

# HEMOSTAZ MEKANİZMASI

Tanju Atamer

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

**H**emostaz karmaşık bir mekanizmadır. Birbiri ile ilintili, etkilerini artıran, karşı mekanizmayı da hareket geçiren, hemostaz etkisi yanı sıra vücut savunma mekanizması ile de bağlantıları olan çok yönlü bir sistemdir. Fizyolojik ve patolojik koşullardaki hemostaz ile ilgili bilgilerimiz hala gelişmeler göstermektedir. Bununla birlikte temel öğeler iyi bilinmektedir.

Hemostaz, yapı ve işleyiş bakımından birincil ve ikincil hemostaz olarak ayrı ayrı ele alınır. Hemostaz olayı, travma, cerrahi girişim, damarın endotel döşemesini bozan hastalıklar, endotoksinlerin etkisi ve kanın endotel altı bağ dokusu ile temas etmesi durumlarında başlatılır.

Birincil hemostaz hasar yerlerinde trombosit tıkaçının oluştuğu olaya verilen isimdir. Hasarı izleyen saniyeler içerisinde gelişir. Esas olarak kapillerlerden, küçük arteriol ve venüllerden kan kaybının durdurulması bakımından önem taşır. İkincil hemostaz plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve sonuçta fibrin oluşur. Bunun tamamlanması birkaç dakika alır. Oluşmuş olan fibrin lifleri birincil hemostaz tıkaçının oluşmasını artırır. İkincil hemostaz daha büyük damarlarda önem taşır, hasarı izleyen saatler ya da günler sonra kan kaybının önlenmesini sağlar. Burada ayrı ayrı olarak bahsedilmiş olsa da aslında bu iki tip hemostaz birbiri ile yakın bir ilişkiindedir. Örneğin, aktive olmuş trombositler plazmada pıhtılaşmayı hızlandırırlar, bunun sonucu ortaya çıkan trombin trombosit aktivasyonuna neden olur. Dolaşımın arter alanında var olan yüksek kan basıncı nedeniyle, damar hasarı oluştuğunda kan kaybının önlenmesi için sağlam, anında ve tamamen yerel olarak oluşan bir pıhtı yanıtı gereklidir. Bu pıhtı damarda kanın akımını olumsuz olarak etkilememelidir. Pıhtılaşma yanıtının hasarlı bölge etrafında istenmeyen trombus oluşmasını engelleyen sistemik antikoagülan ve bir pıhtı çözüdüren öğeler de vardır.

Sonuçta hemostatik sistem, şu beş önemli sistemde bağlantılı olarak stimüle edici ya da inhibe edici yolların mozaikliğinden oluşan bir bütündür: Kan damarları, trombositler,

pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinoliz. Bundan başka hemostaz ile bedeninin diğer savunma mekanizmaları olan immun sistem ve inflamatuvar sistemler arasında (kompleman ve kinin sistemleri ve fagositoz) ilişkiler vardır. Karmaşık bir hemostaz sorununun çözümü için, iyi bir klinikçi yukarıda bahsedilen hemostazın beş önemli öğesine ait olabilecek kusurları tek tek gözden geçirmelidir.

## Kan damarları

**Yapı:** Kan damarlarında arter, ven ve kapillerlerde damarın histolojik katmanları ve içerikleri farklılıklar gösterir. Elastin damarın esnekliğini, bedenin hareketlerine ve kalbin pompalama kuvvetine uyumu sağlar. Düz kaslar uyarıya göre kasılırlar (vazokonstriksiyon). Damar kollajeni başlıca tip I ve tip III'den oluşur. Tip III kollajen trombositin yapışmasını en iyi şekilde sağlar ve aynı zamanda damarın bütünlüğünü korur. Bunun eksikliğinde (örneğin Ehlers-Danlos sendromu tip IV) büyük bir arterin yırtılması sonucunda ani ölüm sık görülür.

**Endotel:** Endotel hücreleri (EH) bedenin savunma mekanizmasında çok önemli rol oynarlar. Yüzeylerinde çok sayıda reseptör barındırırlar. Örneğin trombin, anjiyotensin II, damar tonusunun belirlenmesinde ve hemostaz üzerine etkiler gösterirler. Endotel hücreleri travma, kan akımına bağlı sürtünmeden doğan yüksek makas etkisi, trombin, interlökin 1, tümör nekroz faktörü gibi sitokinler ile zedelendikten ya da uyarıldıktan sonra, çok çeşitli intersellüler yapışma moleküllerini yüzeylerinde belirtili hale getirir (ekspres eder) ya da plazmaya salarlar. Örneğin vasküler hücre adezyon molekülleri, E-selektin, P-selektin gibi moleküller. Böylece lökosit ve trombosit yapışması, iltihap, fagositoz ve damar geçirgenliği gibi olaylar hafifletilir.

Bütünlüğü bozulmamış endotel hücreleri, sentezlediği veya saldırdığı ya da yüzeylerinde belirlediği faktörler aracılığı ile hemostaz üzerine güçlü bir inhibitör etki gösterir. Bu faktörlerden prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin) ve azot oksitinin (NO) güçlü bir vazodilatör etkisi vardır ve bu sayede kan akımı



**Tablo 1.** Subendotelial matriksde bulunan bazı önemli ögeler

Matriks bileşeni	Özellikler
Kollajenler	Proteinlerin geniş ailesi. Bazıları trombositlerin yapışma, kümelenme ve salgılamasını destekler
Von Willebrand faktörü	Büyük multimer halinde protein. Trombositlerin hemostaz işlevleri için çok önemli.
Fibronektin	Dimer veya multimer halinde bir protein. Trombositlerin bağlanmasını ve yayılmasını destekler
Trombospondin-1	Trimer halinde protein. Hem yapışkan, hem yapışkan olmayan özellikler gösterir.
Lamininler	Trombosit bağlanmasını destekleyen proteinler.
Mikro fibriller	Bazı matrikslerde bulunan kamış yığını şeklinde protein ögeleri.

yavaşlatılır. Bu iki madde de trombosit içi siklik adenosin monofosfat ve siklik guanozin monofosfat düzeylerini artırarak trombositlerin ve lökositlerin agregasyonunu inhibe ederler.

Von Willebrand faktörü (vWF) endotel hücreleri ve megakaryositlerde sentezlenen büyük bir glikoproteindir. Salınımını uyaran başlıca etmenler trombin, IL-1, ve bazı hormonlardır (adrenalin, vazopressin ve insülin). Şiddetli ekzersiz ve basit bir damar tıkanması da etkili uyarıcılardır. Ayrıca karaciğeri ve kan damarlarını etkileyen birçok hastalıkta da kanda vWF düzeyleri artar. Trombosit vWF alfa granüllerinde depolanmıştır ve trombosit aktivasyonu halinde plazmaya salınır. Plazmada vWF ve faktör VIII yakın derecede birlikte bulunurlar ve bu sayede faktör VIII, aktive protein C, trombin ve diğer plazma proteazları tarafından yapılan hızlı proteolizden korunur.

Endotel hücreleri elektrik olarak negatif yüklüdürler ve yine negatif yüklü trombositleri uzaklaştırırlar. Bu fiziksel etkinin dışında yine EH yüzeyinde bulunan trombomodulin ve heparan sülfatın trombinin inhibe edici etkileriyle, fibrin pıhtısının damar içi yayılması sınırlanır.

Trombospondin ve fibronektin trombosit adezyonu ve agregasyonunda rolü olan adeziv proteinlerdir. Endotelinler vazokonstriksiyon yapıcı etkiye sahip peptidlerdir. Laminin ve vitronektin subendotel tabakasında bulunurlar, trombosit-damar etkileşiminde küçük bir rol alırlar. Son olarak EH plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i oluşturarak hemostazda incelik isteyen bir görevi de ortaya koyarlar.

### Trombositler

Trombositler megakaryositlerin sitoplazmasından oluşan küçük parçacıklardır. Çapı 2-4 µm, hacmi 5-8 fl arasında, bikonveks, çekirdeksiz hücrelerdir.

**Plazma zarı:** İki bakımdan trombosit plazma zarı önemlidir. İlki, bir dizi özgül glikoprotein reseptörlerini bulundurur ve

bunlar aracılığıyla agregasyon yapıcı etmenlerle, inhibitörlerle, pıhtılaştırma faktörleri ile, diğer trombositlerle ve damar duvarı ile etkileşir. İkinci önemi plazma zarının fosfolipidler içermesidir. Bu fosfolipidler prostaglandin sentezi, hücre içi kalsiyum hareketi ve prokoagülan aktivitenin trombositin dış yüzeyinde oluşması ve yerleşmesi bakımından önemlidir.

**Sitoplazma granülleri:** Bunlar alfa granülleri ve dens (elektron mikroskopta yoğun) granüllerdir. Alfa granülleri TF4, beta tromboglobulin, trombospondin, vWF, fibrinojen, fibronektin, plasminojen aktivatör inhibitörü-1, α<sub>2</sub>-antiplazmin içerirler. Yoğun granüllerde ise adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), 5- hidroksitriptamin (5-HT), pirofosfat ve kalsiyum iyonları bulunur. Yoğun granüllerdeki ATP ve ADP depolama havuzu (storage pool) olarak adlandırılır.

**Yüzeyle bağlantılı kanaliküler sistem:** Plazma membranının çok sayıda invaginasyonu ile oluşur ve bu sayede yüzey alanı artar. Bu sistemde membran transportuyla salınım reaksiyonu kolayca olur.

**Diğer kısımlar:** Mikrotubullerin çevresel bandı, sitoplazmanın mikrofilamentleri ve yoğun tubuler sistemden oluşurlar.

Trombositlerin hemostazdaki rolleri şu şekilde sıralanabilir:

- trombosit adezyonu (yapışması)
- trombosit şekil değişikliği
- trombosit salınım reaksiyonu
- trombosit agregasyonu
- trombosit prokoagülan aktiviteleri

Birincil hemostazın etkili olabilmesi için üç önemli olay gereklidir: trombosit yapışması, granül salınması, trombosit kümeleşmesi. Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler endotel altında bulunan kollajen fibrillerine kollajen reseptörleri ile **yapışır**. Bu reseptörler glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve Gp VI olup integrin ailesinin üyeleridirler.

Kollajene bağlanan GpVI, Fc reseptörü üzerinden trombositleri aktive eden sinyal gönderir. Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı, yapışkan özellikte bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) ile sağlam hale getirilir ve böylece damar lumeni içinde var olan yüksek makas kuvvetlerine rağmen damar duvarına bağlı halde kalabilir. vWF bu görevini bir trombosit reseptörü olan Gp Ib/IX ile kollajen lifleri arasında köprü oluşturarak yapar.

Damar duvarı elemanlarına yapışmayı (adezyon) izleyen saniyeler içinde trombositler **şekil değişikliğine** gider: hücre küresel hale gelirken uzun ve ince psödotopodlar oluşturur. Şekil değişikliği trombosit içindeki öğelerin yeniden düzenlenmesi aşamasıdır. Bu aşamada mikrofibrillerin kasılması ile trombositin salgılaması kolaylaştırılır. Bu mikrofibrillerin daha sonra yeniden biçimlenmesi ve kasılması ise pıhtı retraksiyonunu sağlar. Pıhtı retraksiyonu ile trombosit tıkaçı sağlam hale gelir.

Yapışmış ve aktive olmuş trombosit içindeki granüllerden bazı maddeleri dışa salar ki bunlar: adenosin difosfat, faktör Va, trombospondin, vWF, fibronektin, fibrinojen, heparinaz ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)'dir. Bu **salınım reaksiyonu** (release) fosfatidil inozitol döngüsü ve prostaglandin oluşumu ile birlikte gerçekleşir. Diğer hücrelerde de olduğu gibi, trombosit aktivasyonu ve sekresyonu siklik nükleotid düzeyindeki değişikliklerle, kalsiyumun hücre içine girmesiyle, membran fosfolipidlerinin hidrolizi ve hücre içinde önemli bazı proteinlerin fosforilasyonu ile düzenlenir. Trombosit membranında yer alan iki enzim olan fosfolipaz C ve fosfolipaz A<sub>2</sub>, trombositlere bağlanan agonistlerle (adrenalin, kollajen, trombin) aktive olur. Bu enzimler arakidonik asitten iki önemli membran fosfolipidinin salınmasını katalize ederler. Bunlar fosfatidilinozitol ve fosfatidilkolindir. Fosfolipaz C'nin fosfatidilinozitolle etkisi sonucu oluşan inozitol trifosfat kalsiyum depolama organelleri üzerindeki reseptörlerle etkileşir, iyonize kalsiyumu harekete geçirir ve sitoplasmadaki yoğunluğunu artırır. Trombosit aktivasyonunda rol alan birçok süreç kalsiyuma bağımlıdır. Prostaglandin metabolizması ile ilgili olarak, arakidonik asitten siklooksijenaz enzimi etkisiyle TXA<sub>2</sub> oluşur. Bu maddenin plazmada yarı ömrü 2 dakikadır ve etkisiz bir şekile (TXB<sub>2</sub>) dönüşür. TXA<sub>2</sub> güçlü bir vazokonstriktördür ve yoğun granüllerden Ca<sup>2+</sup> harekete geçirerek salınım reaksiyonunu stimüle eder.

Aktivasyondan sonra trombositler granüllerinde bulunan maddeleri plazmaya salarlar. Granüllere göre bu maddelerin dağılımı şöyle sıralanabilir:

Lizozomlardan endoglikozidazlar ve heparin yıkan enzim;  
Yoğun granüllerden kalsiyum, serotonin, ADP;

Alfa granüllerinden vWF, fibronektin, trombospondin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, heparini nötralize eden protein (trombosit faktör 4).

Trombositin alfa granüllerinden salınan "trombosit kaynaklı büyüme faktörü" fibroblastların ve düz kas hücrelerinin damar duvarı içinde göç etmesini ve çoğalmalarını sağlar. Bu da onarım olayı için gereklidir. Son olarak dengeli bir sistem trombositlerin aktive olmalarının hızını ve boyutunu kontrol eder. TXA<sub>2</sub> trombosit aktivasyonunu ve sekresyonunu uyarır. Buna karşılık endotel hücreleri ürünü prostasiklin trombosit aktivasyonunu baskılar. Ayrıca endotel hücrelerinin yüzeylerinde adenosin difosfatı hidrolize ederek etkilerini sınırlayan ekto-ADPaz enzimi yer almaktadır.

Trombositlerin sinyal ileti sistemi karmaşıktır. Trombosit aktive etme potansiyeli olan ajanlar bir yüzey reseptörüne bağlanır ve bir dizi sinyal olayını başlatır. Bazı önemli trombosit membranı reseptörleri ve işlevleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Sinyal gönderme kalsiyum akımını, hücre iskeletinde yeniden modelleşme, görünümde değişiklik, iplikli ayakların oluşması ve granül salınımını başlatır. Bu değişiklikler trombositlerin damar içinde kümecikler oluşturması ile sonlanır.

ADP ve TXA<sub>2</sub> damar hasarı olan noktalarda geçici ve yerel olarak **trombosit agregasyonu** başlatan maddelerdir. Karmaşık bazı etkileşimlerden sonra sonuç olarak GPIIb-IIIa kompleksi aktive edilir, ve bu da fibrinojenin bağlanmasına ve trombosit agregasyonuna yol açar. Bir dimer olarak fibrinojen komşu trombositler arasında doğrudan köprüler oluşturur. Kapillerlerde lokal vazokonstriksiyon ile birlikte trombosit agregasyonu hemostazın sağlanması için genellikle yeterlidir. Fakat daha büyük damarlarda mekanik kuvvetlerin etkisiyle trombosit tıkaçının yer değiştirmemesi için fibrin ile kuvvetlendirilmesi gereklidir. Trombositlerin bizzat kendileri yüzeylerinde güçlü **prokoagülan aktiviteler** oluşturarak tıkaçın pekişmesine katkıda bulunurlar. Trombosit agregasyonunu izleyen saniyeler içinde membran fosfolipidlerinde yeniden örgütlenme başlar. Normalde trombosit membranının iç lipid tabakasında yer alan, hidrofobik ve negatif yüklü olan fosfatidil serin ve fosfatidil kolin dış tabakasına açığa çıkar. Özellikle K vitaminine bağımlı olan bir dizi pıhtılaşma faktörü bu fosfolipidlere bağlanır. Diğer pıhtılaşma faktörleri de (fibrinojen, FV, VIII ve IX) reseptörleri aracılığıyla trombositlere bağlanır. Böylece hasarlı damar bölgesinde trombositlerin yüzeyinde toplanmış pıhtılaşma faktörleri birbirleriyle etkileşmeleri kolaylaşır ve bunun yerel kalması sağlanır. Ayrıca bir arada toplu bulunan bu pıhtılaşma faktörleri doğal inhibtör olan antitrombin III ve protein C'nin etkisinden de korunmuş olurlar. Trombositlerin prokoagülan aktivitesi daha az oranda FXI ve kontakt yolla da gerçekleşir.





Şekil 1. Tromboksan A<sub>2</sub>'nin (trombositlerde) ve prostasiklinin (endotel hücrelerinde) oluşumu.

Tablo 2. Bazı önemli trombosit membranı glikoproteinleri (GP).

GP	Ligandı	İşlevi
GP1a/1ia	Kollajen	Trombosit-kollajen yapışması
GP1b/IX	von Willebrand faktörü	Trombosit-subendotelial mikrofibril yapışması; trombini de bağlar
GP1c, 1ia	Fibronektin	?Trombositin yayılması; ?Fibroblastın damar duvarına bağlanması
GP1Ib/IIIa	Fibrinojen vWF'ünü de bağlar	Trombosit-trombosit agregasyonu;
GP1V	Trombospondin	?Trombosit agregasyonu; Kollajen fibrillerini de bağlar
7-Transmembran zinciri Gp'leri	Trombin, adrenalin	Trombosit agregasyonu ve sekresyonu

## Pıhtılaşma

Pıhtılaşma sistemi için daima geçerli üç önemli özellik vardır: (1) çok ince bir düzenleme ve kontrol, (2) yüzey bağlılığı, (3) kalsiyum bağlılığı

### 1) Düzenleme ve kontrol mekanizmaları:

- Her sistem karşıt bir sistemle dengelenmiştir.
- Birden fazla negatif geri besleme yolları vardır.
- Bir sistem sıklıkla aynı zamanda karşıt sistemini başlatır.

### 2) Yüzey bağlılığı:

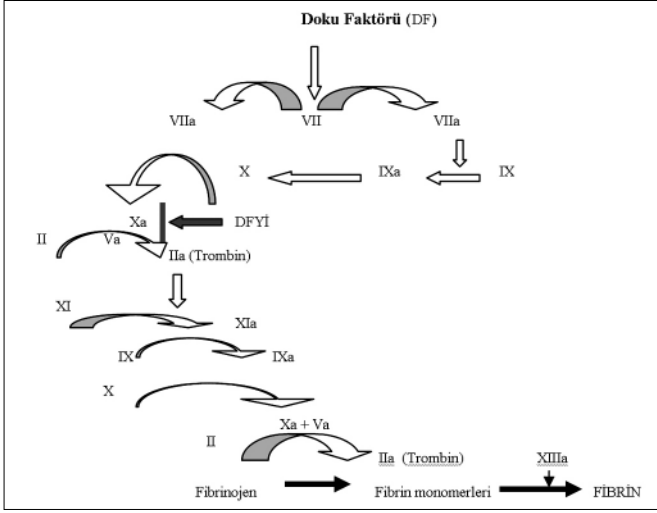
Hemostaz fosfolipid bir yüzey üzerinde gerçekleşir. Bu sayede pıhtılaşma, doku hasarının olduğu yerde sınırlı

kalır ve dolaşımında serbest pıhtılaşmanın gözükmesi önlenmiş olur. Trombosit fosfolipidi pıhtılaşma için birincil yer olarak hizmet eder.

### 3) Kalsiyum bağlılığı:

Kalsiyum trombosit aktivasyonu ve agregasyonu için gereklidir. Ayrıca pıhtılaşma proteinleri ile trombosit fosfolipidi arasında bir bağ ödevini görür.

Birincil hemostaz tıkaçının oluşumu ile eş zamanda plazma pıhtılaşma proteinleri ikincil hemostazı başlatmak üzere aktive olurlar. Pıhtılaşmanın tamamlanması fibrinojenin trombin enziminin etkisiyle fibrine dönüşmesi ve fibrinin de f.XIII



Şekil 2. Pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonu ve fibrin oluşumunun güncel bilgilere göre şeması. (DFYİ, doku faktörü yolu inhibitörü)

etkisiyle katı (insolübl) hale gelmesidir. Burada anahtar noktada trombinin oluşması olayıdır. Bu seviyeye kadar normalde inaktif olan pıhtılaşma faktörlerinin, sırayla, aktifleşen bir diğer pıhtılaşma faktörü tarafından aktif hale geçmesi gereklidir. Her ne kadar pıhtılaşma mekanizmasında iç (intrinsic) ve dış (extrinsic, temas aktivasyonu) kaynaklı yollar hem anlatım kolaylığı hem de laboratuvar testlerinin doğru yorumlanmasını sağlarsa da, in vivo olarak pıhtılaşma doku faktörü (DF) tarafından başlatılır. Pıhtılaşmada şu aşamalar sırasıyla gerçekleşir:

- **Başlama dönemi:** Zedelenen doku veya damar bölgesinden DF açığa çıkar. Bir lipoprotein yapısında olan DF hemen hemen tüm hücrelerin zarında bulunur. Ayrıca iltihabi durumlarda monositler ve endotel hücrelerince de ortaya konabilir. DF normalde dolaşımda bulunan f.VII ile bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin aktive olmuş trombositlerin yüzeyine ulaşması etkin pıhtılaşmanın başlaması için gereklidir. DF-faktör VIIa enzimatik olarak f.X'u aktive eder (Xa). Ancak bu DF-faktör VIIa bileşiği ve Xa, endotel hücrelerinden yapılan özgül bir inhibitör olan "doku faktörü yolu inhibitörü" (DFYİ, tissue factor pathway inhibitor) tarafından süratle inaktif edilir. Bu durumda, in vivo olarak DF-faktör VIIa bileşiğinin esas etkisi f.Xa'nın aktivasyonu (IXa) ile olmaktadır. f.IXa, f.VIIIa, kalsiyum ve fosfolipid ile birlikte faktör X'u aktive eder (Xa). Bu fXa, DFYİ ve antitrombin tarafından süratle inhibe edilir. Ancak hücre yüzeyinde kalan az miktarda f.Xa bu inhibisyonundan korunur, aktive f.V (Va), fosfolipid ve kalsiyum varlığında protrombini trombine çevirir.

- **Büyüme dönemi:** Hasara uğrayan damar bölgesinde yukarıda anlatılmış olan trombosit yapışması ve aktivasyonu oluşur. Aktive trombositler DF ile temas eder. Daha önce oluşan az miktarda trombin trombositleri aktive eder, trombositlerin yapışmaları artar, ayrıca alfa granüllerinde bulunan fV'i de yüzeyine çıkarır. Trombin ayrıca f.VIII'i de vWF'den ayırır ve aktive eder. Şimdi trombositler aktive olmuştur ve yüzeylerinde aktive f.V ve f.VIII bulunmaktadır.

- **Çoğalma dönemi:** Artık trombositlerin yüzeyinde FX'u aktive edecek "tenaz" ve FII'yi aktive edecek protrombinaz bileşikleri kurulmuştur. Daha önce oluşmuş az miktarda trombin ile aktive olan f.XI'in de sağladığı ek f.IX oluşumu ile giderek artan tenaz bileşiği (f.VIIIa/IXa) sayesinde f.X aktive olur ve şimdi kofaktörü olan f.V ile birlikte (protrombinaz) trombosit yüzeyinde fibrin pıhtısı oluşturacak bollukta trombin üretimini sağlarlar.

Trombinin fibrinojene etkisi, fibrinojen molekülünden fibrinopeptid A ve B'nin ayrılması ve ortaya çıkan fibrin monomerlerinin kendiliğinden polimerize olması şeklindedir. Henüz solübl (çözelti halinde) olan bu fibrin molekülü, faktör XIIIa'nın etkisiyle çapraz bağlarla birbirine bağlanır ve solübl olmayan (katı) fibrin haline dönüşür. Serbest trombin antitrombin tarafından süratle nötralize edilir. Trombinin sadece fibrinojene değil, birçok faktöre ve yola da aktive edici etkisi vardır. Bu sayede trombin pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri aktive ettiği gibi, antikoagülan sistemini oluşturan trombomodulin ve protein C sistemini ve fibrinolitik sistemi (plazmin) de aktive eder. Nihayet hemostazın son ürünü olan ve trombositlerle fibrinden (ve bazen arada sıkışmış eritrositlerden) oluşan pıhtının uygun zamanda erimesi plazmin tarafından sağlanır.

Normal hemostazın yukarıda sayılan temel öğelerinden bir ya da birkaçının eksikliğinde (antitrombin eksikliği, protein C'ye direnç durumları) ya da fazlalığında (*trombositoz, pıhtılaşma faktörlerinde artma*); endotel bütünlüğünün bozulmasına yol açan durumlarda (*travma, diyabet, arterioskleroz, hiperhomosisteinemi*); kanda mevcut bir anormallikte (*antifosfolipid sendromu, sepsis, reolojik değişiklikler, inflamasyon, ilaçlar, lösemi, bazı kanserler*) hemostaz patolojik seyrederek ve istenmeyen bir tromboz halinde sonuçlanabilir. Normal insanlarda hemostazın gelişimi ve seyri tek bir faktöre bağlı değildir. Bu gelişim prokoagülanlar, antikoagülanlar ve diğer risk faktörlerinin etkisi arasında bir sinerjiye bağlıdır.



**KAYNAKLAR**

1. Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4:1-26.
2. Walsh PN. Platelet coagulation-protein interactions. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30:461-71.
3. Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Sem Hematol* 1992; 29:213-226
4. Hoffman M, Monroe DM. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-965.
5. Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. In: Schiffman FJ, ed. *Hematologic pathophysiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998:161-244.
6. Broze GJ. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Sem Hematol* 1992; 29:159-169.
7. Colman RW, Marder VJ, Salzman EW, Hirsh J. Overview of hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994:81-93.
8. Hutton RA, Laffan MA, Tuddenham EGD. Normal hemostasis. In: Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate haematology*. Butterworth Heinemann, Oxford, 1999:550-580.
9. Baglia FA, Walsh PN. Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the platelet surface and for platelet-mediated factor XI activation by thrombin. *Biochemistry* 1998; 37:2271-2280.
10. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2003; 1:17-25.
11. Butenas S, Orfeo T, Gissel MT, Brummel KE, Mann KG. The significance of circulating factor IXa in blood. *J Biol Chem*. 2004;279:22875-22882.
12. Butenas S, van't Veer C, Mann KG. "Normal" thrombin generation. *Blood*. 1999;94:2169-2178.
13. Orfeo T, Butenas S, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. The tissue factor requirement in blood coagulation. *J Biol Chem*. 2005;280:42887-42896.
14. Brummel-Ziedins K, Vossen CY, Rosendaal FR, Umezaki K, Mann KG. The plasma hemostatic proteome: thrombin generation in healthy individuals. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1472-81.
15. Butenas S, Mann KG. Blood coagulation. *Biochemistry (Mosc)*. 2002;67:3-12.

