

**KANIN PIHTILAŞMA MEKANİZMASI VE  
HAYVANLARDA TESBİT EDİLEN BAZI PIHTILAŞMA  
BOZUKLUKLARI**

**Leylâ Kalaycıoğlu\***

Pıhtılaşma kanın önemli özelliklerinden biri olup, yaraların iyileşmesi ve hemorajilerin önlenmesi için gereklidir. Sağlam damarlarda dolaşan kanın dışarı sızmasını önlemek ve travmaya uğramış damarlarda meydana gelen kanamayı durdurmakta sırasıyla damar duvarı, trombositler ve pıhtılaşma mekanizması rol oynar.

Kan damarında bir kesik meydana geldikten hemen sonra damar duvarı kontraksiyon yapar ve böylece kanın damar dışına çıkışı azalır. Bu kontraksiyon hem nervöz refleks ve hem de lokal myojenik spazmın bir sonucudur. Nervöz refleks yaralı doku veya çevre dokulardan kaynaklanan ağrı impulsları etkisiyle şekillenir (3).

Myojenik spazmın şiddeti travmaya uğrayan damar bölgesinin genişliğine bağlı olarak değişir. Bu bakımdan keskin cisimlerle meydana gelen yaralarda kanama fazla olduğu halde, ezik yaralarında spazmın fazla olmasına bağlı olarak kanama daha az olur.

Trombositlerin pıhtılaşmadaki rolü, bunların lezyon bölgesinde bir trombosit tıkaçı teşkil etmeleri şeklinde olur. Kan damarında bir kesik meydana geldiği zaman trombositlerden adenozin difos-

---

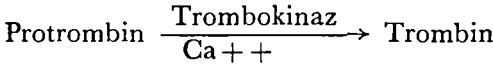
\* A.Ü. Veteriner Fakültesi Hayvan Yetiştiriciliği ve Sağlık Bilimleri Uzmanlık Yüksek Okulu Biyokimya Doçenti

fat açığa çıkar. Bu, trombositleri kümeleştirme özelliğine sahip bir nukleotiddir. Böylece trombositler birbirlerine tutunduğu gibi lezyona uğramış kollagene de tutunarak o bölgede bir trombosit tıkaçı meydana getirirler.

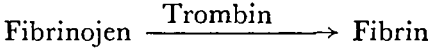
Damar duvarı ve trombositlerin bu etkileri kanın durmasına yeterli değildir. Kandaki pıhtılaşma faktörlerinin etkileri ile fibrin şekillenmesini kapsayan pıhtılaşma mekanizmasının da faaliyeti ile pıhtılaşma gerçekleşir.

Kanın pıhtılaşma mekanizması ilk olarak 1905 yılında Morawitz tarafından ortaya konulmuş ve bu konuda yapılan çalışmalar için esas teşkil etmiştir. Morawitz'in klasik pıhtılaşma teorisine göre, pıhtılaşmada iki safha mevcuttur.

1. Safha;



2. Safha,



Daha sonra yapılan çalışmalarla bu teorinin esasda doğru olmasına rağmen, fibrin teşekkülünün daha komplike bir mekanizma ile meydana geldiği ve çeşitli faktörlerin pıhtılaşmada rol oynadığı açıklanmıştır.

Pıhtılaşma mekanizmasında çok sayıda faktörün tesbit edilmiş olması ve farklı araştırmacıların bunlara değişik isimler vermiş olmasından dolayı 1960 yılında konu ile ilgili olarak toplanan international komite, pıhtılaşma faktörlerini romen rakamları ile belirtmiş ve eş anlamlı kelimeleri bir araya getirmiştir. Bu numaralandırma ve faktörlerin eş anlamları aşağıda görülmektedir (12).

Faktör	Eş anlamlı kelimeler
I	Fibrinojen
II	Protrombin, protrombin kompleks, pretrombin
III	Tromboplastin, doku tromboplastini
IV	Kalsiyum
V	Ac-globulin, labil faktör, proakselerin

VII	Stabil faktör, serum protrombin konverziyon aksele- rator (SPCA), otoprotrombin, I, prokonvertin, ko- tromboplastin
VIII	Antihemofilik globulin (AHG), antihemofilik faktör (AHF), trombosit kofaktör I, faktör antihemofilik A, tromboplastinojen
IX	Plazma tromboplastin komponent (PTC), Christmas faktör, trombosit kofaktör II, otoprotrombin II, fak- tör antihemofilik B
X	Otoprotrombin III, Stuart-Prower faktör, protrom- bokinaz
XI	Plazma tromboplastin antesedent (PTA)
XII	Hageman faktör (HF), kontakt faktör
XIII	Fibrin stabilize eden faktör (FSF), Laki-Lorand (L- L) faktör, fibrinaz, plazma transglutaminaz

Bu numaralandırma, faktörlerin pıhtılaşma reaksiyonuna gi-  
riş sırasına göre değil, faktörün bulunuş sırasına göre yapılmıştır.  
Tabloda görüldüğü gibi faktör VI mevcut değildir. Önceleri ak-  
selerin adlı faktöre VI rakamı verilmiş, fakat sonradan bunun V.  
faktör yani proakselerin aktif şekli olduğu anlaşılmıştır.

*Pıhtılaşma ile ilgili faktörlerin mekanizmadaki rolleri :*

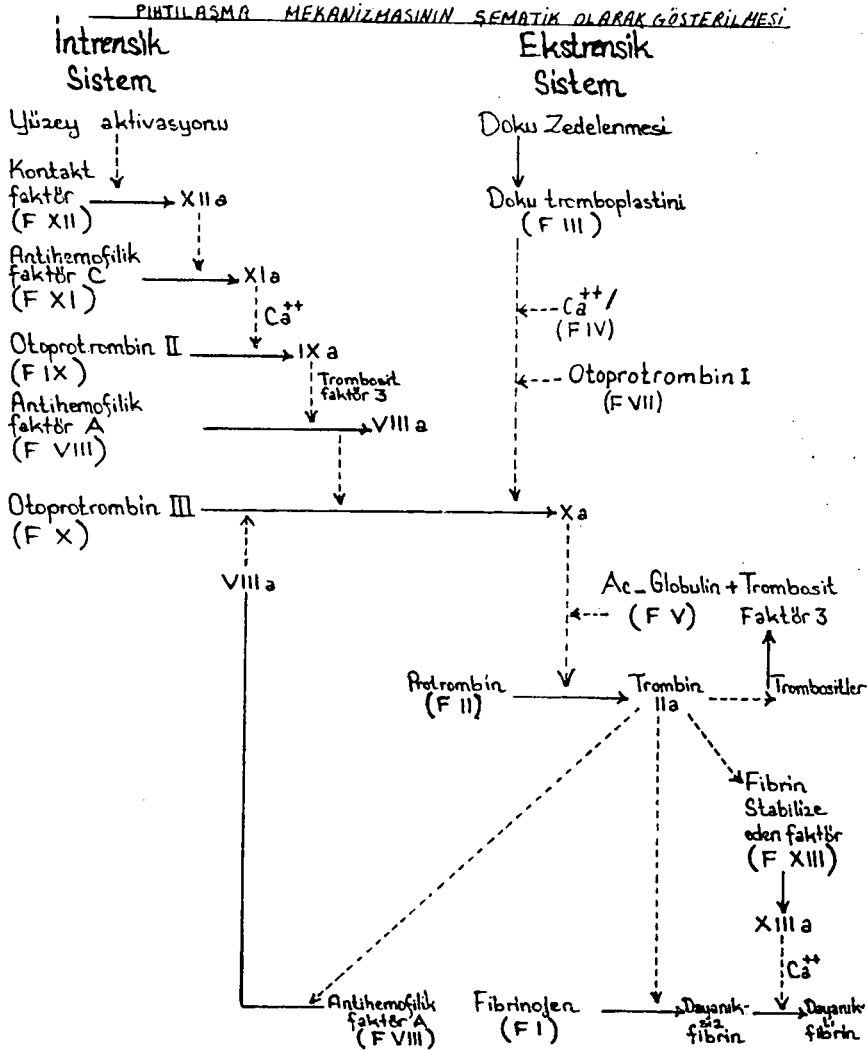
Yeni ve genellikle kabul edilen görüşlere göre kan pıhtılaşma-  
sında 3 esas faz vardır.

- 1) İnaktif faktör X un aktif hale geçmesi
- 2) Protrombinin aktif hale, trombine çevrilmesi
- 3) Fibrinojenin fibrine dönüşmesi

Pıhtılaşma mekanizması ekstrensik ve intrensik olmak üzere  
iki yolla vuku bulur. Damardan alınan kanın bir tübe konmasın-  
da ve bu suretle yabancı bir yüzeyle temasa gelmesinde 4-8 daki-  
ka içinde pıhtılaşır ki, bu intrensik mekanizma ile olur. Eğer kana  
doku tromboplastini ilâve edersek, pıhtılaşma çok daha çabuk, 10-  
15 saniyede vuku bulur. Bu şartlarda pıhtının oluşumu ekstrensik  
sistemle açıklanır. Kesilen bir damardan akan kanın kısa bir sürede  
pıhtılaşması, her iki mekanizmanın işbirliği ile sağlanır. Sağlam da-  
mar endoteli ile temasta olan kanda pıhtılaşma faktörleri inaktif bir  
halde bulunurlar. Damar endotelinde en ufak bir zedelenme, doku

tromboplastininin açığa çıkmasına neden olur ve ekstrinsik sistemi faaliyete geçirir. Aynı zamanda, kanın zedelenen damar kesiti ve subendotel doku ile temasa gelmesi sonucunda intrinsik sistemin aktivasyonu başlar.

Pıhtılaşma Mekanizmasının Şeması



Not: Şemada kesikli çizgiler etkiyi, kesiksiz çizgiler dönüşmeyi ve faktör numaralarının yanlarındaki "a" harfleri ise faktörlerin aktif şekillerini göstermektedir.

Şemada görüldüğü gibi intrensik sistemde kanın yabancı bir yüzeyle veya zedelenen damarda subendotel doku veya kollajenle temasa gelmesinde ilk önce XII. faktör aktive olur ve (XII a) da, sırasıyla faktör XI ve IX u aktif hallerine geçirir. Bu olay zincirini faktör VIII in aktivasyonu takip eder ve (VIII a)nın etkisiyle de X. faktör aktif hale (X a) dönüşür. Şemada görüldüğü gibi bu reaksiyonlarda  $Ca^{++}$  ve bir de trombositlerden serbestleyen, fosfolipid niteliğinde olan trombosit faktör 3 rol oynar.

Ekstrensik sistemde ise X. faktörün aktivasyonu, doku tromboplastini, VII. faktör ve  $Ca^{++}$  un etkileriyle sağlanır, faktör (X a), faktör V, trombosit faktör 3 ve  $Ca^{++}$  un kolaylaştırıcı etkileriyle protrombini (II) aktif hale, trombine (II a) çevirir. Şemada görüldüğü gibi trombin (II a) VIII. faktörü aktif hale çevirir ve indirekt yoldan X. faktörün aktivasyonuna yardımcı olur. Ayrıca bir feedback mekanizması ile V. faktör ve trombositleri etkileyerek bu sonunculardan trombosit faktör 3 ün serbest hale geçmesini sağlar. Böylece indirekt yoldan kendi oluşumunu hızlandırır.

Aktif bir enzim olan trombin, plazmada erimiş halde bulunan fibrinojeni (fak I) dayanıksız fibrine çevirir. Trombinin pıhtılaşma olayındaki diğer bir etkisi XIII faktörün etkisini katalize etmektir ki, bunun aktif şekli (XIII a),  $Ca^{++}$  un yardımıyla, pıhtıdaki dayanıksız fibrini peptid bağları ile birbirine bağlar ve dayanıklı hale getirir.

Pıhtılaşma zamanı ve fibrin teşekkülü için geçen süre çeşitli hayvanlarda farklılık gösterir. Aşağıda bazı hayvanlara ait bu süreler görülmektedir (8).

Hayvan türü	Fibrin teşekkülü (sn)	Pıhtılaşma zamanı (Dakika)	
		Cam tüpte	Silikonlu tüpte
Tavşan	195	4	11
At	215	6	13
Domuz	185	5	14
Köpek	210	5	11
İnek	210	7	14
Kedi	210	4	12
Koyun	220	6	14
Geyik	240	8	16
Güvercin	-	12	20
Piliç	-	16	22

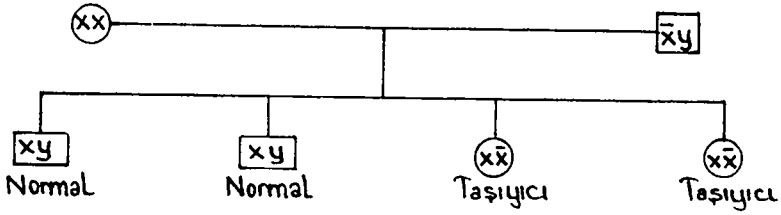
Hayvanlarda tesbit edilen bazı pıhtılaşma bozuklukları

*Hemofili A :*

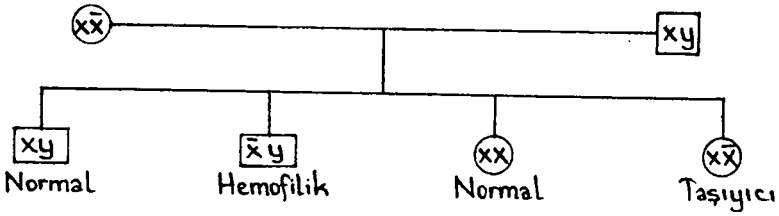
Faktör VIII noksanlığına bağlı olarak meydana gelen bu hastalık hayvanlarda en çok görülen pıhtılaşma bozukluğudur. Hastalık X kromozomuna bağlı olarak yavruya geçer ve dişiler genellikle taşıyıcıdır.

Aşağıdaki şemada hemofili A'nın kalıtsal olarak iletilmesi görülmektedir (8).

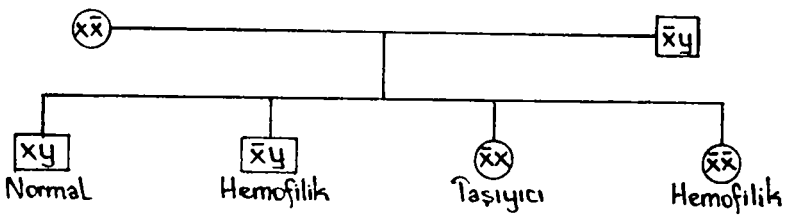
I Normal dişi ile hemofilik erkeğin birleşmesi



II Taşıyıcı dişi ile normal erkeğin birleşmesi



III Taşıyıcı dişi ile hemofilik erkeğin birleşmesi



X : Dişi Kromozom

y : Erkek Kromozom

x̄ : Hemofilik Dişi Kromozom

○ : Dişi

□ : Erkek

Şemada görüldüğü gibi sağlam bir diş ile hemofilik bir erkeğin birleşmesinden meydana gelen bütün dişiler taşıyıcı, erkekler ise sağlam olur. Taşıyıcı bir dişinin sağlam bir erkekle birleşmesinden meydana gelen erkeklerin yarısı hemofilik, dişilerin yarısı ise taşıyıcı olabilir. Bir dişide hemofilinin ortaya çıkabilmesi ancak babanın hemofilik, annenin taşıyıcı olduğu durumlarda görülür.

Bu hastalığın en önemli klinik belirtileri hemartroz, hematomlar, kuyruk kesilmelerinden ve diş çekilmelerinden sonra uzun süre devam eden kanamalardır (5, 11).

Normal köpeklerde 5-7 dakika olarak tesbit edilen pıhtılaşma süresi hemofili A'lı köpeklerde 33 dakikaya, fibrin teşekkülü için geçen sürenin ise 210 saniyeden 2500 saniyeye çıktığı saptanmıştır (8).

Howell ve Lambert (4) tarafından bir köpekte tesbit edilen hemofili A vakasında diş çekilmesinden sonra bir gece boyunca diş eti kanaması, sol tibianın üst kısmında ağrılı şişlik ve topallık görülmüştür. Hayvan 5 aylık iken yapılan hematolojik muayenede faktör VIII yetmezliği tesbit edilmiştir. 9 aylık iken ölen bu hayvanın otopsisinde de intraabdominal hemoraji görülmüştür.

Atlarda hemofili A ilk olarak 1961 yılında tesbit edilmiştir. Daha sonra Sanger ve arkadaşları (10), da bir tayda rastladıkları hemofili A vakasında, doğuştan mukoz membranların ikterik olduğunu, karpusun dorsal yüzeyinde 5-8 cm. boyutlarında bir hematokist bulunduğunu bildirmişlerdir. Hayvan 3 haftalık iken her iki ayakta da hematokist oluşmuş, 11. haftada toraksın sağ alt kısmında geniş bir hematokist görülmüştür. Hayvana çeşitli aralıklarla önce tüm kan, sonra plazma ile elektrolit karışımı ve plazma ile % 10 dekstroz verilmiş fakat hayvan 6 aylık iken iç kanamadan ölmüştür.

Lepherd (7), 20 haftalık iken ölen hemofili A'lı bir tayda otopside 30 × 20 × 12 cm. boyutlarında retroperitoneal hematom ve abdominal boşlukta 8 litre pıhtılaşmamış kan tesbit etmiştir.

#### *Hemofili B:*

Bazı hallerde iki hemofilik hastadan alınan kanlar karıştırıldığında pıhtılaşma zamanının normal olduğu gözlenmiş ve hemofilinin her zaman faktör VIII noksanlığından ileri gelmediği anlaşılmıştır. Christmas faktörünün yani faktör IX un eksikliğine bağlı olduğu anlaşılan bu ikinci tip hemofiliye hemofili B denilmiştir.

Christmas hastalığı da denilen bu bozukluk da X kromozomuna bağlı olarak nakledilir.

Erkek köpeklerde tesbit edilmiş olan bu hastalıkta ufak operasyonlardan sonra takriben 1 hafta kadar süren, aralıklı kanamalar görüldüğü ve normal köpek serumu veya plazması verilmekle hasta hayvanlardaki tehlikeli kanamaların önlenbildiği bildirilmiştir (9).

#### *Hemofili C:*

Faktör XI noksanlığına bağlı olarak meydana gelen bu hastalık hayvanlardan ilk olarak sığırlarda tesbit edilmiş olup, lenfoblastik loykemi ile beraber görülmüştür (6). Bazı kuş türlerinde bu faktör mevcut değildir.

#### *Von Willebrand hastalığı:*

Önceleri vasküler hemofili ve psödo hemofili adları da verilmiş olan bu hastalığın 3 ana laboratuvar bulgusu vardır. Bunlardan birincisi kanama zamanının uzaması buna karşılık trombosit sayısının normal oluşudur. İkincisi faktör VIII noksanlığıdır. Bu noksanlık genellikle hemofili A'daki kadar ağır değildir. Üçüncü laboratuvar bulgusu ise trombositlerin adezyonunun azalmasıdır. Hastalık her iki cinsde de görülür. Köpeklerde ilk olarak 1970 yılında tesbit edilmiştir (2). Alman çoban köpeği soyunda rastlanmış olan bu durumda bu soyun çeşitli fertlerinde çeşitli hemorajik problemler görülmüştür. Bunlardan erkek bir köpekte geniş bir abdominal hematoma tesbit edilmiş her kilogram vücut ağırlığı için 10 ml. olmak üzere günde 3 defa köpek plazması verilmiş ve bu tedaviye cevap alınmıştır. Bir kaç ay sonra sol arka ayakta spontan bir hematoma görülmüş ve bu da tüm kan ve plazma verilerle tedavi edilmiştir. Hayvan daha sonra abdominal bir yaralanma neticesinde ölmüştür. Aynı soydan bir dişide ovariektomi operasyonunda aşırı abdominal kanama görülmüş ve bir erkekde de ölümle neticelenen spontan bir gastrointestinal kanama tesbit edilmiştir. Bu soyun hafif derecede hasta fertlerinde ise vücut yüzeyinde sık sık ufak hematoma şekillenmiştir.

Yukarıda sayılan pıhtılaşma bozuklukları hayvanlarda en çok görülen durumlar olup, diğer faktörlerin noksanlıklarına da rastlanmaktadır. Bazı hallerde de birden fazla faktörün noksanlığı görülmektedir. Holştayn danalarda tesbit edilmiş olan böyle bir vakada protrombin, fibrinojen ve faktör V seviyelerinin düşük olduğu görülmüş ve tromboplastogenazisin gecikmesinin de muhtemelen faktör IX yetmezliğinden ileri geldiği bildirilmiştir (1).



**Literatür**

1. **Bentinck-Smith, J., Roberts, S. J., Katz, E. M.** (1960): *A bleeding disease of newborn calves.* Cornell Vet., 50: 15-25.
2. **Dodds, J. W.** (1970): *Canine von Willebrand's disease.* J. Lab.clin. Med., 76: 713-721.
3. **Guyton, A. C.** (1976): *Textbook of medical physiology.* W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto 5 th edn., 99.
4. **Howell, J. Mc C and Lambert, P. S.** (1964): *A case of Hemophilia A in the dog.* Vet. Rec., 76: 1103-1104.
5. **Kaneko, J. J; Cordy, D. R; Carlson; G** (1967): *Canine Hemophilia Resembling Classic Hemophilia A.* J. Am. Vet. Med. Assoc., 150: 15-21.
6. **Kociba, G. J; Ratnoff, O. D; Loeb, W. F; Wall, R. L; Heider, L. E.** (1969): *Bovine plasma tromboplastin antecedent (factor XI) deficiency.* J. Lab. clin. Med., 74: 37-41.
7. **Lepherd, E. E.** (1967): *Equine hemophilia.* Aust. Vet. J., 43: 276.
8. **Rowsell, H. C.** (1969): *Blood coagulation and hemorrhagic disorders.* "Alınmıştır Medway, W., Prier, E. J. Wilkinson, J. S. A textbook of veterinary clinical pathology. The Williams and Wilkins Co. Baltimore., 259, 261, 265.
9. **Rowsell, H. C., Downie, H. G., Mustard, J. F., Leeson, J. E., Archibald, J. A.** (1960): *Hemophilia B (Christmas Disease).* J. Am. Vet. Med. Assoc., 137: 247-250.
10. **Sanger, V. L., Mairs, R. E., Trapp, A. L.** (1964): *Hemophilia in a foal.* J. Am. Vet. Med. Assoc., 144: 259-264.
11. **Schalm, O. W., Jain, N. C., Carroll, E.** (1975): *Veterinary Hematology.* Lea and Febiger. Philadelphia. 3 rd edn., 294.
12. **Seegers, W. H.** (1970): *Coagulation of blood.* "Alınmıştır". Dukes physiology of domestic animals. 8 th edn., 1463.