

A hemosztázis élettani alapjai

Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Hemosztázis Tanfolyam 2013. szeptember 20-21.
Szeged



A hemosztaázis élettani (?) alapjai

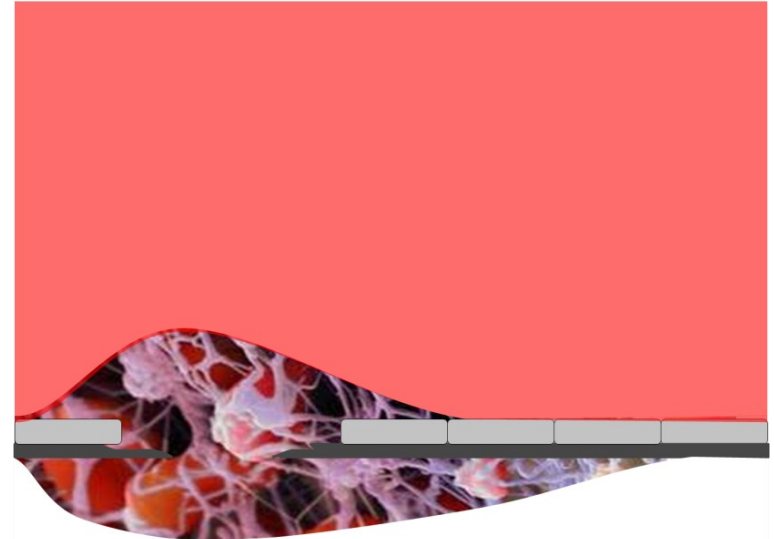
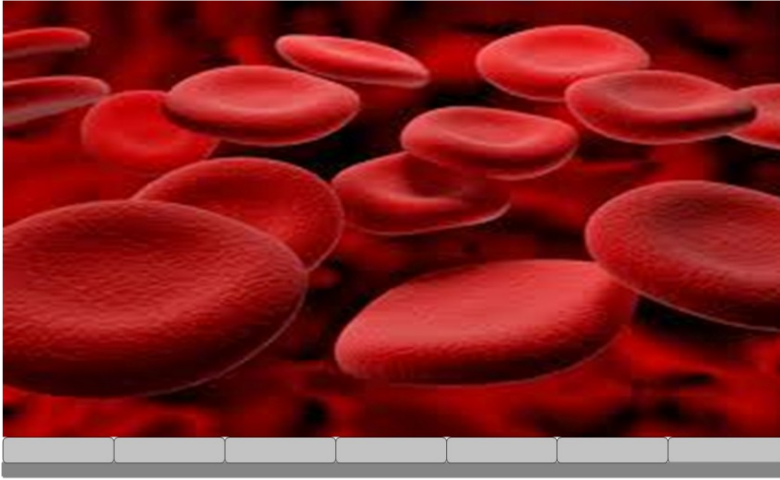
Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet



Haemostasis



Élettani körülmények között:

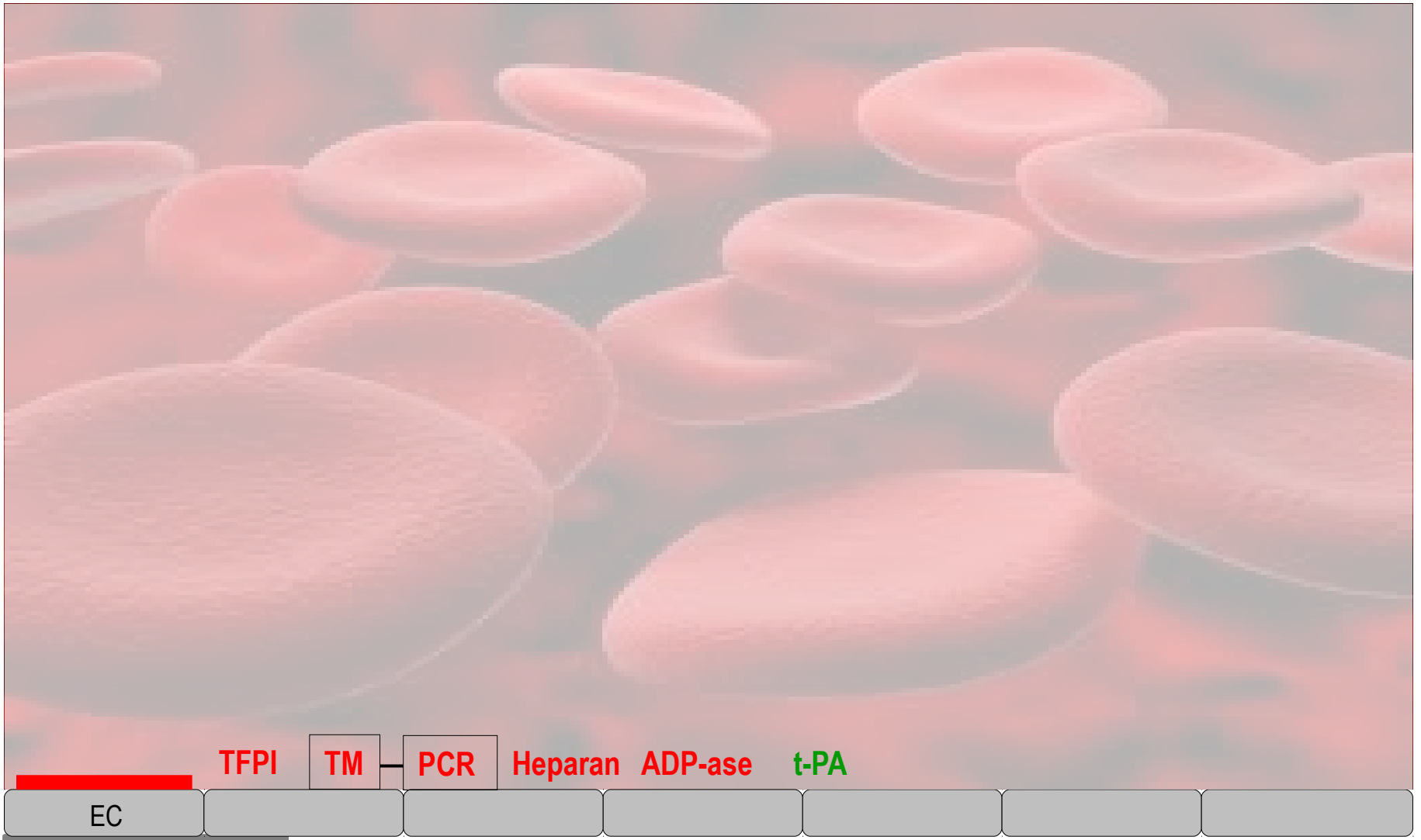
- Biztosítja a vér folyékony halmazállapotát
- Spontán vérzéseket megelőz

Élettani kóréletlan: (érfal fizikai sérülése)

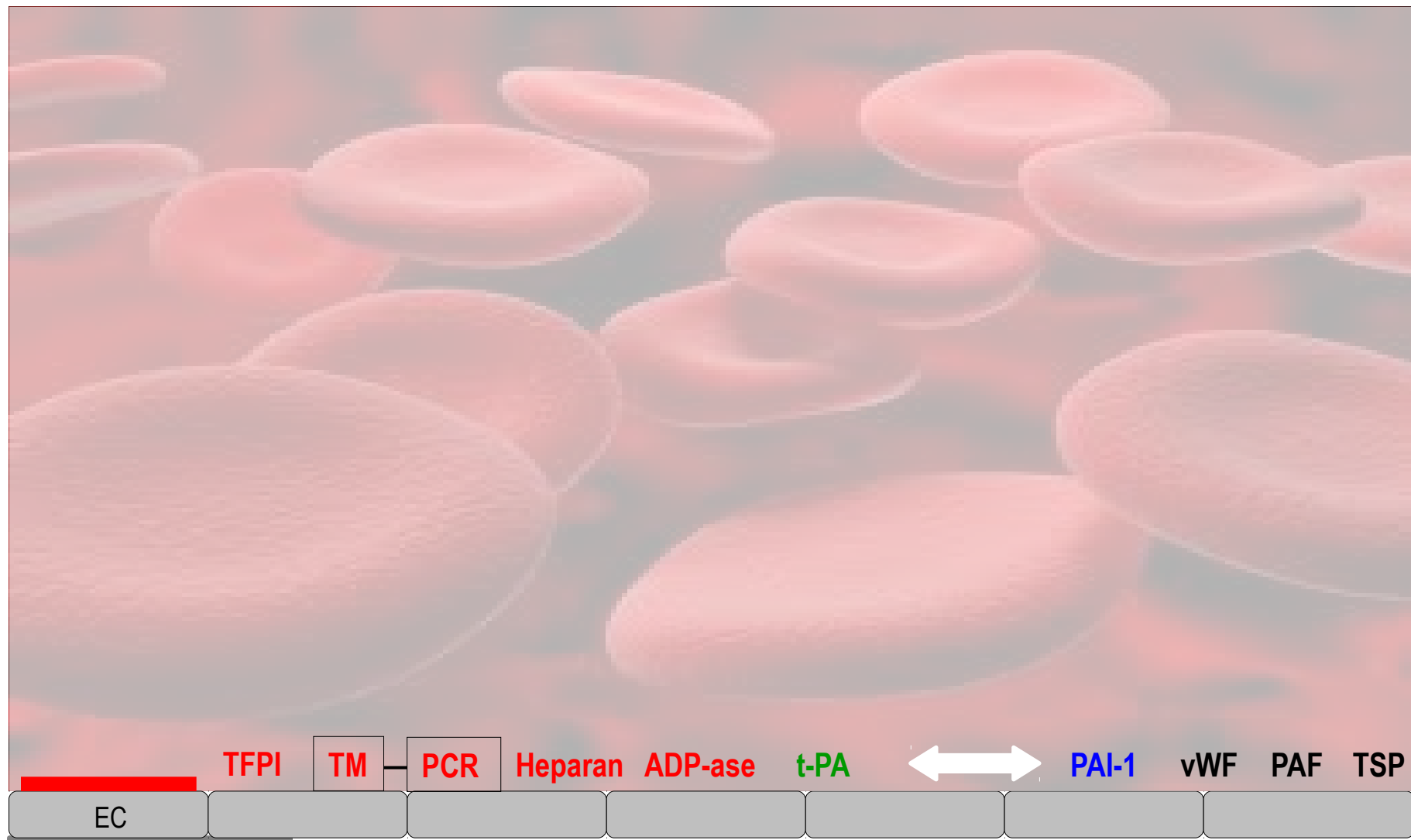
- Biztosítja lokális alvadékképzéssel
- az érfal ideiglenes folytonosságát
 - a keringő vérvolument

- Endothel, vérlemezkék, vérplazma faktorai, áramlástan jellemzők szabályozzák
- Koagulációs-antikoagulációs, fibrinolitikus-antifibrinolitikus orientációjú enzimatis folyamatok kvalitatív és kvantitatív egyensúlyának eredménye; végbemegy-e egy enzimfolyamat, milyen sebességgel, időben és térben mekkora kiterjedéssel

Szereplők



Endothelhez kapcsolható főbb **antikoagulációs**,
fibrinolitikus folyamatok



Endothelhez kapcsolható főbb **antikoagulációs**,
fibrinolitikus folyamatok

Endothelhez kapcsolható főbb koagulációs,
antifibrinolitikus folyamatok



Thrombocyta: csak thrombotikus, de sokoldalú funkció

2-5 μm átmérőj, sejtmag nincs, biconvex alak, 7-10 nap élettartam, csontvelőben képződnek

Felépítés:

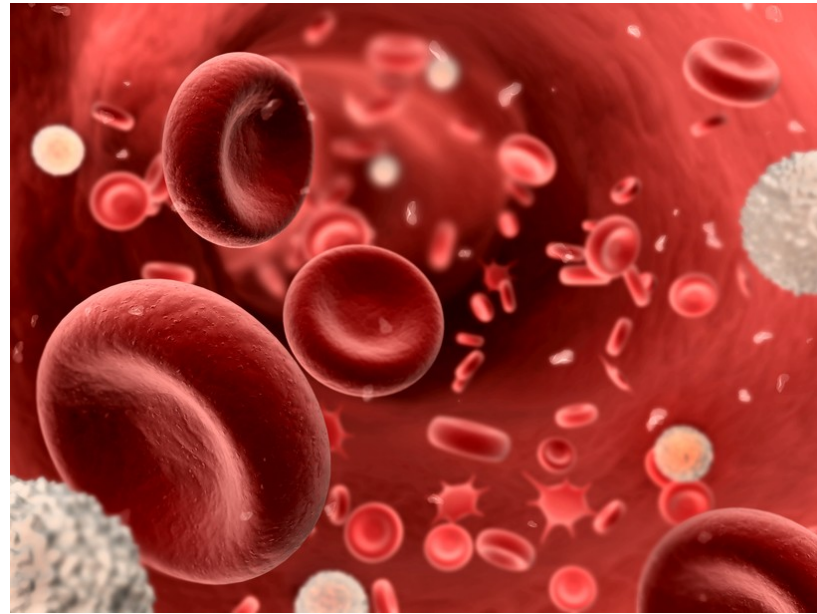
Glycocalix

Sejtmembrán

Plasma

α -granulumok, dense granulumokban

aktin filamentumok



2-5 μm átmérőj, sejtmag nincs, biconvex alak, 7-10 nap élettartam, csontvelőben képződnek

Felépítés:

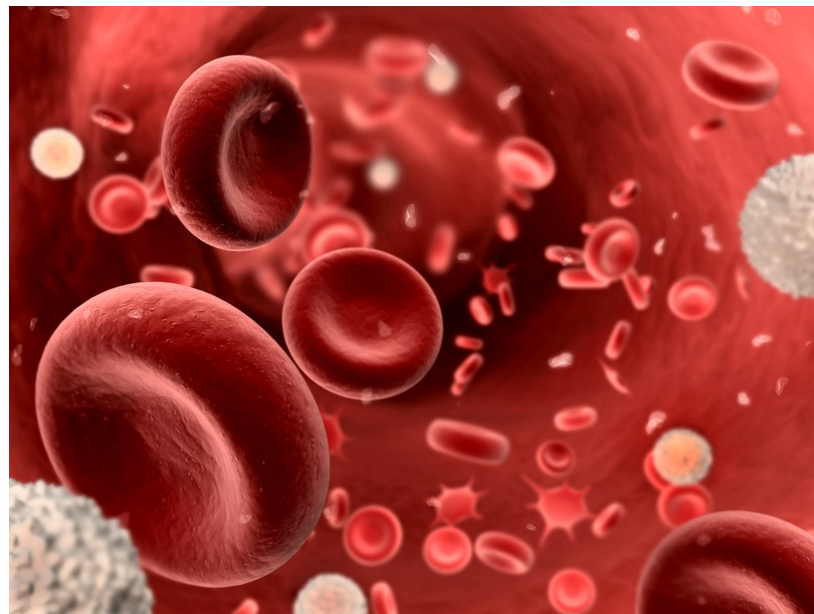
Glycocalix

Sejtmembrán

Plasma

α -granulumok, dense granulumokban

aktin filamentumok



thrombocyta-adhézió: kollagén – vWF – GP-Ib

thrombocyta-aktiváció

oka: collagen, thrombin, a vér megváltozott belső sűrűsége, ADP, serotonin, TXA₂

következménye: morfológiai és fiziológiai vált.

állábak

felszínére kerül:

GP-IIb-IIIa receptor

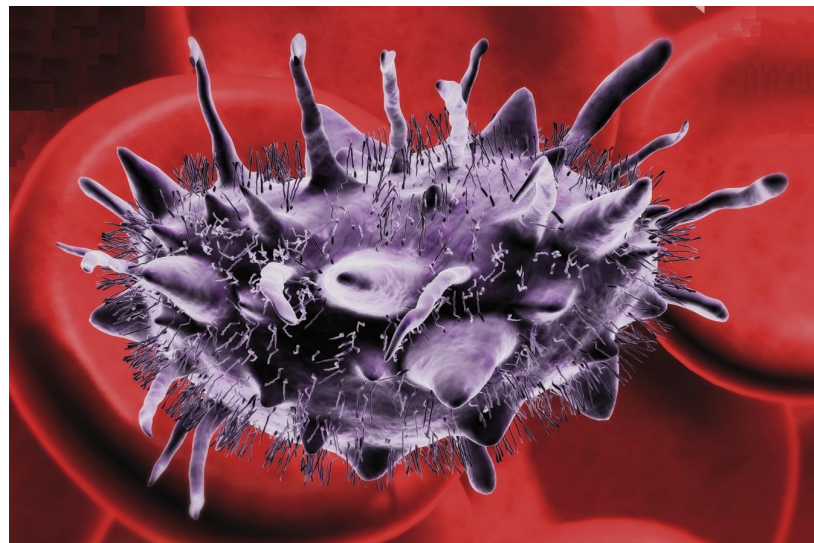
phosphatidil-serin (PS) és phosphatidil-etanol (PE)

mediátorok a plazmába kerülnek

TXA₂ szintézis indul

A thrombocyta-aggregáció:

GPIIb-IIIa – fibrinogén – GPIIb-IIIa



fI (fibrinogén)(85-90%)

α 2antiplasmin

PC

Plasminogén

fII (prothrombin)

PS

fV

AT

fVII

fVIII-vWF

fIX

fX

fXI

fXII

fXIII

Plazma koagulációs faktorai

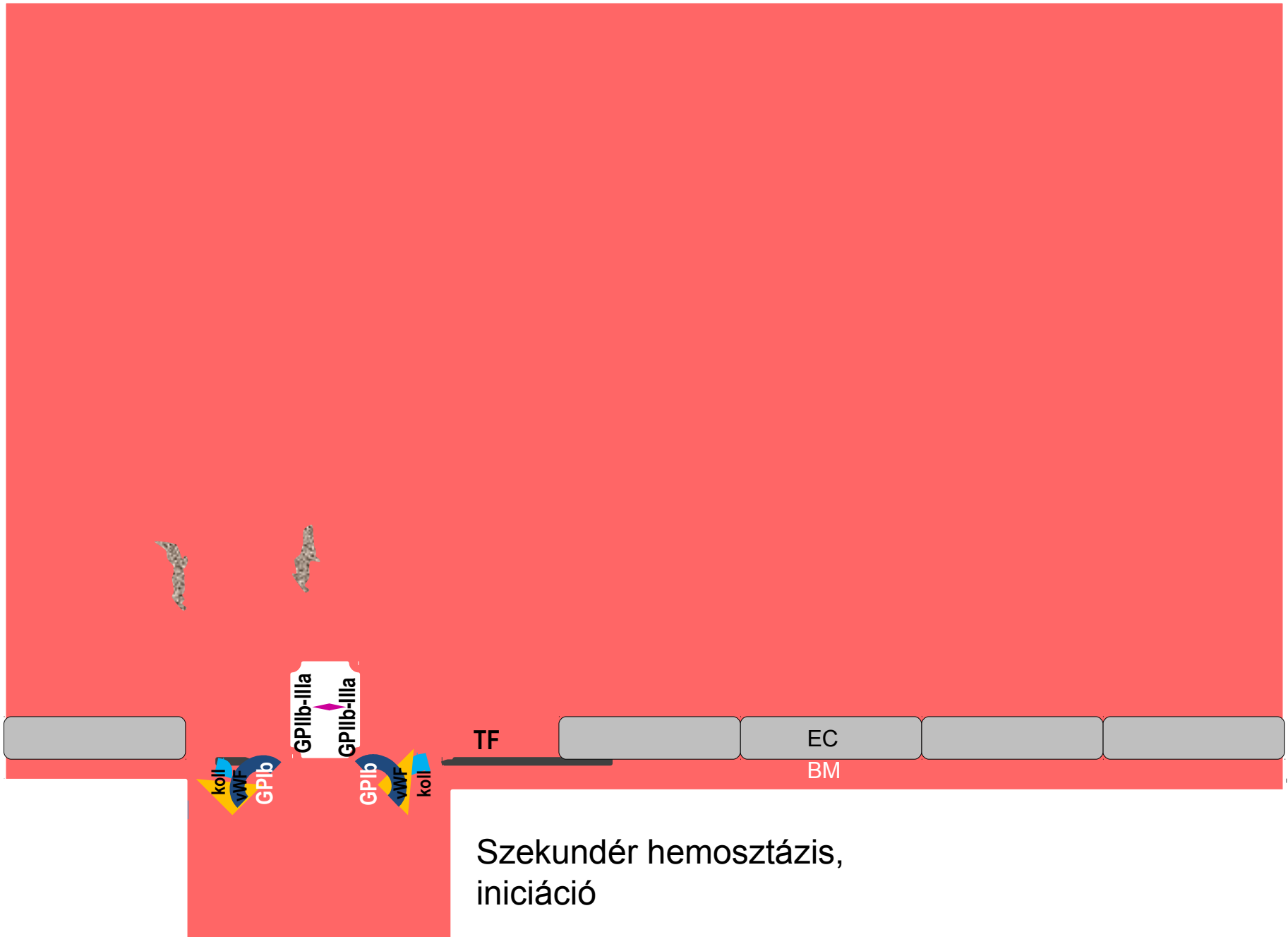
Plazma antifibrinolitikus tényezők

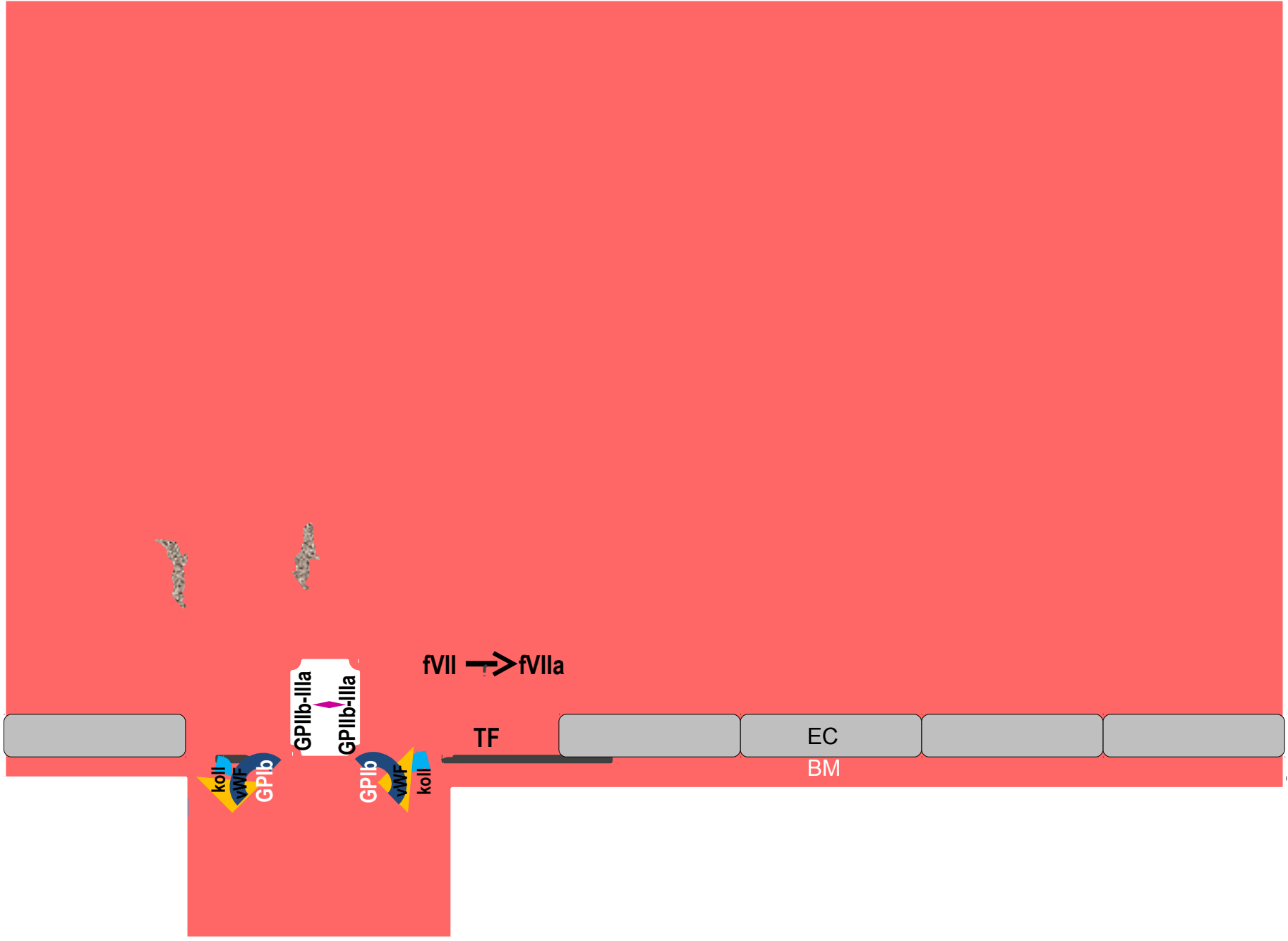
Plazma antikoagulációs tényezők

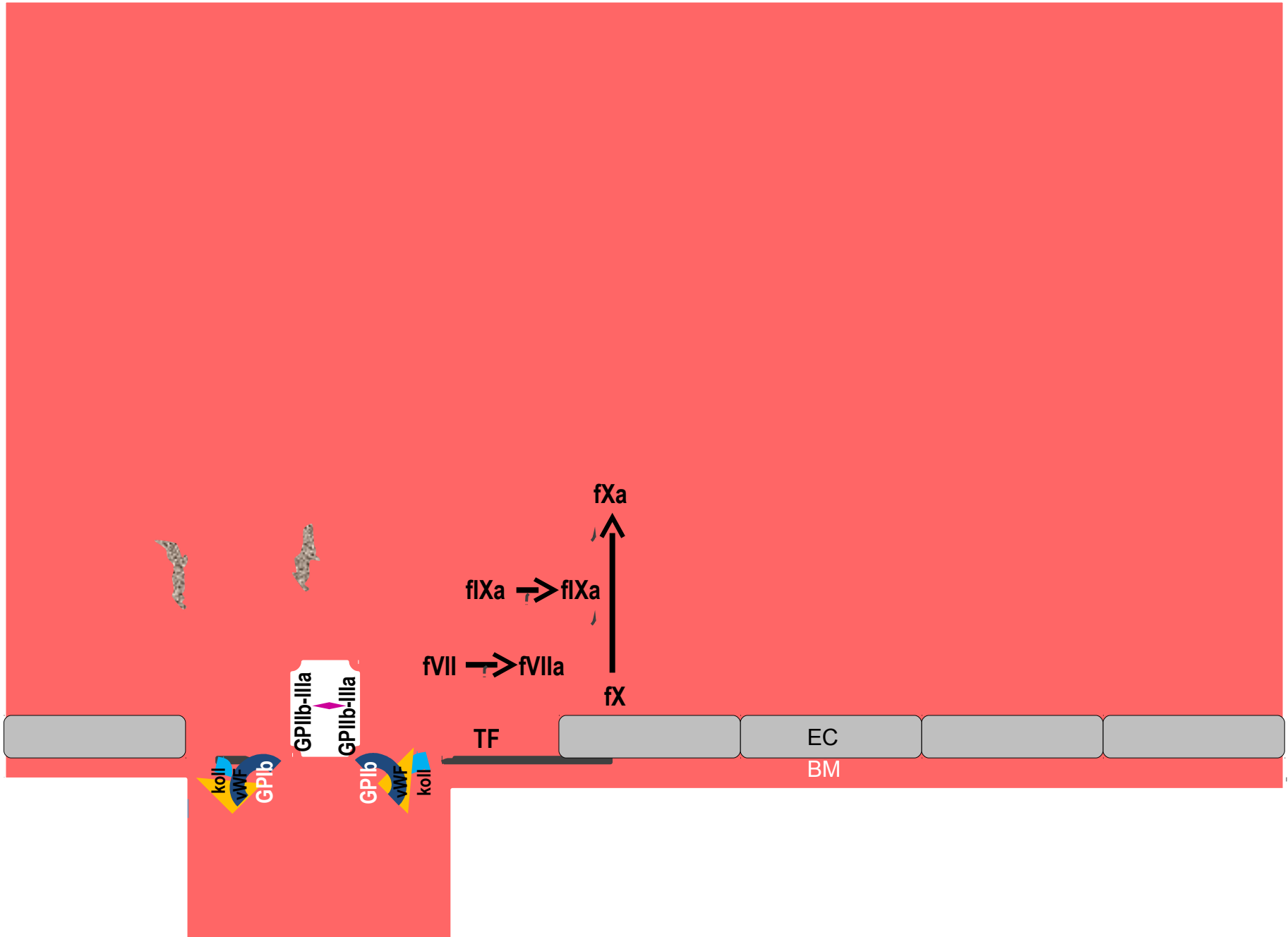
Plazma fibrinolitikus tényezők

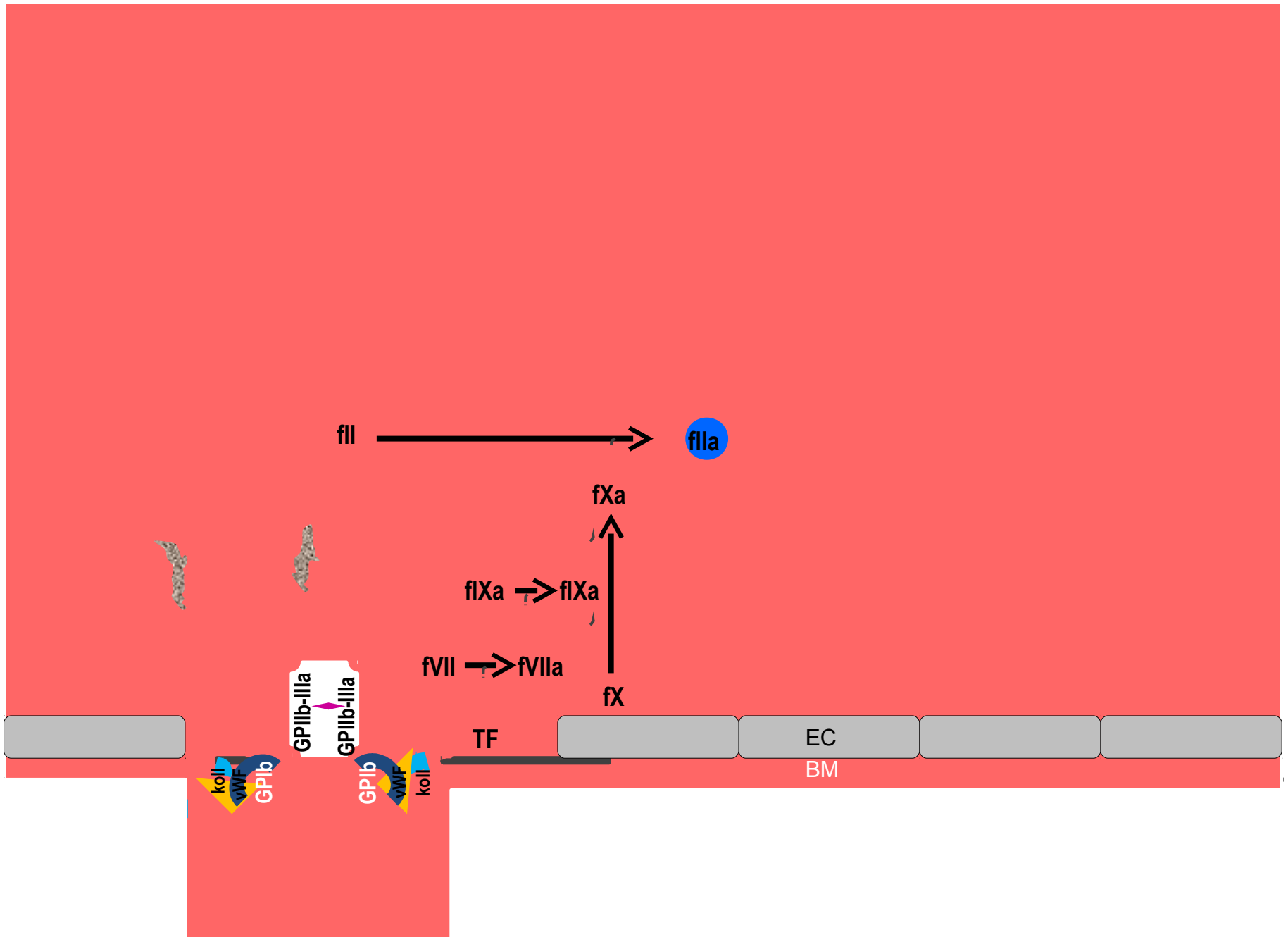
Működés

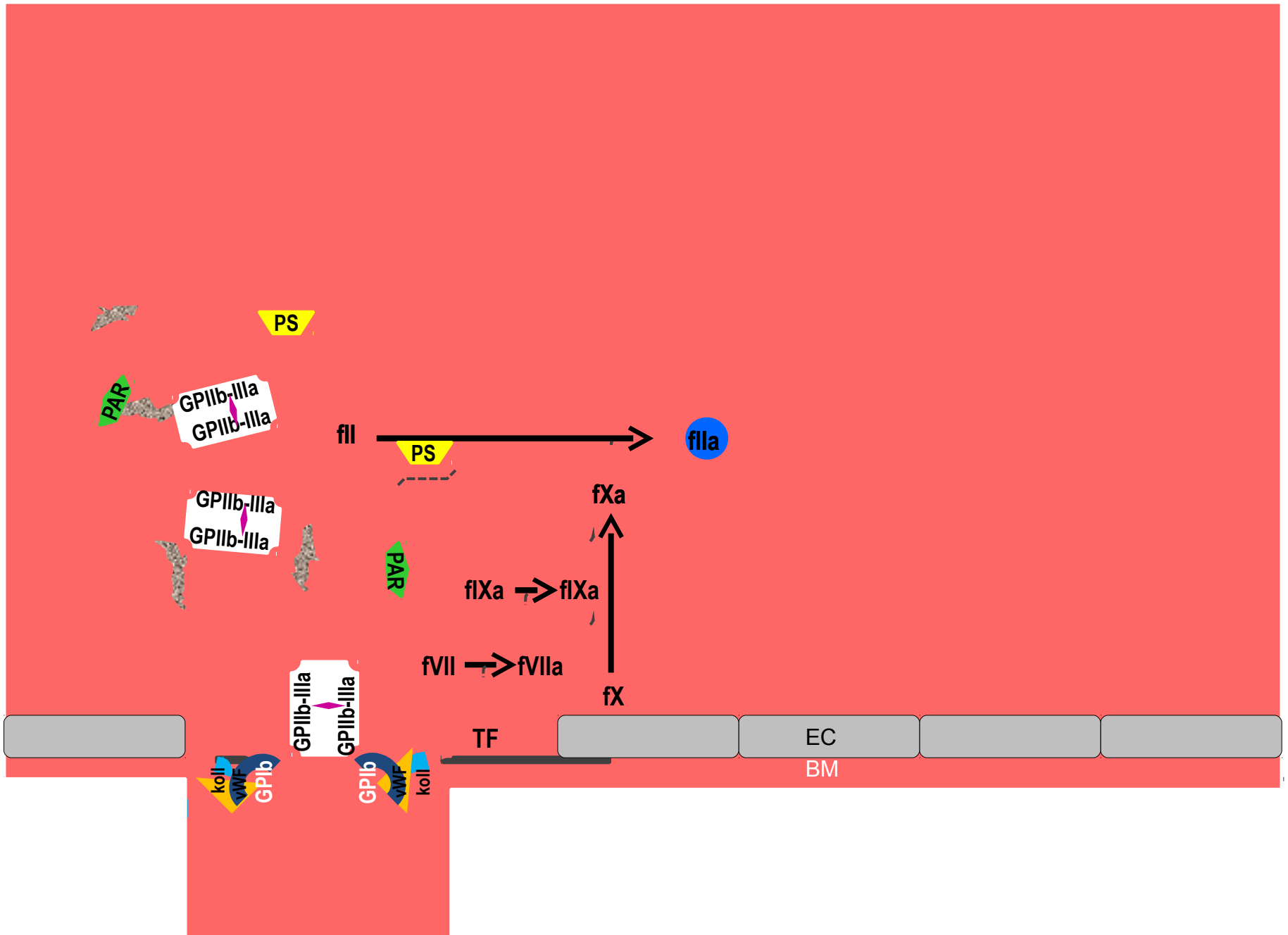
Koagulációs folyamatok

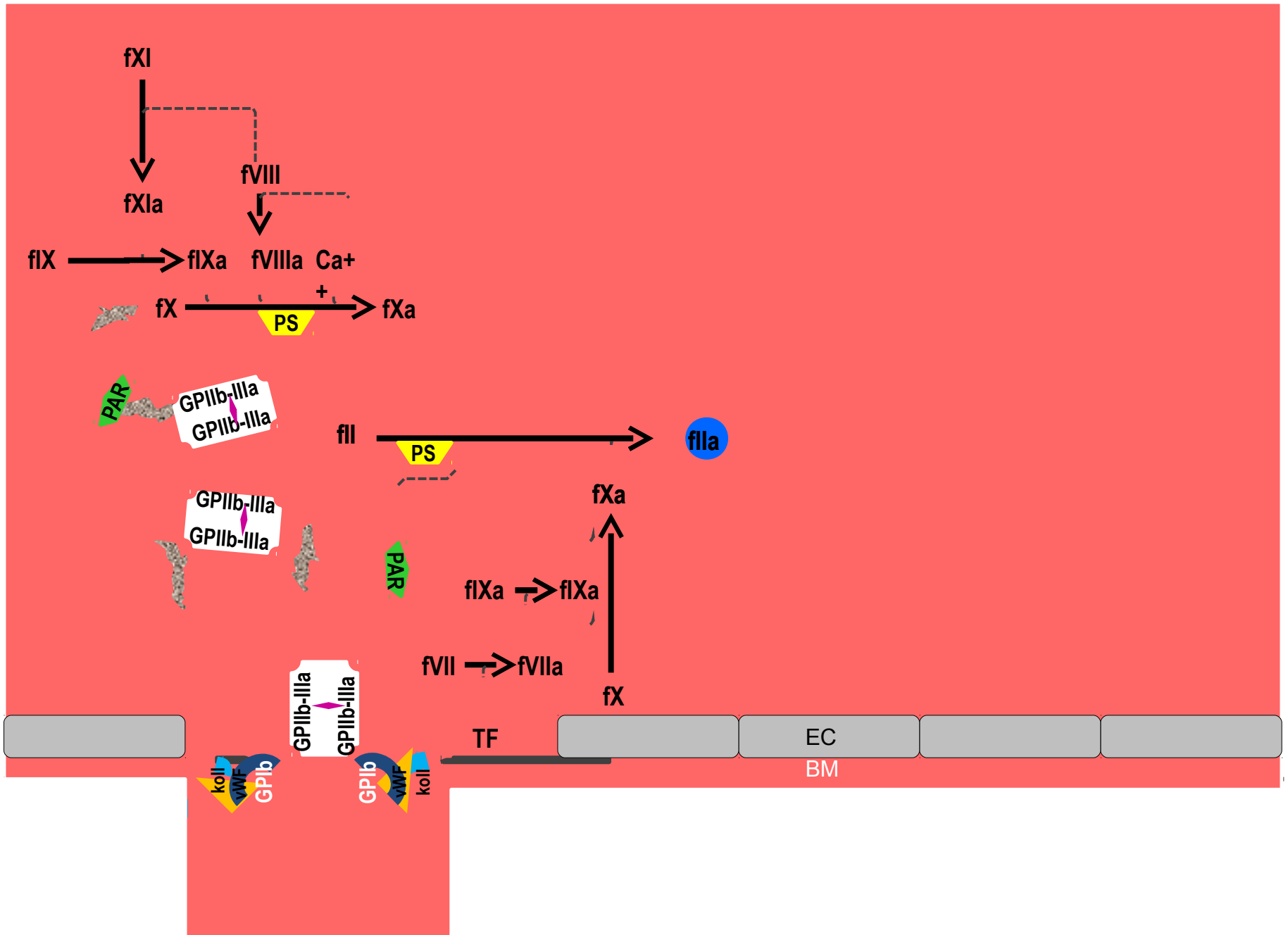


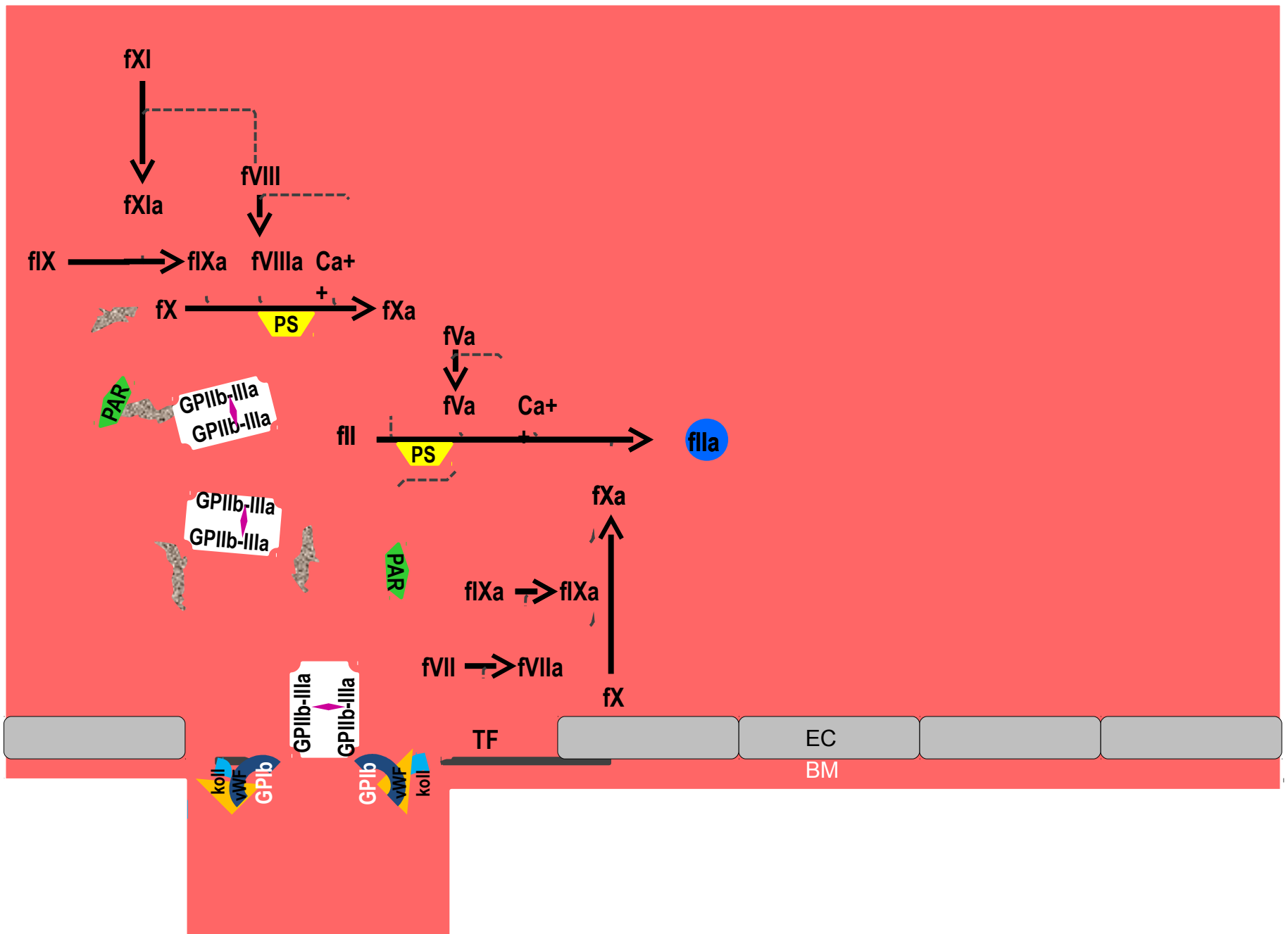


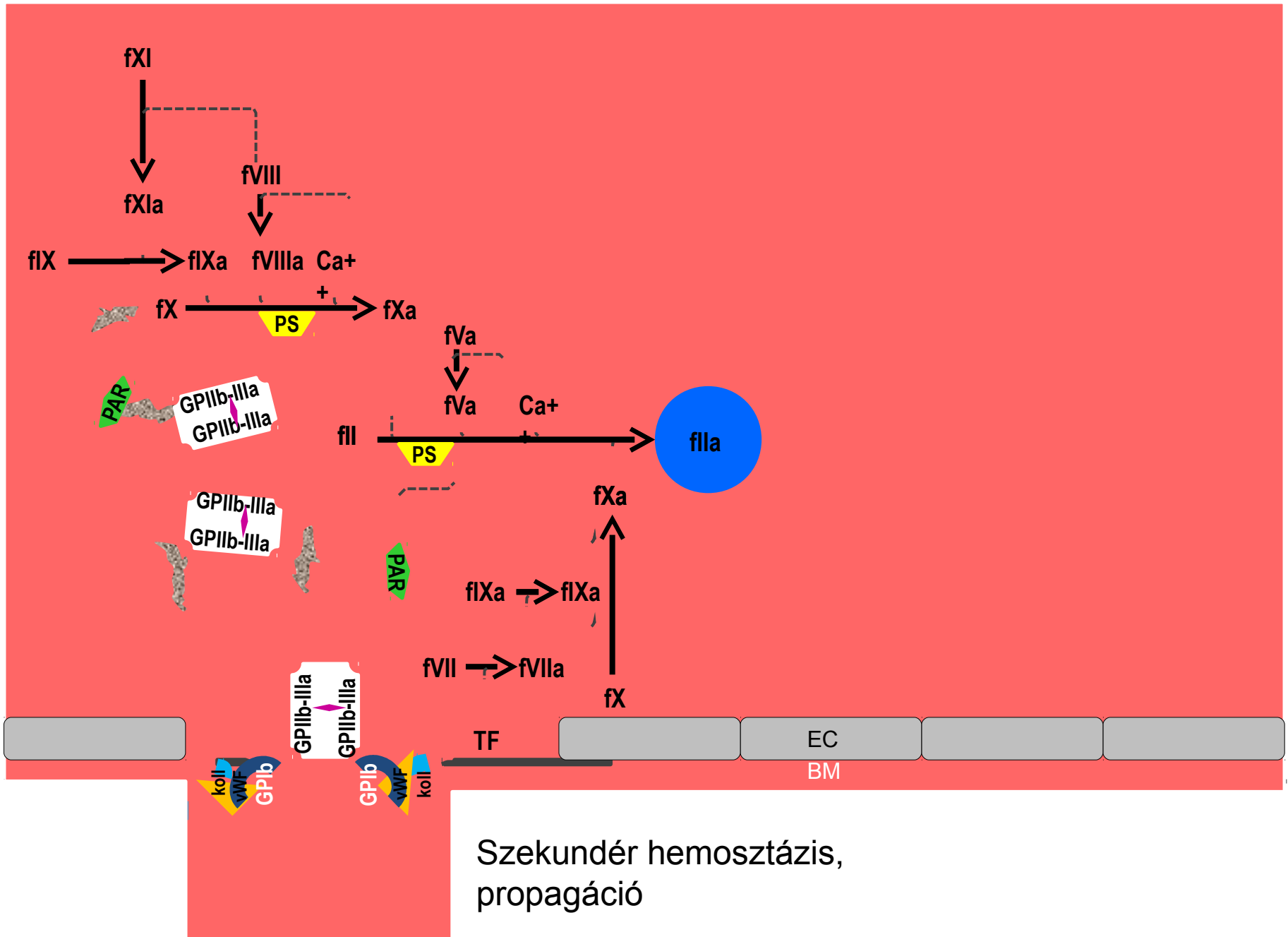


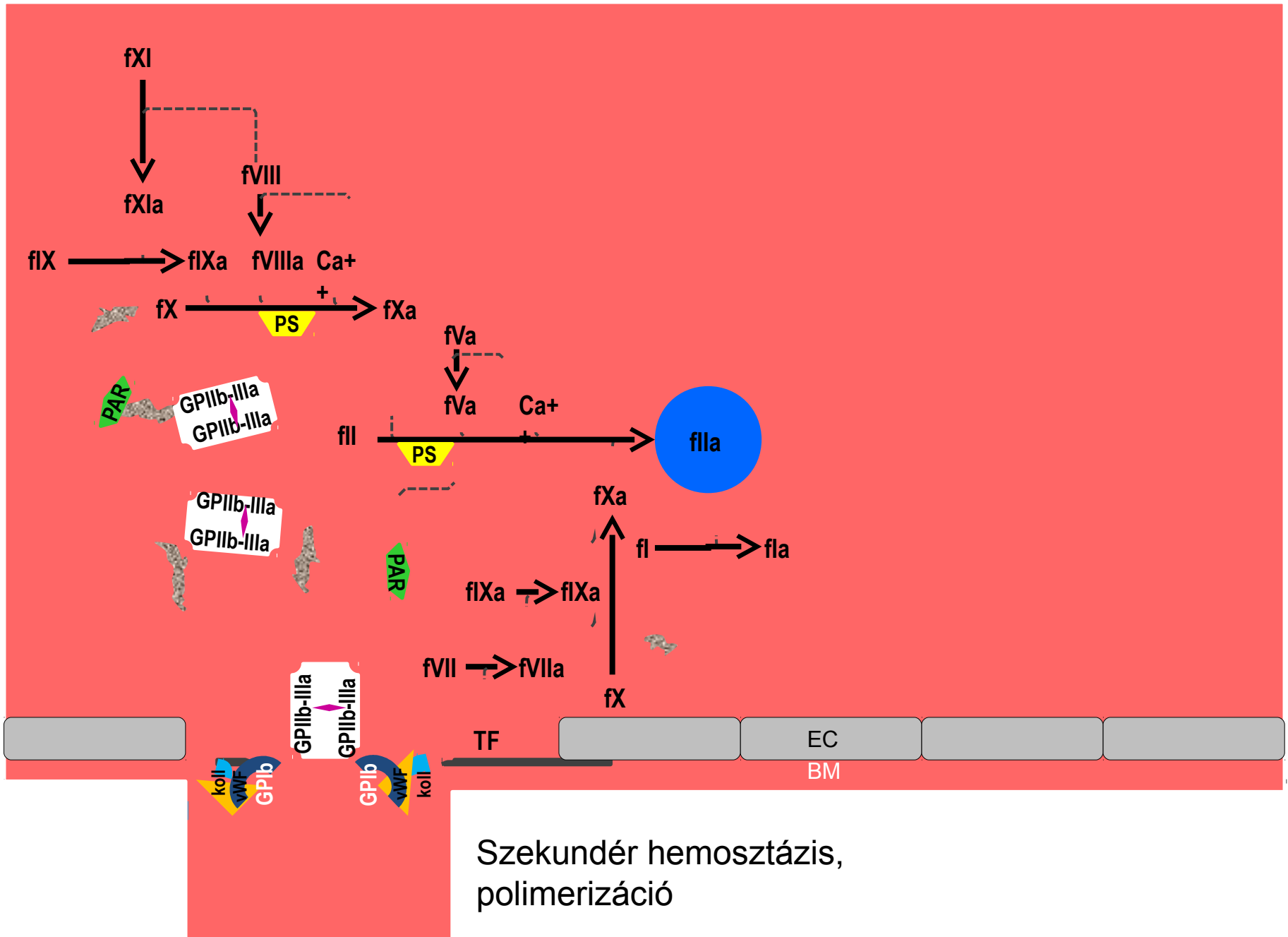


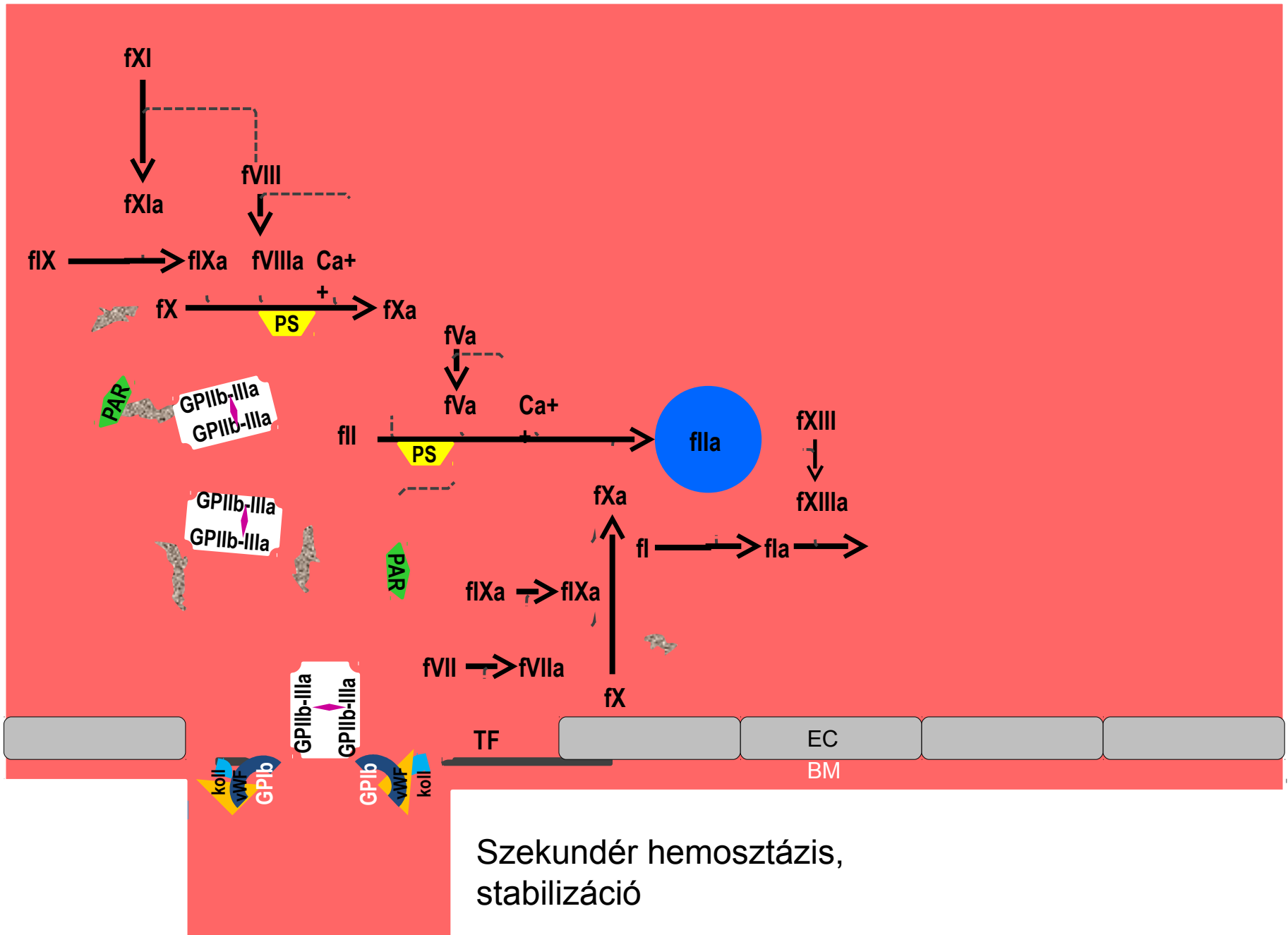


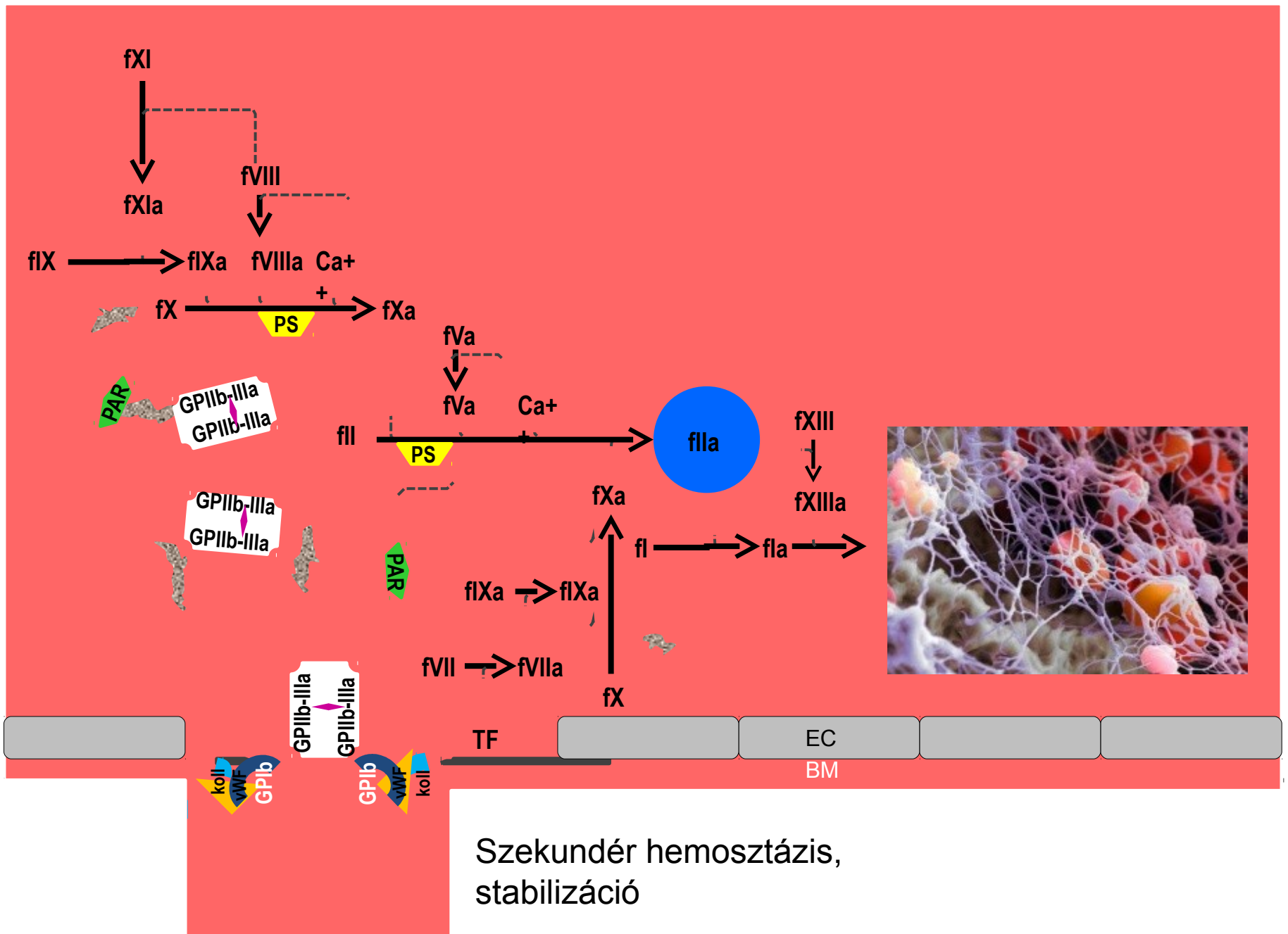




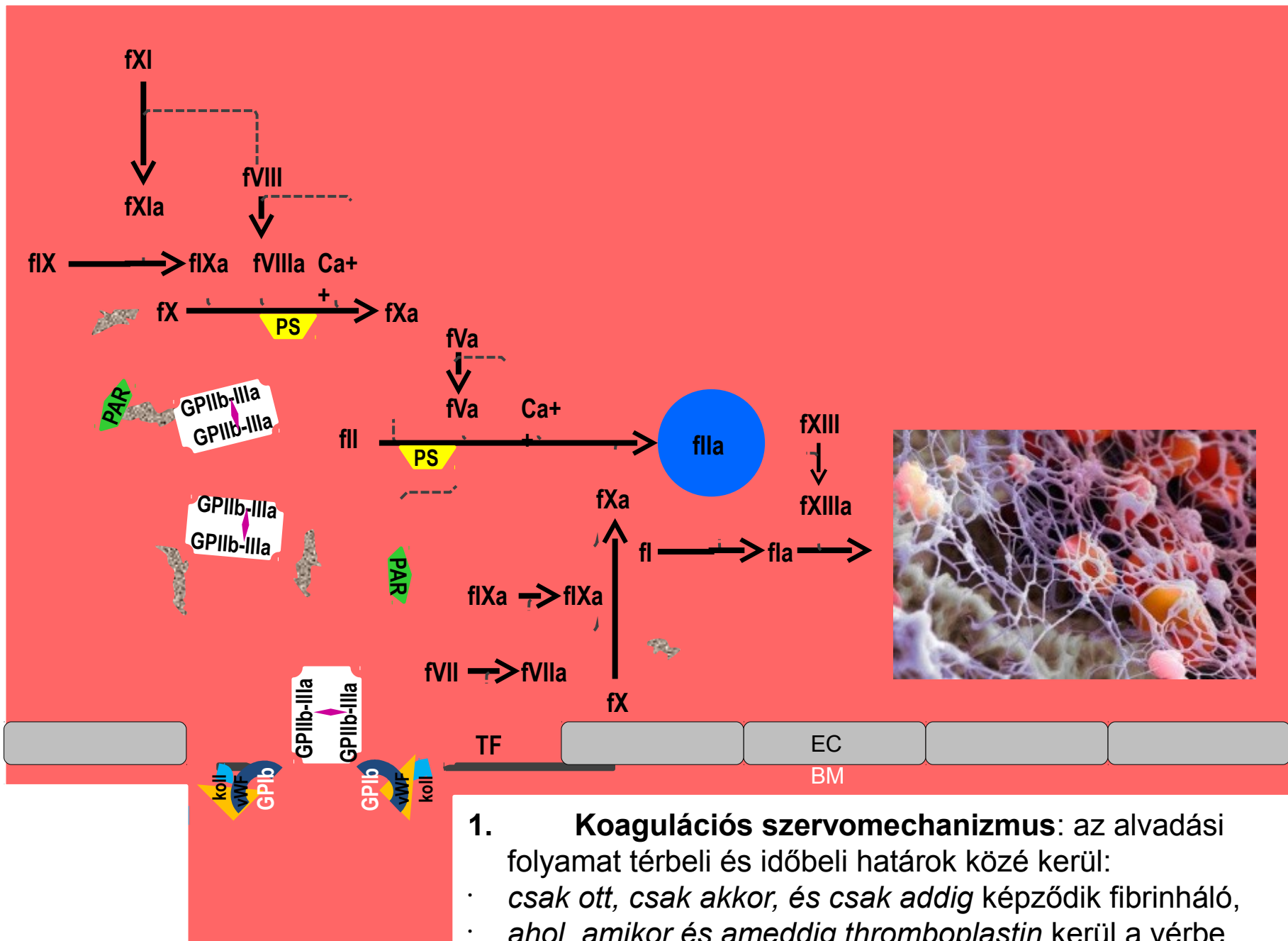


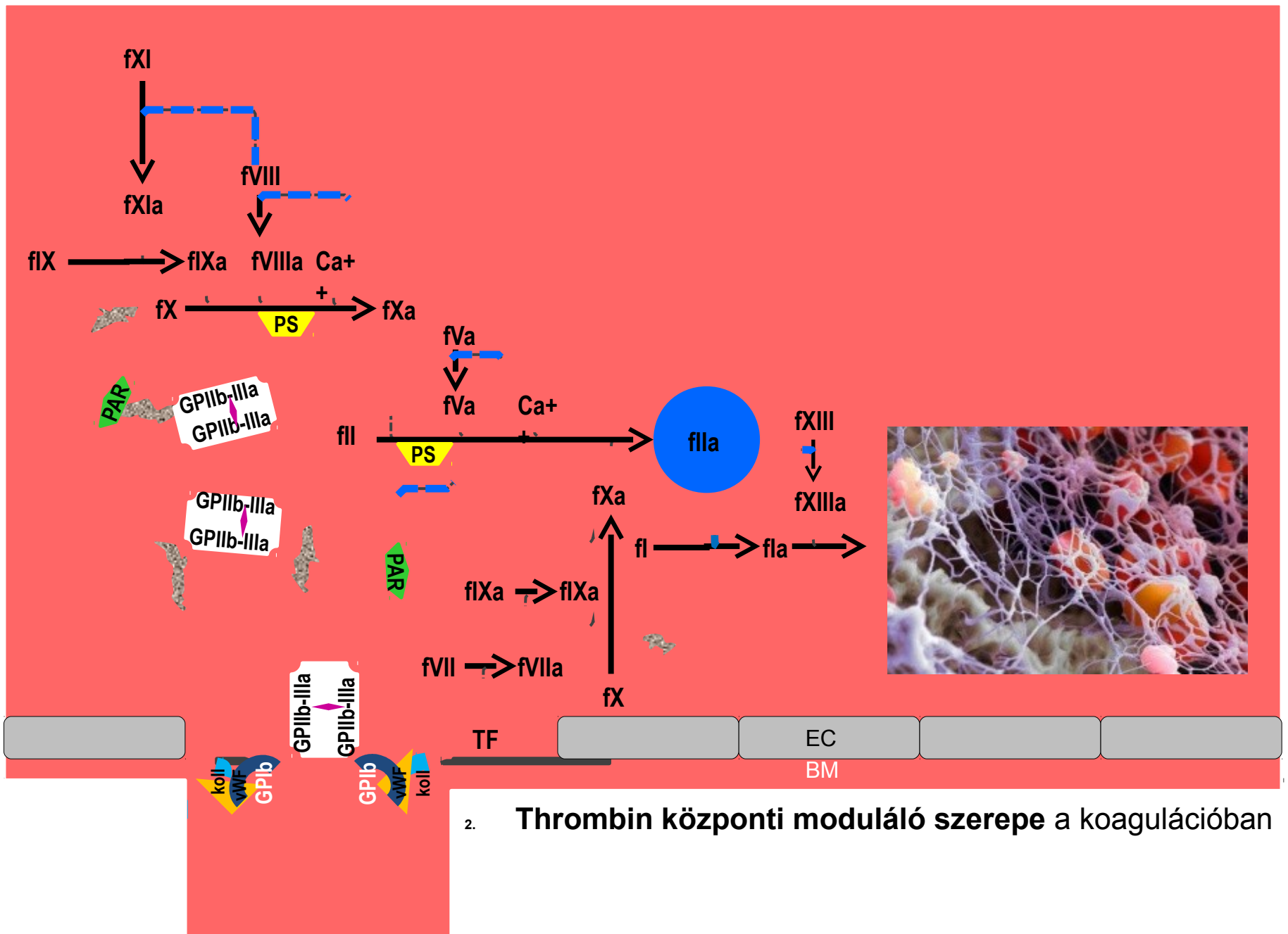




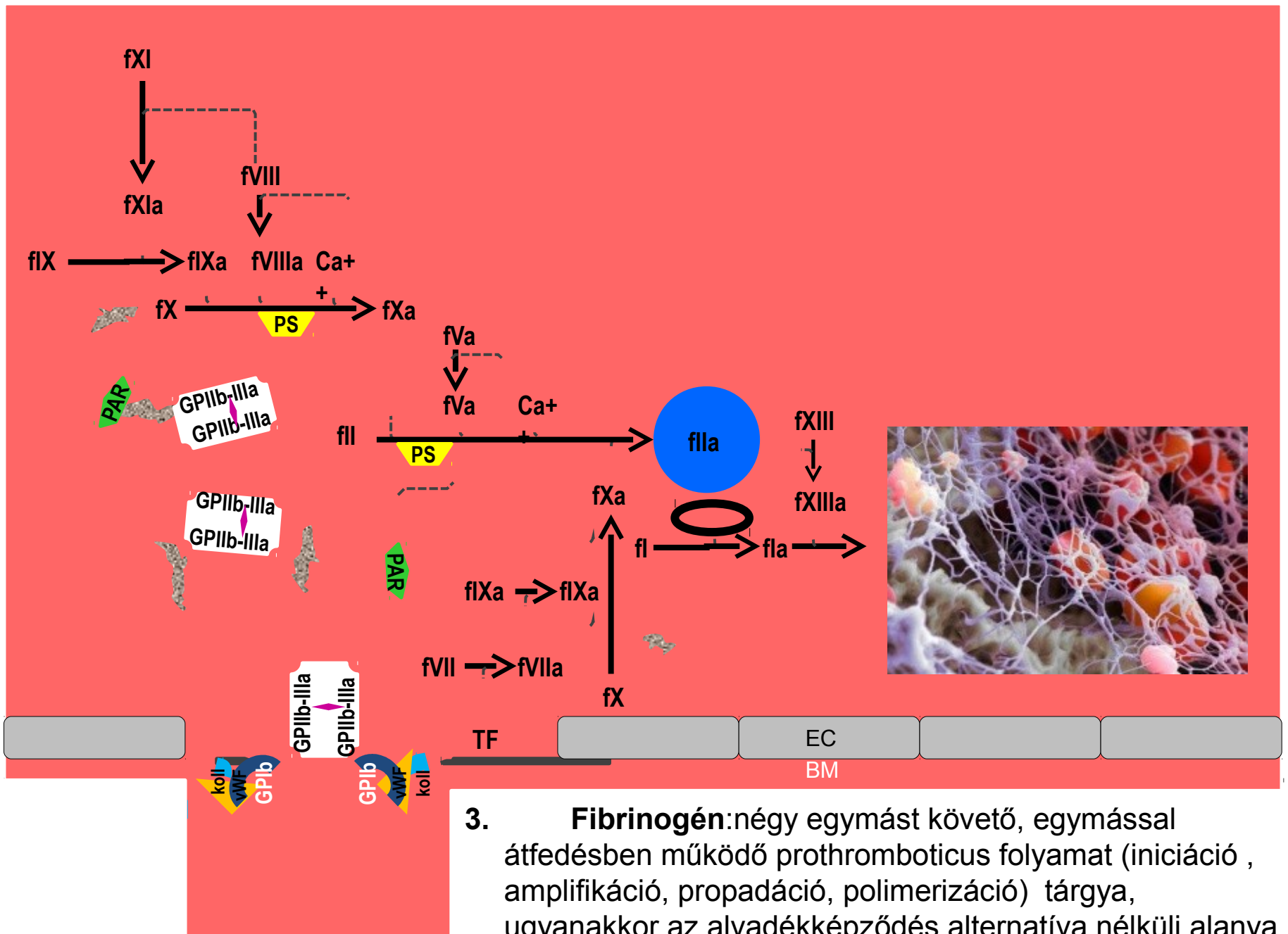


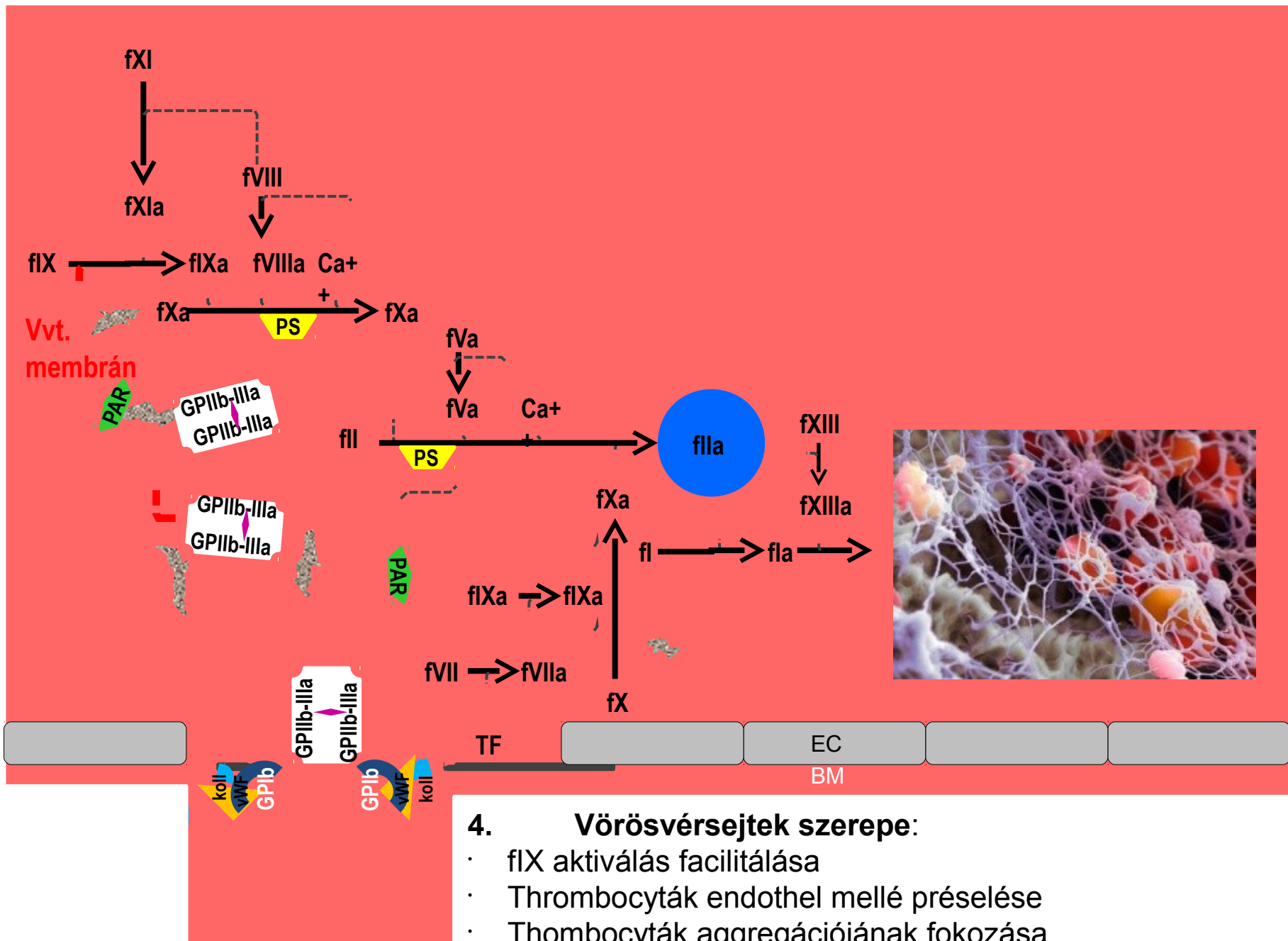
Szekundér hemosztázis,
stabilizáció





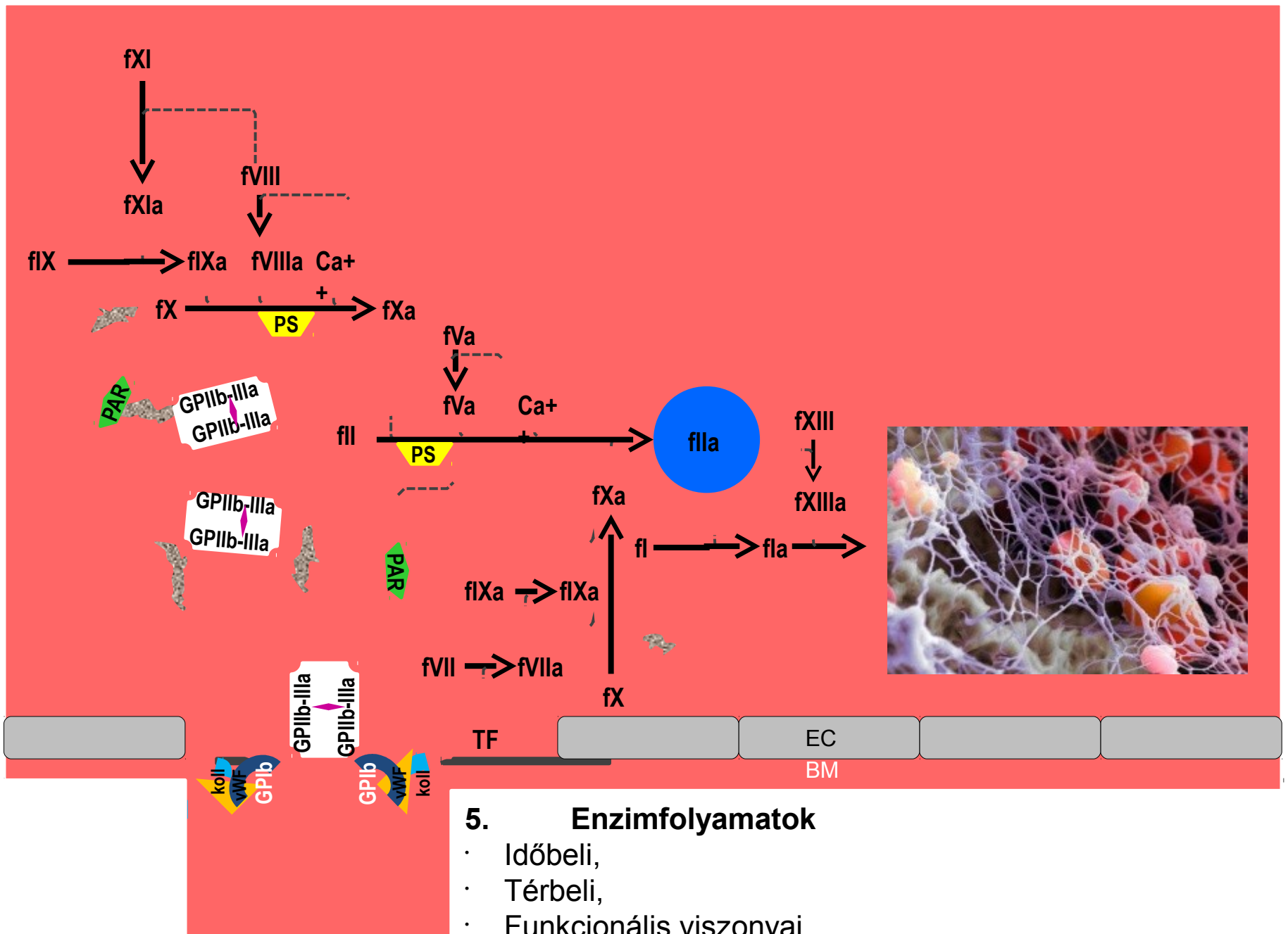
2. Thrombin központi moduláló szerepe a koagulációban

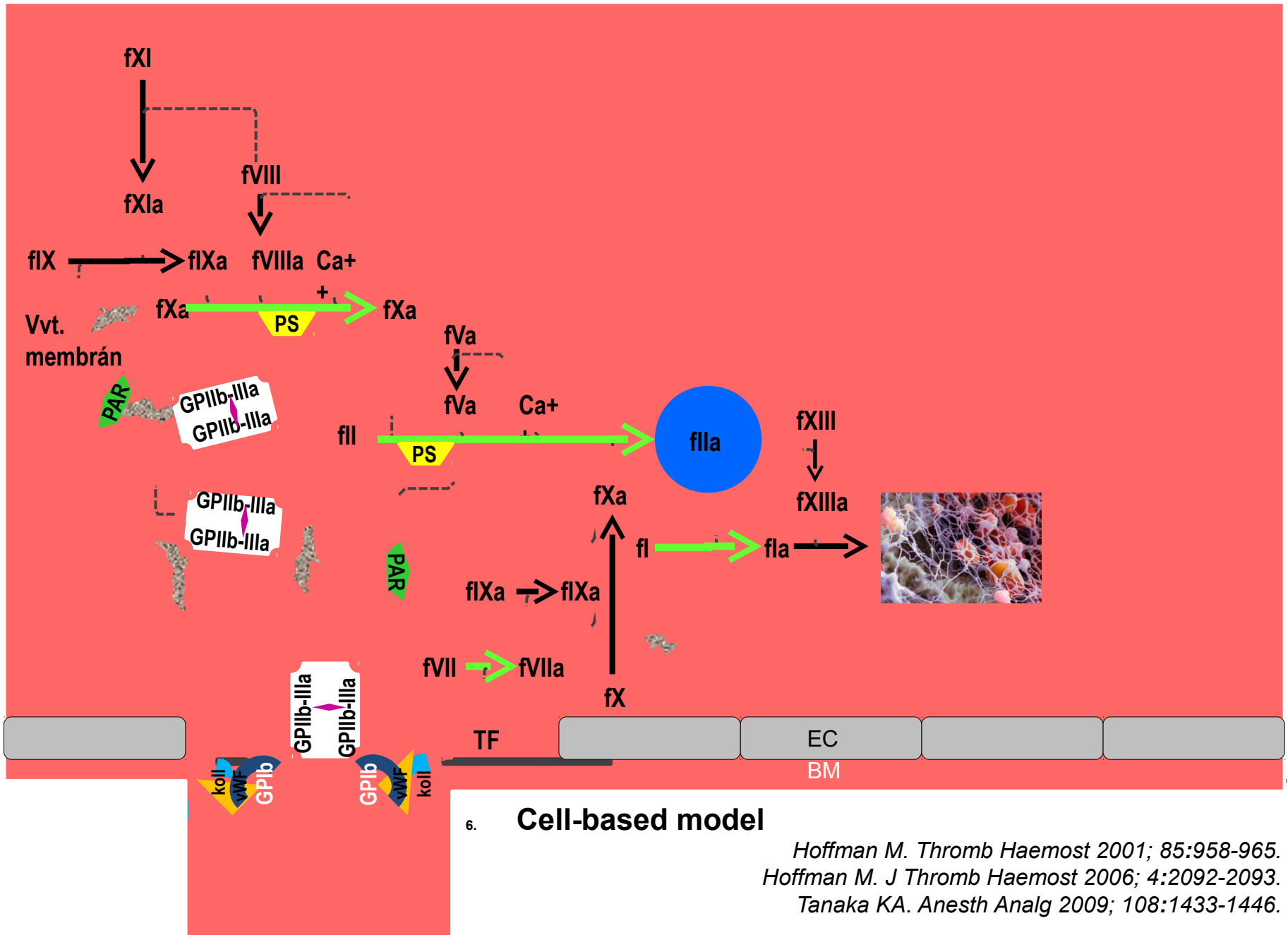




4. Vörösvérsejtek szerepe:

- fIX aktiválás facilitálása
- Thrombocyta endothel mellé préselése
- Thrombocyta aggregációjának fokozása

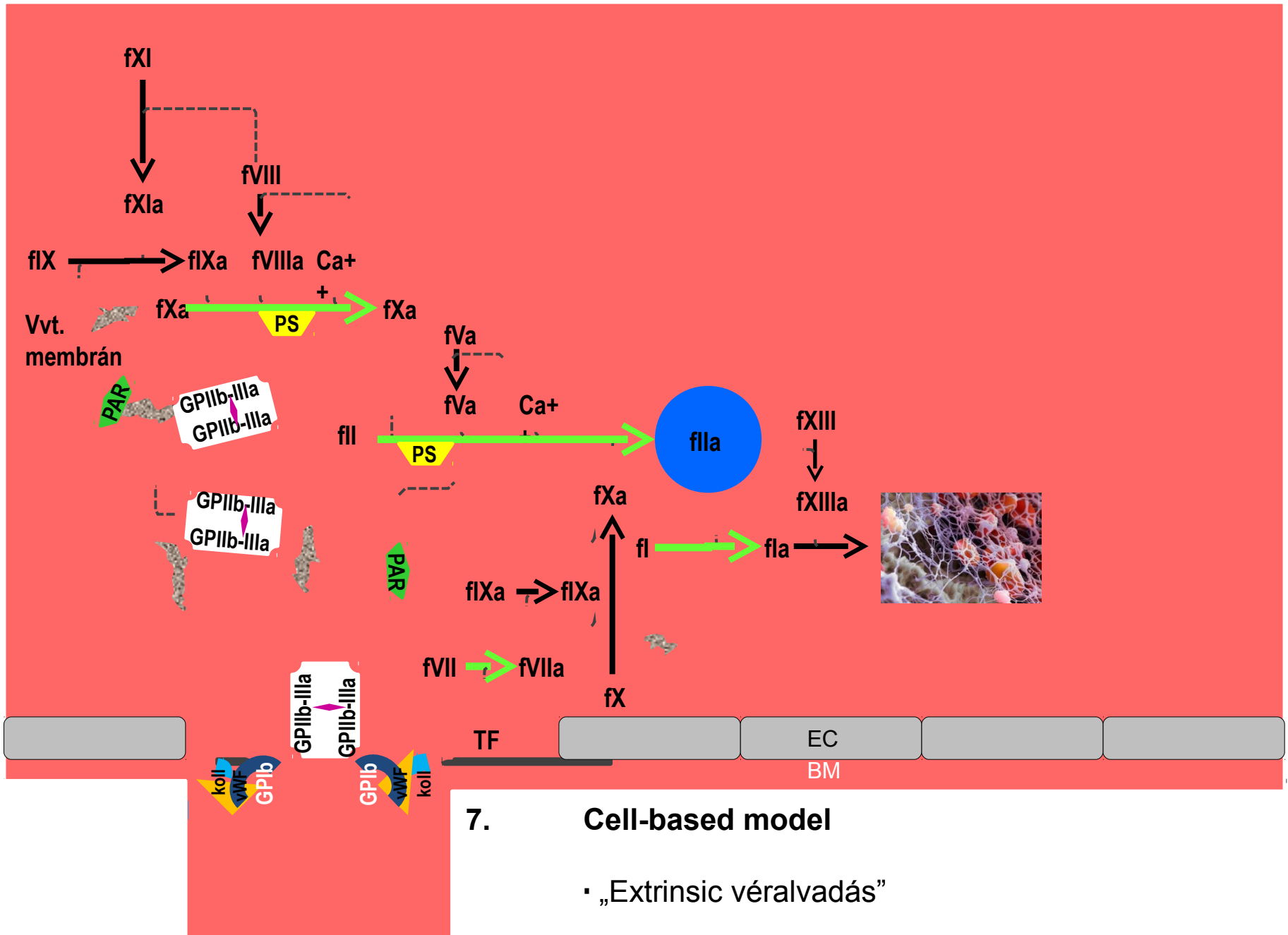




6.

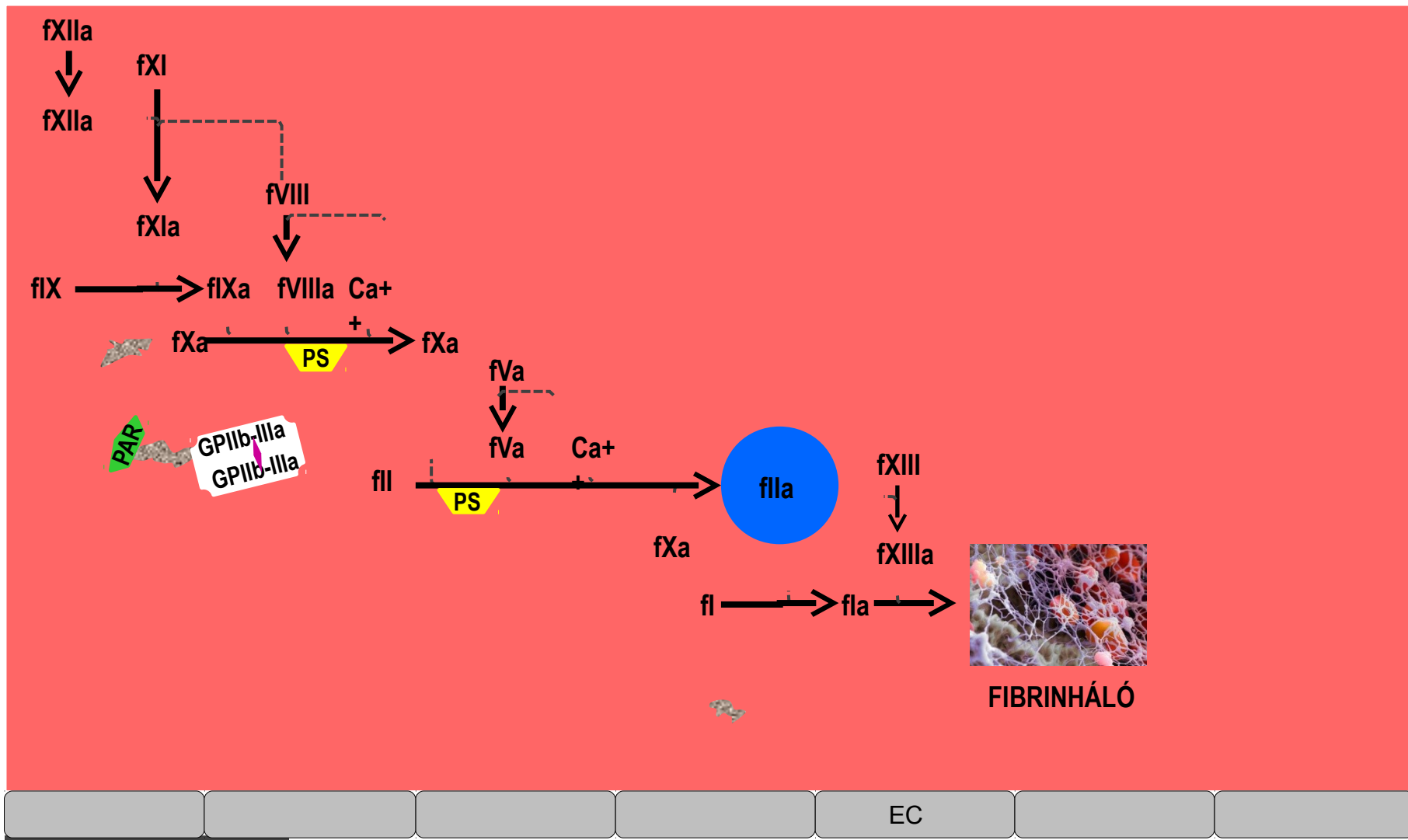
Cell-based model

Hoffman M. *Thromb Haemost* 2001; 85:958-965.
Hoffman M. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2092-2093.
Tanaka KA. *Anesth Analg* 2009; 108:1433-1446.



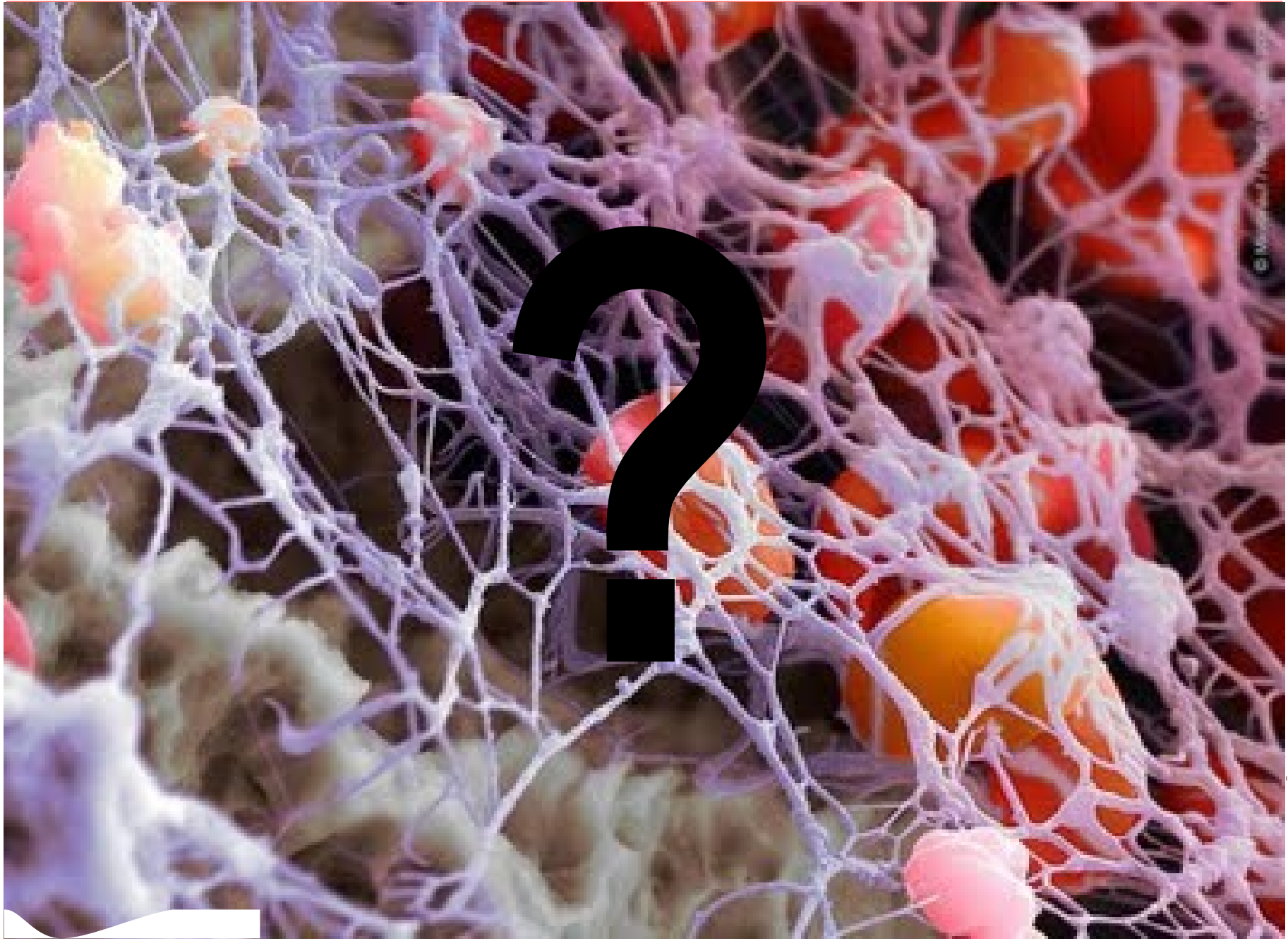
7. Cell-based model

- „Extrinsic vérárvadás”



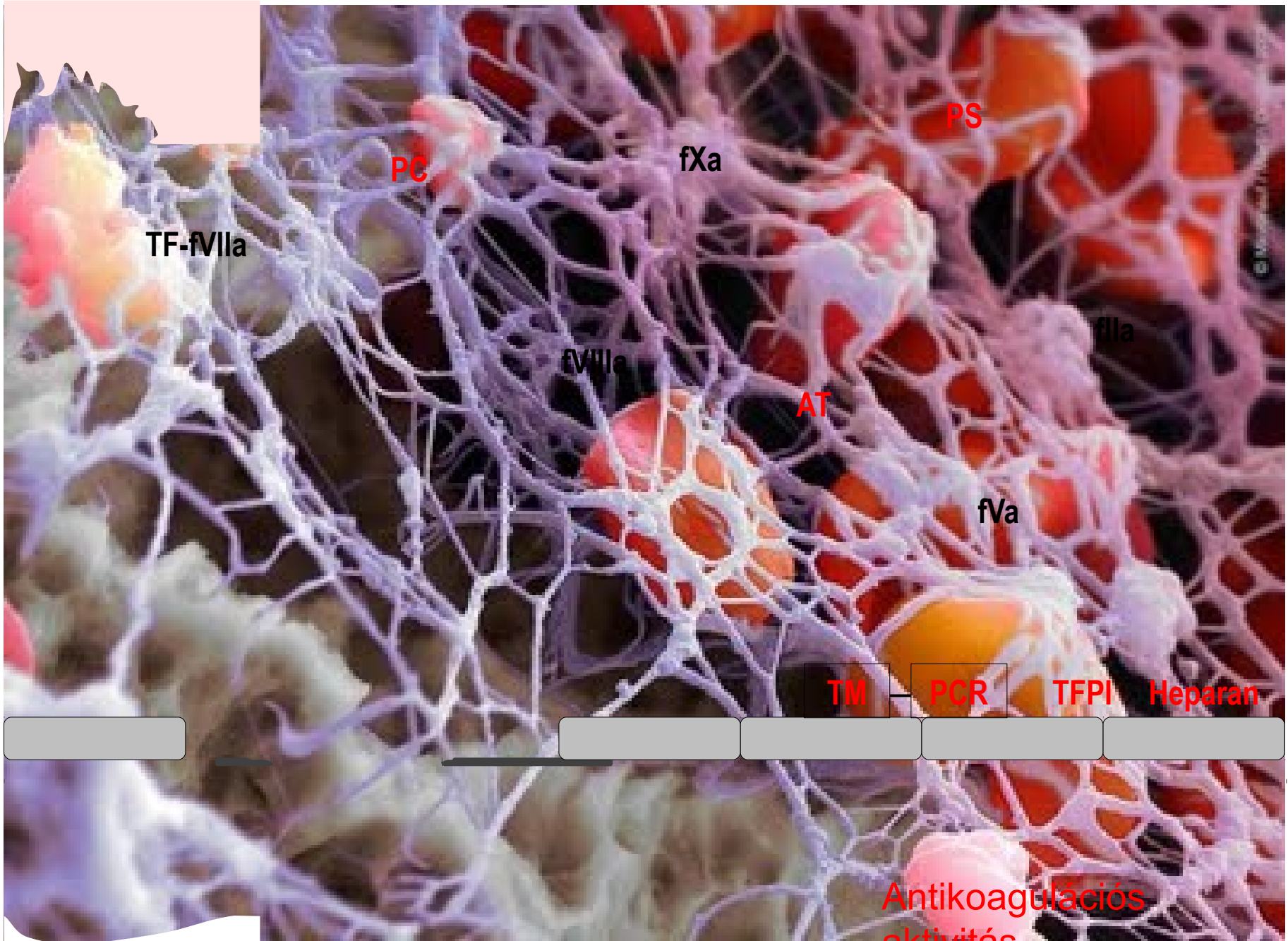
8. **Kontakt véralvadás** • „Intrinsic véralvadás”

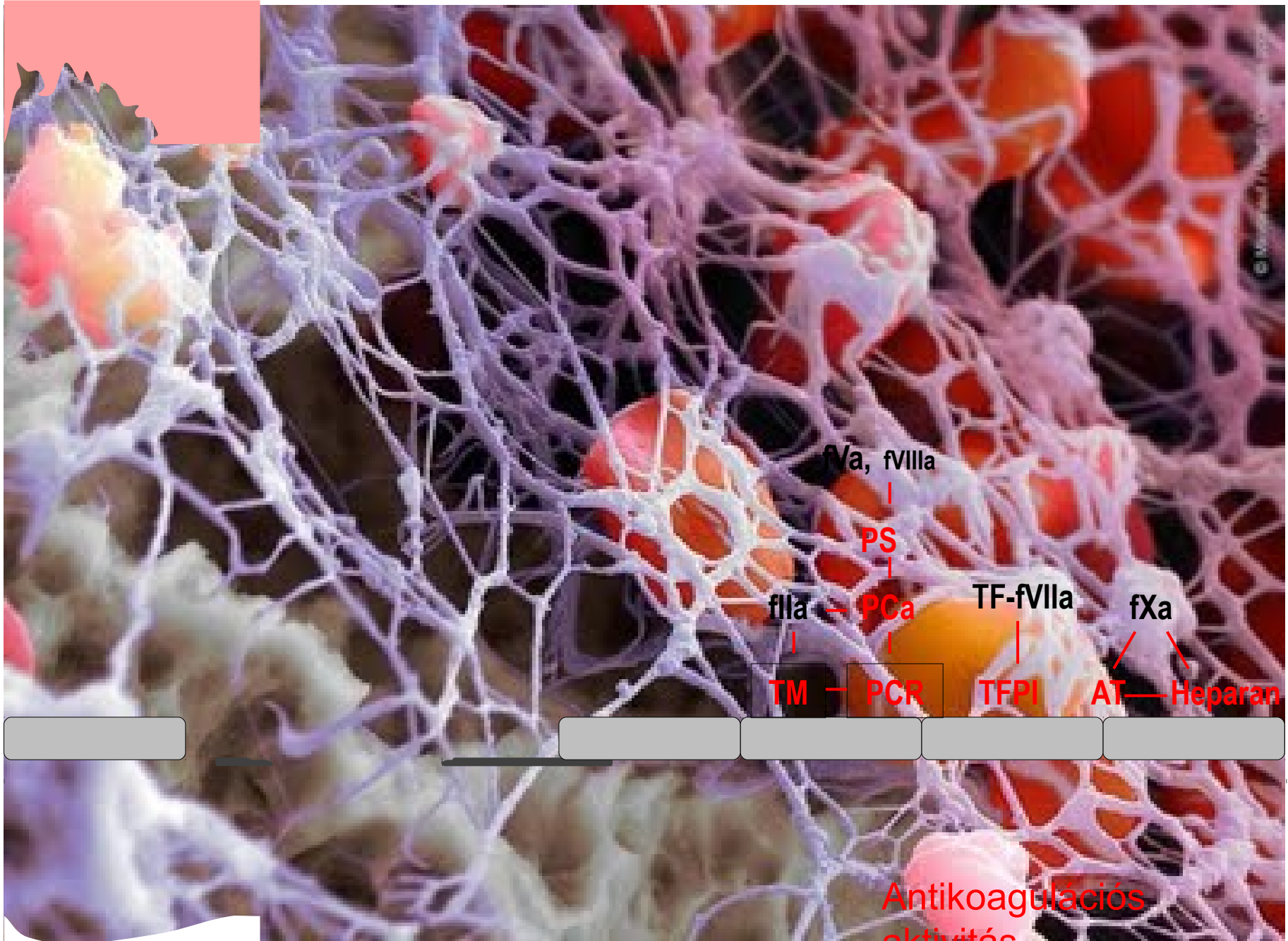
- érprotézisek, mechanikus billentyűk, CPB csőrendszere, kanülből vett vér is megalvad
- párhuzamos működés: „crosstalk”
alvadási idő (8-18 perc) > vérzési idő (4-10 perc)



Működés

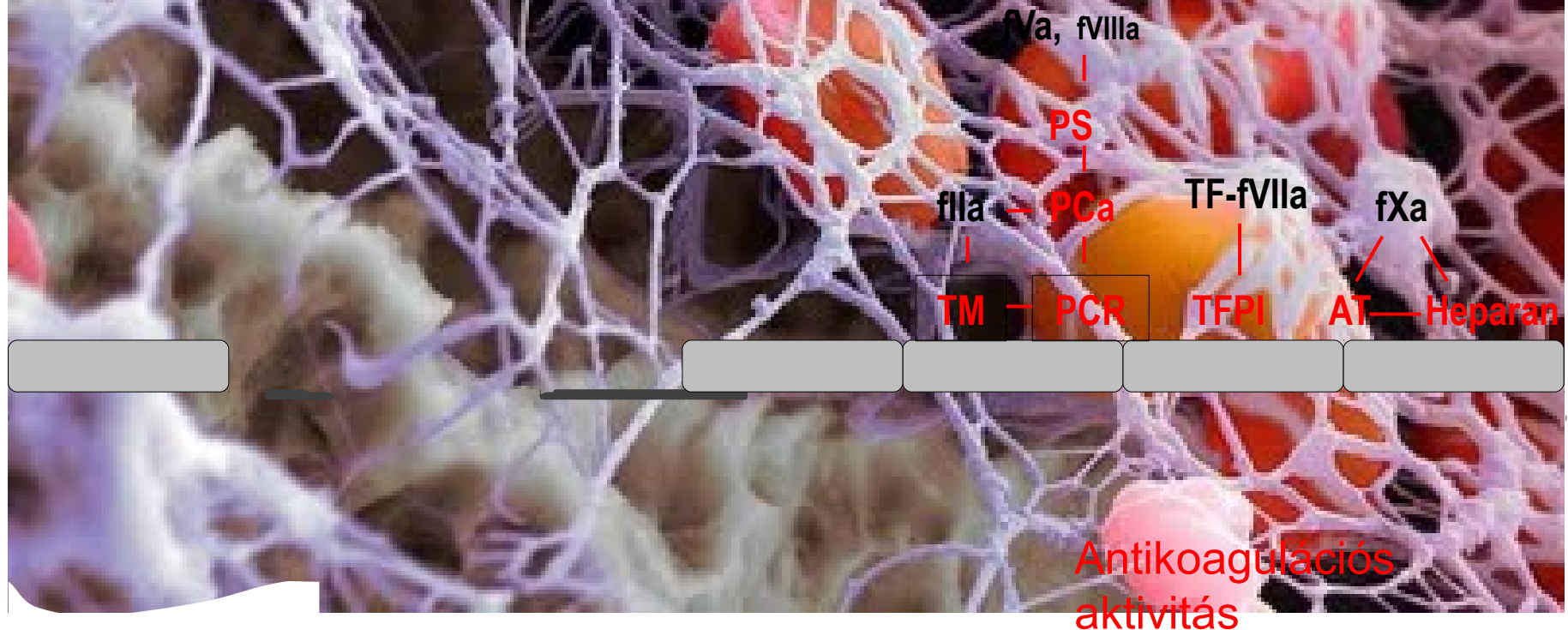
Antikoagulációs folyamatok





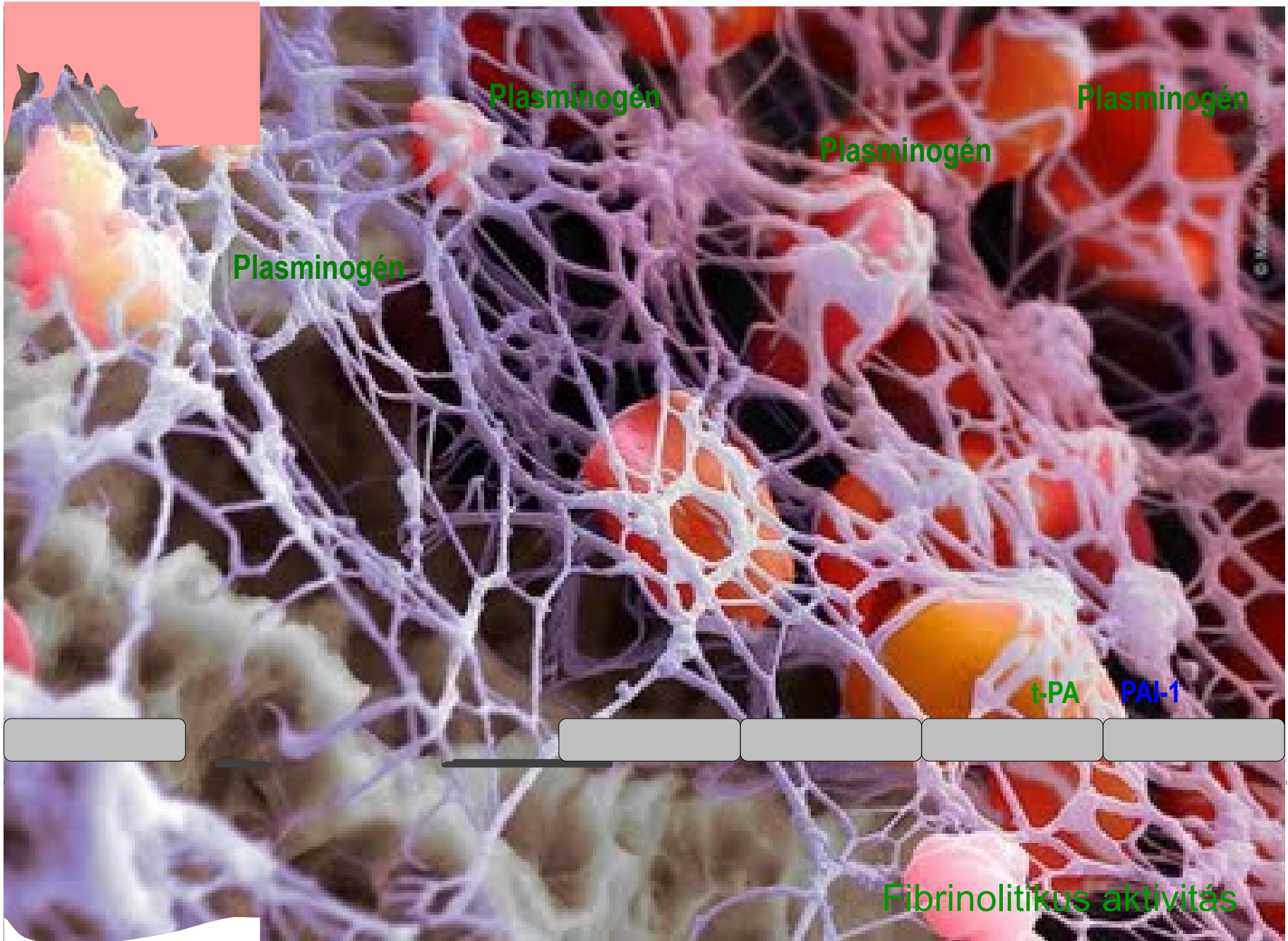
- A véráramba került aktív alvadási faktorok ellen hatnak (IIa, III, Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa),
- Ott, ahol az endothel ép (TM, PCR, heparan)

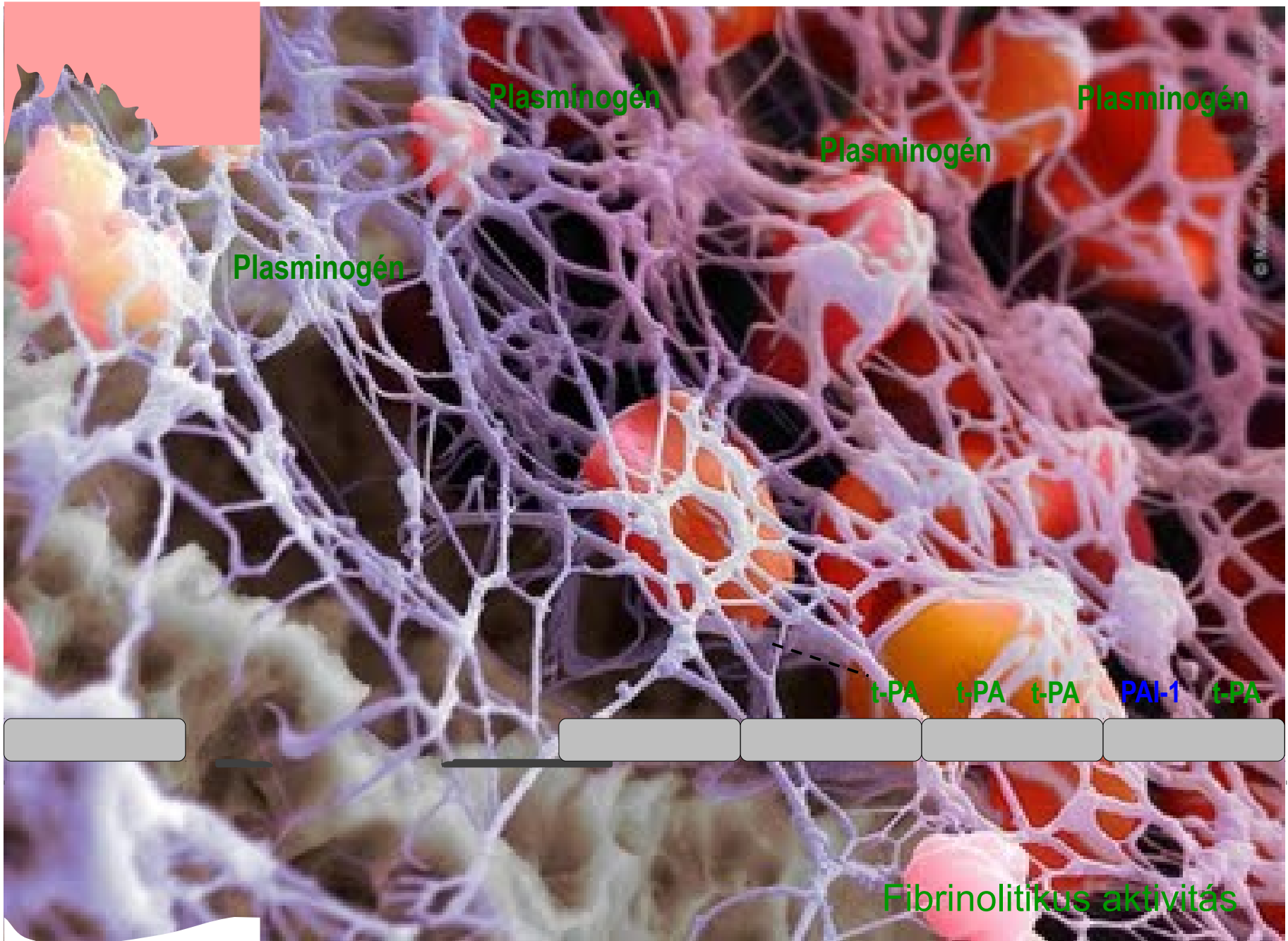
Tehát a „rosszkor, rossz helyen” lévő aktív alvadási faktorok kiszűrésével a testszerte kialakuló intravasculáris thrombosis kialakulását gátolják meg

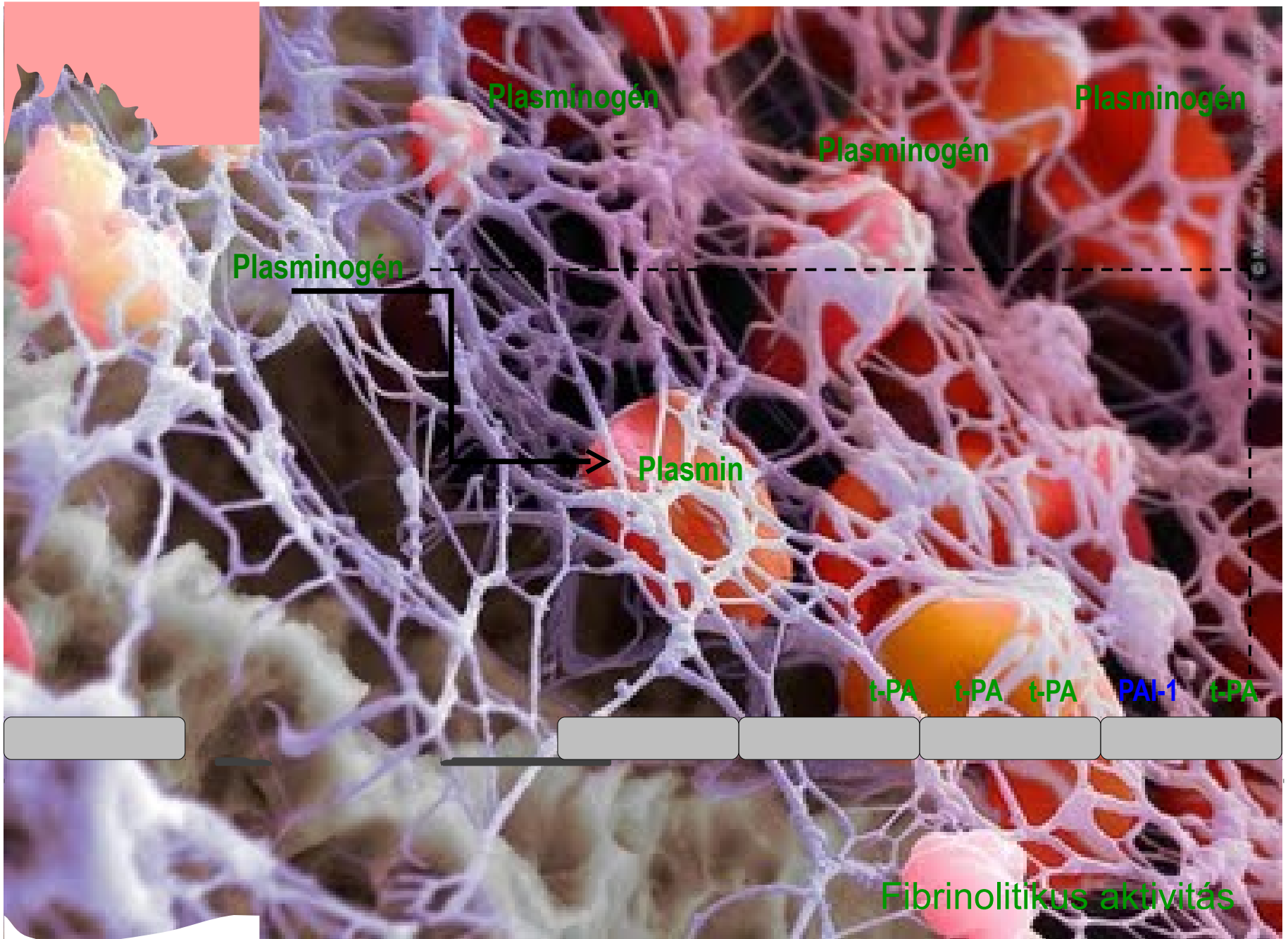


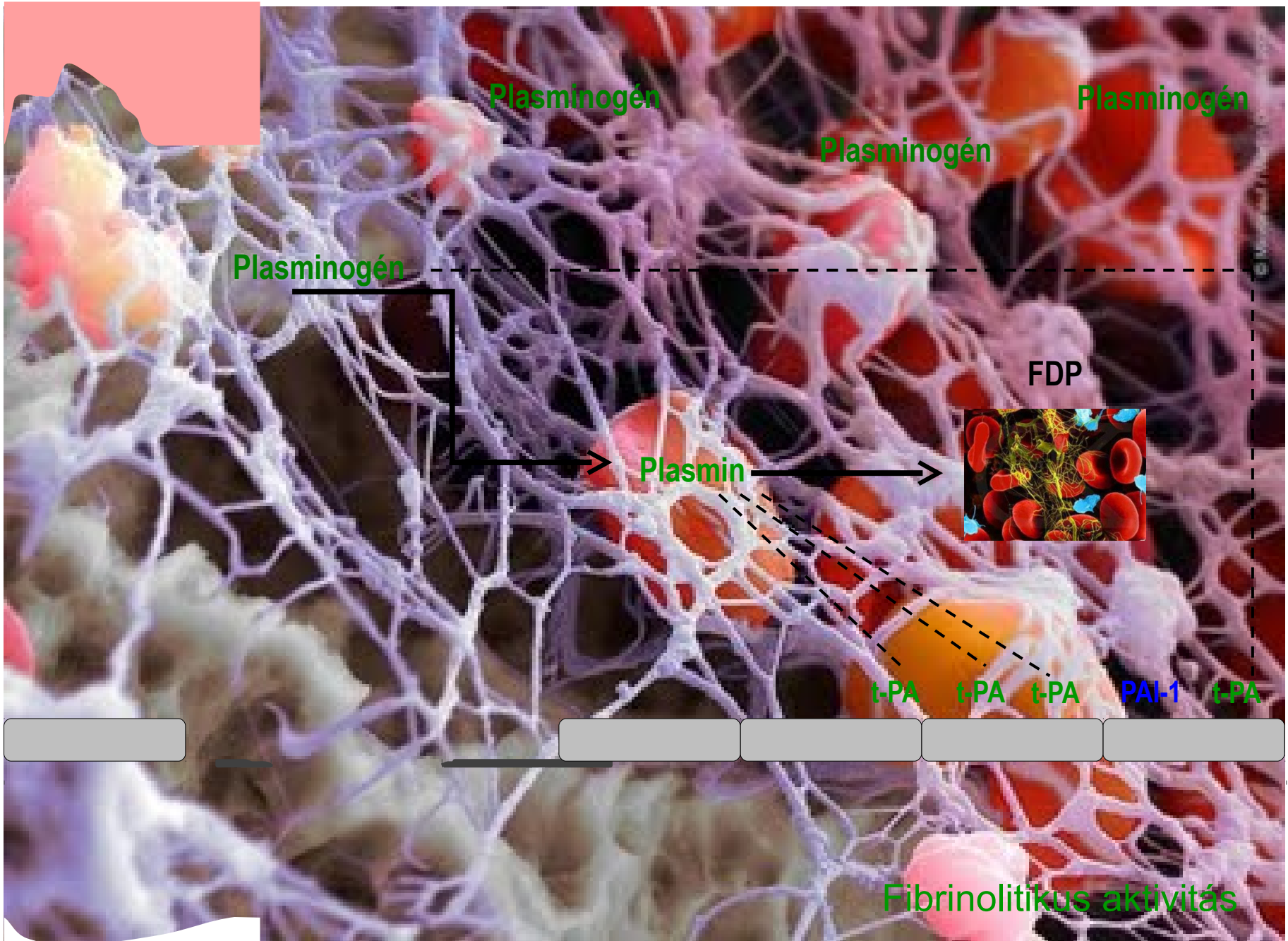
Működés

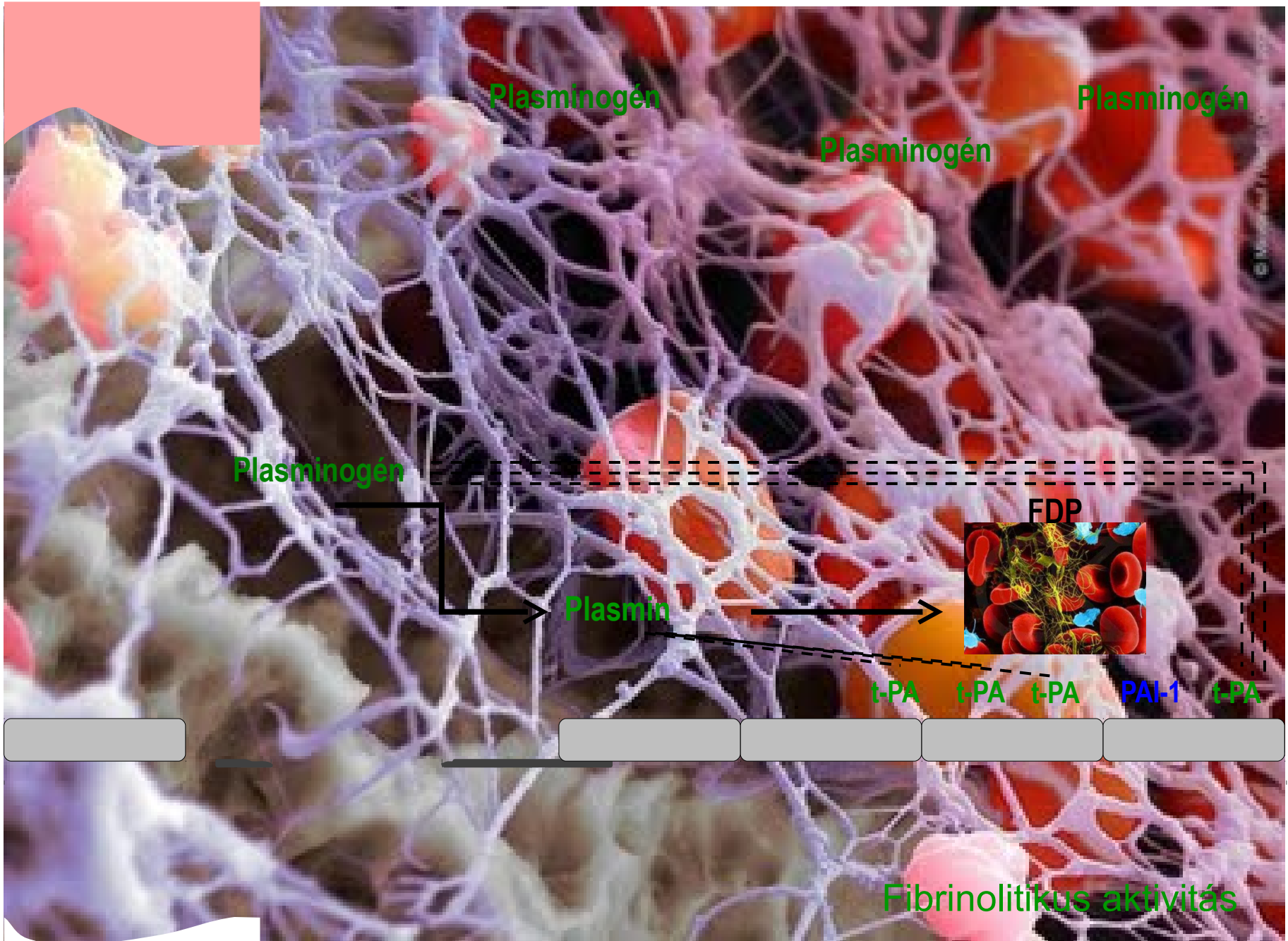
Fibrinolitikus folyamatok











Hasonlóságok a koagulációs és fibrinolyticus rendszer szabályozása között:

- Kevés plasmin pozitív feed back mechanizmussal felerősíti a t-PA, és saját szintézisét, • thrombin generáció „szervomechanizmusa”
- t-PA kofaktort igényel, pl. fibrinszálat: lokalizáció • TP
- Plasmin csak a fibrin felületén „munka képes” (α2-antiplasmin): lokalizáció • TP

Plasminogén

Plasmin

FDP

t-PA

t-PA

t-PA

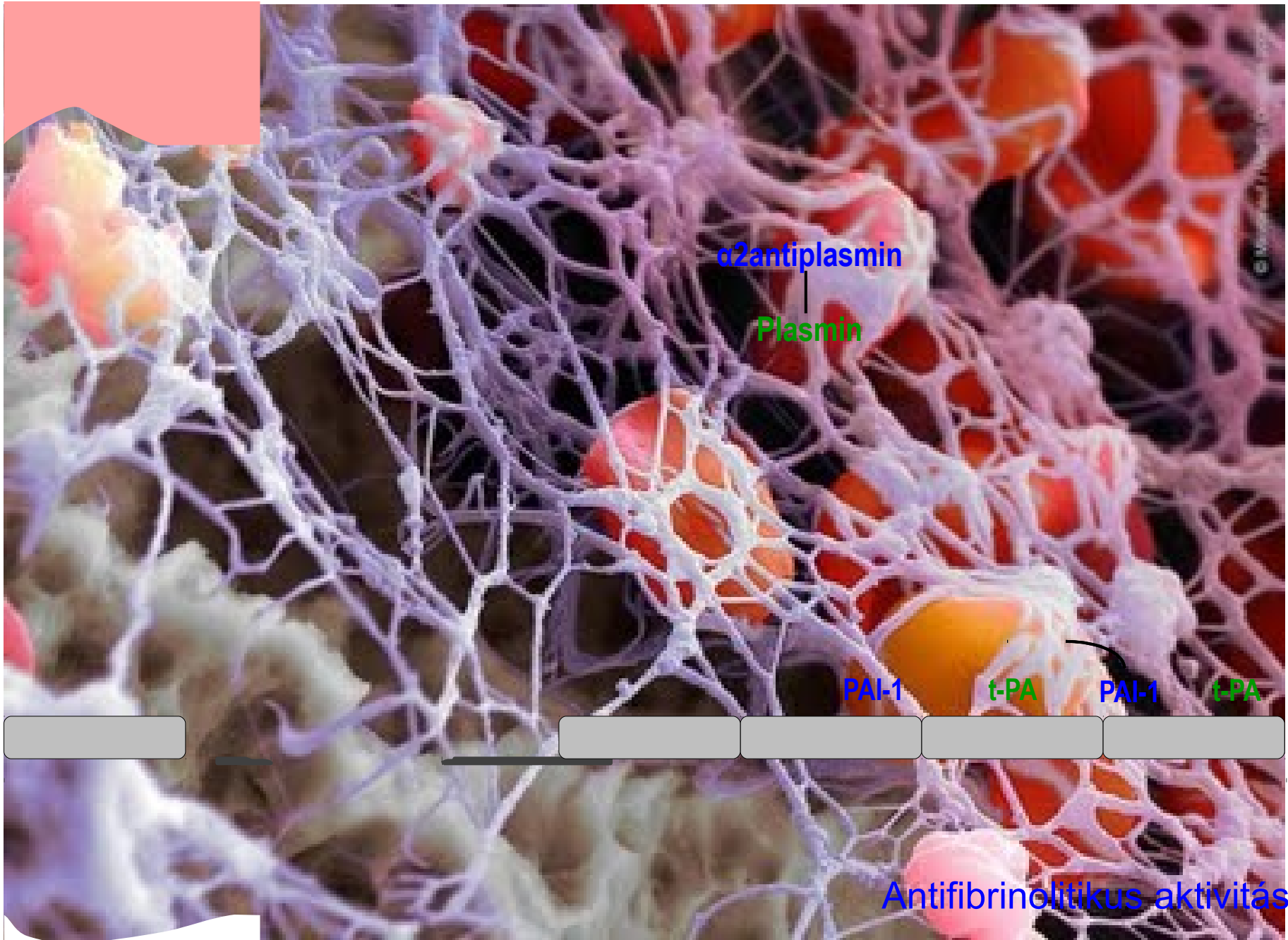
PAI-1

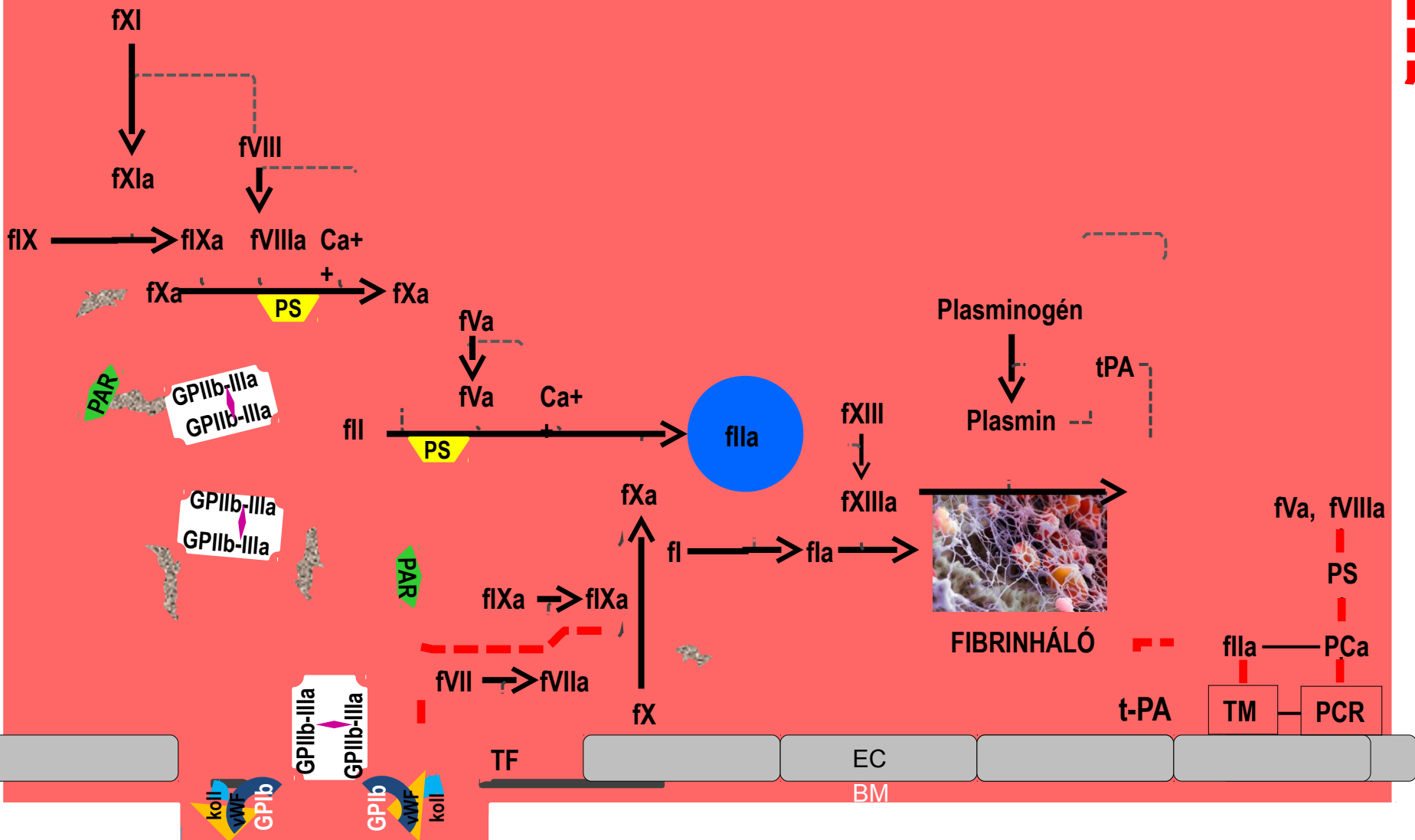
t-PA

Fibrinolitikus aktivitás

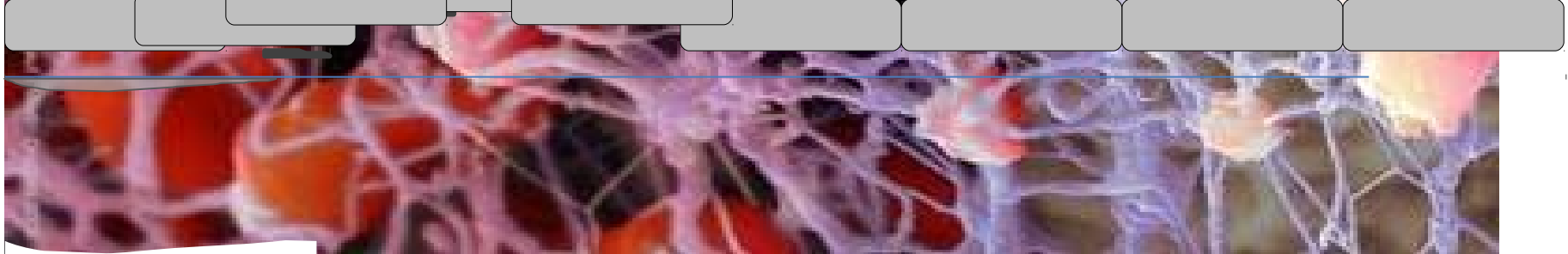
Működés

Antifibrinolitikus folyamatok





PCa központi moduláló szerepe a hemosztázisban



Életveszélyes perioperatív vérzések definíciója

Nagytömegű, „masszív” vérzés (MV)

- teljes vértérfogat 24 óra alatti-,
- a vértérfogat felének 3 óra alatti elvesztését jelenti
- 20 percen át, 1,5 ml/perc/kg vérzés

Martinowitz U. J Thromb Haemost 2005; 3:640-648.

Nagytömegű, „masszív” transzfúzió (MT)

- teljes vértérfogat 24 óra alatti kicserélése, pótlása

Holcomb JB. Ann Surg 2008; 248:447-458.

Primér hemosztázis

Szekunder hemosztázis

**„Masszív vérzés/masszív transfúziós”
hemosztázis**

MV-MT-hoz kapcsolódó perioperatív coagulopathia:

1. kórélettani heterogenitás

1. A procoagulatiós-anticoagulatiós, fibrinolyticus-antifibrinolyticus komponensek

Direkt vesztese

Aucar JA. Shock 2003; 19:404-407.

Felhasználódása (TF kerül a vérbe, coagulatiós és anticoagulatiós mechanizmusok indulnak)

Ungerstedt JS. J Neurosurg Anesthesiol 2003; 15:13-18.

Hígulása (volumenpótlás)

Krisztalloidok:

„Normál fiziológiás só” (?) nagy mennyiségben csökkenti a thrombinképződést, és a fibrin polimerizációt

Kiraly LN. J Trauma 2006; 61:57-64.

Kolloid oldatok:

Gelatinok:

Gyengül a fibrinmonomer polimerizációja, az alvadék fibrinolysisre érzékeny

A vWF-hoz kapcsolódva a thrombocytá adhézió károsodhat

Mittermayr M. Br J Anaesth 2008; 100:307-314.

Kozel-Langenecker S. www.slm-hematology.com; 2009.

HES:

Nagy dózisban a polimerizációját lassíthatják

Fries D. Br J Anaesth 2006; 97:460-467.

Mittermayr M. Anesth Analg 2007; 105:905-917.

A vWF aktivitását csak a lassan degradálódó (magas szubsztitúciós-, alacsony C2/C6 arány) készítmények csökkentik

Conroy JM. Anesth Analg 1996; 83:804-807.

2. Homeosztázis változások

Hypothermia (beteg maghőmérséklete ≤ 35 °C)

Először thrombocyta adhéziós zavar, mert a vWF-glycoprotein-Ib receptor kapcsolódás romlik,

Kermode JC. Blood 1999; 94:199-207.

majd a thrombocyta aggregáció is károsodik

Xavier RG. Thromb Haemost 2007; 98:1266-1275.

Ha a testhőmérséklet $\leq 33-34$ °C: plazma alvadási faktorok, mint enzimek aktivitása csökken,

Allen GA. J Thromb Haemost 2004; 2:402-413.

1 °C fokonként ~10 %

Meng ZH. J Trauma 2003; 55:886-891.

A fibrinolysis nő

Yoshihara H. Thromb Res 1985; 37:503-512.

Acidózis

Per se hypothermia nélkül csak kis mértékben károsítja a véralvadást

Dirkmann D. Anesth Analg 2008; 106:1627-1632.

Ha a $\text{pH} \leq 7$: a thrombin képződés mintegy 70 %-ra esik, döntően a ten-ase komplex (Xa-Va faktor) aktivitás csökkenése miatt

Meng ZH. J Trauma 2003; 55:886-891.

Ca^{2+} :

fontos szerep

a thrombocyták aktivációjában,

a coagulációs cascade során a ten-ase, prothrombin-ase komplexek és a thrombocyta felszín kapcsolódásában

Hoffman M. Thromb Haemost 2001; 85:958-965.

Hoffman M. J Thromb Haemost 2006; 4:2092-2093.

Tanaka KA. Anesth Analg 2009; 108:1433-1446.

3. Alacsony haemoglobin

A thrombocyta érfalhoz sodrása, préselése, így érfal melletti lokális koncentrációjuk csökken

Quaknine-Orlando B. *Anesthesiology* 1999; 90:1454-1461.

Thrombin generáció lassú

Peyrou V. *Thromb Haemost* 1999; 81:400-406.

A IX-faktor aktiválódás elmarad, mert ezt a vörösvérsejt membrán-elastase aktiválja

Iwata H. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316:65-70.

4. A fibrinolysis erősödik

t-PA a stressz hatásra az endothel sejtéből kikerül

Emeis JJ. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 667:249-258.

PAI-1 a hígulás és thrombocyta vesztés miatt csökken

Margaglione M. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:562-567.

Az α 2-antiplasmin szint csökken, ezért a szabad plasmin inaktiválása elmarad

Bolliger D. *Br J Anaesth* 2010; 104:318-325.

5. Stressz hatására

- az endothel sejtekből vWF és thromboplastin-,

Grant PJ. Blood Coagul Fibrinolysis 1990; 1:299-306.

- a lépből, tüdőből thrombocyták kerülnek a vérbe

Reed RL, 2nd. Ann Surg 1986; 203:40-48.

6. A thrombin generáció nem feltétlen zuhan le a masszív vérzés kezdeti szakaszában, a prothrombin fragment1-2 szintje súlyos traumás esetekben az ISS súlyosságával arányosan nő

Brohi K. J Trauma 2008; 64:1211-1217.

7. Antithrombin szint súlyos vérzéssel kapcsolatos hígulási csökkenése

Bolliger D. Br J Anaesth 2010; 104:318-325.

8. A procoagulatiós-anticoagulatiós, fibrinolitikus-antifibrinolitikus folyamatait a vesztés, felhasználás, hígulás, és a többi pathophysiologiai tényező egyaránt érinti,
de nem egyszerre érik el kritikus szintjüket, pl. leghamarabb a fibrinogen csökken
Hiippala ST. Anesth Analg 1995; 81:360-365.

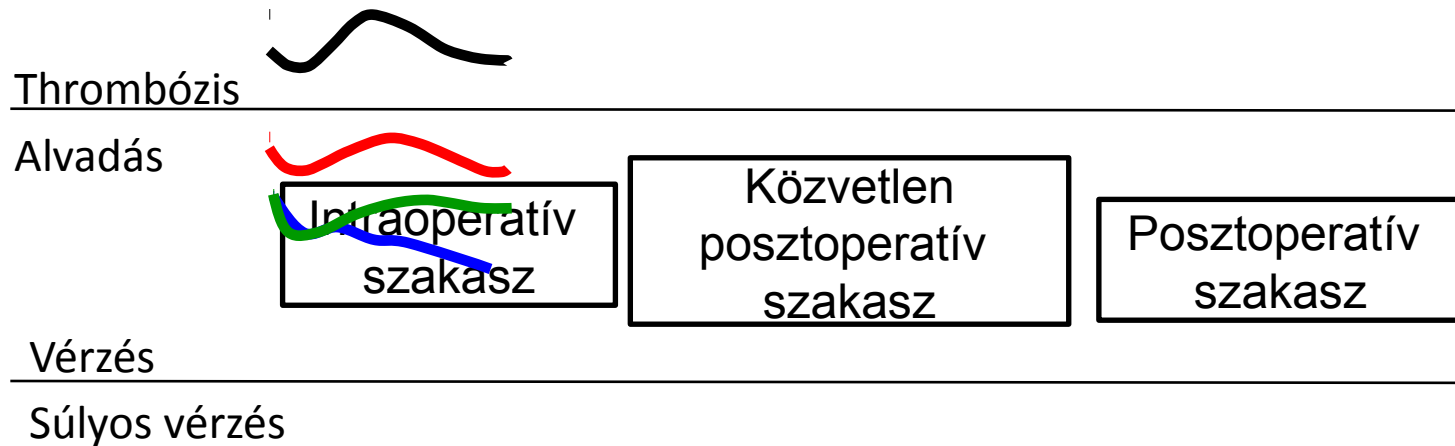
néhány alkotóból nincs tartalék (fibrinogen)

néhányból van (az endothel sejtben raktározott vWF, vagy a lépben sequestrálódott thrombocyták)

az egyes alkotók féléletideje változó (a legrövidebb az V-, és VII-faktoré)

ha egyes alkotók aránya aktuálisan magasabb szintről indulhat (pl. fibrinogén akut fázis reakcióban, vagy terhesség végén)

Időbeli heterogenitás



Lawson JH. Semin Hematol 2004; S1: 55-64.

Térbeli heterogenitás

A dilúció miatt

Gyenge alvadék (különösen fibrinogén esetleg fXIIIa hiány esetén)

Mosesson MW. Thromb Haemost 2007; 98: 105-108.

Wettstein P. Anesth Analg 2004; 99: 1564-1569.

Az antikoaguláns faktorok (TFPI, PC, PS, TM) is kihígulnak,
Erőteljes prokoaguláns kezelés

Brohi K. Ann Surg 2007;245:812-8.

Sniecinski RM. Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19:178-9 .



Távol thrombózis készség nő

Individuális heterogenitás

Kor: ateromatosus változások, tumor, immobilizáció

Hirsch J. J Am Coll Cardiol 1986; 8:104-113.

Ferrucci L. Blood 2005; 105:2294-9.

Tumor (TNF, interleukin1- β)

Lee AYY Hematology 2006; 2006:438-43.

Anticoncipiensek: ösztrogén: fVII, fIX, fX, fVIII szintek nőnek
AT, PC szintje csökken

Roesendaal FR. J Thromb Haemost 2003; 1:1371-80.

Stentek

Veleszületett koagulációzavarok: Leiden mutáció

Cushman M. Hematology 2005:452-7.

Poort SR. Blood 1996; 88:3698-703.

Veleszületett koagulációzavarok: antifoszfolipid szindróma

Esmon NL. J Autoimmun 2000; 15:221-5.

Liestol S. Br J Haematol 2007; 136: 131-7.