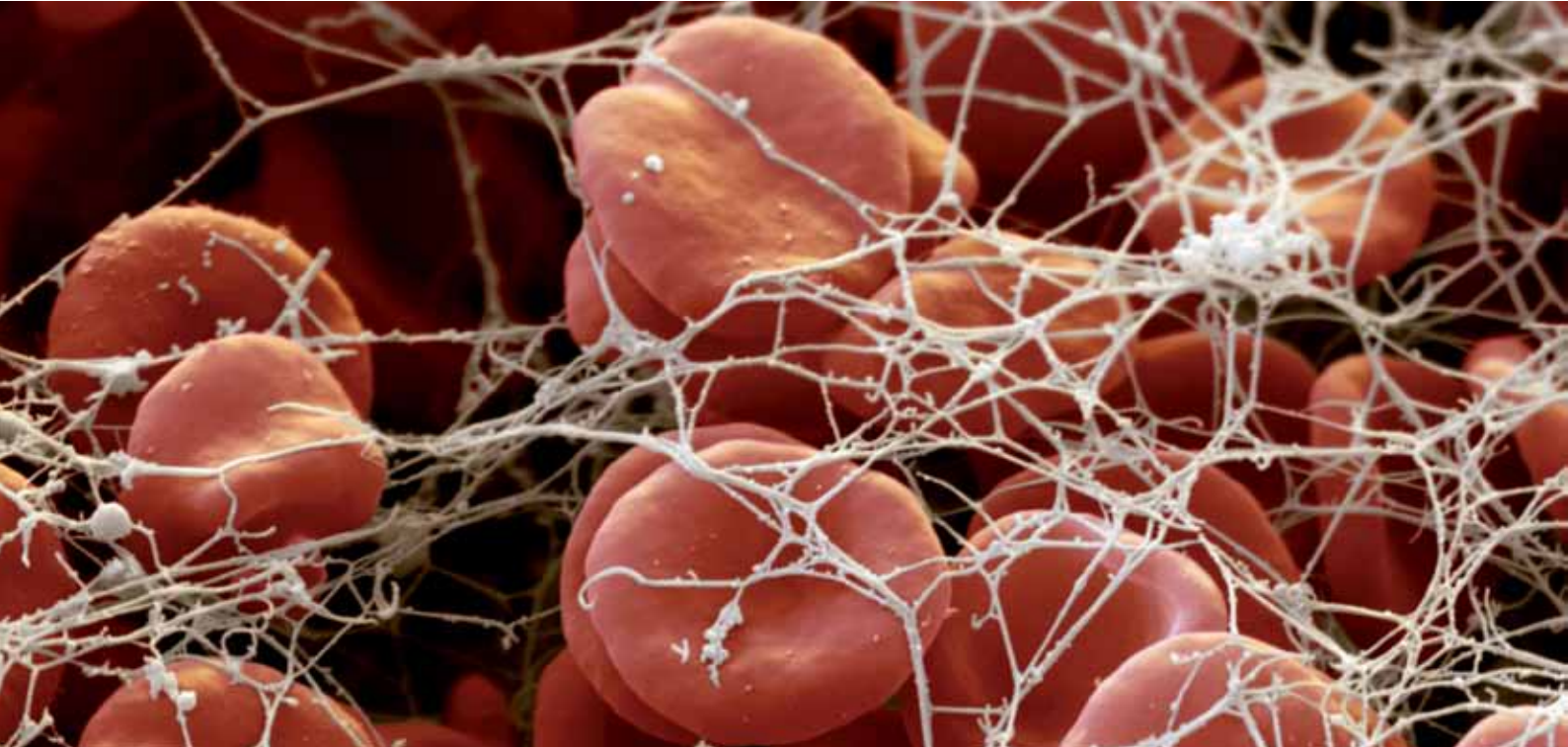


Kan Liflerinin Biyokimyası

Örümcek ipeği çok sert, bir o kadar hafif, olağanüstü bir malzeme. Ayrıca esneklikte de üstüne yok gibi. Ama esneklik anlamında ona rakip olacak hatta onu geride bırakacak bir başka malzeme daha var. İnsanda kan pıhtısını oluşturan lifler. Bu liflerin örümcek ağından daha esnek olduğunun saptanması, pıhtının yaraları nasıl sıkıca sardığını ve kan damarlarındaki basınca nasıl dayandığını anlamamızı sağladı. Bu bilgi aynı zamanda kişinin kalbinden ya da beyninden, kan akışını engelleyerek kalp krizi ya da felce neden olan pıhtının uzaklaştırılmasında doktorların neden zorlandığını da anlamamızı sağlıyor. Eliniz kanadığında yaranın üzerine uyguladığınız ufak bir baskılamayla durdurduğunuz kanınıza bu frenlemeyi sağlayanlar ve sonrasında bu pıhtıyı yok eden şey aslında pek çok faktörü içeren bir dizi biyokimyasal süreç. Bu faktörler ve süreçlerden biri işlev görmezse, sıradan bir sıyrıkla oluşan kanamayı durduracak lifler oluşamayacağından kan kaybından yaşama veda etmemiz, pıhtılaşmayı ortadan kaldırıp kandaki dengeyi sağlayan sistemde bir sorun olduğunda da damar tıkanıklığıyla yaşamımızın riske girmesi an meselesi olabilir.

Kırmızı kan hücreleri fibrin ipliklerinden oluşan bir ağa yakalanmış böylece kan kaybı oluşmamış.



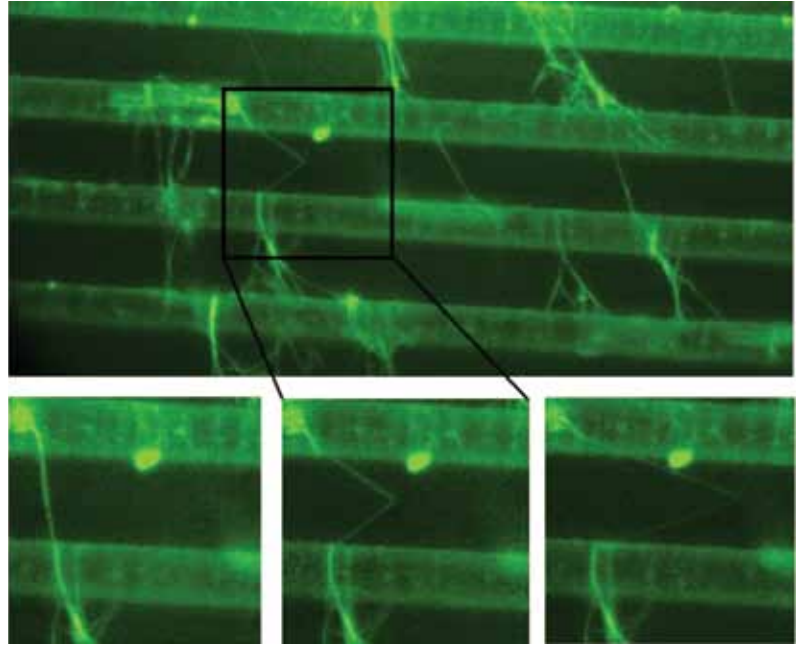
Doğal olarak oluşan bütün lifler arasında kan pıhtısı lifleri kopmadan en çok uzayabilen lif. Aslında bu çok anlamlı bir bulgu, çünkü daha önce kan pıhtısı liflerinin esneyebildiği ancak kolaylıkla koptuğu düşünülmekteydi. Oysa vücuttan kan kaybını durdurmak gibi önemli bir işlevi yerine getirebilmek için pıhtının yapısı hem güçlü hem de esnek olmalı. Nitekim öyle de: Çapı yaklaşık 100 nanometre yani insan saç telinden yaklaşık 1000 kat daha ince, ama çok da güçlü. Önceleri bilim insanları çok küçük oldukları için kan pıhtısını oluşturan liflerin mekanik özellikleri üzerinde çalışmıyordu. Ama lifleri sadece görüntülemekle kalmayıp aynı zamanda esnetme işlemi de yapan iki mikroskobu birleştirerek yeni bir cihaz oluşturduktan sonra elde edilen sonuçlar, bu protein liflerinin kopmadan uzunluklarının ortalama 4,3 katı kadar esneyebildiğini gösterdi. Ayrıca, bu lifler kalıcı bir hasar olmaksızın 2.8 kattan daha fazla esneyebiliyor. Araştırmacılar bu sonuçların insan sağlığı üzerine anlamlı etkileri olacağını belirtiyor. Kan pıhtısını oluşturan liflerin parçalanması için ne kadar kuvvet uygulanması gerektiğini belirlemek üzere ultrasonik araçlar kullanılarak yapılan çalışmalar sürdürülüyor.

Bu liflerin oluşumunu sağlayan mekanizmaya pıhtılaşma süreci diyebiliriz. Kanamanın kendiliğinden durması yani pıhtılaşma “hemostaz işlemi” olarak adlandırılır. Organizmanın bir yaralanma durumunda kendisini kan kaybından korumasını sağlar. Kanamanın durdurulmasına hizmet eden üç bileşen vardır: Kan damarları, kan pulcukları (platelet ya da trombosit) ve kandaki pıhtılaşma sistemi (15 faktör). Bu üç bileşenin de görevlerini doğru yapması gerekir. Yaralanmayı takip eden pıhtılaşma işlemi görevlilerin azimli çalışmalarıyla çeşitli aşamalardan geçer, kan lifleri oluşur ve pıhtılaşma gerçekleşir.

Pıhtılaşma mekanizmasında görev alan iplikli bir protein olan fibrin (Faktör Ia olarak da bilinir), kan damarlarının hasar görmesi sonucu oluşan kan pıhtısının temel bileşenlerinden biri olan sağlam ve suda çözünmeyen bir protein. Sinyal iletimi, kan pıhtılaşması, kan pulcuklarının aktivasyonu ve protein polimerizasyonu gibi önemli biyolojik süreçlerde de görev alıyor. Kanın damar içinde normal akışı sırasında, fibrin aktif olmayan formu olan fibrinojen şeklinde bulunuyor.

Fibrinin öncülü olan fibrinojen (Faktör I olarak da bilinir), karaciğerde sentezlenen, glikoprotein yapısında suda çözünebilir bir protein ve kan plazmasının yaklaşık % 5'ini oluşturuyor. Fibrinojen yine bir protein olan trombinin etkisiyle ve kalsiyum iyonları varlığında fibrine dönüşerek pıhtıyı oluşturuyor.

Bu iki faktörle birlikte kan plazmasındaki pıhtılaşma tepkimelerinde 15 kadar pıhtılaşma faktörü rol alıyor. Bu faktörlerin tümü protein: Bazıları prozim yani aktif olmayan haldeki önenzim olarak, bazıları kofaktör (enzimin protein olmayan inorganik iyon kısmı) olarak bulunuyor. Faktörler normalde kanda aktif olmayan öncülleri halinde dolaşır. Her bir öncül, bir önceki aktivasyon tepkimesinin aktifleşmiş faktörüyle aktif formuna dönüştürüldükten sonra bir sonraki pıhtılaşma dizisinin proenzimini aktifleştirir ve böylece pıhtılaşma sistemi harekete geçer. Bu sistem de “intrinsik ve ekstrinsik” olarak iki şekilde aktive olur.



Eliniz kesildi ve parmağınız kanamaya başladı. Herhangi bir sağlık sorununuz yoksa kesilen yer birtakım kan faktörlerinin etkisiyle pıhtılaşır, bu kanın ekstrinsik yolla pıhtılaşması demektir.

Bir de kanımız birtakım yüzeylerin (örneğin cam) etkisiyle damar içinde pıhtılaşır. Bu durumda da pıhtı damarları tıkayabileceğinden daha farklı sağlık sorunları oluşabilir. Bu da kanın intrinsik yolla pıhtılaşması demektir.

Bulgularını Science dergisinde yayımlayan Wake Forest Üniversitesi araştırmacılarına göre kan pıhtısının yapısında yer alan bu küçük fiberler olağanüstü esneklik göstermekte. Eski haline dönme yeteneklerini kaybetmeksizin uzunluklarının ortalama olarak üç katına kadar ve kopmadan önce de dört katından fazla esneyebiliyorlar.

Kan pıhtısı, fibrin ipliklerinden ve fibrini çapraz bağlarla kararlı hale getiren faktör XIIIa adlı bir başka proteinin oluşturduğu bir ağdan ve buna tutunan kan pulcuklarından ve kan hücrelerinden oluşur. Kanın damardan dışarı akışını engelleyebilmesi için pıhtının mekanik gerilime dayanıklı ve elastik olması gerekir.

Pıhtılaşmanın ekstrinsik aktivasyonu doku hasarıyla tahrip olan hücrelerden salınan maddelerle uyarılır. Bu maddelerin en önemlisi, pıhtılaşma faktörü VII'yi aktive eden doku tromboplastinidir.

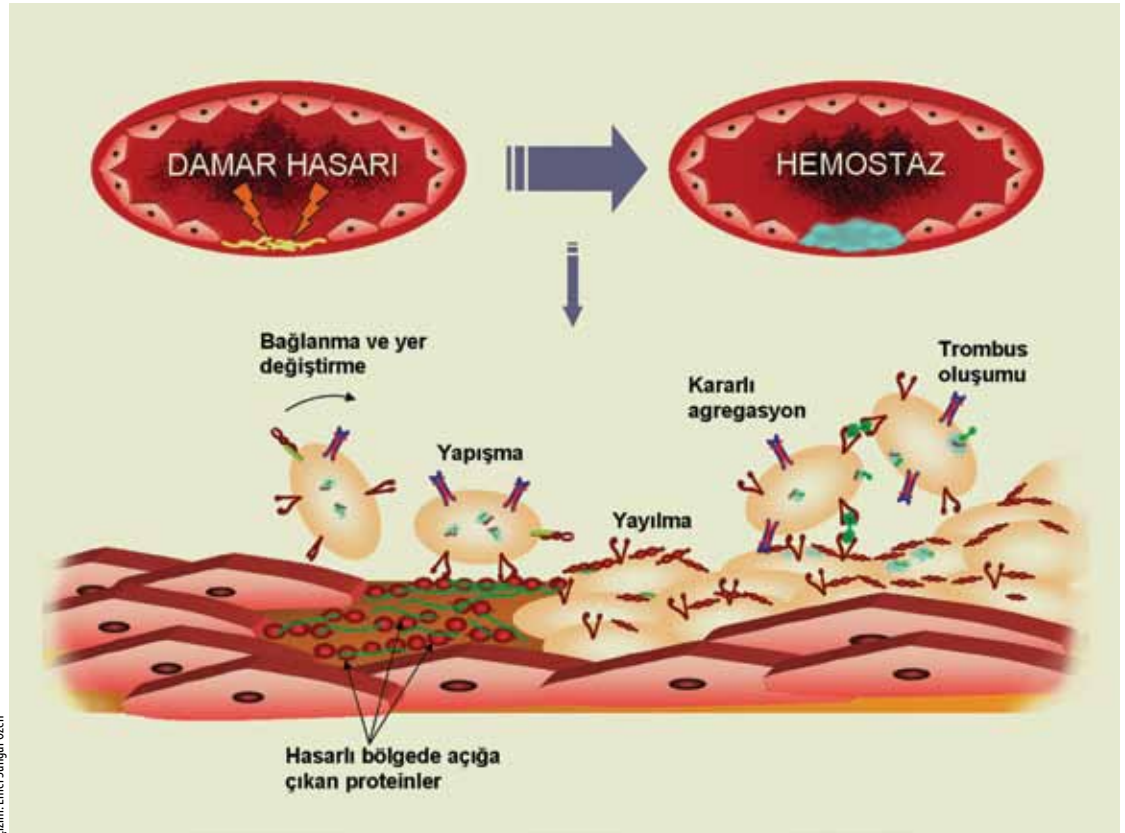
İntrinsik yol, temasla aktivasyon yolu olarak da bilinir ve normal fizyolojik koşullarda ekstrinsik yola göre kanamanın durdurulmasında daha az önemlidir. Ancak kan yağlarının yüksek olduğu (hiperlipidemik) durumlarda, bakteriyel sızıntılar gibi anormal fizyolojik koşullarda intrinsik yol üzerinden aktivasyon gerçekleşebilir. İntrinsik yolda Faktör VIII, IX, X, XI ve XII gereklidir. Pıhtılaşmanın aktivasyonunda başlatıcı olay kanın yüzeylerle temasıdır. Bu yüzeyler cam, kaolin, asbest, ürik asit kristalleri, uzun zincirli yağ asitleri, fosfolipidler, dolaşımdaki çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ve şilomikronlar gibi lipoprotein parçacıkları ve benzeri maddeler olabilir. Bu da hiperlipidemi sonucu damar tıkanıklığı ile damar sertliği (aterosklerozis) gelişimine temeldir. Ancak aktivasyon ne şekilde başlatılırsa başlatılsın, bir noktadan sonra her iki yol birleşerek fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. İnsan saç telinden 1000 kat ince kan lifleri bir araya gelip kanı pıhtılaştırır.

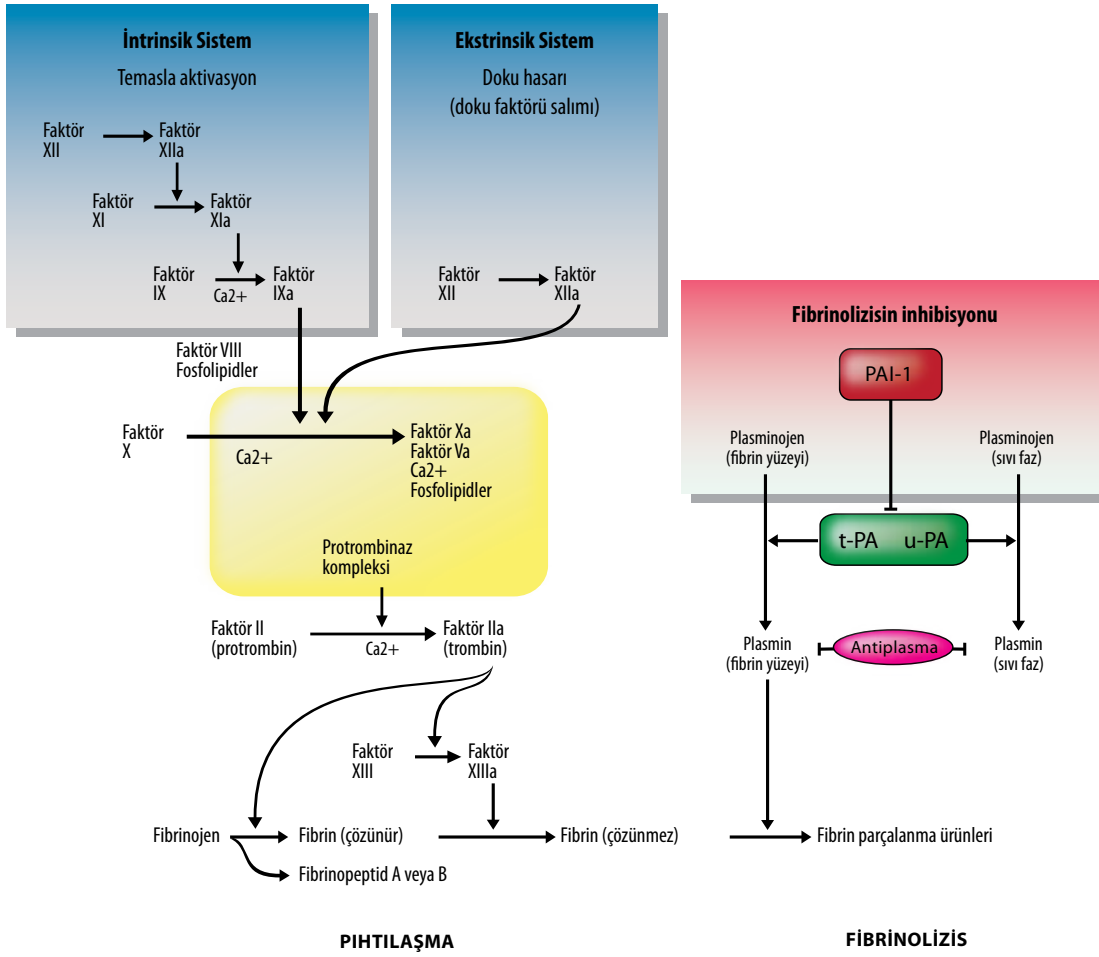
Oluşan pıhtının yok olması "fibrinolitik sistem" denilen mekanizmayla gerçekleşir. Sağlıklı fizyolojik koşullarda damar sisteminde pıhtılaşma işle-

Fibrinojen sadece kan plazmasında değil, aynı zamanda çeşitli vücut sıvılarında da (lenf sıvısı, iltihabi sıvı birikintileri vb.) bulunur. Çeşitli karaciğer rahatsızlıklarında fibrinojen üretiminin bozulmasıyla kandaki fibrinojen miktarı azalır. Gebelik, eklem romatizması ve iltihabi durumlarda kanda fibrinojen miktarı artar. Doğum sonrası veya bazı rahatsızlıklarda fibrinojen görev yapamayabilir. Bu gibi durumlarda insan plazmasında yoğunlaştırılmış fibrinojenin hastaya verilmesi, eksiklik belirtilerini ortadan kaldırır.

Kanda yaklaşık 1,0-4,0 g/L olan normal değerinin üstünde gözlenmesi kalp-damar hastalığı ya da sistemik yangılı hastalıklar ile ilişkilendiriliyor. Son araştırmalar fibrinin iltihaplı bir otoimmün hastalık olan romatoid artritte iltihap oluşumu ve hastalığın ilerlemesinde kilit rol oynadığını gösteriyor.

mi sürekli olarak devam eder ve sürekli fibrin birikimi gerçekleşir. Fibrinolitik sistem, bu fibrin birikintilerini çözerek pıhtılaşma sistemini sürekli olarak dengelemekle görevlidir. Yani kan pıhtılaşma ve fibrinolizis sistemleri dinamik denge durumundadır ve damarlarda kanın akıcılığını korur.





Bazı kan pıhtılaşma faktörleri: Bu faktörlerden bazıları pıhtılaşmada bazıları da pıhtıyı çözen sistemde (fibrinolizis) önemli. Bir örnek vermek gerekirse: Kan tahlili yaptırdınız ve kanınızdaki fib-

rinojen miktarı olması gerekenin % 17'si çıktı. Bu durumda eliniz kesildiğinde kanınızın pıhtılaşması sorun olabilir yani kanamayı durduramayabilirsiniz, ki bu tehlikesiniz demektir. Ya da milyonda bir olasılıkla rastlanan bir durum olan faktör XII eksikliğiniz var. Bu genetik bir sorun. Bu durumda pıhtılaşmada bir sorun ortaya çıkmaz, ancak pıhtıyı çözen sistem çalışmayacağından damar içerisinde biriken pıhtıdan dolayı damar tıkanıklığı riski vardır.

Fibrin fiberlerinin doğadaki bilinen en esnek fiberler olduğunu gösteren bu keşif, tıp araştırmacılarının daha kesin kan pıhtılaşma modelleri oluşturabilmesinin, yaraların iyileşme süreçlerinin daha iyi anlaşılmasının, kalp atımını ve kalp krizleri hakkında daha geniş bilgilere ulaşılmasının önünü açıyor.

Kaynaklar

Liu, W., Jawerth, L. M., Sparks, E. A., Flavo, M. R., Hantgan, R. R., Superfine, R., Lord, S. T., Guthold, M., "Fibrin fibers have extraordinary extensibility and elasticity", *Science*, Cilt 313, s. 634, Ağustos 2006.

<http://themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.html>
<http://www.setma.com/article.cfm?ID=330>



Prof. Dr. Adil Denizli 1985 yılında Hacettepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nden mezun oldu. Yüksek lisans ve doktora eğitimini aynı bölümde tamamladı. 1994'te Kimyasal Teknolojiler Doçenti oldu. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan 300'ün üzerinde araştırma makalesi 5000'in üzerinde atf alan Prof. Dr. Denizli, 1998'de TÜBİTAK teşvik ödülü, 2006 yılında da TÜBİTAK Bilim Ödülü'nü kazandı. Türkiye Bilimler Akademisi üyesi olan Denizli, halen Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapıyor.



Doç. Dr. Handan Yavuz 1997'de Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 1999'da yüksek lisans, 2003 yılında da doktora eğitimini aynı bölümde tamamladı. 2007'de Biyokimya Doçenti oldu. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan 45 araştırma makalesi 600'ün üzerinde atf alan Yavuz, 2007'de Hacettepe Üniversitesi ve Popüler Bilim Dergisi'nin Temel Bilimler alanında verdiği teşvik ödülünü aldı. Halen Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Faktör	Kandaki miktarı (µg/mL)	Pıhtılaşma için yeterli miktar (% normal derişim)
Fibrinojen	3000	30
Protrombin	100	40
Faktör V	10	10-15
Faktör VII	0,5	5-10
Faktör VIII	0,1	10-40
Faktör IX	5	10-40
Faktör X	10	10-15
Faktör XI	5	20-30
Faktör XIII	30	1-5
Faktör XII	30	0
Prekallikrein	40	0
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	100	0