

A haemostasis klinikai élettana, kórélettana, életkori és fiziológiás állapotváltozásai

Babik Barna

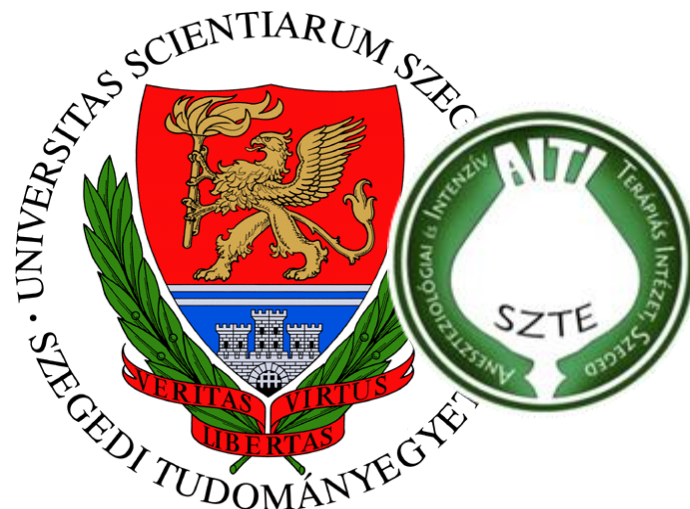
Szegedi Tudományegyetem,

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

SZTE, SZAOK,

Transzfúziológiai tanfolyam

Szeged, 2023



„hogyan is gyógyítunk...”

„hogyan is gyógyítunk...”

- **„Mert így szoktuk!”**
 - Ad algoritmusszerű előnyöket
 - Korlátozza, lezárja a fejlődést

„hogyan is gyógyítunk...”

- **„Mert így szoktuk!”**
 - Ad algoritmusszerű előnyöket
 - Korlátozza, lezárja a fejlődést
- **„Azt mondta a főnök!”**
 - Jó, ha a főnök „mester”
 - Rossz, ha...

„hogyan is gyógyítunk...”

- **„Mert így szoktuk!”**
 - Ad algoritmusszerű előnyöket
 - Korlátozza, lezárja a fejlődést
- **„Azt mondta a főnök!”**
 - Jó, ha a főnök „mester”
 - Rossz, ha...
- **Emlékszem, múltkor annál a kövér, kopasz hosszúhajúnál ez jó/rossz volt...”**
 - A jó értelemben vett tapasztalat része
 - Szubjektív, esetleges, „gyógyítóra szabott gyógyítás”

„hogyan is gyógyítunk...”

- **„Mert így szoktuk!”**
 - Ad algoritmusszerű előnyöket
 - Korlátozza, lezárja a fejlődést
- **„Azt mondta a főnök!”**
 - Jó, ha a főnök „mester”
 - Rossz, ha...
- **Emlékszem, múltkor annál a kövér, kopasz hosszúhajúnál ez jó/rossz volt...”**
 - A jó értelemben vett tapasztalat része
 - Szubjektív, esetleges, „gyógyítóra szabott gyógyítás”
- **Ezt mondja a „gájdíjn”**
 - Objektív, kontrollálható
 - Korántsem mindenre van guideline-ajánlás, vagy; „ezt mondja, punktum”

„hogyan is gyógyítunk...”

- **„Mert így szoktuk!”**
 - Ad algoritmusszerű előnyöket
 - Korlátozza, lezárja a fejlődést
- **„Azt mondta a főnök!”**
 - Jó, ha a főnök „mester”
 - Rossz, ha...
- **Emlékszem, múltkor annál a kövér, kopasz hosszúhajúnál ez jó/rossz volt...”**
 - A jó értelemben vett tapasztalat része
 - Szubjektív, esetleges, „gyógyítóra szabott gyógyítás”
- **Ezt mondja a „gájdíjn”**
 - Objektív, kontrollálható
 - Korántsem mindenre van guideline-ajánlás, vagy; „ezt mondja, punktum”
- **Élettani/farmakológiai ismeretek ébrentartása**
 - Új, váratlan klinikai helyzet/gyógyszer/eszköz esetén is segítséget jelenthet
 - Újragondolási kényszert eredményezhet

„hogyan is gyógyítunk...”

„Mert így szoktuk!”

- Ad algoritmusszerű előnyöket
- Korlátozza, lezárja a fejlődést

• „Azt mondta a főnök!”

- Jó, ha a főnök „mester”
- Rossz, ha...

• Emlékszem, múltkor annál a kövér, kopasz hosszúhajúnál ez jó/rossz volt...”

- A jó értelemben vett tapasztalat része
- Szubjektív, esetleges, „gyógyítóra szabott gyógyítás”

• Ezt mondja a „gájdíjn”

- Objektív, kontrollálható
- Korántsem mindenre van guideline-ajánlás, vagy; „ezt mondja, punctum”

• Élettani/farmakológiai ismeretek ébrentartása

- Új, váratlan klinikai helyzet/gyógyszer/eszköz esetén is segítséget jelenthet
- Újragondolási kényszert eredményezhet

„Mire ez a nagy hemosztázis-csinnadratta?”



Perioperatív körülmények között a haemostasis elváltozásai:

- többszerv-elégtelenség keretei között,
- többszörös defektusként,
- gyorsan változó klinikai képet alkotva jelenhetnek meg,
- többnyire gyógyítható alapbetegség mellett,
- **veszélyeztetik a beteg életét**

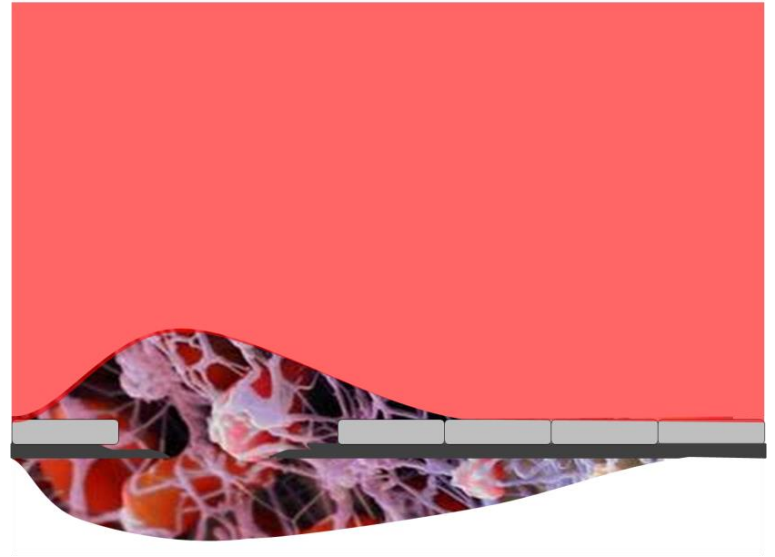
Véralvadás



Élettan:

Generalizált, szervspecifikus, egyensúlyi állapot

- Vér: **flyékony** halmazállapot
- „Folyamatos figyelő” rendszer



Élettani kórélettan (érfal fizikai sérülése):

Lokális trombotikus hatások:

- Érfal ideiglenes folytonosság
- Keringő vérvolumen megtartása
- Antiinflammatorikus hatások
- Lokális áramlás helyreállítása

Generalizált antitrombotikus hatások

Nevezéktan. Vagy több?

Primer hemosztázis: Thrombocyták aggregációja

Szekunder hemosztázis: Plazma alvadási faktorok koagulációs folyamatai

Tercier hemosztázis: Alvadék oldódása

Hoffman, M. Thromb Haemost, 2001, 85, 958-65.

Guzzetta, N. A. Paediatr Anaesth, 2011, 21, 3-9.

Primer hemosztázis: Thrombocyták aggregációja

Szekunder hemosztázis: Plazma alvadási faktorok koagulációs folyamatai

Tercier hemosztázis: Alvadék oldódása

Hoffman, M. Thromb Haemost, 2001, 85, 958-65.

Guzzetta, N. A. Paediatr Anaesth, 2011, 21, 3-9.

Szekvenciális kapcsolatokra utal

- Részben igaz, pl.:
 - thrombocyta dugó képződés
 - fibrinképződés – fibrinolysis
- Félrevezető a hemosztázis egészének funkcionális megértésében



Primer hemosztázis: Aggregációs - antiaggregációs

Szekunder hemosztázis: Koagulációs - antikoagulációs

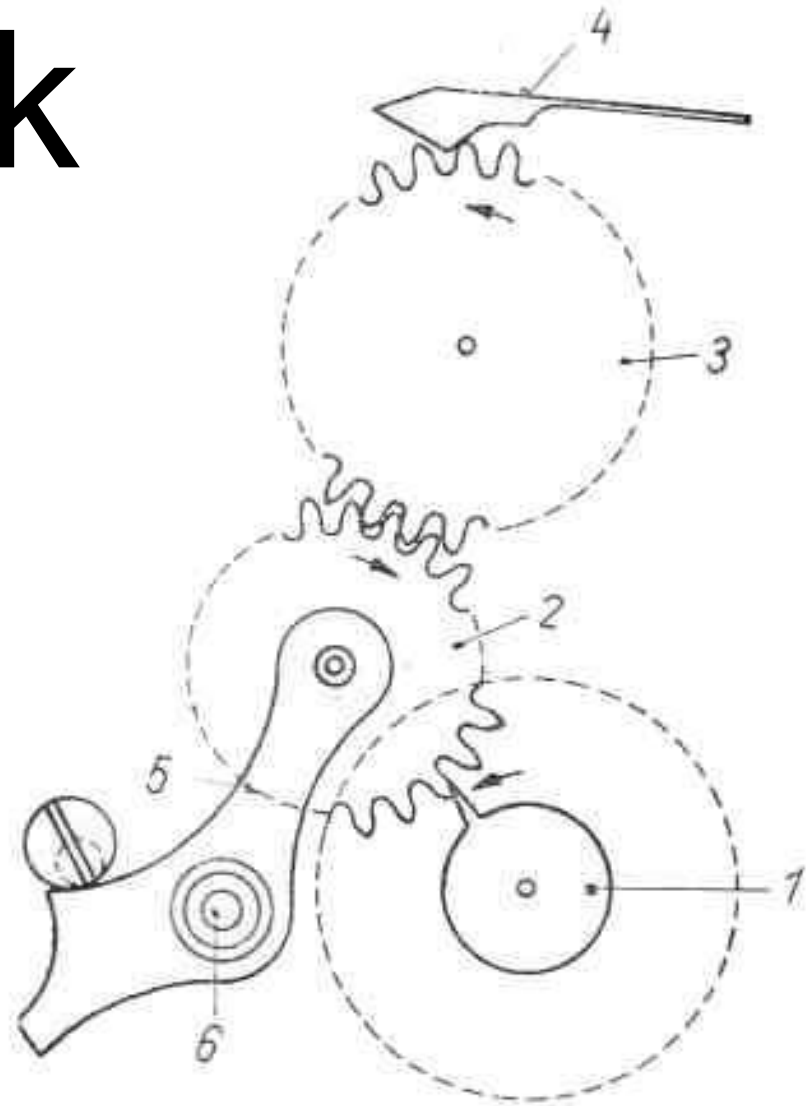
Tercier hemosztázis: Fibrinolitikus - antifibrinolitikus

Hemosztázis:

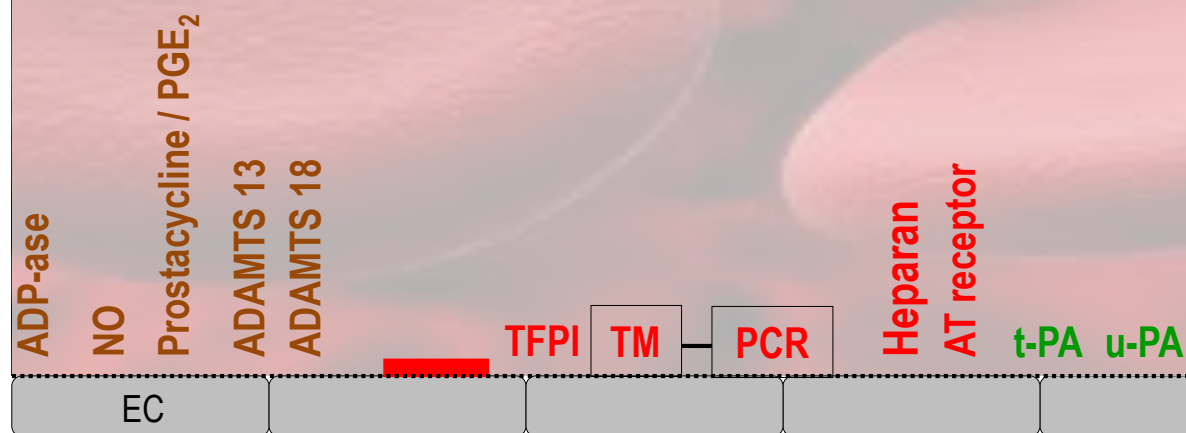
- ideiglenes,
- helyi,
- összetett,
- dinamikus,
- párhuzamosan és/vagy sorosan kapcsolt
- enzimatis vagy membránfolyamatok
- kvalitatív és/vagy kvantitatív **egyensúly**.



Szereplők



1. Endothel



Endothelhez kapcsolható főbb

Antiaggregációs

Antikoagulációs

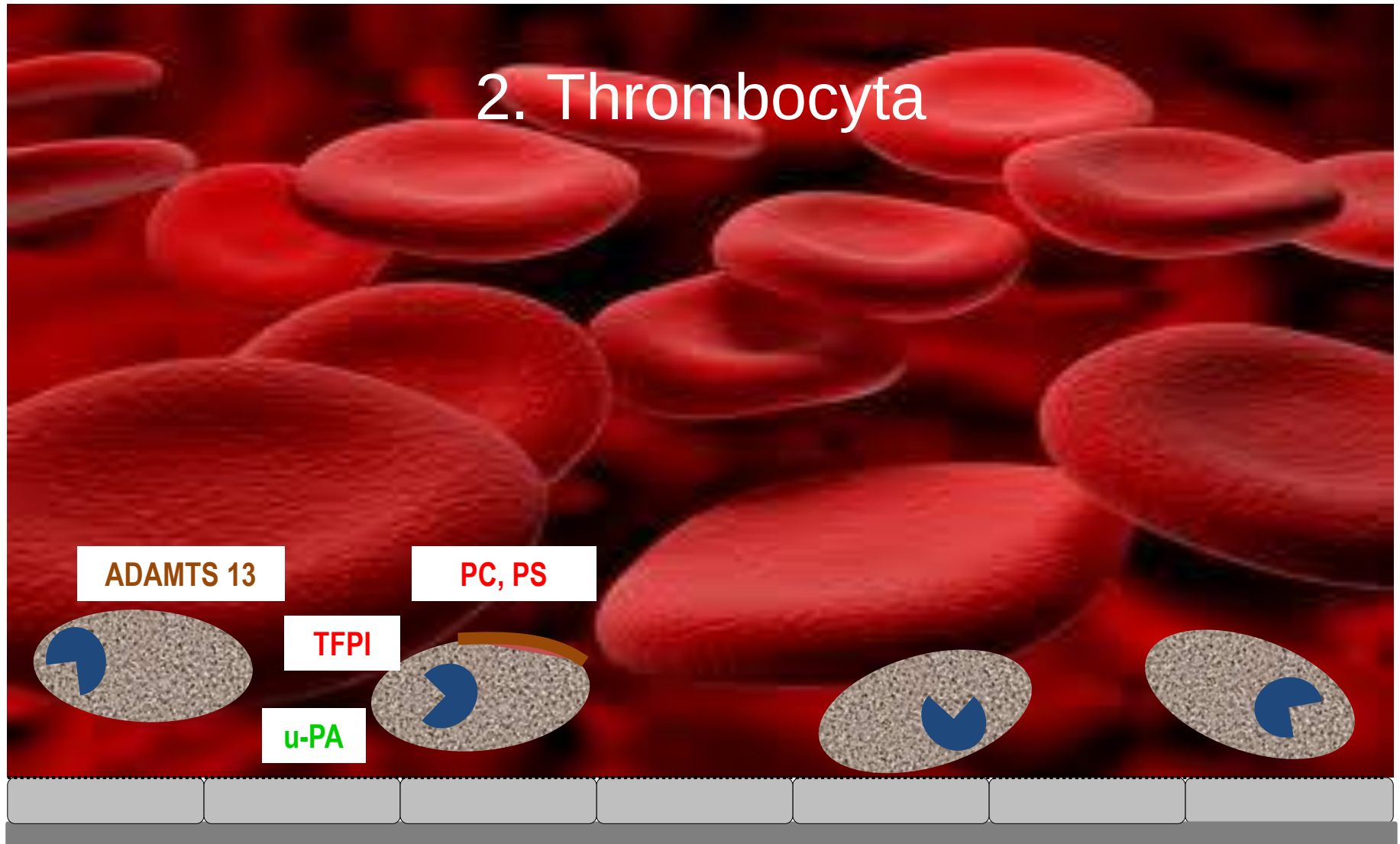
Fibrinolitikus tényezők

1. Endothel

Fibrinolitikus tényezők

Antifibrinolitikus tényezők

2. Thrombocyta



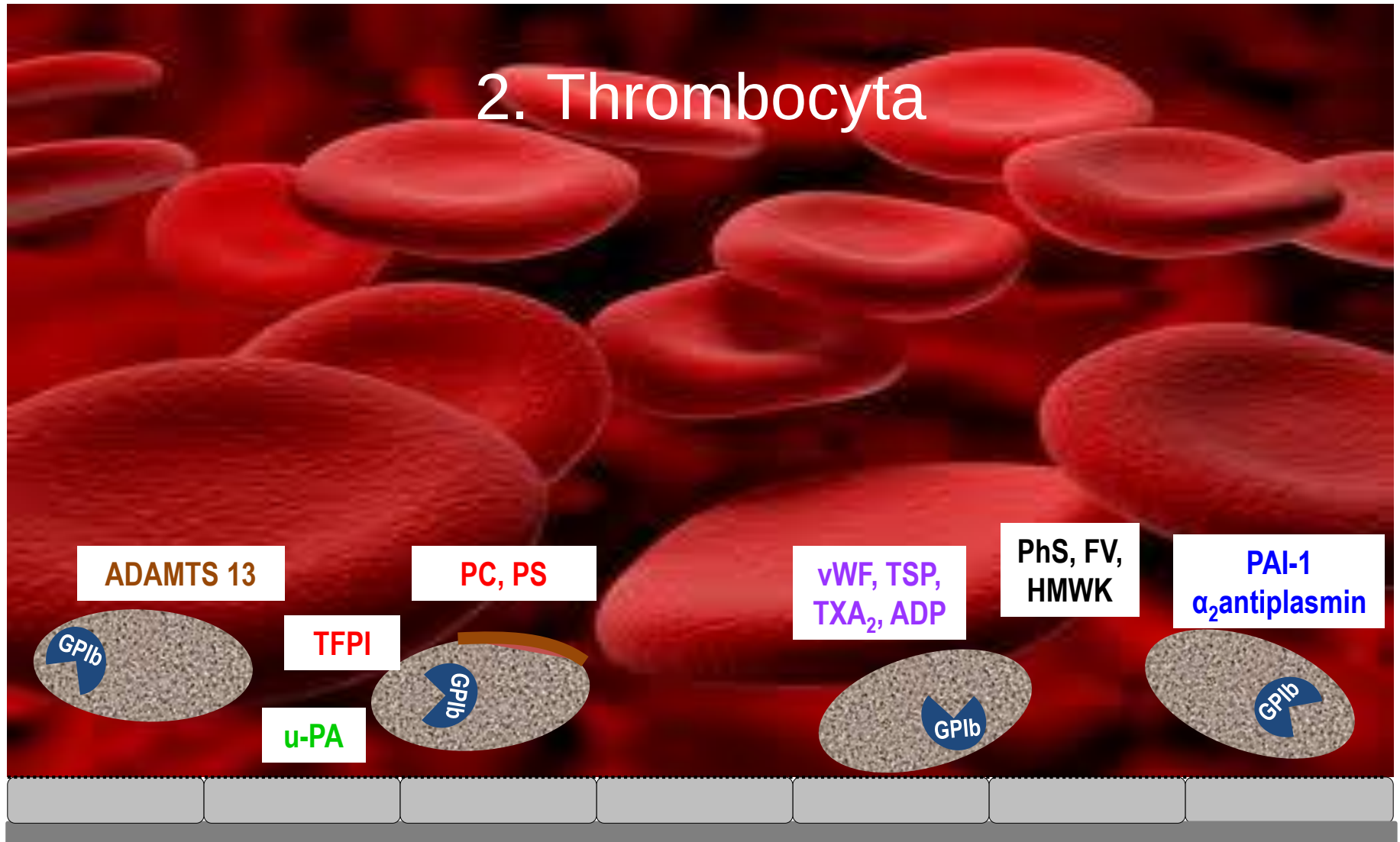
Thrombocythához kapcsolható főbb

Antiaggregációs

Antikoagulációs

Fibrinolitikus tényezők

2. Thrombocyta



Thrombocythához kapcsolható főbb
Antiaggregációs
Antikoagulációs
Fibrinolitikus folyamatok

Thrombocythához kapcsolható főbb
Aggregációs
Koagulációs
Antifibrinolitikus tényezők

Thrombocyta legfontosabb prokoagulációs receptorai

Receptor típusa	Ligandok	Megjegyzés
Adhézió		
GP-Ib (GP-Ib-V-IX)	vWF	„Munka receptor-collagen kötés”. ~40 000 / vérlemezke. Más ligandjai is vannak (pl. P-selectin → gyulladás).

Thrombocyta legfontosabb prokoagulációs receptorai

Receptor típusa	Ligandok	Megjegyzés
Adhézió		
GP-Ib (GP-Ib-V-IX)	vWF	„Munka receptor-collagen kötés”. ~40 000 / vérlemezke. Más ligandjai is vannak (pl. P-selectin → gyulladás).
Aktiváció		
GP-VI	Collagen GPO	„Információs receptor-collagen kötés”. Legfontosabb aktiválási szignál képző receptor, ehhez fontos a lehorgonyzás a GP-Ib-V-IX révén.
PAR-1, 4	Thrombin	Alacsony thrombin koncentrációnál már aktiválódik, gyors folyamatként.
P2Y ₁ /P2Y ₁₂	ADP	Az aktiváció kezdeti szakaszában aktív.
TXA ₂	TXA ₂	Fontos második hullám mediátor.
α _{2A}	Epinephrin	Az előbbi aktivációs hatások potencírozása.
EP3	PGE ₂	
Serotonin 2A	Serotonin	

Thrombocyta legfontosabb prokoagulációs receptorai

Receptor típusa	Ligandok	Megjegyzés
Adhézió		
GP-Ib (GP-Ib-V-IX)	vWF	„Munka receptor-collagen kötés”. ~40 000 / vérlemezke. Más ligandjai is vannak (pl. P-selectin → gyulladás).
Aktiváció		
GP-VI	Collagen GPO	„Információs receptor-collagen kötés”. Legfontosabb aktiválási szignál képző receptor, ehhez fontos a lehorgonyzás a GP-Ib-V-IX révén.
PAR-1, 4	Thrombin	Alacsony thrombin koncentrációnál már aktiválódik, gyors folyamatként.
P2Y ₁ /P2Y ₁₂	ADP	Az aktiváció kezdeti szakaszában aktív.
TXA ₂	TXA ₂	Fontos második hullám mediátor.
α _{2A}	Epinephrin	Az előbbi aktivációs hatások potencírozása.
EP3	PGE ₂	
Serotonin 2A	Serotonin	



Thrombocyta legfontosabb prokoagulációs receptorai

Receptor típusa	Ligandok	Megjegyzés
Adhézió		
GP-Ib (GP-Ib-V-IX)	vWF	„Munka receptor-collagen kötés”. ~40 000 / vérlemezke. Más ligandjai is vannak (pl. P-selectin → gyulladás).
Aktiváció		
GP-VI	Collagen GPO	„Információs receptor-collagen kötés”. Legfontosabb aktiválási szignál képző receptor, ehhez fontos a lehorgonyzás a GP-Ib-V-IX révén.
PAR-1, 4	Thrombin	Alacsony thrombin koncentrációnál már aktiválódik, gyors folyamatként.
P2Y ₁ /P2Y ₁₂	ADP	Az aktiváció kezdetén/későbbi szakaszában aktív.
TXA ₂	TXA ₂	Fontos második hullám mediátor.
α _{2A}	Epinephrin	Az előbbi aktivációs hatások potencírozása.
EP3	PGE ₂	
Serotonin 2A	Serotonin	
Aggregáció		
GP-IIb/IIIa (α _{Ib} -β ₃)	Fibrinogén	Nyugalomban affinitása alacsony, csak az aktiváció után funkcionál. 40-80 000 / vérlemezke. Magas fibrinogénszint maszkírozni képes a thrombocytopenia hatását!

- thrombocyta-adhézió:

collagen – vWF – GP-Ib-V-IX



Kollagén IV

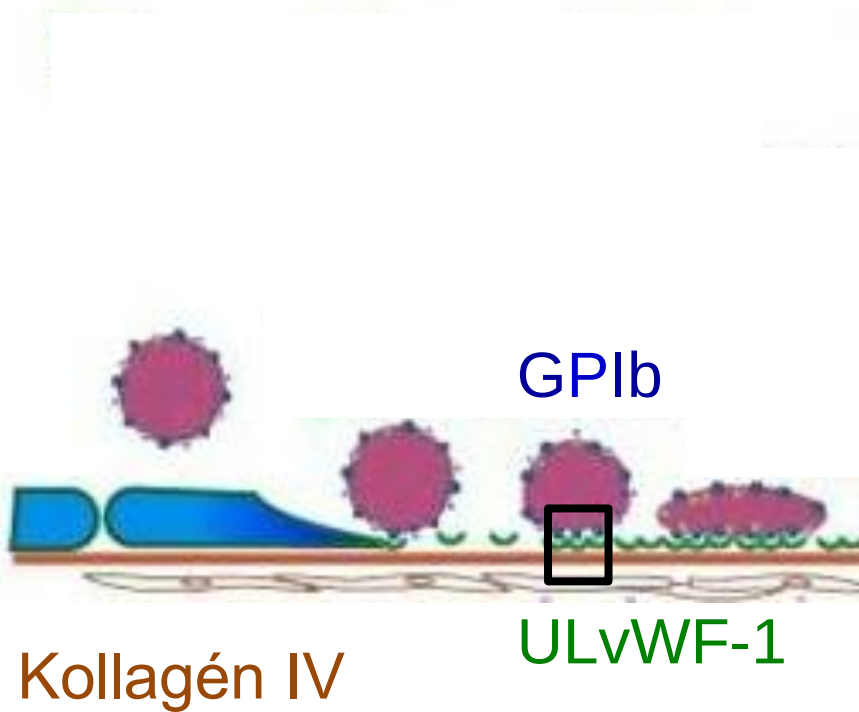
ULvWF-1



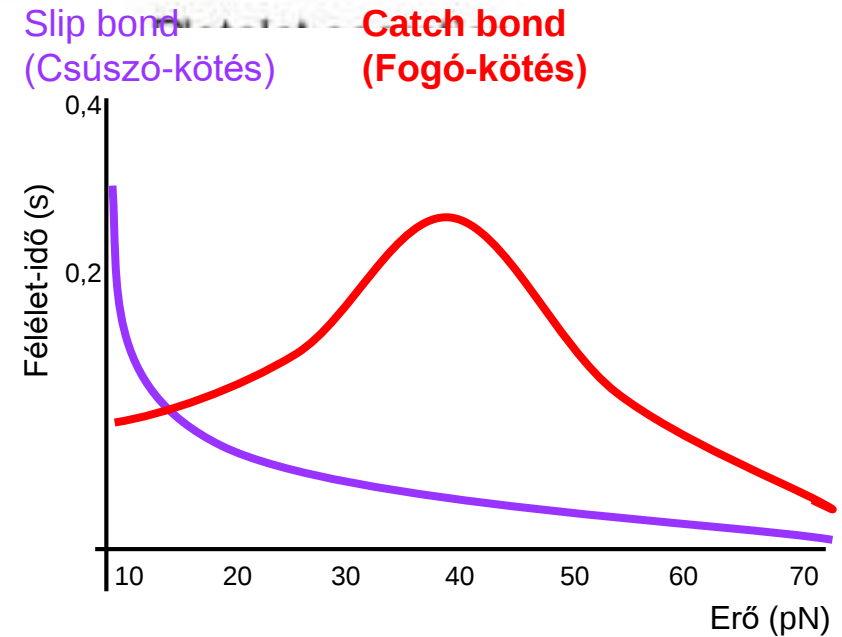
Áramlás iránya

- thrombocyta-adhézió:

collagen – vWF – GP-Ib-V-IX



Áramlás iránya



Fiziológiásan

Kapilláris Sérülés Artéria

Áramlás iránya

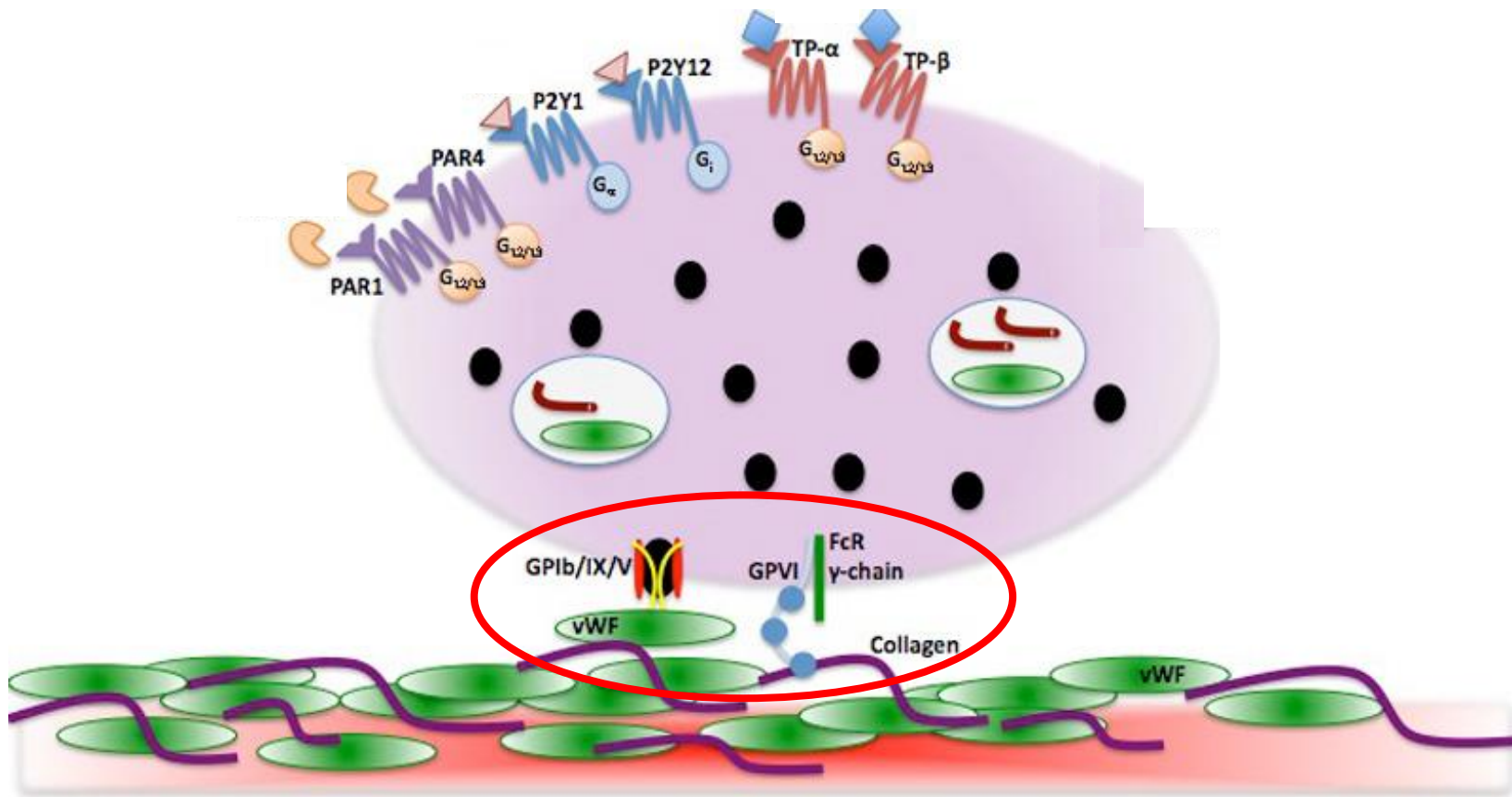
Huizinga EG. *Science* 297:1176-1179, 2002.

Berndt MC. *Haemophilia* 20:15-22, 2014.

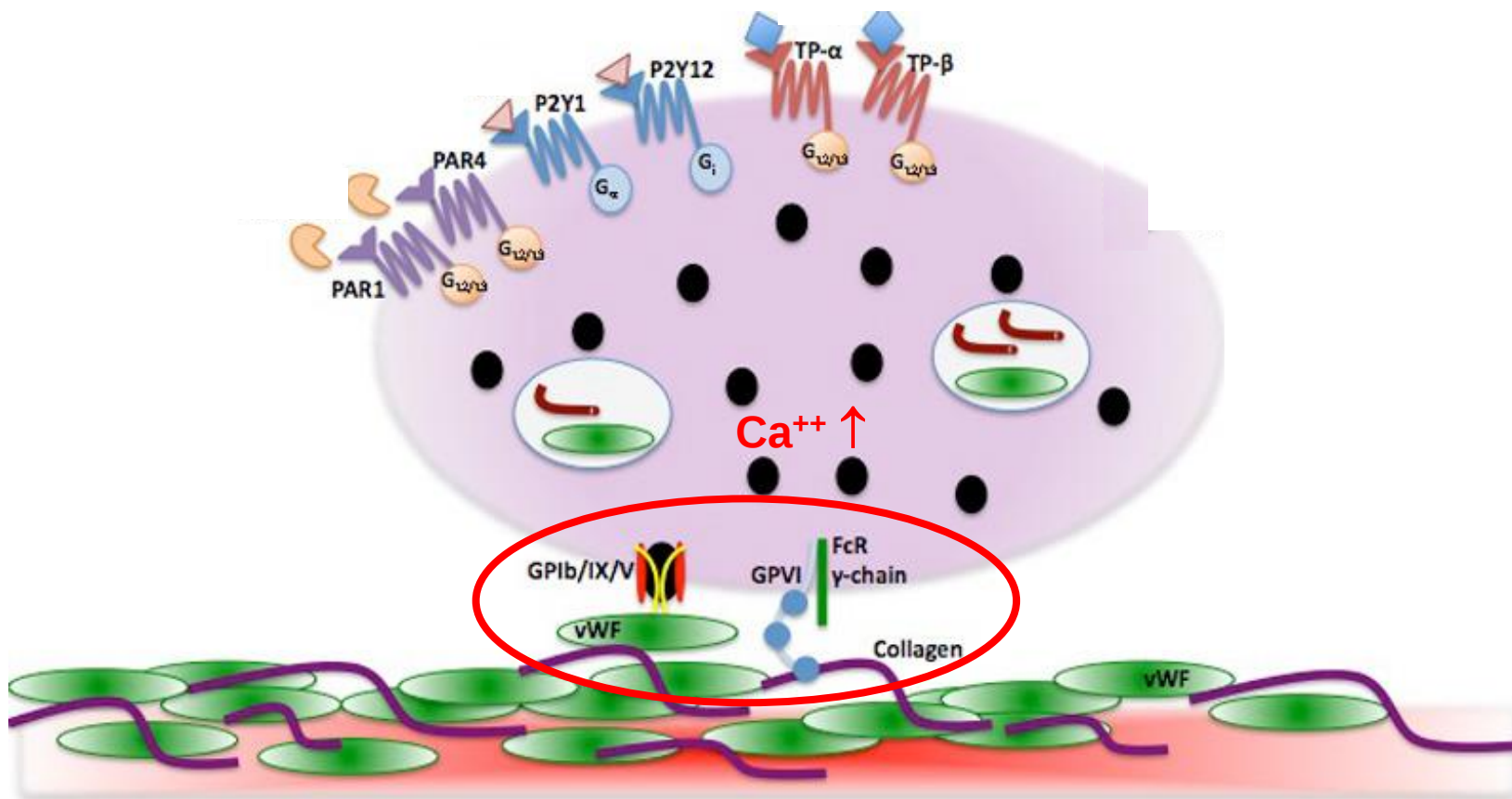
Kim, JC. *Nature*, 466:992-995, 2010.

Hársfalvi J. *DOTÉ*, 2011.

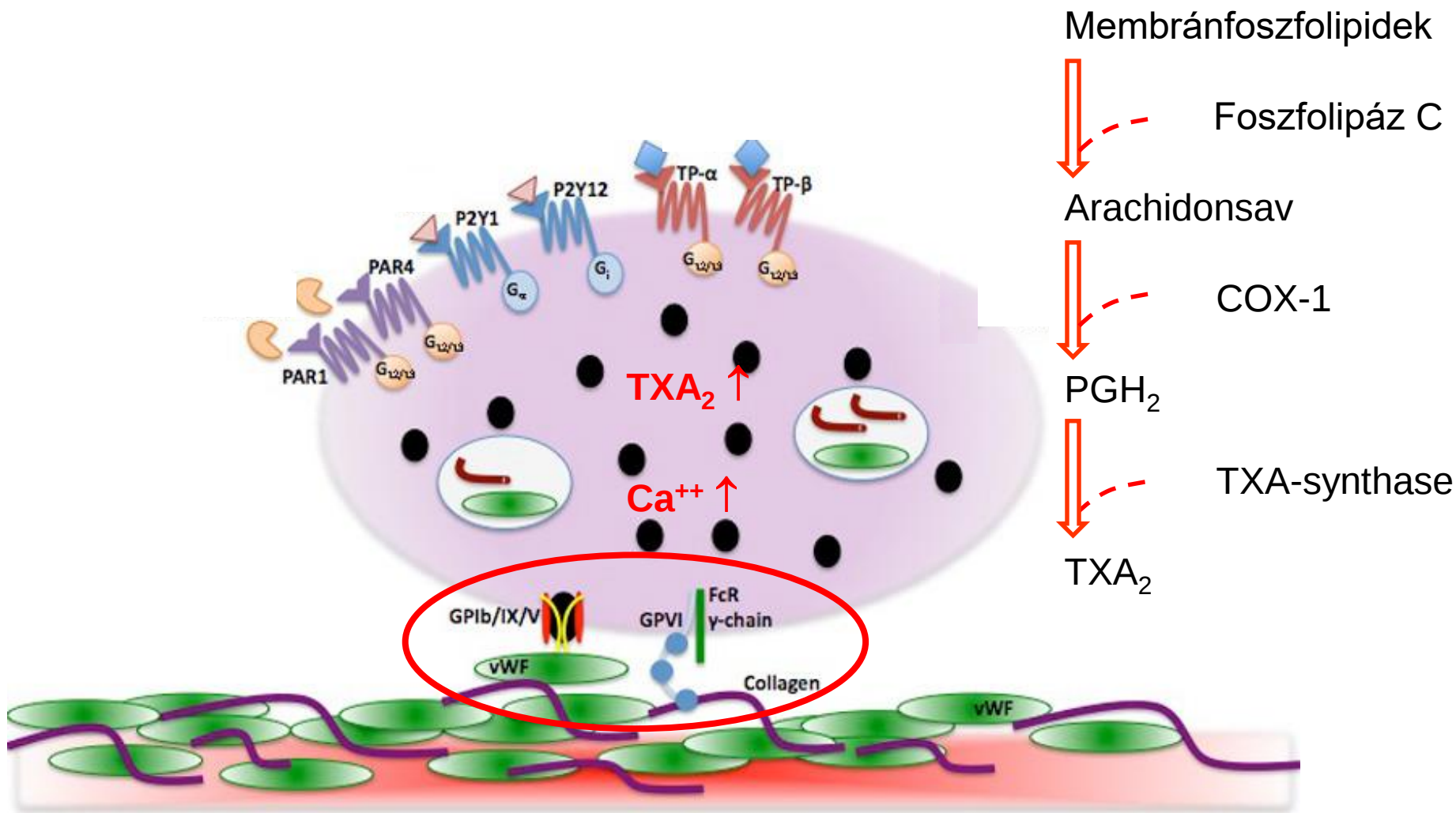
Aktiváció I.



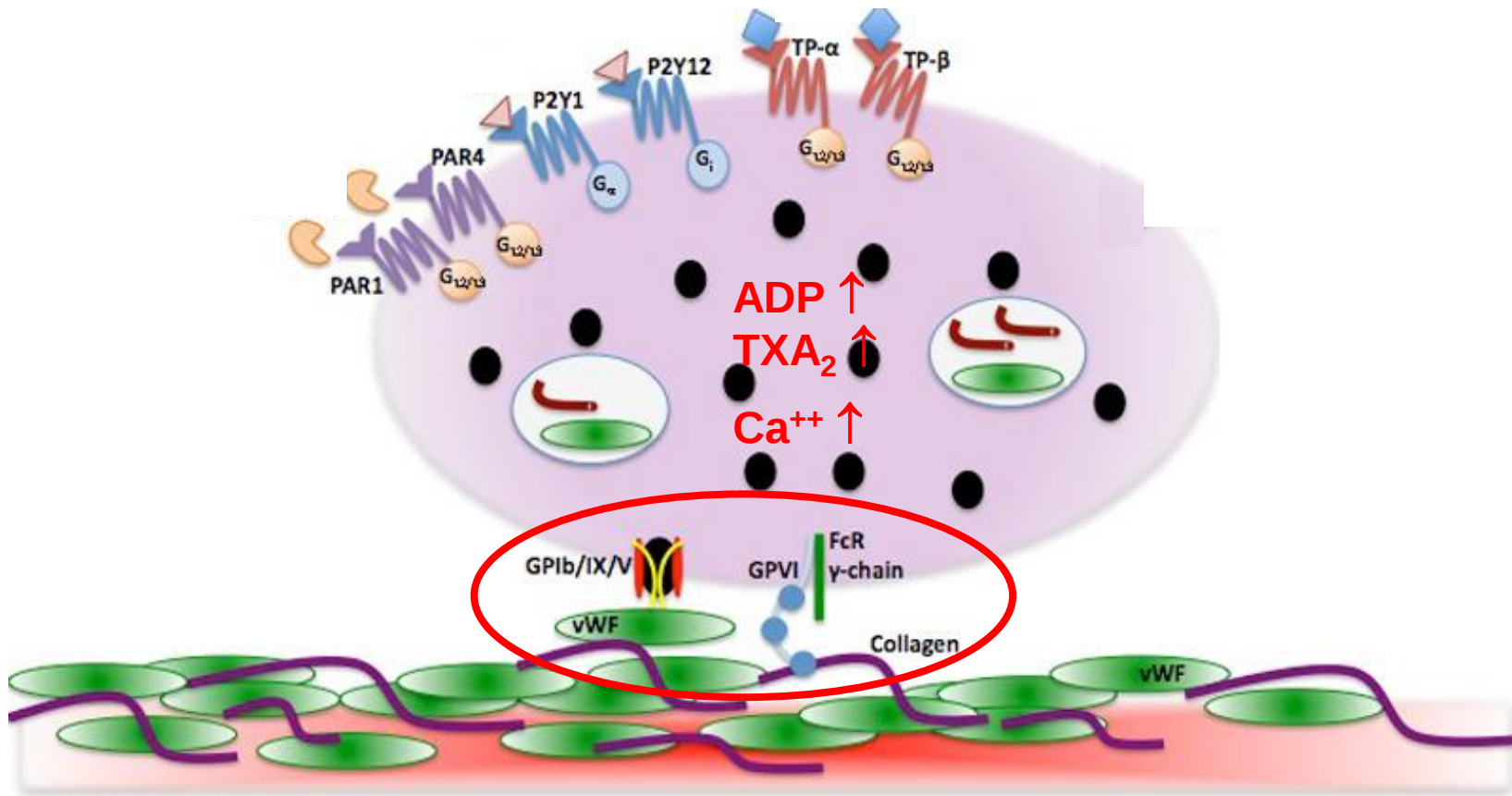
Aktiváció I.: paracrin agonista folyamatok indulása



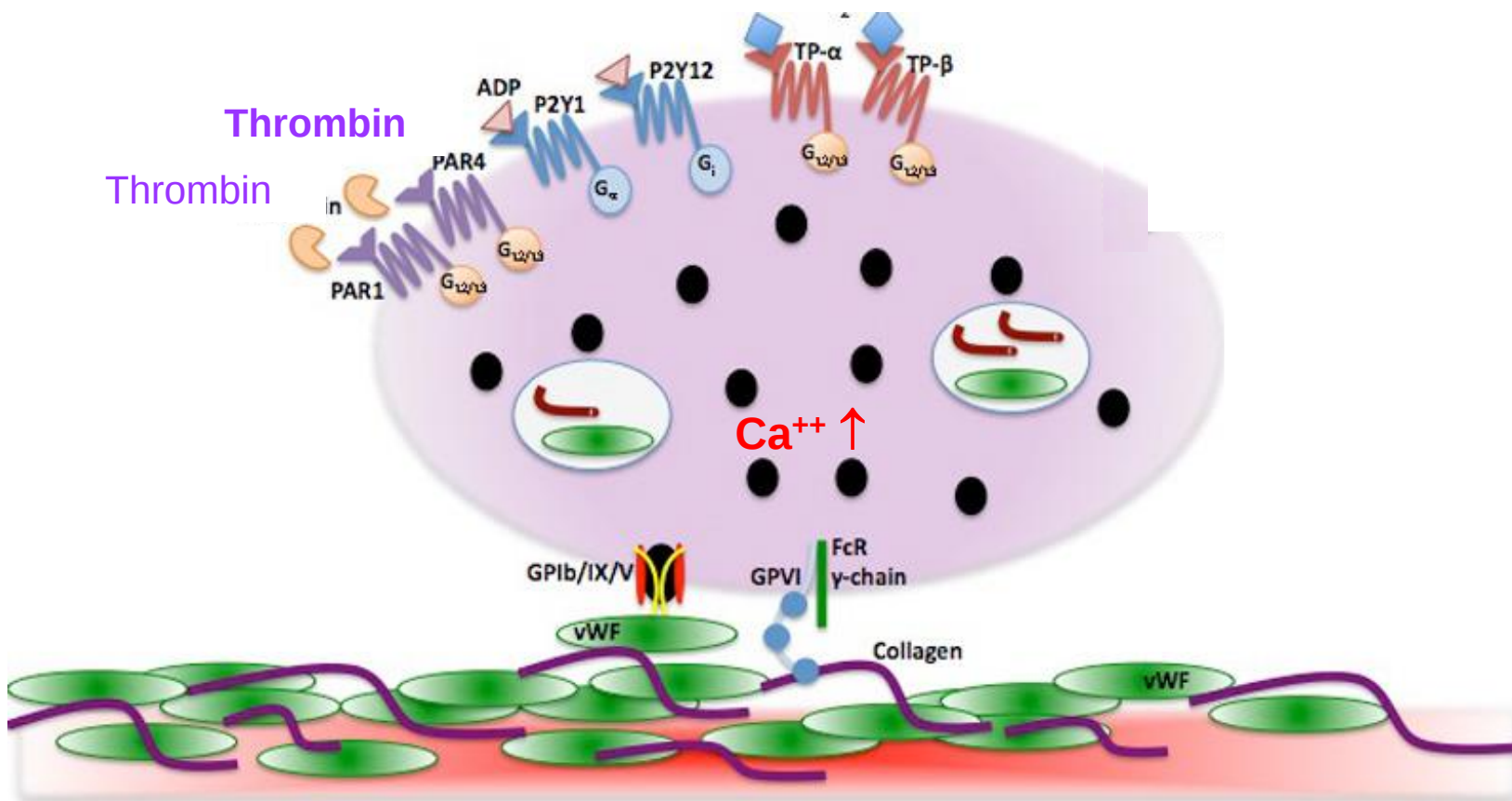
Aktiváció I.: paracrin agonista folyamatok indulása, 1.

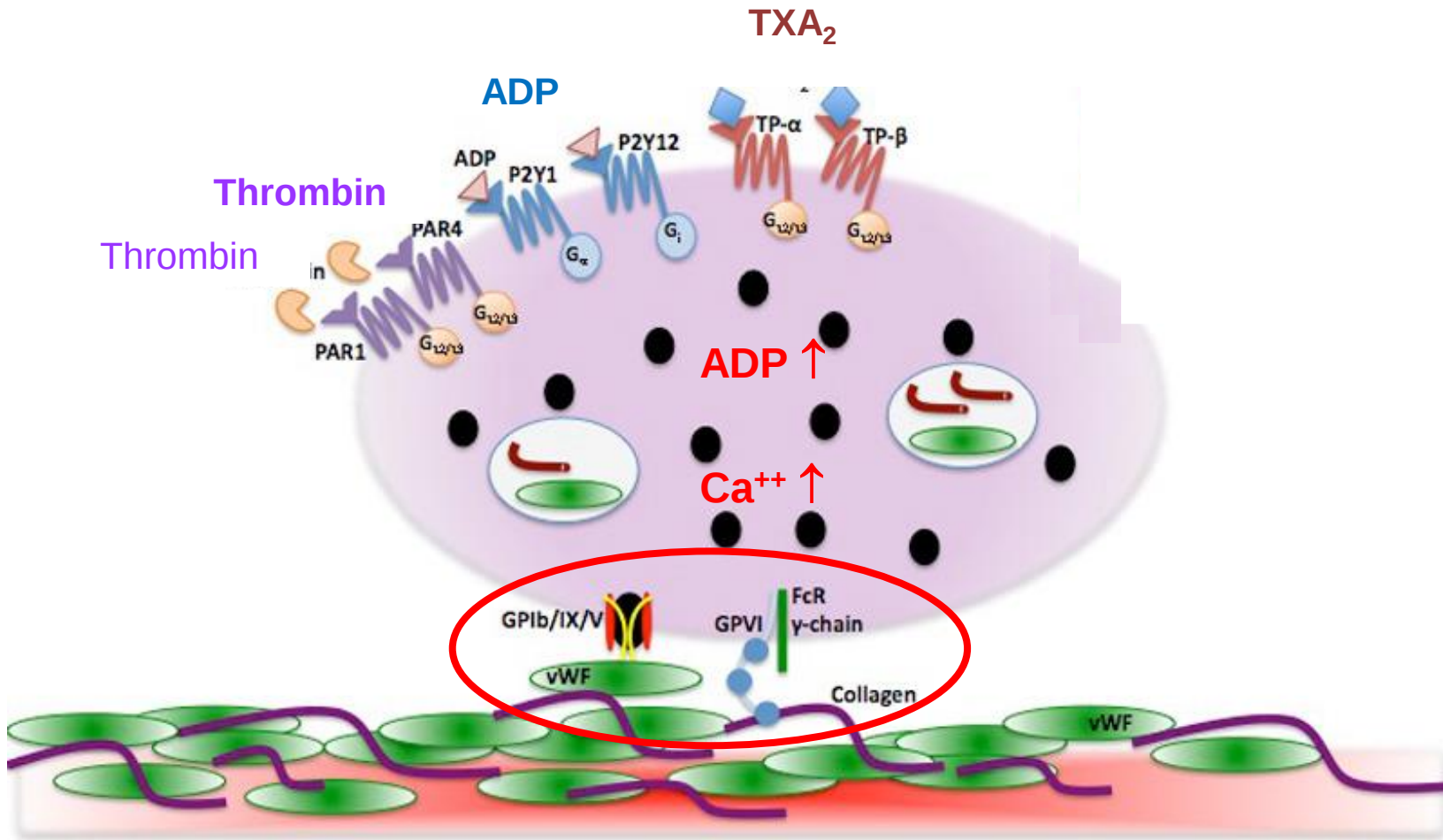


Aktiváció I.: paracrin agonista folyamatok indulása, 2.

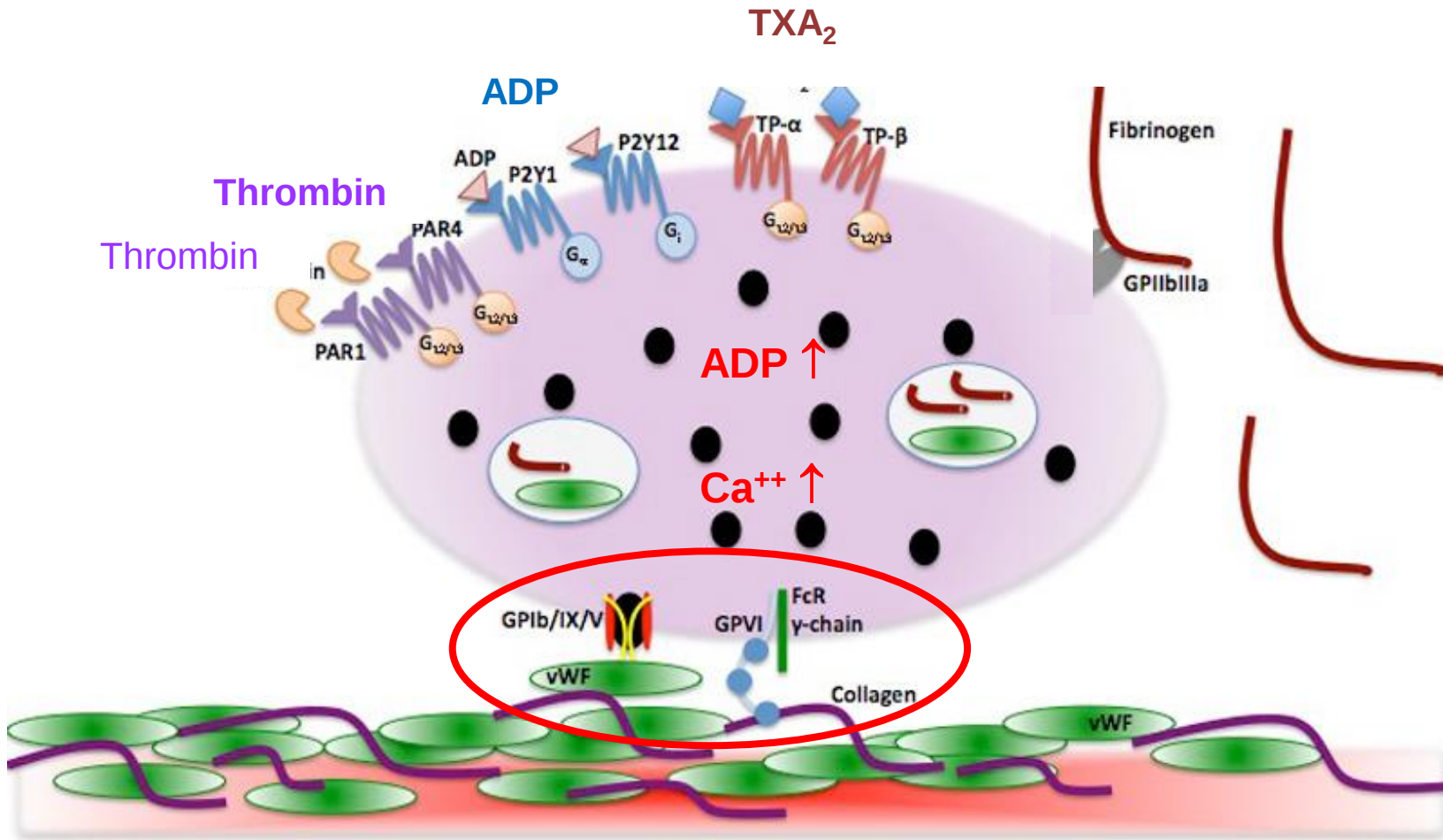


Aktiváció II.: thrombin





Aggregáció



3. Vérplazma

PC

Plasminogén

fl (fibrinogén)

fl (fibrinogén, 85-90%)

α_2 antiplasmin

PS

fl II (prothrombin)

AT

fV

fVII

fVIII-vWF

fIX

fX

fXI

fXII

fXIII

Plazmához kapcsolható főbb

Antikoagulációs

Fibrinolitikus tényezők

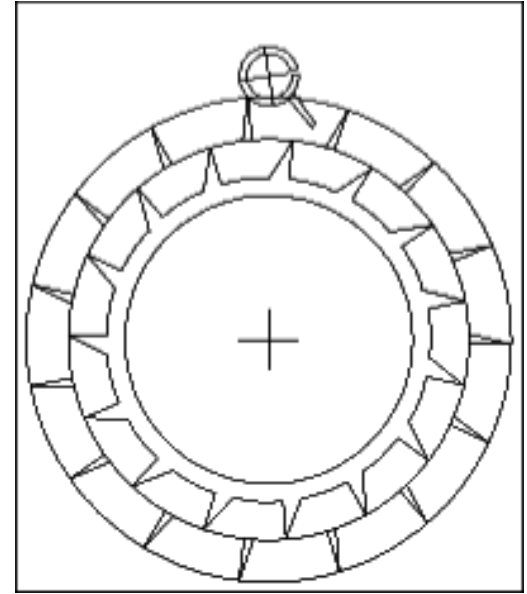
Plazmához kapcsolható főbb

Aggregációs

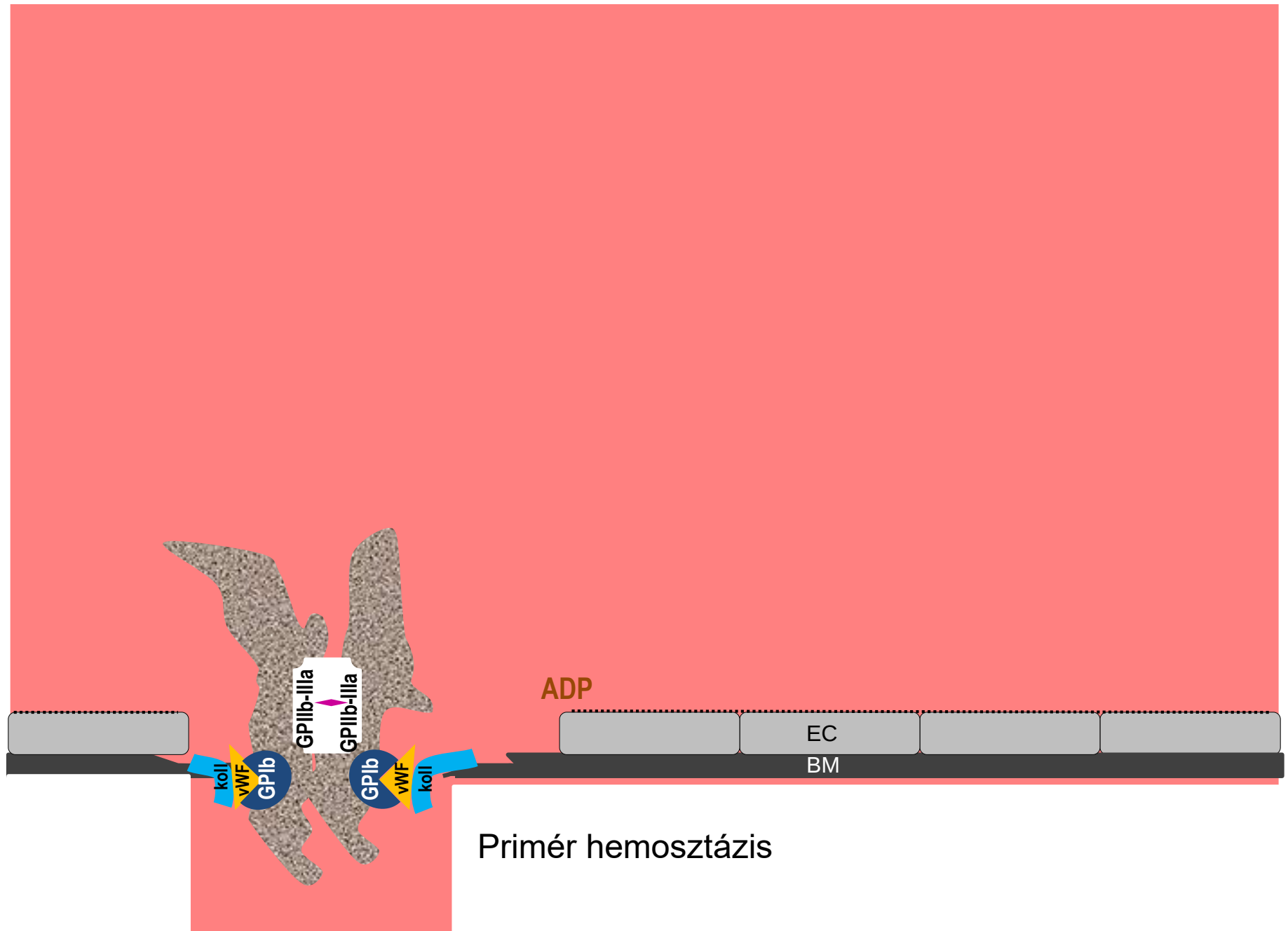
Koagulációs

Antifibrinolitikus tényezők

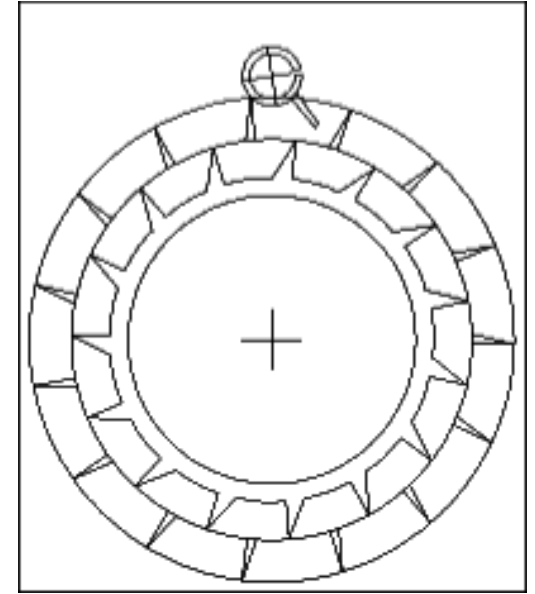
Működés I.



Aggregációs folyamatok

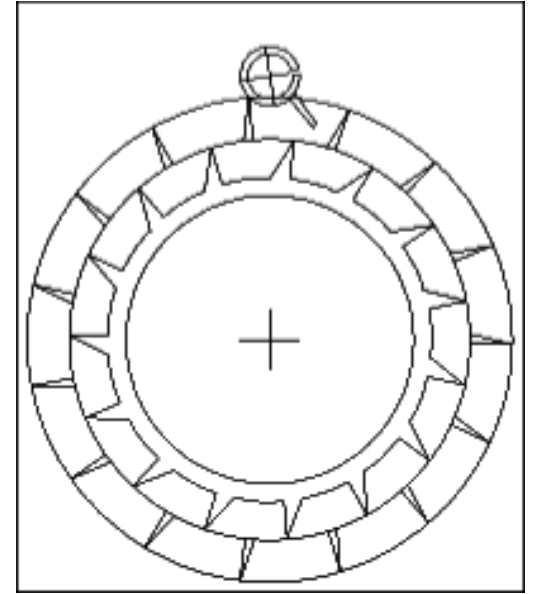


Működés II.

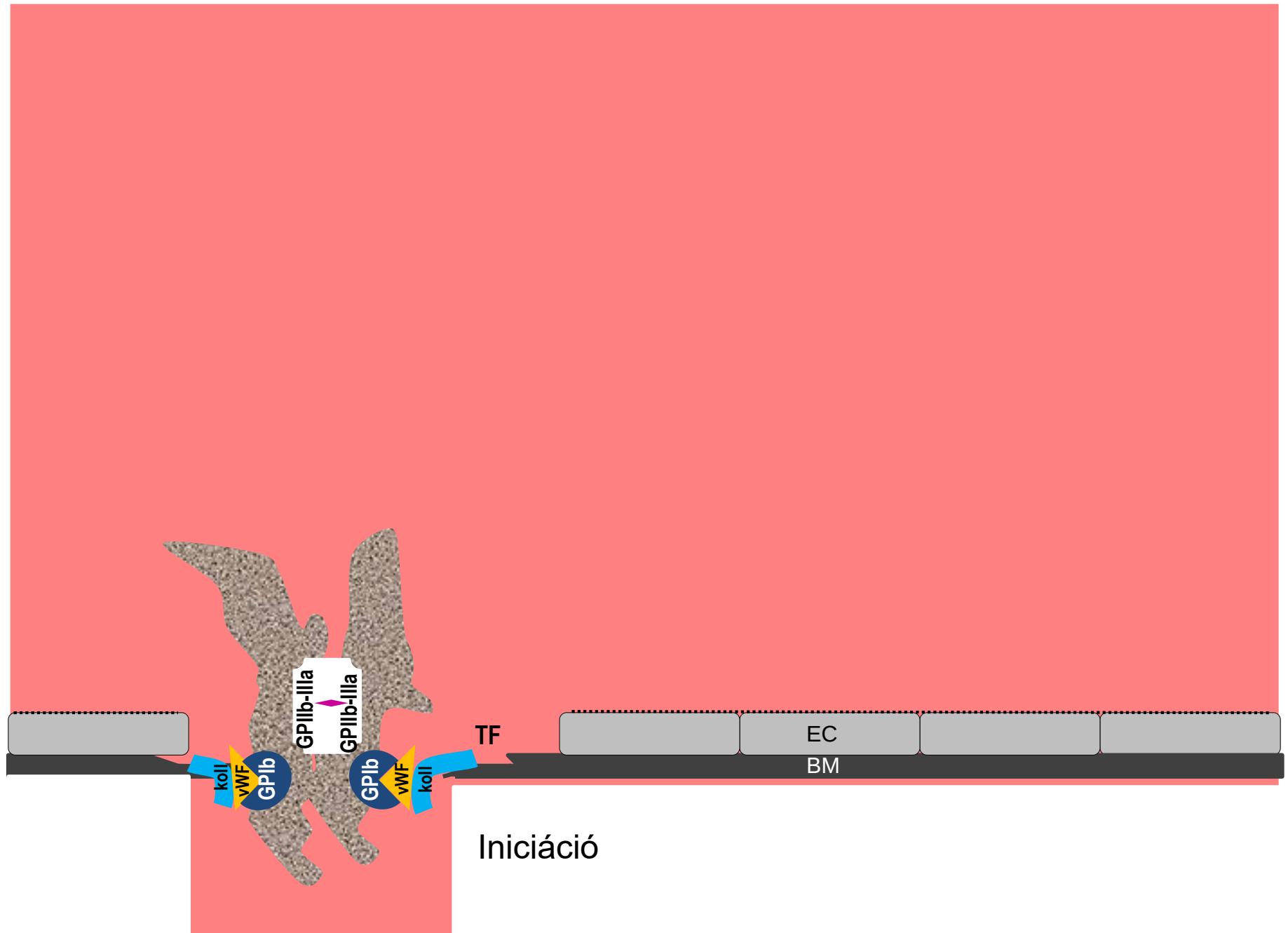


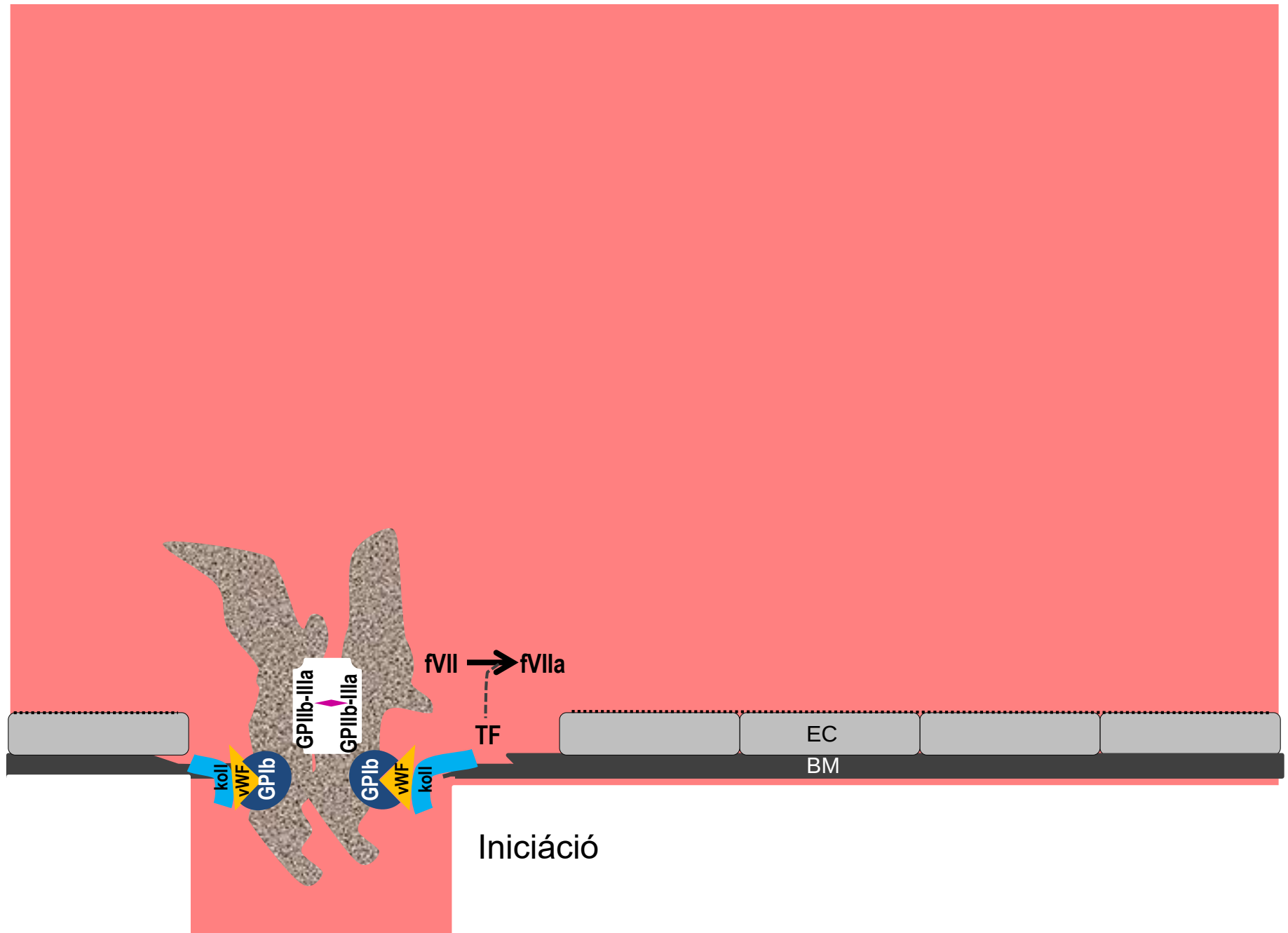
Antiaggregációs folyamatok

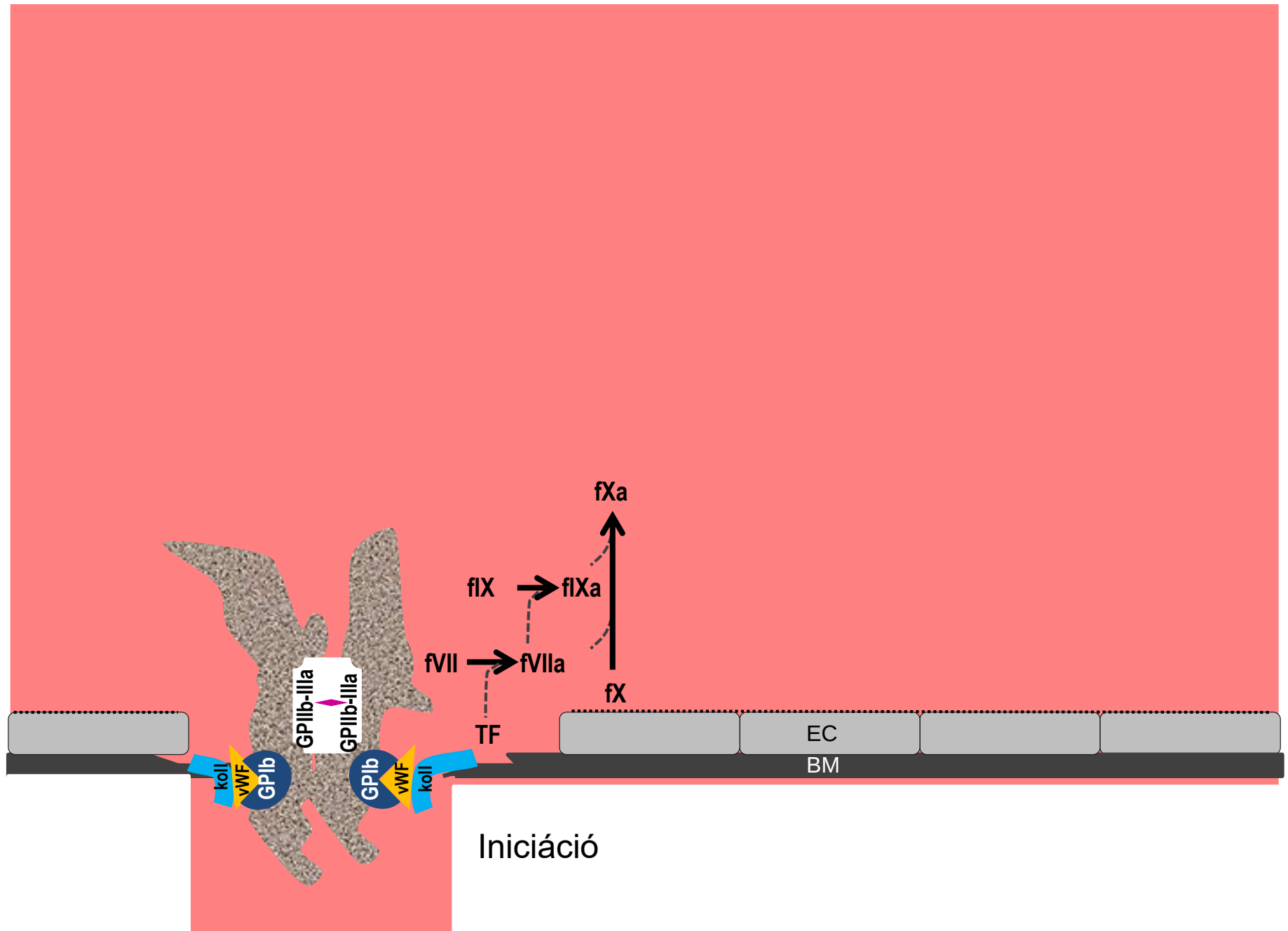
Működés II.

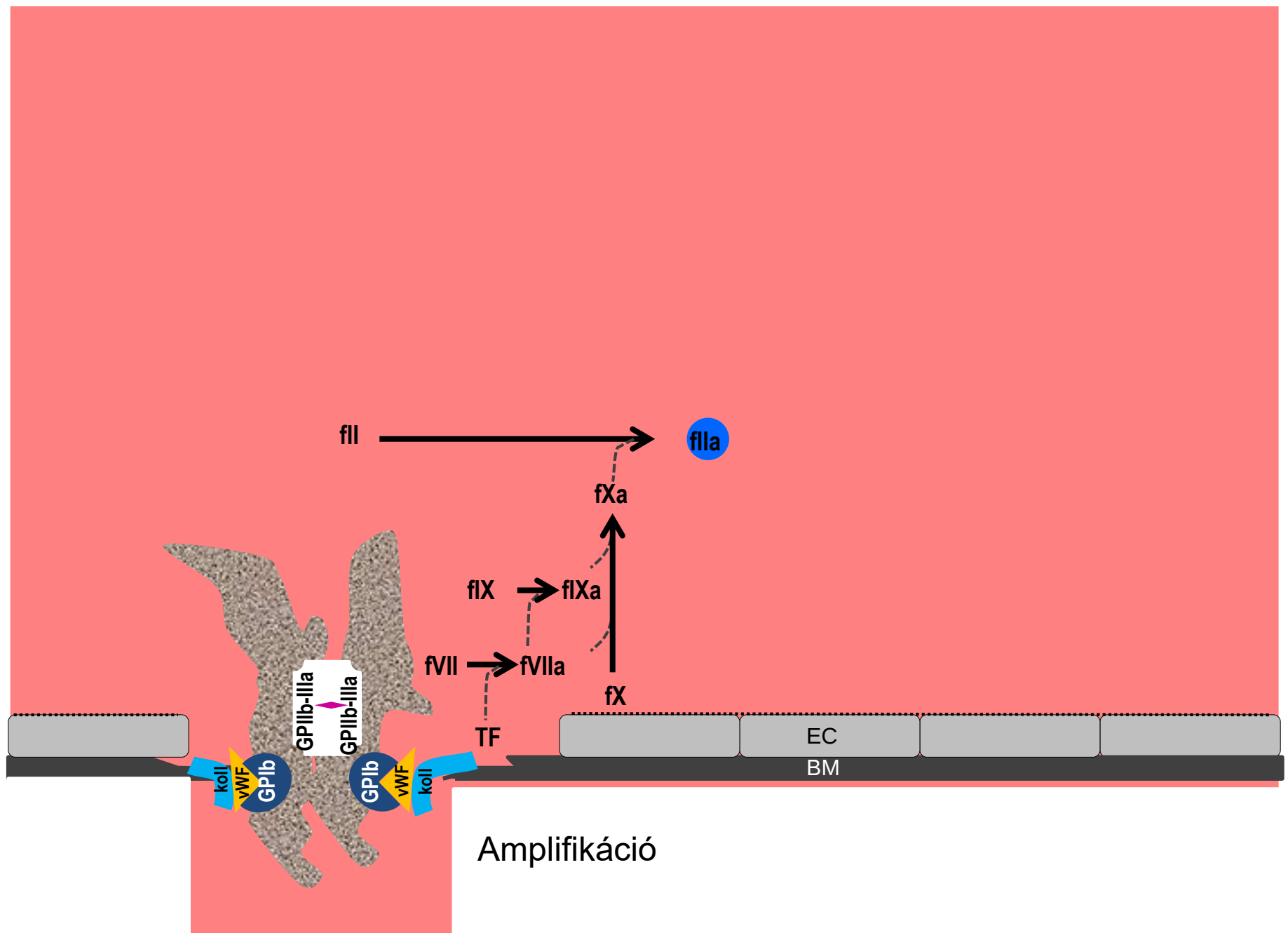


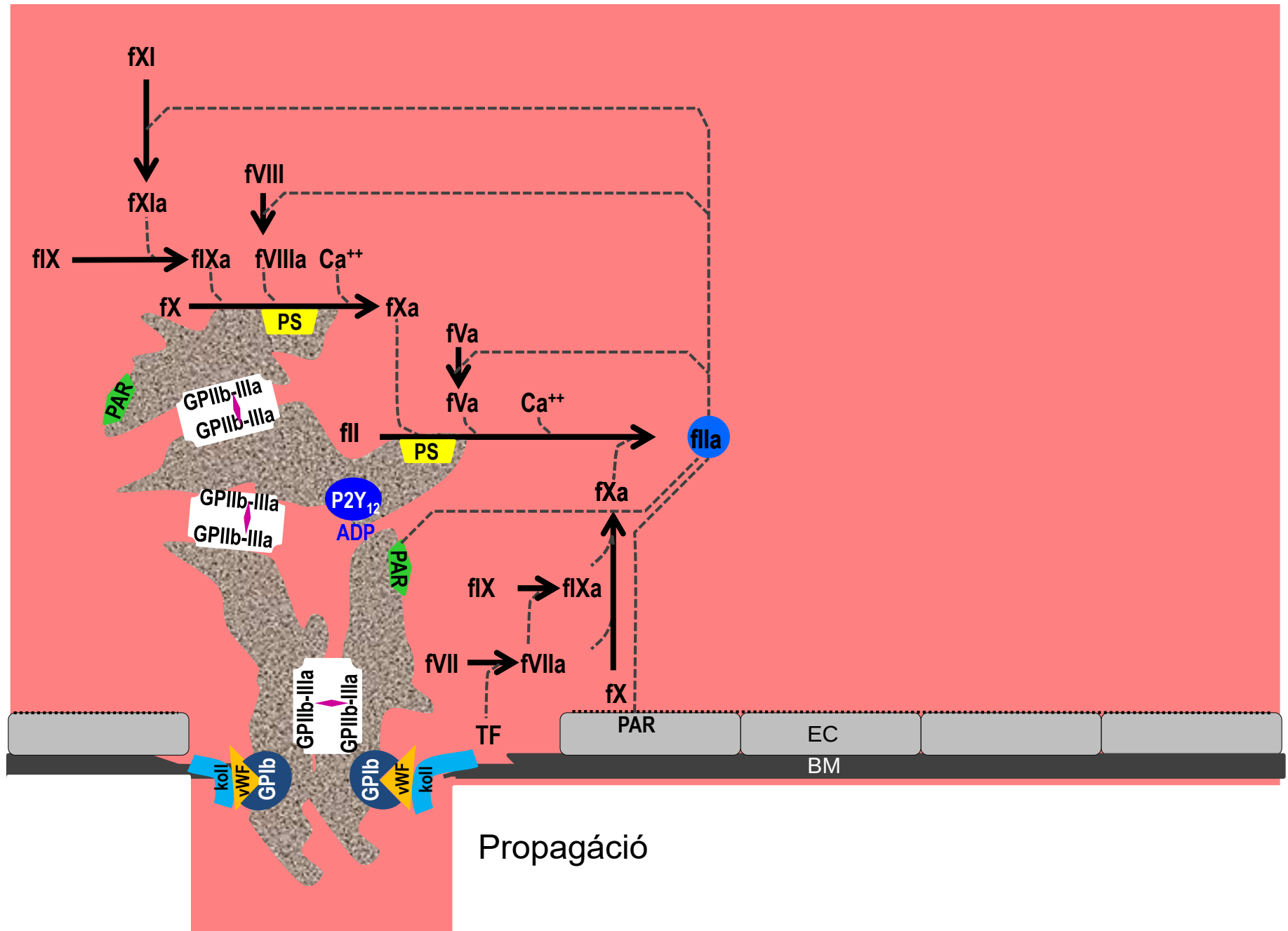
Koagulációs folyamatok

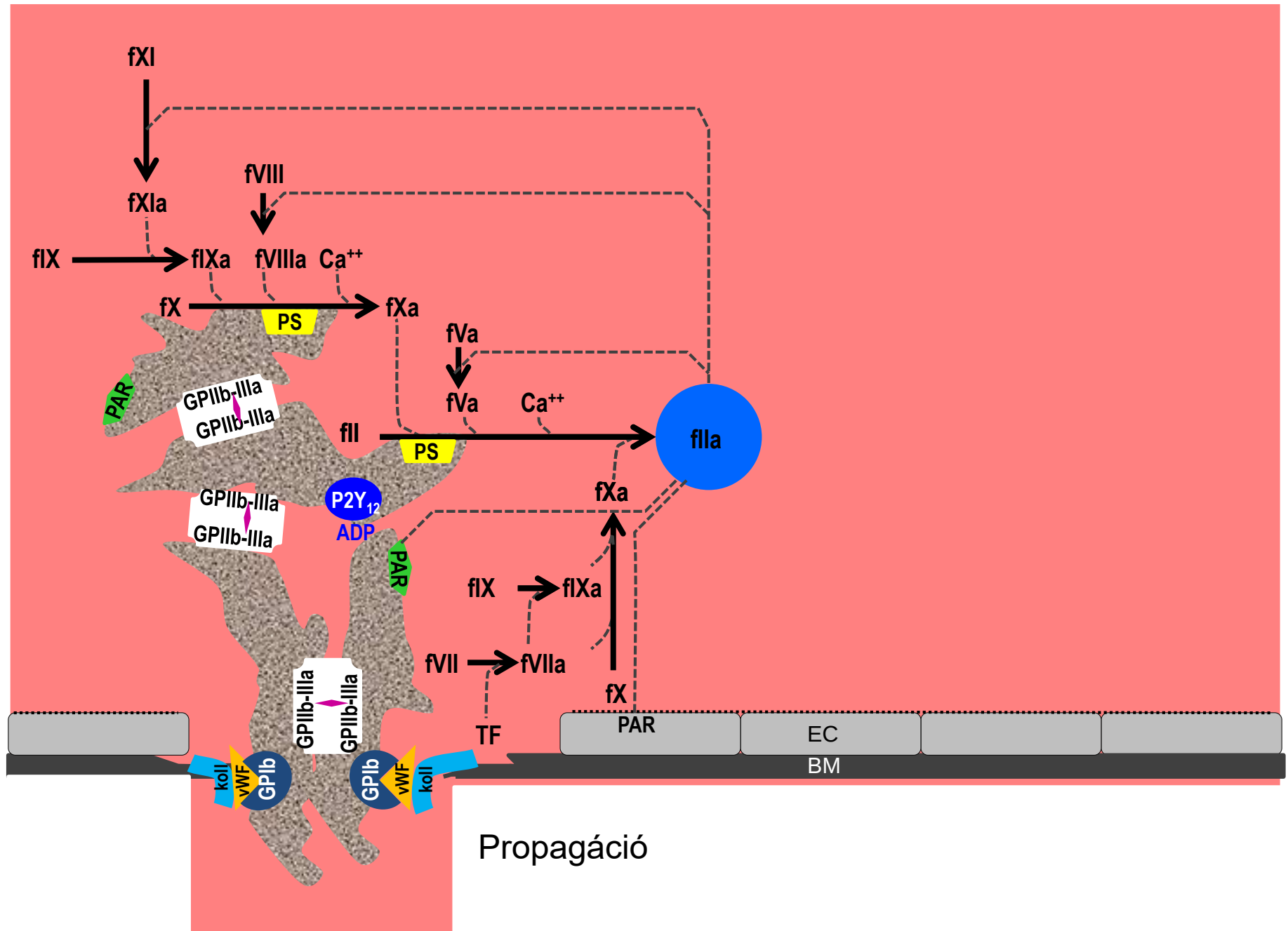


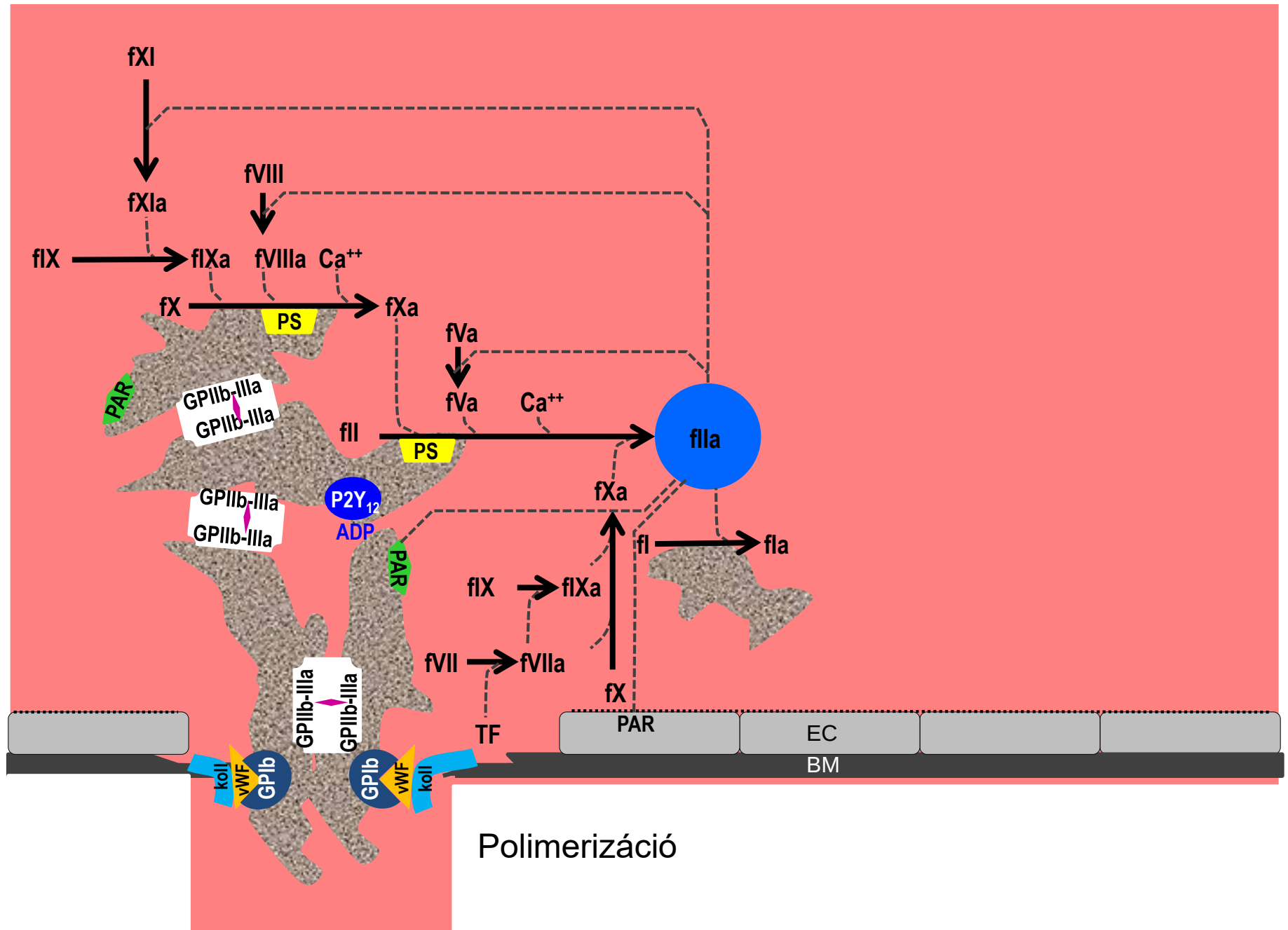


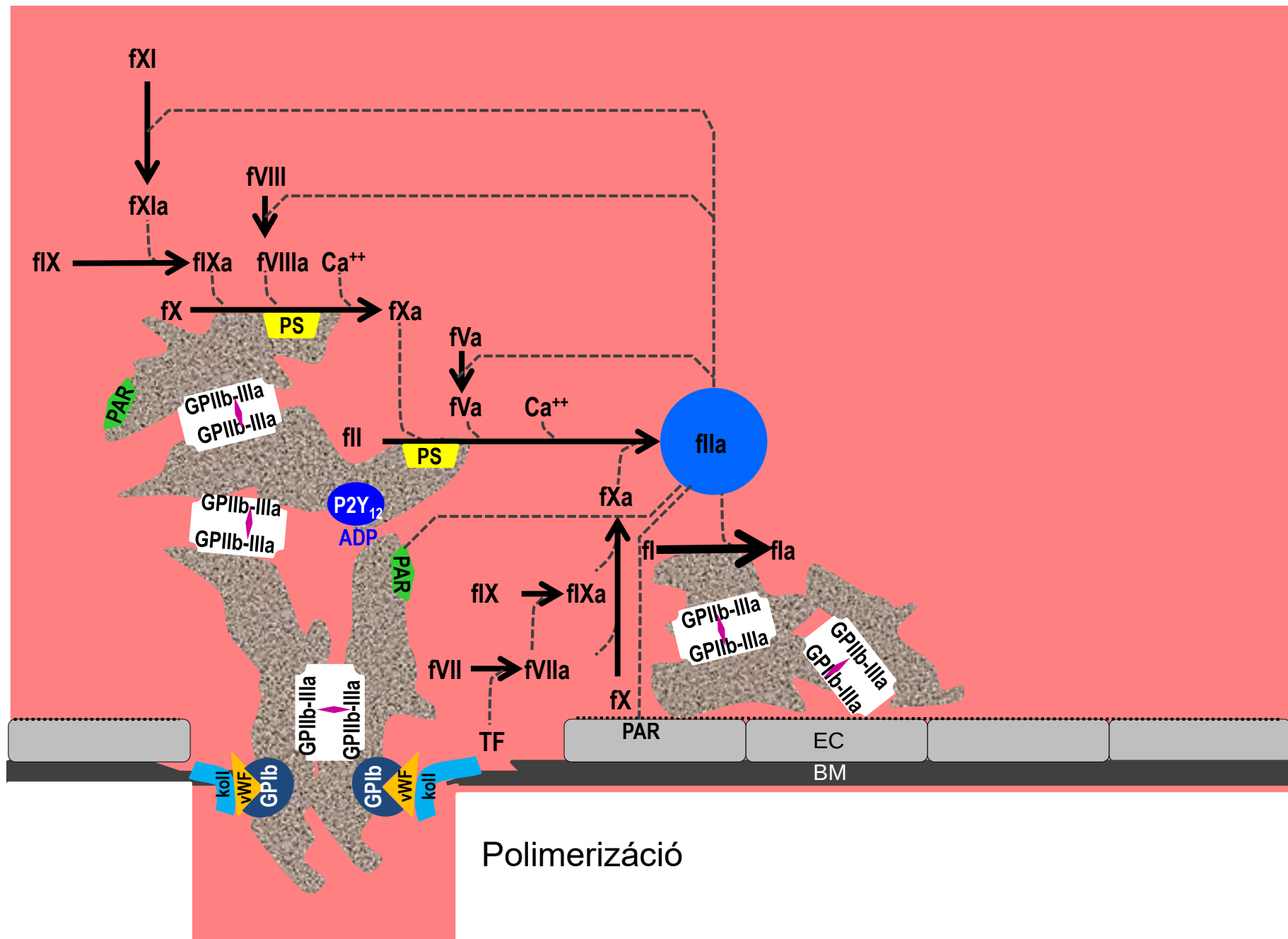


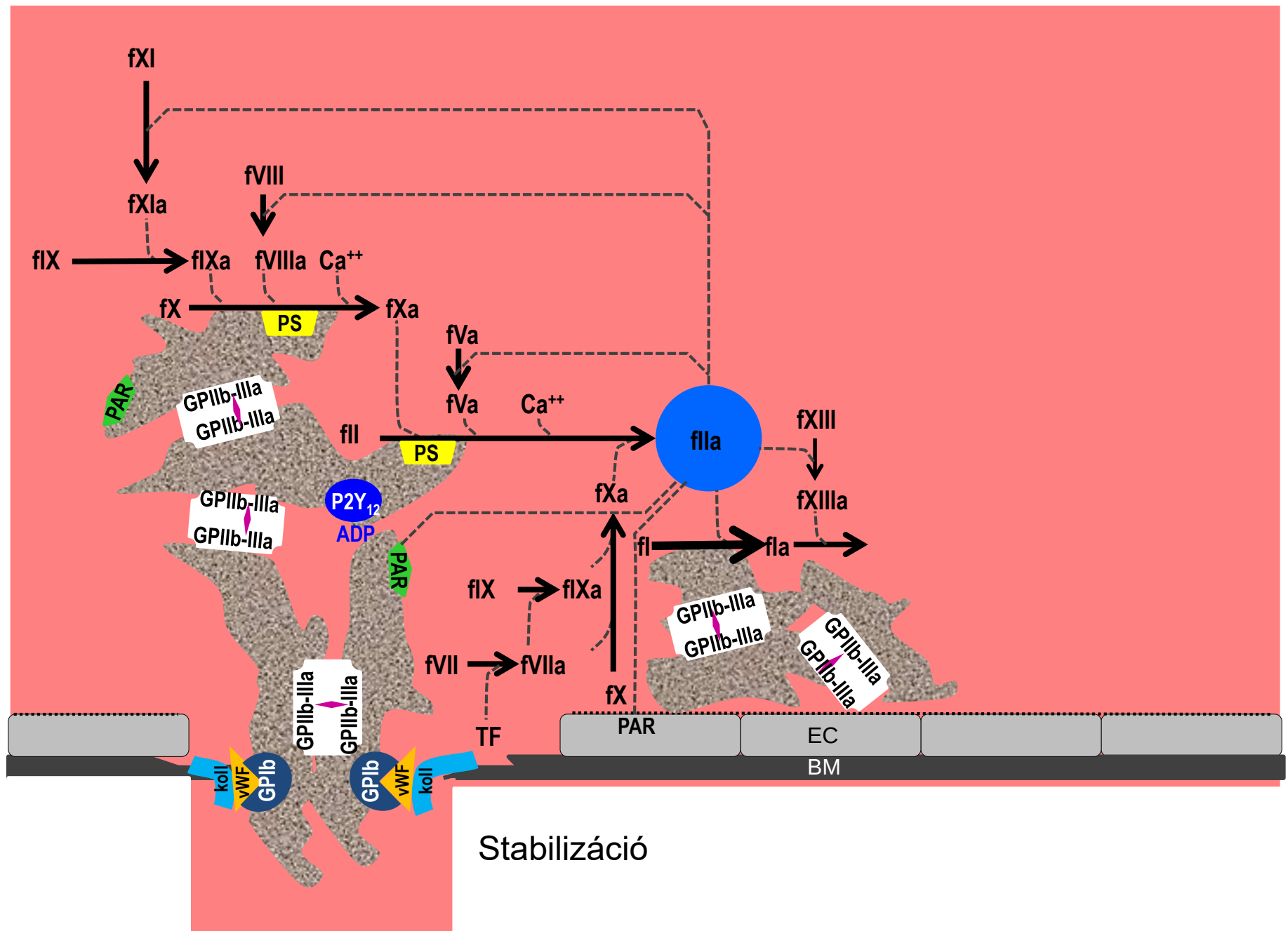


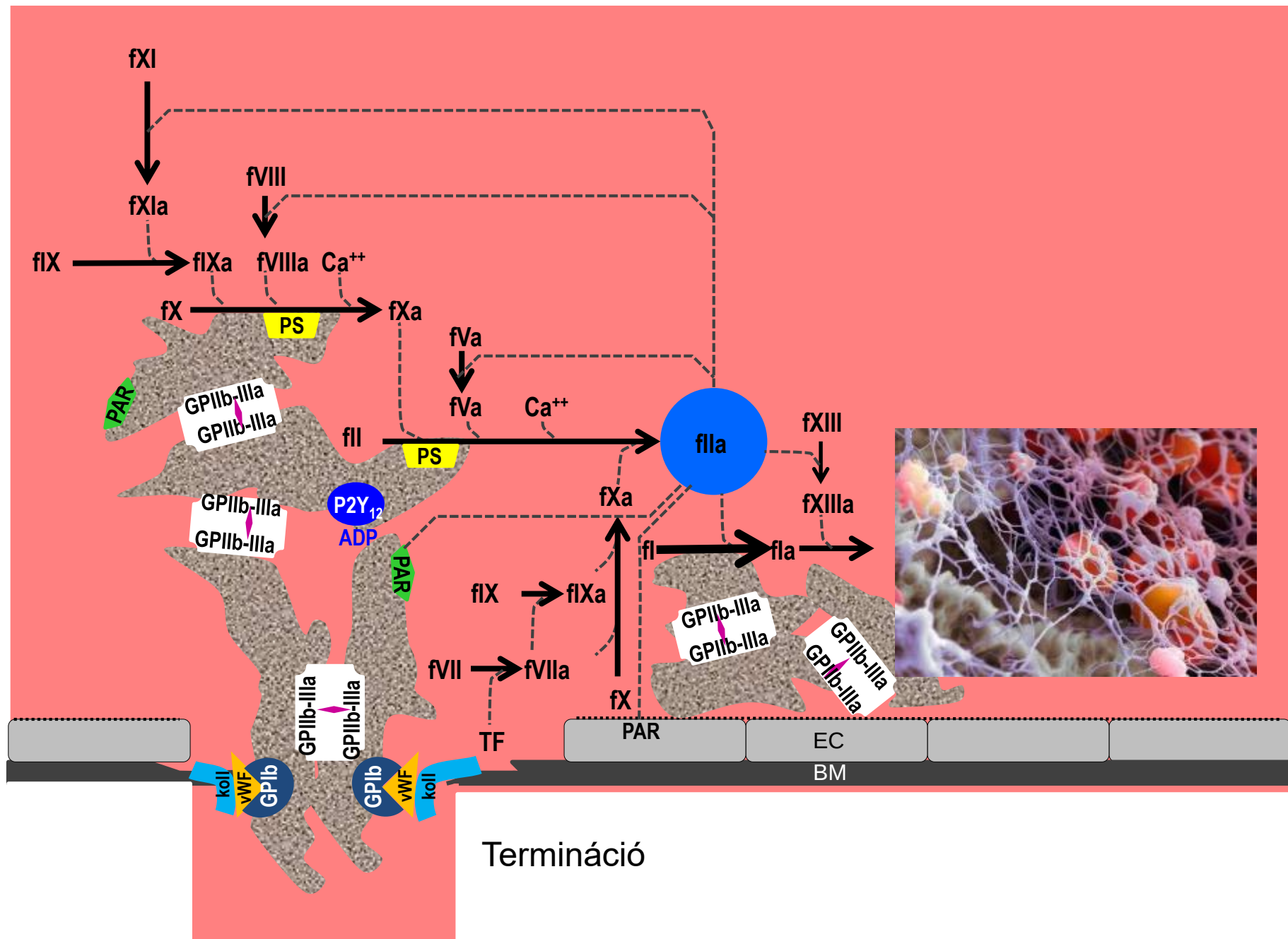




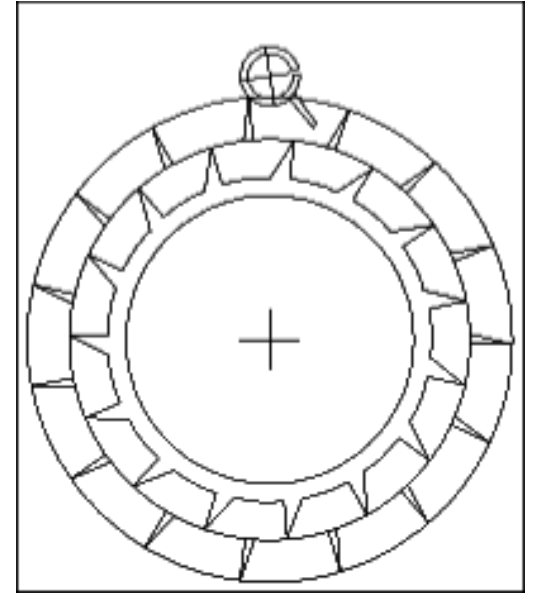




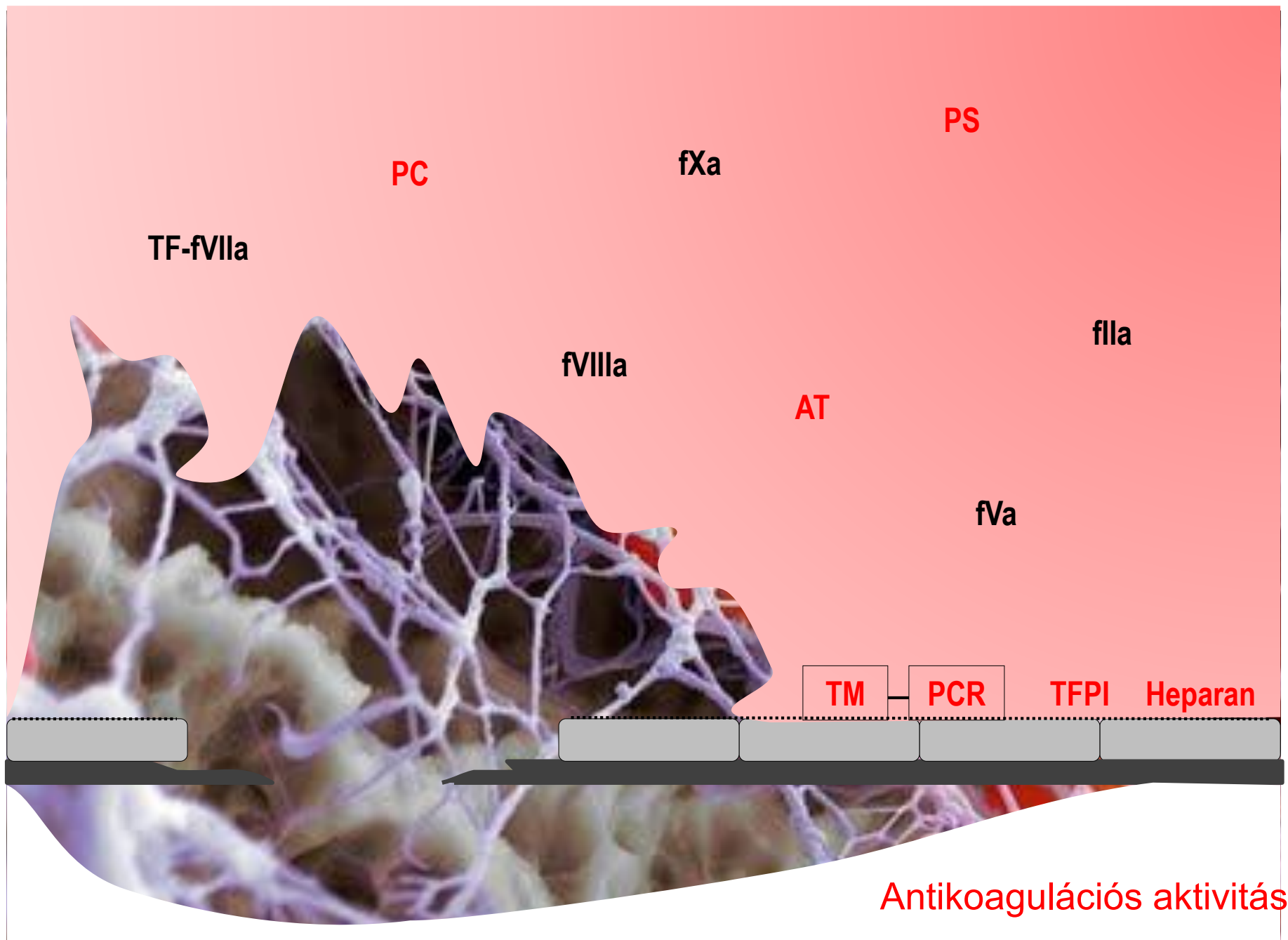


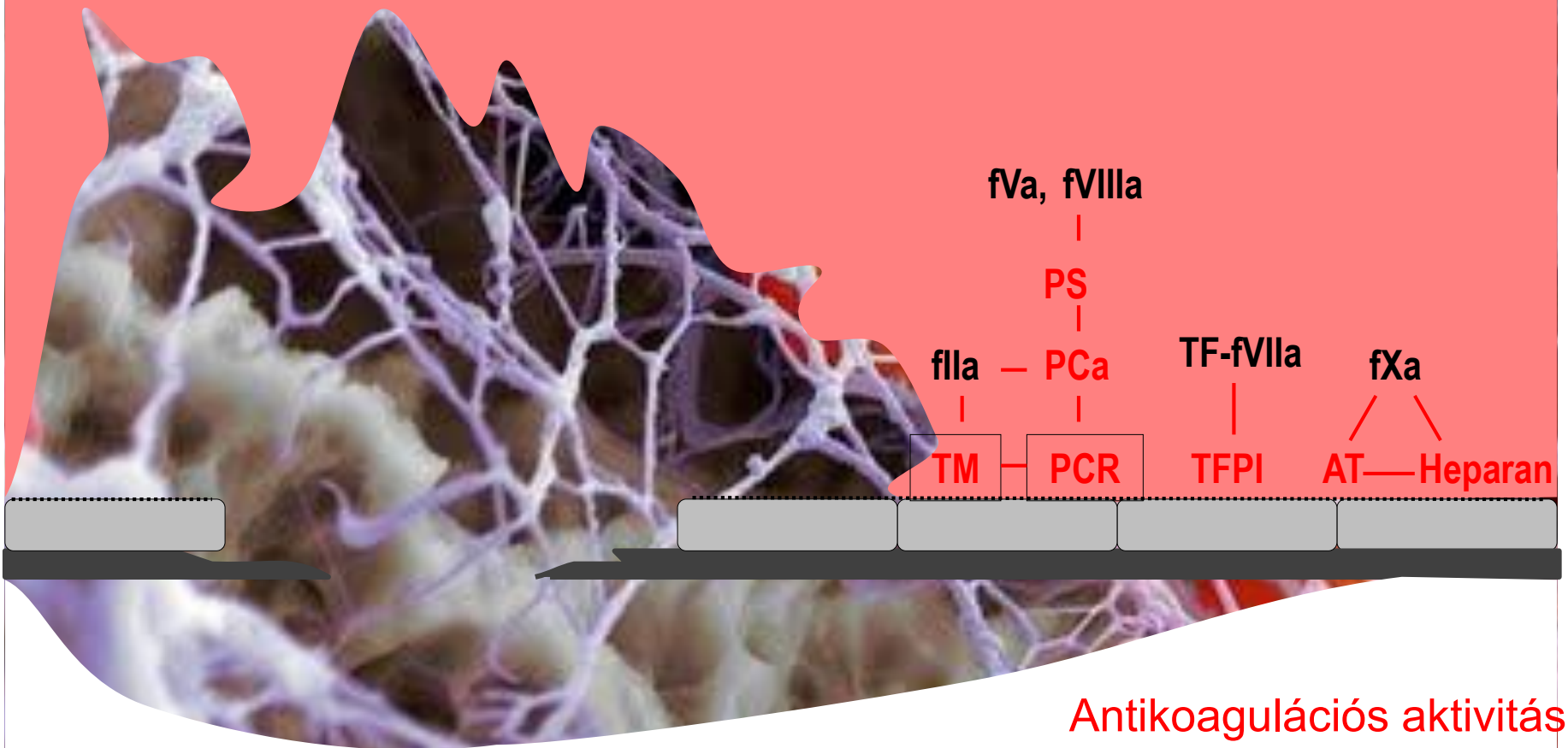


Működés IV.

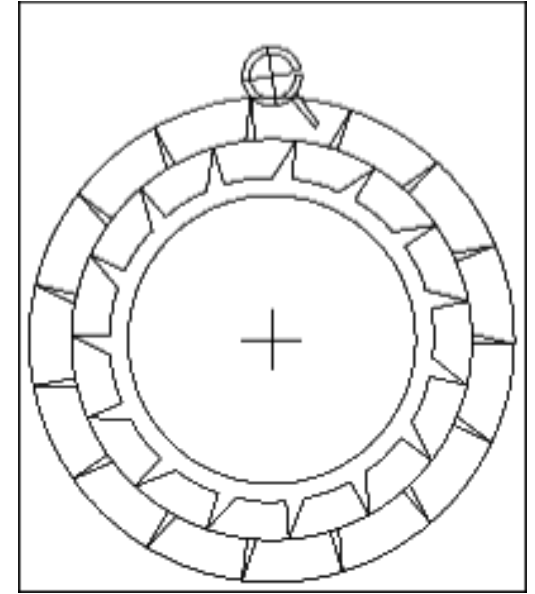


Antikoagulációs folyamatok





Működés V.



Fibrinolitikus folyamatok

Plasminogen

Plasminogen

Plasminogen

Plasminogen

t-PA

PAI-1

Fibrinolitikus aktivitás

Plasminogén

Plasminogén

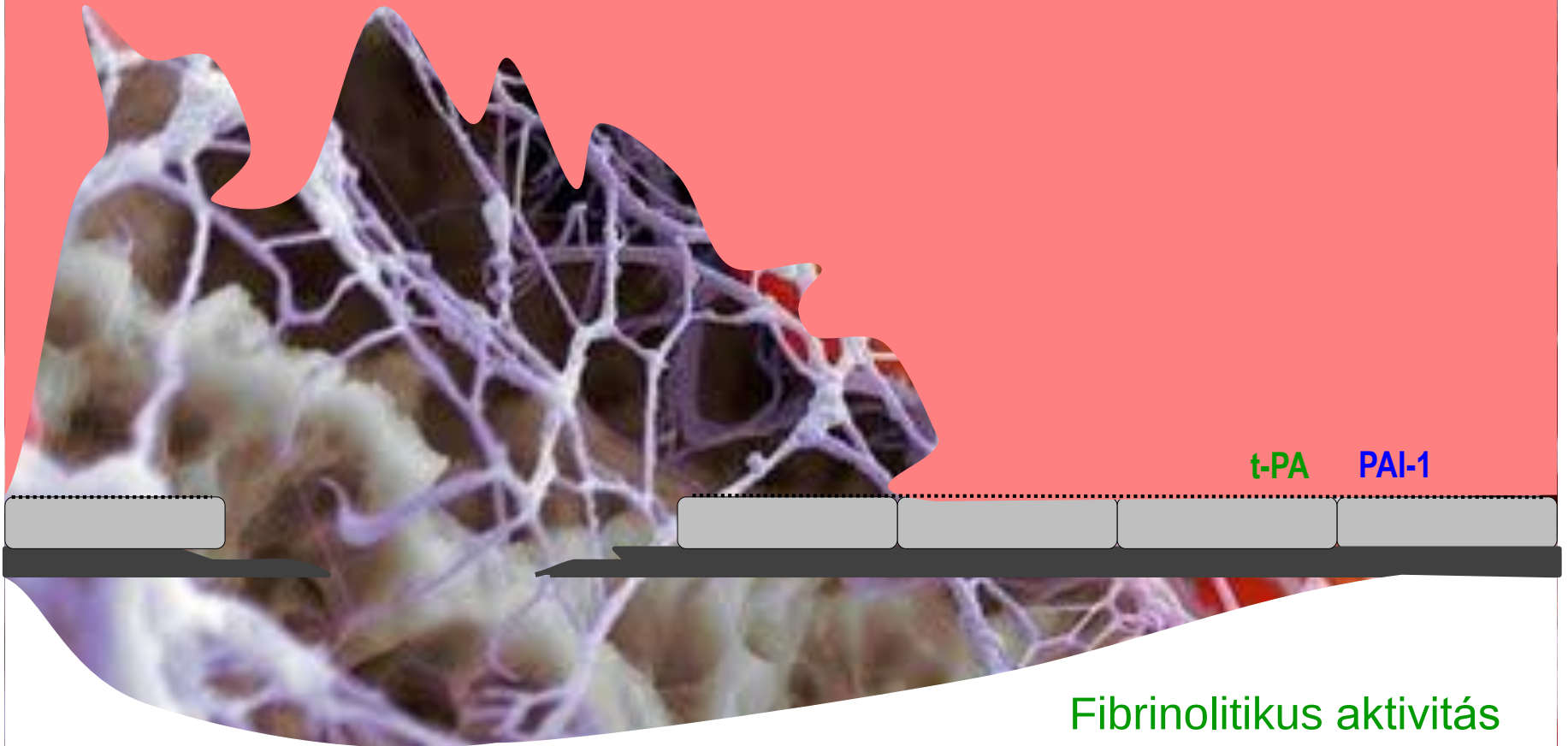
Plasminogén

Plasminogén

t-PA

PAI-1

Fibrinolitikus aktivitás

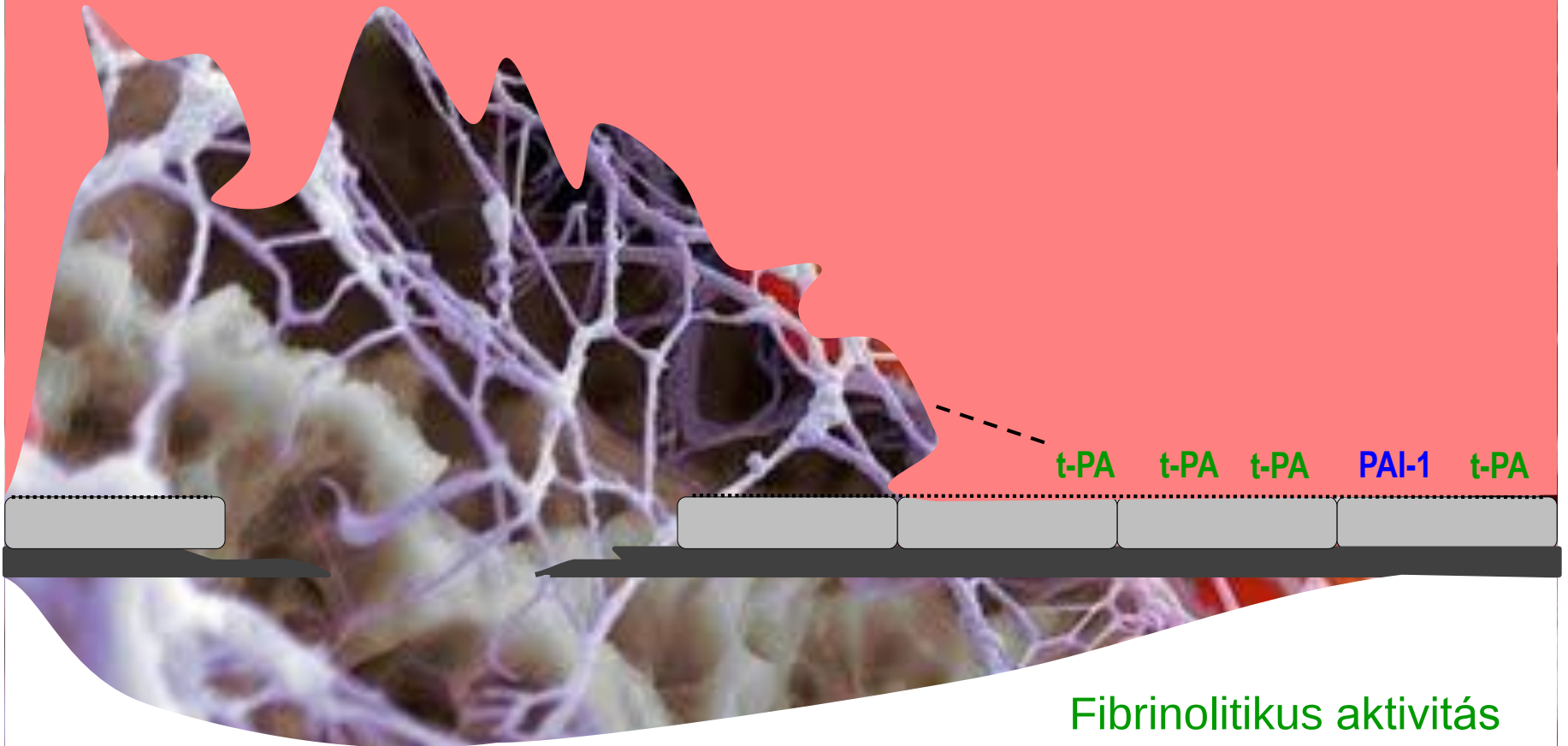


Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén



t-PA t-PA t-PA PAI-1 t-PA

Fibrinolitikus aktivitás

Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén

Ly

t-PA

Plasmin

FDP

t-PA

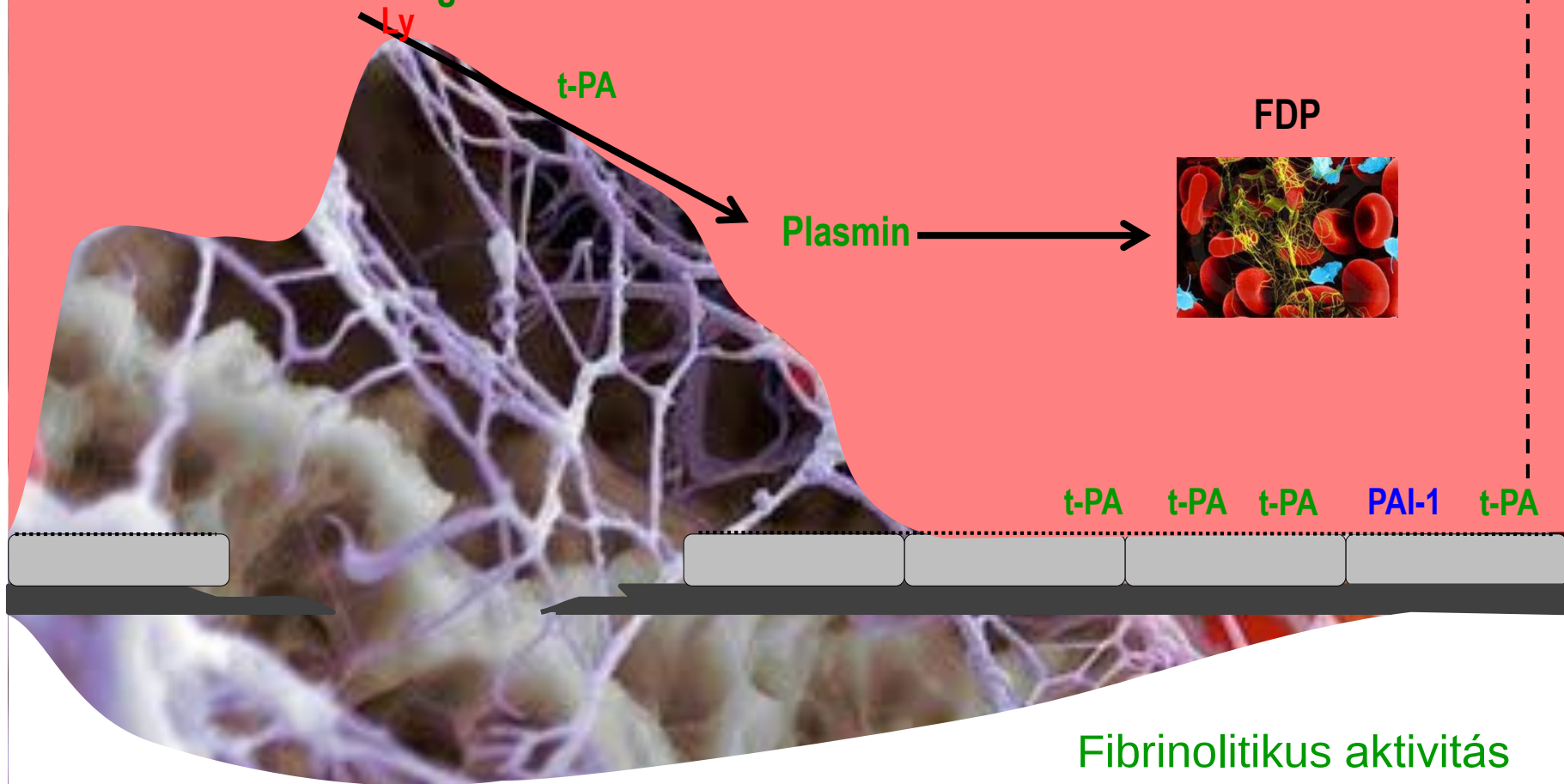
t-PA

t-PA

PAI-1

t-PA

Fibrinolitikus aktivitás



Plasminogén

Plasminogén

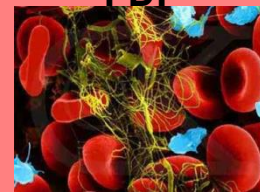
Plasminogén

Plasminogén

Ly

Plasmin

FDP



t-PA

t-PA

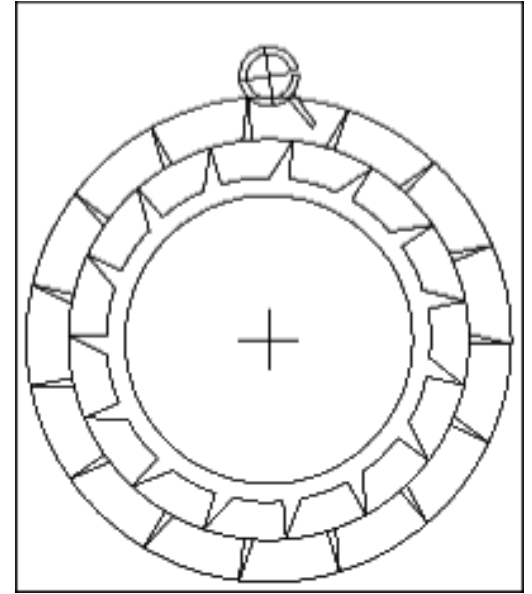
t-PA

PAI-1

t-PA

Fibrinolitikus aktivitás

Működés VI.



Antifibrinolitikus folyamatok

α_2 antiplasmin

Plasmin

TAFI

Ly

PAI-1

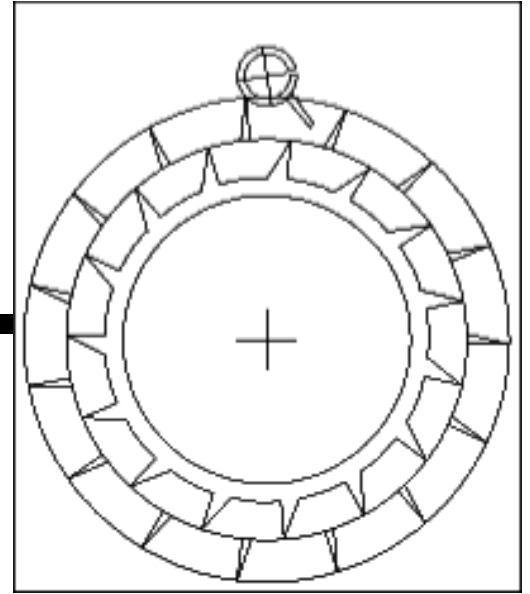
t-PA

PAI-1

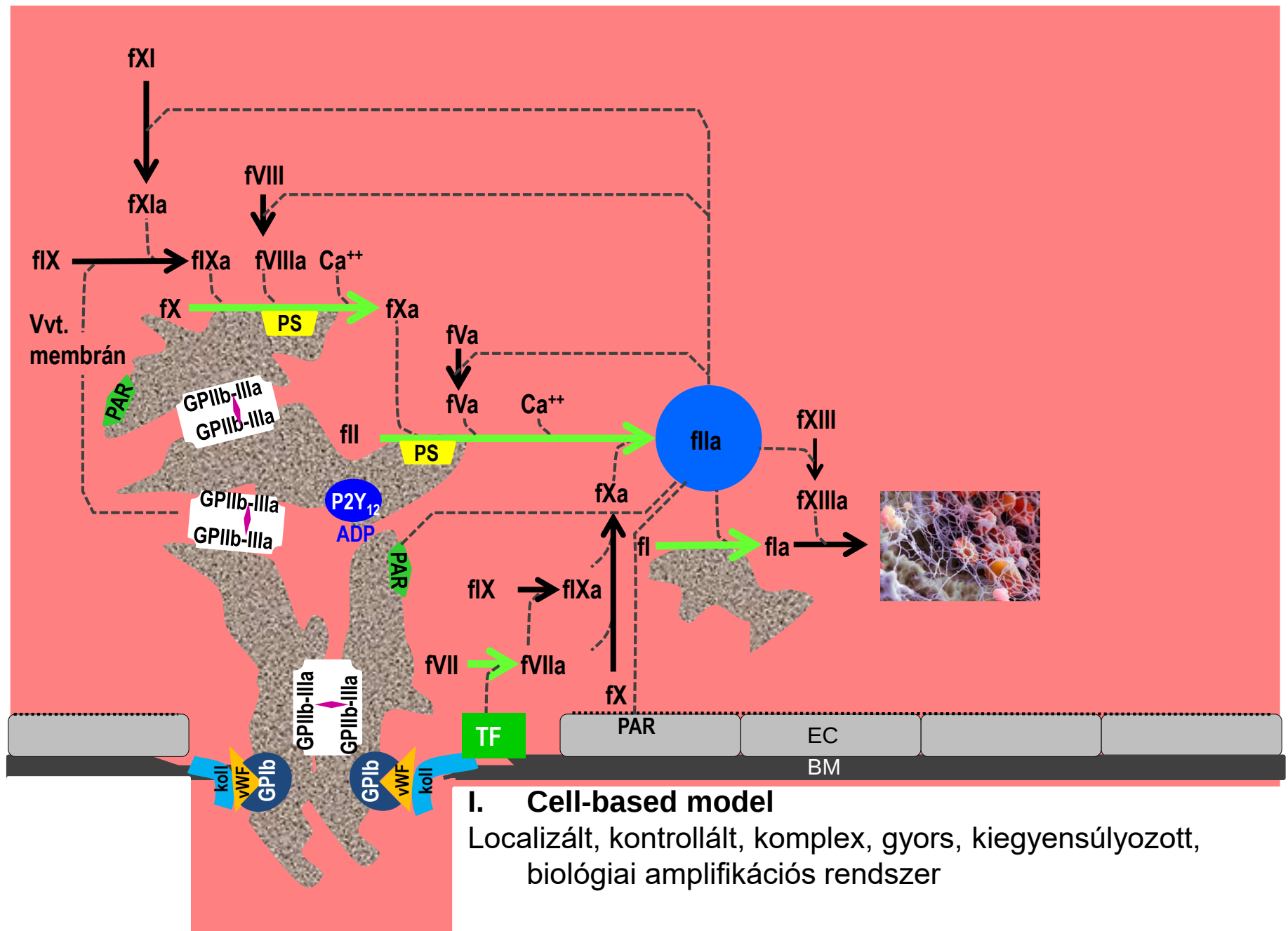
t-PA

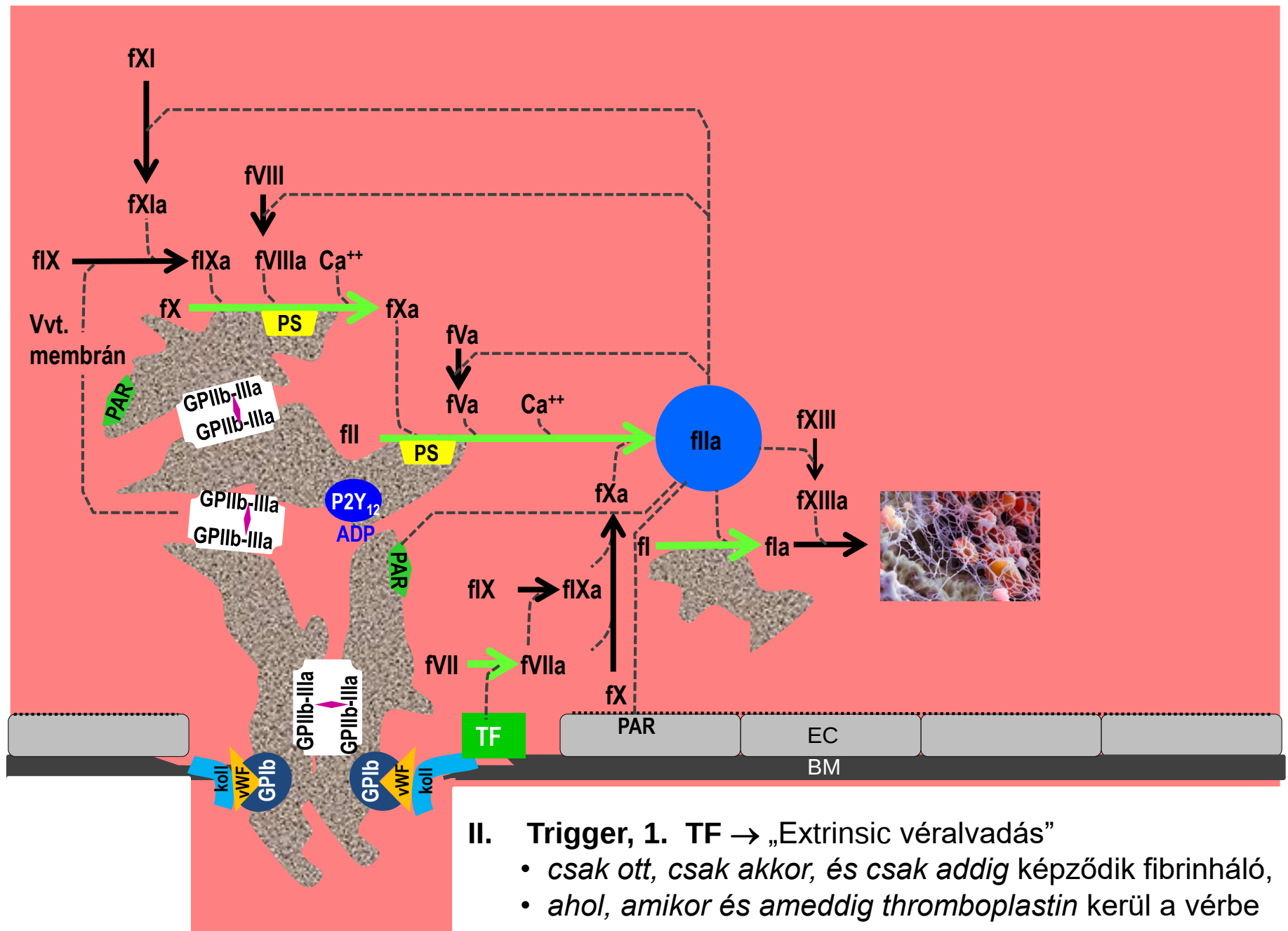
Antifibrinolitikus aktivitás

Működés VII.



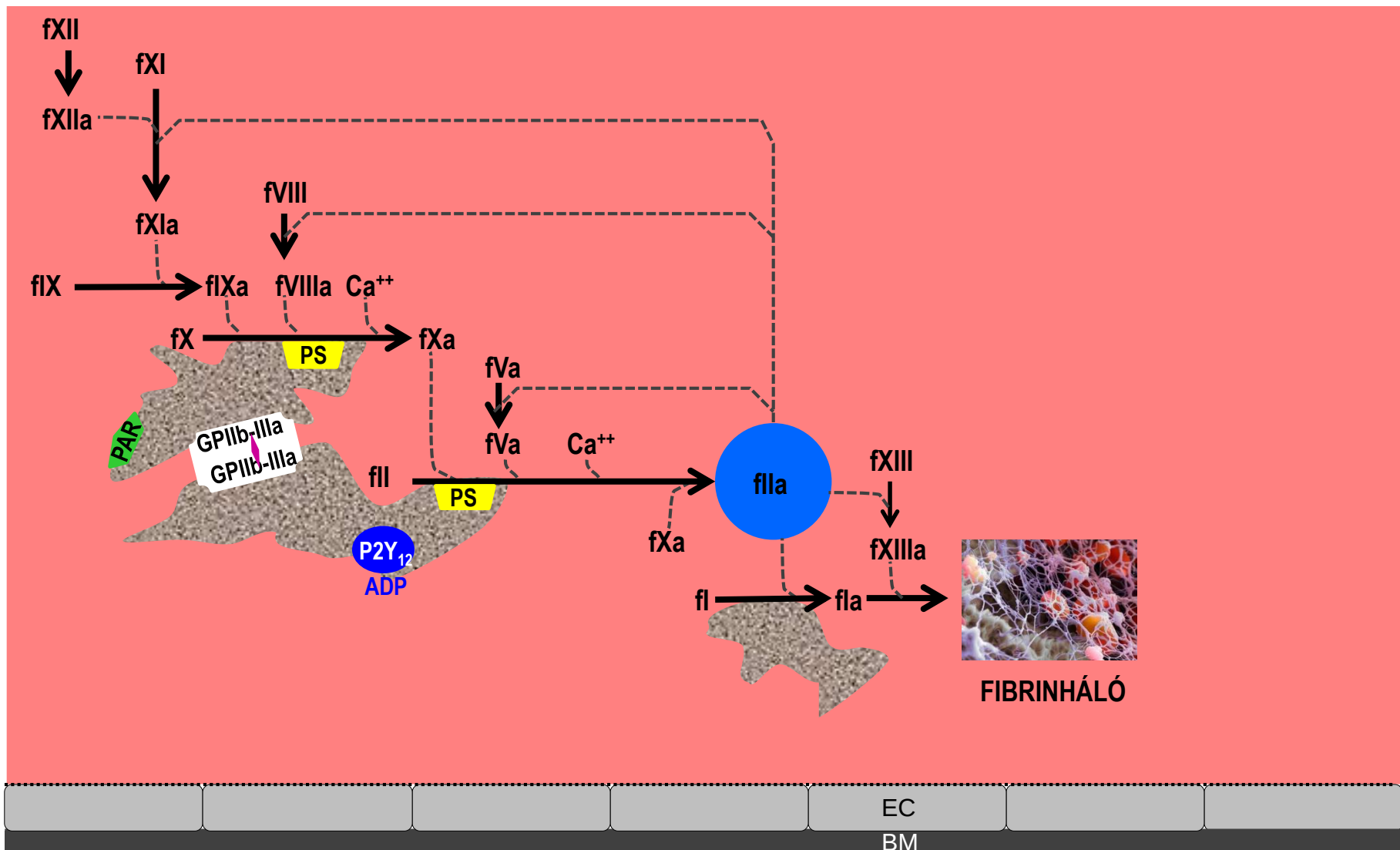
A haemostasis egésze





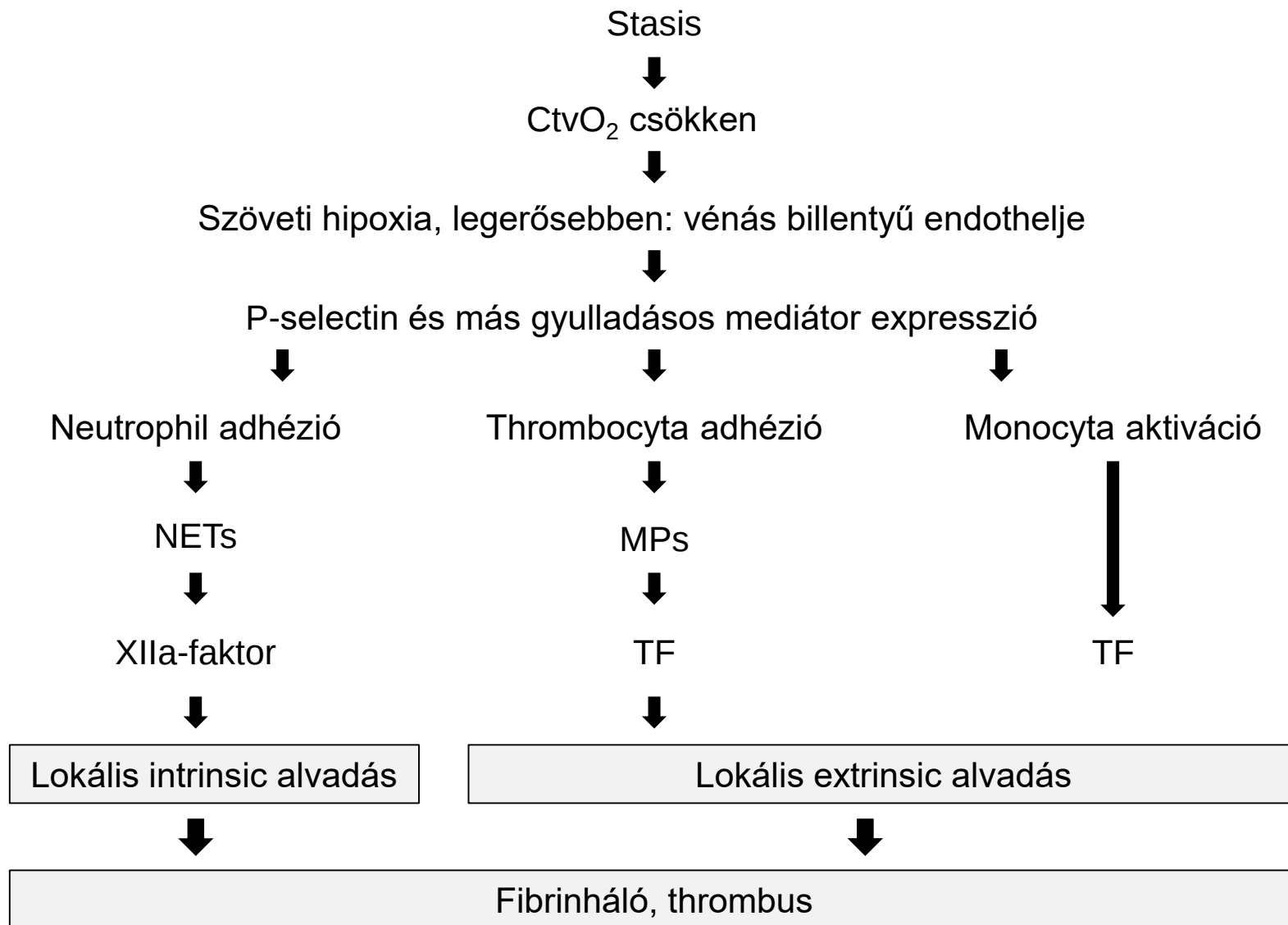
II. Trigger, 1. TF → „Extrinsic véralvadás”

- csak ott, csak akkor, és csak addig képződik fibrinháló,
- ahol, amikor és ameddig thromboplastin kerül a vérbe



II. Trigger, 2. Kontakt véralvadás → „Intrinsic véralvadás”

- érprotézisek, mechanikus billentyűk, CPB csőrendszere, kanülből vett vér is megalvad
- párhuzamos működésük: „crosstalk”
alvadási idő (8-18 perc) > vérzési idő (4-10 perc)



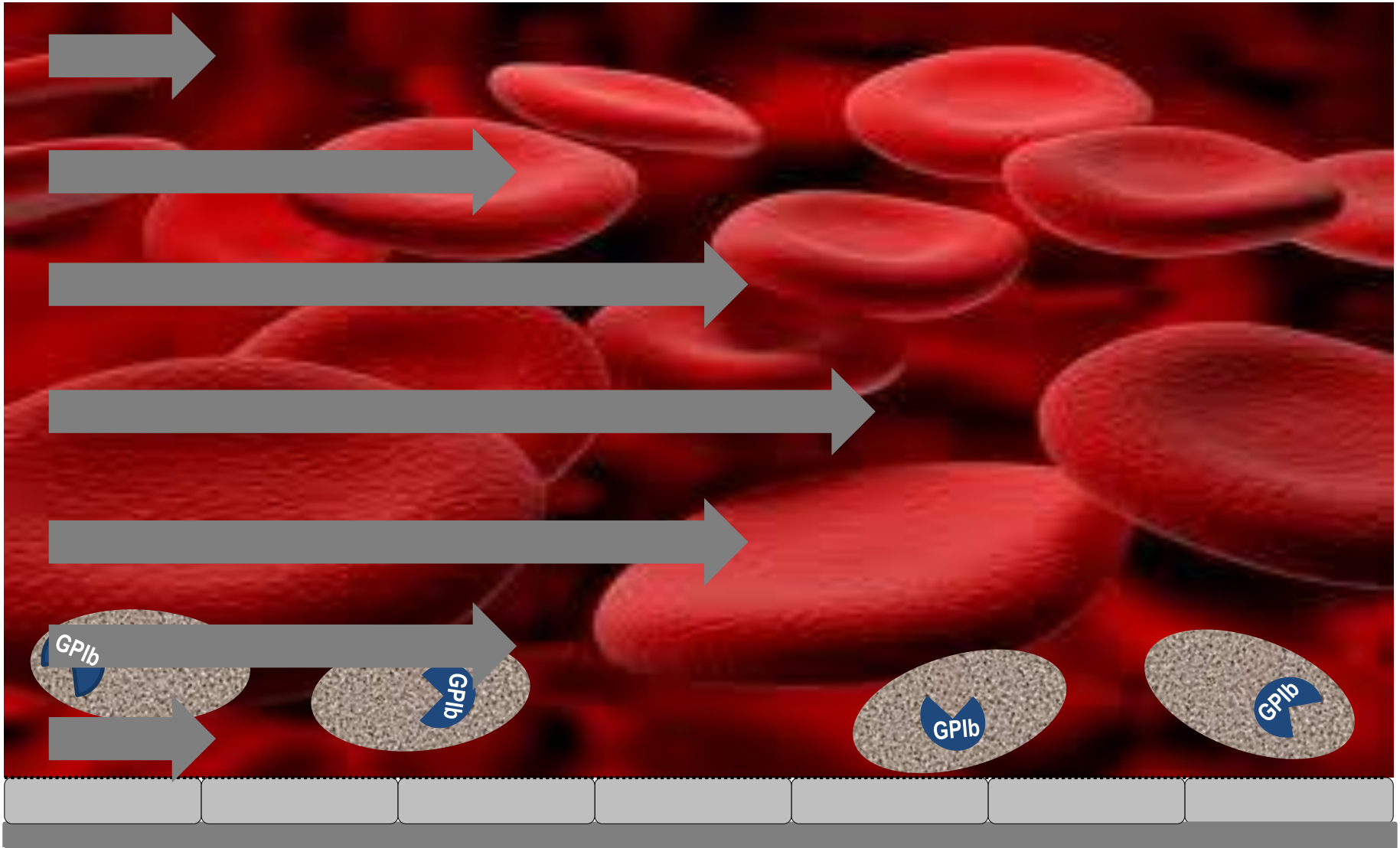
II. Trigger, 3. Alacsony áramlási sebesség

Bergan, J. J. N Engl J Med, 2006, 355, 488-98.

Esmon, C. T. Blood Rev, 2009, 23, 225-9.

Kwaan, H. C. Semin Thromb Hemost, 2010, 36, 286-300.

Versteeg, H. H. Physiol Rev, 2013, 93, 327-58.



II. Trigger, 4.

- **Nagy sebességű áramlás** az endothel antithromboticus aktivitását $\uparrow$ (PGI_2 , NO, t-Pa),
Ando, J. Circ J, 2009, 73, 1983-92.
Chiu, J. J. Physiol Rev, 2011, 91, 327-87.



- II. Trigger, 4.**
Glxcocalix közvetíti a nyíró erő növekedést

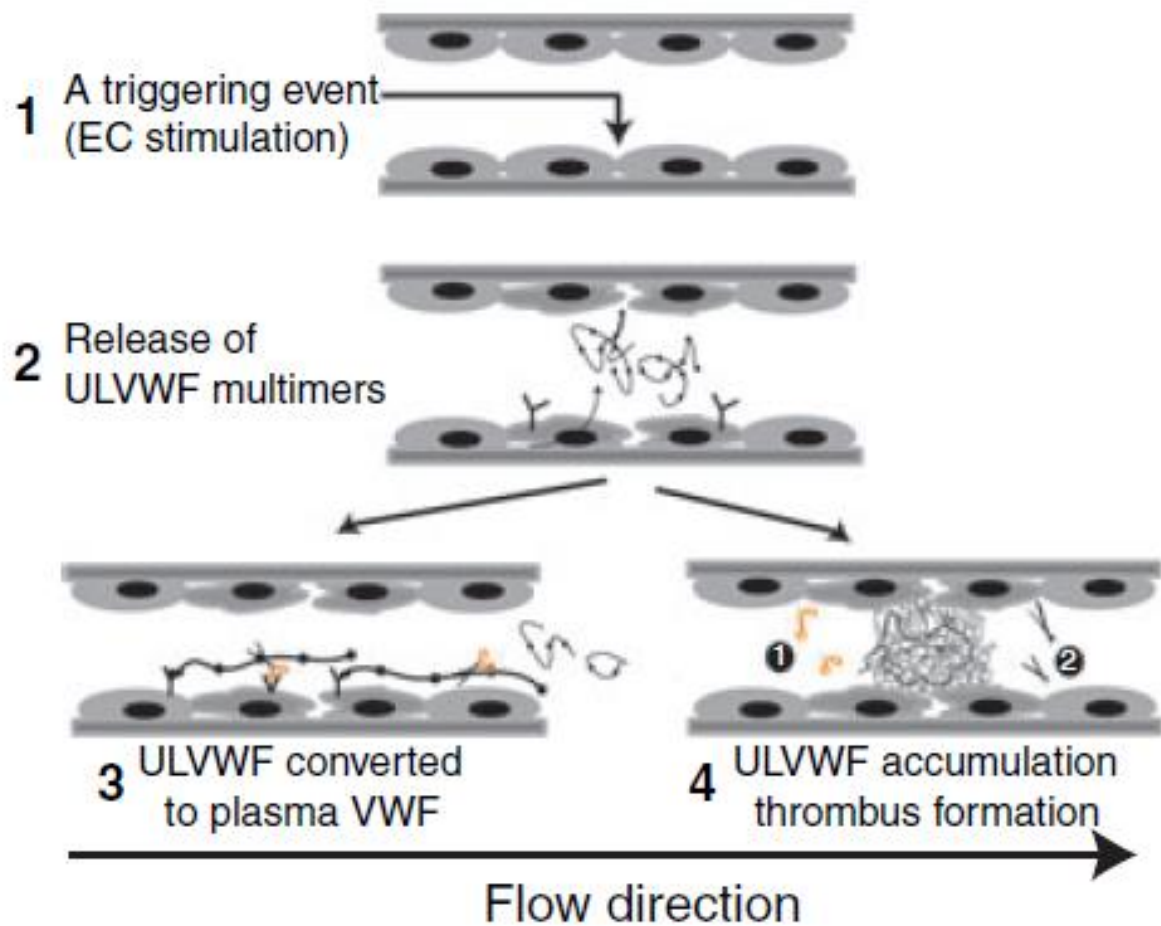


II. Trigger, 4.

- **Nagy sebességű áramlás** az endothel antithromboticus aktivitását $\uparrow$ (PGI_2 , NO, t-Pa),

Ando, J. Circ J, 2009, 73, 1983-92.

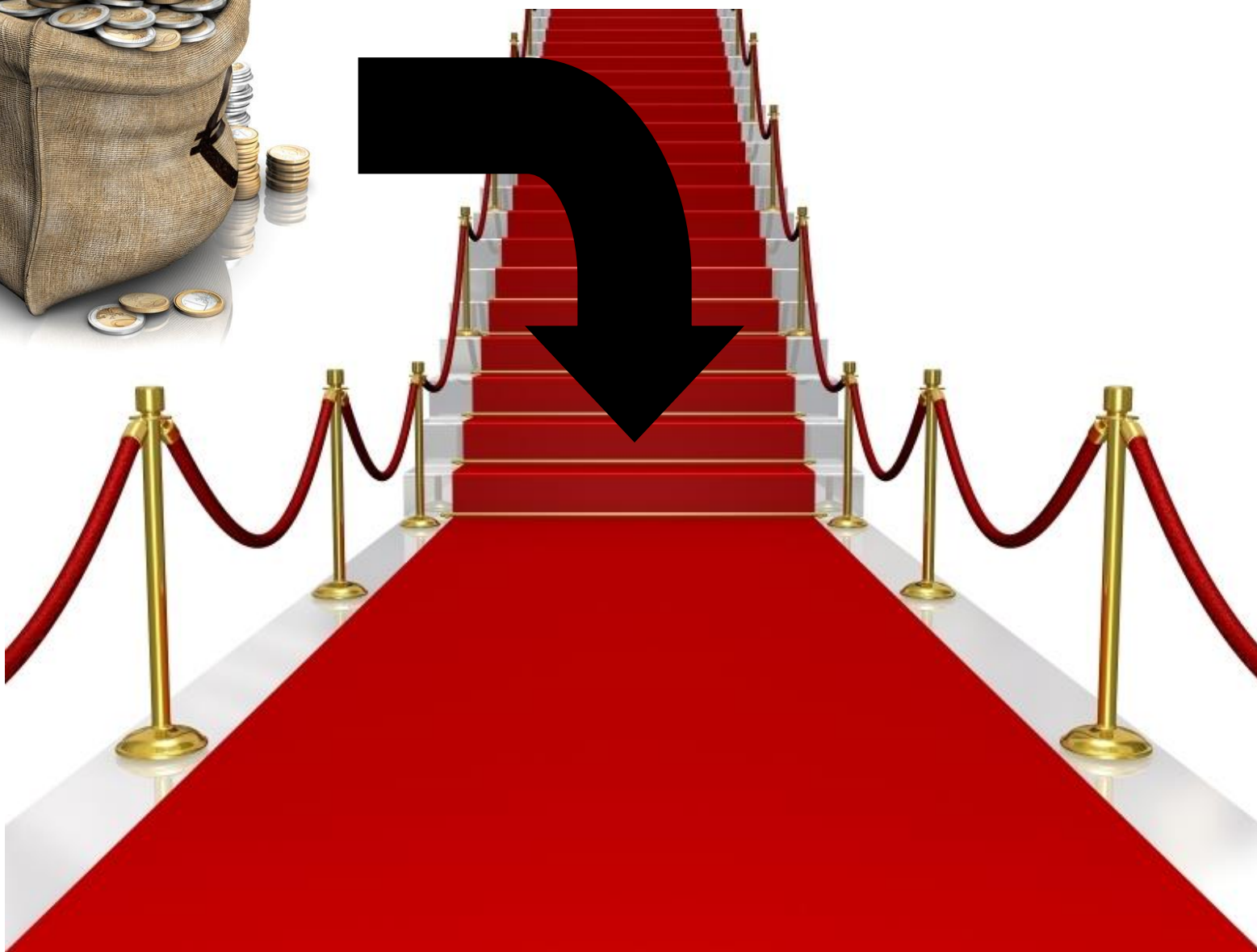
Chiu, J. J. Physiol Rev, 2011, 91, 327-87.



II. Trigger, 4.

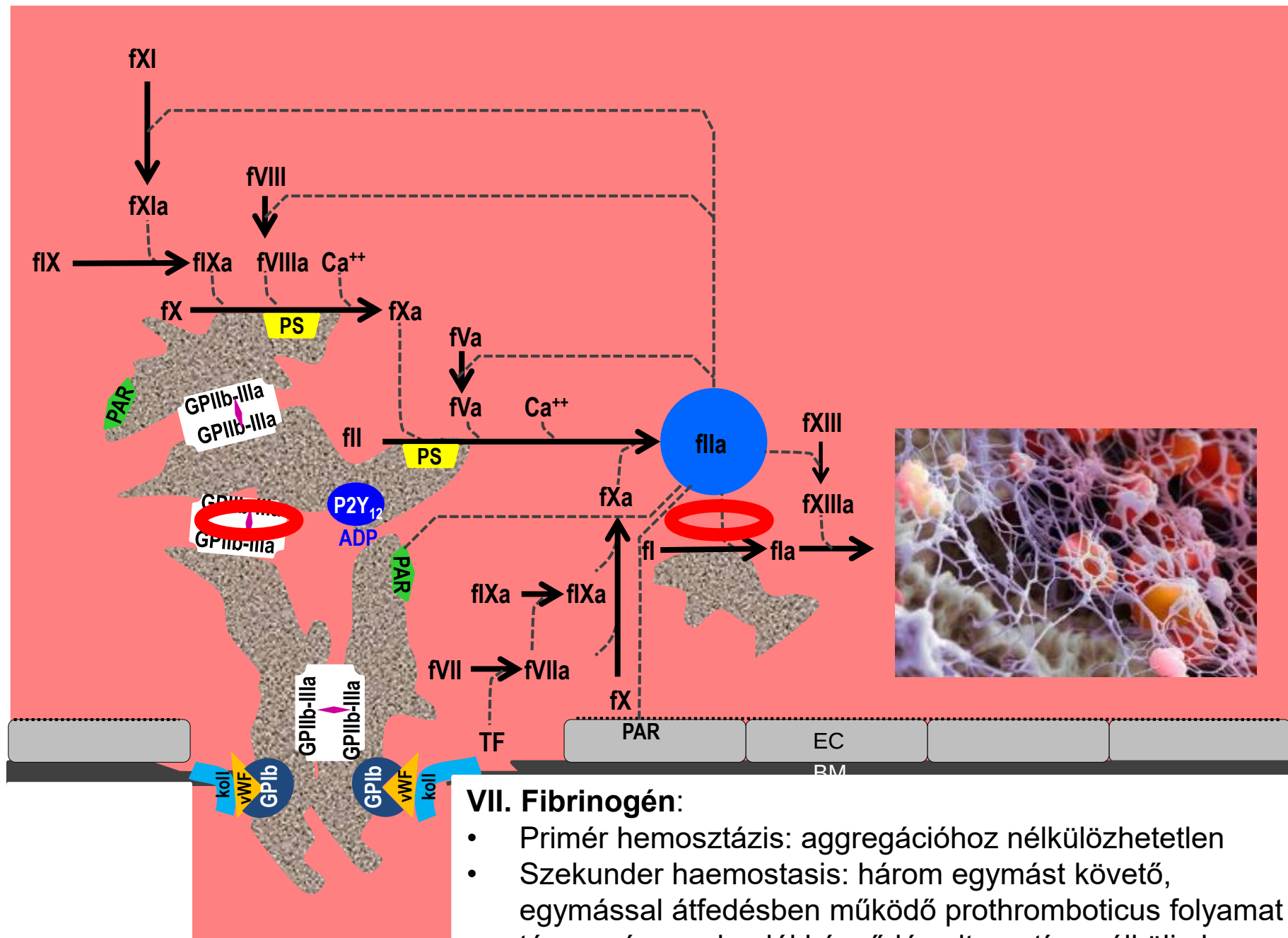
- **Nagy sebességű áramlás** aktiválja a vWF-t is





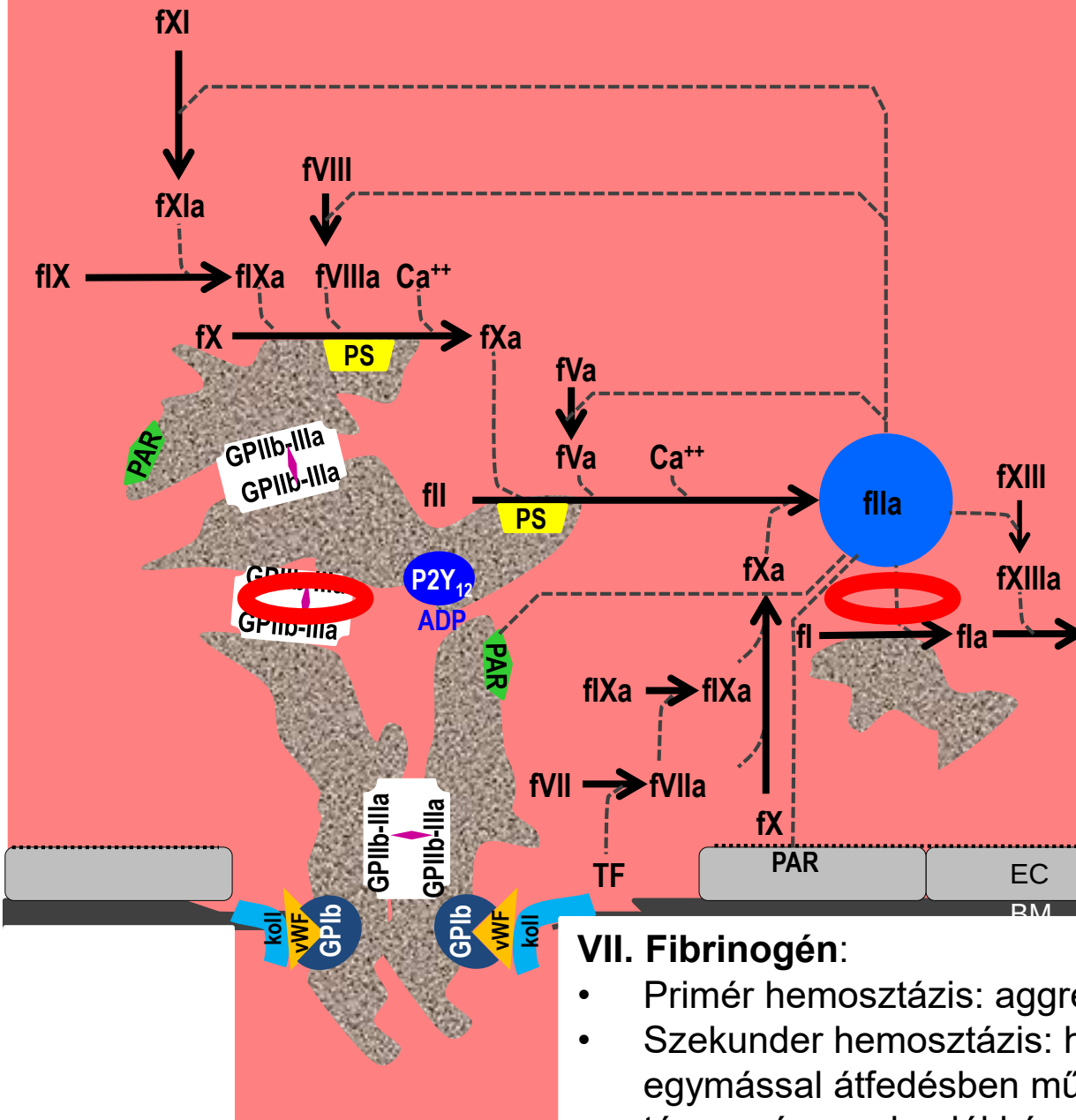
Aktív haemostaticus „őrszolgálati” tényező	Észlelt haemostaticus noxa	Indított haemostaticus folyamat	Haemostaticus tendencia eltolódás iránya
Thrombocyta	Vérzés	Adhézió	Aggregációs
Thrombocyta	Gyulladás/hypoxia	Extrinsic koagulációs út (TF, MPs)	
vWF	Vérzés	Adhézió	
VII-faktor	Vérzés	Extrinsic koagulációs út	Koagulációs
XII-faktor	Gyulladás/hypoxia	Intrinsic koagulációs út	
XII-faktor	Idegen felszín	Intrinsic koagulációs út	
EC	Vérzés	PAI-1 szintézis	Antifibrinolyticus
ADAMTS-13	Thrombus	Thrombocyta-aggregátum szétvágás	Antiaggregációs
TFPI	Thrombus	VIIa-, Xa-faktor inaktiválás	Antikoagulációs
PC	Thrombus	IIa-, Va-, VIIIa-faktor inaktiválás	
AT	Thrombus	Xa-, IXa-faktor inaktiválás	
EC	Thrombus	t-PA szintézis	Fibrinolyticus

VI. „Patrol” funkció



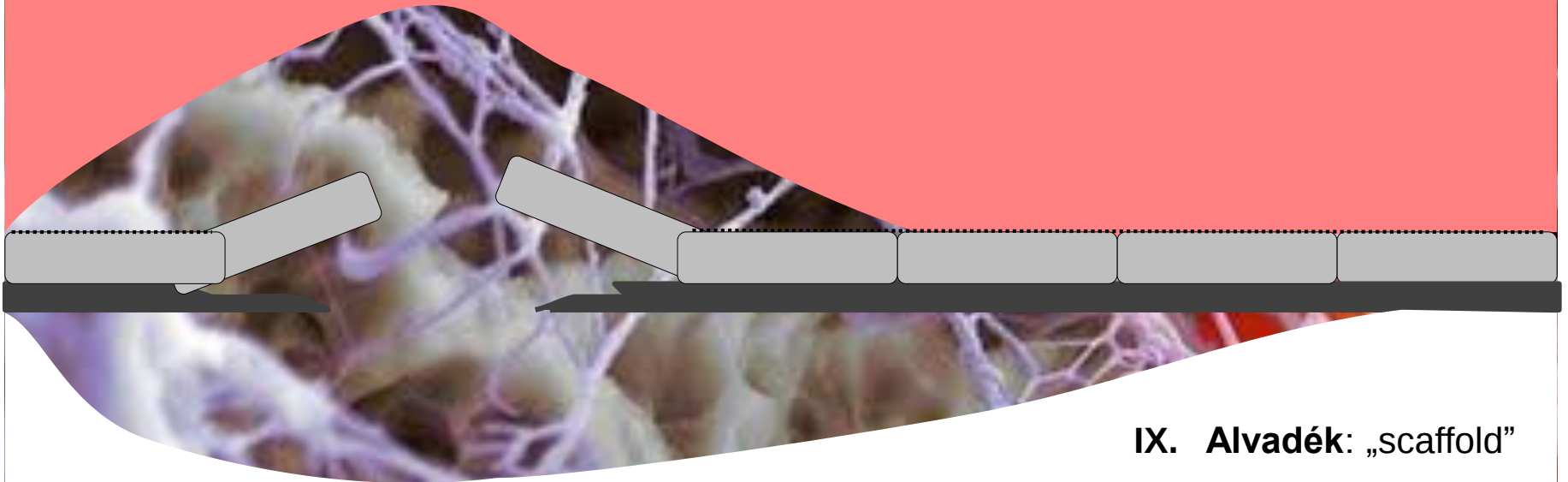
90%

Nincs tartalék!



VII. Fibrinogén:

- Primér hemosztázis: aggregációhoz nélkülözhetetlen
- Szekunder hemosztázis: három egymást követő, egymással átfedésben működő prothromboticus folyamat tárgya, és az alvadékképződés alternatíva nélküli alanya



IX. Alvadék: „scaffold”



Fiziológiás variabilitás 1. Érpályaszakasz endothelfüggése

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3: 1392–1406

REVIEW ARTICLE

Spatial and temporal dynamics of the endothelium

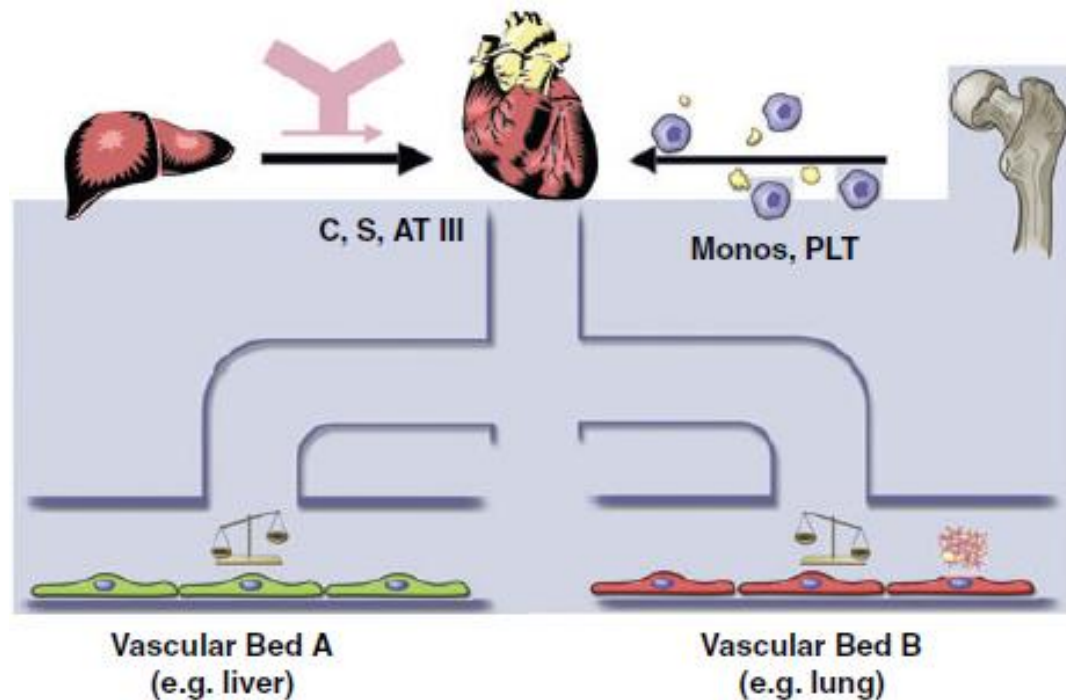
W. C. AIRD

Division of Molecular and Vascular Medicine, Department of Medicine, and Center for Vascular Biology Research, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

- Plazma faktorok: ugyanaz
- Thrombocyta: ugyanaz
- Élettani jellegzetességek: különböznek
 - Keringés
 - Thrombogen felület
 - „Vérzéstűrő képesség”



- **EC függő komponensek: változnak**



Fiziológiás variabilitás 1. Érpályaszakasz endothelfüggése

Véralvadás integrált modellje:

- EC függő lokális szabályozás
- Normálisan mindenhol egyensúly van, de másképp



Fiziológiás variabilitás 2. Gyermekkori sajátosságok

Klinikai következmények



- Az átrendeződött hangsúlyok ellenére a csecsemőkori haemostasis **önmagában kiegyensúlyozott**:
 - önmagukban kiegyensúlyozott aggregációs-antiaggregációs folyamatok
 - Párhuzamosan csökkent koagulációs és fibrinolytikus aktivitás
- **Developmental mismatch**: ha az önmagában kiegyensúlyozott rendszert vérzés, műtét, betegség miatt felnőttkori transzfúziós készítményekkel kezelünk, pl. a hiperaktív vWF/ULvWF-I rendelkező újszülöttnak (természetesen) felnőtt donortól származó thrombocyta szuszpenziót adunk

Sola-Visner, M. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012, 506-11.

Fiziológiás variabilitás 3. Időskori sajátságok

Aggregációs, koagulációs, antifibrinolyticus túlsúly alakul ki



Franchini, M. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 60, 144-51.

Kasjanovova, D. Mech Ageing Dev, 1986, 37, 175-82.

Mehta, J. J Am Coll Cardiol, 1987, 9, 263-8.

Asplund-Carlson, A Diabetologia, 1993, 36, 817-25.

Bastard, J. P. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16, 192-201.

Meigs, J. B. JAMA, 2000, 283, 221-8.

Landin, K. Metabolism, 1990, 39, 1044-8.

Yamamoto, K. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99, 890-5.

Cesari, M. Cardiovasc Ther, 2010, 28, e72-91.

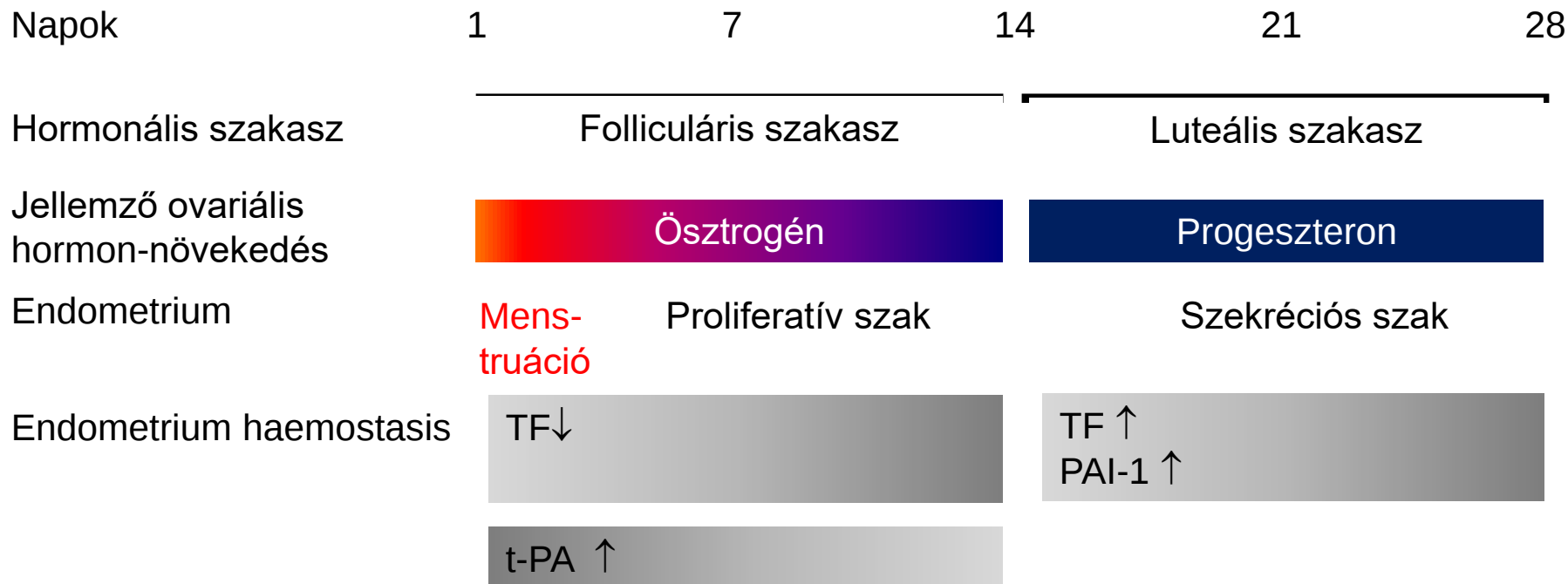
Hozzájárul az atherosclerosis, thrombózis, pulmonális embólia korral növekvő incidenciájához

Cohen HJ. Am J Med 2003; 114:180-187.

McDermott MM. Circulation 107; 3191-3198.

Fiziológiás variabilitás 4. Hormonális sajátosságok

Az endometriális haemostasis változása a menstruációs ciklus során



Lockwood, C. J. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76, 231-6.

Lockwood, C. J. *Menopause*, 2011, 18, 408-11.

Lockwood, C. J. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184, 798-804; 804-5.

Krikun, G., Lockwood, C. J. *J Soc Gynecol Investig*, 2002, 9, 329-34.

Papp, C., Schatz, F., Krikun, G., et al. *Early Pregnancy*, 2000, 4, 230-9.

Casslen, B., Astedt, B. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1981, 60, 55-8.

Christiaens, G. C. *Br J Obstet Gynaecol*, 1980, 87, 425-39.

A haemostasis olyan, mint az aneszteziológia:

- Önálló rendszer, de képesnek kell tudni megfelelnie helyi sajátosságoknak is
- Azonnali, mindent felülíró életmentő feladatai vannak, de hosszú távon, „eseménytelenül” is működik
- Heterogenitást mutat, mégis egy srófra jár
- Abszolút nélkülözhetetlen, mégis kicsit kevesebb gyakorlati klinikai figyelmet kap más szervrendszerekhez képest
- És – nagyon szép...