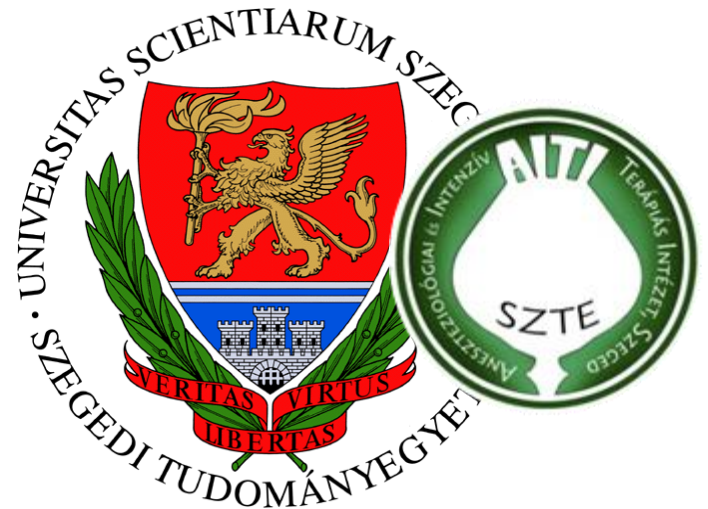


A haemostasis klinikai élettana, kórélettana, életkori és fiziológiás állapotváltozásai

Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet



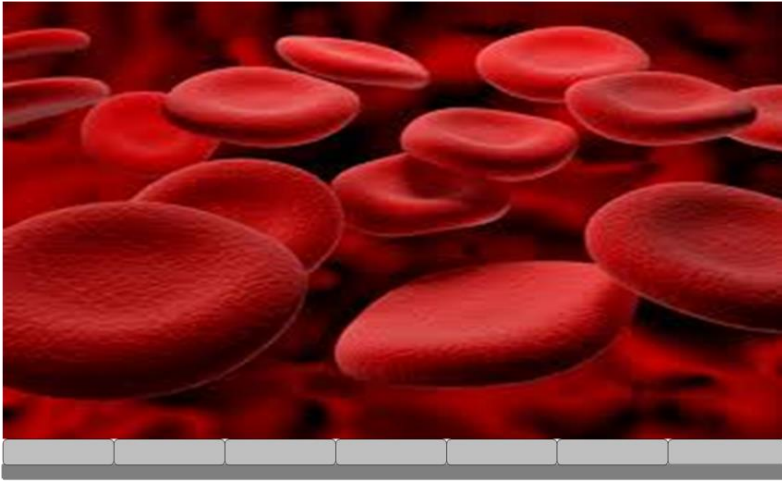


- Megértés alapú, ***nem*** megjegyzés alapú oktatás
- Megértés **és** megjegyzés alapú tanulás

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**

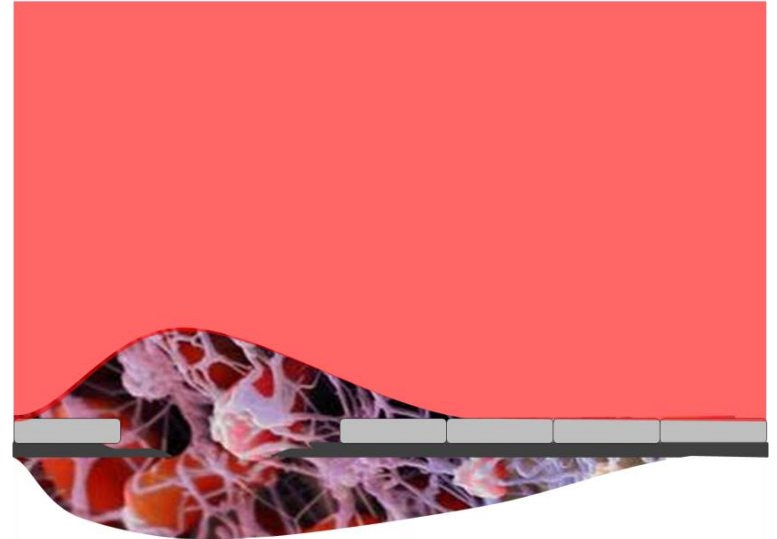
Véralvadás



Élettan:

Generalizált, szervspecifikus, egyensúlyi állapot

- Vér: **folyékony** 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

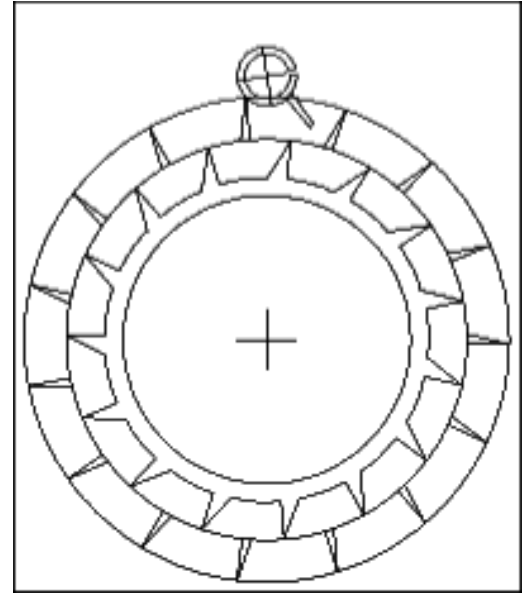
Tercier hemosztázis: Fibrinolitikus - antifibrinolitikus

Hemosztázis:

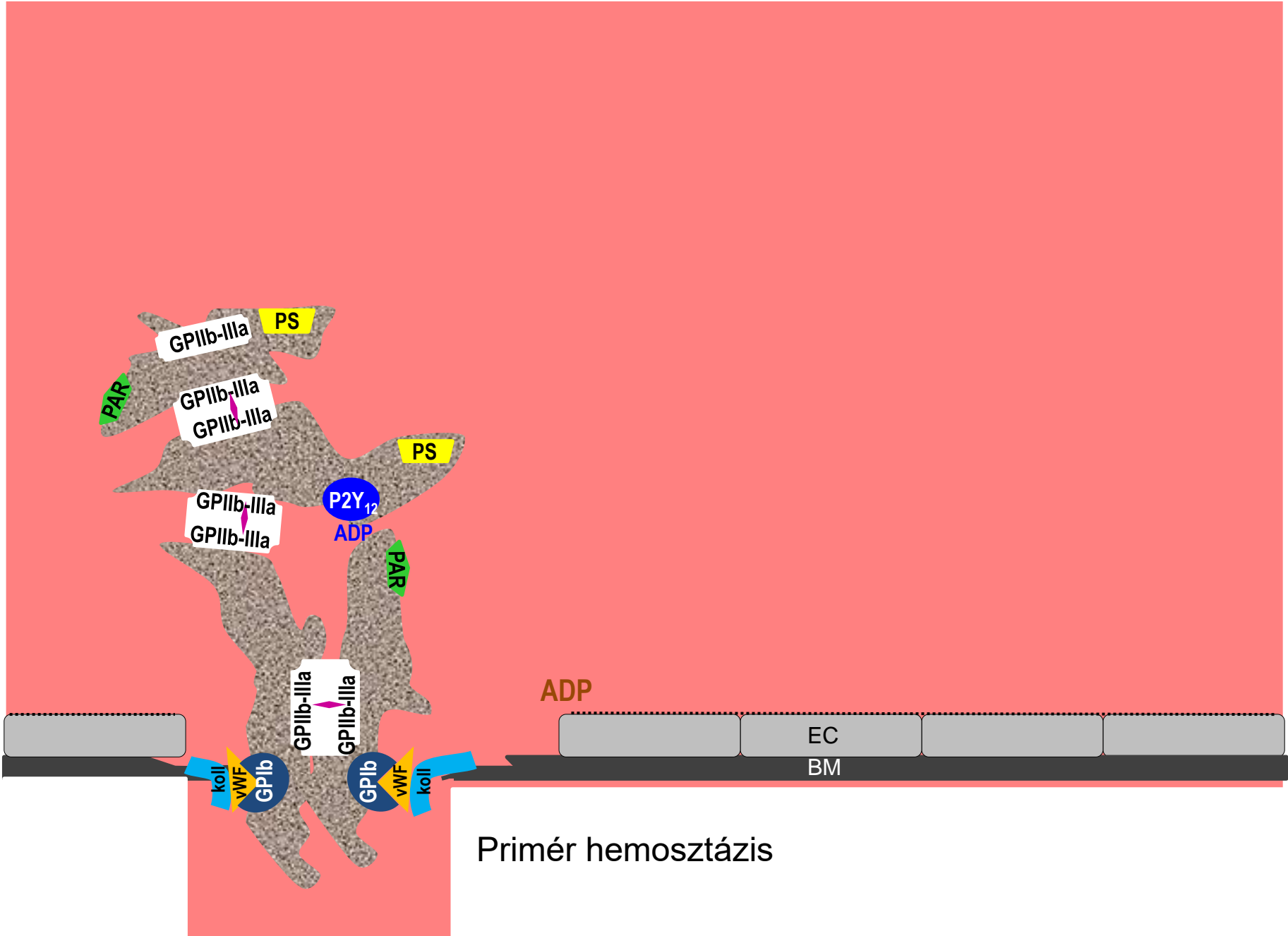
- ideiglenes,
- helyi,
- összetett,
- dinamikus,
- párhuzamosan és/vagy sorosan kapcsolt
- enzimatis vagy membránfolyamatok
- kvalitatív és/vagy kvantitatív **egyensúly**.



Működés I.

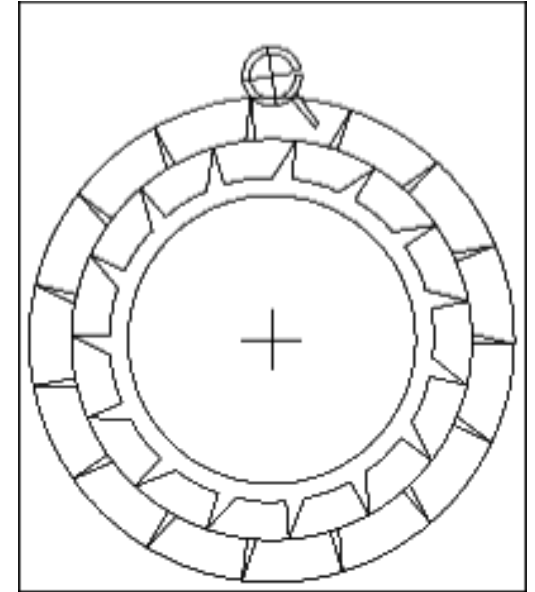


Aggregációs folyamatok



Primér hemosztázis

Működés II.



Antiaggregációs folyamatok

ADAMTS 18

PS

PAR

GPIIb-IIIa
GPIIb-IIIa

PS

GPIIb-IIIa
GPIIb-IIIa

P2Y₁₂
ADP

PAR

ADAMTS 13

GPIIb-IIIa
Ib-IIIa

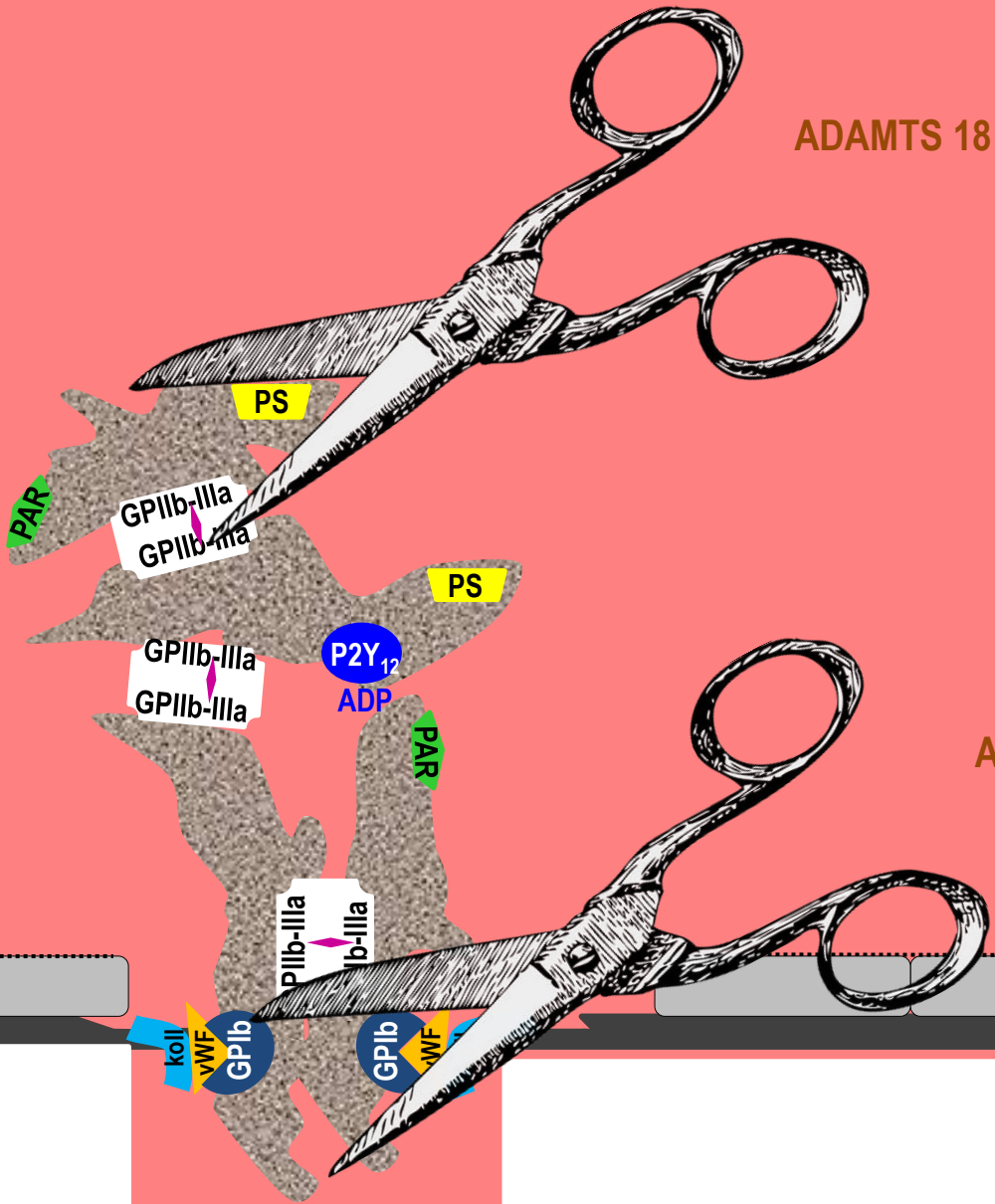
koll
vWF
GPIIb

GPIIb
vWF

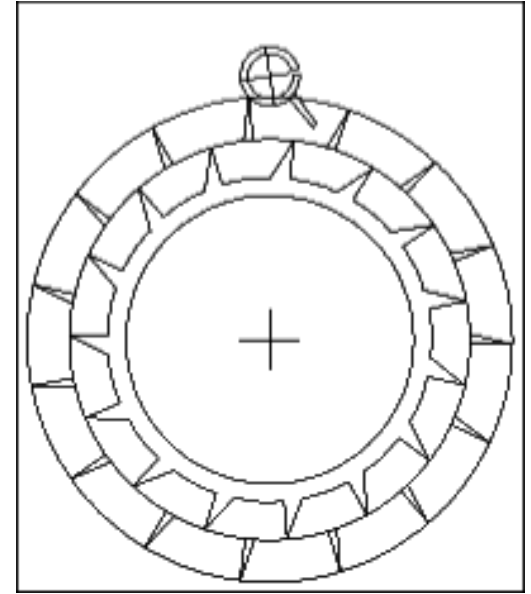
ADP-ase

NO

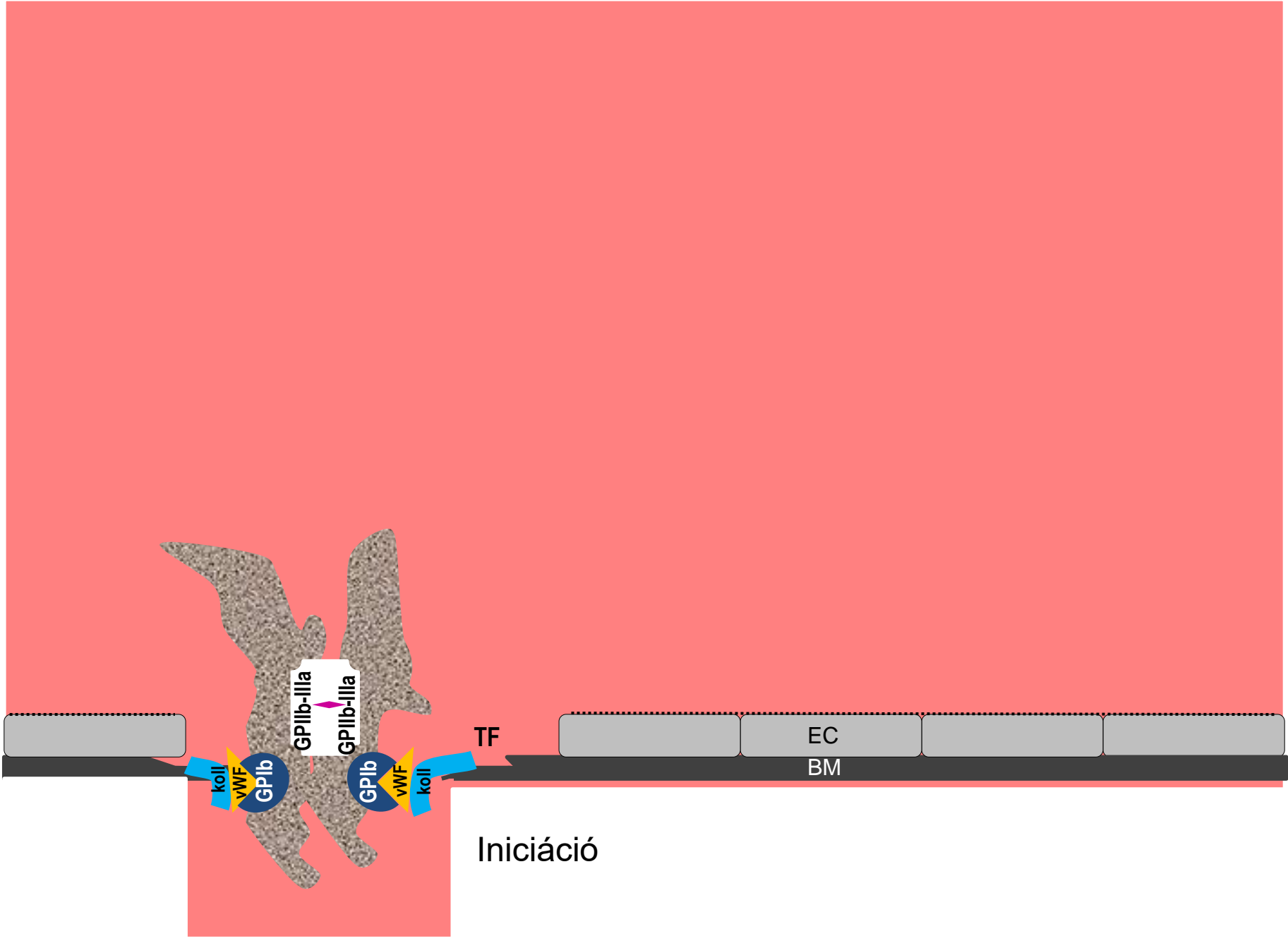
Prostacycline / PGE₂



Működés III.



Koagulációs folyamatok



GPIIb-IIIa
GPIIb-IIIa

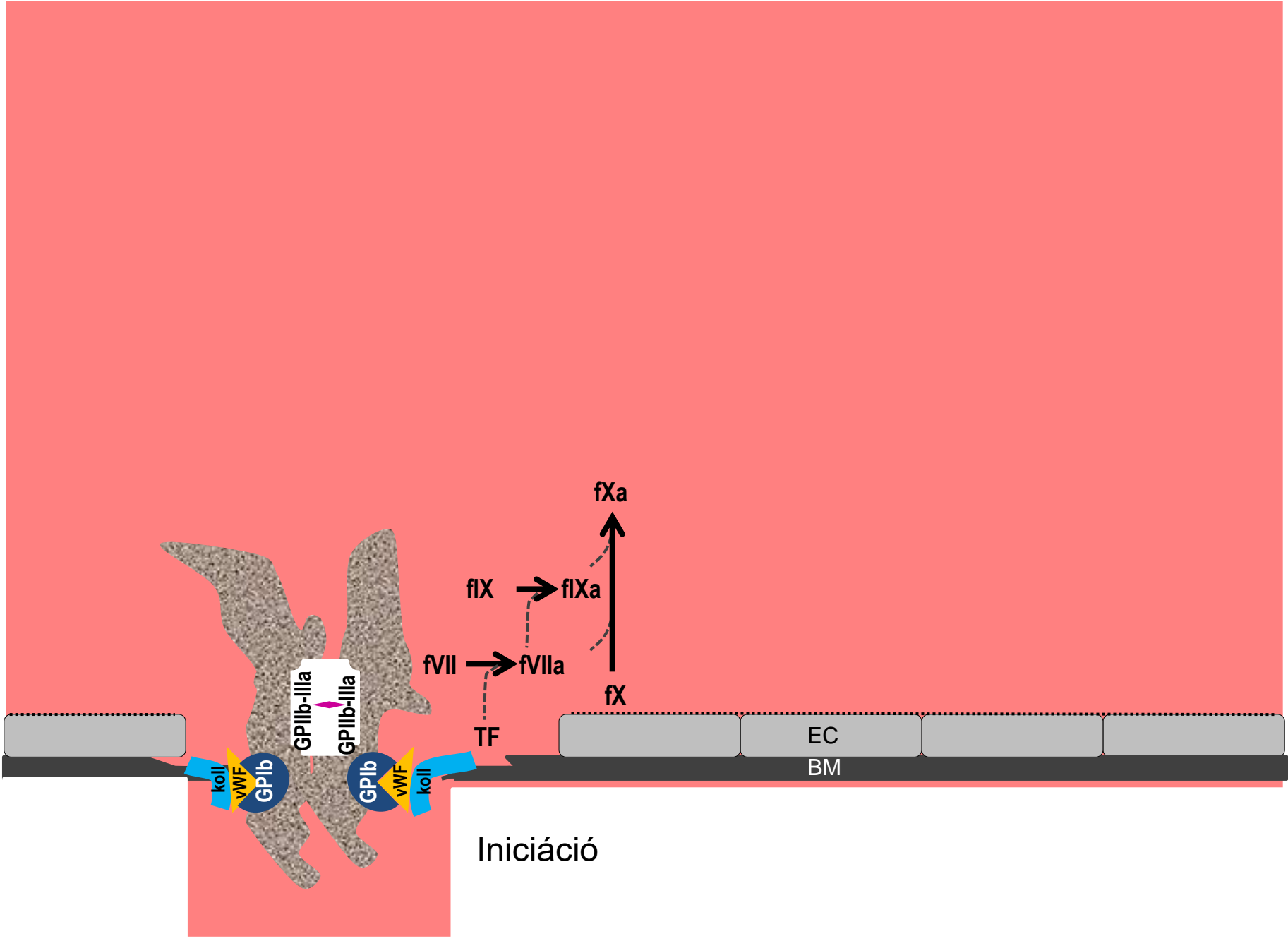
koll VWF GPIb

GPIb VWF koll

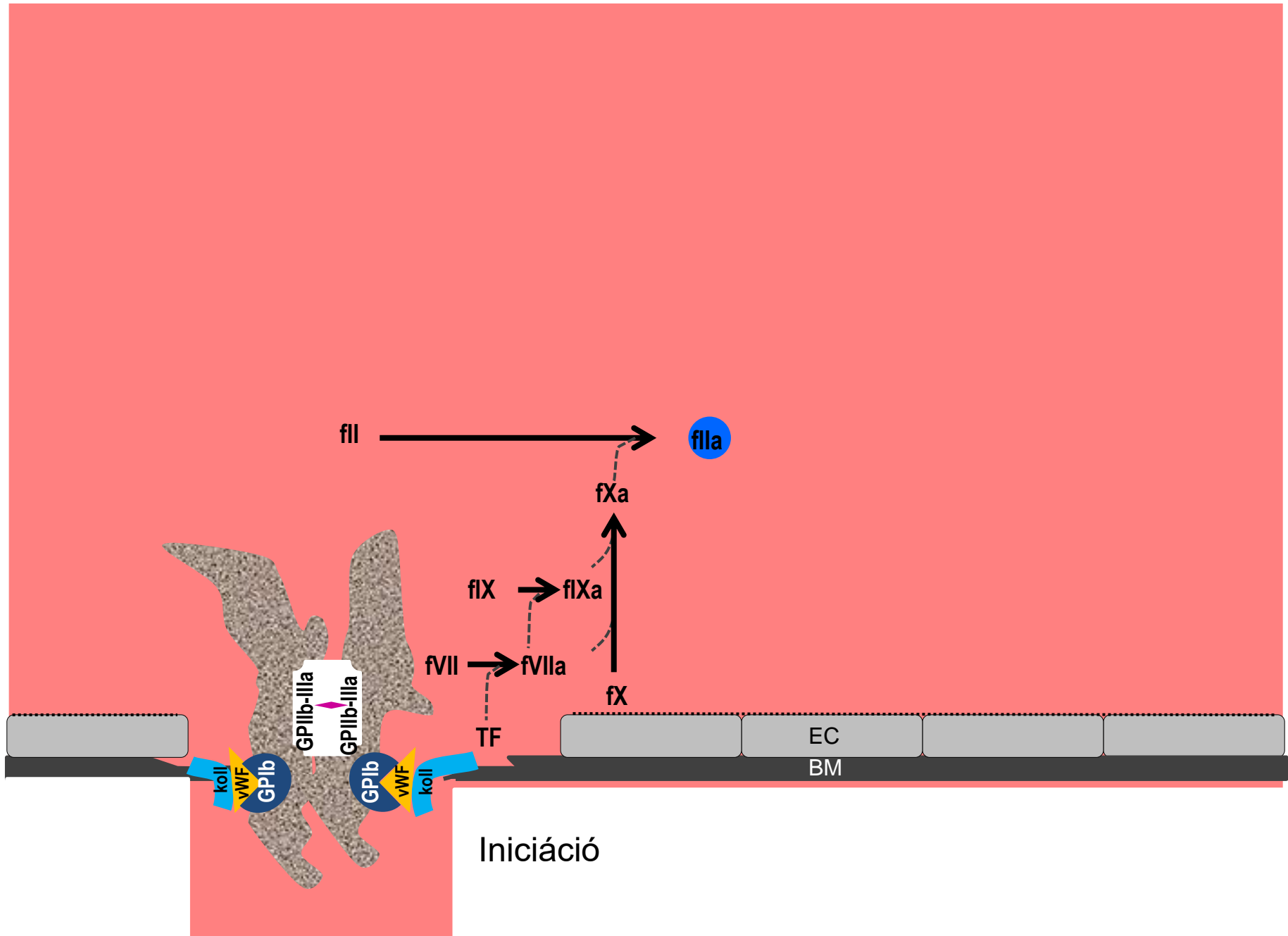
TF

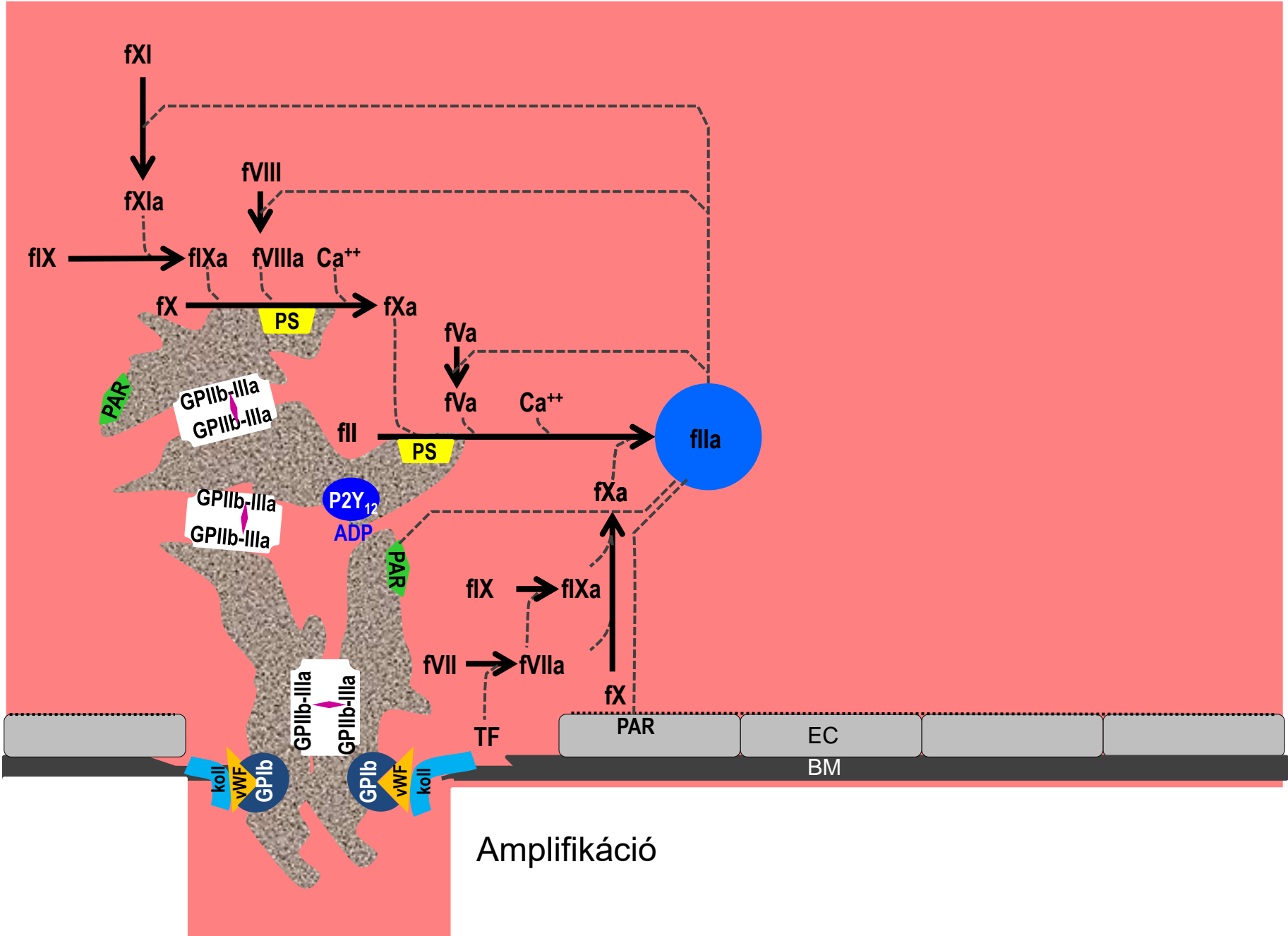
EC
BM

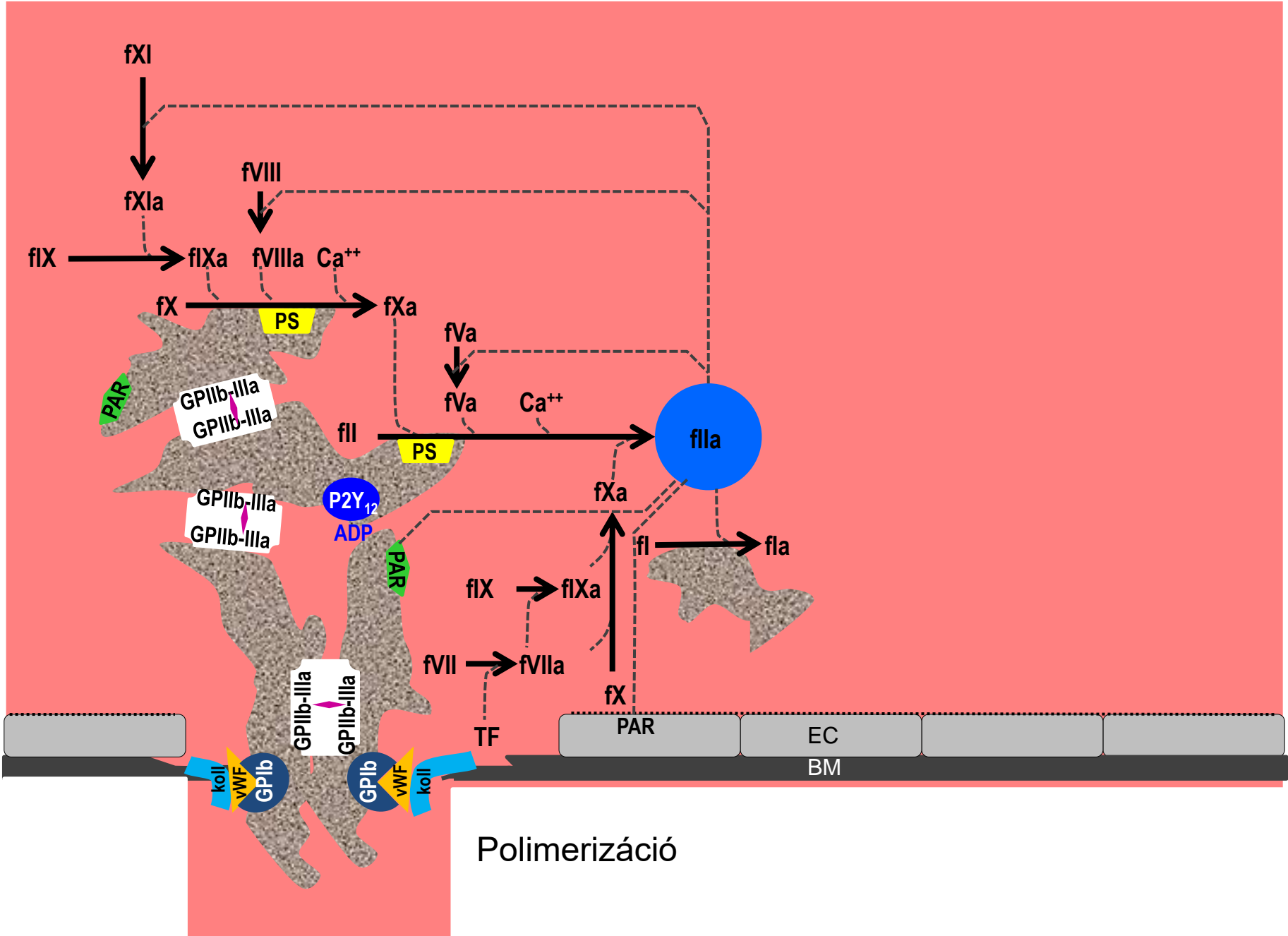
Iniciació



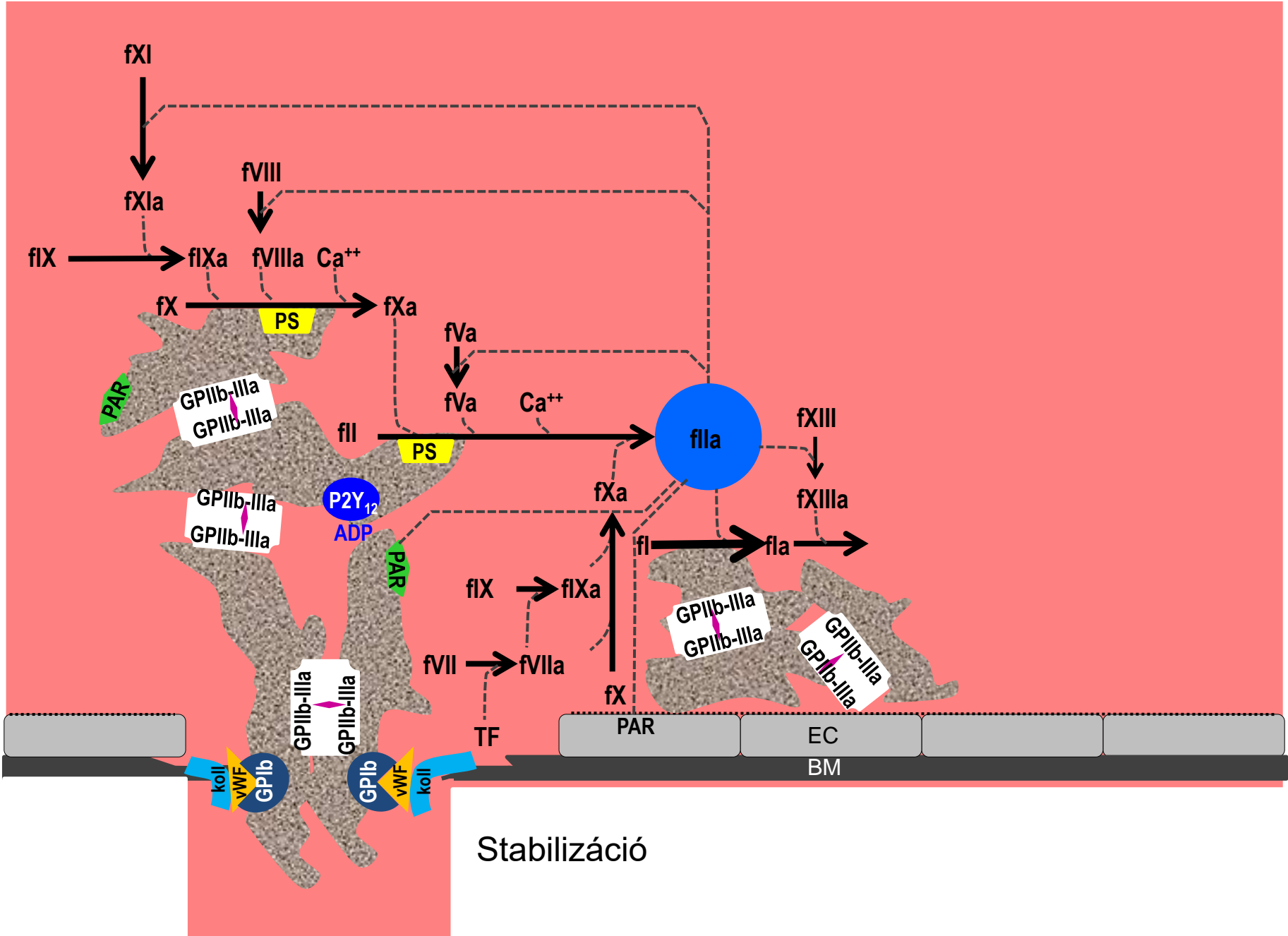
Iniciació



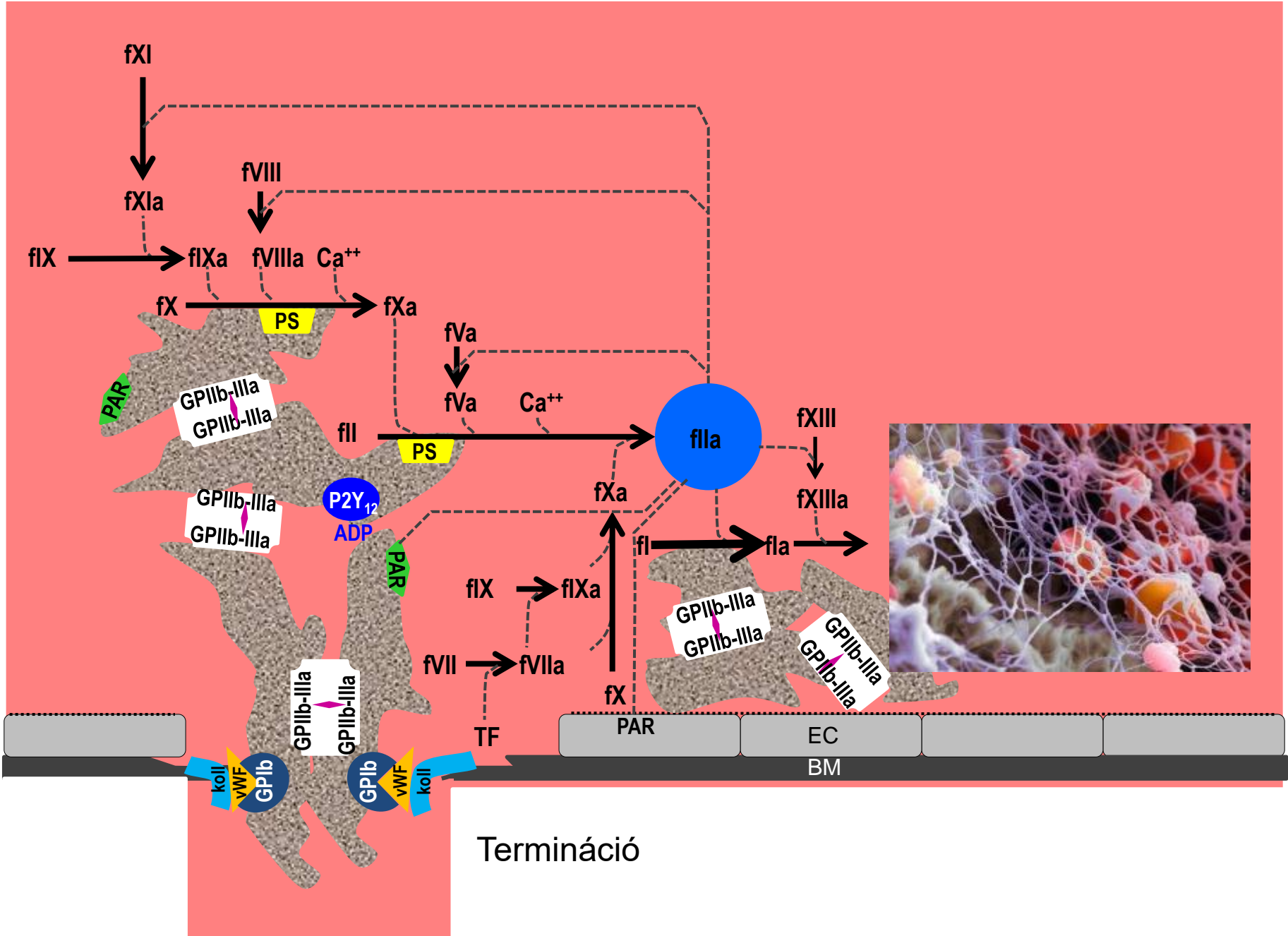




Polimerizáció

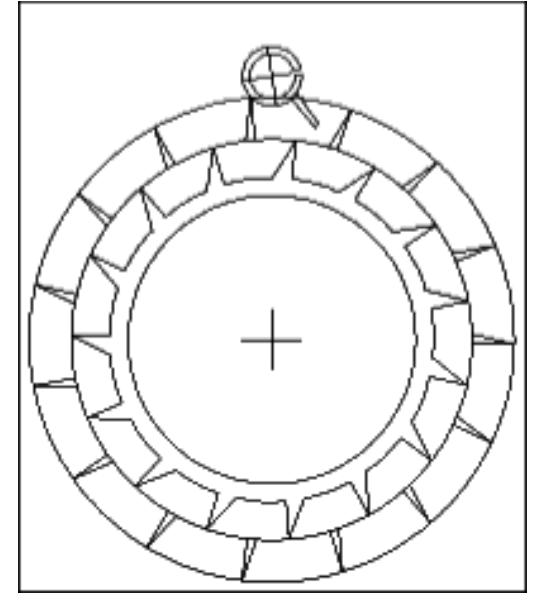


Stabilizáció

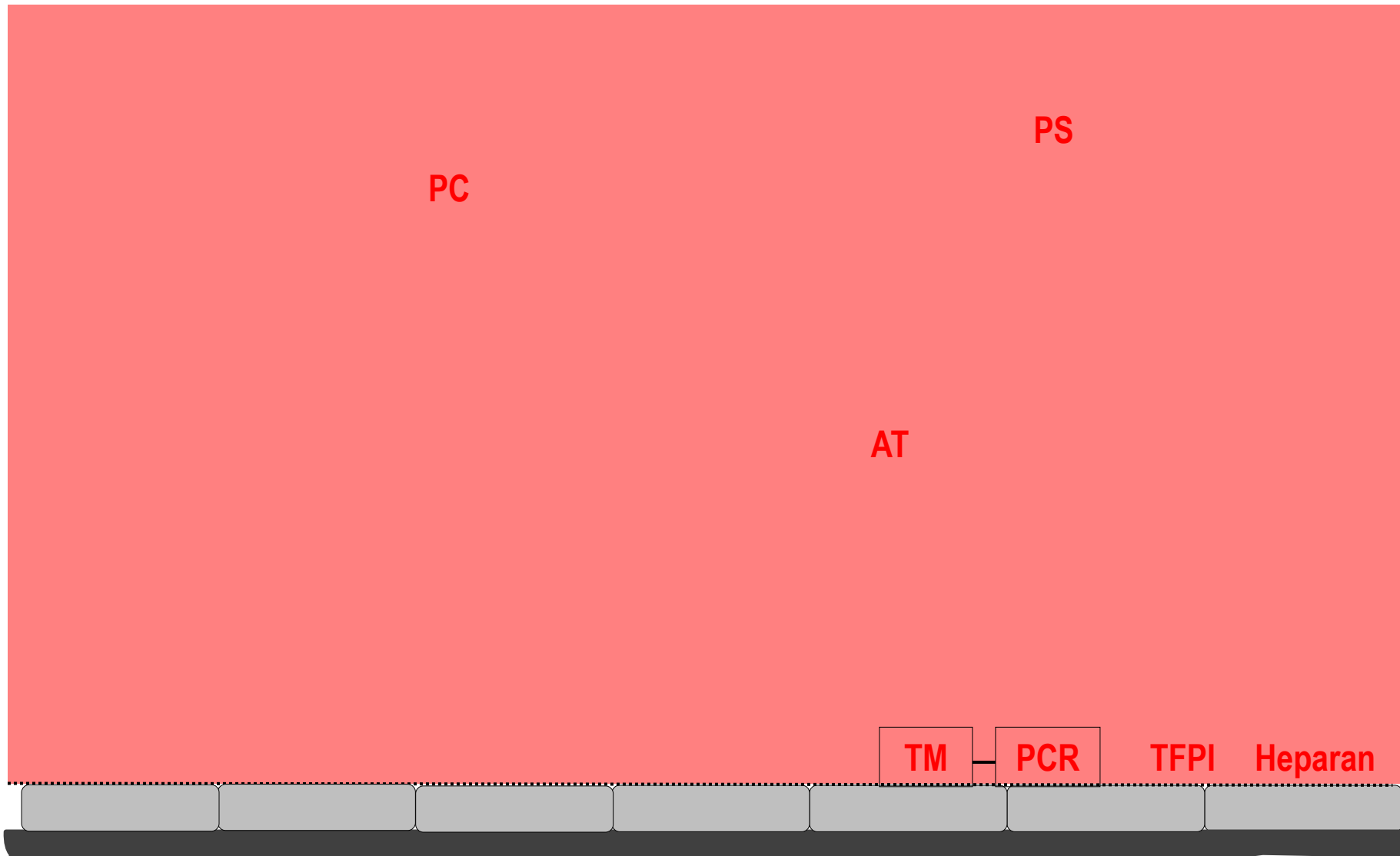


Termináció

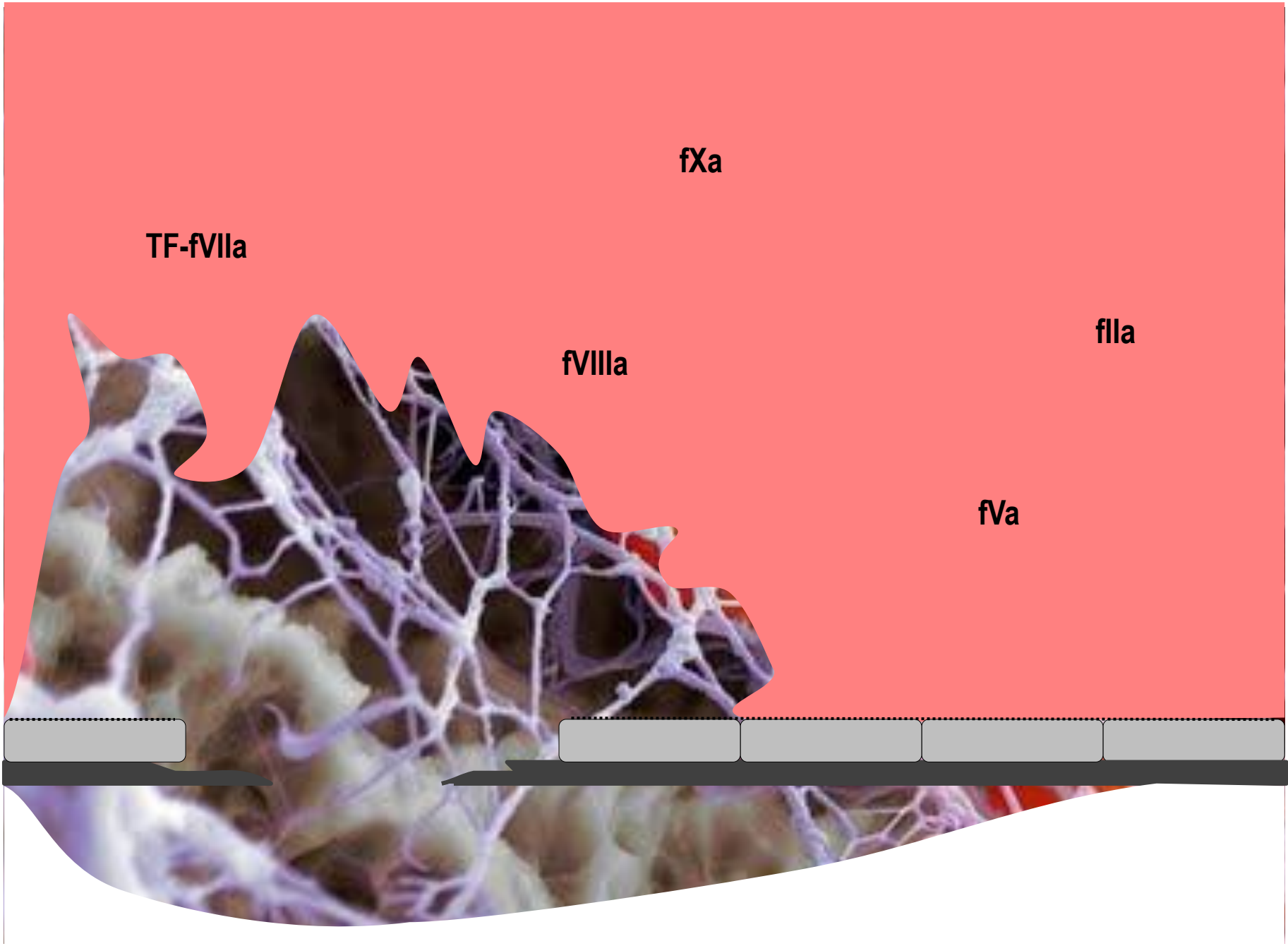
Működés IV.



Antikoagulációs folyamatok



Antikoagulációs aktivitás



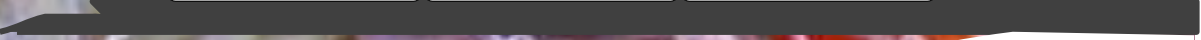
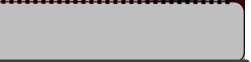
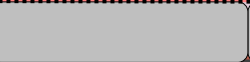
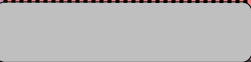
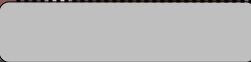
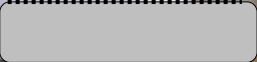
fXa

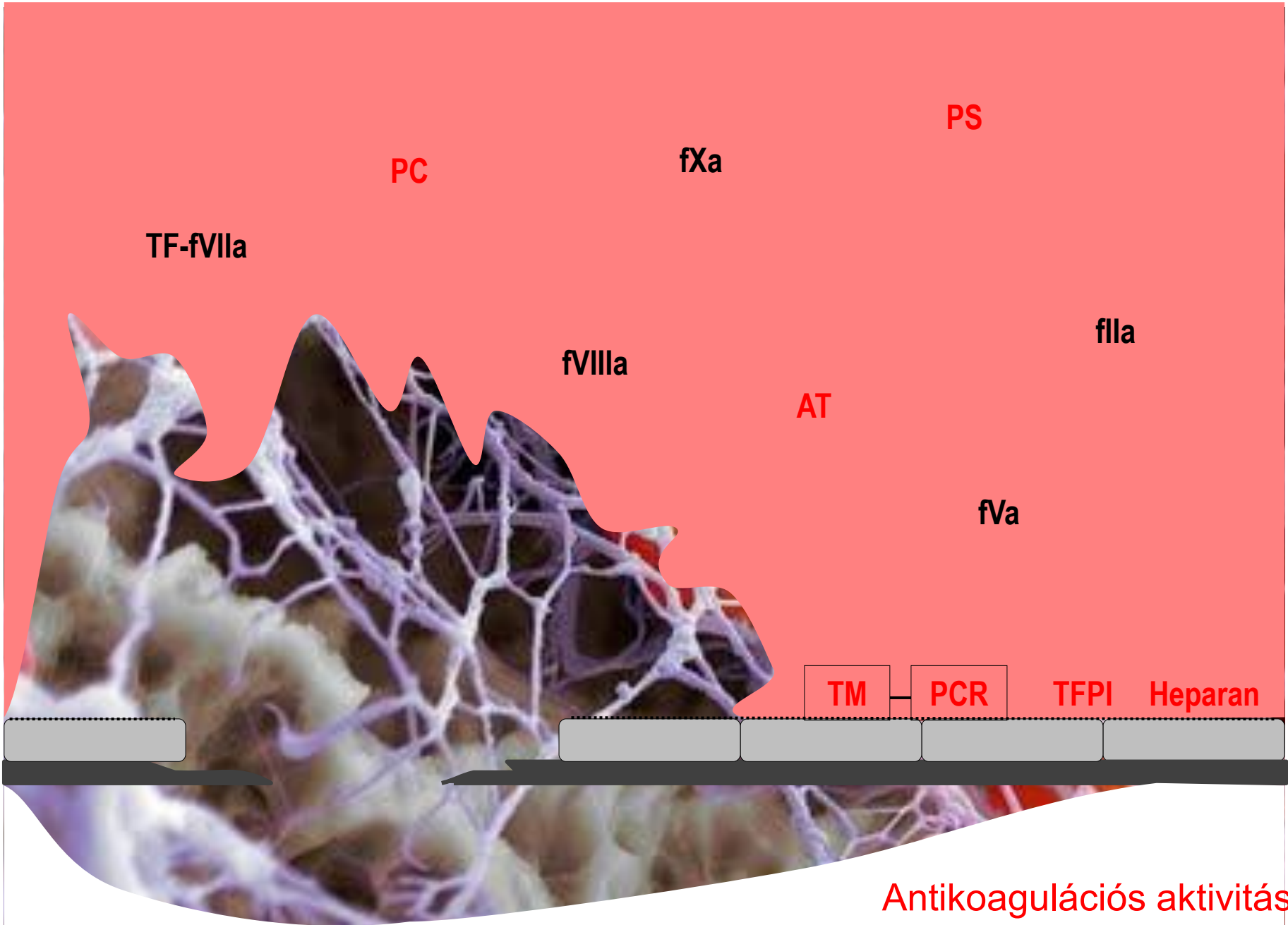
TF-fVIIa

fIIa

fVIIIa

fVa





TF-fVIIa

PC

fXa

PS

fVIIIa

fIIa

AT

fVa

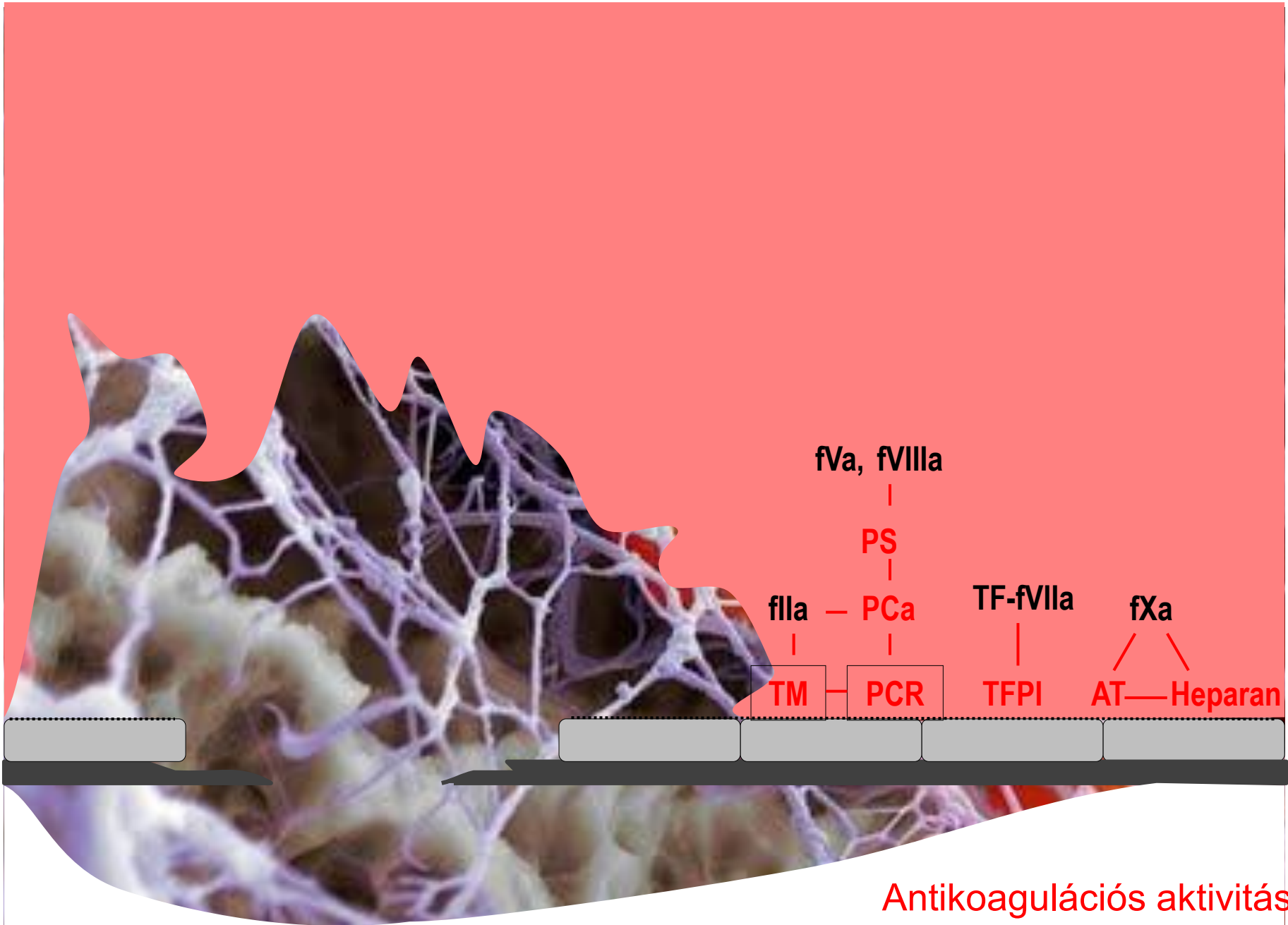
TM

PCR

TFPI

Heparan

Antikoagulációs aktivitás



fVa, fVIIIa

PS

fIIa

PCa

TF-fVIIa

fXa

TM

PCR

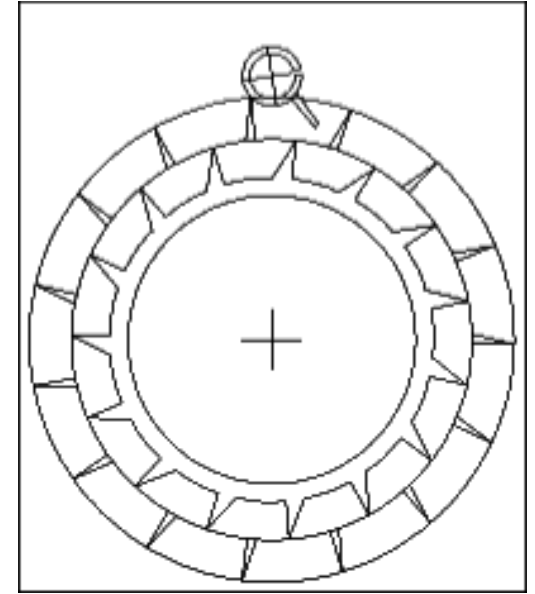
TFPI

AT

Heparan

Antikoagulációs aktivitás

Működés V.



Fibrinolitikus folyamatok

Plasminogen

Plasminogen

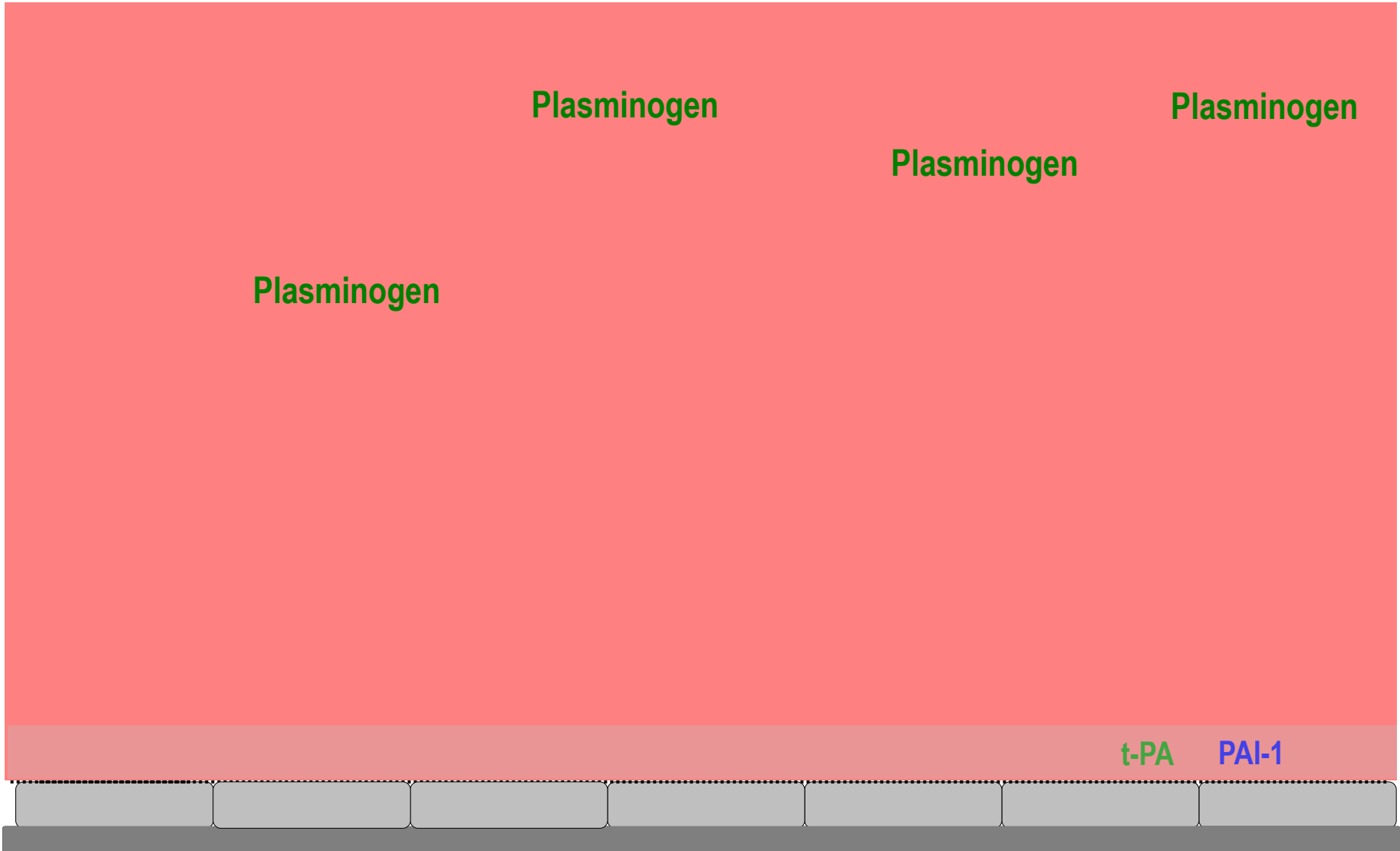
Plasminogen

Plasminogen

t-PA

PAI-1

Fibrinolitikus aktivitás

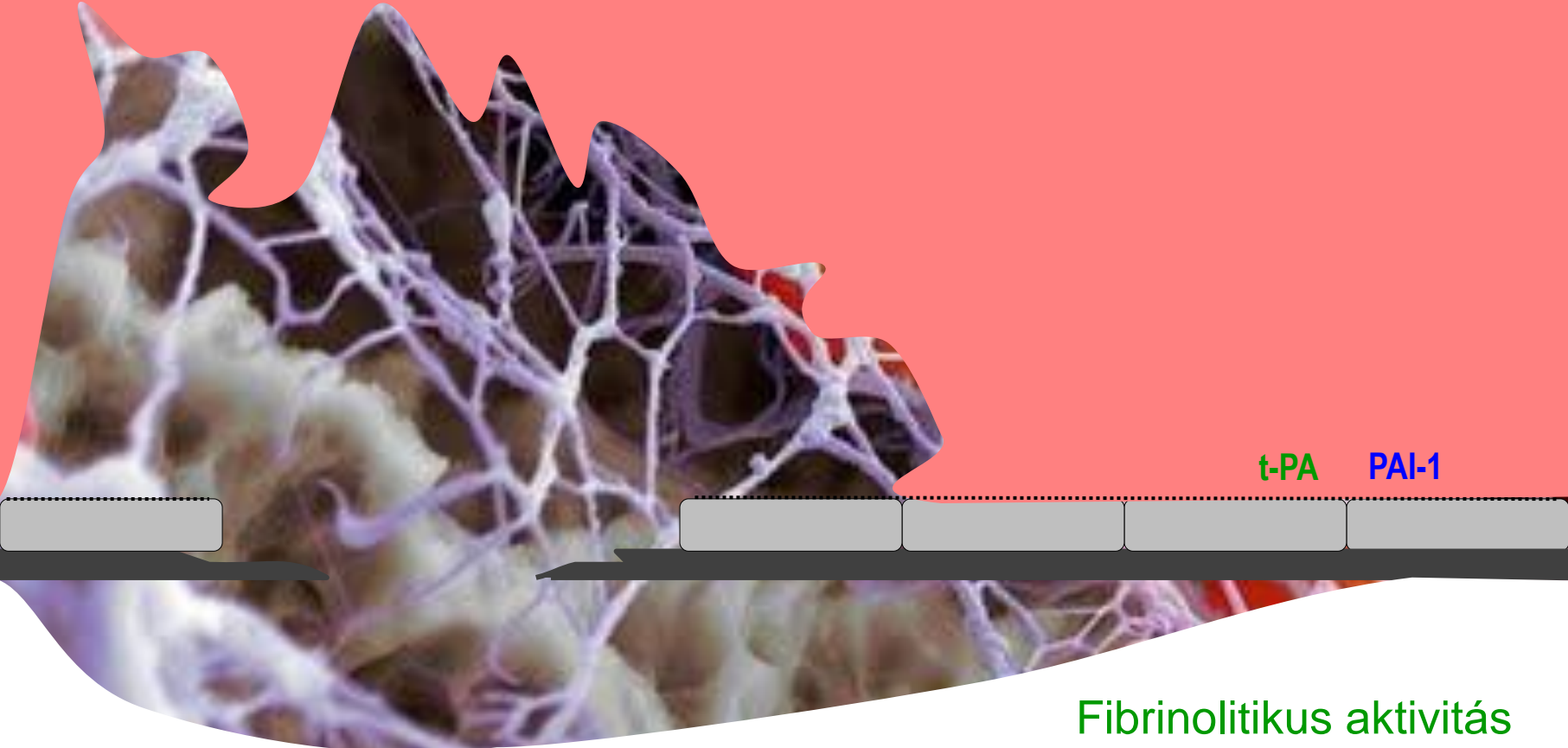


Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén



t-PA

PAI-1

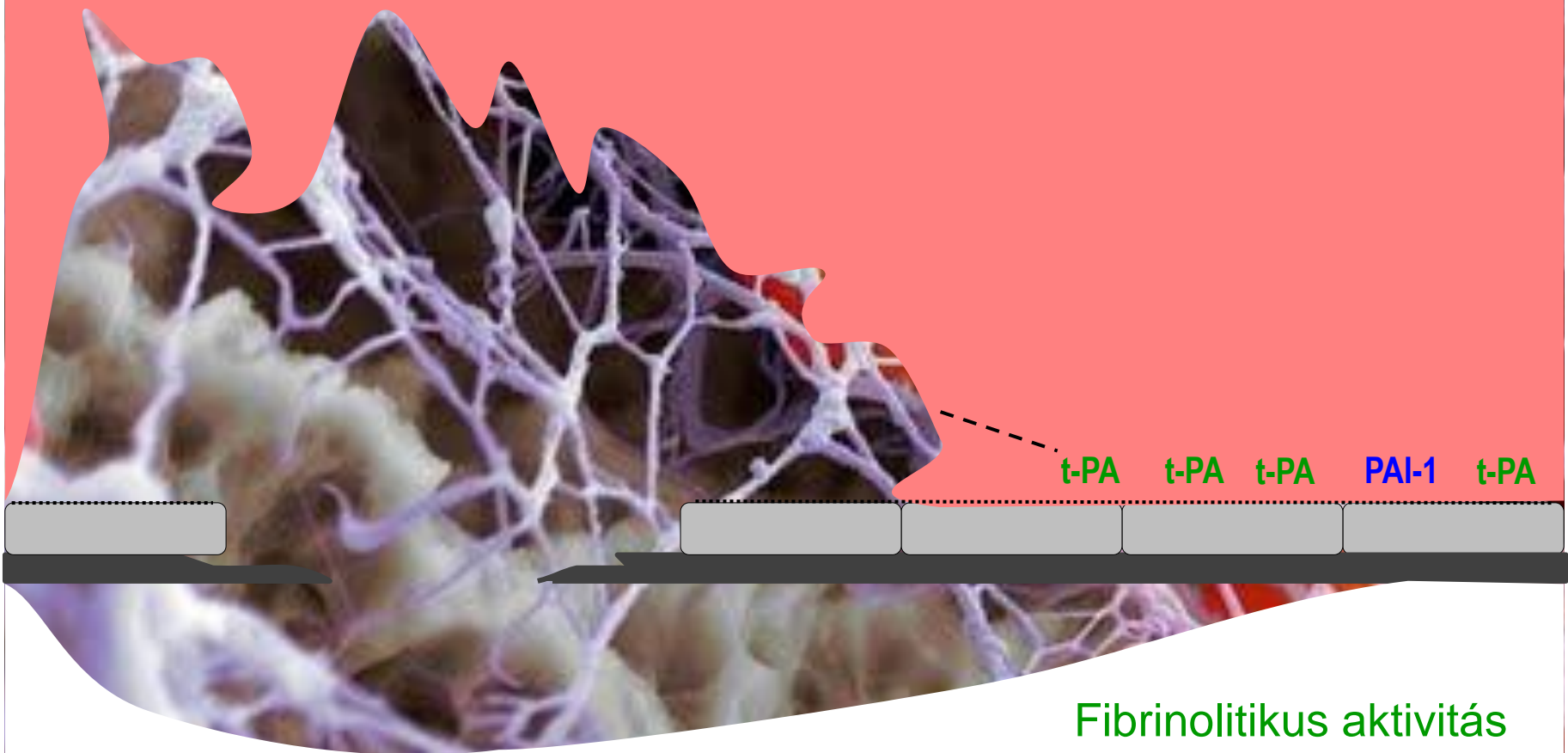
Fibrinolitikus aktivitás

Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén



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

Fibrinolitikus aktivitás

Plasminogén

Plasminogén

Plasminogén

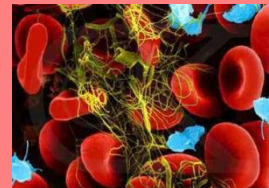
Plasminogén

Ly

t-PA

Plasmin

FDP



t-PA

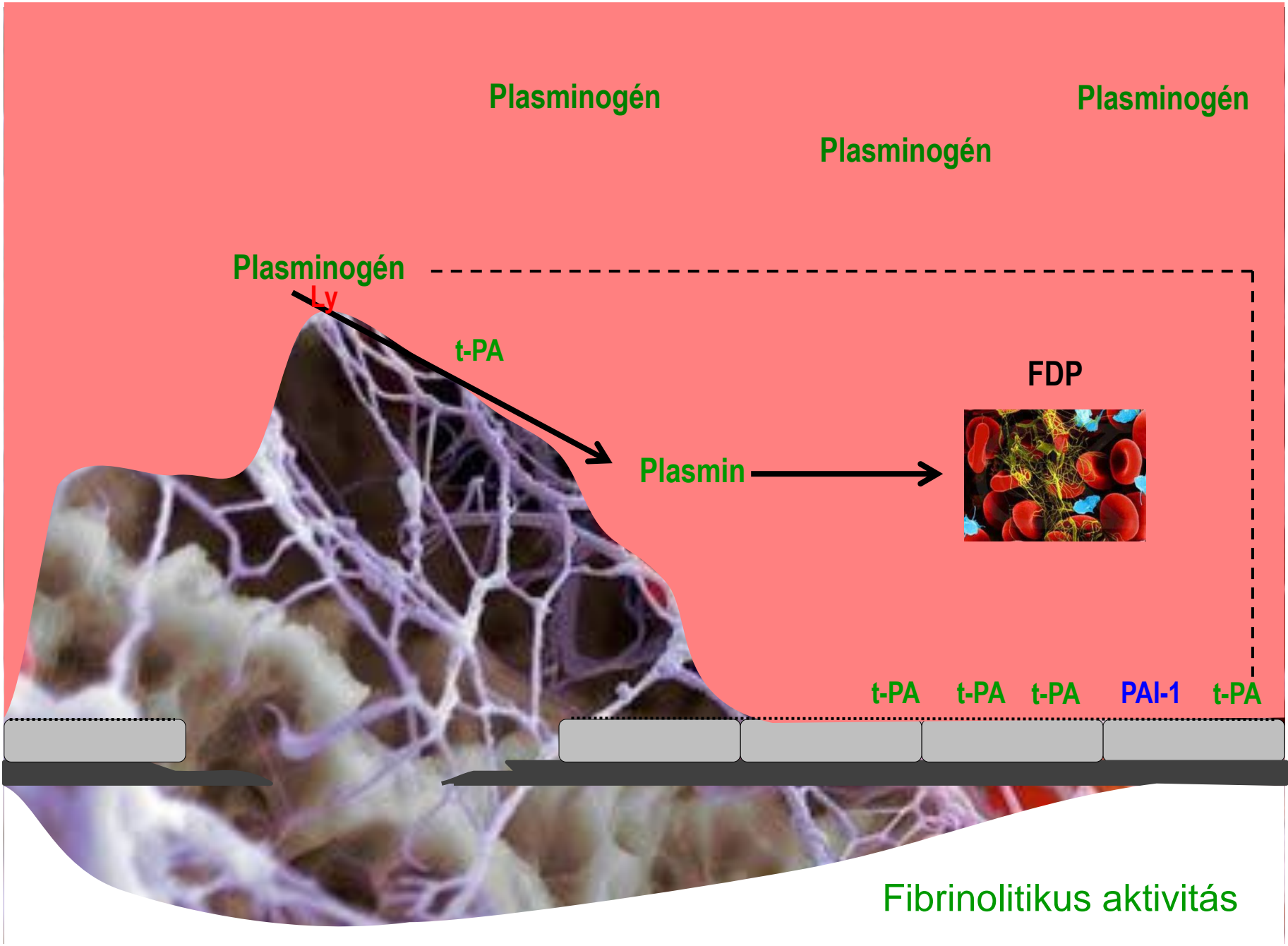
t-PA

t-PA

PAI-1

t-PA

Fibrinolitikus aktivitás



Plasminogén

Plasminogén

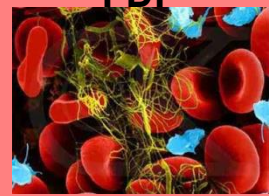
Plasminogén

Plasminogén

Ly

Plasmin

FDP



t-PA

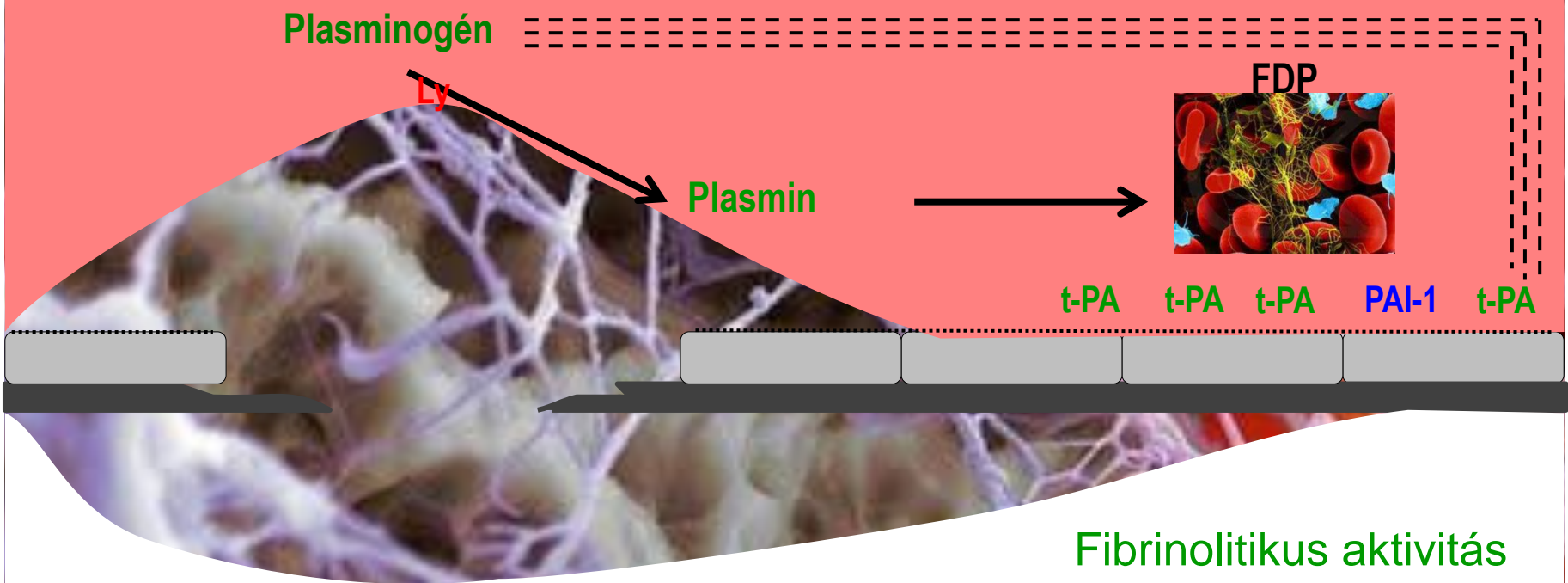
t-PA

t-PA

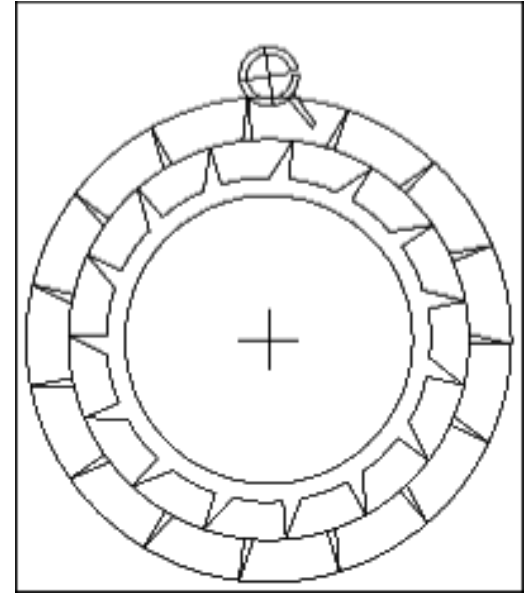
PAI-1

t-PA

Fibrinolitikus aktivitás



Működés VI.



Antifibrinolitikus folyamatok

α_2 antiplasmin

Plasmin

TAFI

Ly



PAI-1

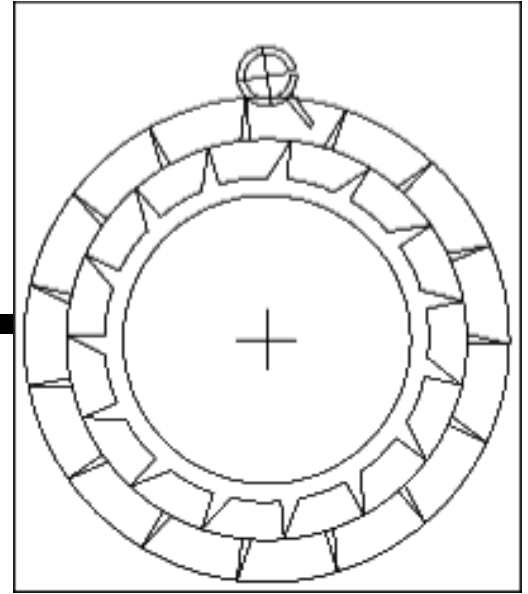
t-PA

PAI-1

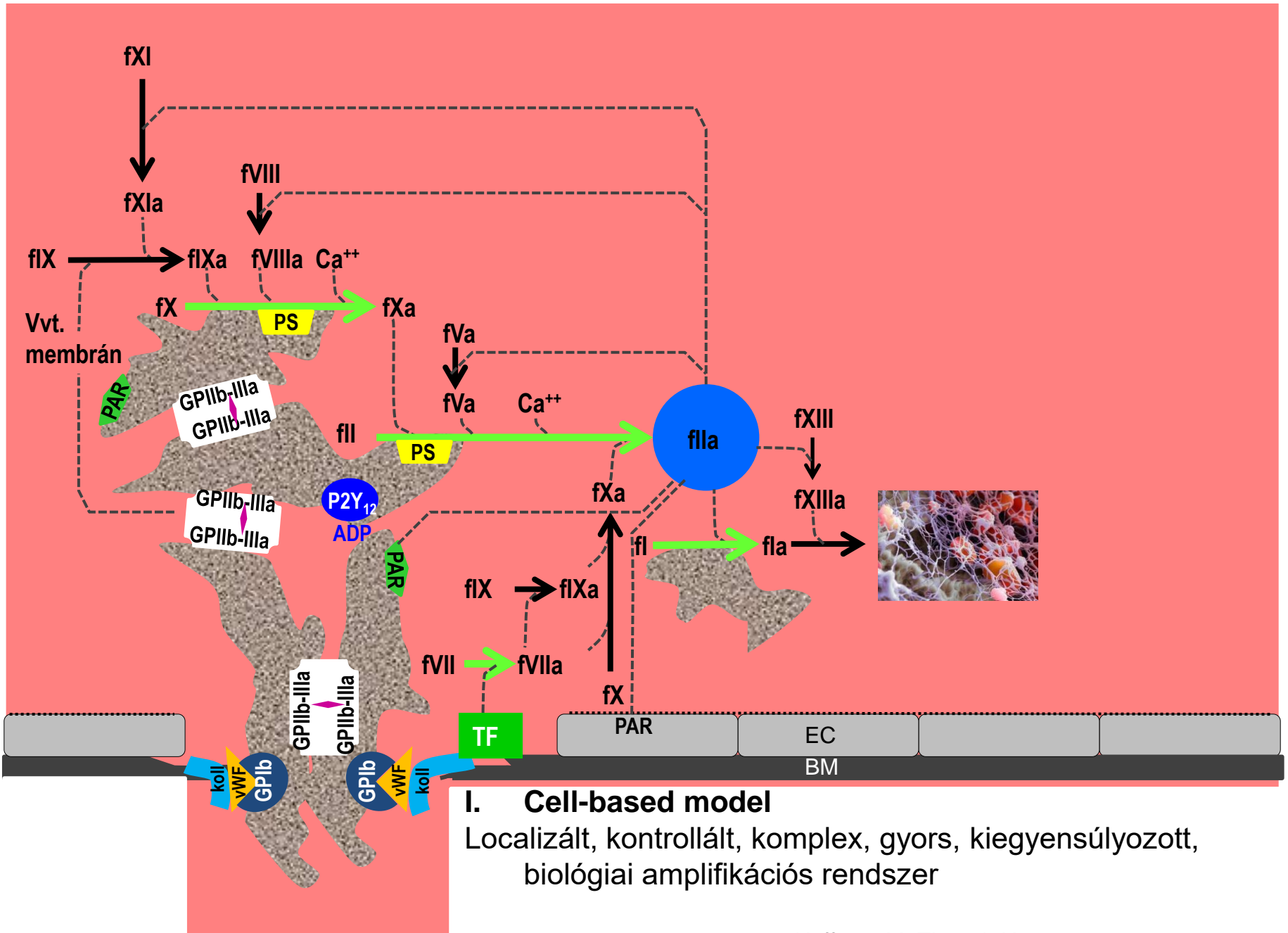
t-PA

Antifibrinolitikus aktivitás

Működés VII.

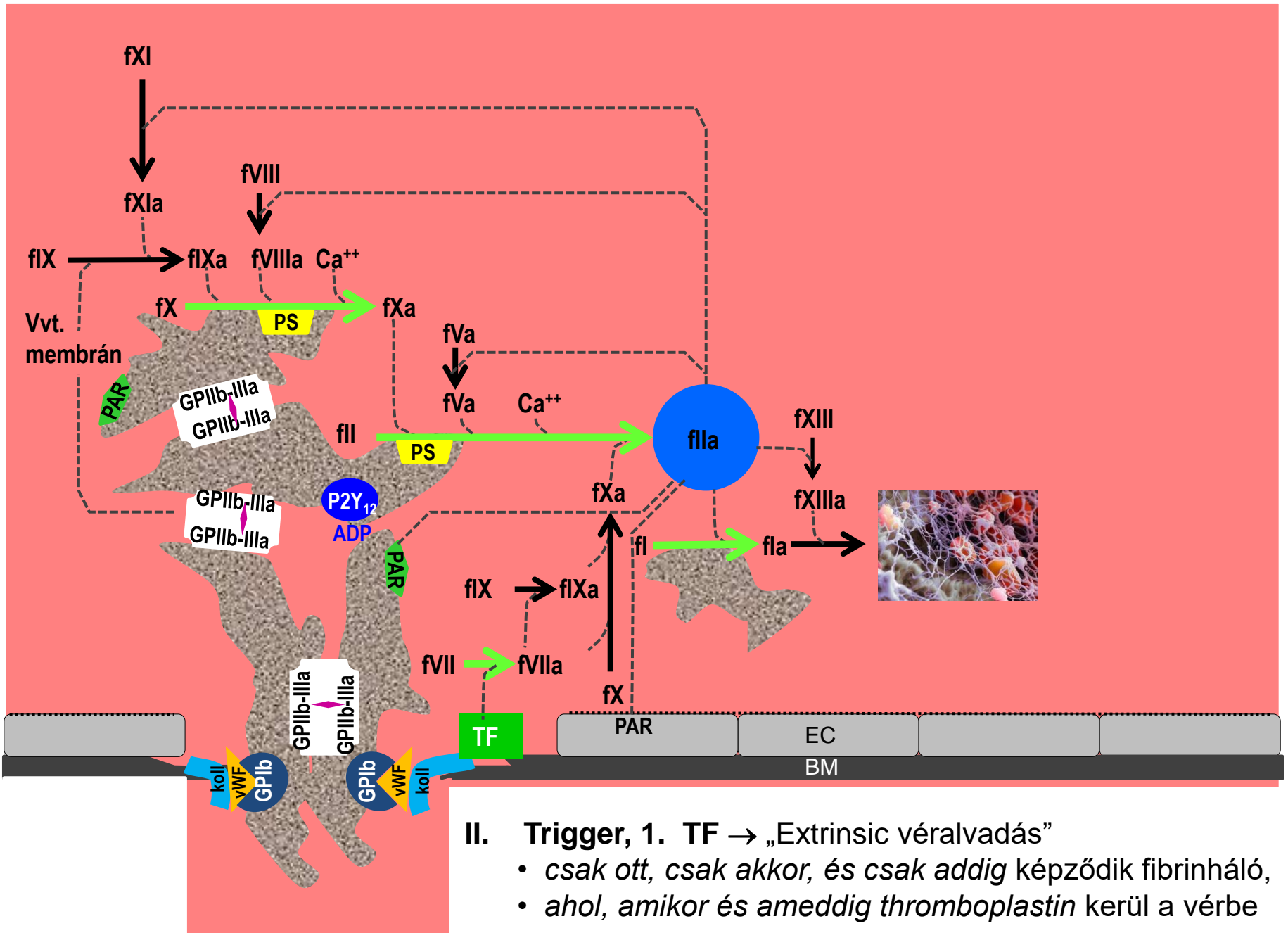


A haemostasis egésze



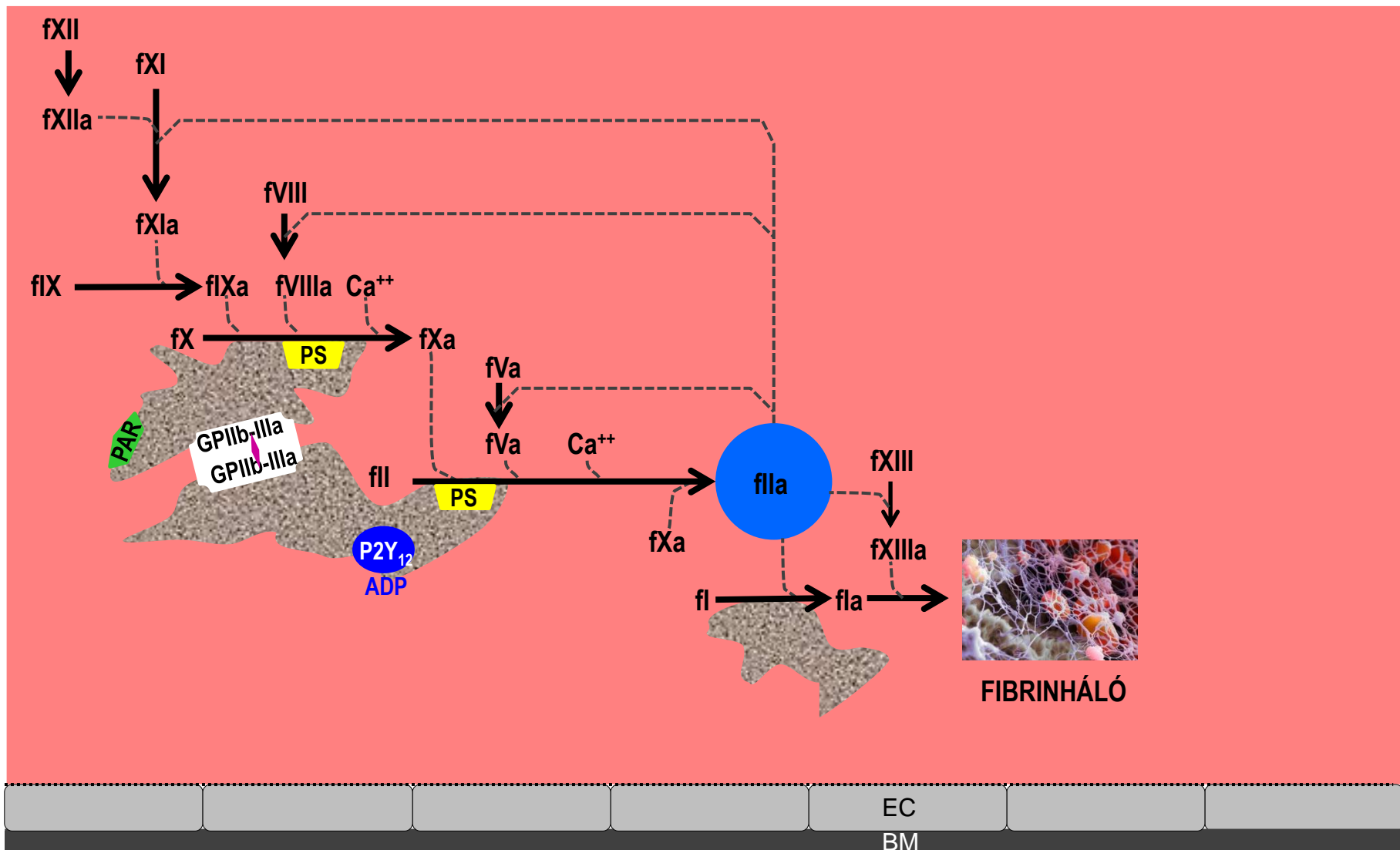
I. Cell-based model

Localizált, kontrollált, komplex, gyors, kiegyensúlyozott, biológiai amplifikációs rendszer



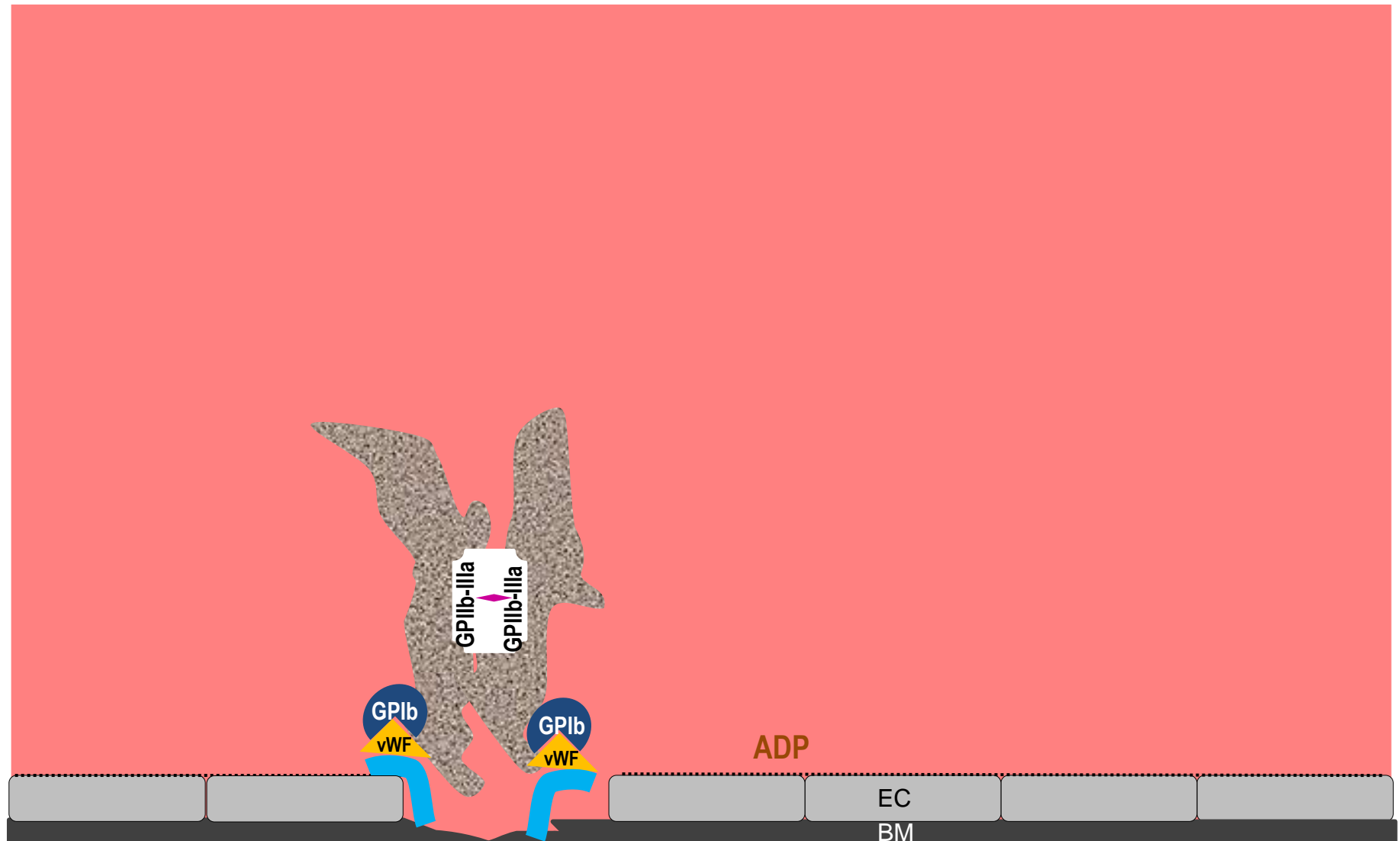
II. Trigger, 1. TF → „Extrinsic véralvadás”

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

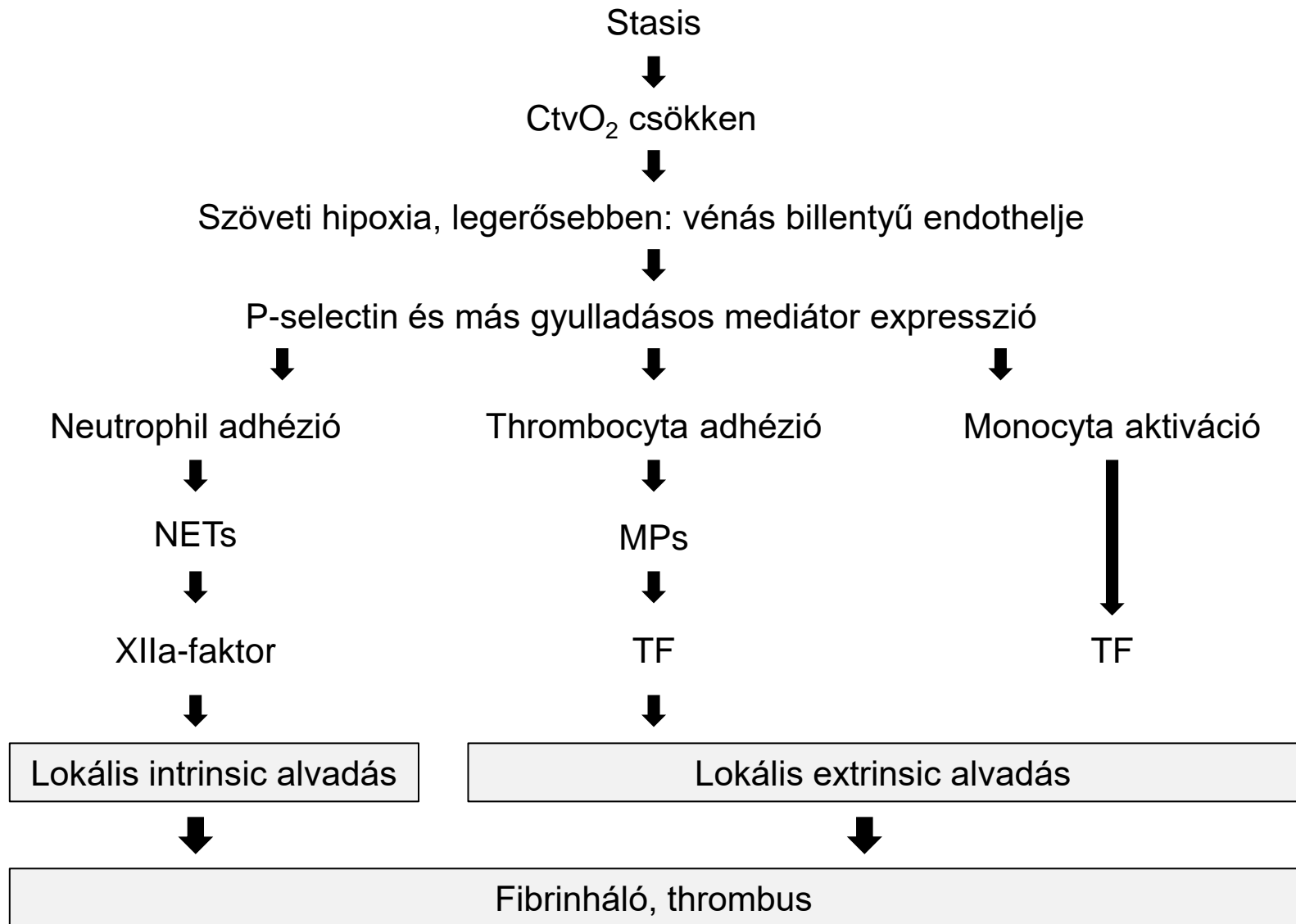


II. Trigger, 2. Kontakt véralvadás → „Intrinsic véralvadás”

- 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. Pitvarfibrilláció: megváltozott lokális áramlási minta, és nyomás



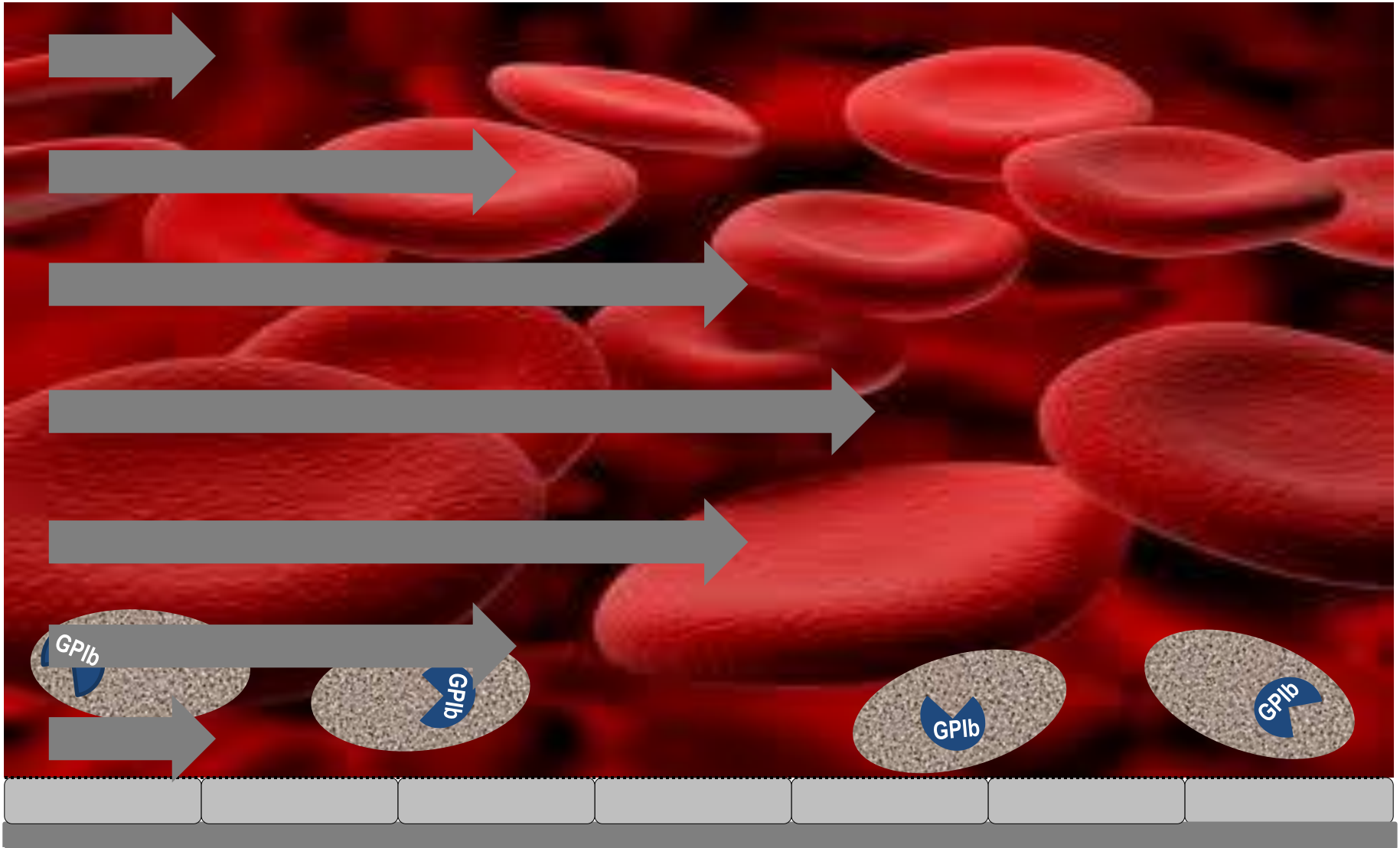
II. Trigger, 3. Alacsony áramlási sebesség

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),

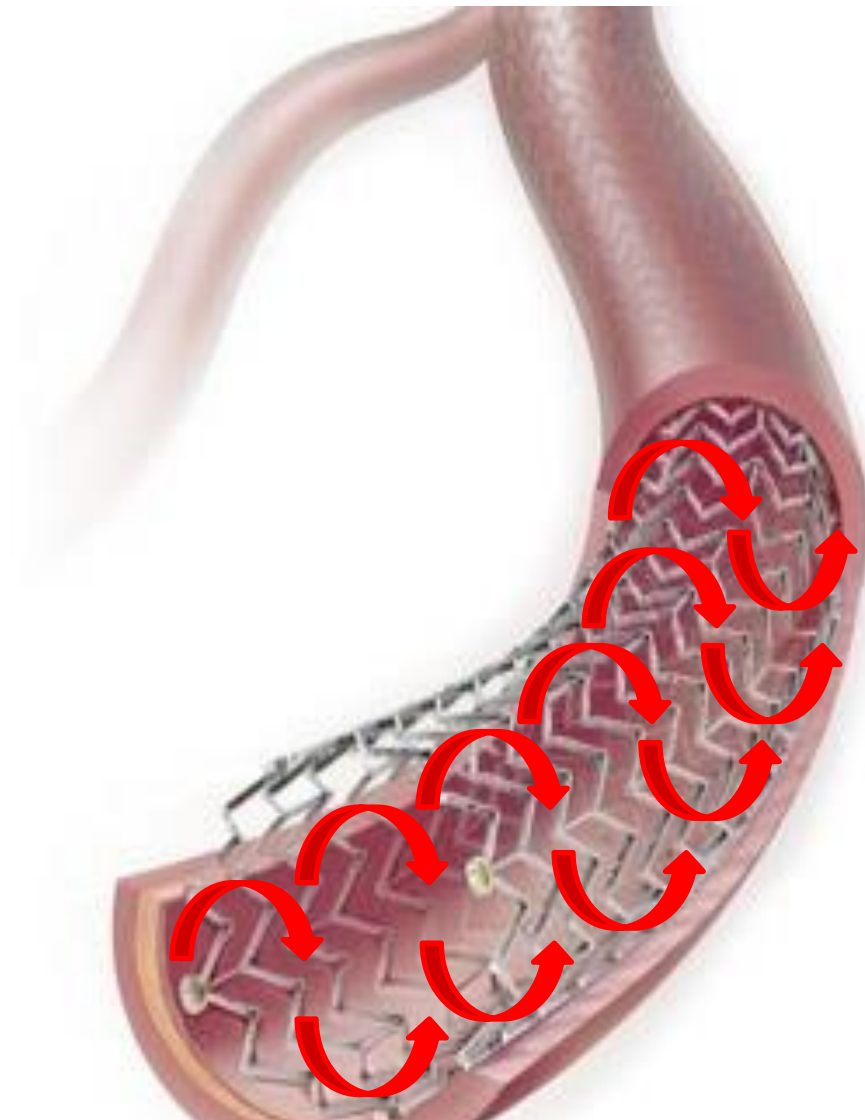
Ando, J. Circ J, 2009, 73, 1983-92.

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



II. Trigger, 4.

Glycocalix közvetíti a nyíró erő növekedést

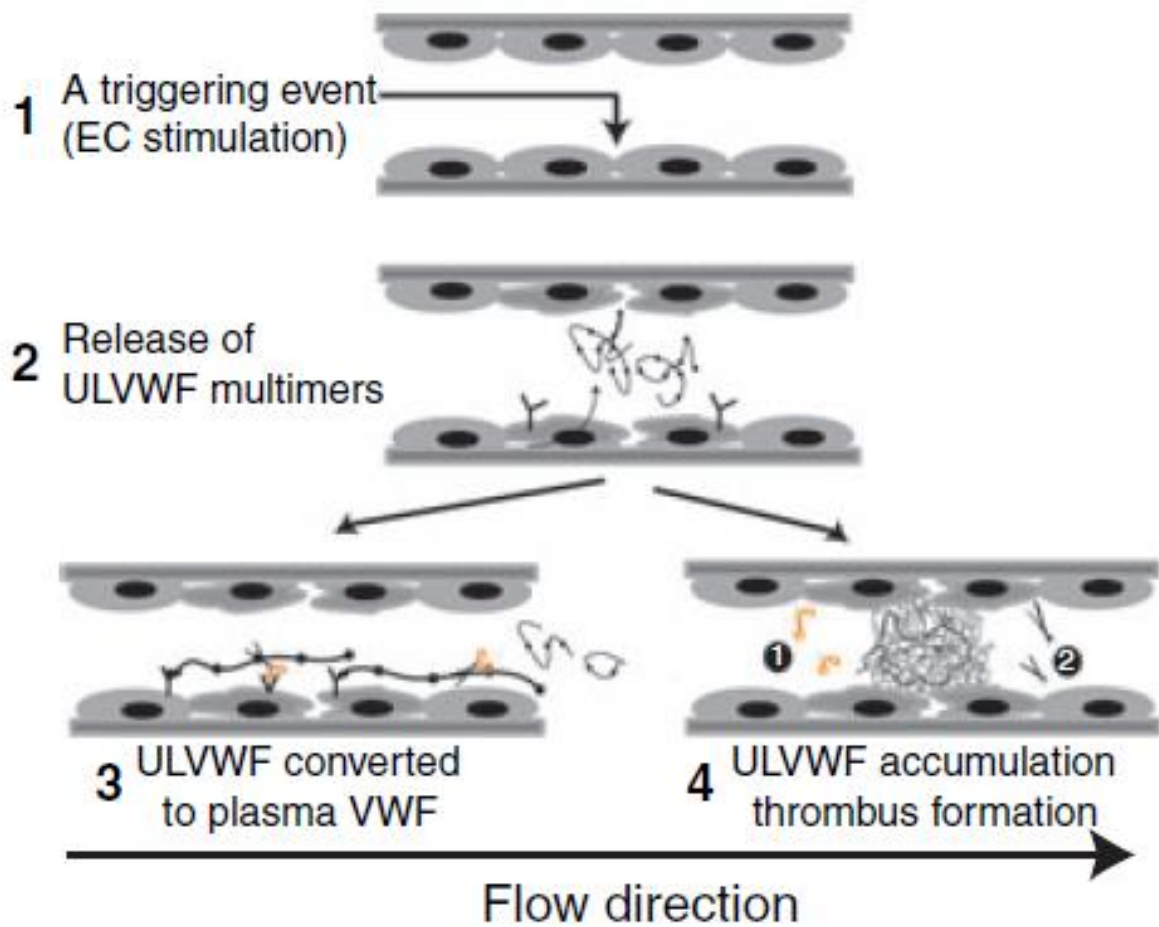


II. Trigger, 4.

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

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

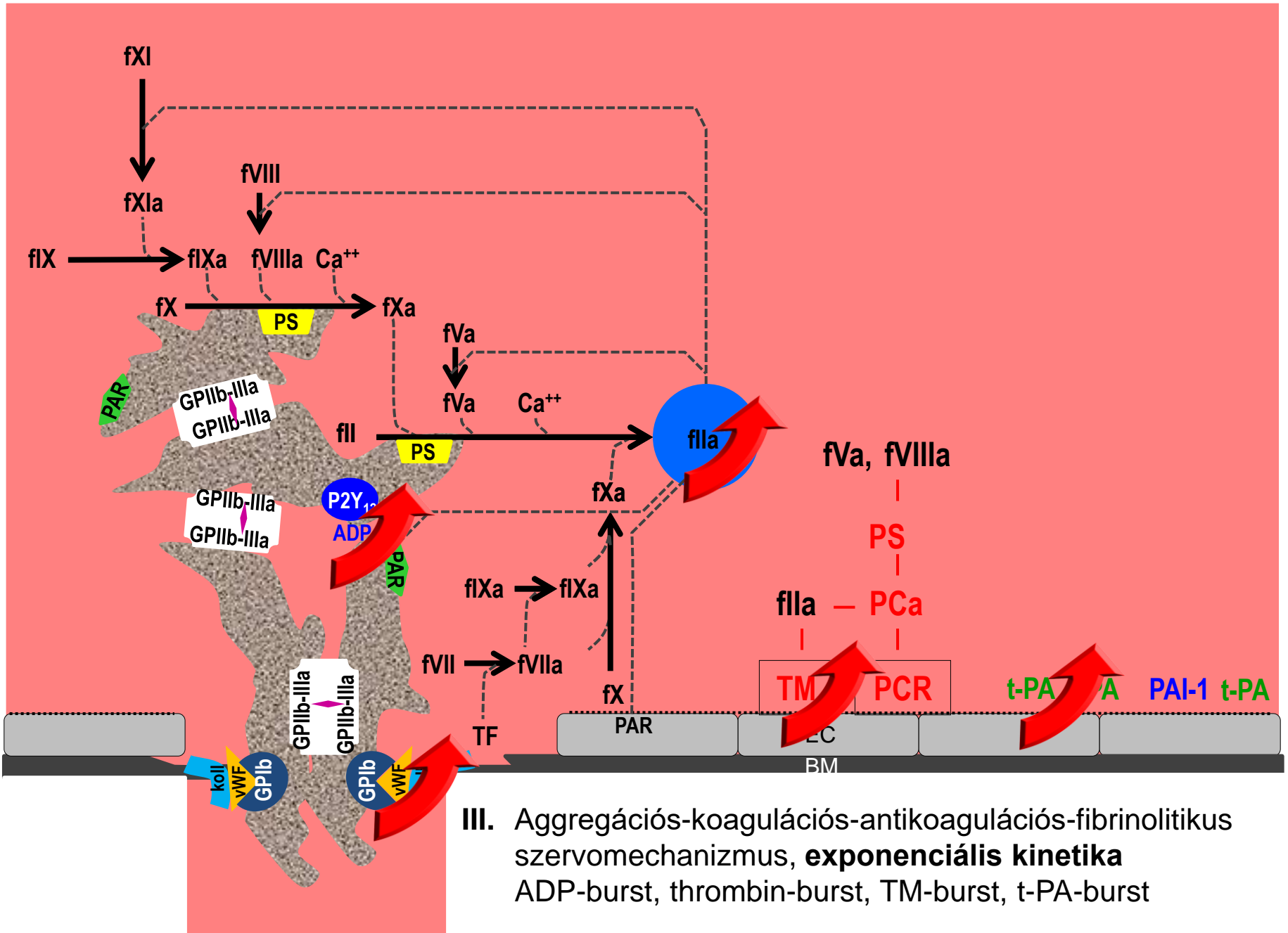
Chiu, J. J. Physiol Rev, 2011, 91, 327-87.

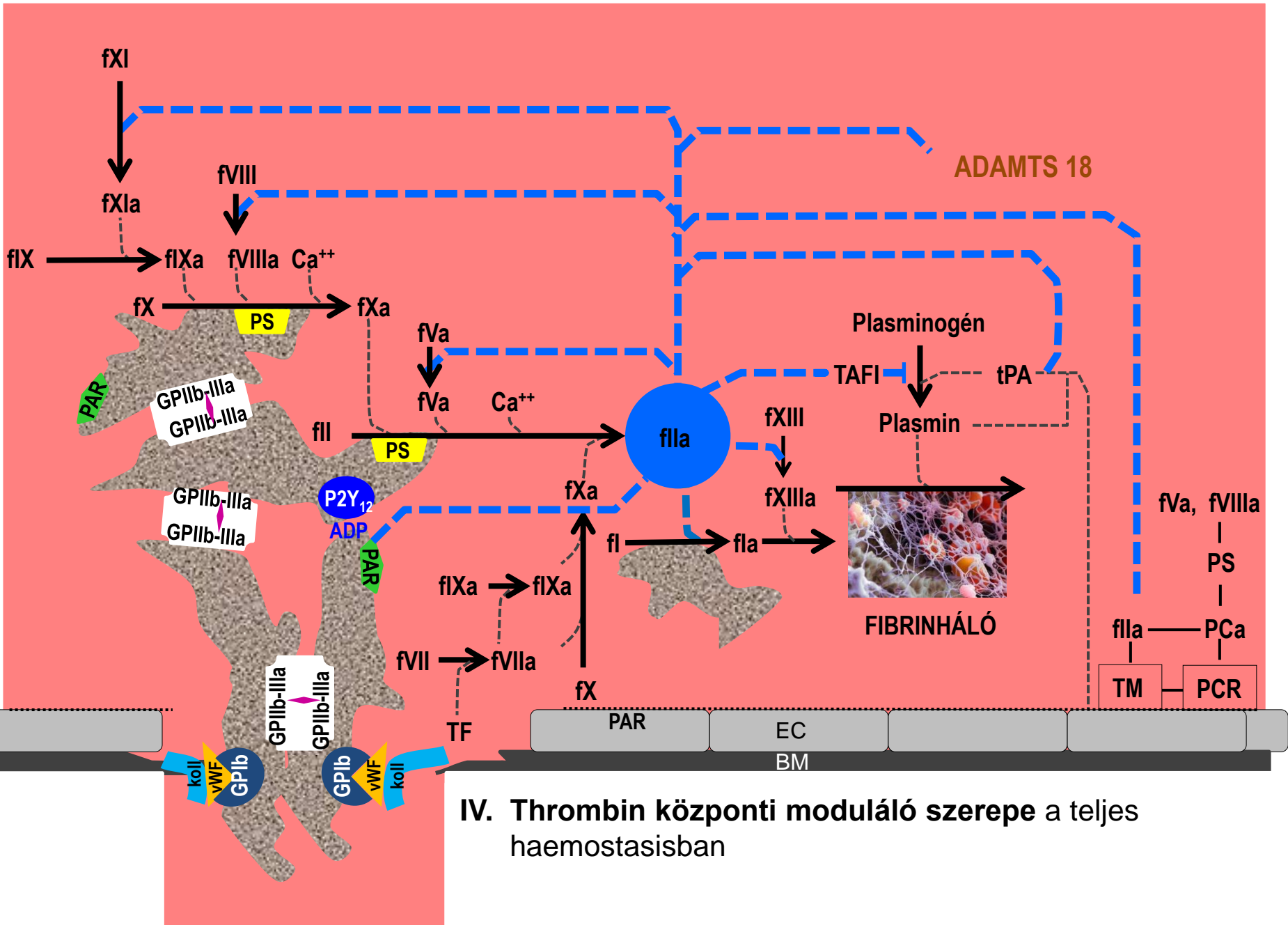


II. Trigger, 4.

- Nagy sebességű áramlás aktiválja a vWF-t is



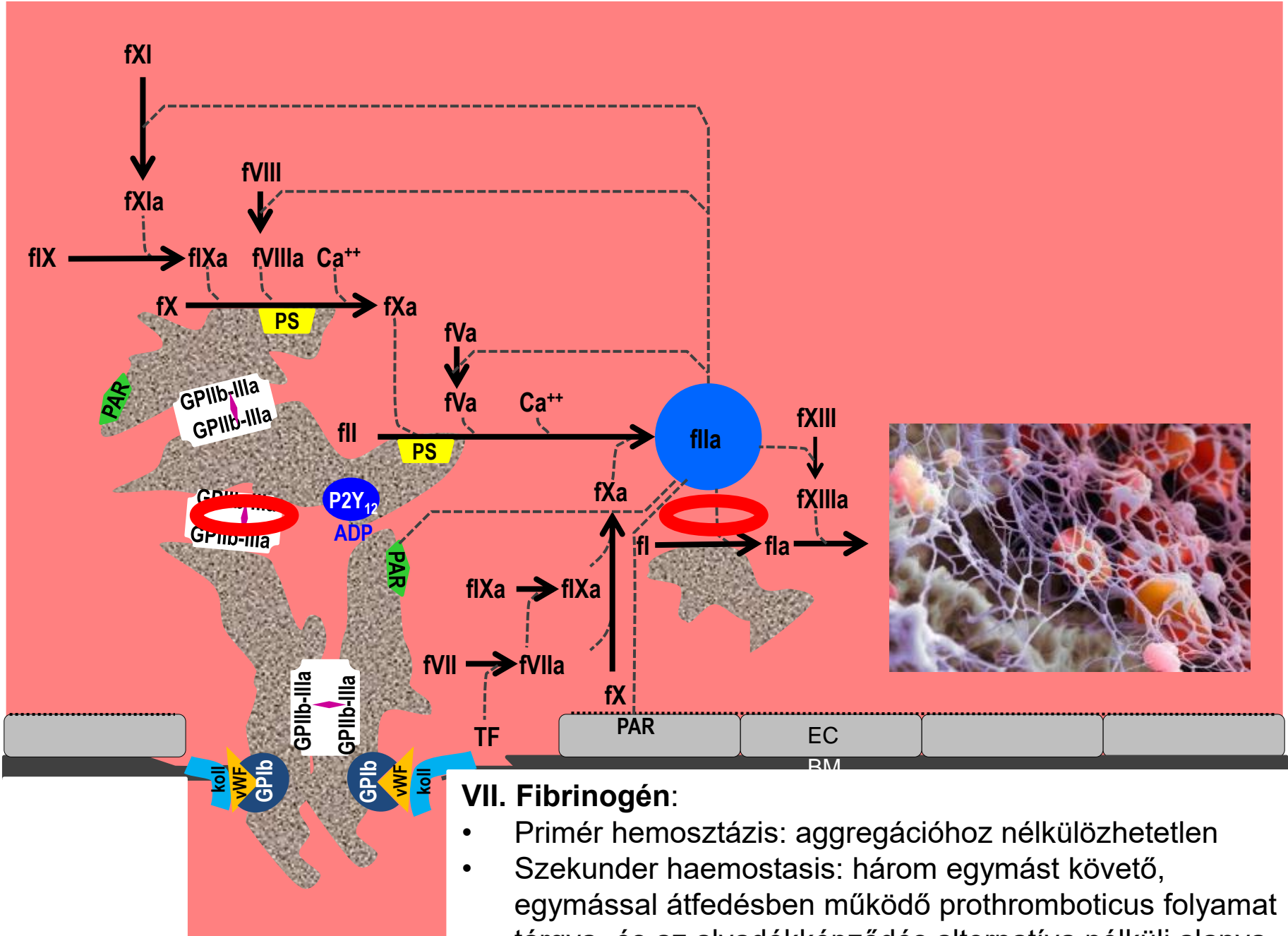




IV. Thrombin központi moduláló szerepe a teljes haemostasisban

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

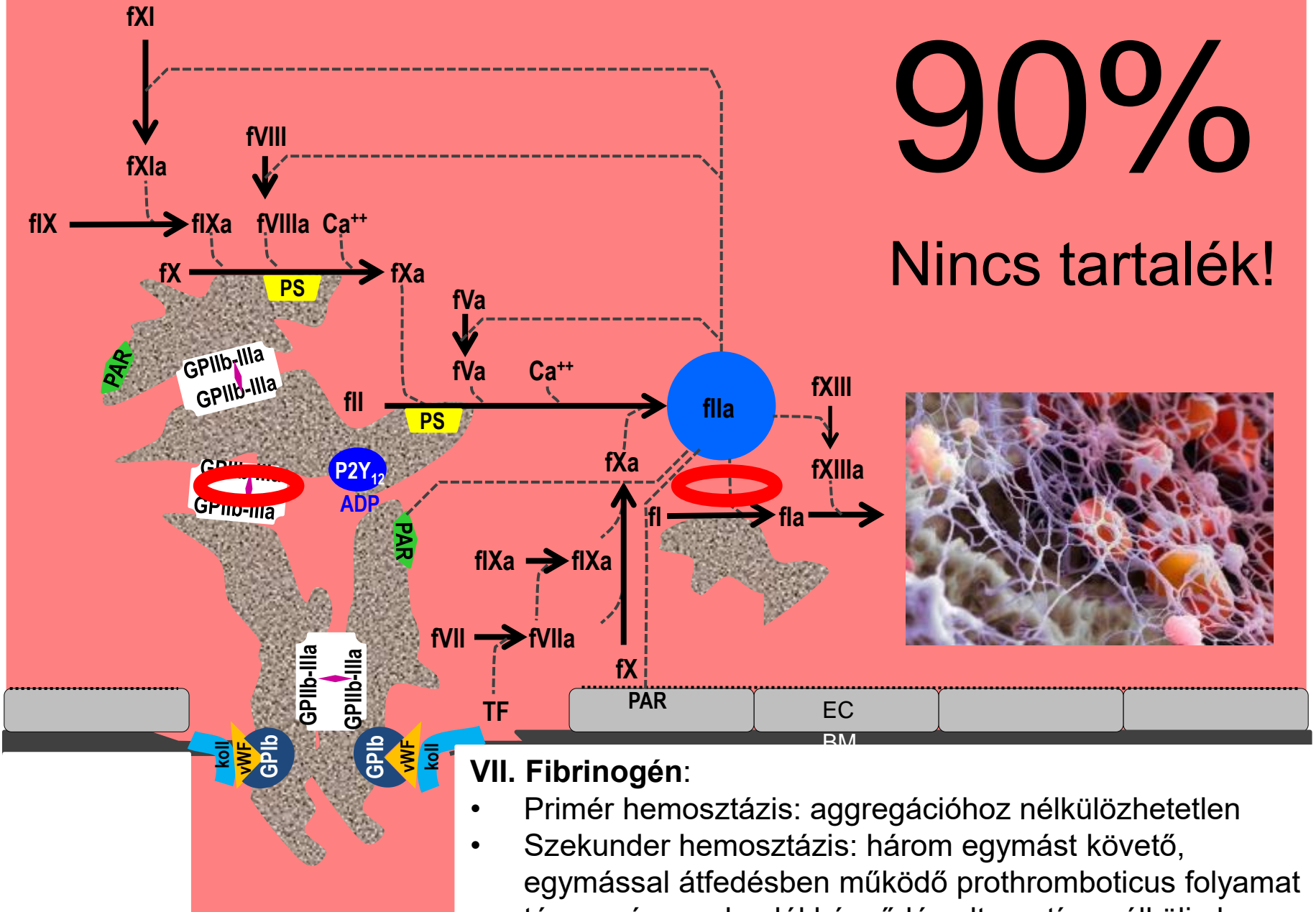


VII. Fibrinogén:

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

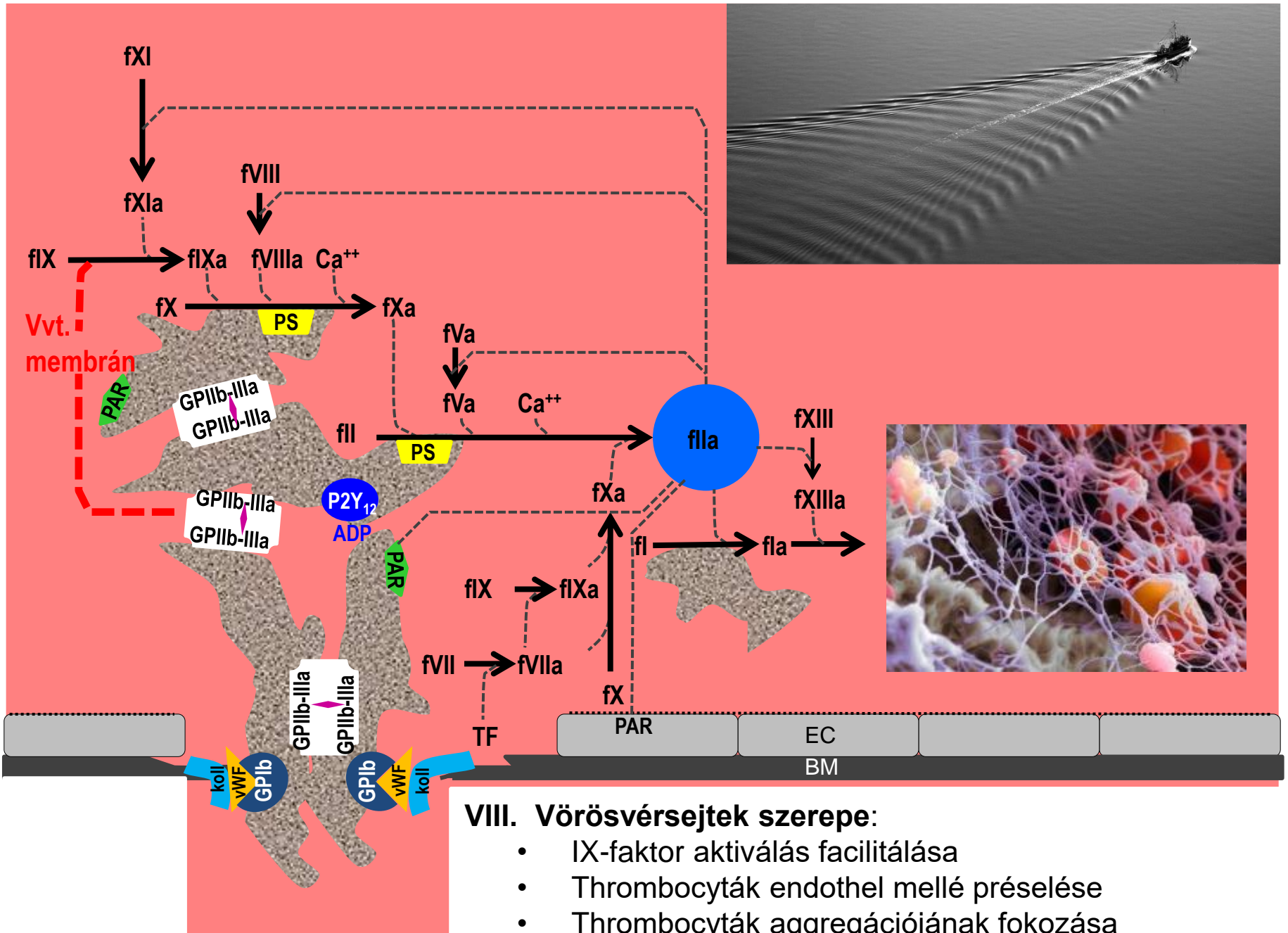
90%

Nincs tartalék!



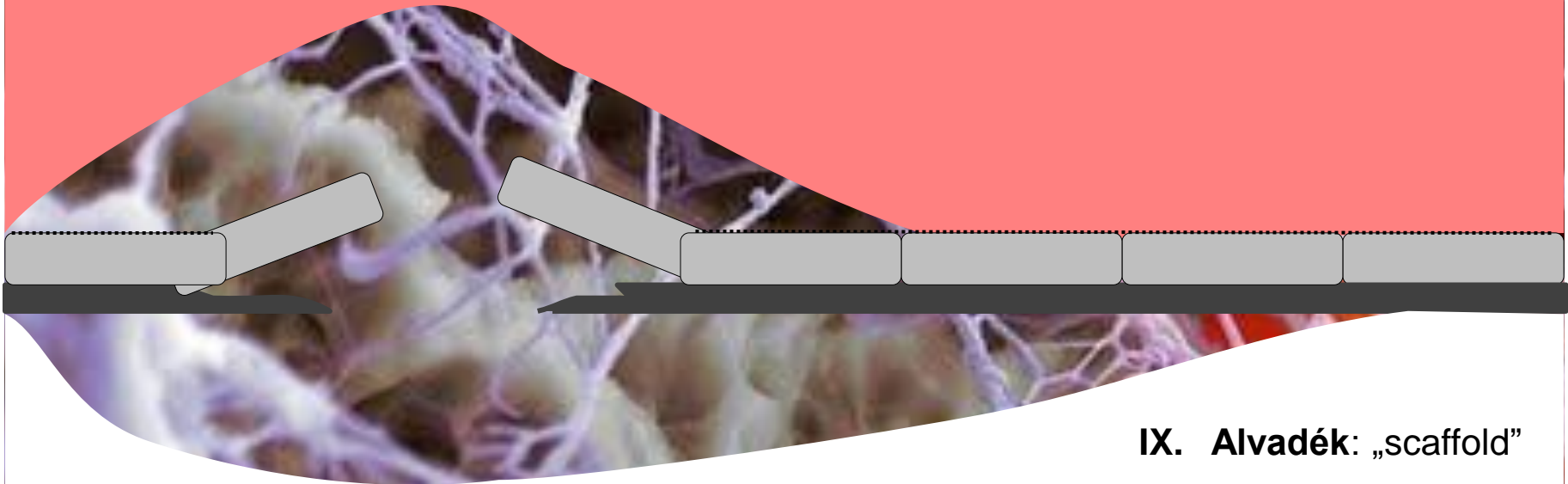
VII. Fibrinogén:

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



VIII. Vörösvérsejtek szerepe:

- IX-faktor aktiválás facilitálása
- Thrombocyták endothel mellé préselése
- Thrombocyták aggregációjának fokozása



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

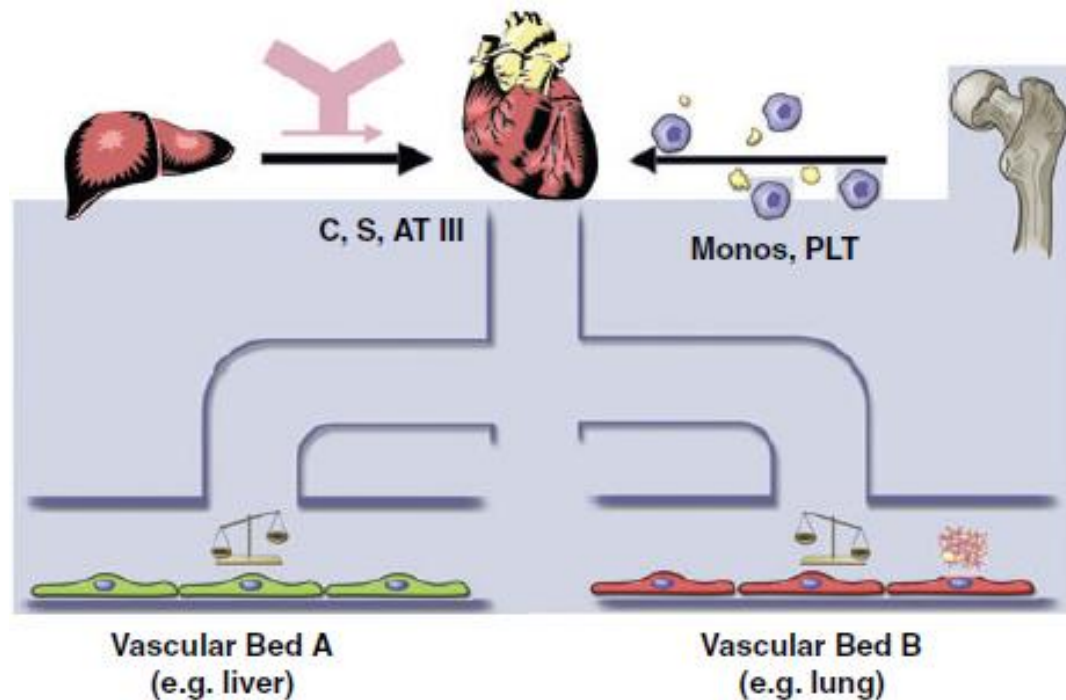
W. C. AIRD

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.

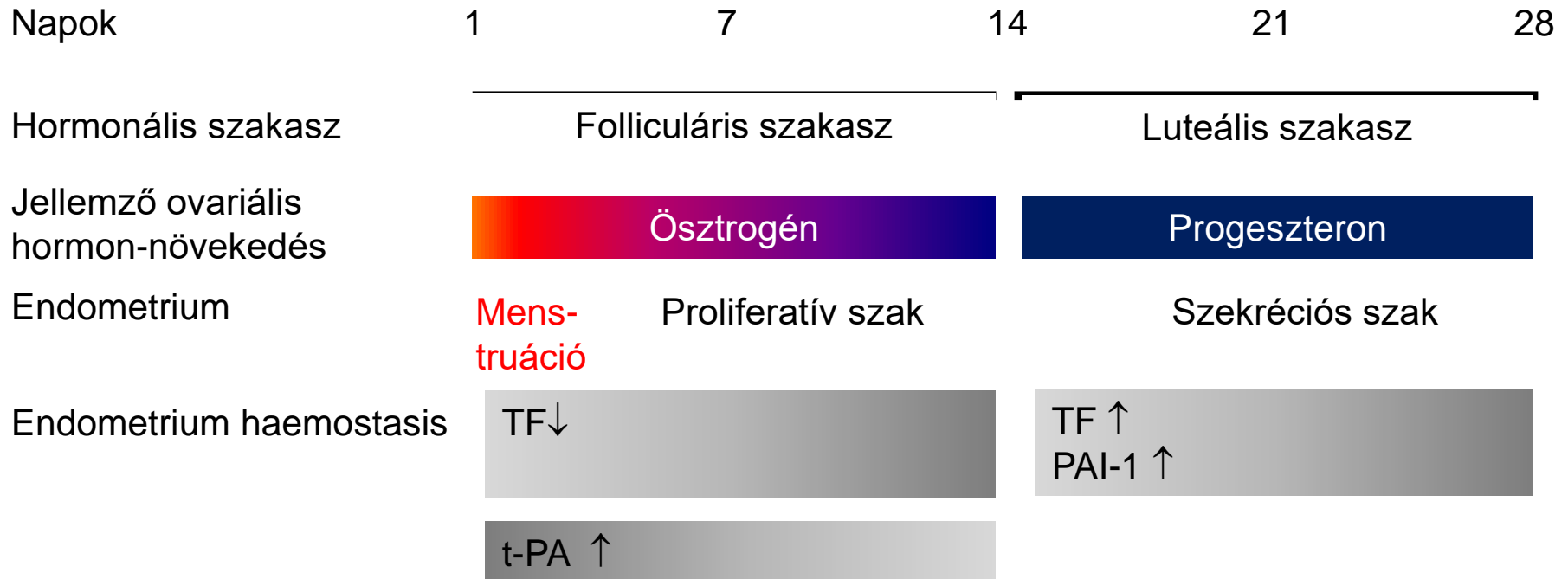
Hozzájárul az atherosclerosis, thrombózis, pulmonális embólia korral növekvő incidenciájához

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

McDermott MM. Circulation 107; 3191-3198.

Fiziológiás variabilitás 4. Hormonális sajátságok

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...