

# Hemostaz Tarama Testleri: Önce Hangisini Kullanmalıyım?

Nilgün SAYINALP

Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi

Kanın damar sistemi içerisinde sağlıklı bir şekilde akması hemostatik sistem tarafından sağlanır. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaranmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir. Damar endotel hücreleri, trombositler, von Willebrand faktör, doku faktörü, pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem, antikoagülan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluştururlar. Bir damar hasarı olduğunda çözünür olmayan trombosit ve fibrin tıkaçı oluşarak kan kaybı önlenir ve ardından da damar bütünlüğü tekrar sağlanır. Hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır. Bu dengenin bozulması anormal tromboz veya kanamaya neden olabilir.

Kanama eğilimine neden olan hemostaz bozuklukları trombosit hastalıkları, kan pıhtılaşma faktörlerinin bozuklukları ve vasküler purpuralar olarak gruplara ayrılırlar. Ayrıca edinsel ve konjenital nedenler olarak da sınıflamak mümkündür (Tablo 1).

## PIHTIlaşMA FİZYOLOJİSİ

Trombositler, koagülasyon proteinleri ve fibrinolitik sistem elemanları hemostazın sağlanmasında esas rolü oynarlar. Hemostatik süreç bir bütün olmasına rağmen, primer ve sekonder hemostaz olarak alt aşamalarda incelenebilir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmaya primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısını oluşturmaya sekonder hemostaz adı verilir.

Primer hemostaz, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek, yapışma (adezyon), granül içeriklerini ortama salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (aggregasyon) fonksiyonlarını yerine getirirler. Trombositler hasar sonucu açığa çıkan vasküler subendotelial bölgedeki kollajene direkt glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki von Willebrand faktör'e bağlanarak yapışır. Takiben trombositler granül içeriklerini salgılayarak yeni trombositlerin aktif hale gelmesini sağlarlar. Aktif olmuş trombositler glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümeleşerek primer hemostatik tıkaçı oluştururlar. Eğer endotel

**Tablo 1.** Kanama eğilimi nedenleri

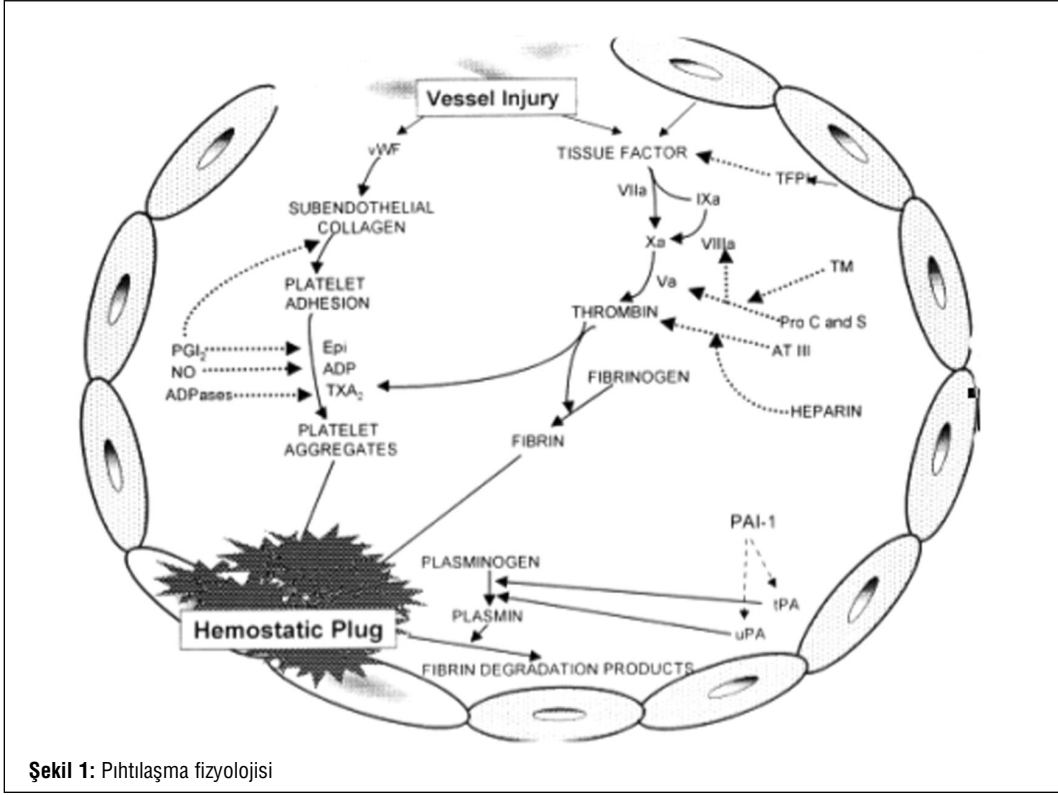
### Edinsel

Trombositopeniler  
Vasküler(HSP, Vaskülitler gibi)  
Karaciğer hastalıkları  
Böbrek hastalıkları  
Vitamin K eksikliği  
Koagülasyon faktörlerine karşı antikor gelişimi  
İlaçlar

### Konjenital

Pıhtılaşma faktör eksiklikleri  
Trombosit hastalıkları  
Vasküler (HHT gibi)  
Bağ dokusu hastalıkları

*HSP: Henock Schönlein purpura*  
*HHT: Hereditör hemorajik telenjektazi*



hasarı küçük ise oluşan bu trombosit tıkaçı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir, ancak daha büyük yaralanmalarda koagülasyon proteinlerinin de aktive olarak sekonder hemostazı başlatması gerekir. Damar hasarının onarılması koagülasyon sistemini oluşturan birçok reaksiyonun dengeli bir şekilde meydana gelmesi ile olur (Şekil 1).

Eski yıllarda koagülasyonun FXII'den başlayarak intrinsik yoldan veya FVII'den başlayarak ekstrinsik yoldan aktive olduğu kabul ediliyordu. Günümüzde pıhtılaşma sisteminin in vivo şartlarda, sadece doku faktörü üzerinden aktive olduğu anlaşılmıştır. Damar yaralanmasını takiben, açığa çıkan doku faktörü (Tissue factor-TF), dolaşımda az miktarda bulunan FVIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyonu başlatır. FVIIa-TF kompleksi FIX ve FX'un FIXa ve FXa'ya dönüşümünü tetikler. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma sistemi faktörleri ile birleşerek reaksiyonların devamını sağlarlar. FXa, aktive FV, kalsiyum ve fosfolipid (protrombinaz kompleks) varlığında protrombin trombin'e dönüştürülür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Trombin pıhtılaşma sisteminin en önemli enzimidir.

Trombositlerin aktivasyonu, fibrinojenin fibrine çevrilmesi, FVIII, FV, FXI, ve FXIII'in aktivasyonu gibi birçok görevi vardır. Faktör X'un TF-FVIIa kompleksi tarafından aktivasyonu, pıhtılaşmayı başlatan ilk basamak olmasına rağmen, bu kompleks endotelden salınan spesifik bir inhibitör (Tissue factor pathway inhibitor-TFPI) tarafından inhibe edilir. Diğer taraftan aktive olan FIX, FVIIIa, fosfolipid ve kalsiyum varlığında "tenase" kompleksini meydana getirerek faktör X'u aktive ederler. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözünür olmayan fibrin pıhtısını oluşturur (Şekil 1).

Koagülasyon kaskadı aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bu reaksiyonlar devam ederken, pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal koagülasyon inhibitörleri devreye girer. Antitrombin, protein C ve protein S değişik koagülasyon faktörlerinin fizyolojik inhibitörleridir. Diğer yandan fibrinolitik sistem global hemostaz sürecinde en az pıhtılaşma sistemi kadar önemli diğer bir sistemdir. Plasmin fibrinojen ve fibrin pıhtısını etkileyerek pıhtının sınırlanmasını sağlar.

## KANAMA EĞİLİMİNDE ÖYKÜ VE FİZİK BULGULAR

Hemostaz bozukluklarının irdelenmesinde kullanılacak en duyarlı test hastanın öyküsüdür. Pıhtılaşma testlerinin doğru yorumlanabilmesi için hastanın klinik bilgilerinin iyi bilinmesi gerekir. Hastanın yakınmaları, kanamaların başlangıcı ve süresi, kanamanın görüldüğü bölgeler, travma veya operasyon sonrası kanamanın şiddeti ve süresi, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, bayanlarda adet öyküsü, ailede kanamalı hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Kanama diatezi olan hastalarda öyküden kanama eğiliminin etiyojisi, kanama eğilimi nedeninin kalıtsal mı, edinilmiş mi olduğu hakkında fikir edinilebilir. İyi bir kişisel ve aile öyküsü, dikkatli bir fizik inceleme sonunda gerekli laboratuvar testleri yapılarak tanıya gidilebilir.

Trombositler, küçük damarda zedelenme olan yerleri tıkayan pıhtıyı oluşturarak primer hemostazı sağladıkları için, trombosit ve damar duvarı anormalliklerine bağlı kanama eğiliminde klinikte kolay morarma, burun ve dişeti kanamaları, menoraji ve postoperatif kanamalarla kendini gösterir. Pıhtılaşma bozukluklarında ise yüzeysel ekimozlardan çok derin dokularda yerleşim gösteren hematomlar klinik tabloya hakimdir. Eklem içi kanama, başta hemofili A ve B olmak üzere ağır kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarında tanı için çok önemlidir. Ayrıca retroperitoneal ve psoas içi kanama görülebilir. Trombosit hastalıkları ve damar duvarı bozukluklarında hemartroz çok nadirdir.

Hastanın özgeçmişindeki travmalar ve ameliyatlara hakkında ayrıntılı bilgi edinilmelidir. Özellikle diş çekimi sonrası kanama öyküsü önemlidir. Pıhtılaşma bozukluklarında diş çekiminden hemen sonra kanama kontrolü sağlanabilir, ama saatler sonra kanama başlar ve topikal ilaçlar ya da tampon uygulanması gibi lokal yaklaşımlara yanıt vermez veya tekrarlar.

Kanamalı hastalıkların değerlendirilmesinde aile öyküsünün büyük önemi vardır. Herediter hemorajik telenjektazi gibi otozomal dominant durumlarda ailede fazla sayıda bireyin etkilendiği görülürken, hemofili A ve B gibi X'e bağlı resesif geçişli hastalıklarda erkek kardeşler ve annenin erkek kardeşlerinde kanama öyküsü vardır. Öte yandan aile öyküsünün negatif olması, pıhtılaşma bozukluğunun kalıtsal kökenli olması olasılığını ortadan kaldırmaz.

Kanamalı hastalarda ilaç öyküsü de çok önemlidir. Trombositopeniye neden olan ilaçların sayısı çok fazladır. Aspirin ve steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar trombosit fonksiyonlarını bozarak hatalı tanı ya da gereksiz incelemelere neden olabilirler. Oral antikoagülan alan hastaların kullandığı diğer ilaçlar, oral antikoagülanların etkisini artırarak, kanamaya neden olabilirler. Heparin alan hastalarda da laboratuvar testlerinde değişiklikler olur.

## HEMOSTAZ LABORATUVAR TESTLERİ

Kanama eğilimi olan bir hastada tanı amacıyla yapılacak testlerin seçimi son derece önemlidir. Basit tarama testlerinden spesifik testlere kadar değişen laboratuvar testlerinden hastaya uygun olanını seçmek gereksiz harcama ve vakit kaybını önleyecektir. Hemostaz tarama testlerinin hangi hastada nereye kadar yapılacağına karar vermekte hastanın öyküsü, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, fizik muayene bulguları yardımcı olacaktır.

Kanama eğilimi düşünülen bir hastada ilk olarak hem trombositleri, hem de pıhtılaşma sistemini değerlendirecek basit birkaç tarama testi yapılmalıdır. Genellikle trombosit sayısı,

kanama zamanı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen düzeyi ve trombin zamanı'ndan oluşan tarama testleri ile bir ön tanı konulabilir. Daha sonra düşündüğümüz tanıya göre daha spesifik testler yapılmalıdır.

## TROMBOSİT SAYI VE FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİREN TESTLER

### Trombosit sayısı

Trombosit sayımı otomatik kan sayım cihazları ile yapılmaktadır. Tam otomatik sayım yöntemlerinde EDTA ile antikoagüle edilen kandaki eritrositler hemolize uğratıldıktan sonra kalan trombositler optik sayıcı ile sayılır. Otomatik kan sayım cihazlarında trombosit sayısının düşük olarak bulunması her zaman gerçek trombositopeniyi göstermez. Trombosit soğuk agglutinineri, paraproteinemiler, trombositlerin diyaliz membranı gibi yabancı yüzeylerle temas etmesi, dev trombositler, hiperlipemi, EDTA'ya bağlı trombosit kümeleşmesi gibi durumlarda da otomatik cihazlar hatalı sonuç verebilir (pseudotrombositopeni). Bu nedenle iyi hazırlanmış ve boyanmış bir periferik kan yayması

**Tablo 2.** Trombosit fonksiyon bozukluklarının laboratuvar tanısı

	<i>Aspirin kullanımı</i>	<i>Depo havuzu hastalığı</i>	<i>Bernard- Soulier sendromu</i>	<i>Galanzmann trombastenisi</i>	<i>Von Willebrand hastalığı</i>
Trombosit sayısı	Normal	Normal	Normal/düşük	Normal	Normal
Kanama zamanı	Uzun	Uzun	Uzun	Uzun	Uzun
APTT	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/uzun
ADP cevabı	Bozuk	Bozuk	Normal	Bozuk	Normal
Ristasetin cevabı	Normal	Normal	Bozuk	Normal	Bozuk

sında trombositlerin değerlendirilmesi gereklidir. Trombositlerin yanında diğer kann elemanları da değerlendirilerek ayırıcı tanı yapma imkanı olacaktır.

### **Template Kanama Zamanı**

Küçük ve yüzeysel kesilerde pıhtılaşmanın sağlanması bir trombosit tıkaçının oluşmasına bağlıdır; bu nedenle bu tür kesilerde kanamanın durma zamanı pıhtılaşmanın vasküler ve trombositlerle ilgili aşamalarının değerlendirilmesinde yardımcı olur. Kanama zamanı bakılırken yapılan, küçük ve yüzeysel bir kesi oluşturup, pıhtılaşmanın ne kadar sürede gerçekleştiğinin saptanmasıdır. Trombosit sayısı normal olup, kolay morarma, burun ve dişeti kanaması, cerrahi veya travma sonrası kanama öyküsü olan kişilerde trombosit fonksiyon bozukluğu olma ihtimali yüksektir. Bu hastalarda kanama zamanı ölçümü yapılmalıdır.

Ön koldan kanama zamanı bakılmasına dayanan Ivy yöntemi ile trombosit sayısı 100 000/mm<sup>3</sup>'den az olduğunda, trombosit fonksiyon bozukluklarında ve von Willebrand hastalığı'nda kanama zamanı uzun olarak bulunur. Ancak bu testin tecrübeli kişiler tarafından, standart yöntem kullanılarak yapılması gereklidir. Test öncesi hastanın yakın zamanda trombosit fonksiyonlarının bozacak ilaç, örneğin aspirin, kullanmamış olması gerekir.

Kanaması olan, trombosit sayısı normal fakat kanama zamanı uzun olan bir kişide ristasetin ko-faktör aktivitesi ölçülerek von Willebrand hastalığı ekarte edilmelidir. Von Willebrand hastalığı ekarte edildikten sonra edinsel ve konjenital trombosit fonksiyon bozukluklarının ayırıcı tanısı için trombosit agregasyon testleri yapılmalıdır (Tablo 2).

### **İn vitro Kanama Zamanı**

Son yıllarda primer hemostazın gerçekleştiği koşullarını taklit eden platelet function analizler adlı cihaz ile in vitro kanama zamanı ölçümü mümkün olmaktadır. Bu cihaz template kanama zamanındaki teknik hataları içermediği gibi, daha hızlı, objektif ve invaziv olmayan bir şekilde trombosit fonksiyon bozukluklarını ve von Willebrand hastalığını saptayabilmektedir. Bazı klinik çalışmalarda, template kanama zamanına göre daha duyarlı olduğu ve trombositopenik hastalarda kanama riskini belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir.

### **Turbidometrik (Optik) Agregometri**

Trombosit kümeleşmesi in vitro olarak agregometre adı verilen cihazla çalışılır. Antikoagüle edilmiş kandan elde edilen trombosit zengin plazmada ADP, kollajen, epinefrin, ristasetin gibi trombosit agregasyonunu uyaran ajanların kullanımı ile trombositlerin agregasyon fonksiyonuna ait bozukluklar saptanabilir. Ayrıca trombositlerin bazı salınım fonksiyonları da değerlendirilebilir. Bu testin yapılabilmesi için trombosit sayısının yeterli miktarda olması gerekir.

### **PIHTILAŞMA FÖKTÖRLERİ İLE İLGİLİ TESTLER**

Sekonder hemostazın değerlendirildiği pıhtılaşma testleri antikoagülan olarak belli oranda sodyum sitrat içeren venöz kan örneklerinde çalışılır. Çalışılan örneğin bekletilmemiş ve içinde pıhtı oluşmamış olmasına, heparin kontaminasyonu olmamasına dikkat edilmelidir. Sistemik hastalıklar, antikoagülan ilaç kullanımı, vitamin K eksikliği,

yaygın damar içi pıhtılaşma gibi klinik durumlar pıhtılaşma testlerini etkileyeceği için öyküde bunlar bilinmelidir. Ayrıca klinik tabloya uymayan pıhtılaşma test sonuçları şüpheyle karşılanmalı, gerekirse tekrarlanmalıdır.

### **Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)**

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı kalıtsal veya edinsel FVIII, FIX ve FXI eksiklikleri veya inhibitörlerini taramak için kullanılan bir testtir. Bu test sırasında plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve bir aktivatör eklenerek intrinsik yoldan pıhtı oluşana kadar geçen zaman ölçülür. Özellikle FIX ve FVIII eksikliklerinde daha duyarlı olmakla birlikte, intrinsik ve ortak yolda fibrin oluşumuna kadar olan reaksiyonlarda yer alan tüm faktörlerin eksikliklerinde (FV, FX, protrombin ve fibrinojen) aPTT uzayabilir. Heparin tedavisinin monitarizasyonunda aPTT kullanılır.

Kanama eğilimi olan bir hastada aPTT uzun olduğunda bu bozukluğun faktör eksikliğinden mi yoksa koagülasyonu yavaşlatan dolaşan antikoagulan varlığından mı kaynaklandığının anlaşılması gerekir. Bu durumda bir inhibitör tarama testi olan plazma karışım testinin (mixing test) yapılması gerekir. Eşit miktarda hasta plazması ile havuzlanmış normal plazma karıştırılarak test tekrarlanır. Eğer uzun bulunan aPTT düzelse yani normale gelirse, koagülasyon faktör eksikliği düşünülür. Eğer hala uzun ise dolaşan antikoagulan varlığı düşünülür. Bu dolaşan antikoagulan heparin olabileceği gibi, koagülasyon faktörlerine karşı gelişen antikor veya lupus antikoagulanı olabilir. Trombin zamanının uzun olması heparin varlığını destekler. Spesifik faktör düzeyi ölçümü ile hangi faktöre karşı antikor geliştiği saptanabilir ( en sık Faktör VIII'e karşı). Kliniğinde kanama eğilimi değil de trombozu olan hastalarda lupus antikoagulan akla gelmelidir. Bu durumda fosfolipid bağımlı koagülasyon testlerini uzatan otoantikolar söz konusudur. Ortama fosfolipid eklenmesi ile test düzelir.

Kanama öyküsü olmayıp aPTT uzun bulunan kişilerde nadir görülen FXII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği gibi konjenital nedenler de akla gelmelidir.

### **Protrombin zamanı (PT)**

Fibrinojen, protrombin, FV, FVII ve FX'un aktivitelerinin değerlendirildiği bir tarama testidir. Sitrattı plazma örneğine kalsiyum ve tromboplastin (fosfolipid ve doku faktörü kaynağı) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin fihtısı oluşana kadar geçen zaman tayin edilir. Test sırasında kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arası değişkenlik gösterebilir. Bu farklılığı ortadan kaldırmak için INR (International normalized ratio) hesaplanması önerilmektedir. Oral antikoagulan tedavinin monitarizasyonu için INR kullanılır.

PT'nin uzun, aPTT'nin normal olması kalıtsal nedenlerden yalnızca FVII eksikliğinde gözlenir. Karaciğer hastalıkları, vitamin K eksikliği, yaygın damarıçi pıhtılaşma PT uzamasına neden olabilir.

PT ve PTT'nin ikisinin birlikte uzun olması, FX, FV, protrombin ya da fibrinojen gibi ortak yolda yer alan faktörlerin eksikliklerini akla getirmelidir. Bu faktörlerin kalıtsal eksiklikleri nadirdir; ancak karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği, yaygın damarıçi pıhtılaşma gibi edinsel durumlarda izole ya da daha sıklıkla kombine faktör eksiklikleri oldukça sıktır (Tablo 3). PT ve PTT'nin ikisinin birlikte uzun olması durumunda fibrinojen eksikliği ya da anormalliği ekarte edilmelidir. Bunun için fibrinojen düzeyi ve trombin zamanı testleri yapılmalıdır. Trombin zamanı ve fibrinojen düzeyi normale, FX, FV ve protrombin düzeyleri bakılarak kalıtsal nedenler araştırılmalıdır.

### **Trombin zamanı**

Bu test sırasında sitrattı plazma örneğine trombin eklenerek pıhtı oluşma zamanı ölçülür. Trombin zamanında uzama ve/veya fibrinojen düzeyinde düşüklük olduğunda afibrinojenemi, hipofibrinojenemi ya da anormal fibrinojen molekülü (disfibrinojenemi) gibi kalıtsal nedenler araştırılmalı ve edinsel nedenlerden özellikle yaygın damarıçi pıhtılaşma ekarte edilmelidir. Yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılan kateterlerden alınan kan örneklerinde heparin kontaminasyonu varsa trombin zamanını uzatır. Trombin yerine bir yılan zehiri kullanılarak yapılan reptilaz zamanı ölçümünde reptilaz, heparin tarafından inhibe edilemeyeceği için reptilaz zamanı normal olarak bulunur.

**Tablo 3.** PT ve aPTT sonuçlarının yorumu

<i>PT uzun, aPTT normal</i>	<i>PT normal, aPTT uzun</i>	<i>PT uzun, aPTT uzun</i>
Faktör VII eksikliği Kumadin kullanımı Karaciğer hastalıkları Vitamin K eksikliği	Faktör VIII, IX, XI, XII eksikliği Lupus antikoagulan Heparin Faktör inhibitörü	Faktör V, X, fibrinojen ve protrombin eksikliği Yaygın damar içi pıhtılaşma Karaciğer hastalıkları Vitamin K eksikliği

### Faktör düzeyi tayini

Tarama testleri sonucunda hangi faktör ya da faktörlerde eksiklik olduğu düşünülüyorsa, o faktörlerin plazma düzeyleri saptanabilir.

Ciddi kanama yakınmaları olan bir hastada bazen tarama testleri normal çıkabilir. Hafif von Willebrand hastalığı, FXIII eksikliği, bazı damar hastalıkları, hafif faktör eksiklikleri veya taşıyıcılık durumları, bazı disfibrinojenemiler, trombosit işlev bozuklukları, fibrinolitik sistemin aktivatör veya inhibitörleri ile ilgili bozukluklarda tarama testleri normal çıkabilir. Bu durumda spesifik testlerin yapılması gerekir

Tam tersi durumlarda yani kanama yakınması olmayan hastada test sonuçları bozuk çıkar ise alınan örneğin pıhtılı veya heparin kontaminasyonu olup olmadığı sorgulanmalıdır. Kanama yapmayan diğer faktör eksiklikleri (FXII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği gibi), veya lupus antikoagulanı akla gelmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Lind SE, Marks PW, Ewenstein BM. Hemostatic system. In, Blood: Principles and Practice of Hematology. Eds: Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Lippincott Williams and Wilkins, 2003, 959-982.
2. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular Biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In, William's Hematology. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1409-1434.
3. Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I, Machin S. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. Clin Lab Haematol 2002; 24(4): 225-32.
4. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. Clin Chem 2000;46: 1260-9.
5. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. Arch Pathol Lab Med 2002;126: 133-46.
6. Seligsohn U, Coller BS. Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In, William's Hematology. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1471-1478.
7. Cobas M. Preoperative assessment of coagulation disorders. Int Anesthesiol Clin 2001; 39:1-15.
8. Bajaj SP, Joist JH. New insights into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy. Semin Thromb Hemost 1999;25:407-18
9. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. Semin Thromb Hemost 1999;25:333-50.
10. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Advances in the understanding of the pathogenetic pathways of disseminated intravascular coagulation result in more insight in the clinical picture and better management strategies. Semin Thromb Hemost 2001; 27:569-75.
11. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation (DIC). Clin Lab Sci 2000; 13(4):239-45.