

## Hiperkoagülabüite ve Tromboz

BurhanFERHANOĞL U\*

Hiperkoagülabüite, genellikle tromboembolik olaylarla sık olarak karşılaşan hastaların klinik problemlerini ortaya koymak için kullanılan bir terimdir. Bu yazıda hiperkoagülabüite; Antitrombin III eksikliği, Protein C, Protein S eksikliği ile birlikte olan kalıtsal 'Primer Hiperkoagülabüite' ve tromboza neden olan patofizyolojik olayın iyi bilinmediği 'Sekonder Hiperkoagülabüite' olarak iki başlık altında incelenecek, tromboza eğilimin habercisi olan moleküler markerlar tanıtılacak ve profilaksi, tedavi prensipleri gözden geçirilecektir.

### PATOFİZYOLOJİ

Sağlıklı bir insanda kan alışkanlığı ve damar lümeninin açıklığı, damar endotelinin sağlam oluşu ve trombin jenerasyonunun fizyolojik inhibitörlerle önlenmesi ile sağlanmaktadır. Vasküler yapıda bir zedelenme halinde trombojenik subendotelial yapı olan kollajen ortaya çıkmakta ve trombositlerin bu bölgeye Von Willebrand faktörü aracılığı ile adezyonuna neden olmaktadır. Adezyon ile aktive olan trombositlerden ADP salınmakta ve araşidonik asitten tromboksan A2 gibi agregan bir madde sentez edilmektedir. Tromboksan A2 trombositlerin agregasyonunu neden olur ve neticede oluşan trombosit tıkaçı endotel hasarını kapmaya çalışır. Trombosit tıkaçı sağlam endotelden salınan güçlü vazodülatör ve trombosit adezyon veda, agregasyonunun güçlü inhibitörü olan prostaglandin aracılığıyla sınırlı kalır. Vasküler hasarın trombosit adezyonu ile kapanmasını takiben bu tıkaç koagülasyonun son ürünü olan fibrin ile güçlenir.

\*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıklardan Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Hemostaz ve Tromboz Araştırma Merkezi.

*Türkiye Klinikleri Cilt 9, Sayı 5, 1989*

Koagülasyon FKII'nin kontakt aktivasyonu sonucu (İntrinsik) başlayabileceği gibi, doku gaktörü ile FVH'inin aktive olması ile (Ekstrinsik) başlayabilmektedir. İntrinsik yol ise, FX, FIXa ile aktive olmakta ve bu aktivasyon için FVIII'e kofaktör olarak gereksinim duyulmaktadır. FXa, FVa'yı kofaktör olarak kullanarak protrombin'i trombin'e çevirmektedir.

Normal şartlarda trombosit formasyonunu önleyen muhtelif fizyolojik antikoagülanlar vardır ve bunlar patolojik durumlarda oluşan fibrin pıhtısını sınırlamaya yöneliktir. Üç majör antikoagülan tanımlanmıştır. Bunlar ATIII, Protein C ve Protein S, Fibrinolitik sistem'dir.

Primer hiperkoagülabüite nedenleri Tablo I'de özetlenmiştir.

### I. ANTİTROMBİN III (HEPARİN KOFAKTÖR)

ATIII ilk kez 1939 yılında Brinkhouse ve ark. tarafından tanımlanmıştır (2). İlk geniş araştırmayı Seegers ve ark.ları 1952 yılında bildirmişlerdir (3). ATIIIün hem trombin'e hemde koagülasyon patwayinde oluşan diğer serin protease'ları (FXa, IXa, XIa, XIIa, plazmin ve kallikrein) inhibe edici etkisi vardır. Bu inhibitör etki heparinle belirgin bir şekilde artar. Yüksek molekül ağırlıklı heparin FIIa'ya karşı inhibitör etkiyi arttırırken düşük molekül ağırlıklı heparin FXa'ya karşı etkiyi arttırmakta, FIIa'ya karşı olan etkiyi de azaltmaktadır (9).

Tablo - 1

**Primer Hiperkoagülabilité Nedenleri \***

1. Antitrombin III (ATIII) eksikliği
2. Protein **C**, Protein **S** eğişikliği
3. Fibrinolitik sistem hastalıkları:  
Hipoplazminojenemi  
Anormal plazminojen  
Plazminojen aktivatör eksikliği
4. Disfibrinojenemi
5. **FXII** eksikliği
6. Lupus antikoagülan  
\* (Schafer'dan-Kaynak I)

Tablo - 2

**ATIII Eksiklięinin Nedenleri**

1. ATIII sentezinde azalma  
Konjenital form  
Akkiz form
2. Disfonksiyonel ATIII sentezi  
Konjenital form  
Akkiz form
3. ATIII tüketiminde artma  
Dissémine intravasküler koagülasyon  
Derin ven trombozu  
Pulmoner emboli  
Diffuz tıkaçıcı damar tıkanıklıkları
4. Proteinüri ve non-selektif ATIII kaybı
5. Non-selektif protein katabolizmasında artma

ATIII, 65000 mol ağırlığmd Alfa2 globulin'dir. Karacięerde sentez edilir. Yanlanma ömrü üç gündür (4). Heparin yokluğunda da, trombin ve diğer serin protoas'ları progressif ve irreversible bir tarzda inaktive eder. Takriben total serin proteas inhibisyonunun %70'i ATIII tarafından sağlanır (1). Rosenberg ve Damus (5) heparin'in ATIII ile Lysin üzerinden bağlandığı ve bu birleşmenin ATIII'ün inhibitör etkisini otuz katı kadar arttırdığını bildirmişlerdir. ATIII trombinle 1:1 mol. oranda birleşmeyi takiben irreversible değişikliğe uğrarken, heparin sadece katalizör rolü oynamaktadır. ATIII eksikliğinin nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**HEREDİTER TROMBOFİLİA  
(KONJENİTAL ATIII EKSİKLİğİ)**

ATIII'ün konjenital eksikliği çoğu kez otozomal dominant iletilen bir hastalıktır. Has-

Tablo - 3

**ATIII Eksikliği Yönünden Taranması  
Gerekenler**

- Derin ven trombozu ve pulmoner emboli anamnezi olanlar
- Heparin tedavisi esnasında tekrarlayan trombotik olaylar
- Kendilerinde veya ailelerinde derin ven trombozu anamnezi olup, ameliyata alınacak hastalar
- Dissémine intravasküler koagülasyonlu hastalar
- Heparin tedavisi altında iken, aFITMe (Parsiyel tromboplastin time) yetersiz uzama tespit edilen hastalar
- Hamilelięin erken döneminde venöz tromboembolik hadise geçiren kadınlar.

taların bir çoğunda ATIII sentezinde azalma mevcuttur. Ancak disfonksiyonel formlarda tanımlanmıştır (6). Bugün için görülme sıklığının 1:2000, 1:5000 arasında olduğu, ancak daha yaygın taramayla bu oranın değişebileceği düşünölmektedir. Genel olarak trombotik ve tromboembolik olayla karşımıza gelen popülasyonun %3-4'ü ATIII eksikliği olan vakalardır. Hcrediter ATIII eksikliği olan kişide venöz tromboz ve pulmoner emboli riski belirgin olarak artmaktadır (7). Tromboembolik hadiseler bu hastalarda ikinci dekattan önce başlayabilmektedir Tablo 3'te yüksek riskli ve ATIII eksikliği yönünden taranması gereken olgular özetlenmiştir.

**PROTEİN C-PROTEİN S**

1960 yılında Mammen ve ark. (10) autoprotrombin II-antikoagülan adını verdikleri ve sığır protrombin kompleksi içinde yer alan bir maddenin trombinle aktive edildiğinde antikoagülan aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuş, Seegers ve Ulutin geliştirdikleri metotla protrombin kompleksten bu maddeyi izole etmişlerdir. Aynı grup bu antikoagülanın etkisinin FVIIII üzerinden olduğunu bildirmişlerdir (11,12). 1976 yılında Stenflo'nun protein-C adıyla tanımladığı maddenin daha sonra molekül yapılarının incelenmesiyle autoprotrombin H-antikoagülandan farklı olmadığını ortaya konmuştur (13).

Protein-C 56000 mol. ağırlığında hepatositte sentez edilen vit.K dependan bir proteindir, aktif protein-C, FVIII.C yi inaktive ederek etkisini gösterir. Protein-C'nin aktif FVIII'i inaktif formdan daha hızlı inaktive ettiği gösterilmiştir (14,9). 1981 yılında Esmon kapiller endotelin trom-

bine göre protein-C'yi yirmi bin kat daha hızlı aktive ettiğini ve bir yıl sonra bu aktivasyonu endotel reseptör proteini olan Trombomodülin'in sağladığını bildirmiştir (15,16). Trombomodülin kalsiyum iyonu varlığında trombini bağlamakta ve protein-C aktif hale geçmektedir. Bu reaksiyon sonrası trombin artık fibrinojeni fibrin'e çevirme yeteneğini kaybeder. Aktive olan protein-C, FV ve FVIIIC'yi inaktive eder. Yeni çalışmalar protein-C'nin tPA (doku plazminojen aktivatörü)'nün dolaşan inhibitörlerini nötralize ederek plazminojen aktivatör aktivitesini arttırdığını göstermiştir (17).

1983 yılında Suzuki ve arkadaşları plazmadan protein-C inhibitörünü purifiye ettiler ve etkisizaktif protein-C ile 1:1 mol. kompleks oluşturarak yaptığını gösterdiler (18).

1980 yılında Walker (19) protein-C'nin bir plazma kofaktörü ile FVa'yı inaktivasyonunu arttırdığını invitro olarak gösterdi. Bu kofaktörü tanımlayarak bunun vit.K dependan bir protein olduğunu ve evvelce Di Scipio ve ark.ları (20) tarafından aktivitesi protein-S ve fosfolipid varlığında belirgin artar. Protein-S'in plazmada serbest olarak bulunduğu gibi kompleman sisteminde inhibitor protein olan C4b'ye bağlandığı gösterilmiştir. Serbest ve bağlı protein-S arasında bir denge vardır. Bağlı protein-S inaktiftir (21). Trombin 2 zinciri disülfid bağları ile bağlı protein-S'i parçalar ve protein-S'in kofaktör aktivitesinin kaybına yol açar (22).

### PROTEİN-C, PROTEİN-S EKSİKLİĞİ VE HİPERKOAGÜLABİLİTE

İlk kez protein-C eksikliği nedeniyle tekrarlayan tromboemboli olgusunun 1981 yılında yayınlanmasından sonra (23) diğer benzer olgular bu yayını takip etmiştir (24,25).

Plazma protein-C düzeyinde orta derecede bir düşüş, belirgin ve hayatı tehdit eden trombotik komplikasyonlara yol açar. Konjenital protein-C eksikliğinde otosomal dominant ve otosomal resesif geçiş tanımlayan yayınlar vardır. ATIII eksikliğinde olduğu gibi tekrarlayan derin ve trombozları ve pulmoner emboliler 2.dekattan önce başlar. Protein-C'nin düşük miktarda sentezi olduğu gibi dis-

fonksiyonel formları da mevcuttur. Konjenital protein-C eksikliği derin ven trombozu ve/veya pulmoner emboli ile başvuran olguların %6 ile %10'undan sorumludur (9).

Familiyal protein-C eksikliği ve buna bağlı olarak tekrarlayan trombüslerin tedavisinde kumarin etkin bulunmuşsa da, (23,24) ilk bakışta vit-K dependan proteinolan ve bu tedavi esnasında düzeyinde düşme beklenen protein-C açısından tezat oluşturmaktadır. Hatta bu tedavinin erken döneminde cilt nekrozlarının bildirilmiş olması da bunu desteklemektedir (26). Kumarin tedavisi altındayken ciltte mikrovasküler tromboz» bağlı olarak gelişen cilt nekrozlarının ortaya çıktığı durumlarda protein-C eksikliği olabileceği düşünülmelidir.

Aktif protein-C'nin kofaktörü olan protein-S'in konjenital eksikliğine bağlı tekrarlayan tromboembolik hadiselerle seyreden olgular da, bildirilmiştir. Heterozigot protein-S eksikliği olan olgularda plazma protein-S seviyesi normalin %30'u ile %50'si düzeyindedir. Hastalarda tekrarlayan tromboflebitler görülür ve klinik ATIII ve de, protein-C eksikliği vakalarına çok benzer (27,28).

### FİBRİNOLİTİK SİSTEM DEFEKTİ VE HİPERKOAGÜLABİLİTE

Fibrinolitik sistemin çeşitli safhalarındaki konjenital veya akkiz bozukluklar fibrin yıkımında bozukluğa ve tromboza eğilime neden olurlar. Plazminojenin gerek kantitatif gerekse kalitatif anormalliğinin tekrarlayan tromboembolilere neden olduğu bildirilmiştir (29,30). Damar duvarından defektif plazminojen salınımına bağlı familiyal hiperkoagülabilitate olguları da vardır. Plazminojen sentez ve salınımına bağlı bu defektin primer endotel hücre disfonksiyonuna işaret ettiği düşünülmektedir (31). Plazminojen aktivatörlerinin dolaşan inhibitörlerinden kaynaklanan aktivasyon bozukluğu da, trombo yol açabilir (32). Yine A.C.A. (amino kaproik asit) ile farmakolojik yolla fibrinolitik sistemin inhibisyonu da, trombüs nedeni olabilir (33).

### DISFİBRİNOJENEMİ

Disfibrinojenemi çoğunlukla kanama diatezi ile karşımıza çıkarsa da bir kısmında plazmin'in

**Tablo-4****Sekonder Hiperkoagülabilité Nedenleri\***

1. Koagüiasyonda ve fibrinolizde anormallikler  
Malignité  
Hamilelik  
Oral kontraseptif kullanımı  
Konsantre protrombin kompleks verilmesi  
Nefrotik sendrom
2. Trombosit anomalileri:  
Myeloproliferatif hastalıklar  
Paroksizmal nokturoa! hemoglobinüri  
Hiperlipidemi  
D.Mellitus  
Heparin kullanımına bağı tromboopeni
3. Kan damarlarındaki anormallikler:  
Venöz staza predispozisyon hazırlayan durumlar  
(hareketsizlik, obesite, yaşlılık, postoperatif dönem)  
Yapay protez, greft vs.  
Vaskülit ve kr. tıkaçıcı arter hastalıklar  
Homosistünüri  
  
Trombotik trombositopenik purpura

\*Schafer'dan (The hypercoagulability states)

litik etkisine dirençli fibrin oluşumu ile karakterize disfibrinojenemi olguları bildirilmiştir. Bu olgular-  
da anormal fibrinojen molekülü fibrinolitik sis-  
temle ortadan kaldırılamıyacak kadar dirençlidir  
ve hiperkoagülabilitéye yol açar (34,35).

## SEKONDER HİPERKOAGÜLABİLİTE

Tromboza neden olan patofizyolojik olayın iyi bilinemediği sekonder hiperkoagülabilité nedenleri Tablo 4'de gösterilmiştir (1).

Aşağıda sekonder hiperkoagülabilité ile ilgili açıklamalar özet olarak verilecektir:

Malignitelerde tromboz oranı %5-%15 arasında değişmekte, pankreas kanserinde bu oranın %50'ye kadar çıktığı bildirilmektedir (1). Özellikle pankreas, mide, akciğer, kolon, over ve safra kesesi malignitelerinde tromboza daha sık rastlanmaktadır. Tromboz bu vakalarda klinik tanıdan aylar hatta yıllar önce ortaya çıkabilmektedir. Malignitelerde tümör kompresyonu, venöz staz gibi faktörlerin trombozda rolü olduğu biliniyorsa da, hemostaz mekanizmasında çeşitli değişiklikler bildirilmiştir. Bunlar trombositoz, koagülasyon faktörlerinde artma (fibrinojen, FV, VIII, IX, XI) fibrin yıkım ürünlerinde artma, ATIII

düzeyinde azalma, fibrinolizde hızlanma tarzındadır (8,22,36). Bu bulgular pıhtılaşma sisteminde bir aktivasyonun, yani kronik kompanse bir D.İ.C'in varlığını düşündürür. Aynı olayın kompanse olmadığı durumda klinik tabloya kanama hakim olacaktır. Edwards (37) neoplasm" h hastalarda koagülasyon aktivasyonunu üç temel mekanizma ile açıklamaktadır:

1. Trombositlerin tümör hücreleri ile aktivasyonu
2. Tümör antijeni ile stimüle olan monosit ve makrofajların ürünü olan prokoagülanlar
3. Doğrudan doğruya tümör hücrelerinden kaynağını alan prokoagülanlar.

Kanserli hastaların tromboembolik komplikasyonlarını önlemek ancak neden olan tümörün tedavisi ile mümkündür. Bu hastalar genellikle antikoagülasyona dirençlidir.

Hamilelikte postpartum ilk 1 ayda trombofobit insidensinde 49 kat artış tespit eden çalışmalar vardır (38). Hamilelikte ve postpartum dönemde çeşitli anatomik, fizyolojik, bioşimik değişiklikler tromboembolik olayların artmasına neden olur. Bu dönemde fibrinojen düzeyinde belirgin artış, FVII, VIII, IX, XII düzeyinde artma, ATIII düzeyinde azalma meydana gelir. Koagülasyon mekanizmasındaki bu aktivasyonun uteroplasental sirkülasyonda gerçekleştiği düşünülmektedir (39). Bu dönemde fibrinolitik aktivitede belirgin azalma olur (40). Normal hamilelikte zaten kronik kompanse D.İ.C. geliştiğinden, abruptio plasenta, amniotik sıvı embolisi gibi gebelik komplikasyonlarında bu kompanse durum manifest hale geçmekte hatta fulminan bir hal almaktadır. Hamilelikte Warfarin plasentayı geçtiğinden ve felusta kanama riski taşıdığından gerektiğinde heparin seçilecek antikoagülandır.

Oral kontraseptifler, özellikle yapısında bulunan östrojen ile bacaklarda venöz staza (41), kan vizkozitesinde artışa ve hamilelikte görülene benzer şekilde koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açarak trombus insidensini arttırır (43).

Konsantre protrombin kompleksi infüzyonu esnasında kısmen koagülasyon mekanizmasında aktivasyon nedeniyle trombüslerin görüleceği bildirilmiştir (1).

Nefrotik sendromlularda ATIII'ün idrarla kaybına bağlı hiperkoagülabilité bildirilmişse de diğer koagülasyona yolaçan faktörler bilinmemektedir ve pek muhtemelen hiperlipideminin rolü vardır (44).

Polisitemia vera, KML, Myelofibrozis gibi myeloproliferatif hastalıklarda hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu), dijital iskekiye yol açan mikrovasküler trombüs, serebral mikrosirkülasyonda trombüse sıklıkla rastlanır.

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinuri'de trombositlerin komplemana aşırı hassasiyeti ve bunun sonucunda aktive olmaları tromboza neden olarak gösterilmektedir.

Hiperlipidemi, özellikle ailevi tipli hiperlipidemilerde erken ateroskleroz ve trombüs sık görülür. İn vitro kolesterol yüklü trombositlerin tromboksan yapımını arttırdıkları ve bunun trombositlerde hiperkoagülabilitéye yol açtığı gösterilmiştir (1).

Diabetes Mellituslularda trombositlerde tromboksan sentezinde artma, endotelde prostasiklin düzeyinde azalma ve bunun sonucunda oluşan hiperkoagülabilité tromboza eğilimin başlıca nedenidir. Bunun yanında fibrinolizde azalma, eritrositlerin endotele adezyonunda artış diğer sorumlu faktörlerdir (1).

Heparin tedavisi altında olanlarda heparin molekülüne karşı oluşan antikorlar trombositlerde agregasyona ve gerek arteriyel ve gerekse venöz sahadatrombüslere yol açarlar, ayrıca özellikle yüksek molekül ağırlıklı heparin trombositleri aktive etmekte agregan bir madde gibi etki edebilmektedir (9).

Yapay yüzeyle (hemodializ, hemoperfüzyon, yapay kalp kapakları) yabancı yüzey oluşturarak koagülasyon sistemini aktive ederler.

Vaskülit ve tıkaçıcı arter hastalıklarında meydana gelen endotel hasarı vasküler bütünlüğü bozarak tromboza yol açar. SLE'de endotel hasarı VW (Von Willebrand) faktörü düzeyinde artma ve plasminojen aktivatör düzeyinde düşüş ile gösterilmiştir. Plasminojen aktivatör defekti sklerodermalı hastalarda da bildirilmiştir (1).

Behçet hastalığında trombüs tandansı belirgin olup olguların %25-%40 da trombüs oluşumu gözlenir. Bundan fibrinolitik sistem aktivitesindeki

azalma ve özellikle endotel disfonksiyonu sonucu tPA (doku plazminojen aktivatörü) salınımındaki azalma sorumlu tutulur (1).

Homosistinuri endotelde deskumasyona, intima ve mediada fibroza neden olur. Tekrarlayan arteriyel trombozu olanlarda; mental retardasyon, ektopik lens, iskelet anomalisi varsa homosistinuri akla gelmelidir (9).

Trombotik Trombositopenik Purpura datromboza eğilim nedeni olarak hastalıklı mikrovasküler segmentte fibrinolitik aktivitenin olmayışı, endotelin otoimmün hasarı ve plazmada prostasiklin sentezini stimüle eden bir faktörün yokluğuna bağlanmaktadır (1).

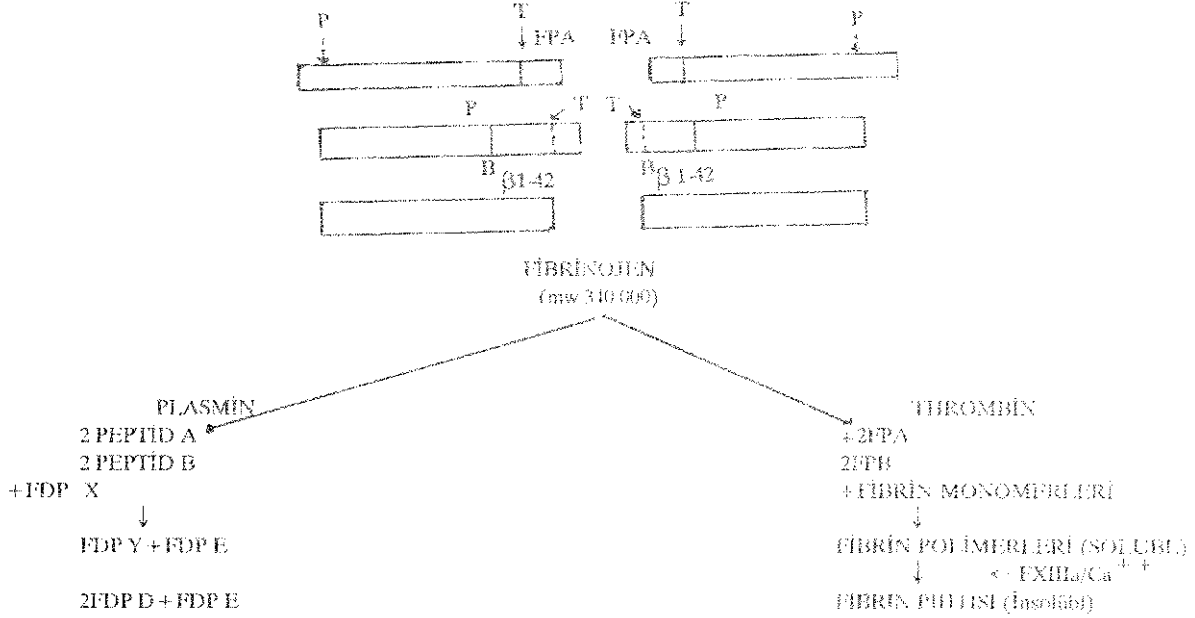
## HİPERKOAGÜLABİLİTE VE TROMBOZUN MOLEKÜLER MARKERLERİ

Fizyolojik koşullarda, lokal kanamayı durdurmak veya lokal oluşmuş pıhtıyı eritmek üzere bazı sistemler aktive olur. Bu süreç esnasında trombositler, endotel, lökosit, makrofajlar'dan birçok aktif ürünler salınır. Bazen patolojik şartlarda da, bu komponentler yüksek oranlarda salınmaya devam ederler. Bu markerlerin düzeyi bazen "Pretrombotik Durum"un habercisi olabilmektedir. Bu markerlerden bir kısmı normalde dolaşımda bulunmayan ve herhangi bir aktivasyonla salınanlar; PE4 (platelet faktör-4), BTG (Beta tromboglobulin), D-dimer FPA (fibrinopeptid A) dır. Diğer bir kısmı ise dolaşımda olup miktarları hiperkoagülabilité'de değişen; plasminojen, tPA, tPA-i (tPA-inhibitörü) ATIII, Protein C, Protein S'dir.

Bu yazıda adı geçen markerler içinde daha az bilinen FPA **FF4** BTG, D-dimer ile ilgili açıklayıcı bilgi verilecektir. Diğer marker ilgili kısa bilgi yazının içinde mevcuttur.

### FPA (Fibrino-Peptid A)

Trombin, fibrinojenin A zincirinin NH<sub>2</sub> terminal ucuna etki ederek 16 a. a'li FPA adını alan peptid'in serbest kalmasına neden olur (47). Fibrinojen molekülü dimer olduğundan trombin etkisi ile 2FPA oluşur. Oluşan peptidler içinde sadece FPA trombin etkisi ile meydana gelen spesifik peptid'tir. FPA'nın yarılanma ömrü çok



Şekil - 1: Trombin ve Plasmin'in Fibrinojen Molekülüne Etkisi.

kısa olup yaklaşık 4'dür. Bunun nedeni hızlı klirens ve protease'lara hassas olmasıdır. Sağlıklı insanlarda FPA düzeyi 3ng/ml dir. Tablo 5 çeşitli klinik durumlarda FPA düzeyini göstermektedir.

### PF<sub>4</sub> - BTG

PF<sub>4</sub> ve BTG trombositlere spesifik protein olup trombositlerin release'i esnasında alfa granüllerden sekrete edilir. Flaşına BTG seviyesi trombosit aktivitesi ve turnover'ının bilinen en iyi indeksidir (48). BTG renal yolla atıldığından renal yetersizlikte trombosit release'i artmaksızında düzeyi artar. PF<sub>4</sub> trombositlerden salındıktan sonra endotel hücrelerince pasif adsorpsiyon ile heparan sülfata adsorbe olur. Heparin tedavisi altında bu nedenle düzeyi artar. Normal plasma düzeyi BTG: 37ng/ml, PF<sub>4</sub> 15ng/ml civarındadır. **BTG** yanlanma süresi 100 olup renal yolla atılırken, PF<sub>4</sub>'ün 10' olup retikuloendotelial sistem tarafından temizlenir. Her iki trombosit marker'inin kardiopulmoner bypass, derin veni trombozu D.mellitus, esansiyel hipertansiyon, İnfarktüs, iskemik kalp hastalığı transient iskemik ata, P. Vera'da arttığına dair bilgiler vardır (9).

Fibrin Yıkım Ürünü (FYÜ)-D-Dimer:

Fibrinolitik sistemin en yaygın değerlendirme metodlarından biri fibrin yıkım ürünlerinin araştırılmasıdır. Ancak bu yolla fibrin yıkım ürünü yanında fibrinojen yıkım ürünlerinde ölçümü be-

### Tablo - 5

Çeşitli Klinik Durumlarda Asserachrom Metodu İle Ölçülen FPA Düzeyleri

Klinik durum	No	Ortalama değer
Normal kontrol	30	1.2 ng/ml
Hiperkoagülabiliç	21	3.9
DİC	12	5.9
Malignite	36	7.1
SI.E	9	4.9
Polisitemia vera	3	4.3
Periferikvaskülerll.	11	5.4

lirli dezavantaj oluşturmaktadır. Spesifik fibrin yıkımı ürünü odları D-Dimer'in tayin edilmeye başlaması bu dezavantajı ortadan kaldırmıştır (Şekil 1). Normal hallerde D-Dimer düzeyi <0,5 gr/ml veya <250ng/ml olup D.I.C, Venöz, arteriyel trombüs, KC. hastalığında, akut lösemide A.M.I.'de, Pretrombotik durumda artmış değerler bulunmaktadır (49).

### Proflaksi ve Tedavi

Gerek klinik ve gerekse laboratuvar verileriyle hiperkoagülabilité tanımı içine giren hastalara gelişebilecek trombüs ve embolileri önlemek amacıyla venöz alanda heparin ve oral anti-koagülan arteriyel alanda antiagregan kullanımı genel olarak benimsenen yol olmakla birlikte ironibolitik tedavi giderek daha geniş kullanım alanı bulmaktadır.

### Heparin ve Oral antikoagülan Kullanımının Genel Prensipleri

Heparin, bolus tarzında 5000Ü yapmayı takiben 24 saatte yaklaşık 25.000Ü lik bir dozla idame ettirilir. Dozaj aPTT değeri inisial değerinin 1.5-2 katı düzeyinde tutulacak şekilde ayarlanır. İntravenöz uygulama veya heparin tedavisinin takibinin güç olduğu durumlarda 12 saat arayla 5000-10000İÜ S.C.heparin uygulanabilir. Heparin tedavisine 7-10 gün devam edildikten sonra 3-4 gün süreyle oral antikoagülan (Koumarin) ile birlikte verilir. 10 mg'lık 2 günlük yükleme dozu protrombin zamanını inisial değerinin 1.5-2 katı düzeylerde tutacak idame dozuyla devam edilir. Bu doz genellikle 2.5mg'dır. 3-4 gün Koumarin'le birlikte kullanımı takibemn heparin kesilir. Antikoagülana (Koumarin) 3-6 ay devam edilir.

Arlcriyel alanda (koroner vs) trombüs proflaksisinde aspirin'in 160mg. lık dozlarda, DipyrimadoPun ise 400 mg.'ı aşan dozlarda etkili olduğu kabul edilmektedir (50).

#### Trombolitik Tedavi

Bugün trombüs oluşumunu takiben pıhtının erimesini amaçlayan trombolitik tedavi giderek geniş kullanım bulmaktadır. Plasminojcin direkt aktivatörü olan tpA (tissue plasminojen aktivatör) nin rekombinan teknikle sentezinin gerçekleşmesi gen teknolojisinin tıbbı çok önemli katkılarından birini oluşturur. tpA yanında Urokinase ve indirekt fibrinolitik sistem aktivatörü olan Streptokinase kullanım alanı bulmaktadır.

Streptokinase ve Urokinase derin ven trombozu, pulmoner emboli akut myokard

infarktüsünde kullanılmaktadır. Kullanılan Streptokinase ve urokinase dozu merkeze göre farklılıklar gösterebilmektedir. Streptokinase 250000Ü(4000Ü/kg) dozlarda Urokinase ise 100000Ü/saat lik perfüzyonlar şeklinde kullanılmaktadır. Streptokinazın ucuz olma avantajı yanında pıhtı selektivitesinin az oluşu, ciddi hemostatik defekte yol açışı mahzurlarını oluşturur. Urokinase'in orta decede pıhtı selektivitesi yanında daha pahalı oluşu ve orta derecede hemostatik defekt yaratma özelliği vardır, tpA ise pıhtı selektivitesi en fazla bu nedenle kanamaya eğilim riski en az, kısa etkili olması nedeniyle genellikle heparinle kullanım imkanı bulan oldukça pahalı trombolitik ajandır (51). Akut myokart infarktüsünde ilk 4 saat içinde tpA kullanılan olgularda anjiyografi ile kanıtlanmış reperfüzyon oranı %70 civarında olup sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır (46). Bu çalışmada 10 mg. tpA enjeksiyonunu takiben 1 saat içinde 50mg perfüze edilmiş 2. saat 40mg perfüzyonu ile devam edilmiştir. İlave olarak 5000U heparinin bolus tarzında verilmesini takiben 1000Ü/saat perfüze edilmiştir.

Bu makale boyutları içinde zaman zaman detayına inilerek açıklamaya çalışılan hiperkoagülabilitate kavramı içine giren gerek primer ve gerekse sekonder hiperkoagülabilitate nedenleri dışında çok büyük bir yüzdeyi henüz nedeni bilinmeyen hiperkoagülabiliteler almaktadır.' Hızla gelişen bioşimik araştırma metodlarıyla kısa zaman içinde bu bilinmeyen nedenlerin bilinir hale gelmesi kaçınılmaz gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sehafer i. A.; The Hypercoaguable States: Ann Intern MD, 102:814-828, 1985.
2. Bnnkhousc K M, Smith IIP, Warner ED, Seegers WH: Inhibition of blood clotting and unidentified substances which act in conduction with heparin to prevent the conversion of prothrombin to thrombin. Am J Physiol, 125:683, 1939.
3. Seegers WH, Miller KD, Andrews EB, Murphey RC: Fundamental interaction and effect of storage, other adsorbents and blood clotting plasma antithrombin activity, Am J Physiol. 169:700,1952.
4. Abilgeard U: Purification of two progressive antithrombins of human plasma. Scand J Clin Lab Invest 19:190,1967.
5. Rosenberg RD, Damus P. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. J Biol Chem 248: 6490,1973.
6. Sas G, Peto I, Banhegyi D, Blasko G, Domjan G: Heterogeneity of the "classical" antithrombin deficiency. Throm Haemost 43:133,1980.
7. Shattil J. S.: The medical clinics of north America, Hematological Malignancies, p. 590,1984.

8. Bick RI. alterations of hemostasis associated with malignancy, *Sem Thromb Hemost* 5:1-26,1978.
9. Rodger L.Bick. Disorders of Hemostasis and Thrombosis, 1st edition. Thime Inc. New York, 1985 p.294-326.
10. Mammen, E.F., Thomas, WR and Seegers, W.H.: Activation of purified prothrombin to autoprothrombin I or autoprothrombin II (platelet cofactor II) or autoprothrombin II-A. *Thrombosis Diathesis Haemorrh.* 5:218-249,1960.
11. Seegers, WH. and Ulutin, O.N: Autoprothrombin II-A (Autoprothrombin II-Anticoagulant) *Thrombosis Diathesis Haemorrh.* 6:270-281, 1961.
12. Ulutin, O.N and Seegers, W.H: Autoprothrombin II-A(Autoprothrombin II-Anticoagulant) *Thrombosis Diathesis Haemorrh.* 6:270-281, 1961.
13. Stenflo J: A new vitamin K dependent protein: Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J. Biol Chem* 251: 355, 1976.
14. Clouse ILL, Comp P.C.: The Regulation of Hemostasis: The protein C system. *The New England Journal of Medicine* 314:1298-1304, 1986.
15. Esmon CI, Owen Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C *Proc Natl Acad Sci USA.* 78:2249-52, 1981.
16. Esmon NL, Owen WO, Esmon CT. isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin, catalyzed activation of protein C, *J Biol Chem* 257:859-64, 1982.
17. Van Hinsbergh VW.Yl. Bertina RM, van Wijngaarden A, van Tilburg Wl. Emeis JJ, Haverkate F. Activation protein C decreases plasminogen activatorinhibitory in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 65:444-51, 1985.
18. Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S. Protein C inhibitor: Purification from human characterization. *J Biol Chem* 258:163-8, 1983.
19. Walker FJ. Regulation of activated protein C by protein S: The role of phospholipid in factor va inactivation. *J Biol Chem*, 256: 1128-31, 1981.
20. Di Scipio RG., Hermodson MA, Yates SG, Davie EW. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor) factor X (Stuart factor) and protein S. *Biochemistry* 16:698-706,1977.
21. Dahlback B, Stenflo J. High molecular weight complex in human plasma between vitamin-K dependent protein S and complement componen C4b-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:2512-2516,1981.
22. Weick JK. intravascular coagulation in cancer. *Semin Oncol.* 5: 203-11,1978.
23. Griffin JH, Livatt B, Zimmerman TS, Kleisa AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 68:1370-3, 1981.
24. Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism: A study of three Dutch families. *N Engl J Med.* 309: 3404, 1983.
25. Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn *N Engl J Med.* 310:559-62, 1984.
26. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger I:A, Hofmann J Klingemann HO. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy (letter). *Thromb Haemost.* 49:251, 1983.
27. Comp PC, Esmon CP. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N. Eng J Med.* 311:1525-8, 1984.
28. Schwarz IIP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*, 64: 1297-300, 1984.
29. Lottenberg R, Dolly FR, Kitchens CS. Pulmonary hypertension and recurrent thromboembolic phenomena associated with hypoplasminogenemia (Abstract). *Clin Res*, 31: 318A, 1983.
30. Aoki N, Moroi M, Bakata Y, Yoshida N. Abnormal plasminogen: A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 61:1186-95, 1978.
31. Stead NW, Blaner KA, Kinney TR, et al. Venous thrombosis in a family with defective release of vascular plasminogen activator and elevated plasma factor VHI/von Willebrand's factor, *Am J Med* 74:33-9,1983.
32. Nilsson IM, Krook H, Stemby N-H, Soderberg E, Soderstrom N. Severe thrombotic disease in a young man with bone marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolytic system *Acta Med Scand.* 169: 323-37,1961.
33. Naeye RL. Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon aminocaproic acid. *Blood*, 19: 694-701,1962.
34. Egeberg O. Inherited fibrinogen abnormality causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 17:176-87,1967.
35. Al-Mondhry HAb, Bilezikran SB, Nossel HI. Fibrinogen "New York" an abnormal fibrinogen associated with thromboembolism: Functional evaluation. *Blood*, 45:607-19, 1975.
36. Yoda Y, Abe T. Fibrinopeptide A level in fibrinogen kinetics in patient with malignant disease. *Thromb Haemost.* 46:706-9, 1981.
37. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood.* 62:14-31, 1983.
38. Siegel DG. Pregnancy, the puerperium and the steroid contraceptive. *Milbank Mem Fund Q.* 50 (Supp 2): 15-23, 1975.
39. Biland L, Duckert F. Coagulation factors of the newborn and his mother. *Thromb Diath Haemorrh* 29:644-51, 1973.
40. Bonnar J, Mc Nicol GP, Douglas As. Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. *Br Med J* 3:387-9,1969.



41. Goodrich SM, Wood JE. Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy. Am J Obstet Gynecol 90:740-4,1964.
42. Aronson HB, Magora F, Schenker JG. Effect of oral contraceptives on blood viscosity. Am J Obstet Gynecol 110:997-1001,1971.
43. Poller L. Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. Br Med Bull. 34:151-6,1978.
44. Kendall AG, Lohmann RC, Dossetor JB: Nephrotic syndrome, a hyper coagulable state, Arch Intern Med 127:1021-7,1971.
45. Huebner US, Knop J: Evidence for an endothelial cell dysfunction in association with Behcet's disease. Thromb Research 34:277-285,1984.
46. National Heart Foundation of Australia a coronary thrombolysis group; Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction; Lancet I;8579,203-207, Jan 30,1988.
47. Amiral J, Walenga JM, Fareed J; Development and performance characteristics of a competitive enzyme immunoassay for fibrinogen. J Clin Lab Hemost 10:228-242,1984.
48. Zahavi j, Kakkar W. Beta-Thromboglobulin-a specific marker of in vivo platelet release reaction. Thromb Haemost 44:23, 1980.
49. Eisenberg PR, Sobel BE et al: The prognostic implications of elevated fibrin specific crosslinked products after infarction a marker of intense endogenous thrombosis and thrombolysis, Thrombosis Res 46:109-120, 1987.
50. Wu Kenneth K; Thromboembolic Disorders, Published by PSG publishing comp inc. Littleton, Massachusetts, 0146, 1984
51. Sherry Sol; Recombinant Tissue plasminogen activator: Is it thrombolytic agent of choice for an evolving acute myocardial infarction? Am J Cardiol 59:984-89, 1987.