

# Fibrinolitik Sistem

Kasım ÖZLÜK\*  
Naciye İŞBİL\*\*

## ÖZET

*Bu yazıda, fibrinolitik sistem, fibrinolitik sistem ile pıhtılaşma arasındaki ilişki, fibrinolizisin aktivasyon ve inhibisyon mekanizmaları ve fibrinolizisin patolojik durumları anlatılmıştır.*

## SUMMARY

### Fibrinolytic System

*In this review; fibrinolytic system, relationship between the fibrinolytic system and clotting, the mechanism of activation and inhibition of fibrinolysis and the pathologic conditions of fibrinolysis are introduced.*

Kanın pıhtılaşması sonucu meydana gelen fibrin pıhtısının spesifik proteolitik bir enzim aracılığıyla tekrar çözülür hale geçmesi olayına fibrinolizis denir. Yapılan incelemeler fibrinolitik sistemin organizmada pıhtılaşma sonucunda meydana gelen fibrini, fizyolojik fonksiyonunu tamamladıktan sonra elimine etme görevi yaptığı kabul edilmektedir. Yani fibrinolizis işlemi kan pıhtılaşma mekanizmasının fizyolojik devamı sayılabilir. Bu iki olay daima bir denge halinde bulunmaktadır. Eğer bu dinamik denge herhangi bir taraf lehine bozulursa hiperkoagülasyon veya hiperfibrinolizis meydana gelir. Pıhtılaşma olayında protrombin aktive edilerek trombin haline geçmekte ve trombin de fibrinojen üzerine etki ederek fibrini meydana getirmektedir. Fibrinoliziste ise pıhtılaşma olayında son ürün şeklinde ortaya çıkan fibrin bir substrat olarak kullanılmaktadır. Burada plazminojen aktive edilerek plazmin haline geçmekte ve fibrini parçalamaktadır. Her iki enzim de, yani hem trombin hem de plazmin, normalde sıhhatli bir şahsın kanında ölçülebilecek miktarda bulunmaz, inaktif halde kanda mevcuttur. Fakat spesifik aktivatörler ile derhal aktive olabirler ve vazifelerini yaptıktan sonra inhibitörler tarafından inaktive edilirler<sup>1</sup>. Aktivatör ve inhibitörlerin tam bir dengesi fibrinolitik sistem ve pıhtılaşmanın fizyolojik fonksiyonlarının temelidir.

\* Yard. Doç. Dr.; U. Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı.

\*\* Araş. Gör.; U. Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı.



Plazmin (fibrinolizin) proteolitik enzimi, kan dolaşımında onun inaktif prokürsörü olan plazminojen (profibrinolizin) şeklinde bulunur. Plazminojen, molekül ağırlığı ~ 100.000 olan bir beta globulindir. Muhtemelen kemik iliğinde eosinofil lökositlerde ve karaciğerde sentez edilmekte ve kan yoluyla dokulara taşınmaktadır<sup>2</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda böbreğin de kaynak olduğu gösterilmiştir<sup>3</sup>. Nötral pH'da plazma preparatlarında görmek mümkündür, kandaki konsantrasyonu % 20-40 mg'dır. Plazminojenin fibrinojene karşı kuvvetli bir affinitesi vardır, plazmada fibrinojenle beraber bulunur. Pıhtı oluşurken pıhtı içine süratle adsorbe olur, bu nedenle fibrinojen preparatları önemli miktarda plazminojen içerir. Fibrin pıhtısının içinde aktive edildiği taktirde onu eritecek miktarda plazminojen vardır. Normal halde plazmada bulunur, serumda ancak çok ufak bir miktarda bulunur. Aradaki fark pıhtılaşma esnasında plazminojenin fibrine yapışmasındandır<sup>4</sup>.

Fibrinolitik sistemin aktif enzimi olan plazmin ise tam spesifik olmayan proteolitik bir enzimdir. En iyi substratı fibrindir. Fibrinden başka, fibrinojen F VIII, F II, F XII, F V gibi pıhtılaşma faktörlerini parçalar<sup>5</sup>. Aktivatörlerin cinsine göre değişik özellikte plazminler oluşur. Oluşan plazminlerin molekül ağırlıkları da farklıdır<sup>4</sup>. Plazminin inaktif öncü maddesi olan plazminojenden aktive olması, proteolitik bir olaydır. Bu olay şu yolları izler: Proenzim yani plazminojen molekülünün azotlu terminal kısmından arginin-valin bağı hidrolizle koparak peptid molekülleri ayrılır. Hidroliz, plazminojen molekülündeki polipeptid zincirini iki farklı büyüklükte zincire ayırır (A zinciri, B zinciri). Daha sonra bu parçalanma olayı B zincirinde uzaysal uygun değişiklik yaparak enzimin aktif bölgelerinin oluşmasına neden olur. Her iki zincir birbirine bir disülfid bağı ile bağlı kalır. İşte bu iki zincirli molekül bir plazmin molekülüdür<sup>6,7</sup>.

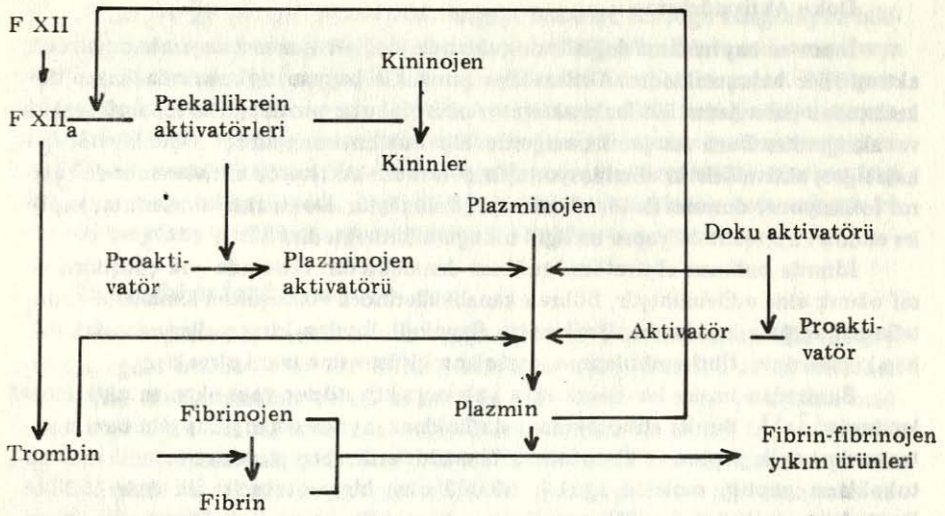
Normal fizyolojik koşullarda plazminojen aktivasyonu iki yolla olmaktadır<sup>8,9</sup>.

- İntrinsik plazminojen aktivasyonu,
- Extrinsik plazminojen aktivasyonu.

Plazminojenin intrinsik yolla aktivasyonu, F XII'nin aktivasyonu ile olur. Kanda inaktif olarak bulunan F XII zedelenmiş damar duvarı veya ıslanabilir bir yüze temas ettiğinde aktive olur. Aktif F XII, kanda bulunan proaktivatörü, prekalikrekin aktivatörleri yoluyla plazminojen aktivatörü şekline çevirmektedir. Prekalikrekin aktivatörü aynı zamanda kininlerin oluşumunu da sağlar. Oluşan plazminojen aktivatörü ile plazminojeni plazmine çevirmektedir<sup>10</sup>. Oluşan plazmin F XII üzerine etki ederek olayı hızlandırmaktadır. F XII nin aktivasyonu bir taraftan intrinsik pıhtılaşma mekanizmasını aktive ederken diğer taraftan fibrinolitik sistemi de aktive etmektedir (Şekil: 1).

Plazminojenin ekstrinsik yolla aktivasyonu ise aktivatörler yoluyla olmaktadır<sup>8</sup>. Aktivatörler etki şekillerine göre 2'ye ayrılır. Bir kısmı doğrudan doğruya plazminojeni plazmin haline getirebilir, bunlara fibrinokinaz veya kinaz aktivatörleri denir. Diğer bir kısmının etkili olabilmesi için proaktivatöre ihtiyaç vardır, bunlara da fibrinolizokinaz veya sadece lizokinaz denir. İnsan vücudunda hem lizokinaz hem de kinaz vasfında aktivatörler vardır. Bu aktivatörler dokularda, kanda, idrarda, mide suyunda ve diğer vücut salgılarında bulunurlar. Kinaz sınıfındaki aktivatörler; kan aktivatörü, doku aktivatörleri ve ürokinazdır. Lizokinazlar ise streptokinaz, stafilokinaz ve doku lizokinazlarıdır<sup>11</sup> (Şekil: 1).





Şema: 1  
Fibrinolitik Sistem. İntrinsik ve Ekstrinsik Aktivasyon Yolları

### Kan Aktivatörleri:

Kan aktivatörleri birçok araştırmacıların fikrine göre damarların endotelinden açığa çıkmaktadır<sup>1,2</sup>. Özellikle kapiller ve küçük venaların endoteliumları aktivatör bakımından çok zengindir ve herhangi bir uyarı sonucu aktivatör serbest kalmaktadır. Uyarıların devamına uygun olarak aktivatör sentez etme özelliği de bulunmaktadır. Doku kültürlerinde bu aktivatörlerin vasküler endotelde sentezlenip, sürekli olarak kültür ortamına verildiği gösterilmiştir<sup>1,3</sup>. Daha sonraki çalışmalarda venlerdeki endotel hücrelerinde arterlere kıyasla daha fazla aktivatör bulunduğu saptanmıştır. Kanın daha yavaş aktığı venalarda pıhtılaşma tehlikesi daha büyüktür. Aktivatörler değişik bölgelerde, değişik vücut sıvılarında farklı molekül ağırlığında bulunmuştur.

Kan aktivatörleri absorpsiyon ve difüzyonla pıhtı içine girmekte ve pıhtı içindeki plazminojeni plazmine çevirerek pıhtının erimesini başlatmaktadır. Bazı maddeler aktivatör salgılanmasını artırarak, bazıları da sentezini artırarak fibrinolitik aktivitenin artmasına neden olurlar. Naimi ve arkadaşlarının<sup>1,4</sup> yaptıkları bir çalışmada, kolu bir manşetle sıkıp dolaşım durdurulunca bu kolun venasından alınan kanda aktivatörlerin çok fazla olduğunu, aynı anda diğer kol venasında normal seviyede bulunduğunu göstermişlerdir. Dışardan verilen bazı vazooaktif maddelerin fibrinolitik mekanizmayı arttırmaları damar cidarına etki yoluyla olmaktadır. Örneğin; adrenalin, nikotinik asit, xantinol niacinate gibi maddeler damar duvarlarından aktivatörlerin serbest kalmasına sebep olmaktadır<sup>1,1</sup>. Bu konu ile ilgilenen araştırmacıların dikkatini çeken bir olay da adale egzersizleri sonucu fibrinolitik mekanizmanın artmasıdır<sup>1,5</sup>. Aktivatörlerin damar endoteliumundan serbest kaldıklarını kabul ettiğimize göre bu durum, adale egzersizleri sonucu kan akımının artması ve kan akımının arttığı oranda plazminojen aktivatörlerinin kana daha fazla karışması olabilir.



## Doku Aktivatörleri:

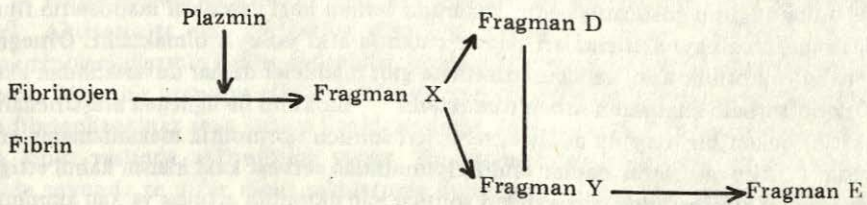
İnsan ve hayvanların değişik dokularında, değişik konsantrasyonlarda birçok aktivatörler bulunmaktadır. Aktivatörler genellikle hayvan dokularında, insan dokularından daha azdır. En fazla aktivatör olan dokular prostat, uterus, lenf bezleri ve akciğerdir. Buna karşın karaciğerde hiç bulunmamaktadır<sup>16</sup>. Çünkü normal karaciğer, aktivatörlerin eliminasyonu görevlidir. Aktivatör aktivitesinin dokuların fonksiyonel durumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Doku aktivatörlerinin, kapiller endotel hücrelerinin yapısı ile ilgili olduğu bilinmektedir.

İdrarda bulunan aktivatöre ürokinaz denmektedir. Üzerinde çok çalışılmış ve saf olarak elde edilebilmiştir. Böbrek kanaliküllerinden ve boşaltıcı kanalların endotelinden açığa çıkmaktadır. Ürokinazın fizyolojik faydası idrar yollarında ufak iltihap kümelerinin, fibrin pıhtılarının, tortuların birikmesine mani olmaktadır.

Bunlardan başka bir de vücutta yabancı aktivatörler yani ekzojen aktivatörler vardır<sup>17,18</sup>. Bunlar streptokinaz, stafilokinaz, ayrıca aspergillus gibi bazı mantar enzimleri ile pepton ve kloroform gibi maddelerdir. Streptokinaz hemolitik streptokokların yaptığı molekül ağırlığı 50.000 olan bir proteindir. İlk defa 1933'te Rockefeller enstitüsünden Tillet ve Ganner, hemolitik streptokok filtratlarının insan fibrinini süratle parçaladığını bildirmişlerdir. O zamandan beri bu konuda pek çok araştırma yapılmış, olayın mekanizması çözülmüş ve trombotik olaylarda tedavi ajanı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Stafilokinazın etki tarzı da streptokinaz gibidir. Her ikisi de lizokinaz vasfındadır<sup>17</sup>.

Koagülasyonda rol oynayan trombinin de fibrinolitik mekanizmayı aktive ettiği bilinmektedir. Trombinin 2 vasfı vardır, C vasfı (clotting) fibrinojeni fibrine çevirir, E vasfı (esteraz) hem esteraz olarak etki eder, hem de fibrinolitik mekanizmayı aktive eder<sup>19</sup>.

Plazminin fibrin veya fibrinojene proteolitik etkisi ile solubl protein parçacıklar; fibrin ve fibrinojen yıkım ürünleri meydana gelmektedir. Orta derecede fibrinolizis artması durumunda fibrinojen seviyesi düşmez ancak ileri derecede artınca fibrinojene yıkılır. Fibrin yıkımı adım adım meydana gelmektedir ve oluşan yıkım ürünlerinin molekül büyüklüğü plazminin etki süresine bağlıdır. İlk adım da fibrinojen molekülünün yaklaşık olarak % 20 kadarı ufak peptidler halinde ayrılır ve geride kalana fragman X adı verilir. Bu fragmanın molekül ağırlığı ~ 280.000 dir. X fragmanın proteolizisi ile mol ağırlığı 100.000 ile 200.000 arasında değişen ara fragmanlar meydana gelmektedir. Bu Y fragmanıdır (155.000 molekül ağırlığında). Bu Y fragmanı, 90.000 molekül ağırlığında olan D ve daha küçük 30-50.000 molekül ağırlığındaki E fragmanlarına ayrılır<sup>8,20</sup>. D ve E fragmanları plazmin ile proteolizise rezistandırlar<sup>20</sup> (Şekil 2).



Şema: 2  
Fibrin veya Fibrinojenin Plazmin ile Yıkımı



Fibrin yıkım ürünleri hemostatik dengeyi bozarlar. Birçoğu koagülasyon inhibitörü olmakla beraber fragman Y bu açıdan en etkilileridir. Fibrin monomeri veya fibrinojen ile inkoagülabl veya çok yavaş koagüle olan kompleksler yapar. X fragmana da aynı özelliktedir. Bu kompleksler alkol ve protamin sülfat varlığında jel meydana getirmek üzere ayrılırlar ve değişik şekillerde presipite olurlar bu fenomene parakoagülasyon denir. Fragman Y ve D fibrin polimerizasyonunu inhibe ederken fragman E trombin inhibitörüdür. Parakoagülant denilen kompleksler organizmada bir trombus meydana geldiğinde ortaya çıkarak bir teşhis aracı olmaktadır<sup>20</sup>.

### Fibrinolizisin İnhibisyonu

Canlı organizma, normal olarak koagülasyon ile fibrinoliz arasındaki dengeyi sağlama eğilimindedir. Fibrinolitik aktivitedeki ve pıhtılaşmadaki artışı reddeder. Fibrinolitik mekanizmanın çeşitli safhalarına etki ederek sistemi yavaşlatan maddelere fibrinolizis inhibitörleri adı verilir. Bunlar başlıca iki grupta toplanırlar. İlk grup plazmini etkisiz hale getirenler yani antiplazminlerdir. Antiplazminler plazma antiplazminleri ve trombosit antiplazminleridir. İkinci grup ise plazminojenin aktivasyonuna mani olanlardır<sup>12</sup>. Plazmada bulunan antiplazminler iki çeşittir, biri hemen etki gösterip plazmini inhibe eden ve  $\alpha_2$  - globulin fraksiyonunda bulunan bir proteindir. Diğeri daha geç etki edip plazminle inaktif bir kompleks oluşturur ve  $\alpha_1$  fraksiyonunda bulunur. Trombositten zengin pıhtılarda trombosit antiplazmini, açığa çıkan plazmini derhal nötralize ettiği için bu tip pıhtılar kolay erimez. Beyaz trombusun kolay erimemesinin sebebi muhtemelen budur<sup>4</sup>.

Kanda bulunan bu antiplazminler dışında birçok plazmin inhibitörü tarif edilmiştir. Fibrinolitik mekanizmayı inhibe edici maddelerden ilk olarak epsilon amino kaproik asitin (EACA) bir Japon araştırmacısı (Okamoto) tarafından bulunması bu konuda çığır açmıştır. 1958'den bu yana bu madde patolojik fibrinolizisin tedavisi için bütün dünyada kullanılmaya başlanmıştır<sup>21</sup>. EACA'nın antifibrinolitik etkisi amino ve karboksil gruplarına bağlıdır. EACA'nın kimyasal yapısı bulunduktan ve antifibrinolitik etki tarzı aydınlandıktan sonra birçok araştırmacı serbest amino ve karboksil grubu içeren siklik amino karbon asitlerini bu yönden incelemeye girişmişlerdir. Bu çalışmalar sonucu EACA'den beş defa daha etkili P-amino benzoik asit (PAMBA) bulunmuştur<sup>22</sup>.

Ayrıca proteaz inhibitörleri de fibrinolizis inhibitörü olarak kullanılabilir. EACA ve PAMBA'nın sentetik olmalarına karşılık proteaz inhibitörleri tabiatta bulunan organik maddelerdir. Vücutta bulunan proteolitik enzimlerden tripsin, kimotripsin, kallikrein ve parotis enzimine karşı inhibitör ajanların plazmini de inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>23</sup>. Kunitz ve Northrop adlı araştırmacılar büyük baş hayvanların dokularından tripsin kallikrein inhibitörü olarak nitelenen bir maddeyi ortaya çıkarmıştır. Aprotinin adı verilen bu madde uzun yıllardır bilinmekle beraber bugün hâlâ tedavide kullanılmamaktadır. Bir de tetra-amino metilsikloheksan karboksilik asitin trans stereoizomeri olan tranexamik asit de antifibrinolitik bir ajandır<sup>18</sup>.

Plazminojenin aktivasyonuna mani olan başlıca inhibitörler, antiaktivatörlerdir. Bunlar çeşitli aktivatörlere karşı meydana gelirler. Plazminojen aktivatörlerinin rolü lysin veya arginin bağlanı hidrolize ederek parçalamak ve örneğin lysini kendi molekülüne bağlayıp uzaklaştırmaktır. Aktivatörlerin inhibisyonu da bu yolla ol-



maktadır. Aktivatörlerin, amino asitleri bağlayacakları kısma lysine benzer bir madde, örneğin EACA bağlanırsa aktivatör artık görevini yapamaz, çünkü plazminojen-deki lysini bağlayacak yeri kalmamıştır<sup>16</sup>.

Fibrinolitik sistemin homeostatik dengesini karaciğer sağlamaktadır. Karaciğer bu etkisini iki yolla sağlar; plazminojen aktivatörlerinin yıkımı karaciğerde olmaktadır ve antiplazmin yapım yeri de karaciğerdir. Bu konuda yapılan bir çalışmada damar içine xanthinol niacinate verilmiş ve karaciğerden çıkan kanda antiplazminlerin ani olarak arttığı ve aktivatörlerin azaldığı gözlenmiştir<sup>24</sup> (Bu madde damar endotelinden aktivatörlerin serbestleşmesine sebep olmaktadır). Vücutta aktivatör seviyesi artınca karaciğer daha fazla aktivatör elimine etmekte ve antiplazmin seviyesini arttırarak dengeyi korumaya çalışmaktadır. Fletcher (1964) normal karaciğer fonksiyonu olan bireylere nikotik asit enjeksiyonundan sonra aktivatörlerin dolaşımından çabucak temizlendiği halde hasta karaciğerdeki temizleme oranının belirgin şekilde azaldığını bulmuştur. Karaciğer hastalıklarında özellikle sirozlarda fibrinolitik aktivitenin arttığı çeşitli araştırmacılar tarafından tayin edilmiştir. Normal karaciğerde bulunmayan plazminojen aktivatörü sirozlu karaciğer dokusunda bulunmaktadır. Buna göre sirozlu karaciğerin aktivatör ihtiva etmesinin sebebi normal karaciğer hücresinin bu aktivatörleri elimine ettiği ve hücreler fonksiyonlarını yapmayınca bu maddelerin birikmesi olabilir<sup>16</sup>.

#### Fibrinolizisin Patolojik Durumları:

Fibrinoliziste başlıca iki bozukluk meydana gelebilir. Bunlardan bir tanesi fibrinolizisin azalmasıdır. Fibrinolizisteki azalma trombozlara neden olur. Bu gözlem hem insan hem de hayvan deneylerine dayanmaktadır. Fibrinolizis şu nedenlerden dolayı azalabilir<sup>25</sup>. Plazminojen aktivatörlerinin yetersiz yapım ve salınımına plazminojen aktivatörlerinin dolaşımdaki klirenslerinin artmasına, plazminojenin ileri derecede azalmasına, kanda fazla miktarda plazmin inhibitörlerinin olmasına bağlı olabilir. Bu durumlarda tromboembolik olaylar veya çeşitli hastalıklar meydana gelebilmektedir.

Fibrinolitik mekanizmanın hızlanması primer ve sekonder olmak üzere 2 kı-sımda incelenmektedir. Primer fibrinoliziste olay doğrudan doğruya fibrinolitik maddelerin vücutta artmasına bağlıdır. Bu olay çeşitli etkenlerle ya dışardan verilen fibrinolitik ajanların fazla gelmesi ile ya da organizmadaki bir hastalık sonucu ortaya çıkabilir. Primer fibrinolyze bağlı kanamalar yaygın travma veya cerrahi girişimler sırasında, doğumdan sonra, prostat ve pankreas kanseri gibi durumlarda ortaya çıkar. Burada kanama diyatezinin sebebi kanda direkt plazminin artması ile ilgili değildir. Esas, plazminin koagülasyon faktörleri üzerindeki etkisi kanamalara sebep olur. Bildiğimiz gibi plazmin proteolitik bir enzimdir. Sadece fibrini değil, fibrinojeni, II, XII, V ve VIII. faktörü de parçalar. Kanda bu faktörler çok azalır. Ayrıca fibrin ve fibrinojenin parçalanması ile açığa çıkan parçalanma ürünleri antikoagülan etki yaparlar, fibrin polimerizasyonuna mani olurlar ve defektif fibrin meydana gelir. Bütün bu olaylar fibrinolitik kanama için birer sebeptir<sup>1</sup>.

Sekonder fibrinoliziste ise fibrinolitik mekanizmanın artması, yaygın damar içi pıhtılaşmasını takiben görülmektedir. YDP'nda pıhtılaşma mekanizmasını aktive eden ve hiperkoagülabiliteye sebep olan prokoagülanlar dolaşan kana geçmiştir.



Bunların etkisiyle hemostatik denge bozularak ufak damarlarda pıhtı meydana gelirken, diğer yandan koagülasyon faktörleri ve trombositler bu pıhtılaşmada kullanılıp azaltıldığı için tüketim koagülopatisi de meydana gelmektedir. Bu durum yüzünden kanama oluşmaktadır. Bir de bu duruma ek olarak sekonder fibrinolizis geliştiğinden sendromun ikinci döneminde ciddi kanamalar meydana gelmektedir<sup>17</sup>. YDP sırasında fibrinolitik mekanizma çeşitli yollardan aktive edilmektedir, intrinsik pıhtılaşma mekanizmasının etkinleşmesi ile F XII aktive edilirken fibrinolizisde şema 1'de görüldüğü gibi aktive olmaktadır.

Ayrıca pıhtılaşma mekanizmaları sonucu meydana çıkan trombin de plazminojeni plazmine çevirme yeteneğindedir.

Bir de endotelyumda küçük bir pıhtı oluştuğu zaman endotelden doku plazminojen aktivatörleri serbestlenmekteydi<sup>6</sup>, sekonder fibrinoliziste asıl önemli olan bu yolla fibrinolitik mekanizmanın aktivasyonudur.

Primer ve sekonder fibrinolizisi ayırmak çok önemlidir. Çünkü saf fibrinoliziste tedavi antifibrinolitik ilaçlarla yapılmakta, halbuki yaygın damar içi pıhtılaşmada heparin kullanılmaktadır. Primer fibrinolizis iki kritere dayanılarak YDP den ayırt edilebilir:

1- Primer fibrinolizis sırasında, YDP'ndaki durumun aksine trombositopeni yoktur veya varsa bile fazla belirgin değildir.

2- Primer fibrinolizis sırasında oluşan fibrin parçalanma ürünleri olayın başlangıcı pıhtılaşmaya dayanmadığı için ortamda fibrin monomer bulunmayacaktır. Bu nedenle yıkım ürünleri ile fibrin monomerleri arasında oluşan kompleks oluşmayacak ve parakoagülasyon testi negatif çıkacaktır.

## KAYNAKLAR

1. ULUTİN, Ş.B., ULUTİN, O.N.: Fibrinolizis. Türk Tabipler Birliği Yıllığı, 39-50, 1968.
2. BARNHART, M.I., RIDDLE, J.M.: Cellular localization of profibrinolysin (plazminogen) Blood, 21: 306, 1963.
3. HIGHSMITH, R.F., KLINE, D.L.: Kidney-primary source of plasminogen after acut depletion in the cat. Science, 174: 141, 1971.
4. ULUTİN, O.N., BALKUV, Ş.: Normal ve patolojik durumlarda fibrinolitik mekanizma. İst. Tıp Fak. Mec., 29: 533-548, 1966.
5. GUYTON, A.C.: Textbook of Medical Physiology. Seventh Edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, 76-86.
6. ULUTİN, Ş.B., Fibrinolytic system in atherosclerosis. Semin. Thromb. Hemost., 12(2): 91-99, 1986.
7. ROBBINS, K.C., SUMMARIA, L., HSIEH, B., SHAH, R.J.: The peptide chains of human plasmin. Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin. J. Biol. Chem., 242: 2333, 1967.
8. FAREED, J., WALENGA, J.M., BICK, R.L., et al.: Impact of automation on the quantitation of low molecular weight markers of hemostatic defects. Semin. Thromb. Hemost., 9 (4): 349-373, 1983.
9. CHESTERMAN, C.N.: The fibrinolytic system and haemostasis. Thrombos. Diathes. Haemorrh., 34: 368, 1975.



10. GANONG, W.F.: Review of Medical Physiology. 11th Edition, Lange Medical Publications, California, 1983, 431-432.
11. BALKUV, Ş.: Fibrinolizis ve aterosklerozis. Ateroskleroz Simpozyumu, 114-124, 1971.
12. CHAKRABARTI, R., BIRKS, P.M., FEARNLEY, G.R.: Origin of blood fibrinolytic activity from veins and its bearing on the fate of the venous thrombi. Lancet., 1: 1288, 1963.
13. CASCH, J.R.: Physiological Aspects of Fibrinolysis. Synthetic Fibrinolytic Thrombolytic Agents (Ed.: Von Kaulla, J.F. Davidson), Charles C. Thomas Publisher., Springfield, 1975, 5-19.
14. NAIMI, S., GOLDSTEIN, R., PROGER, S.: Studies of coagulation and fibrinolysis in the arterial and venous blood in normal subjects and patients with atherosclerosis. Circulation, 27: 904, 1963.
15. GUEST, M.M., CALENDER, D.R.: Fibrinolytic activity in exercise. Physiologist, 3: 69, 1960.
16. ULUTİN, Ş.B.: Normal ve Sirozlu Şahıslarda Karaciğerin Fibrinolitik Mekanizmayı Düzenleyici Rolü Üzerinde Bir Çalışma, Kağıt ve Basım İşleri A.Ş., İstanbul, 1970, 1-15.
17. ULUTİN, O.N., ULUTİN, Ş.B.: Yaygın damar içi pıhtılaşması, sarf olunma koagülopatisi ve fibrinolizis. Türk Tıp Alemi Tıp Dergisi, 5: 16-38, 1971.
18. VERSTRAETE, M.: Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs., 29(3): 236-261, 1985.
19. LANDABURU, R.H., SEEGER, W.H.: On the proteolytic and polymerase activity of thrombin. Am. J. Physiol., 198: 173, 1960.
20. AKTUĞLU, G., ULUTİN, Ş.B., ULUTİN, O.N.: Myokard infarktüsli hastalarda fibrin polimerizasyonundaki değişiklikler. T.B.T.A.K. V. Bilim Kongresi, 1975.
21. OKAMOTO, S.: Epsilon amino caproic acid and its suppressing effects on some biological phenomeno associated with activated plasmin in the circulatory blood. Proc. 8th Congr. Internat. Soc. Hemat. Tokyo, (1): 1606, 1960.
22. LANDMANN, H., MARKWARDT, F.: The action of the new antifibrinolytic agent p-amino methyl benzoic acid (PAMBA). X th Congr. Internat. Soc. Haematol. Stocholm, 1964.
23. GREEN, N.M., WORK, E.: Pancreatic trypsin inhibitor, preparation and properties. Biochem. J., 54: 257, 1953.
24. ULUTİN, Ş.B.: Normal karaciğerin fibrinolitik faktörlerin yapımı ile yıkımında ve fibrinolitik sistemi ayarlamasındaki rolü. İst. Üniv. Tıp Fak. Mec., 32: 413-422, 1969.
25. MÜFTÜOĞLU, E.: Klinik Hematoloji. Dicle Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü, Diyarbakır, 1986, 506-512.

Yard. Doç. Dr. Kasım ÖZLÜK  
 Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi  
 Fizyoloji Anabilim Dalı  
 Görükle / BURSA