden biridir (Lijnen ve Collen 1982).

Hemostazın düzenlenmesini sağlayan mekanizmalar hakkında halen birçok araştırma yapılmakta ve bugünkü bilgilere her geçen gün yenileri eklenmektedir.

Kaynaklar

Ağaoğlu, Z.F., Durgun, Z. (1990) Köpeklerin deneysel leptospirozisi'nde bazı kan parametreleri. Y.Y.Ü Vet. Fak.Derg, 1,1, 42-52.

Bennett, J.S. (1990). The molecular biology of platelet membrane proteins. Semin. Hematol., 27, 186-204.

Berridge, N.J. (1984). Inositol trisphosphate and diacilglycerole as second messengers. Biochem. J., 220, 345-360.

Boundreaux, M.K., Kwam, K., Dillon, A.R. (1996). Type I Glanzmann's Thrombasthenia in a Great Pyrenees dog. Vet. Pathol., 33, 503.

Collen, D. (1980). On the regulation and control of fibrinolysis. Thromb. Haemost., 43, 77-89.

Colman, R.W., Marder, V.J., Salzman, E.W., Hırsh ,J. (1994). Plasma Coagulation Factors in " Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice". 3-17, JB Lippincott Company, Philadelphia.

Dahlback, B., Stenflo, J. (1980). Inhibitory effect of activated protein C on activation of protrombin by plateletbound cofactor Xa. Eur. J. Biochem., 107, 331-335.

DeFouw. N.J., Haverkate. F., Bertina, R.M., Van, W.A., Van Hinsbergl, V.W.M. (1986). The cofactor role of protein S in the acceleration of whole blood clot lysis by activated protein C in vitro. Blood, 67, 1189.

DeLa Cadena R, Wachtfogel, Y.T., Colman, R.W. (1994). Contact activation pathway; Inflamation and Coagulation in " Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice". 3-17, JB Lippincott Company, Philadelphia.

Deniz, A. (2000). Kedi ve Köpeklerde Kan Pıhtılaşma Sisteminin Kontrolü. Vet. Bil. Derg., 16,1, 151-159.

Doods, W.J. (1989). Hemostasis in" Clinical Biochemistry of Domestic Animals". Ed.Kaneko, J J, 4. Edition, Academic Press, San Diego, New York. 274-315.

Durgun, Z., Eksen, M., Keskin, E.(1993) Sağlıklı kangal ve alman kurt köpeklerinde bazı hematolojik değerler. S.Ü. Vet. Fak. Derg, 9, 1, 16-20.

Durgun, Z., Eksen, M., Serpek, B., Keskin, E.(1990) Değişik yaş gruplarındaki yerli hibrit tavuklarda bazı hematolojik değerler. Türk Veteriner Hekimler Birliği Dergisi, 7,8, 11-18.

Eksen, M., Durgun, Z., Dik, B., Keskin, E.(1992) Dirofilaria immitis ile enfekte köpeklerde tedavinin hematolojik değerler üzerine etkisi. S.Ü. Vet. Fak. Derg, 8, 2, 51-54.

Feldman, B.F. (1992). Diagnostic approaches to coagulation and fibrinolytic disorders. Semin. Vet. Med. Surg. (Small Animal), 7, 315-322.

Ganong, W.F. (1995). Hemostasis in"Review of Medical Physiology". 398-401, Lange Medical Publication, California

Gentry, P.A., Cooper, M.L. (1979). Reagent dependent variability of plasma clotting times in the cat. Feline Pract., 9, 33-37.

Green, R. (1989). Hemostatic Disorders in "Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dogs and Cats"., Ed., Ettinger, S.J., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2246-2264

Guyton, M.D., Hall, N.R. (1996). Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması, "Tıbbi Fizyoloji". Ed., Çavuşoğlu, H., 463-472, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.

Heep, M.H., Espana, F., Geiger, M., Collenü, D., Stamp, D.C., Griffin, J.H.(1987). Protein C inhibitor and plasminogen activator inhibitor-3. Biol. Chem., 257, 859-864.

Hoyer LW, Wyshock EG and Colman RW (1994). Coagulation cofactors: Factor V and VIII in " Hemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice" Third Edition, Ed: Colman RW, Hirst J, Marder VJ and Salzman EW. 109-133, JB Lippincott Company, Philadelphia.

Hynes, R.O. (1987). Integrins: A family of cell surface receptors. Cell, 48, 549-554.

Ichınose A and Davıe EW (1994) The Blood Coagulation Factors: Their cDNAs, Genes,and Expression in " Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice" Third Edition, Ed: Colman RW, Hirst J, Marder VJ and Salzman EW. 19-54, JB Lippincott Company, Philadelphia.

Kaplan, K.L., Breckman, M.J., Chernoff, A. (1979). Platelet α- granule proteins: studies on release and subcellular localization. Blood, 53, 604-618.

Kayaalp, S.O. (1988). Antitrombotik ilaçlar, "Tıbbi Farmakoloji". 1323-1365, Feryal Matbaacılık, Ankara.

Keskin, E., Durgun, Z., Kocabatmaz, M.(1995) Gelişmekte olan japon bıldırcınlarında yosun ekstraktının hematolojikal etkileri. Vet Bil Derg, 11,1,105-110.

Keskin, E., Durgun, Z., Kocabatmaz, M.(1995) Büyümekte olan erkek ve dişi japon bıldırcınlarında bazı hematolojik parametrelerin seyri üzerine bir çalışma. Vet Bil Derg,11,2, 89-94.

Keskin, E., Durgun, Z., Kocabatmaz, M., Baş, A.L., Dönmez, N., Önder, F.(1998) Effects of garlic and aspirin on some coagulation parameters in hypercholesterolemic rabbits. Medical Science Research, 26, 413-415.

Kitchens, C.S. (1982). The anatomical basis of purpura. Prog. Hemost. Thromb., 5, 211.

Kroll, M.H., Schafer, A.J. (1989). Biochemical mechanism of platelet activation. Blood, 74, 1181-1195.

LeRoy, E.C., Ager, A., Gordon, J.S.(1984). Effects of neutrophil elastase and other proteases on porcine aortic endothelial prostaglandin I_2 production, adenine nucleotide release and responses to vasoactive agens. J. Clin. Invest.,74, 1003-1013.

Lewis, J.H. (1981). Comparative hematology : Studies on cats including one with factor XII (hageman) deficiency. Comp. Biochem. Physiol., 68, 355-360.

Lijnen, H.R., Collen, D. (1982). Interaction of plazminogen activators and inhibitors with plazminogen and fibrin. Semin. Thromb. Hemost., 8, 2-10.

Lorente, J.A., Garcia-Frade, L.J., Landin, L., de Pablo, R., Toraddo, C., Renes, E. (1993). Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest, 103, 1536-46.

Marcus, A.J., Weksler, B.B., Jaffe, E.A.(1978). Enzimatic conversion of prostaglandin endoperoxide H_2 and arachidonic acid to prostacyclin by cultured human endothelial cells. J. Biol. Chem., 253, 7138-7174.

Masters, R.M., Flörke, N., Osrernann, H., Keinast, J. (1996). İncrease of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome in leucocytopenic patients with sepsis. Thrombosis and Haemostasis, 75, 902-7.

Meyer, D.J., Harvey, J.W. (1998). Evaluation of Hemostasis: Coagulation and Platelet Disorders in " Veterinary Laboratory Medicine". 111-137, W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Mischke, R., Deniz, A., Nolte, I. (1996). Influence of sample predilution on the sensitivity of prothrombin time in feline plasma. J. Vet. Med .A., 3, 155-162.

Morishita, E., Asakura, H., Saito, M., Yamazaki, M., Ontachi, Y., Mizutani, T., Kato, M., Matsuda, T., Nakao, S.(2001) Elevated plasma levels of free-form of TFPI antigen in hypercholesterolemic patients. Atherosclerosis ,154(1), 203-12.

Noyan, A. (1993). Kan Fizyolojisi " Yaşarnda ve Hekimlikte Fizyoloji". 721-729, Metaksan AŞ, Ankara.

Ofosu, F.A., Buchanan, M.R., Anvari, N., Smith, L.M., Bjajchman, M.A.(1989). Heparin, heparan sulfate and dermatan sulfate. Ann. N.Y. Acad. Sci., 556, 123.

Okajima, K., Uchiba, M., Murakami, K., Okabe, H., Takatsuki, K. (1996). Determination of plasma soluble fibrin using a new ELISA method in patients with disseminated intravascular coagulation.Am. J. Haemotol., 51, 186-191.

Okajima, K., Uchiba, M., Murakami, K., Okabe, H., Takatsuki, K. (1997). Plasma levels of soluble E-selectin in patients with disseminated intravascular coagulation. Am. J. Hematol., 52, 219-224.

Pabinger, I.(1986). Clinical Relevance of Protein C. Blut, 53, 63-75

Radomski, M.W., Palmer, R.M.J., Moncada, S. (1990). L-arginin/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 5193-97.

Randi, A.M., Rabinowitz, I., Mancuso, D.J., Mannucci, P.M., Sadler, J.E. (1991). Molecular basis of von Willebrand disease type IIb. J. Clin. Invest., 87, 1220-1226.

Rao, L.V.M., Rapaport, S.I. (1987). Studies of a mechanism inhibiting the initiation of the extrinsic pathway of coagulation. Blood, 69, 645-49.

Rodgers, G.M. (1988). Hemostatic properties of normal and perturbed vascular cells. FASEB. J., 2, 116-123.

Saussy, D.L., Mars, D.E., Burch, R.M. (1986) Identification of a putative thromboxane A2/prostoglandin H2 receptor in human platelet membranes. J. Biol. Chem., 261, 2065.

Sixma, J.J., Van Zanten, G.H., Banga, J.D. (1995). Platelet adhesion. Semin. Hematol., 32, 89-94.

Spero ,J.A., Lewis, J.H., Hasiba, U. (1980). Disseminated intravascular coagulation. Findings in 364 patients. Thromb. Haemost., 43, 28-33.

Terzioğlu, M., Yiğit, G., Oruç, T. (1993). Koagulasyon ve Hemostaz " Fizyoloji Des Kitabı", 176-225, İ.Ü.Basım ve Film Merkezi, İstanbul.

Turgut, K. (1995). Hemostazis ve koagulasyon bozuklukları ve testleri " Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis", 104-130.

Voss, R., Matthias, F.R., Borkowski, G., Reitz, D. (1990). Activation and inhibition of fibrinolysis in septic patients in an internal intensive care unit. British Journal of Haematology, 75, 99-105.

Wagner, D.D., Urban-Pickering, M., Marder, V.J. (1984). Von Willebrand protein binds to extracellular matrices independently of collagen. Proc. Natl. Acad. Sci., 81, 471-478.

Walker, F.J. (1981). Regulation of activated protein C by Protein S. J. Biol. Chem., 256, 111-28.

Wanecek, M.,Weitzberg, E.,Rudehill, A., Oldner, A.(2000) The endothelin system in septic and endotoxin shock. European Journal of Pharmacology 407, 1–15.

Weiss, H.J., Turitto, V.T. (1979). Prostacyclin (prostaglandin I_2 , PGI_2) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium. Blood, 53, 244-250.

Wiman, B., Chmielewska, J., Ranby, M. (1984). Inactivation of tissue plasminogen activator in plasma: Demostration of complex with a new a rapid inhibitor. J. Biol. Chem., 259, 3644.

Yılmaz, B. (2000). Kan "Fizyoloji". 116-135, Feryal Matbaacılık, Ankara.

Zondag, A.C.P., Kolb, A.M., Bax, M.A. (1985). Normal values of coagulation in canine blood. Haemostasis, 15, 318- 323.