

kanamayı sınırlar ve "hemostazis" olarak adlandırılır. Önceki durumda, gereksiz ve patolojik kan pıhtılaşması hastalıkla sonuçlanır ve "trombozis" olarak adlandırılır. Her iki durumda da sonuçta trombosit tıkaç ve fibrin-pıhtı oluşumuna yol açan, kan trombositleri ve pıhtılaşma faktörlerinin kontrollü bir aktivasyonu vardır (18).

**Trombosit Adezyonu:** Derin arteriyel hasarlanmadan sonra, daima, anında trombosit deposizyonu olur. Trombositler subendotelial kollajene yapışır. Yapışma; primer olarak endotelial hücrelerde sentezlenen ve kollajene bağlandığı subendoteliuma salınan, glikozillenmiş multimerik bir protein olan, Von Willebrond faktörü (VWF) aracılığıyla olur (19). VWF'ne bağlanma glukoprotein Ib receptörü aracılığıyla olur. Hasarlanan alanının tümü, GP-Ib-VWF bağlanması aracılığıyla, trombosit tek sırasıyla örtülünceye kadar yapışma devam eder. Bağlanmadan sonra trombositler aktifleşir ve depo granüllerini salgırlar. Subendotelial kollajene bağlanma alanlarının tamamı tutulduktan sonra, yeni trombositlerin deposizyonu, GP-Ib-VWF etkinleşmesiyle olmaz. Yeni trombositlerin deposizyonu ikinci bir trombosit receptörüne bağlıdır. Bu ikinci receptör GPIIb/IIIa receptördür. Bu receptör iki glukoproteinin birleşmesinden oluşan bir komplekstir. Bu receptörün tercih ettiği ligand fibrinojendir (20).

Istirahat halindeki trombositler ligand bağlamak için uygun konformasyonda GPIIb/IIIa ifade etmezler. Ancak trombosit aktivasyonu üzerine, hızla, bu kompleks membran üzerinde oluşarak fibrinojeni bağlar (21). Eğer kontrolsüz olursa, trombosit tıkaç, tamamen tıkaçıcı hale gelinceye kadar büyümeye devam edebilir. Bu tam tıkanma, komşu sağlam endotelial hücreler tarafından antiagregan ajanların salınmasıyla önlenir. Endotelial kökenli bilinen antiagregan ajanlar: Prostaglandin (P<sub>12</sub>), Şimdi ne olduğu bilinen EDRF ve ADP'az dır (22).

#### **Koagülasyon Faktörlerinin Aktivasyonu:**

Plak rüptürünü izleyen dönemde, trombositlere ek olarak kan pıhtılaşma faktörleri subendotelial matriks ve hücrel debris ile karşılaşmak suretiyle

aktive edilir. Sonraki trombin oluşumu, fibrin formasyonu ve depozisyonu, trombosit tıkaç oluşumu ile birlikte meydana gelir.

Özellikle derin arteriyel zedelenmelerde in vivo koagülasyonun, doku faktörüne bağımlı yolla başlatıldığına inanılmaktadır. Bu sistemin aktivasyonu, bir plazma zimojeni olan faktör VII'nin; makrofajlar, fibroblastlar, düz kas hücreleri ve aktive endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir koenzim olan doku faktörüyle temas etmesiyle başlar ve ilerler.

#### **Trombin oluşumunun inhibisyonu:**

Endotelial hasarlanma alanında trombosit tıkaç büyümesini; trombin oluşumunu ve dolayısıyla fibrin oluşumunu sınırlayan mekanizmalar vardır. Trombin aktivitesinin başlıca iki inhibitörü; komşu sağlıklı endotel hücre yüzeylerinde en fazla aktif olup; hasarlanma alanında hemostatik tıkaç oluşumunu sınırlamaya hizmet eder. Bunlar;

1-Heparan sülfat - anti trombin III sistemi

2-Trombomodülin - protein C /protein S sistemini içine alır.

Heparan sülfatlar, anti-trombin III'e bağlanabilen, farklı bir makro moleküler proteoglikan sınıfıdır. Anti-trombin III heparan zinciri üzerinde spesifik bir penta sakkaride yüksek affiniteyle bağlanır. Bağlandığında anti-trombin III, trombine affinitesini oldukça artıran bir konformasyonel değişime uğrar (23). Bir modelde trombin heparan kalıbı üzerinde antitrombin III ile temasa gelinceye kadar aşağıya doğru kayar ve anti-trombin III tarafından bağlanır (24). Sonra, trombin- anti-thrombin III kompleksi, heparan kalıbından ayrılarak, karaciğer de RES tarafından kandan temizlenir.

Trombin oluştuğunda; komşu endotel hücre membranlarına bağlı trombomodilin adlı bir protein, reseptörün konsantrasyonunu regüle eder. Endotel hücre trombomodulini, trombinin substrat affinitesini değiştirerek protein C adlı bir plazma proteinine bağlanmasını sağlar. Sonuçta protein C aktifleşerek faktör Va ve VIIIa'nın prekoagülan özelliklerini inhibe eder (25).

#### **Fibrinojen, fibrin, fibrinolizis:**

Fibrinojen; koagülasyonun ortak yolunda fibrine dönüştürülen bir plazma proteindir. Fibrinojen %3-5 karbonhidrat içeren nisbeten insoluble bir

glukoproteindir. Molekül ağırlığı 340.000 dir. 1482 amino asid içerir. 10.000 molekül ağırlığında iki karbonhidrat zinciri çeşitli kalsiyum bağlayan alanları vardır (26).

Plak rüptüründe, fazla miktarda doku faktörü salınımı ve aşırı trombosit aktivasyonu, koagülasyonun fizyolojik inhibitörlerini yenerek, uygunsuz fibrinojen yıkımı, fibrin depozisyonu ve tromboz ile sonuçlanır. Trombüs oluşumundaki son basamak fibrinopeptid A ve B olarak adlandırılan fibrinojenden iki fragmanın proteolitik ayırımıdır. Parçalanmış fibrinojen molekülü çeşitli bazlarda polimerlere oto montaj kapasitesi olan fibrin olarak adlandırılır (27). Bu fibrin polimerleri trombin tarafından plazmadaki faktör XIII'ün aktivasyonu ile oluşan faktör XIIIa tarafından çapraz bağlanmaya uğrar. Bu çapraz bağlı fibrin plazminin proteolitik etkilerine nisbeten daha dirençlidir.

Devamlı trombin oluşumu ve fibrinojen yıkımına bağlı, erken pıhtı büyümesi, eninde sonunda thrombin oluşumunun durdurulmasıyla, tersine döndürülerek fibrinolizis hızlanır. Rüptüre olmuş arteriyel alanında ki pıhtı büyümesinin kapsamı klinik tabloyu belirler. Klinik olarak; asemptomatik bir mural trombüs olarak kalabilir, ya da iskemi veya infarktüs belirtilerini ortaya çıkarabilir.

Fibrinolitik sistemin en kritik enzimi, plazminojenin preteolitik yıkımıyla oluşan plazmindir. Plazminojen "kringle region" olarak adlandırılan, fibrin polimeri üzerinde spesifik alanlara plazminojenin bağlanmasını kolaylaştıran, tekrarlayan alanlar içerir. Plazminojen doku-plazminojen aktivatörü (t-PA) tarafından sınırlı proteolize uğratılarak aktif formu plazmine dönüştürülür. Doku plazminojen aktivatörü zedelenmiş endotel hücrelerine komşu, sağlam endotel hücrelerinden salgılanarak pıhtı büyüklüğünü sınırlamaya çalışır.

t-PA inhibitörleri (plazminojen aktivatör-inhibitör type-I) ve plazmin inhibitörlerinin (Alfa-2-plazmin inhibitör) konsantrasyonları pıhtı erimesinin süresini ve derecesini belirler.

#### **Sınırlayıcı Reaksiyonlar Doğal Antikoagülanlar :**

Normal hemostaz sırasında, plazmada yalnızca küçük bir miktar koagülasyon proteini, bir aktif proteaz ya da kofaktöre dönüştürülür. Serin

proteazının oluşum hızı ve miktarı doğal antikoagülan olarak fonksiyon yapan bir grup inhibitör protein tarafından dikkatli bir şekilde kontrol edilir. Kanın içindeki protrombin, eğer trombine dönüştürülürse, 15 saniye içinde kan volümünün tamamını pıhtılaştırabileceğinden dolayı, bu tip sıkı regülasyon oldukça önemlidir (2).

Akut miyokard infarktüsü ve ansitabil anjina gibi akut koroner sendromlar; rüptüre bir aterosklerotik plak üzerinde bir mural trombüs oluşumundan ileri gelir. Trombüs oluşumunun patojenezi, normal hemostazdakine benzer. Trombositler subendotelyum da bir tabaka oluşturur; daha sonra doku faktörü yoluyla koagülasyon aktive edilir ve sağlam bir fibrin tıkaç oluşur. Bütün bu süreç, doğal antikoagülan mekanizmalar aracılığıyla sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (18).

Endotel hücrelerinden türeyen faktörler tarafından fibrinolitik sistemin aktivasyonu, hem pıhtı büyümesinin derecesini sınırlamaya, hemde sonuçta pıhtı erimesini başlatmaya hizmet eder.

Doğal antikoagülanlar; koagülasyonun, hasarlanmaya yanıt içinde lokal olarak ilerlemesine imkan verir; potansiyel olarak tehlikeli sistemik bir süreç oluşumunu önler (2,18).

Doğal antikoagülan mekanizmalar

-Protein C /protein S sistemi

-Antithrombin III - Heparan sülfat sistemi

#### **Protein C /Protein S Sistemi :**

Bu regülatör sistemde; Protein C, protein S, ve bir endotelial membran proteini trombomodulin bulunur (28,29).

#### **Protein C:**

Protein C Seegens tarafından 1960'da bulunmuş. Trombin tarafından aktive protein C'ye dönüştürülür. Aktive protein C faktör Va ve faktör VIIIa'nın enzimatik yıkımıyla antikoagülan aktivitesini yapar. Protein C'nin molekül ağırlığı 62.000 dir ve biyosentezi K vitaminine bağımlıdır (26,30). Protein C eksikliği

ciddi tromboembolik hastalıkla birlikte. Özellikle venöz sistemi, nadiren arteriyel sistemi tutan tromboembolik bozukluklar görülür (16,17,18, 26).

#### **Protein S:**

Protein S tek zincirli; 639 amino asit ve 10 karboksi glutamik asit artığı içeren; 71.000 molekül ağırlığında bir polipeptiddir (31). Protein S, aktive protein C'nin anti-koagülant ve fibrinolitik etkileri için bir kofaktör proteindir. Protein C faktör Xa - faktör Va kompleksini parçalayamaz. Ancak protein S kofaktör varlığında, protein C bu kompleksi parçalar.

Protein S, karaciğerde sentezlenir ve plazmada iki formda bulunur. Aktif serbest formu, protein C'nin kofaktörüdür. İnaktif form ise C4b bağlayıcı proteinle kompleks halindedir (32,33).

**Protein C'nin aktivasyonu:** Bu aktivasyon  $Ca^{++}$ , thrombin, plazmadan protein S, endotelden trombomodulin gerektirir. Bu reaksiyonların sonucunda trombomodulin, thrombine bağlanarak onun substrat spesivitesini değiştirerek protein C'ye bağlanmasını sağlar. Bu süreçte protein C, aktive protein C haline gelir.

Thrombomodulin protein C aktivasyonunda trombin için bir reseptör rolü oynayan endotelial kökenli bir proteindir (18,26). Protein C aktivasyon hızını artırır. Böylece thrombin trombomoduline bağlandığında prekoagülan bir formdan, antikoagülan oluşturan bir enzime dönüşür.

Aktive protein C fibrinolizisi hem in vivo hem de in vitro olarak artırır. Aktive protein C'nin fibrinolitik etkisi plazminojen aktivatörünün inhibisyonundan korunmasını sağlar. Yani aktive protein C bir inhibitörün inhibitörüdür.

Sonuçta oluşan aktive protein C faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder (2,18, 26). Protein S bu reaksiyonu hızlandırır.

Aktive protein C, plazminojen aktivatör inhibitör tip-I aracılığıyla inhibe edilebilir; bu etkileşme faktör Va ve VIIIa'ya aktive protein C etkisini sınırlar (34,35).

#### **Anti-thrombin III-Heparan sülfat sistemi:**

Anti-thrombin III - serum proteazlarını irreversibl, zaman bağımlı bir reaksiyonla inaktive eden bir plazma proteindir. Yaklaşık olarak 58.000 molekül