

# Pulmoner Sistem ve Koagülasyon

## Pulmonary System and Coagulation: Review

Dr. Deniz ANUK İNCE,<sup>a</sup>  
Dr. Özlem YILMAZ ÖZBEK,<sup>a,b</sup>  
Dr. Namık ÖZBEK<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Allerji BD,  
<sup>c</sup>Hematoloji BD,  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.09.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Deniz ANUK İNCE  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Ankara  
TÜRKİYE/TURKEY  
denizanuk@yahoo.com

**ÖZET** Vücutta koagülasyon ve antikoagülasyon bir denge içinde çalışmaktadır. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu birçok inflamatuvar pulmoner hastalıkta alveol içinde fibrin birikimine neden olmaktadır. İnflamatuvar durumlarda vücuttaki hemostatik denge değişerek pulmoner hastalıklara neden olmaktadır. İnflamatuvar hastalıklarda alveoler boşlukta proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu doku faktörü salınımı gerçekleşmekte, aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitör salınımı ile de fibrozis gözlenmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitör-1'in lokal artışı antifibrinolitik etkiden sorumlu tutulmaktadır. Plazma ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında ölçülen proinflamatuvar sitokinlerin BAL sıvısında daha çok olması, lokal pulmoner koagülasyona işaret edebilir. Klinik çalışmalarda yüksek tidal volümlü mekanik ventilasyon ve akciğer hasarı arasında ilişki gösterilmiştir. Yüksek tidal hacim yerine düşük tidal hacim ve uygun pozitif hava yolu basıncının akciğer koruyucu ventilasyon tipi olduğu gösterilmiştir. Alveoler fibrin birikimi pulmoner hastalıkların önemli bir bulgusudur. Doku faktörü ilişkili koagülasyon ve azalmış fibrinolizis fibrin birikimine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak, akciğer hastalıklarında altta yatan mekanizmaların araştırılmasıyla yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi sağlanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner sistem; fibrinolizis

**ABSTRACT** Coagulation and anticoagulation work in balance in human body. Activation of the coagulation cascade leads to intraalveolar fibrin deposition in many inflammatory pulmonary disorders. Inflammatory reactions may change hemostatic balance resulting in pulmonary disorders. Proinflammatory cytokines activate coagulation via tissue factor and attenuate fibrinolysis by stimulating release of inhibitors of plasminogen activators. Increased local activation of plasminogen activator inhibitor-1 has been declared to be responsible for this antifibrinolytic effect. Increased levels of proinflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage compared with plasma may indicate local pulmonary coagulation. Mechanical ventilation also initiates or increases lung injury. Ventilation induced lung injury causes production of cytokines and activates coagulation, attenuates fibrinolysis. The clinical studies showed relationship between higher tidal volume and lung injury in mechanical ventilation. Therefore use of lower tidal volume with appropriate positive end expiratory pressure has been advocated. Alveolar fibrin deposition is an important feature of pulmonary diseases. Tissue factor mediated coagulation and declined bronchoalveolar fibrinolysis are the mechanisms that contribute to fibrin deposition. In conclusion, evaluation of mechanisms that underlie lung disorders is crucial to improve new treatment strategies.

**Key Words:** Blood coagulation; pulmonary circulation; fibrinolysis

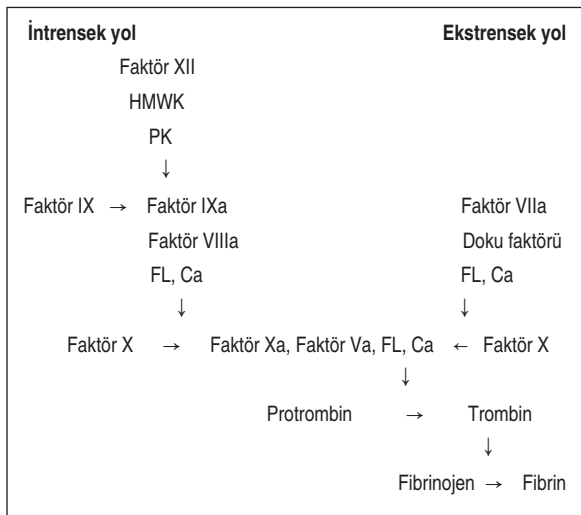
**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(1):36-40**

**H**emostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik bir mekanizmadır. Hemostazda damar duvarları, subendotelial dokular, trombositler ve pıhtılaşma faktörleri rol oynamaktadır. Vücutta koagülan ve antikoagülan aktiviteler belli bir denge içinde

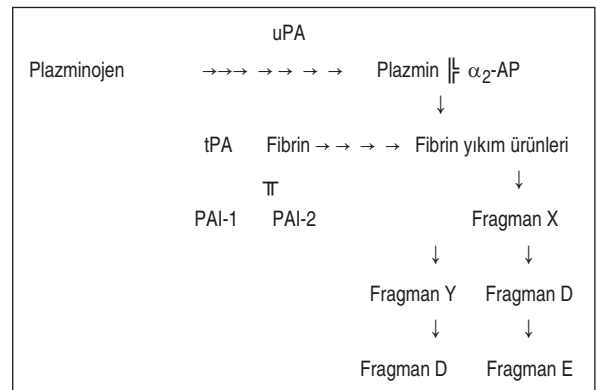
çalışmaktadır.<sup>1,2</sup> Damar duvarında meydana gelen hasar sonucunda koagülasyonun üç basamağı devreye girmektedir. Bunlar; vasküler faz (vazokonstriksiyon), trombosit fazı (trombosit adezyonu, agregasyonu, trombosit tıkaçı) ve koagülasyon fazıdır (fibrin oluşumu).<sup>1</sup> Koagülasyonda önemli bir rol oynayan doku faktörü [tissue factor (TF)], faktör (F)VII'yi aktive ederek ekstrinsek yolu başlatmakta, çeşitli aşamalar sonucunda fibrinojenden katı fibrin oluşumu gerçekleşmektedir.<sup>3</sup> Bu yolun doğal inhibitörü olan doku faktörü yolağı inhibitörünün [tissue factor pathway inhibitor (TFPI)] yanı sıra, trombin oluşumuyla aktive olan birtakım mekanizmalar da antikoagülan etki sağlamaktadır. Doğal antikoagülanlardan protein C, protein S yardımıyla F V ve VIII'in yıkılmasına neden olarak; antitrombin ise bire bir trombin ve faktör X inhibisyonu yaparak koagülasyonu sınırlamaktadır. Faktör XIII yardımıyla katı fibrin oluşumu kanamayı tamamen kontrol altına aldıktan sonra, epidermal büyüme faktörü gibi birçok sitokinin yardımıyla damar duvarı iyileşmesi sağlanır (Şekil 1). Bu aşama sonrası pıhtının ortadan kaldırılması için fibrinolitik sistem ve bu sistemi kontrol altında tutabilmek için de antifibrinolitik sistem devreye girer.

Fibrinolizis, inaktif bir proenzim olan plazminojenin plazmine dönüşümü ile başlamaktadır. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz

plazminojen aktivatörü (uPA) bu dönüşümde rol almaktadır.<sup>1,4</sup> Bir serin proteaz olan plazmin, fibrin ve fibrinojeni belli bölgelerden hidrolize etmekte, sonuçta fibrin yıkım ürünleri ve d-dimer oluşmaktadır. Plazmin ayrıca FV, FVIII, kortikotropin ve kompleman sisteminin bazı komponentlerinin de proteolitik yıkımına neden olmakta; lizin-plazminojen ile etkileşime girerek, plazminojenin plazmine dönüşümünü hızlandırmaktadır.<sup>5-7</sup> Antifibrinolitik sistemin ana molekülü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in endotel hücrelerinden salınması, prokoagülan bir protein olan trombin tarafından uyarılmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitörleri ilk kez 1963 yılında tanımlanmış olup, dört farklı tipi bulunmaktadır. PAI-1, endotel, megakaryositler, düz kas hücreleri ve karaciğerde sentezlenmekte, tPA ve uPA'yı inhibe etmektedir.<sup>8,9</sup> Plazma PAI-1 konsantrasyonu bazı hastalıklarda artış göstermektedir. Bunlar arasında; kronik akciğer hastalığı, vasküler hastalıklar (tromboz, ateroskleroz), kanser, inflamasyon, obezite, sepsis ve fibrotik bozukluklar sayılabilir. Dolaşımdaki önemli bir antifibrinolitik enzim olan  $\alpha_2$ -antiplazmin (AP) ise, direkt olarak tPA ve uPA yardımıyla oluşmuş plazmini inhibe etmektedir (Şekil 2). Fibrinolitik sistemde diğer bir önemli yol ise; proteinazların rol aldığı hücre göçü ve doku yeniden yapılanmasıdır. Proteinazlar ekstraselüler mat-



**ŞEKİL 1:** Koagülasyon kaskadı (HMWK: High molecular weight kininogen, PK: Prekalikrein, FL: Fosfolipid).



**ŞEKİL 2:** Fibrinolitik yol: Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) aracılığı ile plazmine dönüşmektedir. Fibrin plazmin tarafından fibrin yıkım ürünlerine parçalanmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2), tPA'yı inhibe etmekte,  $\alpha_2$ -antiplazmin ( $\alpha_2$ -AP) ise plazmini inhibe etmektedir (|||: İnhibisyon).

rikste birikerek, endotel ve düz kas hücrelerinde sitokinleri aktive etmekte, büyüme faktörü salgılanmaktadır. Bu yol yeni damar oluşumu ve yara iyileşmesinde önemlidir.<sup>8-10</sup>

Pulmoner sistem/koagülopati ilişkisine ait sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Erken dönemde yapılan çalışmalar pulmoner alveoler boşluğun fibrinolitik bir çevreden oluştuğunu, akciğer hasarında plazminojen aktivatörlerinin aktivitesinin azaldığını desteklemektedir. Alveoler boşlukta uPA bulunmasına karşın fibrinolitik/antifibrinolitik mekanizmaların denge içinde çalıştığı bilinmektedir.<sup>3</sup> Akciğer fibrozisi patogeneğinde fibrin önemli rol oynamaktadır. Plazminojen aktivatörlerinin aktivitesinin artışı sonucunda matriksten fibrinin temizlenmesiyle kollajen birikimi azalmakta ve böylece fibrozis engellenmektedir. Ancak pulmoner hastalıkların seyrinde plazminojen aktivatör sisteminin rolü oldukça karışıktır. PAI-1 matriks proteinlerinin parçalanması, matriks metalloproteinlerinin proteaz kaskadını aktivasyonu sonucunda fibrozis, damar duvarı onarımında rol oynayan büyüme faktörlerinin salınımı, hücre adezyonu ve motilitesinin düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır.<sup>11</sup>

Normal koşullar altında pulmoner dolaşımda az miktarda TF bulunmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler uyarıldığında [tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (İL)-6] monositlerin ve endotel hücrelerinin yüzeyinden TF salınımı gerçekleşmekte, koagülasyon tetiklenmekte ve akciğerlerde koagülasyon-fibrinolizis döngüsü başlamaktadır. Şaşırtıcı olarak, akciğer hastalıklarında bu mediyatörler asıl olarak pulmoner kompartmandan kaynaklanmakta, eş zamanlı ölçülen proinflamatuvar sitokinlerin plazma düzeyi düşük bulunmaktadır.<sup>3</sup> Bu durum, akciğerlerin kendi koagülasyon/antikoagülasyon donanımı olduğu ve bu donanımın sistemik koagülasyon/antikoagülasyondan farklı şekilde iş gördüğü fikrini destekler niteliktedir. Bu yolda etkili olan diğer bir mekanizma da, proteinaz aktive edici reseptörlerin (PAR) aktivasyonudur. Akciğerde değişik hücre tiplerinden eksprese edilen PAR'lerinin dört alt grubu bulunmaktadır. PAR<sub>1</sub> trombinin etkisi ile trombosit aktivasyonunda, doku hasarını takiben inflamatuvar yanıt ve do-

ku onarımında önemli rol oynamaktadır. Ek olarak PAR<sub>1</sub> fibrozisi ilerletmekte, [tümör growth faktör-beta (TGF- $\beta$ )]'yı aktive etmektedir. Yeni tedavi yaklaşımları PAR<sub>1</sub>'i hedeflemekte, trombozu önleyici ajanlar tedavide kullanılmaktadır.<sup>12</sup>

DeneySEL ve klinik çalışmalarda mekanik ventilasyonun akciğer hasarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>13</sup> Pulmoner inflamasyon; akciğerde nötrofil ve makrofaj birikimi, trakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında proinflamatuvar sitokinlerin yüksek miktarda bulunması olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı preterm veya term yenidoğanlarda doğumdan sonra fizyolojik adaptasyonun yeterli olmaması nedeni ile, dolaşımdaki nötrofil aktivasyonu yaşamın ilk gününde gerçekleşmemektedir. Fagositlerin (nötrofil, monosit) aktivasyonu sonrası hücre yüzeylerinde CD11b/18 ekspresyonu gelişmektedir. Bu integrin, fagosit ve endotel arasında sıkı adezyon sağlayarak, hücrenin dolaşımdan inflamasyon bölgesine geçişini sağlamaktadır. Nötrofillerdeki artmış CD11b/18 ekspresyonu sepsis, travma, yanık, otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda gözlenmiştir. Respiratuar distres sendromu nedeni ile ventile edilen preterm bebeklerde mekanik ventilasyondan birkaç saat sonra dolaşımdaki fagositlerin aktive olduğu gözlenmiştir. Mekanik ventilasyon yapılan hastalar, ventilasyon desteği uygulanmayan veya nazal sürekli pozitif havayolu basıncı [continuous positive airway pressure (CPAP)] uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında; ventile edilenlerde fagositler hücre CD11b ekspresyonunda artış gözlenirken, diğer gruplarda değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar mekanik ventilasyonun respiratuar distres sendromu olan preterm bebeklerde sistemik inflamatuvar yanıtı neden olabileceğini düşündürmektedir.<sup>14</sup> Tremblay ve ark.nın yaptığı bir çalışmada sistemik dolaşımdan ayrılan sıçan akciğerleri yüksek tidal hacim ve düşük [positive end expiratory pressure (PEEP)] kullanılarak ventile edilmiş, iki saat süren ventilasyon sonrası BAL materyalindeki sitokin miktarlarının, ventilasyon öncesine göre artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Bu çalışma mekanik ventilasyonun artan proinflamatuvar sitokinler yoluyla TF'ü aktive ettiğini, aynı zamanda PAI salınımını uyararak

fibrinolizisi azalttığını, sonuçta koagülasyona eğilimi artırdığını destekler niteliktedir. Bastarache ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada alveoler epitelin aktif TF salınımı ile intra-alveoler koagülasyonu başlattığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> İn vitro hücre yüzeyini inceleyen yöntemler kullanılarak, değişik uyarılarla karşılaşma sonrası, alveolar epitelyal hücrelerde TF aktivitesi ve üretimi ölçülmüş, pro-inflamatuvar uyarının A549 hücrelerinde TF mRNA ve protein düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu da akciğerde kullanılan TF'nün alveolar kompartmandan kaynaklandığını ve yine pulmoner koagülasyonun sistemik koagülasyondan bağımsız çalışabileceğini düşündürmektedir.

Choi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, sağlıklı akciğeri olan hastalar rasgele iki gruba ayrılmış; birinci gruba 6 mL/kg tidal hacim ve 10 cmH<sub>2</sub>O ekspiryum sonu pozitif basınç PEEP uygulanmış, ikinci gruba ise mekanik ventilasyon ile 12 mL/kg tidal hacim verilirken PEEP uygulanmamıştır.<sup>17</sup> Beşinci saatin sonunda ikinci grupta alveoler TF ilişkili koagülasyonun artmış olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma diğer çalışmalarla birlikte düşük tidal hacim uygulanmasının akciğerleri fibrozisten koruyucu ventilasyon tipi olduğunu, mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarını önlemede düşük tidal hacim kullanımının önemini vurgulamıştır.<sup>18</sup>

Tüm inflamatuvar olaylarda olduğu gibi astımda da koagülasyon/fibrinolizis arasındaki denge bozulmaktadır. Astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda plazma platelet faktör-4 (PF4), beta-tromboglobulin, PAI-1 ve tPA düzeylerinde değişiklikler gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada allerjik astımlı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, astımlı olan hastalarda atak sırasında ve bir haftalık kortikosteroid tedavisi sonrasında plazma PF4, beta-tromboglobulin, PAI-1 ve tPA düzeyleri ölçülmüştür. Plazma PF4, PAI-1 ve tPA düzeyleri astım atağı sırasında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bir haftalık tedavi sonrasında tümünün plazma düzeylerinde giderek artış saptanmıştır. Plazma beta-tromboglobulin düzeyinde ise başlangıçta kontrol grubuna göre farklılık gözlenmezken, bir hafta steroid tedavisi sonrası ar-

tış gözlenmiştir.<sup>19</sup> Hastalardaki PAI-1 ve tPA düzeylerinin artışı, hastalığa ikincil olabilecek endotel aktivasyonuna işaret etmektedir. PAI-1 düzeyinin steroid tedavisi sonrasında yüksek olarak devam etmesi ise, astımda çok önemli patofizyolojik mekanizma olan kronik değişiklikler açısından önemli olabilir. Astım fibrinolizis ilişkisini açıklamaya yönelik yapılan diğer bir çalışmada, astımlı hastalarda fibrinolizisin direkt ve global bir göstergesi olan öglobulin lizis zamanı, tPA, PAI-1, uPA, plazmin-antiplazmin kompleksi (PAP) kompleksi değerlendirilmiştir. Astımlı hastalarda öglobulin lizis zamanı anlamlı şekilde uzun bulunmuş ve bu durum fibrinolitik sistem aktivitesinin azaldığının göstergesi olarak kabul edilmiştir.<sup>20</sup> tPA ve PAP düzeyleri ise sepsis, tromboembolik hastalıklar ve karaciğer hastalıklarında olduğu gibi astımda da artmış olarak bulunmuş ve bu durum inflamasyon nedeni ile endotel hücrelerinin uyarılmasına bağlanmıştır. Düzeyi düşük bulunan uPA'nın ise astım patogenezinde önemli rol oynamadığı düşünülmüştür. Ayrıca, astımlı hastalarda artmış intravasküler koagülasyonla birlikte sekonder fibrinolizise bağlı fibrin yıkım ürünlerinde artış gözlenmiştir.<sup>20</sup> Akut akciğer hasarı veya akut respiratuar distres sendromu görülen 779 hastayı içeren bir çalışmada, düşük plazma protein C ve artmış PAI-1 düzeylerinin mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiş ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından PAI-1 ve PC düzeylerinin ölçümünün yol gösterici olacağını vurgulamıştır.<sup>21</sup> Bu çalışmalar, fibrinolitik/antifibrinolitik sistemlerin pulmoner koagülasyonda ve hastalıkların patogenezinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; akciğer hastalıklarında pulmoner koagülasyon ve sistemik koagülasyon birlikte değerlendirilmeli, pulmoner inflamasyon durumunda sistemik koagülasyondan bağımsız olarak pulmoner koagülasyon bozuklukları olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Pulmoner koagülasyonun daha ileri düzeyde araştırılmasıyla akciğer hasarını önlemeye yönelik tedavi stratejileri belirlenmesi mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Disorders of coagulation. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4<sup>th</sup> ed. 2005. p.295-362.
2. Taskiran D. Hemostaz mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:1-8.
3. Akinnusi ME, El Solh AA. The role of coagulation in pulmonary pathology. Inflamm Allergy Drug Targets 2007;6:201-9.
4. Charles TE. Blood coagulation. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: Saunders; 2003. p.1475-96.
5. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001;85:958-65.
6. Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. Thromb Haemost 1999;82:259-70.
7. Hajjar KA. The molecular basis of fibrinolysis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: Saunders; 2003. p.1497-514.
8. Pihusch M, Pihusch V, Holler E. Plasminogen activator inhibitor-1: A review. J Lab Med 2005;29:403-11.
9. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Engl J Med 2000;342:1792-801.
10. Gils A, Declerck PJ. Plasminogen activator inhibitor-1. Curr Med Chem 2004;11:2323-34.
11. Sisson TH, Simon RH. The plasminogen activation system in lung disease. Curr Drug Targets 2007;8:1016-29.
12. Chambers RC. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: Novel opportunities for pharmacological intervention? Br J Pharmacol 2008;153(Suppl 1):367-78.
13. Schultz MJ, Levi M. Pulmonary coagulopathy: A potential therapeutic target in different forms of lung injury. Thorax 2007;62:563-4.
14. Turunen R, Nupponen I, Siitonen S, Repo H, Andersson S. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. Pediatrics 2006;117:448-54.
15. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. J Clin Invest 1997;99:944-52.
16. Bastarache JA, Wang L, Geiser T, Wang Z, Albertine KH, Matthay MA, Ware LB. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. Thorax 2007;62:608-16.
17. Choi G, Wolthuis E, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. Anesthesiology 2006;105:689-95.
18. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia--A review. Crit Care Med 2006;34:871-7.
19. Tutluoglu B, Gurel CB, Ozdas SB, Musellim B, Erturan S, Anakkaya AN, Kiliç G, Ulutin T. Platelet function and fibrinolytic activity in patients with bronchial asthma. Clin Appl Thromb Hemost 2005;11:77-81.
20. Banach-Wawrzeńczyk E, Dziedziczko A, Roś D. Fibrinolysis system in patients with bronchial asthma. Med Sci Monit 2000;6:103-7.
21. Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, Thompson BT. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2007;35:1821-8.