

HEMOSTATİK SİSTEM BİYOKİMYASI

Nesrin EMEKLİ

31. Giriş

Hemostaz birbirini takip eden dört farklı yolakla, kanayan bölgede pıhtı oluşarak kanamanın durması ve fibrinolitik sistemle pıhtının eritilerek o bölgedeki kan akışının normale dönmesidir. Bu sistem damarları, trombositleri, kandaki pıhtılaştırma proteinlerini ve fibrinolitik sistemi içinde bulunduran savunma sistemi olarak da kabul edilebilir. Normalde fizyolojik olarak kanın dışarı akmasını önlediği gibi, tromboz oluşumunu da önler. Yolaklardaki kimyasal reaksiyonların ürünleri olan hemostatik parametreler, biyokimyasal olarak ölçülebildiği için kanama ve pıhtılaşmayla seyreden hastalıkların tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde iyi bir araçtır.

Kanama ve pıhtılaştırma tıbbın acil tedavi gerektiren durumları arasında yer alır. Çeşitli nedenlerle kanayan bir hastanın durumu ne kadar acil ise, damarında pıhtı oluşan hastanın durumu da o kadar acildir. Pıhtılaştırma sistemi ile ilgili reaksiyonların inhibisyonu geçmişten günümüze klinikteki tedavi protokollerinin içinde yer almaya devam etmektedir. Koroner ya da serebral arterlerin pıhtı nedeniyle tıkanması geçmişte olduğu gibi günümüzde de dünyanın en önde gelen sağlık problemlerinden biridir.

Sağlıklı kişilerde damarda dolaşan kan pıhtılaşmadığı halde, damar dışına çıkan kan intrinsek ve ekstrinsek sistem yolakları ile pıhtılaşır. Kan endotel kaplı damarda pıhtılaşmadığı halde endotelden uzaklaşınca pıhtılaşır. Dolaşan kanda pıhtı oluşmaması, hemostatik sistemin farklı yolakları arasındaki biyokimyasal dengenin iyi işlemesine bağlıdır.

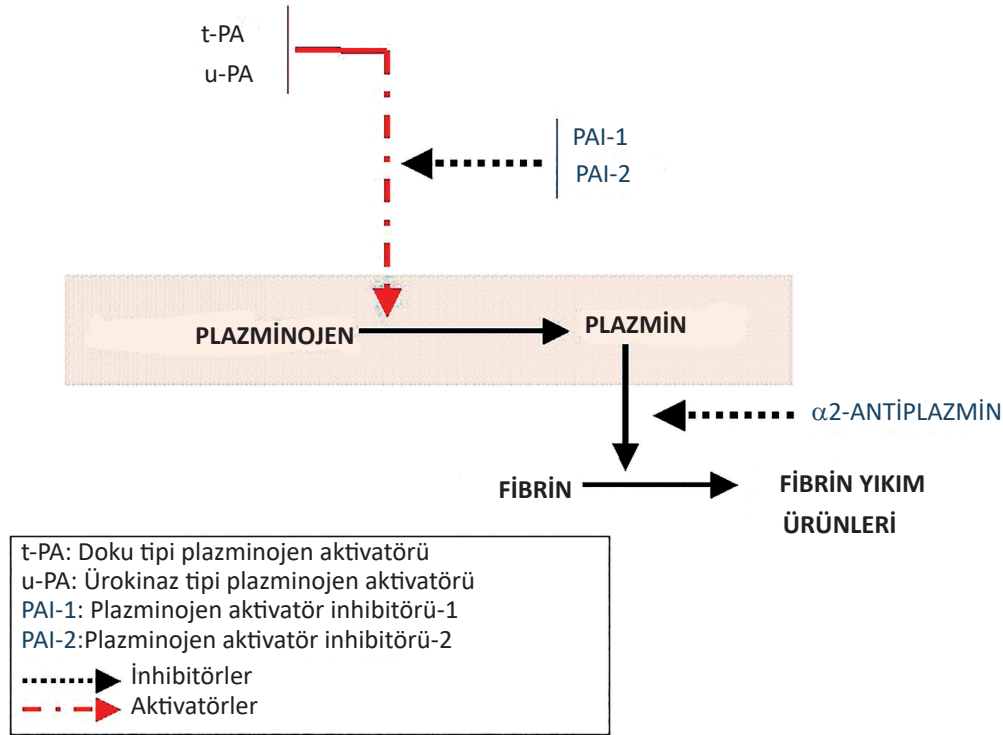
Bu bölümde hemostaz biyokimyası içinde yer alan; vasküler, trombositler, pıhtılaştırma ve fibrinolitik sistemle ilgili dört farklı sistem özetlenecek, sık kullanılan testler ve pıhtılaştırma proteinlerinin kandan izolasyonu ile ilgili özet bilgi verilecektir.

31.1. Vasküler Sistem

Hemostazın ilk kademesi kanın dışarı akmaması için, damarların hasar gören endotel hücrelerinden salınan kimyasalların etkisi ile daralmasıdır. Endotel hücreleri kan ile damar duvarı arasında dinamik bir yüzey olarak görev alır. Bu dinamizm bozulduğunda tromboza meyil artar. Endotel hücreleri parke taşı gibi tek tabaka halinde damarları kaplayan ve subendotel üzerine yerleşen, trombojenik yapıda olmayan çok özel hücrelerdir. Trombojenik olmadığı için normal endotel ile temas eden dolaşan kan pıhtılaşmaz, yani hemostatik sistem aktifleşmez. Kanın pıhtılaşması için subendotel, kollagen, doku faktörü gibi endotel dışı moleküllerle temas etmesi gerekir.

Endotel hücreleri tarafından kontrollü olarak pek çok aktivatör ve inhibitör etki gösteren maddeler sentezlenir. Endotel hücrelerinin geçirgenliği histamin, serotonin, bradikinin gibi maddelere bağlıdır. Serotonin vasküler geçirgenliği azaltırken, histamin ve bradikinin vasküler geçirgenliği artırır. Endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde serotonin, histamin, kininler, anjiyotensin, adrenalin, noradrenalin, asetilkolin ve trombin gibi moleküller için reseptör tespit edilmiştir. Prostaglandin, endotel hücrelerinde sentezlenen inhibitörlerden biridir. Trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Fibrinolitik sistemin inhibitör ve aktivatörleri de yine endotel hücrelerinden sentez edilir. Trombositleri subendotele bağlayan von Willebrand Faktörü (vWF) de endotelde sentez edilir. Vasküler hücre adezyon molekülleri, interselüler adezyon molekülleri, çeşitli sitokinler, makrofaj kemotaktik proteinler ve inhibitörleri endotel ile direkt ilgili proteinlerdir. Çok önemli bir vazodilatör olan nitrik oksidin sentezini yapan nitrik oksit sentaz da endotel kaynaklıdır. Endotel hücreleri aynı organın

immunglobulinlerin izole edilmesine neden olmuştur. Protrombin kompleksi de tedavide kullanıldığından Cohn sistemi ile elde edilen kan ürünleri arasında yer almıştır. Günümüzde donör bulma zorluğu yaşandığı için kan ürünlerinin izolasyonunda rekombinat DNA teknolojisi öne çıkmıştır.



Şekil 31.7. Fibrinolitik sistemin aktivatör ve inhibitörleri.

31.6. Kaynaklar

- Alturfan AA, Alturfan EE, Dariyerli N, Zengin E, Aytac E, Yigit G, Kokoglu E. Investigation of tissue factor and other hemostatic profiles in experimental hypothyroidism. *Endocrine* 2006; 30:63-7.
- Alturfan AA, Eralp L, Emekli N. Investigation of inflammatory and hemostatic parameters in female patients undergoing total knee arthroplasty surgery. *Inflammation* 2008; 31 (6):414-421.
- Andrea D, Ravera M, Golino P, Rosica A, De Felice M, Ragni M, Gargiulo A. Induction of tissue factor in the arterial wall during recurrent thrombus formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2003; 23 (9):1684-89.
- Batrel S, Yarat A, Emekli N. Effects of short term streptozotocin-induced diabetes and vitamin C on platelet non-enzymatic glycation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; 37 (2):72-76.

Chanarin I. *Laboratory Haematology*, Churchill Livingstone, 1989.

Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL and Armstrong S.H. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. The characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 1944; 23 (4):417-431.

Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145:1310-12.

Demir M, Vural Ö. Doku faktörü yolu inhibitörü (DFYİ): Normal hemostatik mekanizmada ve patolojik durumlardaki rolü. *Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongre Kitabı*, 2001.

Demir M. Geleneksel pıhtılaşma testleri ve klinik uygulamalardaki yeri. İçinde: *Klinik Biyokimya*, Ed. N.Emekli & T.Yiğitbaşı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.

Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am.J.Pathol* 1989; 134 (15):1087-97.

- Emekli Alturfan E, Basar I, Alturfan AA, Ayan F, Koldas L, Balci H, Emekli N. The relation between plasma tissue factor and oxidized LDL levels in acute coronary syndromes. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007; 36 (6):290-7.
- Emekli Alturfan E, Basar I, Malali E, Elemek E, Oktay S, Ayan F, Emekli N, Noyan U. Plasma Tissue Factor Levels and Salivary Tissue Factor Activities of Periodontitis Patients with and without Cardiovascular Disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; 37 (2-4):77-81.
- Emekli Alturfan E, Kasicki E, Yarat A. Peanuts improve blood glutathione, HDL-cholesterol level and change tissue factor activity in rats fed a high-cholesterol diet. *Eur J Nutr* 2007; 46 (8):476-482.
- Emekli Alturfan E, Kasicki E, Yarat A: Tissue factor activities of streptozotocin induced diabetic rat tissues and the effect of peanut consumption. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23 (8):653-658.
- Emekli N. Can tissue factor, a multifactorial molecule of the hemostasis, be used as a biomarker for thrombosis, inflammation and cancer?. *Acta pharmaceutica Scientia* 2017; 55 (3):93-104.
- Emekli N. Hemostatik sistemin dünü bugünü. İçinde: Temel ve Uygulamalı Biyokimya 2. Baskı, Cem Ofset Matbacılık San AŞ, 2006.
- Emekli NB, Ulutin ON. Sığır plazmasından protrombin ve inhibitörün elde edilmesi CTFD 1978; 19,235-248.
- Emekli NB, Ulutin ON. Some properties of autoprothrombin II-A anticoagulant. *Recent Progress in Blood Coagulation and Thrombosis Research* 1978; *Biblioth Haem.* 44,15-20.
- Emekli NB, Ulutin ON. The protective effect of autoprothrombin II-anticoagulant on experimental DIC formed animals. *Haematologica* 1980; 65:644-651.
- Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, Castro MA ve ark. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European Respiratory Review* 2019; 27;28:151.
- Griffin JH. Control of coagulation factors. İçinde: Williams Hematology 6. Baskı, Eds. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Mc Grow-Hill Companies, 2001.
- Griffin JH. Control of coagulation factors. İçinde: Williams Hematology 6. Baskı, Eds. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Mc Grow-Hill Companies, 2001.
- Grover SP, Mackman N. Tissue Factor An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38:709-725.
- Hisada Y, Mackman N. Measurement of tissue factor activity in extracellular vesicles from human plasma samples. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (1):44-8.
- Horstman LL, McCauley RF, Jy W, Ahn YS. Tissue Factor-Negative Cell-Derived Microparticles Play a Distinctive Role in Hemostasis: A Viewpoint Review. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45(5):509-513.
- Mammen EF. Physiology and Biochemistry of Blood Coagulation. İçinde: Thrombosis and Bleeding Disorders Theory and Methods, Eds. Bang NU, Beller FK, Deutsch EM, Mammen EF. Academic Press, 1971.
- Milovanov AP, Kuznetsova NB, Fokina TV. Role of Immune Distribution of Tissue Factor in the Development of Hemostasis during the First Trimester of Normal Pregnancy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2019; 166:4.
- Reddel CJ, Tan CV, Chen VM. Thrombin Generation and Cancer: Contributors and Consequences. *Cancers* 2019; 11:1.
- Robert HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. İçinde: Williams Hematology 6. Baskı, Eds. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Mc Grow-Hill Companies, 2001.
- Rondon AMR, Kroone C, Kapteijn MY, Versteeg HH, Buijs JT. Role of Tissue Factor in Tumor Progression and Cancer-Associated Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45:4.
- Sommerville LJ, Gorman KL, Snyder SA, Monroe DM, Hoffman M. A unique protein kinase C-dependent pathway for tissue factor downregulation in pericytes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2019; 17:670-680.
- Sonnenwirth AA, Jaret L. Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. The CV Mosby Company, 1980.
- Ten Cate H, Hemker HC. Thrombin generation and atherothrombosis: What does the evidence indicate? *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(8). 2016.
- Tunalı T, Yarat A, Bulut M, Emekli N. 6-7-dihydroxy-3-phenylcoumarin inhibits thromboplastin induced disseminated intravascular coagulation (DIC). *Br. J Haematol* 2004; 126:226-230. 2004.
- Twyman RM. Principles of proteomics. 2. Baskı, Garland Science, Taylor & Francis Group, 2014.
- Ulutin ON, Becit N, Ulutin ŞB. A study on the procoagulant activity of platelets. *Med Bull İstanbul Univ* 1969; 2:83-88.
- Ulutin ON, Şestakof D. Coagulability of the blood in ischaemic heart disease. *Lancet* 1958; 324-28.
- Versteeg HH. Tissue factor old and new links with cancer biology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers 2015; 41 (7):747-55.
- Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends in cardiovascular medicine* 2016; 26 (4):297-303.
- Yarat A, Emekli N. The effect of non-enzymatically glycosylated collagen on normal human platelets. *Clinica Chim. Acta* 1989; 185.
- Yarat A, Tunalı T, Pişiriciler R, Akyüz S, İpbüker A, Emekli N. Salivary thromboplastin activity in diabetes and healthy controls. *Clin. Oral Invest* 2004; 8:36-39.
- Yarat A. Doku faktörü ve kanser. 5. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongre Kitabı. Ed. Ulutin ON, 2004; 197-203.