

## *Yeni Görüşlere Göre Hemostaz ve Koagülasyon Fizyolojisi ve Pratik Tatbikattaki Değeri*

Metin ARAN (\*)

### NORMAL HEMOSTAZ OLAYI

#### GENEL DÜŞÜNCELER

Normal hemostaz olayı hayatın idamesi için şarttır. Organizma dış ve iç sebeplerle husule gelen kanamaları birbirleriyle tam muvazene halinde birçok değişik mekanizmalarla kontrole çalışır. Damar duvarlarının mukavemet ve büzüşme kabiliyeti, plaketler ve plazma pıhtılaşma faktörlerini müşterek faaliyetleri sonucu kanama durur.

Basit canlılarda yaralı damar yüzünde plaket aglütinasyonu, damar büzüşmesi ve endotelial yüzün adezyonu kanamayı durdurmak için kâfidir. Fakat memelilerde dolaşan kanın damar duvarına pozitif bir basıncı vardır. Bu yüzden basit canlılardakine ilâve olarak damarın kesilen yerinde bir fibrin pıhtısının teşekkülü gerekir. İnsanda plaket aglütinasyonu, endotel adezyonu, vazokonstrüksiyon ve fibrin teşekkülünden hangisinin ön planı işgal ettiği yaralanan damarın büyüklüğü ve yerine göre değişir. Endotelial yüzün adezyonu ve plaketlerin lokal aglütinasyonu belki küçük venüller ve kapillerlerde hemostazı temin edebilir. Fakat bir arterin

---

(\*) Dahiliye Müttehassıs, İst. Üni. Çapa Tıp Fak. Radyoterapi Kli., Çapa.

yaralanmasında bu mekanizma kifayet etmeyecektir. Ancak yaralanan sahada damar dışına kanın sızması damar içinde basıncı düşürerek trombin ve fibrin toplanmasına müsaade edecek ve solid bir pıhtı ile yara kapatılacaktır.

Damar yaralanmasını takiben süratle cereyan eden bir seri olayın ilki refleks olarak damarların muvakkaten büzülmesidir. Bunu plaketlerin adezyon ve aglomerasyonu takip eder. Nihayet fibrin pıhtısı büzülerek damar duvarının yaralı uçlarını birbirine yaklaştırır.

Akut hadisenin geçirilmesinden sonra fibrin pıhtısında organizasyon başlar. Akabinde yavaş yavaş damarda yeniden kanalizasyon husule gelebilir, ve yeni endotelial doku damar duvarının devamını sağlar.

Demek ki hemostazda müşterek faktörler rol oynamaktadır. Birçok kısımları izah edilmiş olan bu fizyolojik olayın henüz aydınlatılmamış karanlık safhaları da mevcuttur. Bu günkü bilgiimize göre damar mekanizması, plaketler, plazma koagülasyon faktörleri ve fibrinolizis hemostaz hadisesinde en önemli yerleri işgal etmektedir.

#### **A. Damar Mekanizması**

Kanamaya olayında damar duvarının rolü aşikârdır. Damar duvarı direncinde azalma olmadan hiçbir koagülasyon defektinde spontan kanama olamaz. Buna mukabil damar faktörü tek başına spontan kanamalara sebep olabilir.

Bütün önemine rağmen hemostazda damar duvarının rolü tamamen aydınlatılamamıştır. Klinikte damar duvarının direncini ölçen turnike testi ve kanama zamanı kaba ve standartize olmıyan metodlardır. Bugün kanamanın şekli, hatta, damar duvarındaki yeri münakaşa edilmektedir (14, 23, 29).

#### **B. Plaketler**

Yaralanan yerde aglutine olan plaketler mekanik bir tıkaç rolü oynarken, diğer yandan çıkardıkları maddelerle bizzat damar büzülmesinde ve kan pıhtılaşmasında rol oynarlar.

Plaketlerin kan pıhtılaşmasında rol oynadığı ilk defa 1882 senesinde BIZZOZERO (4) tarafından ortaya atıldıktan kısa bir müddet sonra Denys (8) trombositopeni ve şiddetli kanamalar a-

rasındaki ilgiye dikkati çekerek plaketlerde bazı pıhtılaşma faktörlerinin mevcudiyetinin düşünülmesi gerektiğini belirtti. Geçen bir çeyrek asırdan sonra plaketlerdeki kalite bozukluğuna bağlı kanama tablolarının tanınmasına ait ilk müşahedeler ortaya atılarak bazı klinik tablolar tarif edildi (11, 19, 25, 34).

Kan pıhtılaşmasındaki aktif rolleri, bilhassa, son çeyrek asır içerisinde oldukça aydınlatılmış olan plaketlerden izole edilen ilk madde akselerin aktivitesi gösteren ve globülin tabiatındaki «PF 1» olmuştur (20, 23). Protrombinden trombin husulünün akselerasyonunda rol oynayan bu maddenin, bugün, plaketler tarafından plazmadan absorbe edilen ve pıhtılaşma esnasında tekrar açığa çıkan labil faktör olduğu kabul edilmektedir (12, 30). Ayrıca fibrinojenin fibrine çevrilmesinde akseleratör rol oynayan ikinci bir globülin tesbit edilmiş ve buna da «PF 2» adı verilmiştir (33). Daha sonra kan tromboplastininin husulünde en önemli rolü oynayan fosfolipid tabiatindeki tromboplastik faktör veya «PF 3» bulunmuştur. Plaketlerde görülen antiheparin aktivitesinin de tromboplastik aktivite gösteren «PF 3» tarafından husule getirildiği iddia edilmiş (28) fakat daha sonra heriki aktivitenin ayrı birer faktöre «PF 3» ve «PF 4» e ait olduğu gösterilmiştir (29). Son senelerde bu faktörlere yenileri ilâve edilmiştir. Fibrin formasyonunu takiben pıhtının büzülmesini temin ettiği kabul edilen «retraktöanzim» veya «PF 5», «antifibrinolizin» veya «PF 6» ve «k tromboplastin» veya «PF 7» bunların başlıcaları olmuştur (10, 13, 18, 29, 35).

Bu maddelerin dışında plaketlerden serotonin, histamin, hipotansif bir prensip, katalaz, amilaz, tirozinaz, hiyalüronidaz, fosfatazlar, dopaoksidaz, beta glikorünidaz, asetilkolin esteraz triptaz, histaminaz, v.s. maddeler de pürifiye edilmiştir (7, 27, 32).

### C. Plazma Koagülasyon Faktörleri

Koagülasyon olayının henüz tamamiyle aydınlatılamamış olması birçok spekülasyonların doğması yanında, plazmatik koagülasyon faktörlerinin isimlendirilmesinde de karışıklıklara sebep olmaktadır. Bugün kabul edilen onüç plazmatik faktör için enter-nasyonal bir komitenin anlaştığı terminoloji ve sinonimleri aşağıda gösterilmiştir. Sadece «F VI» veya akselerin üzerinde tam bir anlaşmaya varılmadığını belirtmek gereklidir (35).

## Plazmatik Koagülasyon Faktörlerinin Nomenklatürü

I Fibrinojen	Labil faktör
II Protrombin	Akseleratör globülin (AcG)
III Tromboplastin	Trombojen
IV Kalsyum	
V Proakselerin	
VI Prokonvertin	Stabl faktör
	Serum protrombin konversiyon akseleratörü (SPCA)
	Otoprotrombin I
VII Antihemofilik faktör (AHF)	Antihemofilik globülin (AHG)
	Antihemofilik faktör A
	Plaket kofaktör 1
	Tromboplastinojen
VIII Plazma Tromboplastin Komponent (PTC)	Christmas factor
	Antihemofilik faktör B
	Otoprotrombin II
	Plaket kofaktör 2
IX Stuart factor	Prower factor
	Otoprotrombin C
	Trombokinaz
X Plazma Tromboplastin Antesedent (PTA)	Antihemofilik faktör C
XI Hageman factor	Cam faktörü
	Temas faktörü
XII Fibrin stabilizing factor	Laki-Lorand factor (LLF)
	Fibrinaz

## HEMOSTAZ ve KOAGÜLASYON FİZYOLOJİSİ

MORAVITZ (21)'in 1904 de açıkladığı pıhtılaşmanın klâsik teorisi doku ve trombositler yolu ile tromboplastin husule geldiğini, bunun kalsyum iyonları muvacehesinde protrombini trombine çevirdiğini, nihayet, husule gelen trombin tesiri ile fibrinojenin fibrine döndüğünü izah ediyordu.

Geçen yarım asırlık devre içerisinde birçok araştırmacının elde ettiği neticeler ve ileri sürdüğü görüşler olayın izahını Moravitz'den ileri götürmüş fakat yine de tam bir açıklığa varedememiştir.

Esasını Quick'in son görüşlerinden alan ve çeşitli izah şekil-

lerini kapsayan açıklamasına göre STEFANINI (29) olayı şöyle belirtmektedir.

#### **A. Geçifiz Faz**

1. Aksonik devre
2. Dokuma tromboplastininin açığa çıkması
3. Pıhtı retraksiyonu

#### **B. Devamlı hamostaz**

1. Pıhtı organizasyonu
2. Rekanalizasyon ve endotel teşekkülü

#### **Geçici Faz**

İlk olay yaralı damardaki kontraksiyondur. Muhtemelen akson refleksi ile husule gelir. 15-60 saniye sürer ve yaralı damardaki akımın yavaşlamasına sebep olur. Dolaşımın yavaşlaması ile plaketlerin damar duvarına sürtünme müddeti uzar. Böylece daha kolay parçalanarak pıhtılaşmada rol oynayacak faktörlerini daha çabuk açığa çıkarırlar.

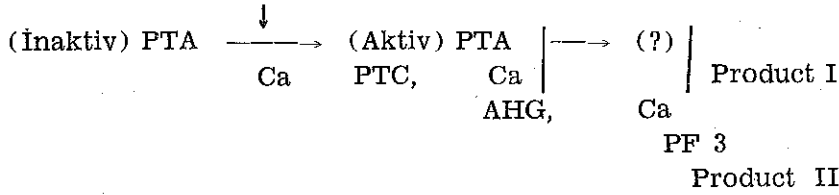
Olayın ikinci safhasında yaralı dokudan çıkan tromboplastin tesiri ile protrombinden husule gelmiş olan minimal trombin bir yandan ekstrensek koagülasyonu başlatırken diğer yandan damar endoteline ve yekdiğerlerine adere olan plaketler de tesir ederek onların aglomerasyon ve viskus metamorfozisini husule getirir.

Bu suretle plaketler yaralı damarlarda kitleleriyle mekanik bir tıkaç yaparlarken (beyaz trombus) diğer yandan pıhtılaşma olayı için gerekli faktörlerini ortama verirler. Bu arada çıkardıkları serotonin yaralı ve yarasız, yakın ve uzak damarlarda ortalama 30 dakika süreyle vazo-konstrüksiyona sebep olur.

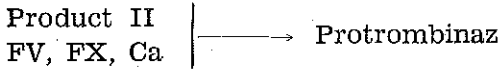
Bu olaylar esnasında, kanın yabancı bir yüzeyle temasa gelmesi neticesinde başlamış olan, entrensek koagülasyonda da üç etab ayırmak mümkündür.

**Etab 1. Enkomplet Tromboplastin (Product II) husulü :**

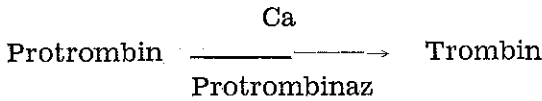
(İnaktiv) Hageman Faktör  
Temas ↓ Ca. istemez  
(Aktif Hageman Faktör (enzim?))



**Etab 2. Komplet Tromboplastin husulü :**

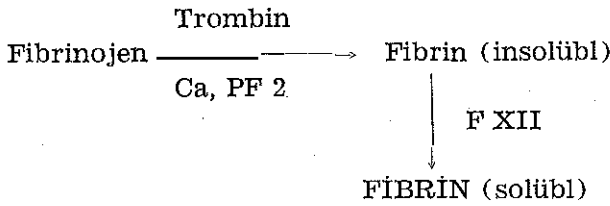


**Etab 3. Trombin husulü :**



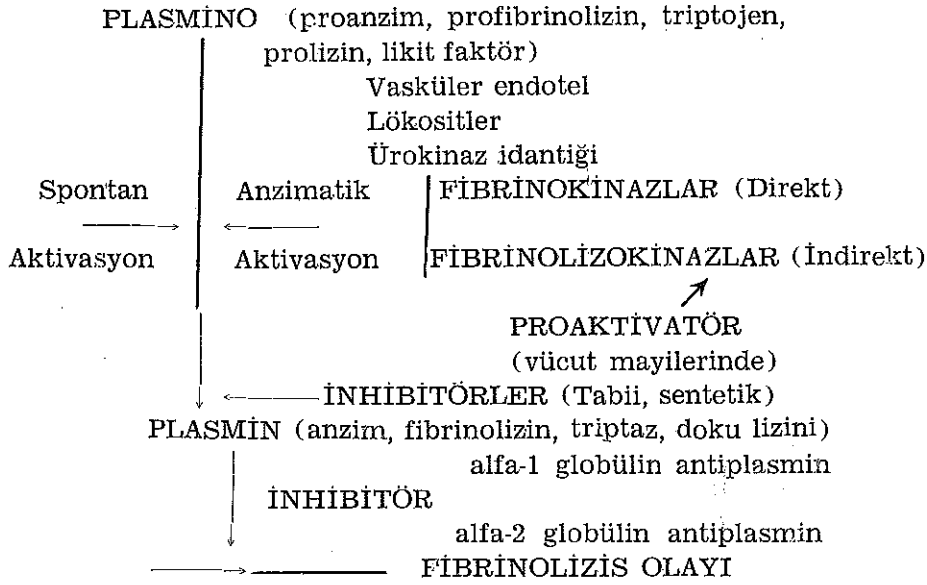
Nihayet geçici fazın son devresi başlar ve fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtı retrakte olur. Olayı başlatan trombindir. Bu maddenin fibrinojen üzerine ne yolla tesir ettiği de münkaşalıdır. Muhtemelen fibrinojenden polipeptidleri ayırarak negatif yükleri azaltır ve bu suretle fibrinojen molekülleri yan yana bağlanır, büzüşme başlar. Üç buğutlu bir ortam içinde olan bu reaksiyonda mafsalsal yerlerini plaketler teşkil ederler (kırmızı trombus).

Hadise şematik olarak şöyle cereyan etmektedir:



### Devamlı Devre

Bu devrede pıhtı organize ve tıkalı damar kanalı rekanalize olacaktır. Pıhtı organizasyonunda rol oynayan fibrinolizis olayıdır. Bu suretle fibrin veya kan pıhtısı anizomatik yolla parçalanmaktadır. Bu hadise fizyolojiktir. DEUTSCH (9) a göre reaksiyon şematik olarak aşağıda gösterilen şekilde cereyan etmektedir.



### NETİCE

Bu günkü bilgimize göre hemostaz ve koagülasyon olayında, damar mekanizması dışında, beş etab ayırmak mümkün olabilir.

1. Flaket adezyon ve aglomerasyonu ile beyaz pıhtı teşekkülü.
2. Komplet tromboplastin teşekkülü.
3. Trombin teşekkülü.
4. Fibrin teşekkülü.
5. Fibrinolizis.

Bu şekildeki bir sınıflama tearik yönden sadece reaksiyonların anlaşılmasında kolaylık temin edecek, fakat diğer yandan, pratik tababetteki tedavinin tatbikinde önemli bir yer işgal edecektir. Çünkü bir koagülasyon defekti ile karşılaştığımız zaman yapılacak tedavinin, defektin yerine göre tatbiki gerekmektedir. Pratikteki müşahdelerimiz bu hususun, maalesef, çok defa göz önüne alınmadığını göstermektedir. Esasında yapılacak iş gayet basittir. Bir kanama sendromunda defektin yerini tayin etmek ve tedaviyi ona göre tatbik etmek kâfi gelecektir.

Burada fazla teferrüata girmeden teşhis için kullanılan kanama testlerini ve tedavideki bazı ana hatları belirtmekte fayda umuyoruz.

## Teşhis Testleri

Bir kanama sendromu karşısında tatbik edilecek birçok teste sahip bulunmaktayız. Bu testlerin bir kısmı gayet basit olup, her hekim tarafından tatbik edilebilir. Komplike olan diğer bir kısım için mutlaka iyi çalışan bir hematoloji labratuarı gerekmektedir.

Aşağıdaki beş basit test defektin yeri hakkında bize aşağı yukarı bir bilgi verebilir.

1. Rumpel-Leede Fenomen, kapiler rezistans testi, lacet testi, turnike testi (25).

Vasküler frajilite, plaketer defektler ve nadiren ileri derecedeki bazı plazmatik defektlerde patolojik olarak pozitiftir.

2. Plaketlerin sayıları ve fonksiyonları ile ilgili testler.

Bunlar içinde plaket sayılarını en güvenilir şekilde veren BRECHER (6) metodu yanında, plaket fonksiyonlarını gösteren in vitro İNCEMAN (15) ve in vivo BORCHGREVINK (6) metodları vardır.

Koagülasyonla uğraşanlar uzun bir süre plaketeri ihmal etmiş olduklarından ancak son senelerde bu husus üzerinde çalışmalar başlamış ve birçok komplike testler bu fonksiyonların araştırılması için labratuara sokulmuştur. Ancak iyi çalışan bir hematoloji labratuarında yapılabilen bu tip testlerin fazla derine inmeden, burada, sadece mevcudiyetlerini belirtmekle yetineceğiz. Bu testler başka hiçbir koagülasyon defekti olmayan, sadece plaketerin fonksiyon bozukluklarına bağlı bazı klinik tabloların teşhis edilmesinde önemli bir fayda sağlamaktadır. Bugün gerçekten sadece plaketer adezyon ve aglomerasyon yetmezliğine ait klinik tablolar tanıyoruz. Diğer defektlerle kombine bazı klâsik tabloların yanında sadece bu tip defekte bağlı «Atrombia» vakalarının ilki İNCEMAN (16) tarafından literatüre verilmiş ve yine arkasından İNCEMAN (17) ile birlikte ikinci neşriyatımız literatüre geçmiştir. Bu arada Borchgrevink testi ile yaptığımız geniş bir çalışmamızda kliniğe kanama sendromu ile müracaat eden, plaketer adezyonu eksikliğinden başka hiçbir koagülasyon defekti bulunamayan iki vaka tesbit ettiğimizi belirtmek isteriz. (1).

3. Kanama Zamanı.

Pratikte kullanılan DUKE (25) ve daha güvenilir IVY (29) metodları ile tesbit edilen kanama zamanı plaketer defektlerde, ve



nâdiren, ileri derecedeki bazı plazmatik defektlerde normale nazaran uzamıştır.

#### 4. Pıhtılaşma Zamanı.

Pratikte kullanılan LEE-WHITE (25) metodu ile tayin edilen pıhtılaşma zamanı komplet tromboplastinin teşekkülünü geciktiren plazmatik defeklerde patolojik hudutlara aşarak uzamıştır.

#### 5. Pıhtı Retraksiyon Zamanı.

QUICK (25) metodu ile yapılan tayinde plaketer defektler bahis konusu olduğu zaman retraksiyon normale nazaran gecikmiştir.

Esasında bu basit beş test bir kanama sendromunda defektin yerini kaba hatlarıyla belirtmekle beraber, defektin kati olarak tesbit edilemediği veya tam olarak sınırlarının belirtilmesinin gerektiği hallerde daha komplike olan aşağıdaki testleri tatbik etmekte fayda vardır.

#### 1. Quick time (one stage prothrombine time) (24).

Dolaşan kanda protrombin değeri veya aktivitesinin düşük olduğu hallerde uzamıştır.

#### 2. Parsiyel Tromboplastin Zamanı (22).

#### 3. Prothrombin Consumption Test (26).

#### 4. Thromboplastin Generation Test (3).

#### 5. Fibrinoliz Testleri (9).

### Kanama Sendromlarında Tedavi

Vardığımız sonuç bize gösteriyor ki bir kanama sendromunda, pratikte ekseriya yapıldığı gibi, sadece kalsiyum, sentetik tromboplastin veya buna benzer preparatlar veyahutta sentetik K vitamini tatbikleri çok defa gayeye uygun bir tedavi şekli olmayacaktır.

Hatta bazı defalar yapılan enjeksiyonların dahi yeni kanama odaklarına sebep olabileceği unutulmamalıdır. O halde gerekli olan, yerine göre tedavidir. Eğer defekt sekonder bir hadise olarak husule gelmişse bu arada primer hastalığın tedavisinin de göz önünde tutulması gerektiği de pek tabii ortadadır.

### A. Plaketer defektlere bağı kanama sendromlarında tedavi.

Plaketlerin sayıca eksik olduğu vakalarda, akut hallerde yapılacak Őey sadece taze kan nakilleri veya daha uygunu plaket nakileridir. Kronik hallerde ACTH, adrenikortikoidler ve turevleri bu gun için elimizdeki en uygun olanlarıdır.

Plaketler fonksiyonların eksikliğine bağı kanamalarda esaslı bir tedavi Şekli ileri sürulmemiŐ olmakla beraber Oestriol Succinate'in bu yondeki muŐbet tesirinden bahseden literatür mevcuttur (2, 31). Biz de yaptığımız bir ęalıŐmada literatüre uygun sonuğlar elde ettik (1).

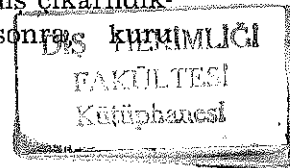
### B. Komplet Tromboplastin Teşekkülü Defektine bağı kanama sendromlarında tedavi.

Hemofili ve hemofili tipindeki hastalıklarda görülen bu tip defektlerde zaman zaman muhtelif düşünce tarzlarına uyarak değişik ajanlar kullanılmıŐtır. Bunlar içinde ovarian substanslar, flavinoidler, epsilon amino kaproik asid ve oral F VIII vardır. Lokal olarak trombine benzer substanslar kullanılmıŐ fakat her zaman tatbik imkânı olmamıŐtır. Bazı vakalarda intravenöz F VIII tatbiki düşünulmuŐ ve muhtelif preparatları kullanılmıŐtır. Direkt olarak kan transfüzyonları da kullanılabilir (35).

Umumiyetle hangi ajanın kullanılacağının vakaların kanama Őiddetine göre tayininde fayda vardır. Ufak kanamalarda sadece total kan nakli kâfi gelecektir. Bunun yerine liofilize veya konsantre plazma da verilebilir. Büyük yaralanmalardan sonra F VIII verilmesi icab ediyorsa konsantrasyon ayarlanmasında dikkat gerekir.

DiŐ tabibliğinde de bu tip hastalar için dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır (35). Kaviteler kanama endiŐesi olmadan doldurulabilir. Eğer dental bir operasyon gerekirse ve hastanın F VIII seviyesi % 30 veya daha düşükse operasyondan evvel intravenöz olarak plazma verilmesi uygun olur. Lokal anestezide infiltrasyonun kullanılan metod tipinden ziyade, dokuyu ince ayarlı bir iğne ile jinjivanın serbest kenarından infiltre etmek en iyisidir. Böylece travmatize sahayı tek bir noktada basınęla tampere etmek imkânı elde bulundurulmuŐ olur.

ęekim mümkünse enaz travma ile yapılmalı ve, diŐ çıkarıldıktan sonra kovuk hafifçe temizlenerek düzeltilmeli, sonra



trombin defekt içine tampone edilmelidir. Dişeti kenarı tercihan sütte edilmemelidir. Bazı defalar iyi bir hemostatik kontrol akrilik splintler ve orthodontia band ile de tatbik edilebilir.

#### **C. Trombin teşekkülündeki defektlere bağlı kanama sendromlarında tedavi.**

Protrombin, F V, F VII, ve F X eksikliklerinde görülen bu tabloda defekte sebep konjenital bir anomali değilse umumiyetle K<sub>1</sub> vitamini tatbiki arızayı düzeltecektir.

#### **D. Fibrin teşekkülü defektine bağlı kanama sendromlarında tedavi.**

Hipo veya afibrinojenemia veya F XIII eksikliklerinde müşahede edilir. Konjenital veya akiz sebeplerle husule gelen bu eksiklikler balğı akut kanamalarda kan veya plasma transfüsyonları gerekir. Bu suretle verilmiş olan fibrinojenin tesir süresi 4-5 gün, F XIII ün 4-7 gündür.

#### **E. Fibrinoliz artmasına bağlı kanama sendromlarında tedavi.**

Bu tip kanamaların tedavisi ancak iyi çalışabilen bir hematoloji labratuarı refakatinde yapılabilir.

### **H Ü L A S A**

Hemostaz ve koagülasyon fizyolojisi son görüşlere göre gözden geçirildi. Bu arada muhtelif koagülasyon defektlerinde karşılaşılan kanama sendromlarında yapılması gereken kanama testleri bir defa daha belirtilerek, varılan neticelere göre tatbiki uygun görülen tedavi şekilleri son literatür bilgisi ile karşılaştırıldı, ve yeni bir açıklama daha yapıldı.

### **L İ T E R A T Ü R**

- 1 — Aran, M., Şahsi çalışma, neşredilmemiştir, (1968).
- 2 — Berkarda, B., Akdoğan, G. and Derman, U. Athes. Res., 5:595 (1965).
- 3 — Biggs, R. and Douglas, A.S., J. Clin. Path., 6:23 (1953).
- 4 — Bizzozero, J., Arch. Path. Anat., 90:261 (1882).
- 5 — Borchgrevink, C.F., Acta Med. Scandinav., 168:157 (1960).
- 6 — Brecher, G. and Cronkite, E. P., Am. J. Clin. Path., 23:15 (1953).
- 7 — Code, C.F., Phys. Rev., 32:47 (1952).
- 8 — Denys, J., La Cellule, 3: 445 (1887).
- 9 — Deutsch, E., Tromboz ve Antikoagülanlar Sempozyumu, I. İstanbul (1964).

- 10 — **Fonio, A.**, *Acta Haemat.*, 8:363 (1952).
- 11 — **Glanzmann, E.**, *Jahrb. F. Kinderheilk.*, 88:113 (1918).
- 12 — **Hjort, P., Rapoport, S. and Owren, P.A.**, *Blood*, 10:1139 (1955).
- 13 — **Holemans, R. and Gross, R.**, *Thromb. Diath. Haem.*, 6:196 (1961).
- 14 — **Huble, J.A.**, *Blood*, 4:69 (1949).
- 15 — **İnceman, Ş.**, *Forum Medicum*, 2:19 (1956).
- 16 — **İnceman, S., Uçar, S. and Ulutin, O.N.**, *Thromb. Diath. Haem.*, 4:234 (1960).
- 17 — **İnceman, Ş., Ünügür, A. and Aran, M.**, *Thromb. Diath. Haem.*, 8:502 (1962).
- 18 — **Johnson, J.A. and Schneider, Ch., L.**, *Science*, 117:229 (1953).
- 19 — **Mc. Farlane**, *Quart. J. Med.*, 10:1 (1941).
- 20 — **Mann, F.D., Hurn, M. and Magarh, T.B.**, *Pro. Soc. Exp. Biol. and Med.* 66:33 (1947).
- 21 — **Moravitz, P.**, *Beitr. Chem. Phys. u Path.*, 5:133 (1904).
- 22 — **NYE, S.W., Gaham, J.B. and Brinkhous, K.M.**, *Am. J. M. Sc.*, 243:279 (1962).
- 23 — **Orbison J.C.**, *Am. J. Path.*, 28:129 (1952).
- 24 — **Quick, A.J.**, *Am. J. M. Sc.*, 246:571 (1963).
- 25 — **Quick, A.J.**, *Hemorrhagic Diseases and Thrombosis*, 3 ed., Philadelphia, Lea and Febiger, (1966).
- 26 — **Quick, A.J.**, *Thromb. Diath. Haem.*, 9:113 (1963).
- 27 — **Stefanini, M.**, *Am. J. Med.*, 14:64 (1953).
- 28 — **Stefanini, M.** and *Acta Med. Scandinav.*, 136:250 (1950).
- 29 — **Stefanini, M. and Dameshek, W.**, *The Hemorrhagic Disorders*, 2 ed. (1962).
- 30 — **Ulutin, O.N.**, *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, 24:568 (1958).
- 31 — **Ulutin, O.N., Akman, N. and Balkov, J.**, *New Ist. Centr Cli. Sc.*, 9:13 (1966).
- 32 — **Van Creveld, S. and Paulssen, M.M.P.**, *Lancet*, 1:23 (1952).
- 33 — **Ware, A.G., Fabey, J.C. and Seegers, W.H.**, *Am. J. Phys.*, 154:140(1948).
- 34 — **Willebrand, E.A., and Jurgens, R.**, *Klin. Wchschr.*, 12:444 (1933).
- 35 — **Wintrobe, M.M.**, *Clinical Hematology*, Sixth Edition. Lea and Febiger (1967).