

F İ B R İ N O L İ Z

Dr. Özden Vural (x)
Dr. Lütfi Gökmen (xx)
Dr. Nihat Okçu (xx)
Dr. Mecit Süerdem (xx)

ÖZET:

Günümüzün popüler bir konusu olma özelliğini taşıyan fibrinolitik sistem hakkında, son literatürlerin ışığı altında kısaca bilgi sunulmaya çalışıldı.

Koagülasyon fenomeni neticesi teşekkül eden fibrinin erimesi olayına fibrinoliz denir.

Uzun senelerden bu yana kanın fibrinolitik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Hunter, daha 1794'de herhangi bir nedenle ani ölüme bırakılan hayvanların kanının pıhtılaşmadığını bildirdi (1). 1906'da Morawitz, ani ölümlerde kanda fibrinojen bulunmadığını kanın fibrinojen ve fibrini yaktığını öne sürerek Hunter'in gözlemlerine kısmen açıklık getirdi (2). 1887'de Green, öküz kanından meydana getirilen fibrinin tuzlu suda inkübe edildiği zaman trombinle muamele edildiğinde kanda pıhtılaşma meydana gelmediğini öne sürdü (3). 1893'de Dastre, köpeklerde flebotomi esnasında fibrinojende meydana gelen azalmayı tesbit edip bu olayı fibrinoliz diye isimlendirdi (4). 1903'de Hedin, öküz kanının globulin fraksiyonunda spontan fibrinolitik aktiviteyi buldu (5). 1937'de Mc Ferland, insanda cerrahi müdahalenin fibrinolitik aktiviteyi provake ettiğini gösterdi (6).

Kanda proenzim halinde bulunan plazminojenin bir proteolitik enzim olan plazmine dönüşümü fibrinoliz olayında önemli bir rol oynar. Plazminojen ve plazmin aktivatörleri ve inhibitörleri ile fibrinolitik enzim sistemini meydana getirir (10). Pıhtılaşma fenomeni neticesi teşekkül eden fibrinin ortadan kaldırılmasını sağlayan diğer mekanizmalar da aynı derecede önem taşırlar. Bu tarzdaki fibrinolitik aktivite, plazmada plazminojen-plazmin sisteminden bağımsız olarak çalışır. Fagositöz fibrin ve derivelerinin makrofajlar ve nötrofiller üzerindeki reseptörlere yapışması fibrinin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar (10).

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

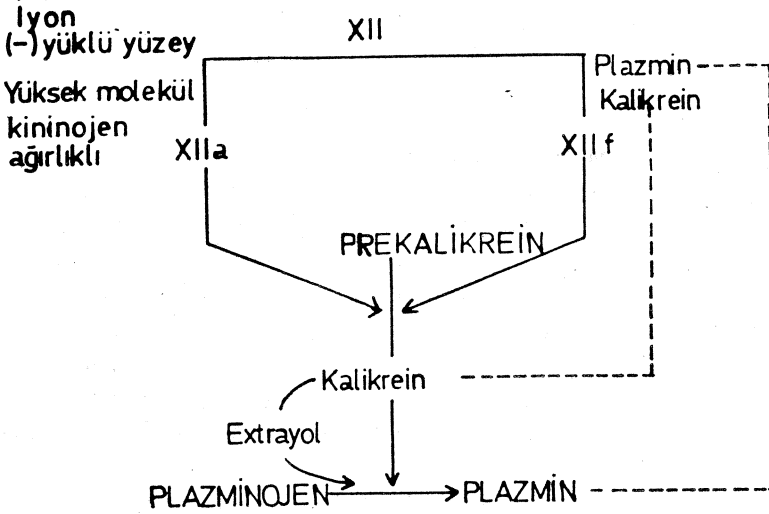
(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast. Bilim Dalı Arşt. Görevlisi.

PLAZMİNOJEN

Plazminojen bir betaglobulindir. 791 aminoasitten ibaret tek bir polipeptid zinciri halinde olup molekül ağırlığı 92.000 dir. Uç uca ekli bir ağır ve bir hafif zincirden meydana gelir. Tabii halde glu-plazminojen halinde bulunur. Bu terminalinden 8 bin molekül ağırlığında bir kısım ayrılırsa bu kolayca aktivite olabilen lys-plazminojen haline döner. Lys-plazminojenin molekül ağırlığı 84 bindir. Ürokinaz gibi aktivatörler ağır ve hafif zincirleri ayırır, sadece disülfid bağıyla bağlı kalır (7). Plazminojen karaciğerde sentez edilir. Kemik iliği eozinofillerinde meydana geldiği veya depo edildiği, kana sekrete edildiği hakkında indirekt bulgular mevcuttur (8,9).

Plazminojen, plazmada 20.3-2.6 Mg/dl bulunur. Vücut plazminojeninin önemli bir kısmı ekstrasvasküler olup, yarı ömrü 2.2-0.23 gündür. Plazminojen, fibrinojen ve fibrinle kompleksler yapıp, koagulasyon olduğu zaman bu büyük miktarda fibrin kitlesi tarafından adsorbe edilir (10).



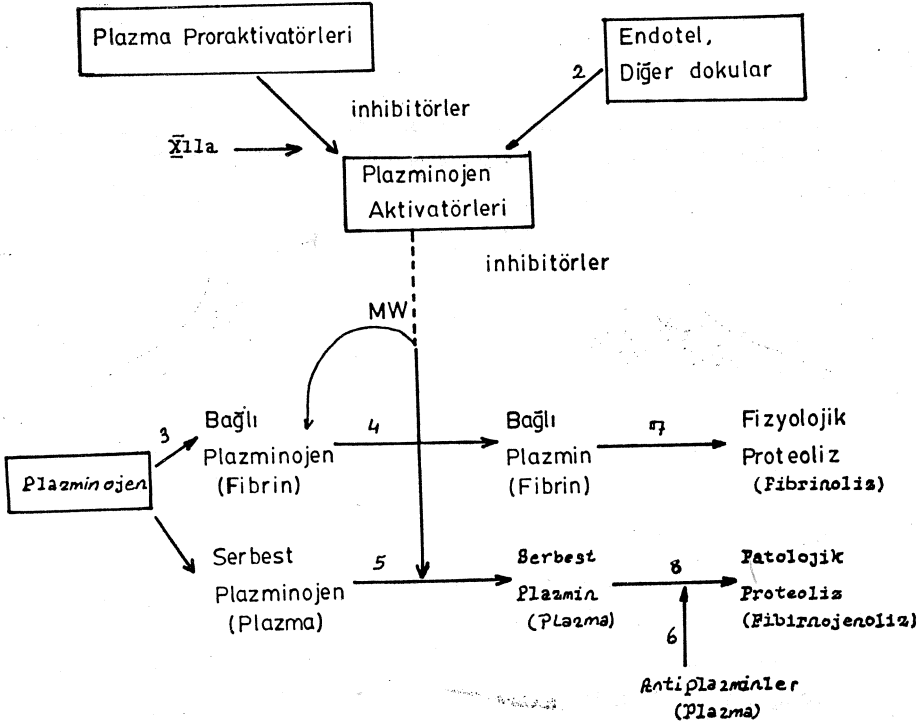
ŞEKİL - I

PLAZMİN

Plazminojenin aktive edilmesiyle meydana gelen proteolitik enzimdir. Plazminin aktif kısmı hafif zincirlerde bulunur (11). Plazmin teşekkülü büyük ölçüde plazminojenin fibrine adsorbsiyon tandanına bağlıdır. Plazminojen aktive edilince serbet ve fibrine bağlı adsorbe plazmin olmak üzere iki formda plazmin meydana gelir. Serbest plazmin hızla, plazmada bulunan antiplazminle yıkılır (11). Buna karşılık, fibrine bağlı plazminin antiplazminlere afinitesi azdır. Böyle-

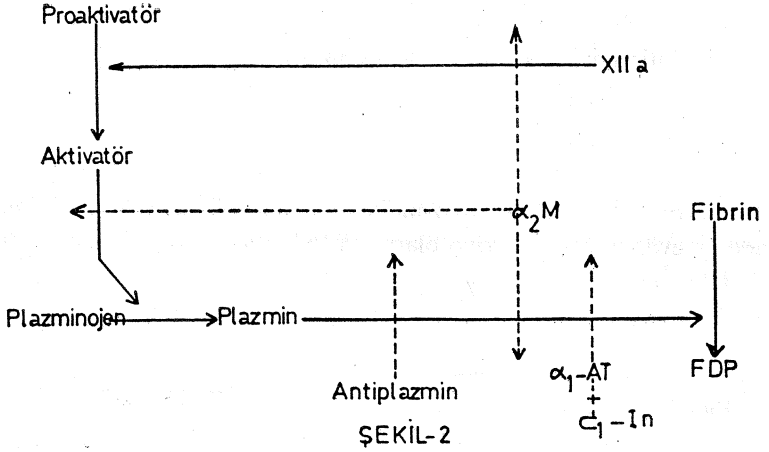
ce, fibrin-torombüs içindeki plazmine, antiplazminler etkisizdir (10). Bu inhibitörler fibrin kitlesi içindeki plazmine nüfuz edemezler. (12).

Plazmin, fibrinin yanı sıra protrombin, faktör 5, faktör 8, ACTH ve growth hormon, glukagon ve bazı kompleman komponentlerini de eritir (13) Ancak bu etkileri in vitro olarak oluşur. İn vivo etkisi daha ziyade fibrin yıkımı ile sınırlanmıştır. İn vivo olarak plazmin, plazma ile inküb edildiği zaman bradikinine benzer bir madde meydana gelir. İn vivo olarak vazodilatatör özellikleri olan bir plazma kinini salgılar (13).



PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRLERİ:

Fibrinolitik enzim sisteminin temeli plazminojenden plazminin oluşmasıdır. Bu, molekülün terminal parçasındaki NH_2 'den 7 bin civarında bir molekül kaybı ile peptid veya peptidlerin ayrılması sonucu oluşur (14). İkinci basamak bir veya iki disülfid bağı ile bağlanmış plazmin molekülündeki iki zincirin formasyonu ile molekülün merkezindeki arginyl-valine bağının ayrılmasıdır. Bu reaksiyonları başlatan ve başaran ajanlar plazminojen aktivatörleri olarak isimlendirilir (14).



ŞEKİL-2

Trombolizin temel teorilerine göre en önemli rol plazminojen-aktivatörlerine aittir. Buna karşın plazminojen inhibitörlerinin rolü minimaldir. Bununla birlikte plazminden başka diğer enzimlere bağlı olarak da fibrinoliz oluşabilmektedir.

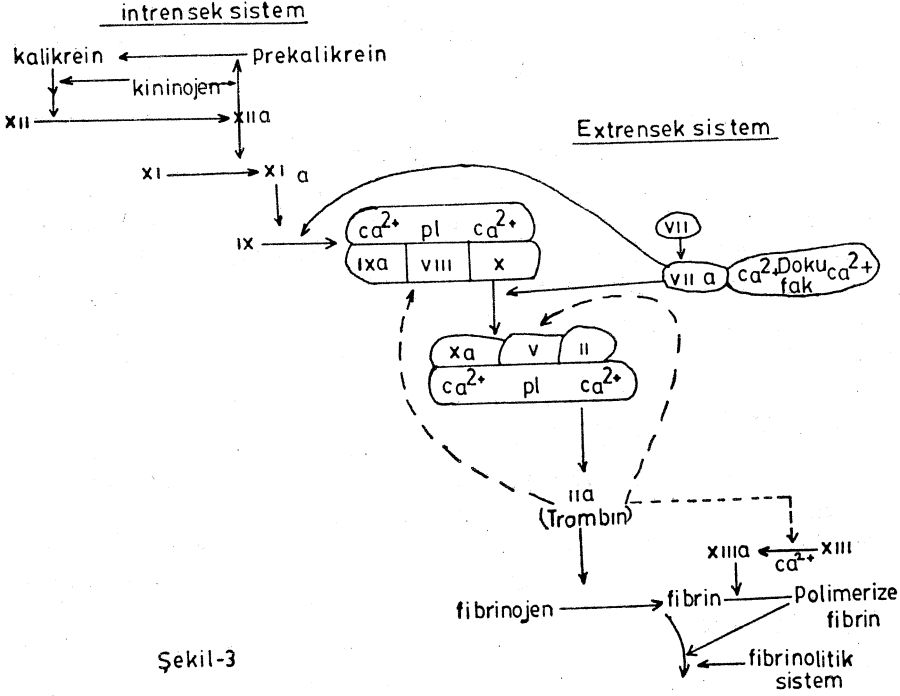
Plazminojen aktivatörleri çeşitli dokulardan ve biyolojik sıvılardan elde edilmiştir. Bunlar:

- 1- Doku aktivatörleri
 - Sitokinaz
 - Eritrokinaz
 - Lökosit aktivatörleri
- 2- Ürokinaz
- 3- Sekresyon aktivatörleri
- 4- Vasküler duvar aktivatörleri
- 5- Faktör 12'ye bağlı fibrinolitik yol
- 6- Kimyasal maddelerle ilgili fibrinoliz
- 7- Komplemanla ilgili fibrinoliz

DOKU AKTİVATÖRLERİ

Sitokinaz: Karaciğer dışında bütün dokular plazminojen aktivatör aktivitesi ihtiva ederler. Bunların konsantrasyonu çeşitli organlarda değişik düzeylerde dir. Uterus, adrenaller ve tiroid bezinde yüksek konsantrasyonlarda, dalak ve testiste düşük konsantrasyonunda bulunur (15).

Plazminojen aktivatörleri hücrelerin başlıca lizozomal fraksiyonlarında, daha az olmak üzere lizozomlarda bulunur. Doku faktörlerinin pirüvate işlemi memeli dokularında yapılmaktadır.



Şekil-3

Eritrokinaz: Kunker ve Haberhausen, eritrositlerde de fibrinolitik aktivite tesbit etmişlerdir (16). Semar ve arkadaşları insan eritrositlerindeki stromada serbest hemolizattan plazminojen aktivatörlerini izole etmişlerdir. Bu aktivatörlerin kırmızı hücrelerden geri dönüşüm mekanizması bilinmemektedir (17).

Lökosit Aktivatörleri: İnsan nötrofil granülositlerindeki proteazın mevcudiyeti şimdilerde daha-iyi bilinmektedir. İnsan granulositlerinde plazminojen aktivatörünün mevcudiyeti hakkında birkaç yayın mevcuttur.

Ürokinaz: İdrarda proteolitik aktivitenin varlığı geçen yüzyılda tanımlanmıştır. İdrarda proteolitik aktivite olduğu Mc Farland tarafından gözlenmiş, Williams tarafından nonspesifik proteolizden farkı bulunmuş, Sobel ve arkadaşları tarafından ürokinaz olarak isimlendirilmiştir (16). Ürokinaz birkaç teknikle pi-rüfiye edilir. Lesuk ve arkadaşları kristal formunu izole etmişlerdir. bunun mole-kül ağırlığı 54 bin olarak bulunmuştur. White, 54.700 ve 31.500 molekül ağır-lıklı iki formunu izole etmiştir. Düşük molekül ağırlığı olanlar, yüksek molekül-ağırlığı olanlardan meydana gelmektedir. Bu dönüşüm serin proteaz inhibitörleri tarafından engellenir. Ürokinaz plazminojeni 1. derecede aktive eder. Yüksek konsantrasyonları kazeini hidrolize eder.

Ürokinazın menşeyi tartışmalıdır. İnsan embriyonunun böbrek hücrelerinden yapılan kültürlerde fizik, kimyasal ve immünolojik olarak ürokinaz tesbit edilmiş ve ürokinazın sentez yerinin böbrek olduğu gösterilmiştir (16).

Sekresyon Aktivatörleri: Süt, tükürük, gözyaşı ve seminal sıvı gibi birçok vücut sekresyonlarının plazminojen aktivasyon aktivatörlerini ihtiva ettikleri gösterilmiştir. Ter, plazminojen aktivatörü ihtiva etmez. Meme kanalları da keza plazminojen aktivatörü gibi atfolunan fibrinolitik aktivite ihtiva eder. Safrada aktivatör aktivitesi tesbit-edilememiş fakat proteaz aktivitesi gösterilmiştir. Safranin ihtiva ettiği aktivatörün kaynağı tartışmalıdır. Plazma plazminojen aktivatörlerinin başlıca aktif ekskresyon yolunun safra kanalı olduğu, domuz karaciğerinde yapılan eksperimental çalışmalarla gösterilmiştir (16).

Vasküler Duvar Aktivatörleri:

Dolaşan kan küçük miktarlarda plazminojen aktivatörü ihtiva eder ve bunun miktarı venöz tıkanma, egzersiz gibi stimülasyonlarla değişikliğe uğrar (17). Kan damarlarındaki endotelin plazmin aktivatörü ihtiva edip etmediği histolojik tetkikle direkt olarak gösterilebilir. Kan aktivatörlerinin kaynağı damar duvarı olabilir. İzole ven segmentlerinde yapılan çalışmalar vasküler duvar aktivatörlerinin kan içine salındığını göstermiştir (18). Vasküler duvar aktivatörlerinin molekül ağırlığı 45 bin olarak bulunmuştur. Asetil lysin metil esterlerinin hidroliz kinetikleri ürokinazdan farklıdır. Molekül ağırlığı 35.500 ve 120 bin arasında değişmektedir. İnsan kadavralarından vasküler duvar aktivatörleri prepare edilebilir. Vasküler duvar aktivatörleri ürokinazdan daha fazla fibrine karşı afinite gösterir.

Damar duvarından kan içine aktivatörün salınımı henüz tam açıklanamamıştır. Nonenzimatik materyellerin bir kısmı damar duvarından aktivatörün salınımı sonucunda kan fibrinolitik aktivitesinde artma meydana getirmektedir. Vazoaktif ilaçların özel bir önemi vardır. Onlar insanlarda ve hayvanlarda plazma aktivatör aktivitesinde artışa sebep olmaktadır.

Diguanidler ve anabolik steroidler kan fibrinolitik aktivitesini uzun süre artırır. Bu ilaçlar süperfisyal venlerin duvarlarındaki plazminojen aktivatör miktarını artırır. Anabolik steroidler damar duvarından aktivatör sentezini artırır. Fenformin ve diğer biguanidler aktivatör salınımını artırır (19).

Faktör 12'ye bağlı Fibrinolitik yol:

Faktör 12 nin akifleşmesi pıhtılaşma evrelerinin ilk aşaması olup, plazma komponentidir. Faktör 12 keza, fibrinolitik aktivitenin oluşmasında yol gösteren bir maddedir. Geçen yüzyılda kan pıhtılaşma aktivitesi ve fibrinolitik aktivitenin oluşumunda kallikrein-kinin sisteminin rolü olduğu anlaşıldı. Kininler inflamasyonlarda arabulucu bir peptiddir. plazmada kininojen diye isimlendirilen prekürsörü mevcuttur. Proteaz, kallikrein tarafından kininojenden meydana getirilir.

Bu döndürücü maddelerin prekürsör formları plazmada bulunur (prekallikrein), Kininojenin iki tipinin molekül ağırlığı plazma kallikreininin farklıdır. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen öküz orijinlidir-ve molekül ağırlığı 76 bindir. Faktör 12 serbest solusyonlarda negatif iyon yüklü yüzeyin ve proteolitik enzimlerin açığa çıkmasıyla aktive olabilir. Plazmin, kallikrein ve tripsin 52 bin, 40 bin ve 28 bin molekül ağırlıklı parçalar içine primer kenarlarıyla yapışmaya muktedir kılar. Faktör 12'ninprekalikrein aktivatörü özelliği vardır. Bu etkisi fibrinolitik-aktiviteyi başlatır.

Col'man ve arkadaşları tarafından kallikrein insan plazmasından pirüfiye edilmiş ve plazminojenin plazmine dönüştüğü gözlemlenmiştir. Faktör 12'ye bağlı fibrinolitik yolda kalikrein ihtiyacı Fletscher faktörünün ortaya çıkması ile saptanır.

Prekalikrein ve proaktivatör arasındaki ilgi tam izah edilememiştir. Vennerot ve Laake plazmada taşınan Fletscher'de proaktivatör tesbit etmediklerini prekalikrein bulurmadığını plazminojen proaktivatörlerinin iki moleküler formunu tanımladıklarını rapor etmişlerdir (18). Bu proaktivatörler F12 ve prekalikreinin plazmada yetersiz olduğu durum'larda tanımlanabilir.

Şu anda kabul edilen görüşe göre F 12'nin prekalikrein HMW kininojen ve plazminojen fibrinolitik aktivitenin oluşumu için gereklidir. HMW kininojen molekülü fibrinolitik yol ve koagülasyonda aktivite için gereklidir (19). Eksperimantal çalışmalar HMW kininojenin F 12'nin aktivasyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir. HMW kininojen varlığında faktör 12'nin aktivasyonunun plazminojen/plazmin, HMW kinnojen prekalikrein/kalikrein, faktör 11, faktör 12 çoğalttığı farkedilir. Faktör 12'ye bağlı fibrinolitik yolun diğer komponentlerinde HF kofaktörünün ilgisi belli değildir.

Faktör 12'ye bağlı yolun fibrinolitik aktiviteye yardımı saptanamamıştır. Faktör 12 yetmezliği olan bazı hastalarda venöz okluzyon veya egzersiz gibi stimülasyonlara rağmen F 12'nin fibrinolitik plazma aktiviteye etkisi azalmıştır. Fakat ağır egzersizlerden sonra fibrinolitik aktivite artmıştır. Çalışmalar kininlerin izole dokulardan aktivatör salınımını ve eksperimental hayvanlarda fibrinolizi artırdıklarını göstermektedir.(18).

Kompleman ve Fibrinolizis:

Fibrinolizle kompleman arasında bir ilgi olduğu öne sürülmektedir. Komplemanın aktivasyonu sonucunda plazminojen plazmine döner. Bunu C 8 sağlar. C 3 yetmezliğinde pıhtı erimesinde azalma görülmemiştir. C 2 eksikliğinde de durum aynıdır. C 6 da da aynıdır.

Çalışmalar kompleman sisteminin fibrinolizde rolü olduğunu, plazminojen aktivasyonu sağlamadığı, normal plazma fibrinolitik aktivitesinin komplemanın inaktivasyonu olduğunu göstermiştir (18).

Kimyasal Maddeler ve Fibrinoliz:

Pıhtılaşma olduğu zaman fibrinolitik sistemin aktivasyonunda çeşitli sentetik, organik bileşikler rol oynar. Flufenamik asit, o-tymotik asit gibi. Fakat bunların mekanizmaları tam belli değildir. Anti plazmin ve aktivatörler bu bileşikleri inhibe eder. Kimyasal maddelerle fibrinolitik sistemin aktivasyonu için serum proteinlerine ihtiyaç vardır.

İnsanda fibrinolitik sistemlerin bazıları demönstre edilmiştir. Major rolü plazminojen-plazmin oynamaktadır (18). Plazmin aktivatörlerinin rolü tam izah edilememiştir.

FİBRİROLİZİN FİZYOLOJİK İNHİBİTÖRLERİ

Fibrinoliz inhibitörleri iki tiptir: Bunlardan birisi plazmini inhibe eder (antiplazmin), ikincisi plazminojen aktivasyonunu inhibe eder (Anti aktivatörler). Anti plazmin veya antiaktivatör özelliğine sahip birçok madde gösterilmiştir. Bunlar aprotinin, soya fasülyesi, tripsin inhibitörü, lyzin, 6-amino hegzonoic asit, trans 4- amino metil siklo hekzane-1-karboksilik asit, trenaxamic asit'dir.

ANTİPAZMINLER; Trombosit ve mezotel hücreleri antiplazminleri ihtiva ederler. Ancak bu inhibitörler kesin belirlenmemiştir. Plazmada bulunan proteinlerin plazma üzerinde kuvvetli inhibitör etkisi vardır. Bunlardan iyi belirlenmiş olanlar:

- Alfa 2 makroglobulin
- Alfa 1 antitripsin
- İnter alfa tripsin inhibitörleri
- Antitrombin 3- Heparin kompleksi
- C1 esteraz inhibitörü

Bunlardan bir kısmı hızlı reaksiyon verirken, bir kısmı geç reaksiyon verir.

Plazmada oluşmuş plazmin tercihen antiplazmine bağlanır. Aşırı miktarda husule gelen plazmin alfa 2 makroglobulin ile nötralize edilir. Anti plazmin ile alfa 2 makroglobulin normal konsantrasyonlarda bulunması halinde plazmin inaktivasyonu için diğer plazma proteinlerine gerek yoktur.

Antiplazmin, insan plazmasında hızlı reaksiyon veren plazmin inhibitörüdür.

Gollimore (1975) insan serumundan kısmen pirüfiye edilmiş bir fibrinolitik inhibitörü elde etti ve buna inter alfa -antiplazmin adını verdi.

Antiplazmin tek zincirli olup molekül ağırlığı 65-70 bindir. Elektroforezde alfa 2 globulin gibi hareket eder. Pirüfiye sistemde antiplasminin aynı zamanda tripsin ve yavaş olarak da ürokinazla reaksiyona girdiği gösterilmiştir. Tripsin,

kimotripsin, trombin ve plazmin normal plazmaya katıldığı zaman antiplazmin, plazmini bağlamada büyük rol oynar, az derecede tripsini bağlar. Trombin veya kimotripsini bağlamaz.

Normalde antiplazminin gerek immünolojik, gerekse enzimatik olarak belirlenen seviyesi % 80-120 arasında değişir. Şiddetli karaciğer hastalıkları ve intravasküler koagülasyonlarda % 30'un altına kadar düşebilir. Ancak kardiyovasküler, renal, malign hastalıklarda normaldir. İnhibitör, streptokinazla trombolitik tedavi esnasında geçici olarak düşer. Antiplazminin prensip olarak biyolojik rolü sirkülasyondaki plazmini çok hızlı ve irreversibl olarak inhibe etmektir (13). Bununla birlikte antiplazmin, plazminojeni ve fibrini de bağlar.

İnsan plazmasında hızlı etkili ve fizyolojik olarak plazminin en önemli inhibitörü son yıllarda bulunmuş olup, molekül ağırlığı 65-70 bin olan alfa 2 glukoproteindir. Plazminle hafif zincirli enzimler vasıtasıyla reaksiyona girerek 1/1 kompleksler yaparak inhibe olur. Pirüvate sistemlerde ürokinazla yavaş olarak, tripsinle de reaksiyona girer.

Plazmin dolaşımında meydana geldiği zaman antiplazminle hızla nötralize edilir. Plazminojen ve endojen plazminojen aktivatörlerinin fibrine afinitesi vardır. Bunlar fibrin ağına absorbe olurlar. Plazminojen ve fibrin arasındaki iştirak plazminojen molekülü üzerindeki liyazine bağlıdır. Plazmin molekülü üzerindeki bu yerin kullanılabilir hale gelmesi:

- 1- Plazminin sadece fibrine tutunması için değildir.
- 2- Bundan dolayı fibrinin yıkımı için de değildir
- 3- Aynı zamanda plazminin antiplazmine tutunması için gereklidir.

Alfa 2 antiplazmin, alfa 1 makroglobulin ekstrensek doku tipi aktivatör inhibe eder. Plazma ekstrensek plazmin aktivatörlerini hızla inhibe eder. Bu incelemeler nonfizyolojik yüksek EPA konsantrasyonları ile yapılmıştır. EPA'nın plazma tarafından inhibisyonu hızlıdır. Normal plazmanın her ml'sinin inhibe ettiği EPA miktarı düşüktür. Bu neticeler alfa 2 makroglobulinle alfa 1 antiplazmin ile izah edilemez. Çünkü bu ikisi nispeten yavaş-hızlıdır. Plazmada bu ikisinden başka bir inhibitör daha mevcuttur (Fast acting inhibitör).

Alfa-2-Makroglobulin:

Norman ve Hill insan plazmasında elektroforezde alfa 2 bölgesinde hızlı etki gösteren bir plazmin inhibitörü gösterdiler. Daha sonraki gelişmeler bu ağır molekül ağırlıklı alfa 2 globulinin alfa 2 makroglobulinle aynı olduğunu gösterdi. Alfa 2 makroglobulin bir glukoprotein olup, % 8 karbonhidrat ihtiva eder. 725.000 molekül ağırlığındadır. Bu protein 4 gruba ayrılan endopeptidazlar (timol proteaz, metal proteaz, serin proteaz, carboksi proteaz) irreversibl olarak bağlamada tek özelliği olan bir proteindir. Aynı şekilde protein substratlarında akti-

vitesi inhibe olurken sentetik düşük moleküllü substratlarda aktivitesi bozulmaz. Alfa-2-makroglobulinin monovalanını olduğu yoksa her bir molekülünün bir enzim molekülünü bağlayıp bağlamadığı hakkındaki fikirler farklıdır. (13).

Antitrombin-3-Heparin Kompleksi:

Plazmin inhibitörü olarak rolü üzerinde çalışılmıştır. Heparinin yokluğunda in vitro olarak plazma fibrinolitik sistemin komplet aktivasyonu ile oluşmuş plazminin % 1'inden azı antitrombin 3 ile nötralize olmuştur. Bu durum heparin derece derece katıldıkça artar (19).

Eğer plazma hem antiplazmin hem de alfa 2 makroglobulinden sıra ile temizlenirse nötralizasyon sırasıyla % 17 ve 40 olur. Trombolitik tedavi esnasında heparin yokluğunda antitrombin 3 ile plazmin nötralizasyonu % 1'den az iken, 5.000 ünite heparin injeksiyonundan sonra İV fibrinolitik-ajan verilirse bu oran % 2-10'a yükselir. Bu da antitrombin 3 ve antitrombin 3 heparin kompleksinin plazmin inhibisyonundaki rolünün kısıtlı olduğunu göstermektedir.

Antiaktivatörler:

İnsan plazması direkt streptokinaza karşı antikor ihtiva eder. İn vivo olarak bir bakteriyel protein fibrinolitik sistemin aktivasyonu için kullanılır. Bu ürünler önceden geçirilmiş beta hemolitik streptokok infeksiyonu sonucu husule gelir. Plazminojenin aktivasyonunu inhibe ederek fizyolojik inhibitörlerin mevcudiyeti çok tartışmalıdır (18), Plazmada aktivasyon inhibitörlerinin demonstrasyonu iki durum nedeniyle zordur. Birincisi antiplazminlerin mevcudiyetine antiaktivatörlerin ölçülmesi-çok zordur. İkincisi plazmadaki değişik proteaz inhibitörlerinin her birinin plazminojen aktivatörleri için biraz afiniteleri vardır. Spesifik inhibitörlere ihtiyaç olmadan plazma kısmi inhibitör aktivitesi gösterirler. Örneğin hem alfa 1 antitripsin hem de antiplazminin ürokinazı yavaş olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna ilaveten alfa 2 makroglobulin ürokinazın kompetitif inhibitörü olarak hareket eder.

Plazminojen Aktivasyonunun İnhibisyonu:

Hender, insan plazmasında molekül ağırlığı 75 bin olan, plazminojen aktivasyonunu inhibe eden bir alfa 2 globulin gösterdi. İmmünokimyasal çalışmalar bunun antiplazminden farklı olduğunu gösterdi (18). Bu, ürokinaz ve streptokinazın plazminojen aktivasyonunu inibe eder. Ancak aktiviteyi çok olabilir. Üremide ve malign hastalıklarda seviyesi artar (19).

C- Esteraz İnhibitörü:

İnsan plazmasında Hageman faktörünün plazmada aktivasyonu, fibinolitik aktivitenin artmasına neden olur. Aktif Hageman faktörü direkt olarak plazmi-

nojeni plazmine çevirebilir. Plazminojen proaktivatörü kalikrein proaktivatörü ile aynı olabilir. Fibrinolizin bu intrinsek yolunun fizyolojik önemi tam anlaşılmamıştır (0).

C- Esteraz inhibötörü insan plazmasında Hageman faktörünün ana inaktivatörüdür.

Plazminojen aktivatör aktivitesinin insan plazmasında kaybı in vivo olarak daha hızlıdır. Nikotik asit injeksiyonu ile plazminojen aktivatörünün plazmaya salgılanışı normal şahısta 13-5 dakikadır (13). İn vitro olarak ise 78-9'dur. Sirotik hastalarda bu süre uzar. Ancak in vitro olarak normal şahıslardaki ile aynıdır. Bu da göstermiştir ki kandaki plazminojen aktivatörlerinin bir kısmı enzimatik inhibisyon olmadan karaciğer tarafından uzaklaştırılır. (((19).

SUMMARY:

FIBRINOLYSIS

In this, paper, fibrinolysis is discussed on the light literature data.

YARARLANILAN KAYNAKLAR:

- 1- Hunter, j.: Treatise on the blood, Inflammation and Gun Shot Woundo p 87, Nicol London, 1794.
- 2- Morawitz, P.: Über einige postmortale blutverandenungen Beitrage Zur Chemistren Physiologic und Pathologic. 8, 1.
- 3- Green, j. R.: Note on the action of sodium chloride, j of Physiology. 8. 372.
- 4- Dastre, A.: Fibrinolyse dauslesang. Arch de Phys Normale et Pathologique. 5. 5661.
- 5- Hedin, S. G.: On the presnece of a proteolytic enzyme in the normal serum of the ox. j. of Phy. 30-195.
- 6- Mac Farland, R.G.: Biggs, R., Bildwell, E.: Bovine antihemophilic globulin in the treatment of hemophilia. Lancet 11. 985.
- 7- Wiman, B.: Biochemistry of the plasminogen to plasmin conversion p 47-58. 1978.
- 8- Prokopowicz, j.: Purification of plasminogen from human granulocytes using DEAE-Sephadex chromatography. Biochim Biophy. Acta 154 91-1968.
- 9- Riddle, j. M., Barhpart, M.İ.: The eosinophil as a source of profibrinolysin un acute inflamlation. Blood. 25: 776, 1965.
- 10- Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. Lea and Febiger Philadelphia. 1981, p. 430.

- 11- Summari, A., Hrich, B., Robbins, K.C.: The specific mechanism of activation of human plasminogen to plasmin. *J of Biological Chemistry*, 242, 4279, 1972.
- 12- Kernoff, P.B.A.: Tuddenham, E.G.D.: Congenital and acquired coagulation disorders. Recent advances in Haematology. Nu 3, Churchill Livingstone Edinburgh, London 1983, p. 314.
- 13- Mc Nicol, G.P., Douglas, A.S.: The fibrinolytic enzyme system. In ed Biggo. R., Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis p 370.
- 14- Ogstron, D.: Natural activator of plasminogen in ed Gaffney. Pj ve Ulutin Balkav, S. Fibrinolysis Academic Presso London, New York 1978, p 1-25.
- 15- Albrechtson, O.K.: Fibrinolysis. *Brit j. Haematology*. 3: 284-291, 1957.
- 16- Künzer, W., Haberhausen, A.: 1963 *Nature lond*. 198-396.
- 17- Semar, M., Skoza, L., johnson, A.J. 1969 *Clin Invest*. 48, 1777-1785.
- 18- Williams, j.R.B., Brute, j. Exp Poth 32, 530-537 in Ogstron, D., ed Gaffney ve Ulutin. Natural activatorso f plasminogen 1978; Academic press London. New York.
- 19- Gallimore, M. j (1975) *jhematol*. 31-217, 231, 1975.