

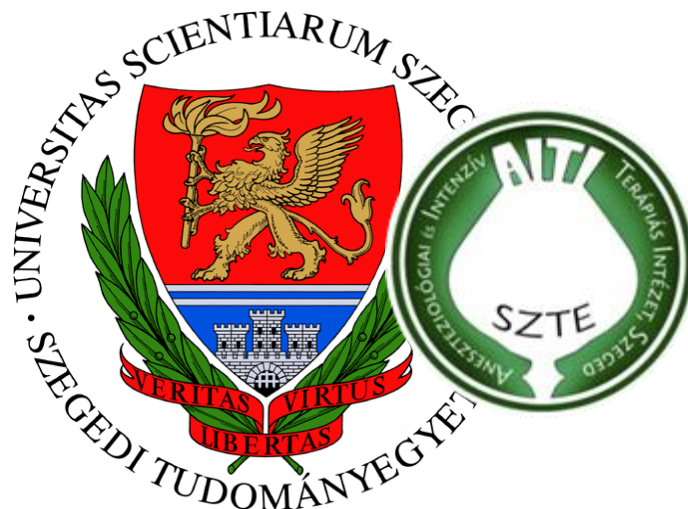
A haemostasis klinikai élettana, kórélettana, életkori és fiziológiás állapotváltozásai Perioperatív haemostasis alapjai

Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem,

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Transzfuziológia



A hemosztázis élettana

Unalmas telefonkönyv, vagy izgalmas krimi?

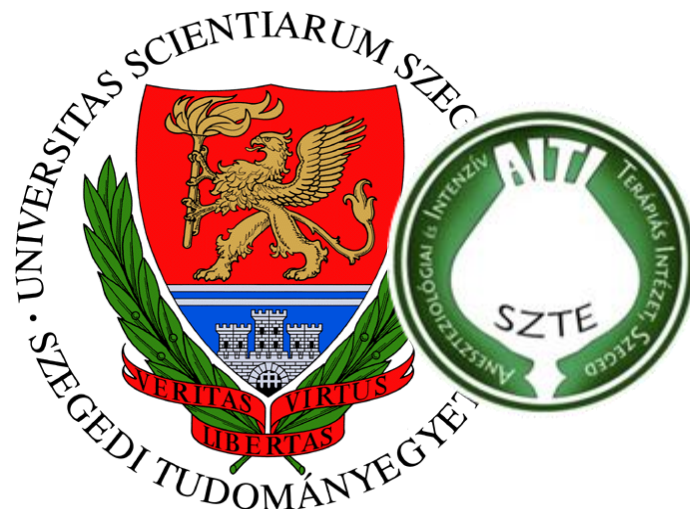
Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem,

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Transzfúziológia Tanfolyam

Szeged, 2018



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**

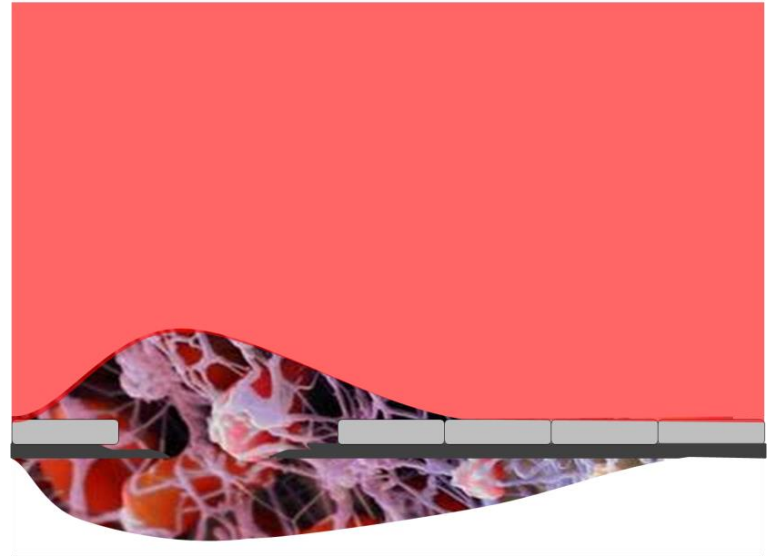
Véralvadás



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

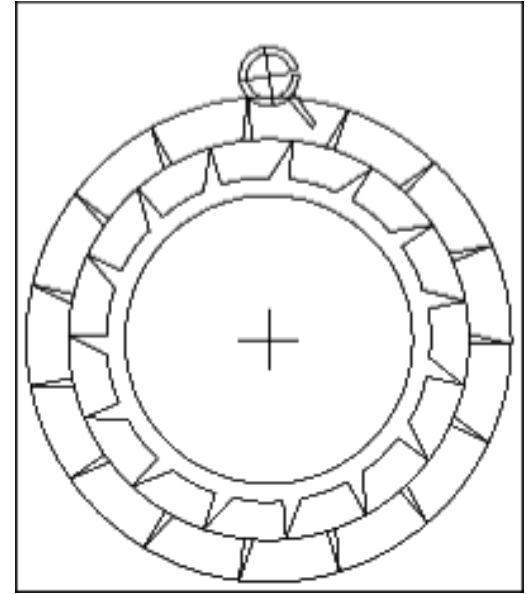
Tercier hemosztázis: Fibrinolitikus - antifibrinolitikus

Hemosztázis:

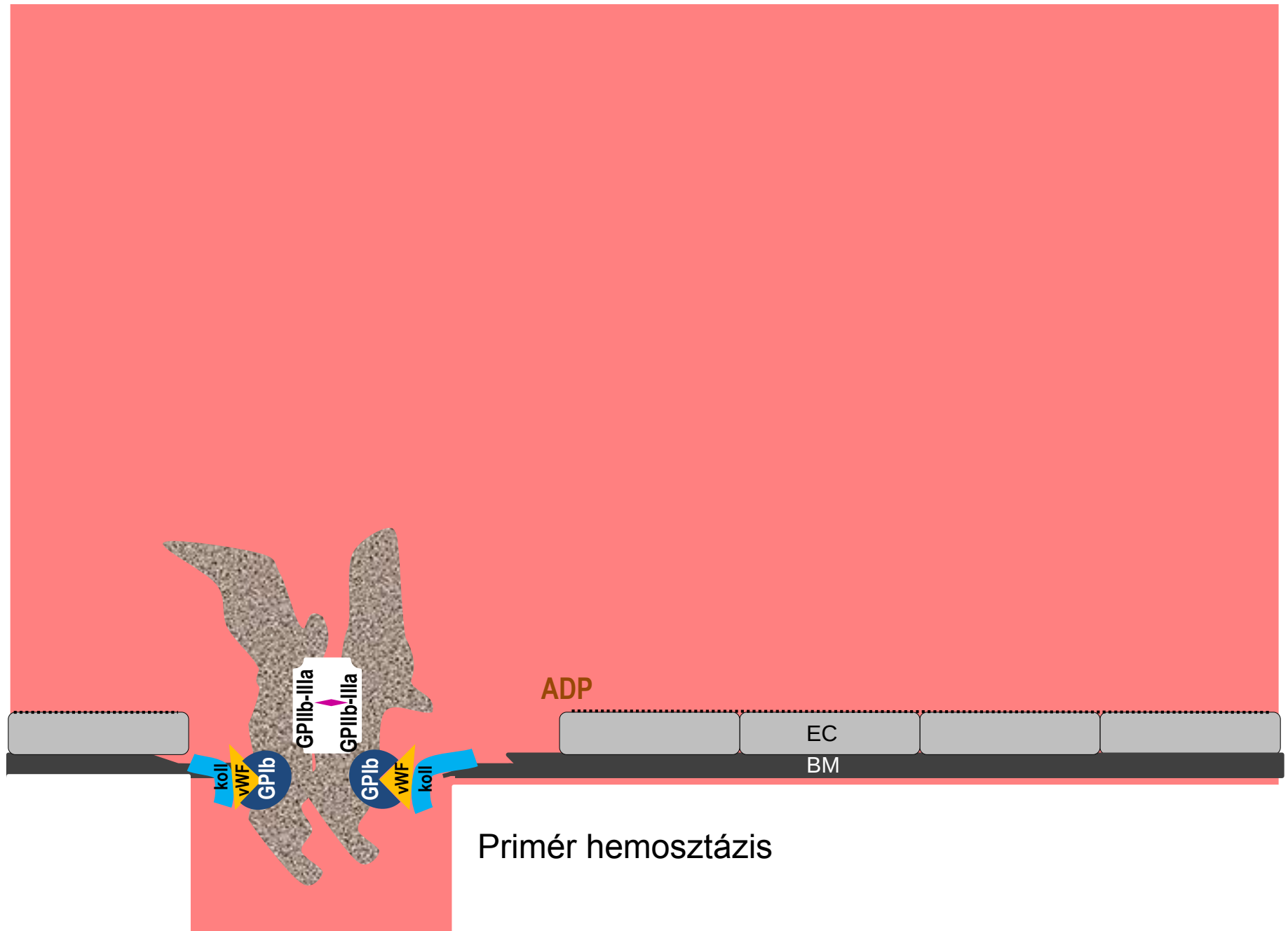
- ideiglenes,
- helyi,
- összetett,
- dinamikus,
- párhuzamosan és/vagy sorosan kapcsolt
- enzimatis vagy membránfolyamatok
- kvalitatív és/vagy kvantitatív **egyensúlya.**

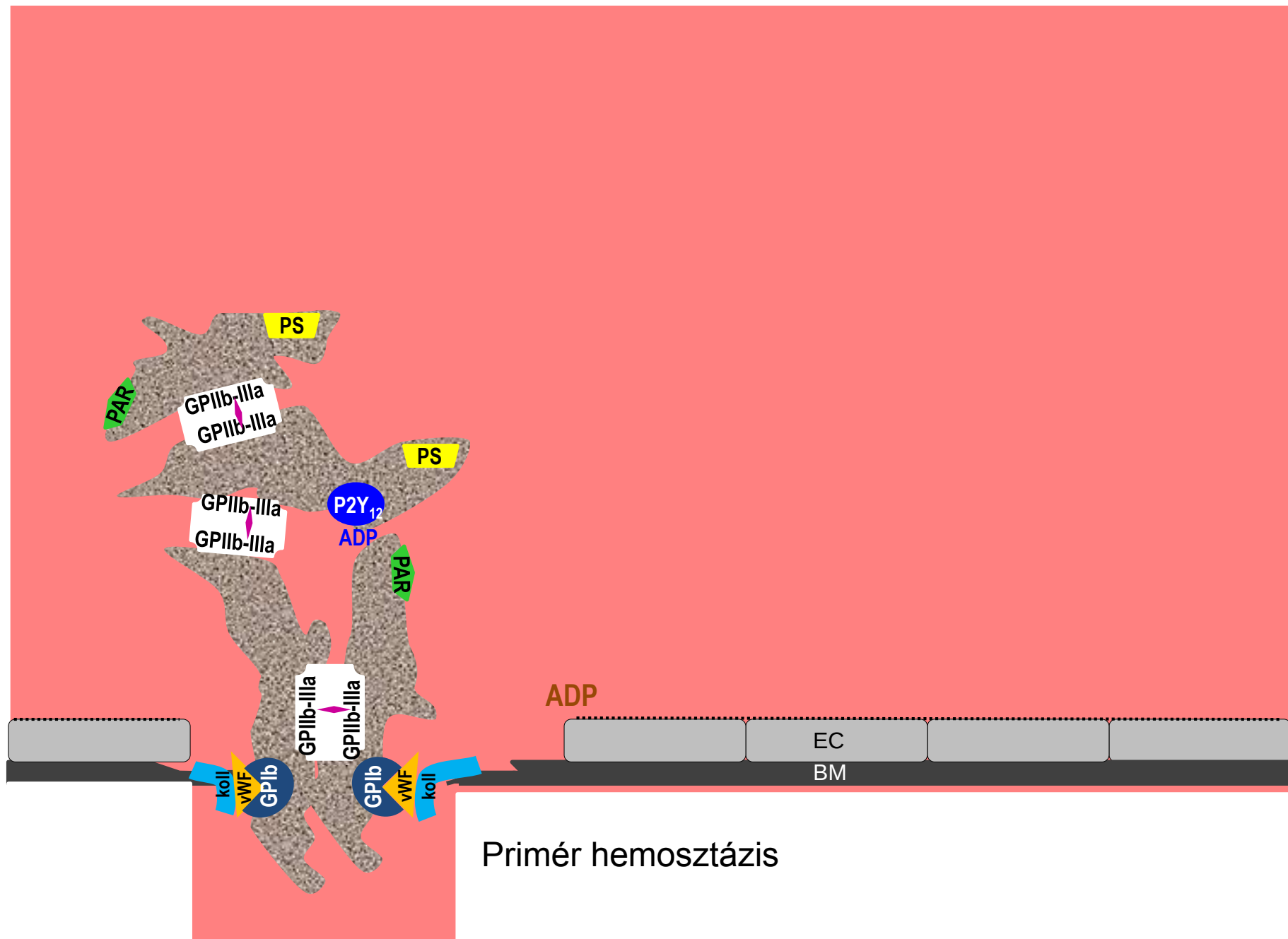


Működés I.

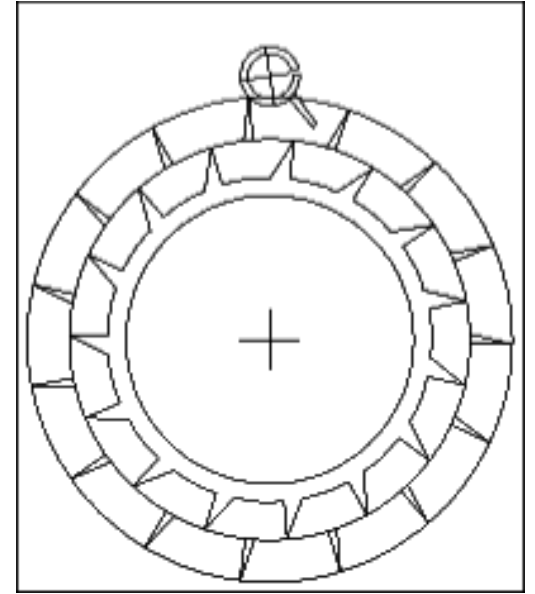


Aggregációs folyamatok



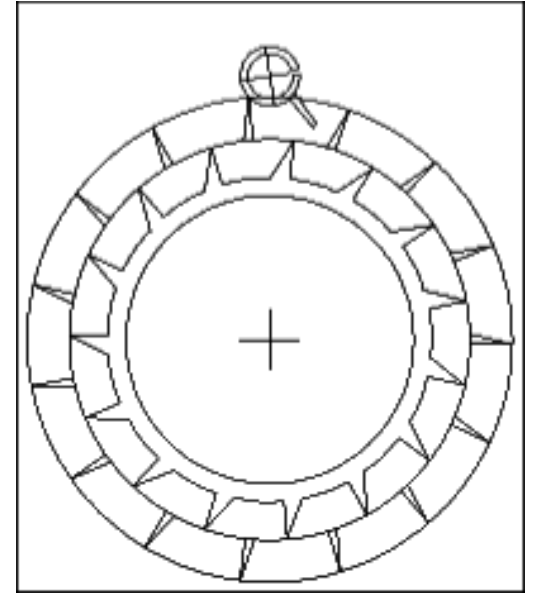


Működés II.



Antiaggregációs folyamatok

Működés II.

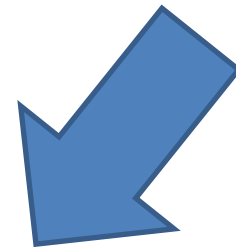


Koagulációs folyamatok

Nevezéktan

EXTRINSIC ÚT
TF,VII,X

INTRINSIC ÚT
VIII,IX,X,XI,XII

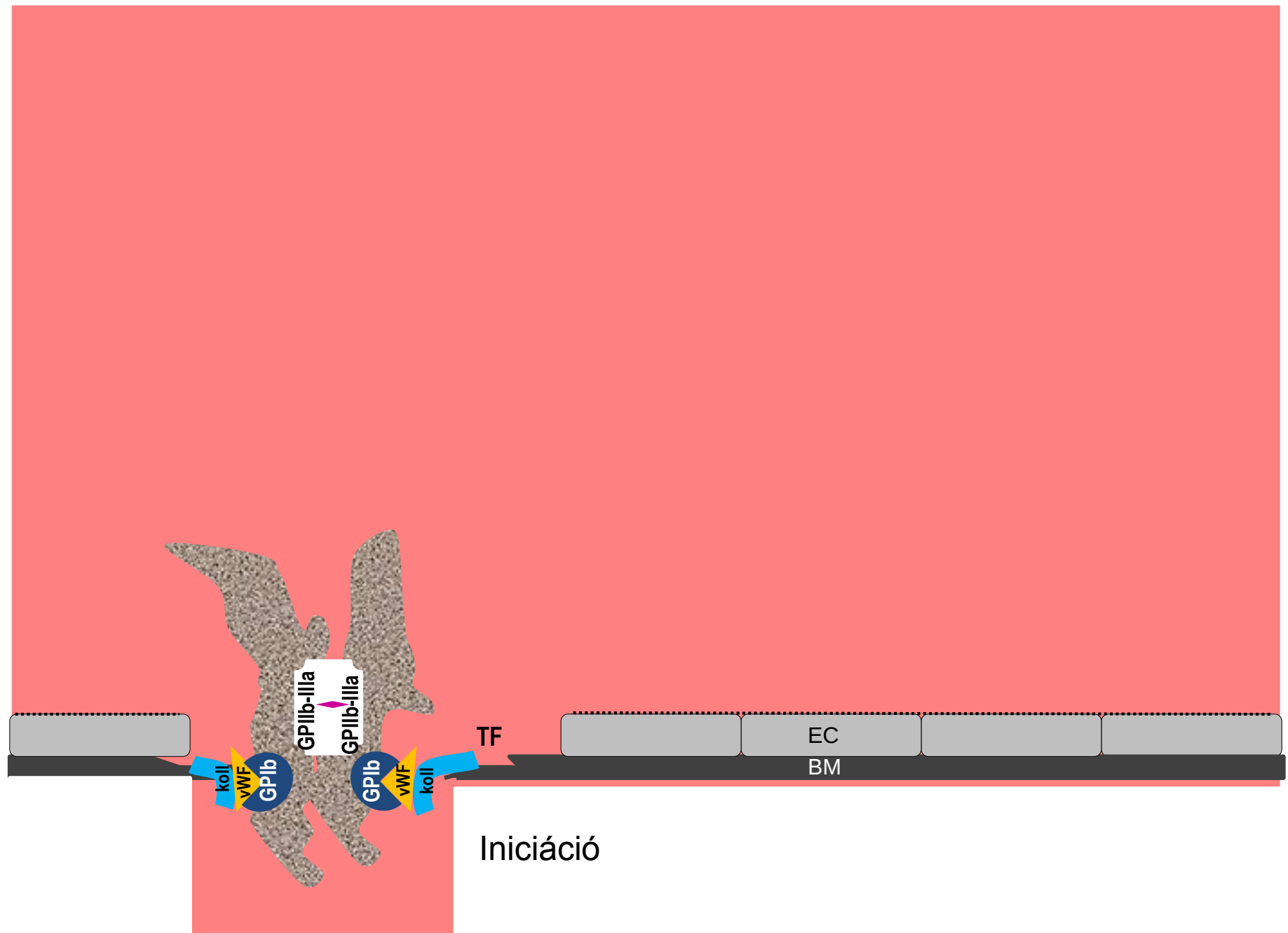


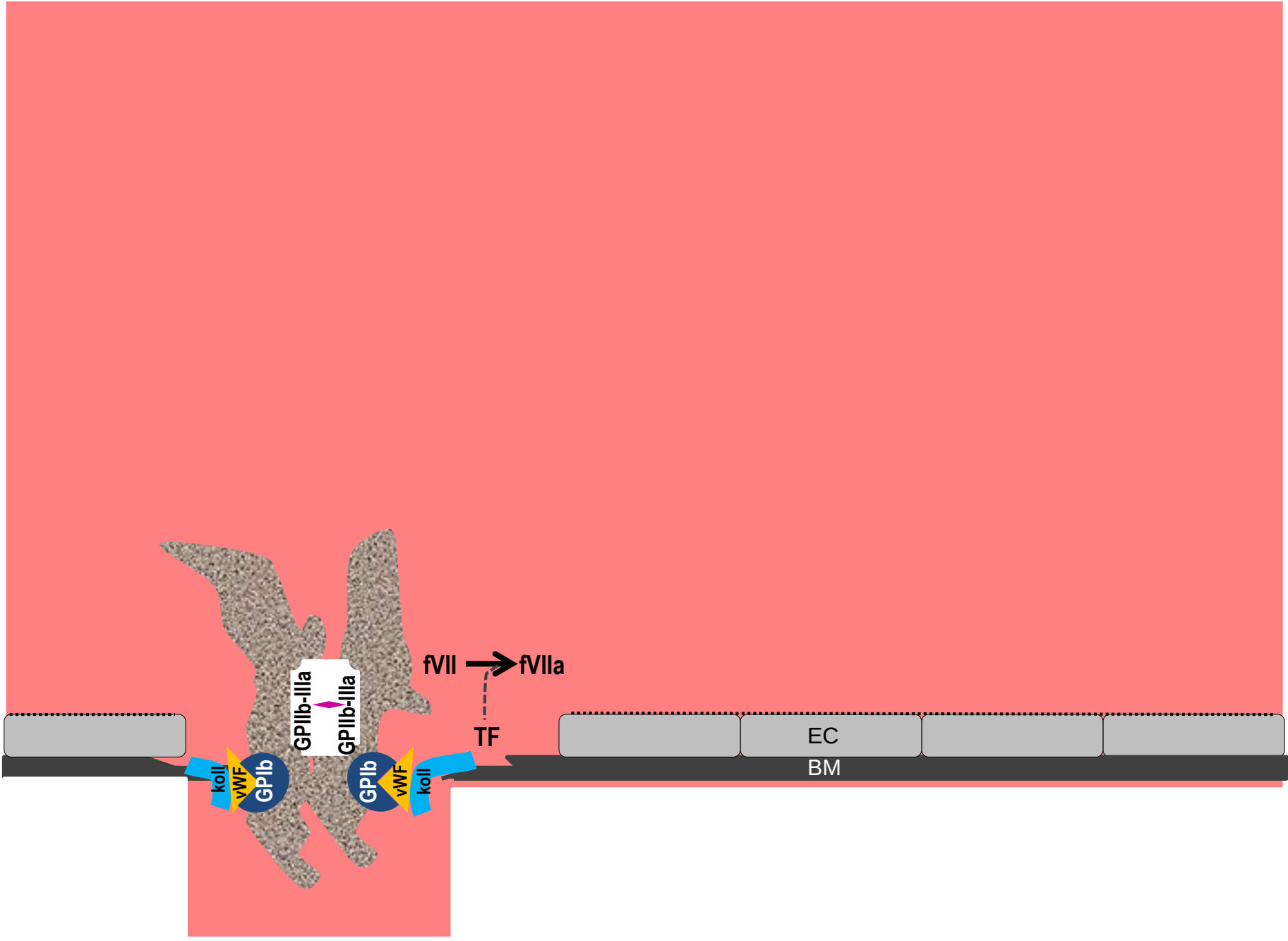
KÖZÖS ÚT
X, thrombin(II), fibrin(I)

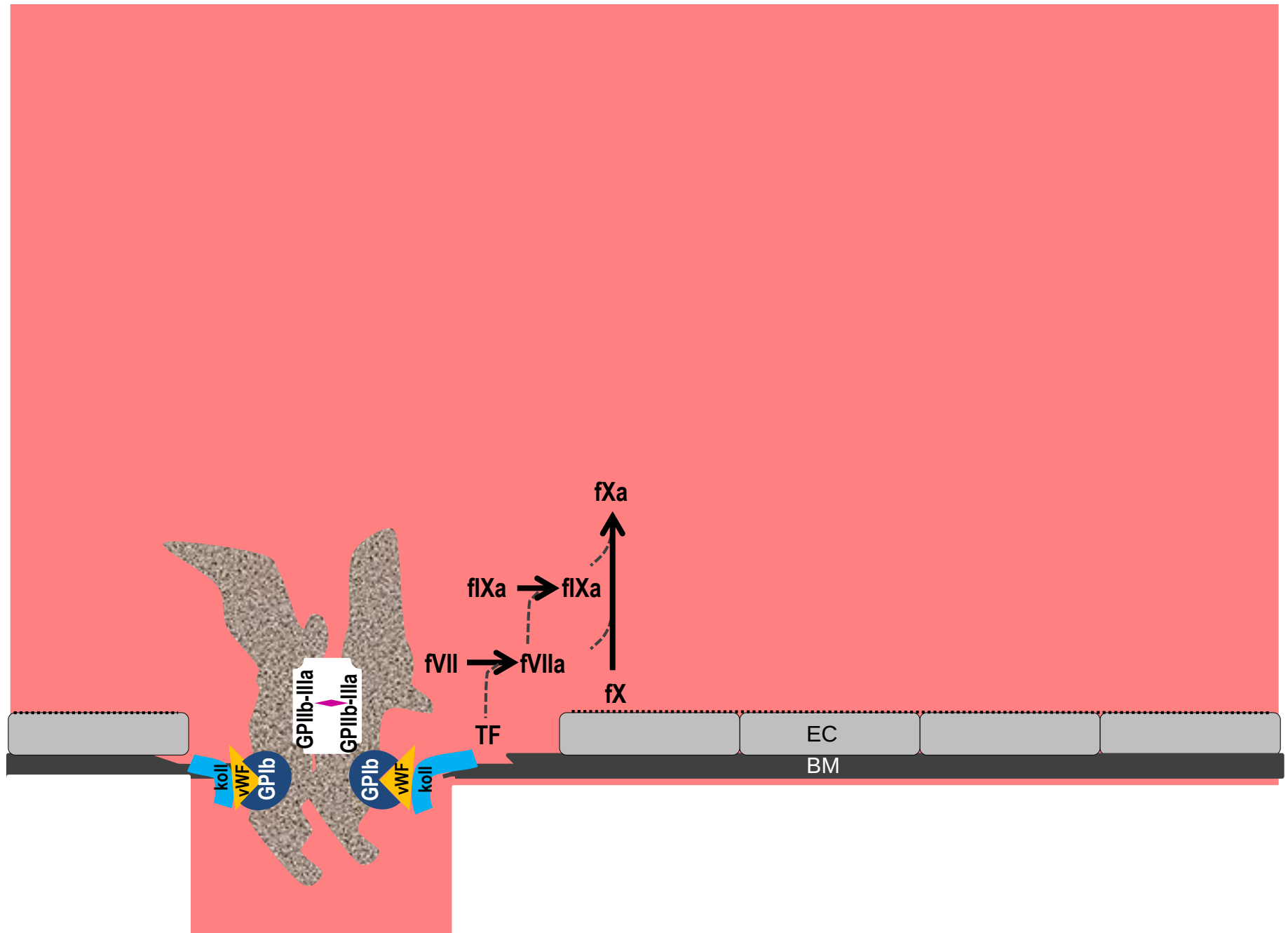
Nevezéktan

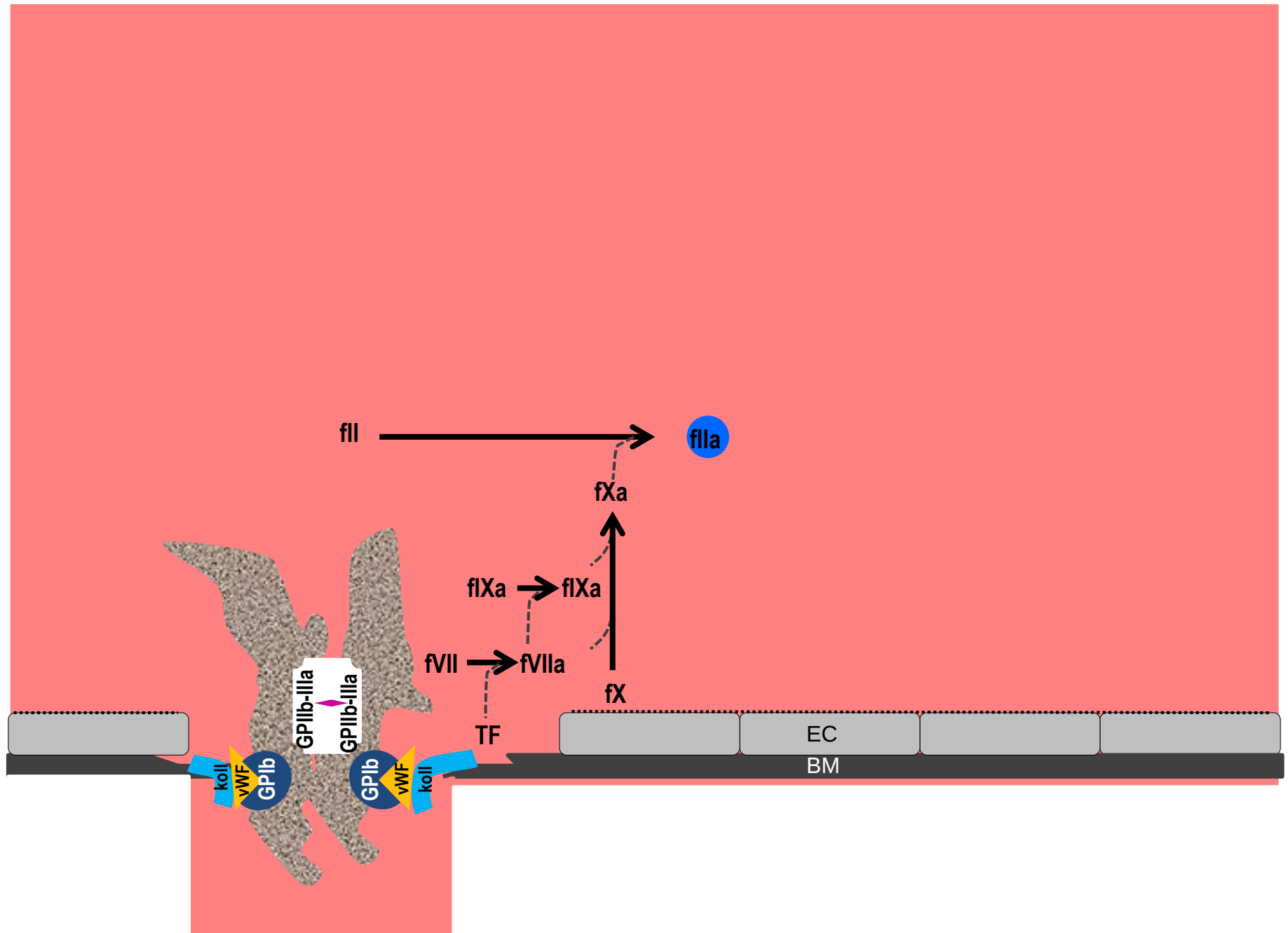
	Enzim	Kofaktor	Szubsztrát
Extrinsic tenáz	VIIa	TF	X
Intrinsic tenáz	IXa	VIIIa	X
Protrombináz komplex	Xa	Va	Prothrombin
Protein C komplex	Thrombin	Thrombomodulin	Protein C

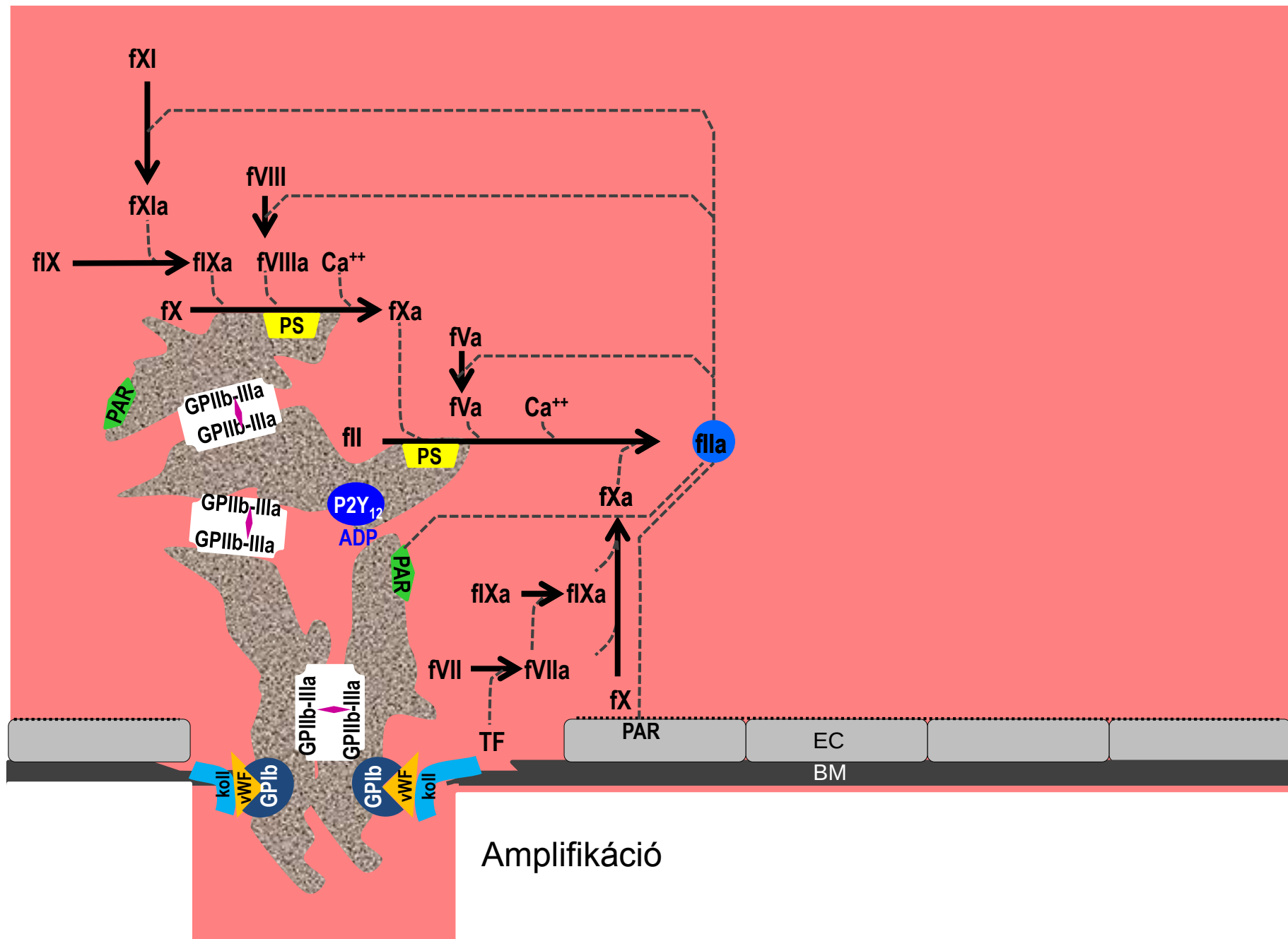
FOSZFOLIPID FELÜLET ÉS Ca^{2+} KELL!!!

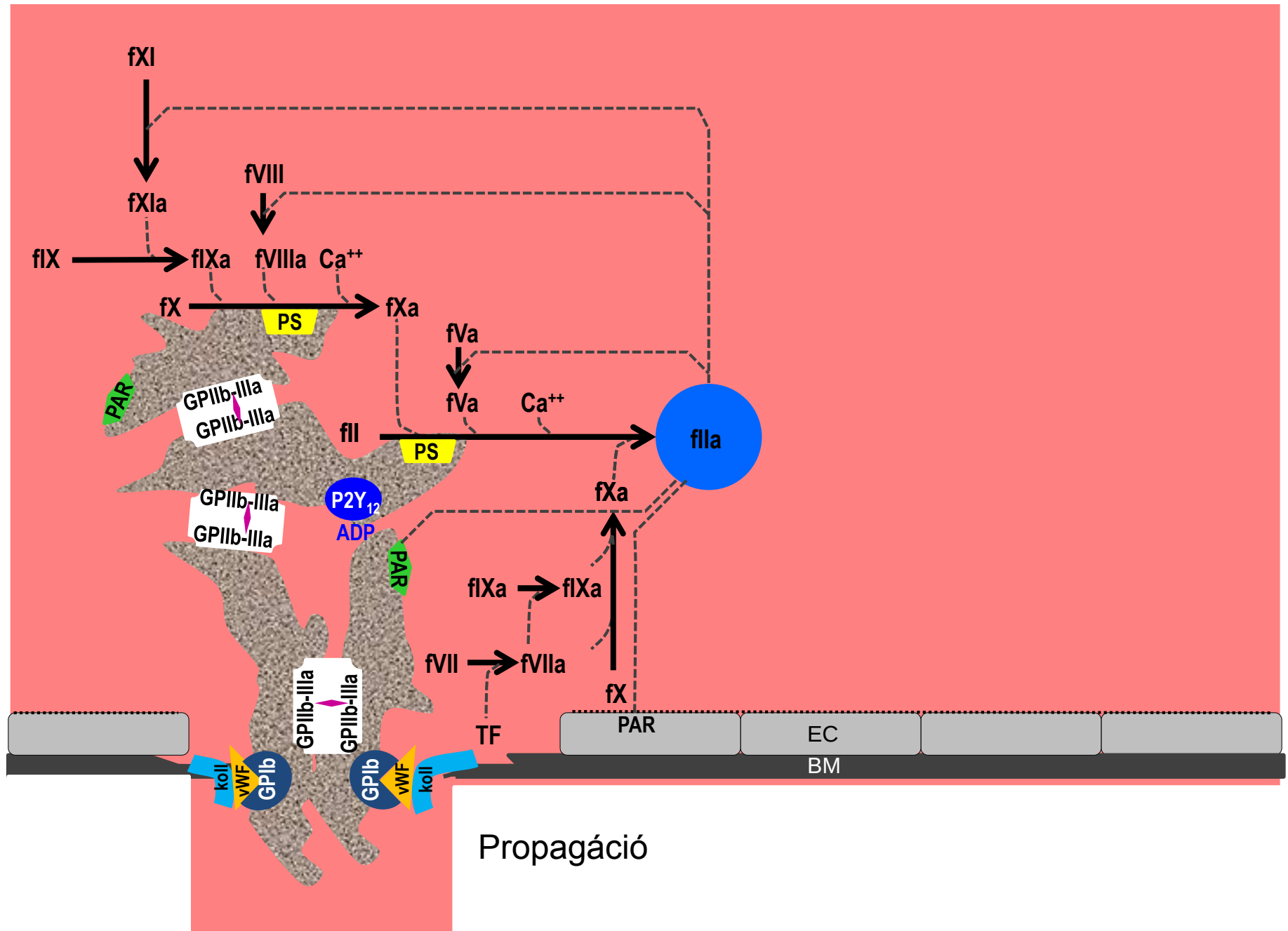


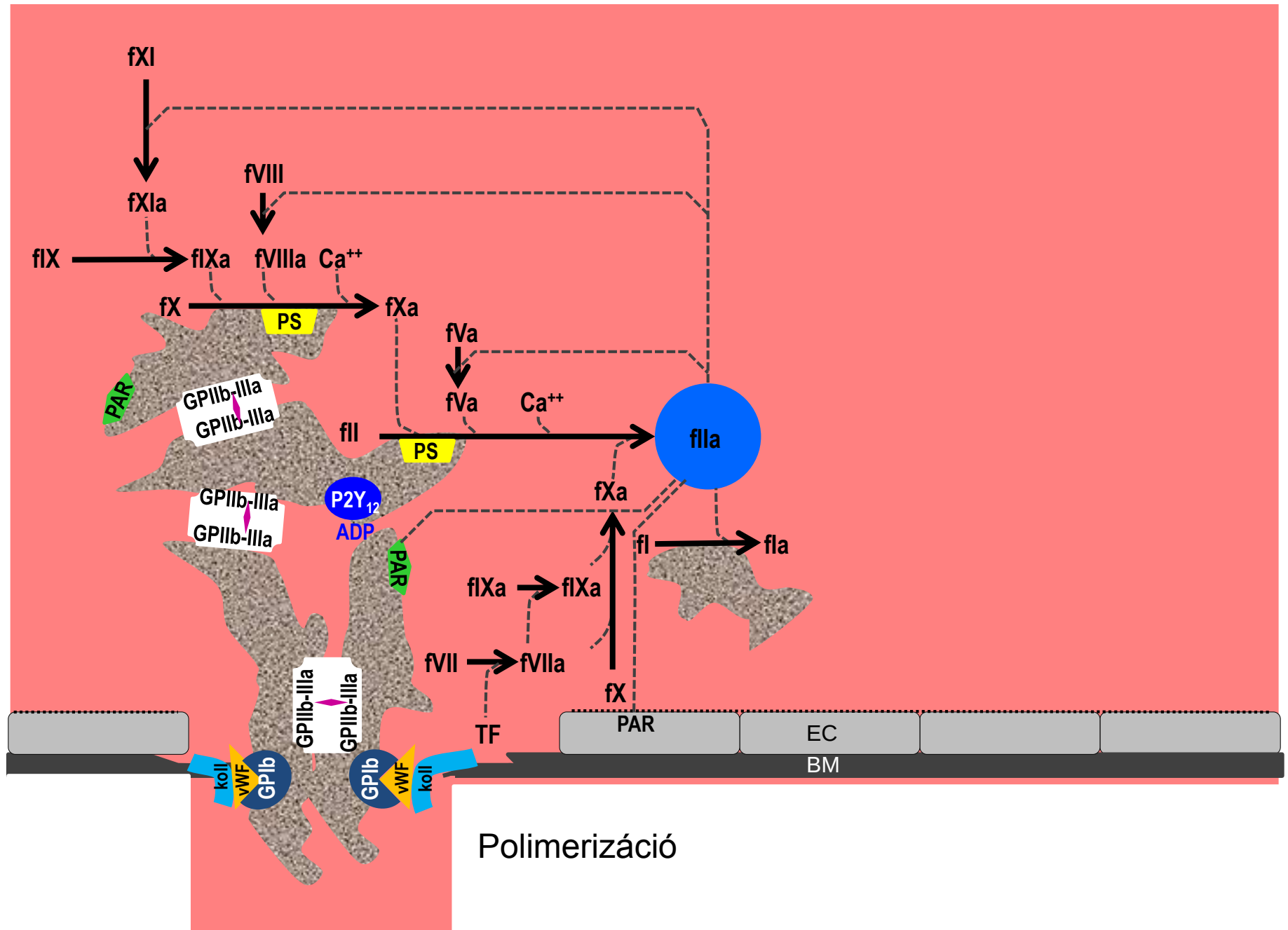


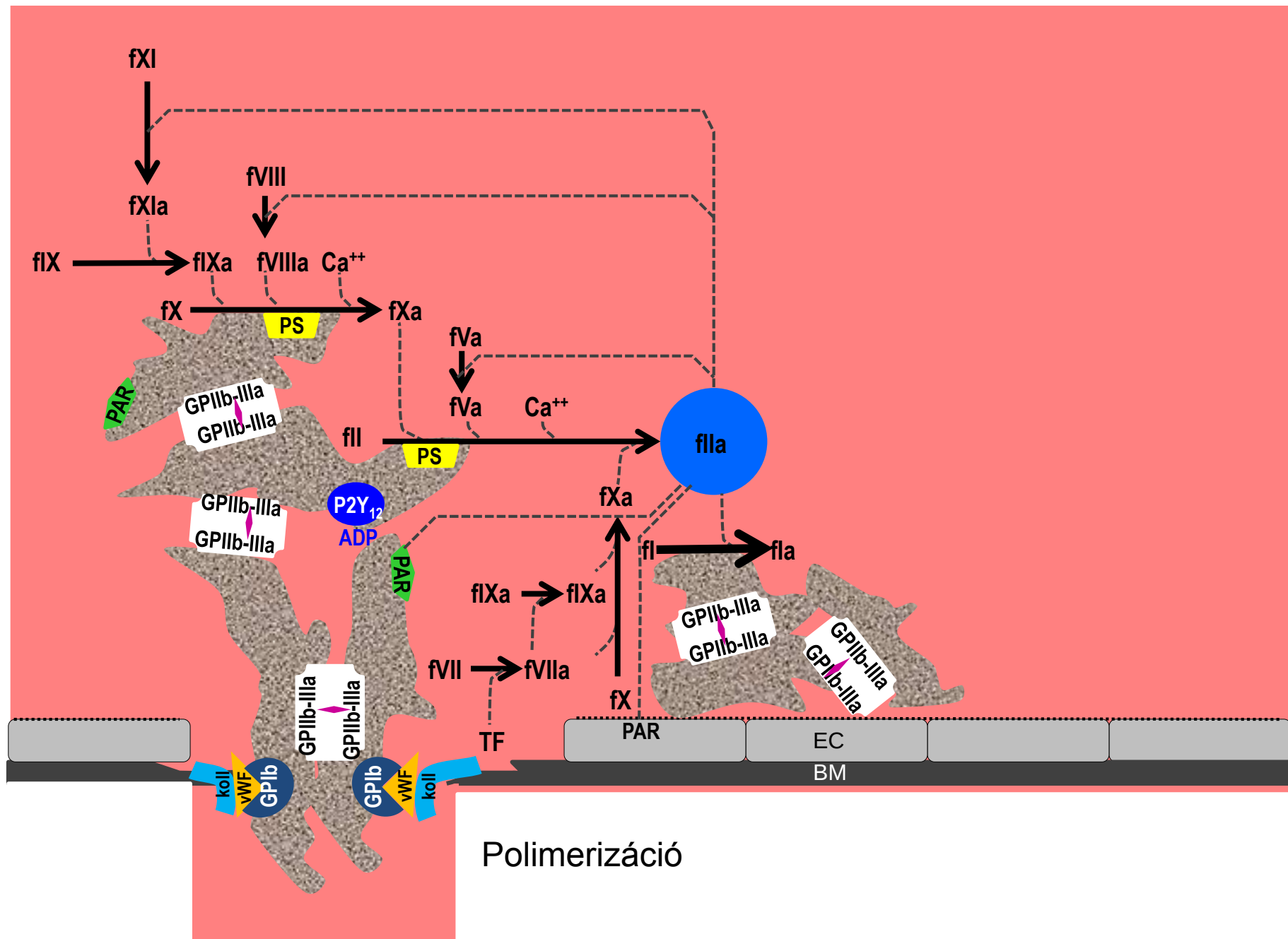


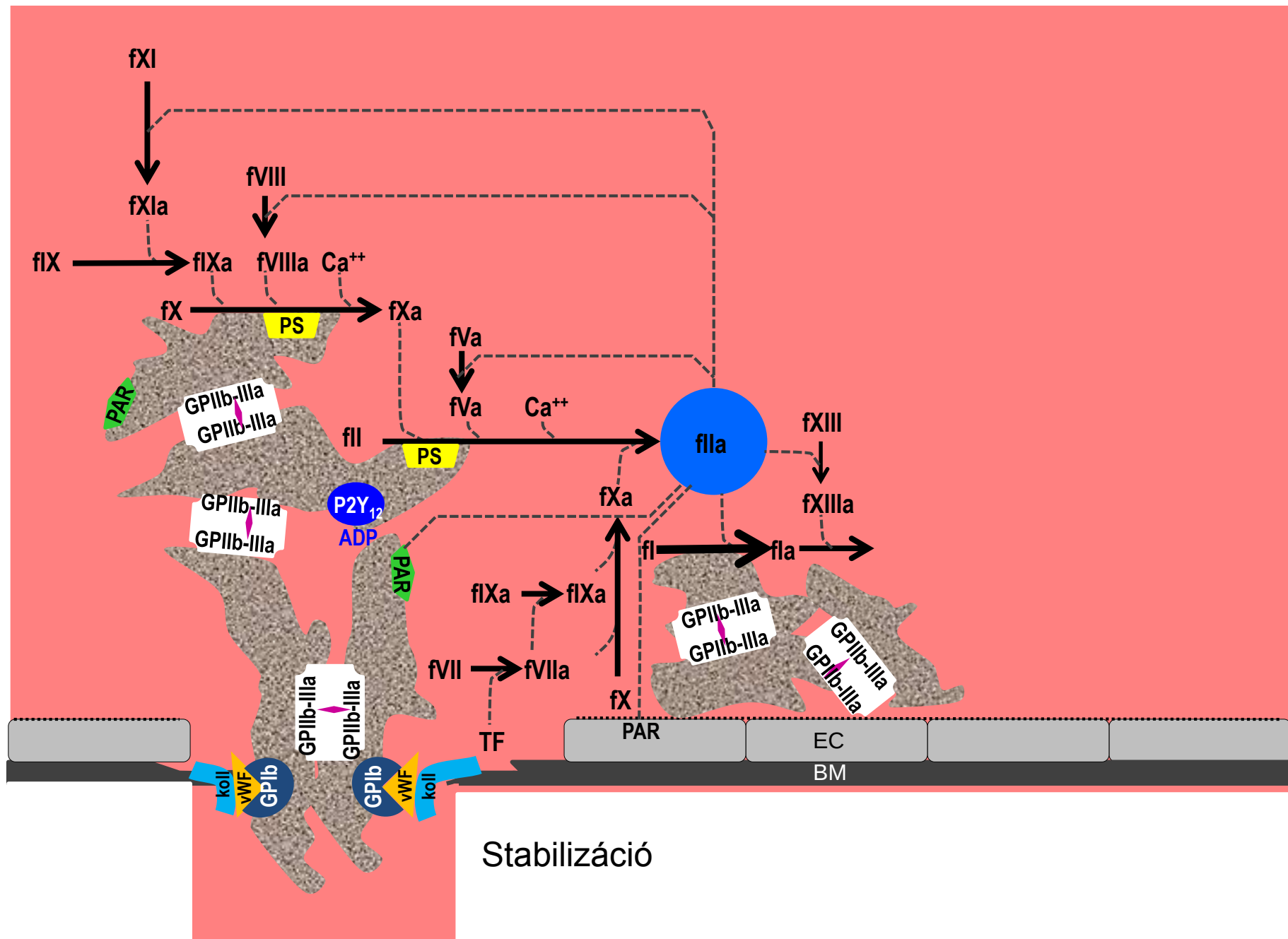


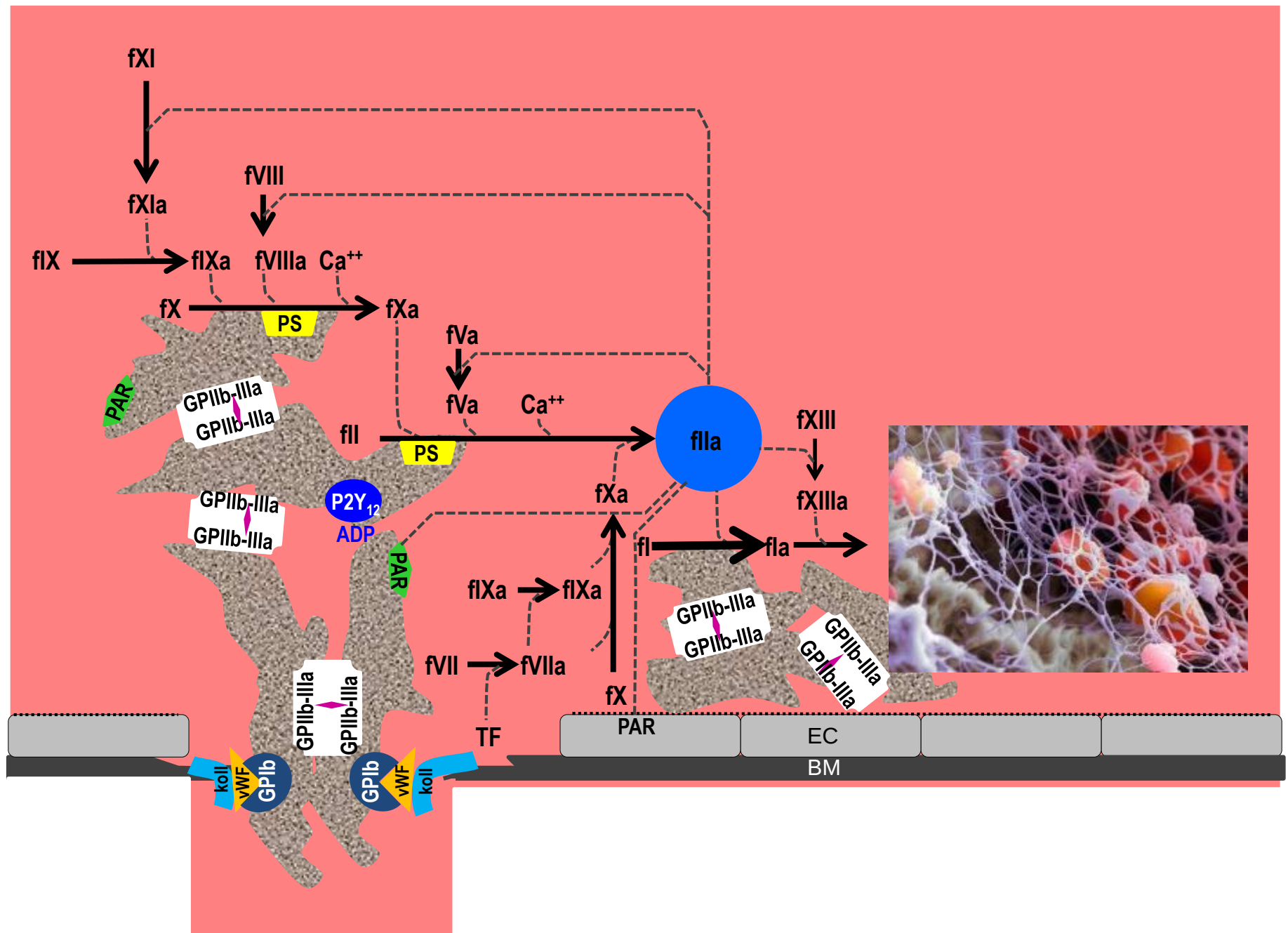




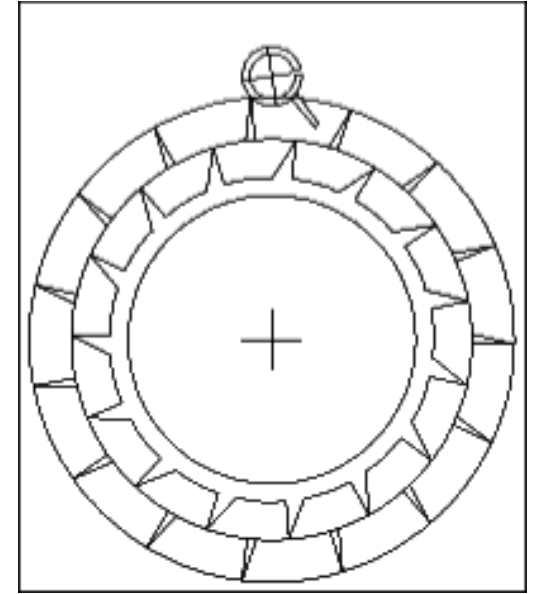




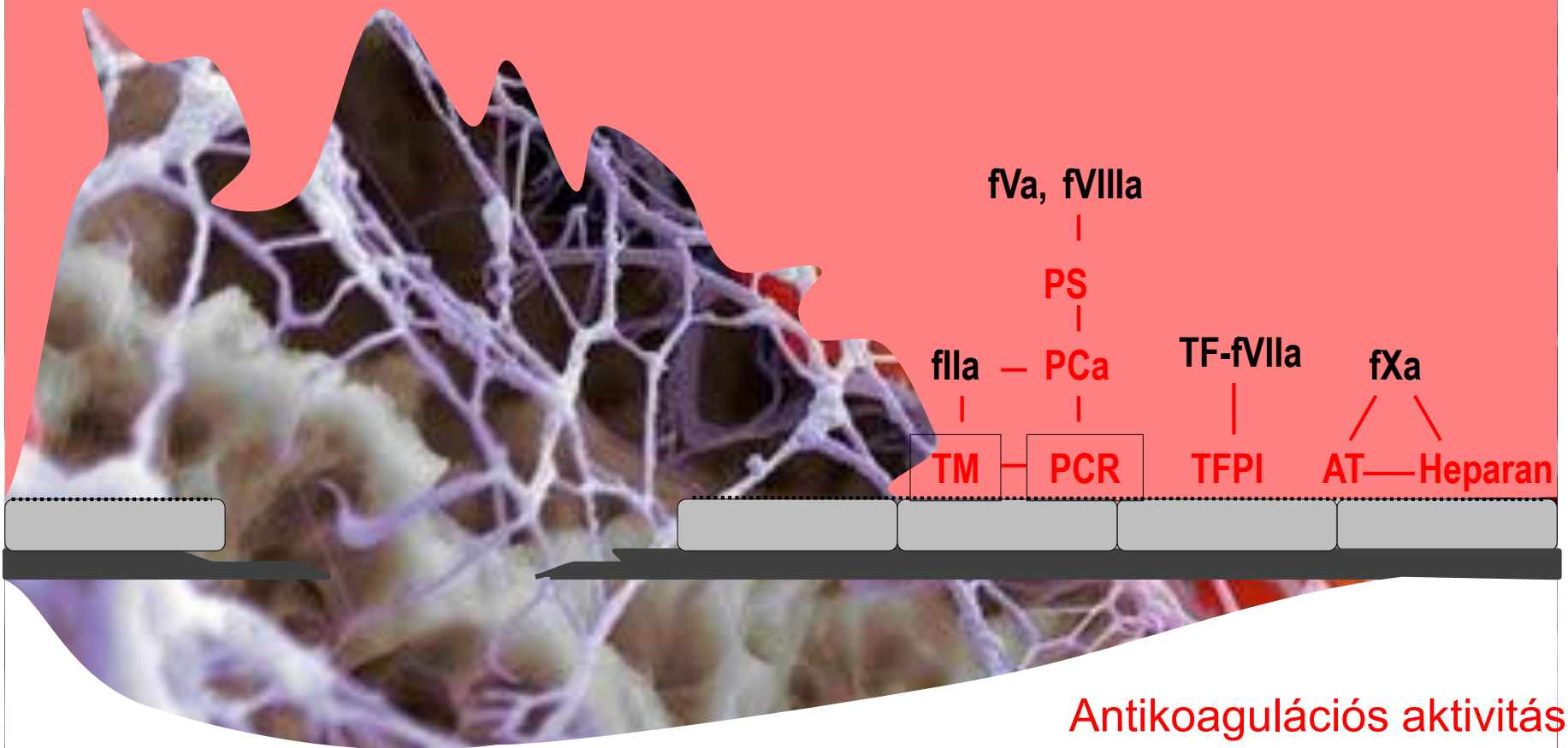




Működés IV.

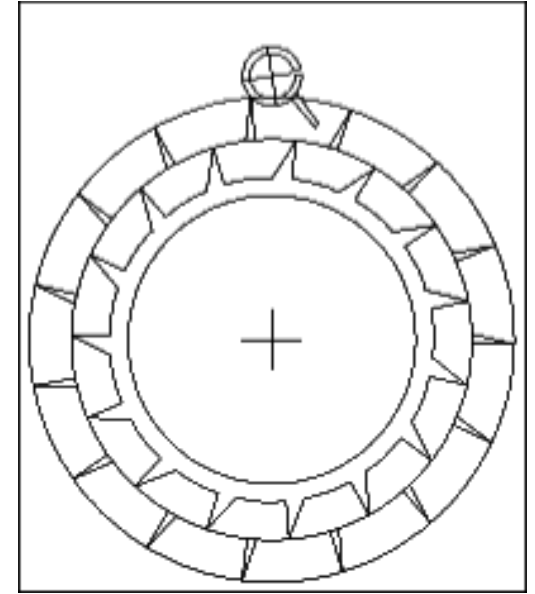


Antikoagulációs folyamatok



Antikoagulációs aktivitás

Működés V.



Fibrinolitikus folyamatok

Plasminogén

Plasminogén

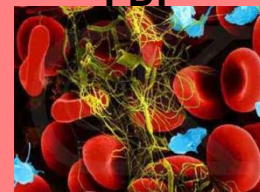
Plasminogén

Plasminogén

Ly

Plasmin

FDP



t-PA

t-PA

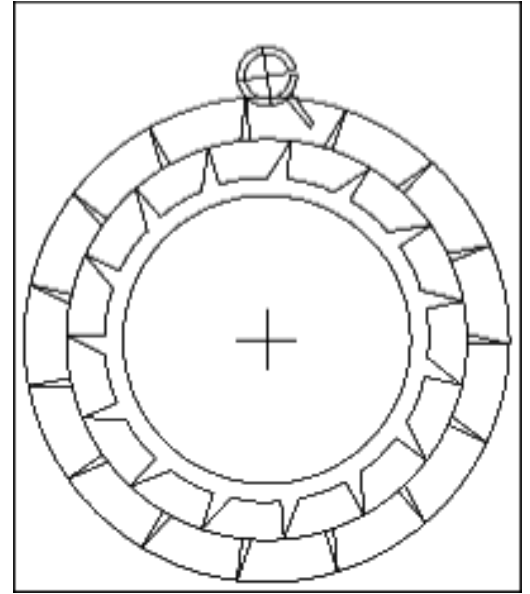
t-PA

PAI-1

t-PA

Fibrinolitikus aktivitás

Működés VI.



Antifibrinolitikus folyamatok

α_2 antiplasmin

Plasmin

TAFI

Ly

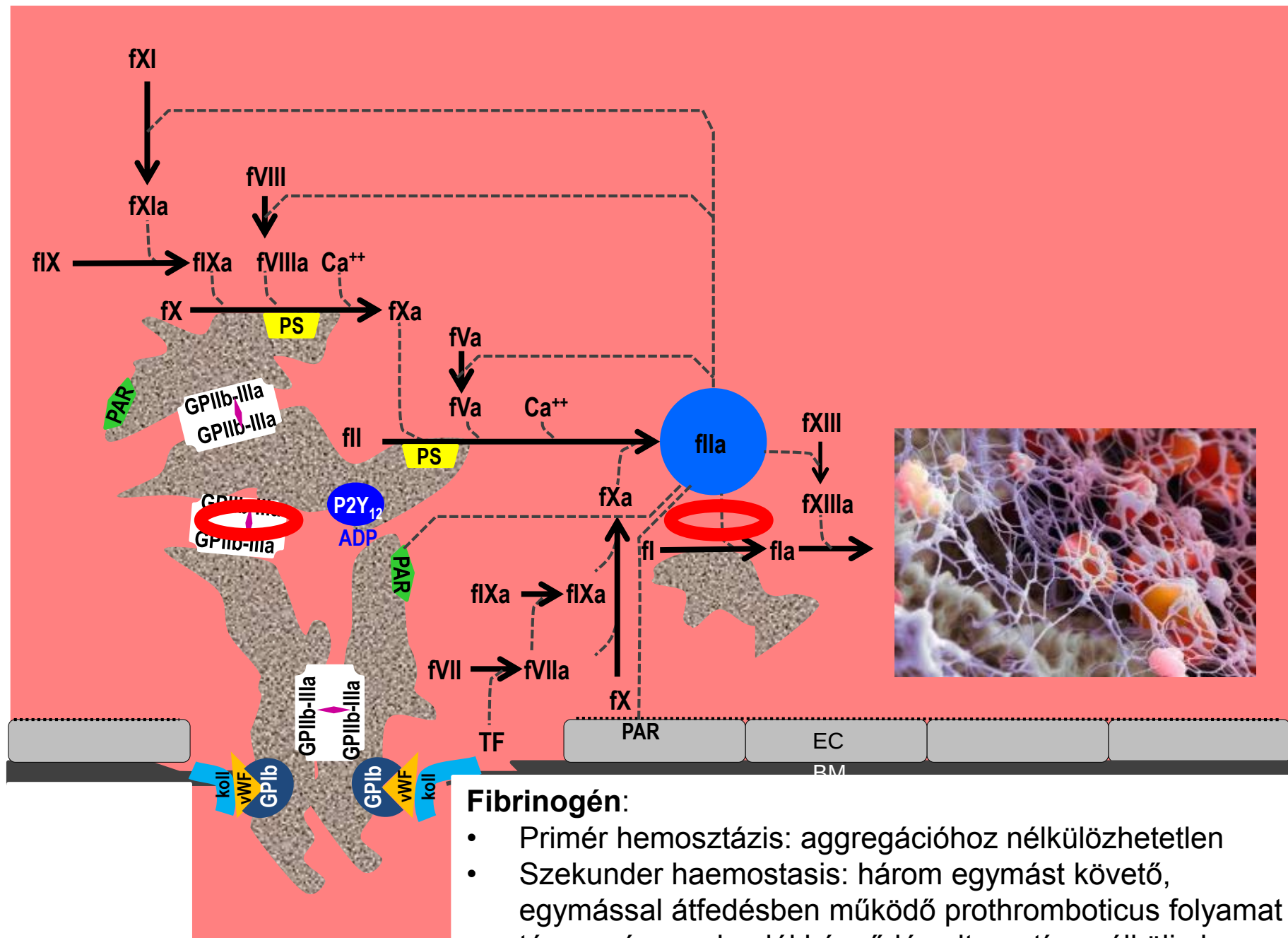
PAI-1

t-PA

PAI-1

t-PA

Antifibrinolitikus aktivitás



Fiziológiás variabilitás 1. Érpályaszakasz endothelfüggése

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3: 1392-1406

REVIEW ARTICLE

Spatial and temporal dynamics of the endothelium

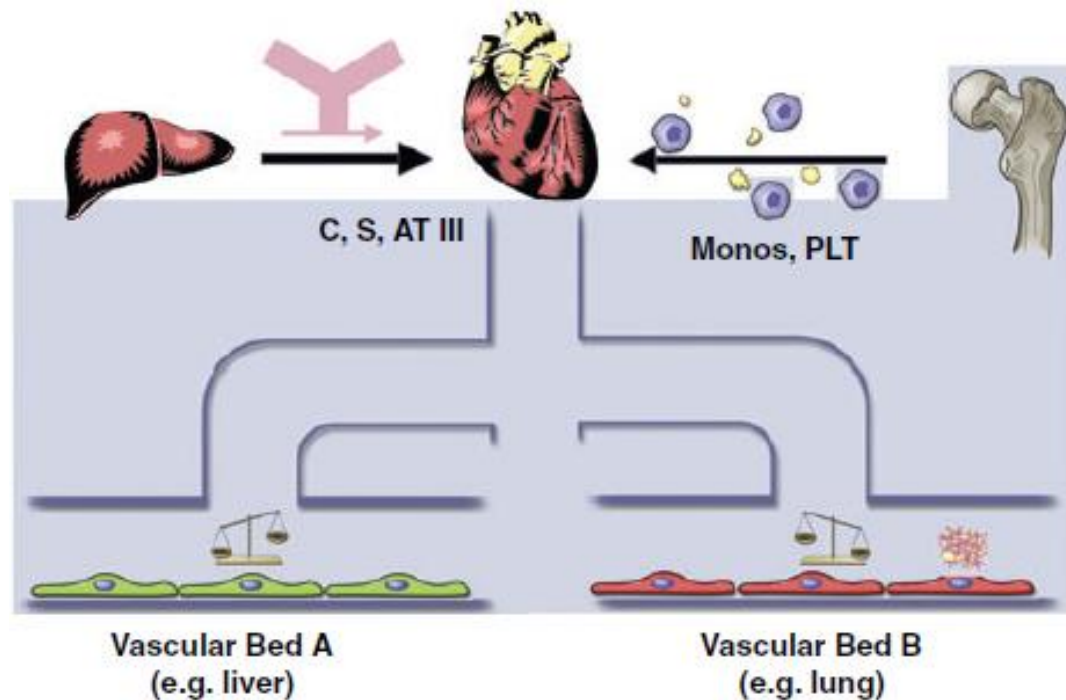
W. C. AIRD

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 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.

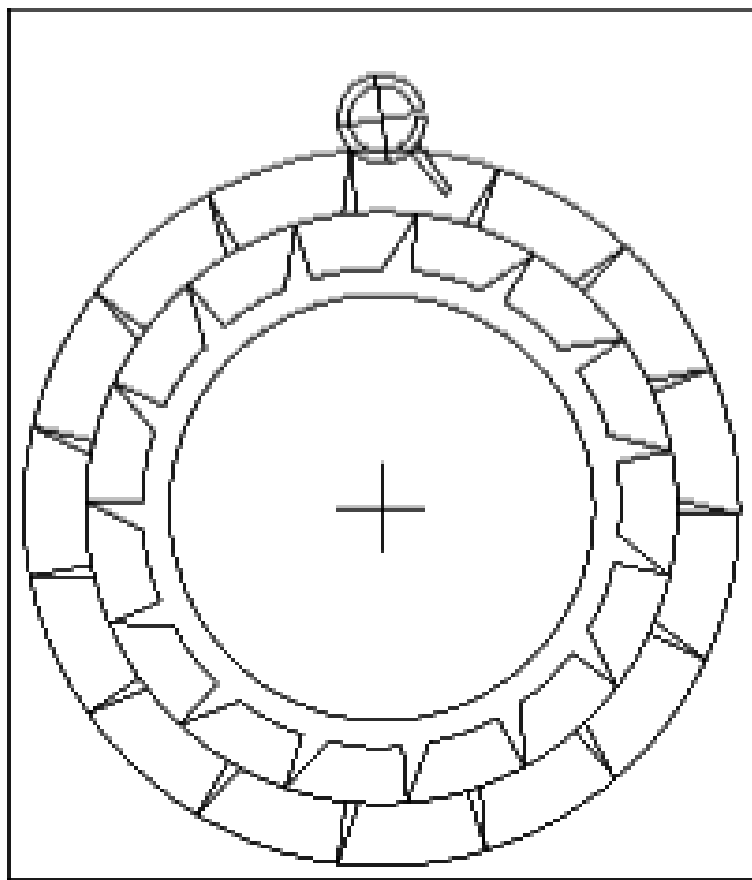
Cesari, M. Cardiovasc Ther, 2010, 28, e72-91.

Hozzájárul az atherosclerosis, thrombózis, pulmonális embólia korral növekvő incidenciájához

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

McDermott MM. Circulation 107; 3191-3198.

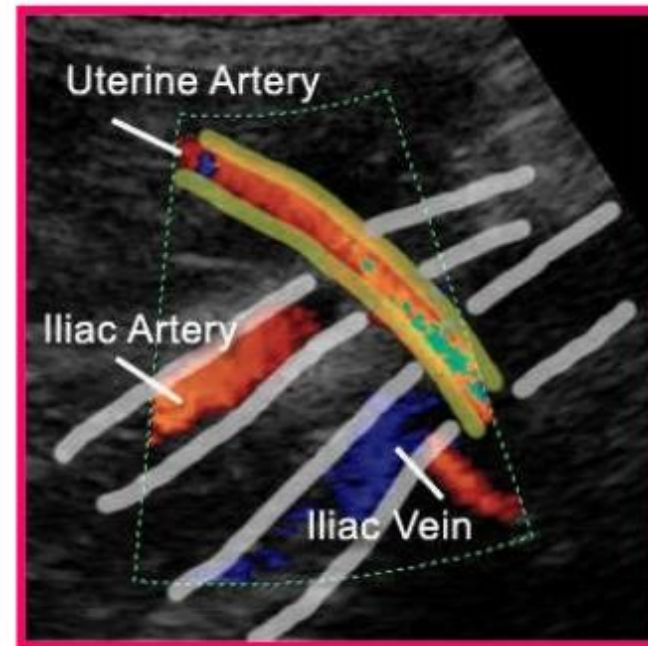
A hemosztázis változásai terhességben



A hemosztázis változásai terhességben

A globális terhességi hemosztázis eltolódások: idő-specifikus változások

- Természetes, programozott, súlyos szöveti sérülés morbiditásának csökkentése
- Természetes, programozott, összetett hemosztatikus védekezés kialakítása



Aggregációs-antiaggregációs folyamatok: **kiegyensúlyozottak**

- Benignus gestációs thrombocytopenia a terhesek 6-15%-ban (thr. szám $<150 \times 10^9/l$)

Valera MC et al. Platelets. 2010;21:587-95.

- Hígulás

Carlin A et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22:801-23.

- Fogys az utero-placentáris egységben

Cerneca F et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;73:31-6.

- Kismértékben emelkedett termelés kompenzálhat

Bremme KA et al. 2003;16:153-68.



- von-Willebrandt faktor és a fibrinogén szintje a harmadik trimeszter végére megduplázódik



Koagulációs-antikoagulációs folyamatok: **kiegyensúlyozottak,** de a „háttérben” a koagulációs tartalék nő

- Legnagyobb mértékben a VII-faktor nő, akár tízszeresére

Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.

Dalaker K et al. 1984; 56:233-41.

Uchikova EH et al. 2005;119:185-8.

Stirling Y et al. Thromb Haemost. 1984;52:176-82.

Beller FK et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1982;13:177-97.

Thornton P et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24:339-52.

Bonnar J. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987; 570-84.

- A fibrinogén plazmaszintje 1,5x, mennyisége 2x nő

Stirling Y et al. Thromb Haemost. 1984 31;52:176-82.

Greer I. Haemostasis and thrombosis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 985-1015.

- A II-, V-, VIII-, X-, és XII-faktor plazma szintje: enyhe növekedés

Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.

- Az antikoagulációs protein C szintje enyhén nő

Faught W et al. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:147-50.



Fibrinolyticus-antifibrinolyticus tényezők: a szülés végéig **antifibrinolyticus** túlsúly, de „háttérben” fibrinolytikus tartalék nő

- t-PA expresszió lecsökken, de a szülés után 1 órával már helyreáll

Stirling Y et al. Thromb Haemost. 1984;52:176-82.

- PAI-1 a harmadik trimeszter végére 3x értékre nő

Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.

- A csak terhességre jellemző PAI-2 szintézise is jelentős

Hellgren M et al. Semin Thromb Haemost. 2003;29:125-30.

- Emelkedett az α_2 antiplasmin és a TAFI is

Bouma BN et al. Semin Hematol. 2004;41:13-9.



- A plasminogen plazmaszintje viszont megnő

Hellgren M et al. Semin Thromb Haemost. 2003;29:125-30.



Lokális terhességi hemosztázis elváltozások: szerv- és idő-specifikus változások

Cél:

A gyorsan növekvő foetomaternalis keringés biztosítása

- Throphoblastok
 - PAI-2-t termelnek
 - Fibrin lerakódik a spirális artériák falába: felgyorsult, de kontrollált érfal degeneráció
 - A nagyvérköri nyomás hatására kitágulnak, bennük az áramlás fokozatosan nő

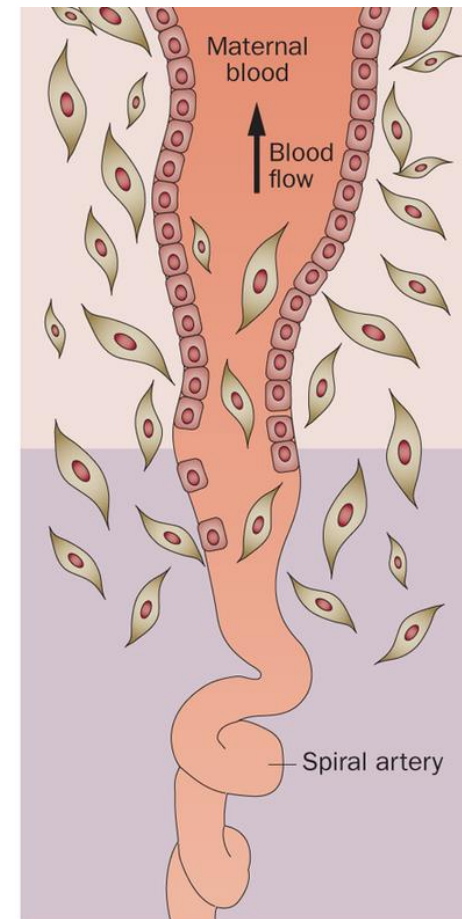
Astedt B et al. Thromb Haemost. 1986;56:63-5.

Sheppard BL et al. Semin Thromb Haemost. 1999;25:443-6.



- Endothel: lokális antikoagulációs környezet magas, helyi thrombomodulin-PC-receptor szint kialakításával

Bremme KA. Haematol. 2003;16:153-68.



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...