

KANAMA DİYATEZİ DÖNEM III

PROF.DR.MELTEM KURT YÜKSEL
AÜTF HEMATOLOJİ BD ve KÖK HÜCRE NAKİL ÜNİTESİ
9 KASIM 2021

Kanama nedir?

Nasıl durdurulur?

Nasıl durur?

Hemostatik Mekanizma

1.

Trombosit-damar duvarı
ilişkisi

2.

Prokoagülan faktörler
trombin jenerasyonu ve
fibrin oluşumu

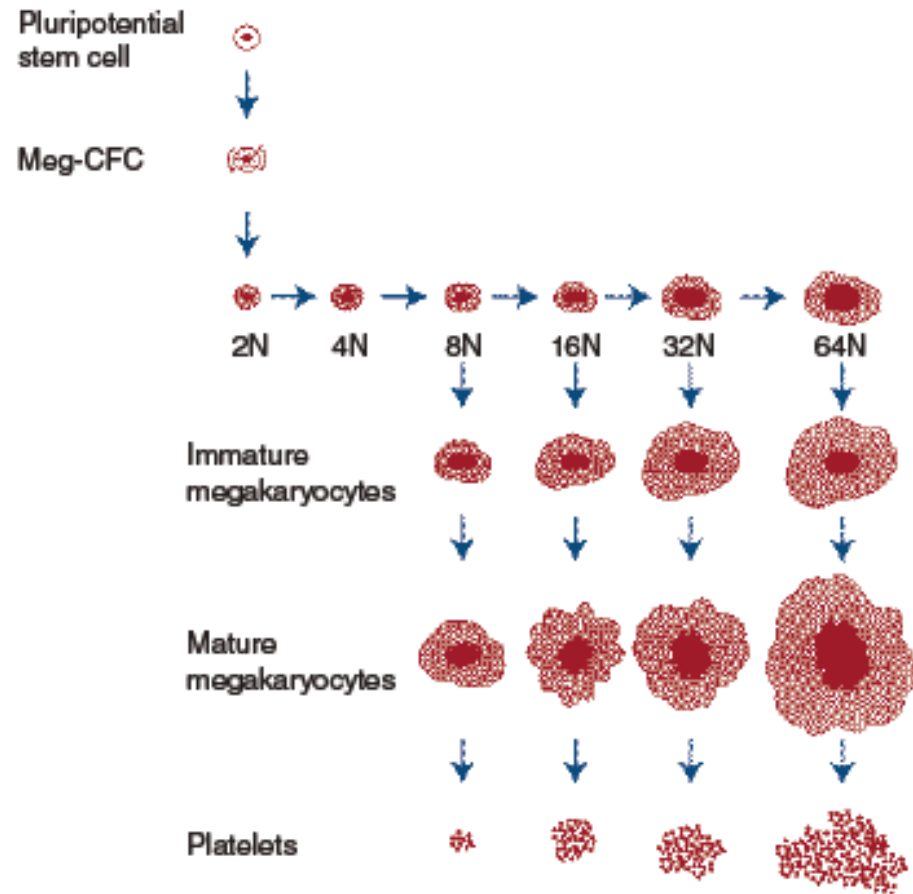
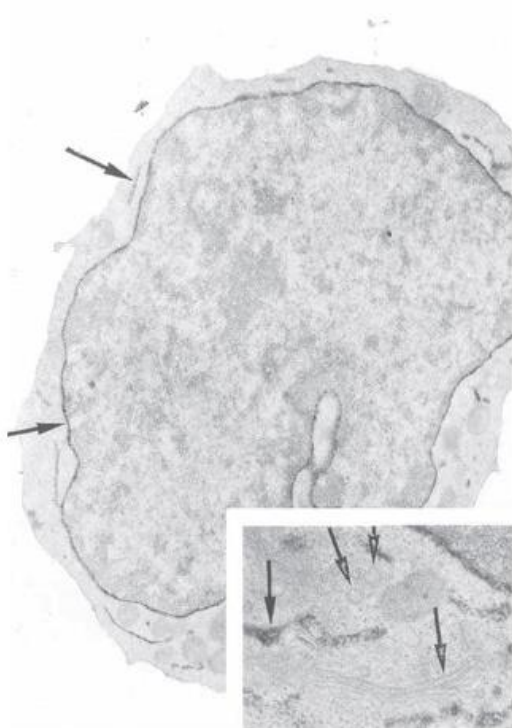
3.

Doğal antikoagülanlar

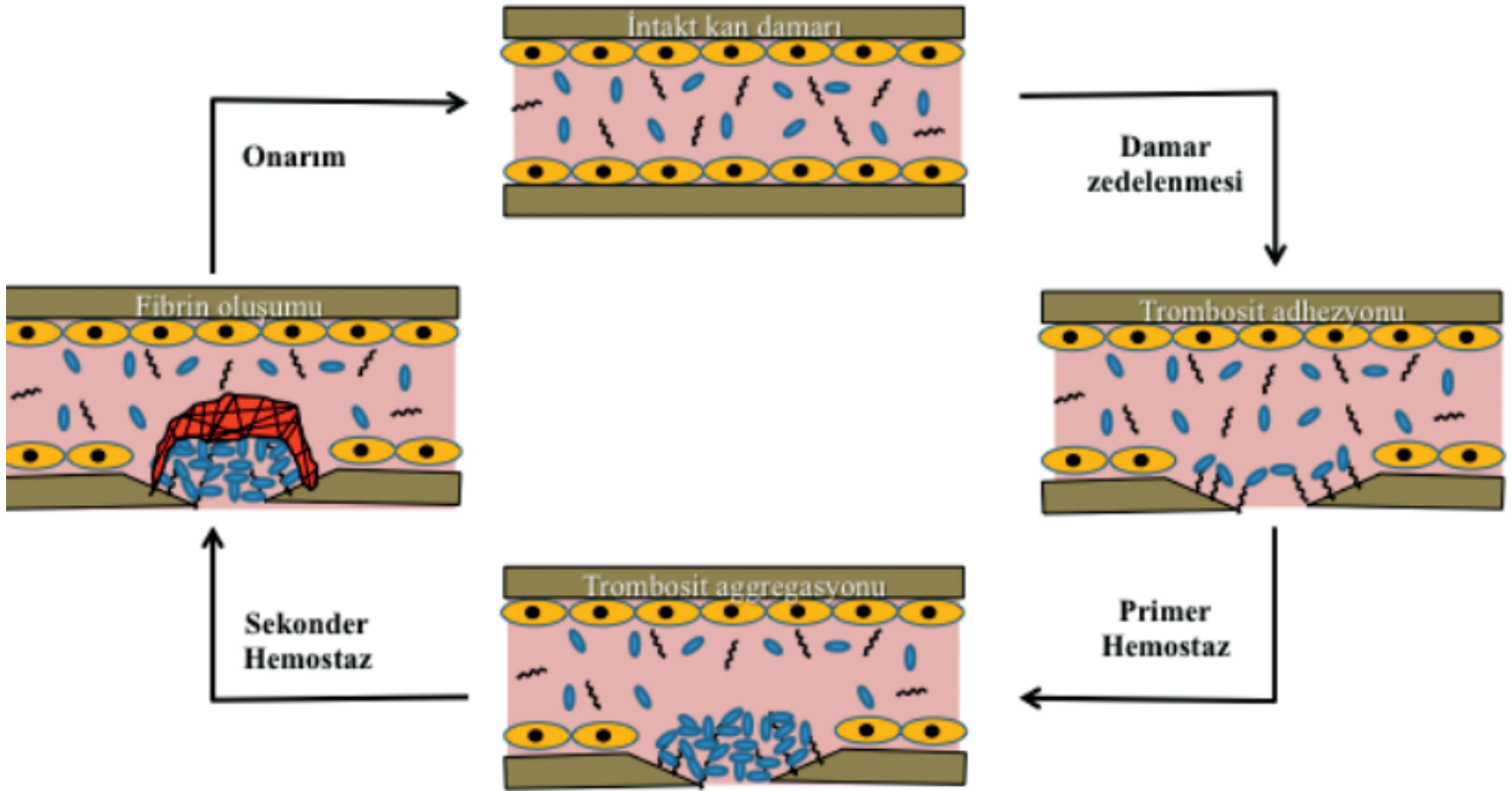
4.

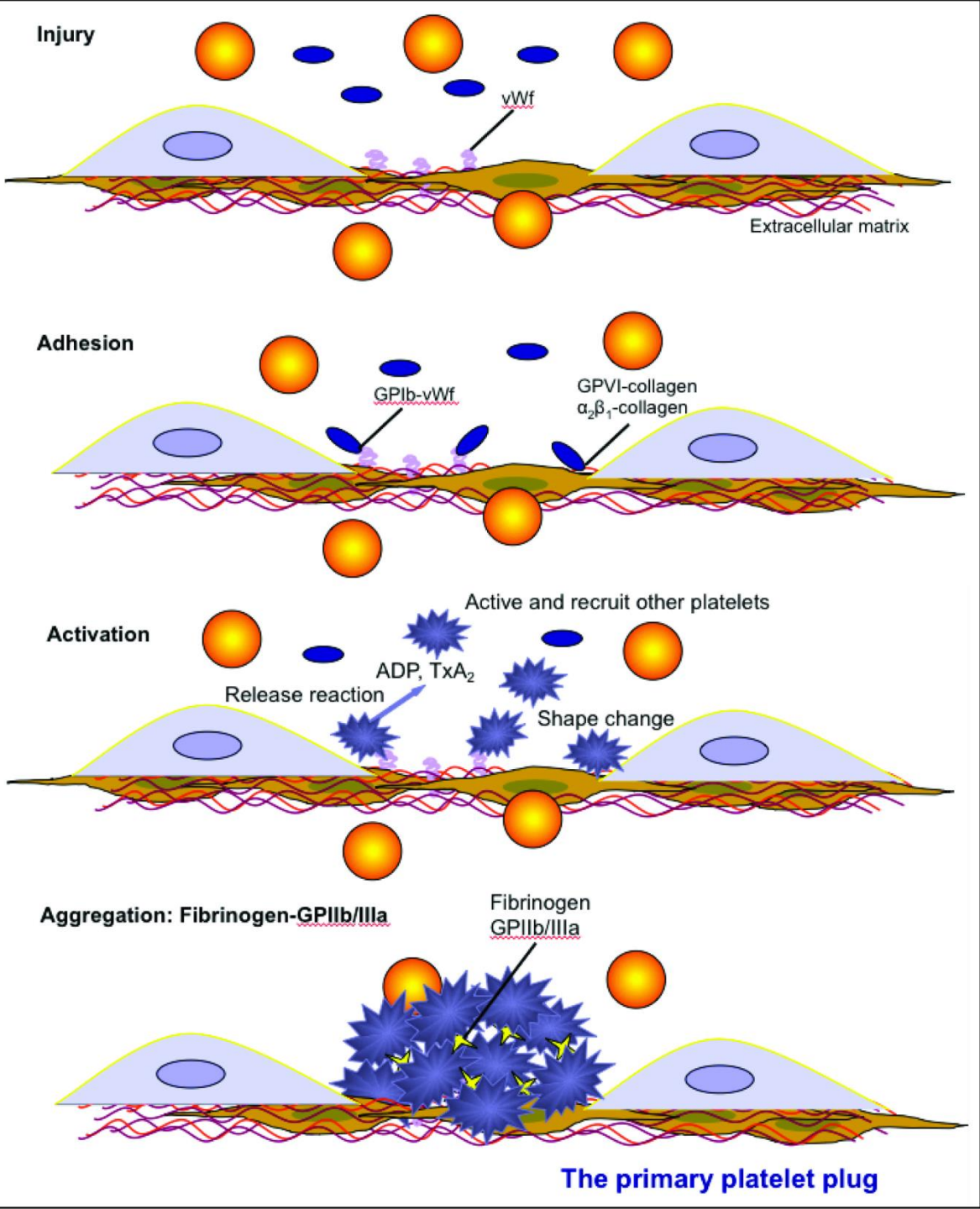
Fibrinolitik yol

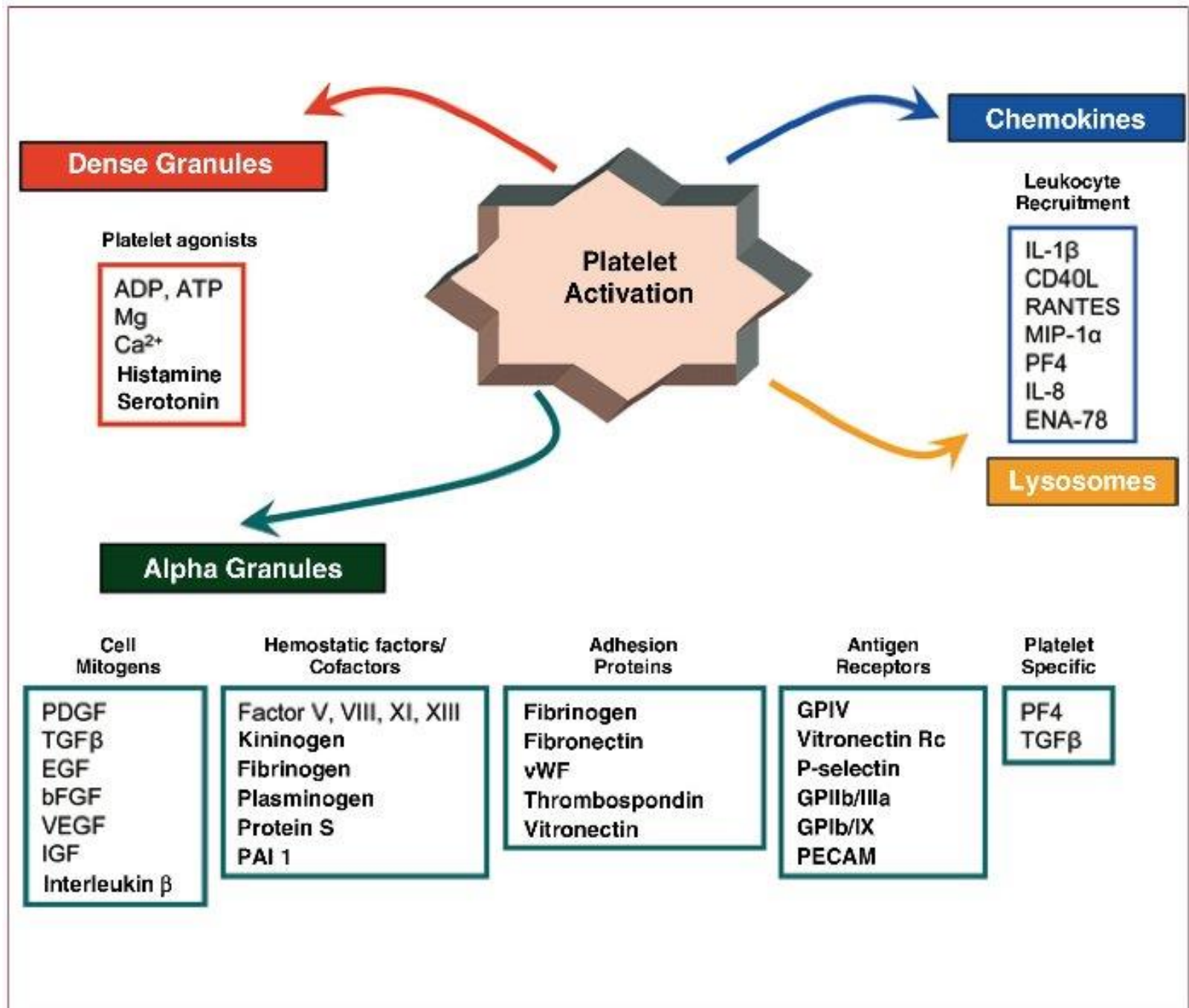
Trombosit Gelişimi



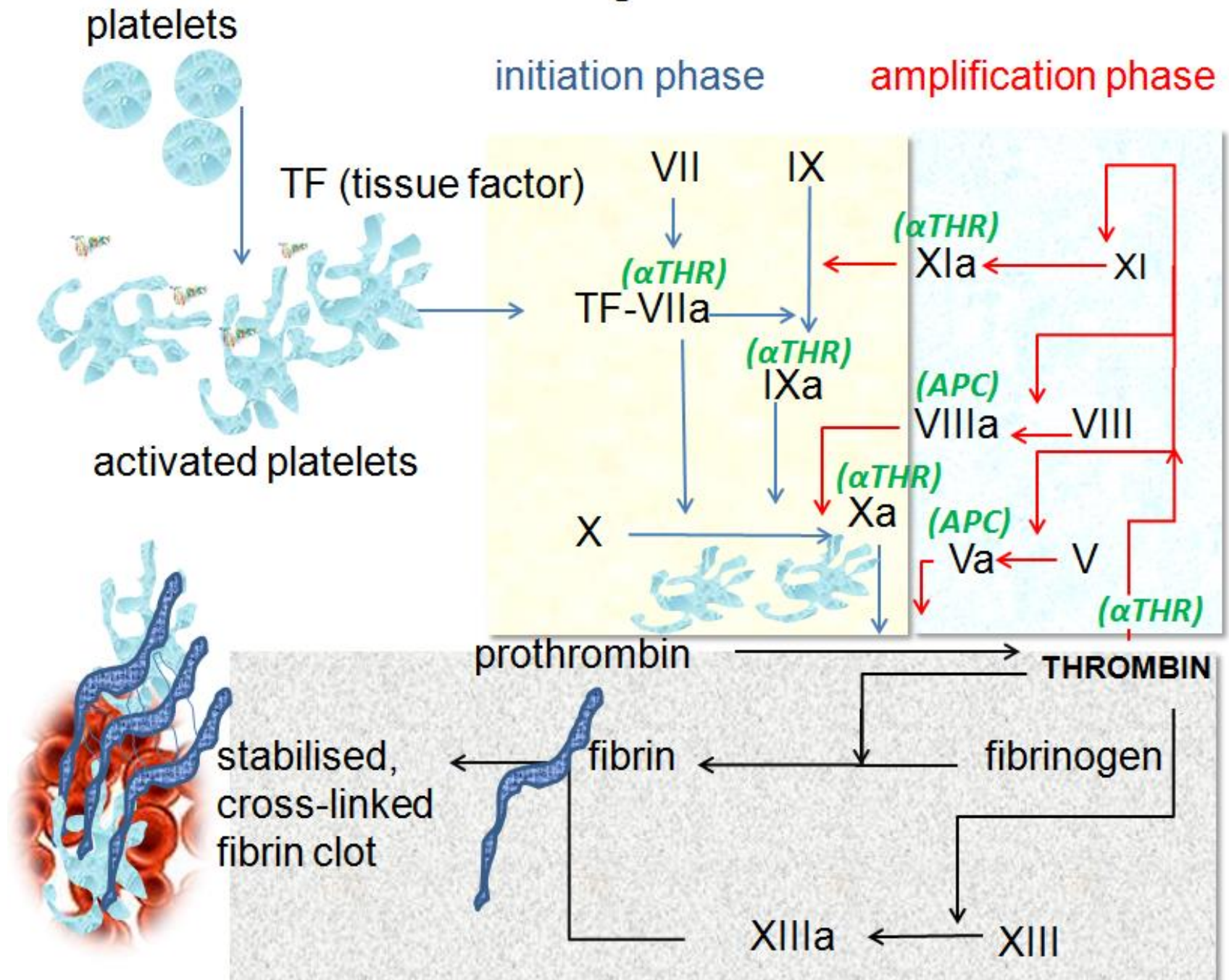
Hemostaz

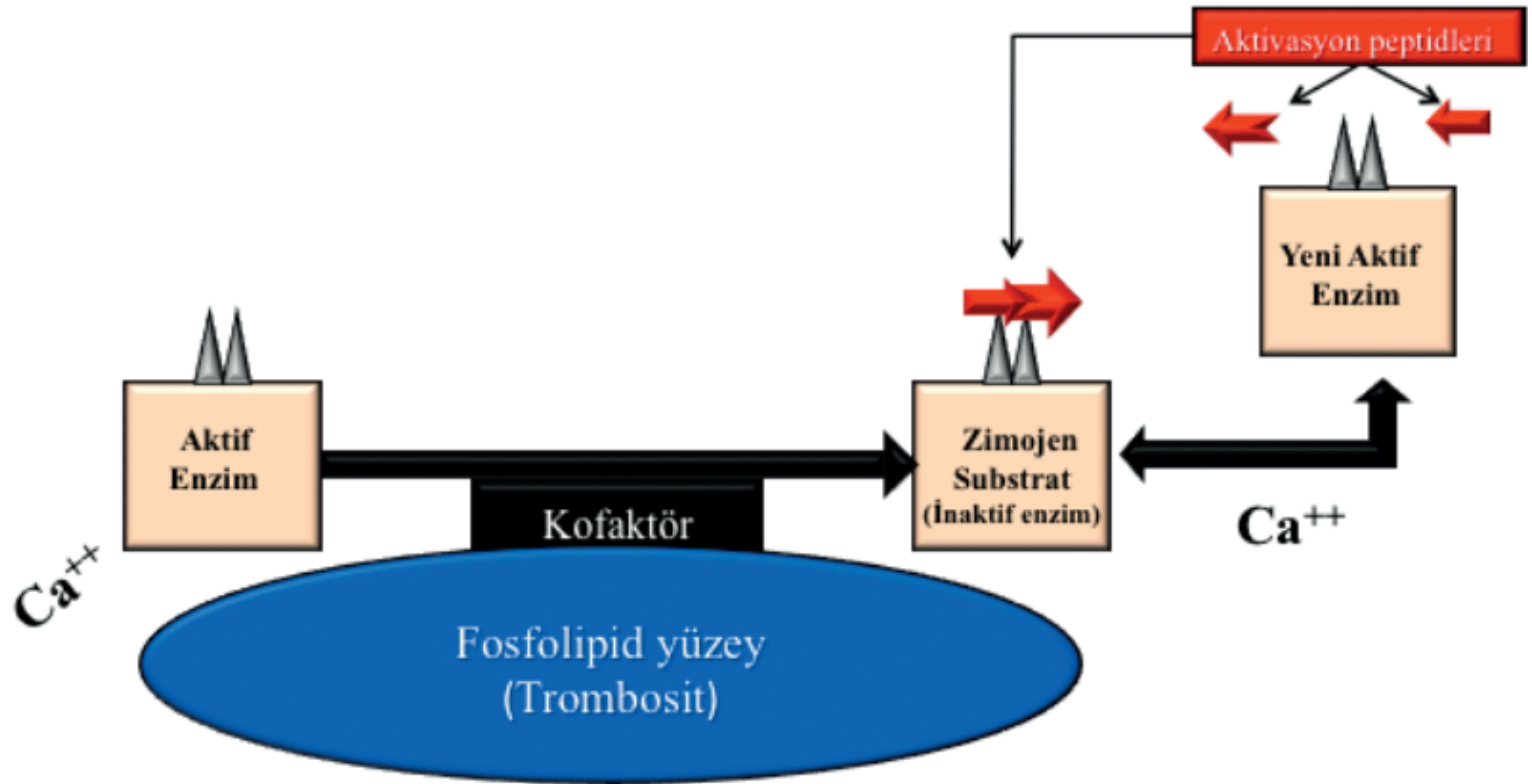






Blood coagulation *in vivo*





Şekil 2 ■ Koagülasyon kaskadının alt birimleri.

Pıhtılaşma Faktörleri

Adı	Fonksiyonu
I (fibrinojen)	Pıhtıyı oluşturur (fibrin)
II (protrombin)	Edimsel formu (IIa) ve I, V, VII , VIII, XI, XIII, Protein C ve trombositleri aktive eder
Doku faktörü (TF)	VIII'a'nın kofaktörüdür (önceleri faktör III olarak adlandırılırdı)
Kalsiyum	Koagülasyon faktörlerinin fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (önceleri Faktör IV olarak adlandırılırdı)
V (proakselerin, labil faktör)	Faktör X'un kofaktörüdür ve protrombinaz kompleksini oluşturur
VI	Atanmamıştır (önceleri Va olarak adlandırılırdı)
VII (prokonvertin, stabil faktör)	Faktör IX ve X'u aktive eder
VIII (Antihemofilik faktör-A)	Faktör IX'un kofaktörüdür ve tenaz kompleksini oluşturur
IX (Antihemofilik faktör-B)	Christmas faktörü, Faktör X'u aktive eder, Faktör VIII'le tenaz kompleksini oluşturur
X (Stuart-Prover faktörü)	Faktör II'yi aktive eder ve Faktör V ile protrombinaz kompleksini oluşturur
XI (Plazma tromboplastin öncülü)	Faktör IX'u aktive eder
XII (Hageman faktörü)	Faktör XI, VII ve prekalikrein'i aktive eder
XIII (fibrini stabilize eden faktör)	Fibrin monomerlerini fibrin polimerlerine dönüştürür
von Willebrand Faktör	Faktör VIII'e ve subendoteldeki kollajene bağlanır, trombositlerin adhezyonunu sağlar
Prekalikrein (Fletcher faktörü)	Faktör XII ve prekalikrein'i aktive eder, yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni böler
Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (YMAK) (Fitzgerald faktörü)	Faktör XII, XI ve prekalikrein'in karşılıklı aktivasyonunu destekler

Adı	Fonksiyonu
Fibronektin	Hücre ahezyonuna aracılık eder
Antitrombin III (Antitrombin)	IIa, Xa ve bazı diğer proteazları inhibe eder
Heparin kofaktör II (minör antitrombin)	IIa'yı inhibe eder, heparin ve dermatan sülfatın kofaktörüdür
Protein C	Va ve VIIIa'yı inaktive eder
Protein S	Aktive protein C (APC)'nin kofaktörüdür
Protein Z	Trombinin fosfolipidlere bağlanmasında aracılık eder, ZPI aracılığı ile faktör X'nun parçalanmasını uyarır
Protein Z-ilişkili proteaz inhibitörü (ZPI)	Protein Z ile birlikte Faktör X'nun parçalanmasına yardımcı olur, kendi başına Faktör XI'i parçalar
Plazminojen	tPA ve ürokinaz aracılığı ile plazmine dönüşerek fibrini ve diğer bazı proteinleri parçalar
Alfa 2-antiplazmin	Plazmini nötralize eder
Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	Plazminojeni aktive eder
Ürokinaz	Plazminojeni aktive eder
Plazminojen aktivatör-1 (PAI-1)	Endotelial PAI olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Plazminojen aktivatör-2 (PAI-2)	Plasental PAI olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Kanser prokoagülanı	Patolojik Faktör X ve II aktivatörü olup kanserli hastalarda tromboza neden olabilir

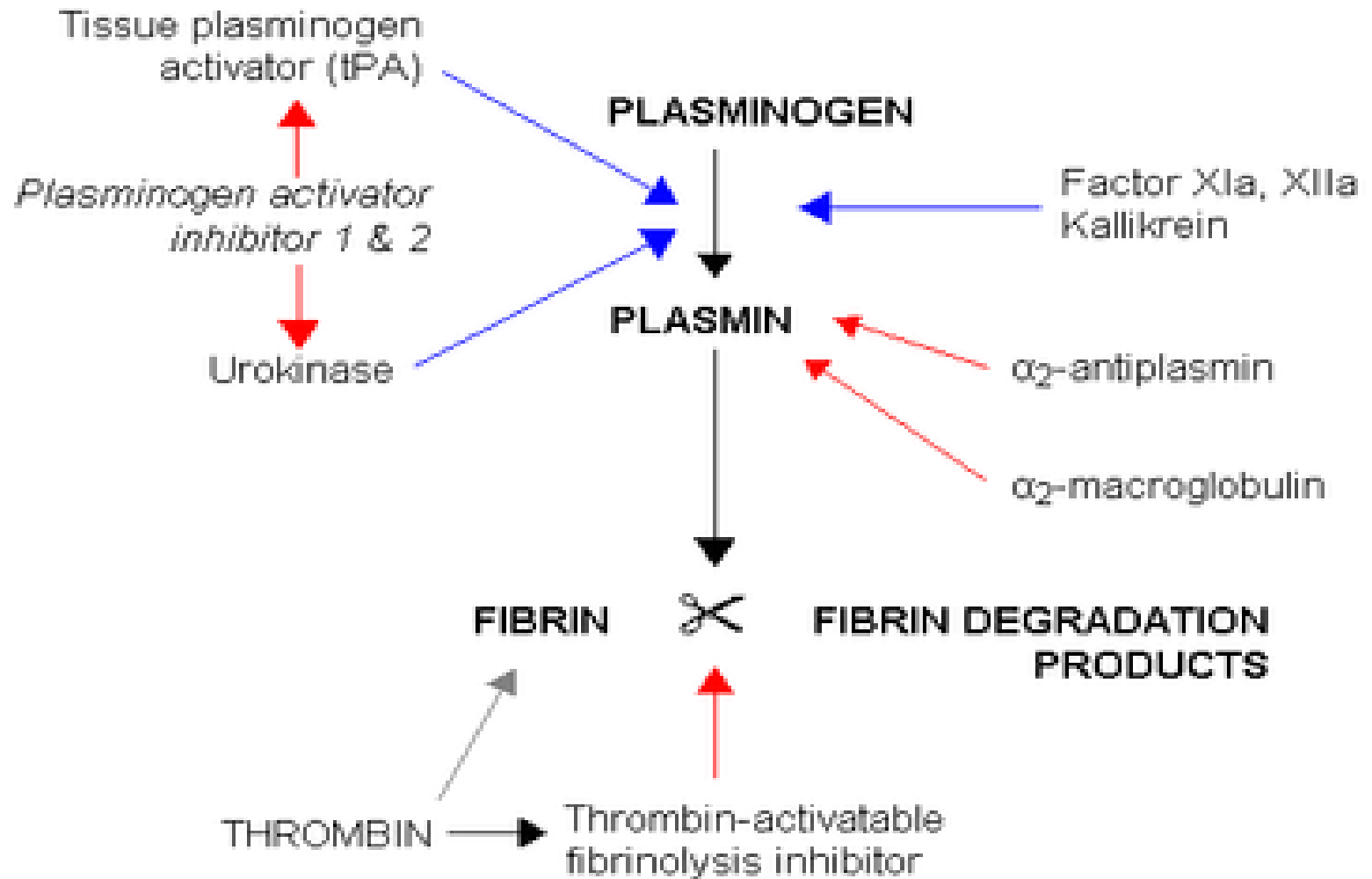
Pıhtının eritilmesi

- Endotelden t-PA salınır **tissue Plasminogen Activator**
- Plasminogen → Plasmin'e dönüşür
- Plasmin →

**Fibrin, fibrin parçaları, fibrinojen, prothrombin
Faktör V, Faktör VIII, Faktör XII**

“digest” inaktifleştirir

Fibrinolitik Sistem



Koagulasyonun önlenmesi

1-Endotelial yüzey etkisi

◆ Glycocalyx tabakası koagulasyon faktörlerinin ve trombositlerin aktifleşmesini önler, intrinsek sistemin aktivasyonunu önler

◆ Thrombomodulin

Thrombine bağlanır → Koagulasyonu önler

Protein C yi aktifleştirir → Faktör Va ve FaktörVIIIayı inaktifleştirir

Koagulasyonun önlenmesi-2

Fibrin ve Antithrombin etkisi

- Thrombin fibrin ağı içerisine adsorbe edilir kanla teması engellenir
- Arta kalan serbest kısım antithrombin ile inaktifleşir

Heparin Etkisi

- Mast hc ve bazofillerden salınır
- Antithrombinin etkisini artırır
- Heparin antithrombin kompleksi **Faktör XIIa, XIa, Xa, ve IXa** yı **inaktifleştirir**

TANIM

Kanama diyatezi hemostaz basmaklarındaki bozukluk sonrası ortaya çıkan klinik tablo

1. Peteşi
2. Purpura
3. Ekimoz
4. Epistaksis
5. Diş eti kanaması
6. Hemartroz
7. Hematüri
8. Hemoptizi
9. Hematemez
10. Melena
11. Hematokezya
12. İntrakranial kanama
13. Retroperitoneal kanam
14. İntrabdominal kanama
15. Cerrahi müdahale sonrası kanama
16. Menoraji

Kanama Diyatezi olan hastaya yaklaşım

Öykü-Aile öyküsü

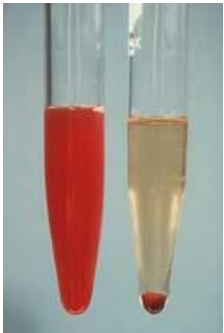
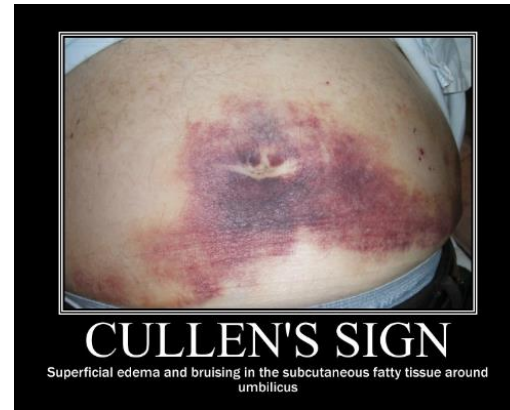
- Kanamanın varlığı –şiddeti
- Kanamanın yeri-süresi
- Kanamayı hızlandıran nedenler
- İlaçlar Asprin, NSAİİ, Beta laktam türü antibiyotikler, antiagregan,antikoagulan
- Yakındığı yer dışında kanama var mı? (Yaygın damar içi pıhtılaşma, İmmun trombotopenik purpura)
- Kanama dışında başka semptomu var mı?(Kanser, Siroz,Gebelik,SLE,Üremi
- Aile öyküsü (göbek kordonu kesildikten sonra durup tekrar başlayan kanama(FXIII eksikliği)
- Sünnet sonrası kanama
- Hastanede uzun süre yatmış,ağızdan alamayan, çeşitli antibiyotikler kullanan malnutriyonlu hasta K vit eksikliği

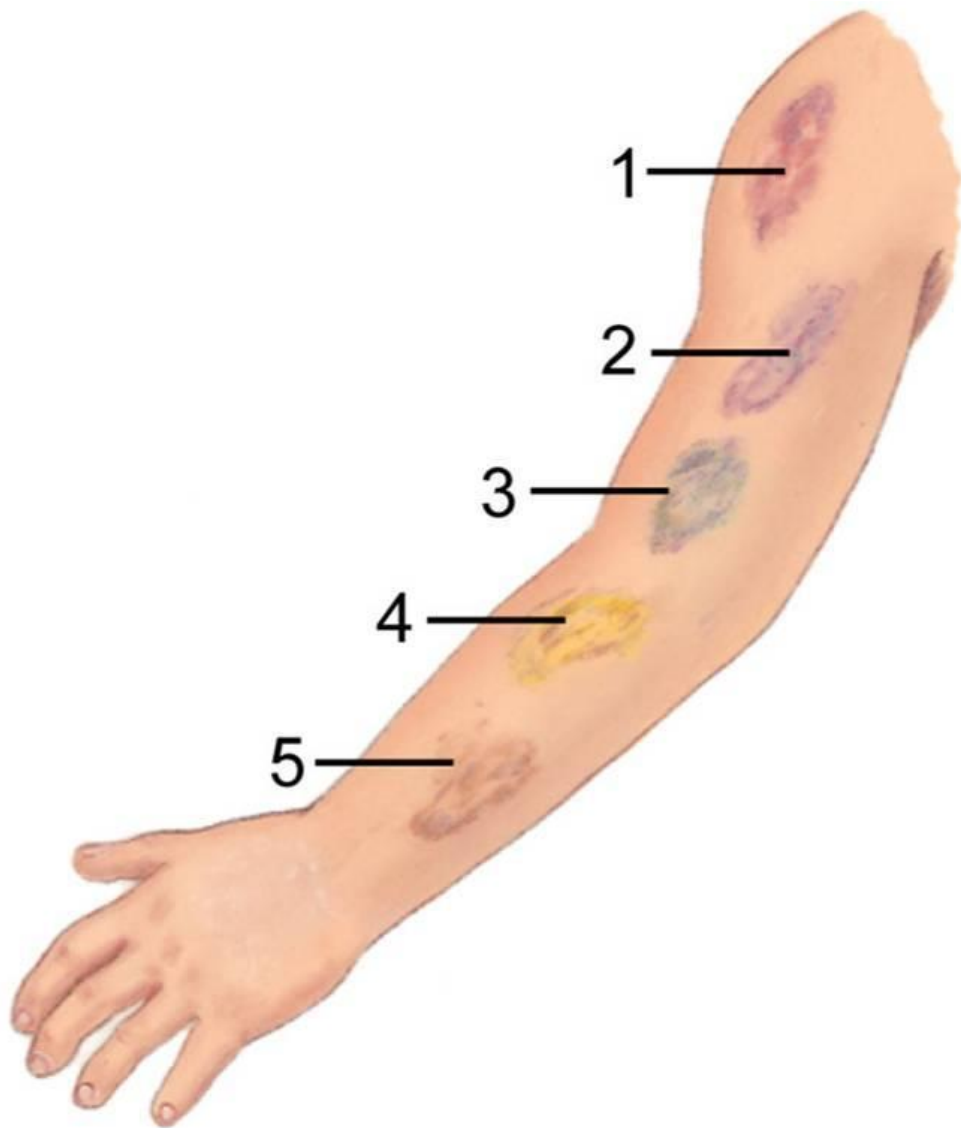
Fizik Muayene

- Vital bulgular
- Peteşi, purpura, ekimoz
- Mukokutanöz kanama
- Hemartroz eklem muayenesi
- Retroperitoneal kanama
- Palpabl purpura varlığı



Pronounced petechiae in the whites of the eyes and on the cheeks/face.







Dođru güvenilir anemnezin yararları

DOĞUMSAL

- Çocukluk döneminden beri süregelen kanama, diş çekimi sünnet sonrası kanama
- Aile öyküsü pozitif genetik geçiş şekline göre öntanı konabilir ÖRN:Faktör 8 düzeyi düşük Hemofili A ve B X'e bağlı geçiş gösterir, von Willebrand hastalığı otozomal)

EDİNSEL

- Çocukluk döneminde ya da geçmişte yok
- Belirli koşullarda ortaya çıkar

Kanamamanın türü-zamanı

Yüzeyel mukokutanöz

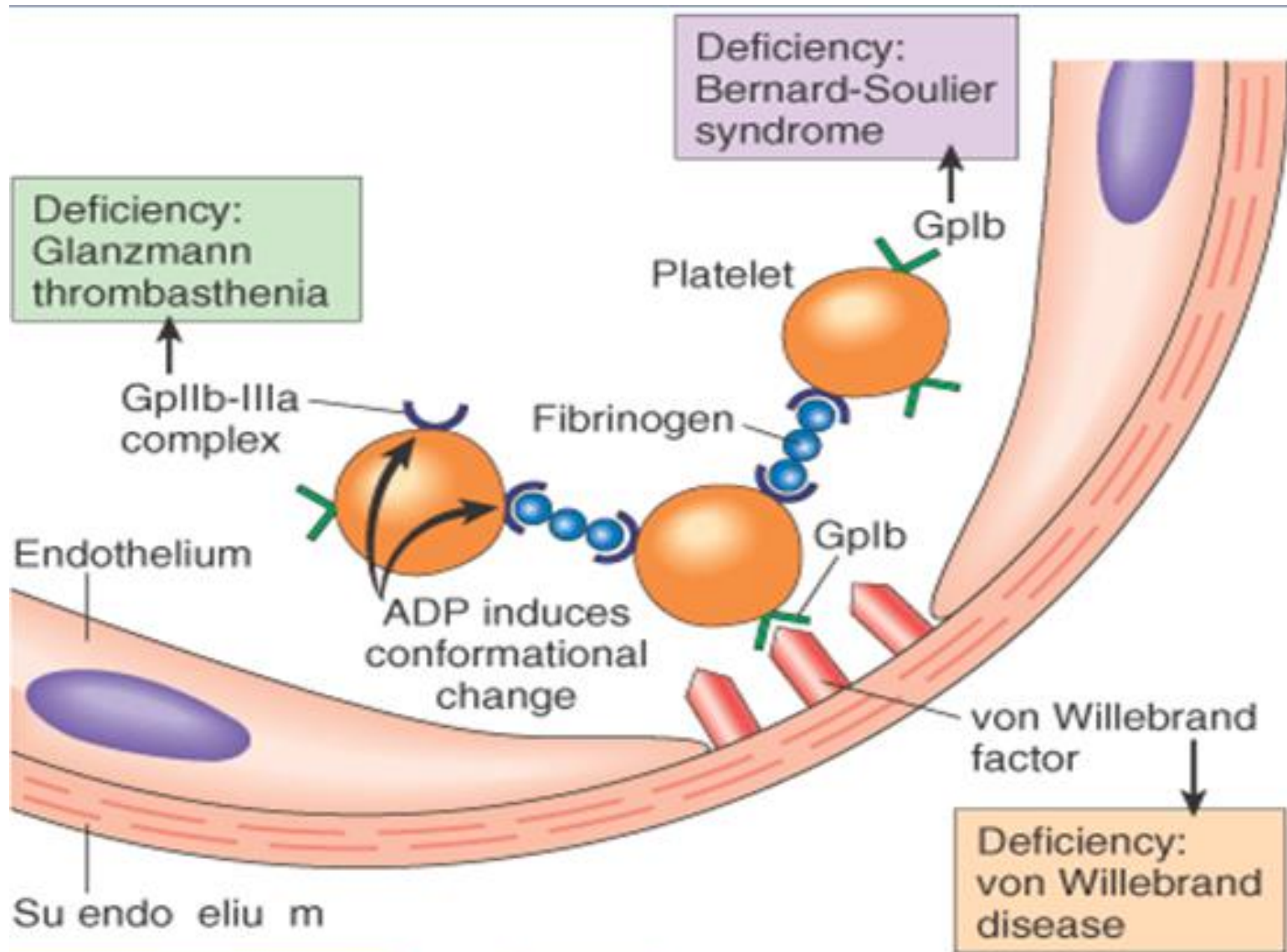
- Primer hemostaz
- Kanama başladığından itibaren kolay kontrol edilemez

Derin doku, eklem içi

- Sekonder hemostaz
- Kanama kontrolü sağlandıktan sonra tekrar başlar

KALITSAL KANAMA BOZUKLUKLARI

- Primer Hemostaz ile ilişkili (Trombosit fonks bozuklukları, von Willebrand Hastalığı)
- Sekonder Hemostaz ile ilişkili (Faktör eksiklikleri, Hemofililer)



Kalıtsal Kanama Diyatezi Nedenleri

Von
Willebrand
Hastalığı(vWD)

Hemofili A ve
B

Nadir Faktör
Eksikleri

vWF işlevi

vWF, megakaryositler ve endotel hücrelerinde sentezlenen ve trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin sitoplazmasında bulunan Weibel-Palade cisimciklerinde saklanan büyük multimerik bir glikoproteindir (1). vWF plazmada bir metalloproteaz olan ADAMTS13 (trombospondin motifleri bulunan bir disintegrin ve metalloproteinaz) tarafından parçalanarak daha ufak multimerlere ayrılır, böylece yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin düzeyi azalmakta ve molekülün normal fonksiyon göstermesi mümkün olabilmektedir (2). vWF hemostazda; 1) trombositlerin subendotele adezyonu ve sonuçta trombosit-trombosit etkileşiminde ve trombosit agregasyonunun etkilenmesinde ve 2) faktör VIII (FVIII) için bir taşıyıcı protein rolü oynayarak onun erken proteolizden korunması şeklinde iki önemli rol oynar (3,4). Kan damarlarında yaralanma oluştuğundan sonra, subendotel dokudaki kolajen belirgin bir hale geçerek onun vWF'le etkileşimini sağlar. Bir ucu ile kolajene bağlı vWF, diğer taraftan trombositlerdeki glikoprotein Ib (GPIb) reseptörüne bağlanarak dolaşan trombositlerin endotelial yaralanma bölgesine adezyonunu başlatır. Yapışan trombositler edimsel hale dönüşerek bu bölgeye daha fazla trombosit çeker (trombosit agregasyonu). vWF ayrıca vWF ve fibrinojenin bağlanmasını destekleyen trombosit glikoprotein IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) ile de etkileşime girerek trombosit agregasyonuna ve sonrasında primer trombosit tıkaçının oluşmasında yardımcı olur (5). Koagülasyonda görevli FVIII için taşıyıcı bir protein olarak FVIII'in erken parçalanmasına engel olur, ve onun dolaşımında yarı ömrünü uzatarak vasküler yaralanma bölgesinde etkin bir şekilde lokalize olmasını sağlar. Proteinin temel fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyen kantitatif veya kalitatif vWF bozuklukları genelde kendisini hemostazda anormallik şeklinde gösterir.

Von Willebrand Hastalığı Tipleri

Tablo 1 - von Willebrand Hastalığı Tipleri ve Tanısal ve Sınıflandırma Laboratuvar Bulguları

Tip	Tanı	VWF:Ag (IU/dL)	VWF:RCo (IU/dL)	FVIII	VWF:RCo / VWF:Ag Oranı	RIPA	Düşük doz RIPA	Trombosit sayımı	VWF multimerleri
1	VWF'nin kısmi kantitatif eksikliği	<30	<30	↓/N	>0.5-0.7	N	Yok	N	N
2A	Azalmış VWF-trombosit adezyonu; HMW multimer eksikliği	<30	<30	↓/N	<0.5-0.7	↓	Yok	N	HMW multimeri eksik
2B	Artmış trombosit GP1B afinitesi	<30	<30	↓/N	genelde <0.5-0.7	N/↑	↑↑	↓/N	Bazı HMW multimerleri eksik
2M	Azalmış VWF-trombosit adezyonu; normal multimerler	<30	<30	↓/N	<0.5-0.7	↓	Yok	N	N
2N	Azalmış FVIII bağlanma afinitesi	30-200	30-200	↓↓	>0.5-0.7	N	Yok	N	N
3	VWF'nin şiddetli kantitatif eksikliği	<3	<3	↓↓↓ (<10%)	Geçersiz	Yok	Yok	N	Yok
Düşük VWF	Kısmi VWF kantitatif eksikliği ile birlikte olası vWD	30-50	30-50	N	>0.5-0.7	N	Yok	N	N
Normal		50-200	50-200	N	>0.5-0.7	N	Yok	150-400	N

N = normal; N/A = geçersiz; **Düşük doz RIPA** = ristosetin ≤0,6 mg/mL konsantrasyon ile ristosetin tarafından indüklenen trombosit agregasyonu
Şuradan uyarlanmıştır: National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI)). *The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease.* (von Willebrand hastalığı tanısı, değerlendirmesi ve takibi.) Bethesda, MD: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri).

Hemofili

Hemofililer kalıtsal kanama bozukluklarının en iyi bilinenleridir. Hemofili A koagülasyon faktörü VIII'in doğumsal eksikliğine ikincil olarak gelişirken hemofili B hastalarında koagülasyon faktörü IX eksiktir. Her iki tip de genetik olarak X'e bağlı resesif bir geçiş gösterir ve tamamen erkekleri etkiler ancak bu kişilerin anneleri ve kızları genetik bozukluğun zorunlu taşıyıcılarıdır. Hemofili A 5000 canlı doğumda 1 görülür ve hemofili olgularının yaklaşık %80 - %85'ini oluşturur. Hemofili B daha nadir olup 30.000 canlı erkek doğumda 1 görülür. Hemofili insidansı tüm etnik ve ırksal gruplarda eşittir.

Hemofili A

Faktör VIII eksikliği

Tüm Hemofililerişn %85'ini oluşturur

İnsidansı 1/5000 canlı erkek doğum

X'e bağı resesif geçer

Hemofili B

Faktör IX Eksikliği

İnsidansı 1:30.000 canlı erkek doğum

X'e bağı resesif geçer

Hemofilinin klinik ciddiyeti kandaki faktör düzeyine göre belirlenir

Ciddi <%1

Orta %2-5

Hafif %6-40

Taşıyıcı

Hemofili hastalarında kanamayı önlemek için hedef faktör düzeyleri

Ürün Dozu

Kanama Tipi	Tedavi hedefi (% faktör aktivitesi)
Eklem Diş	>30 - 50
Genitoüriner Gastrointestinal	50
Kas	>80
İntrakraniyal	100

Faktör IX dozu= (Kg cinsinden ağırlık x faktör düzeyinde istenen değişiklik)*

Faktör VIII dozu = ½ Faktör IX dozu; HIV ve Hepatit C negatif olan ve kan ürünleri almamış kişilerde rekombinant ürünlerinin kullanılmasını düşünlmelidir.

*rekombinant faktör IX ürünü kullanılıyorsa 1.2 ile çarpmak gerekir.

EDİNSEL KANAMA BOZUKLUKLARI

- İmmun trombositopeni (ITP)
- Trombotik trombositopenik purpura(TTP)
- Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu(YDP)
- Karaciğer Hastalıkları
- Heparin ile ilişkili trombositopeni

Edinsel Hemofili

Tablo 1 - Edinsel Hemofili A'nın Kalıtsal Hemofili A'ya Göre Saptanabilen Farklı Özellikleri (7)

	Kalıtsal Hemofili	Edinsel Hemofili
Sıklık (yıl)	1/10.000	Çocuklarda 0,045/milyon; erişkinlerde 1,5/milyon
Patofizyoloji	FVIII geninde bozukluk	FVIII'e karşı gelişen otoantikör
Tanı anında hasta yaşı	Genellikle çocuk	Genellikle ileri yaşta, gebelikle ilişkili olaylarda genç yaşta
Aile veya bireysel öykü	Var	Yok
Altta yatan hastalık	Yok	Var
Kanama yeri	Eklem ve kas içi	Yumuşak doku, deri ve mukoza
Klinik bulguların ağırlığı	Faktör düzeyi ile ilişkili	Faktör veya inhibitör düzeyi ile ilişkili değil
Faktör VIII düzeyi	Çok düşük	Orta veya hafif düzeyde düşüklük
İnhibisyon kinetiği	Tip 1; tam inhibisyon	Tip 2; doğrusal olmayan inhibisyon nedeniyle ardakalan FVIII saptanabilmektedir

LABORATUVAR

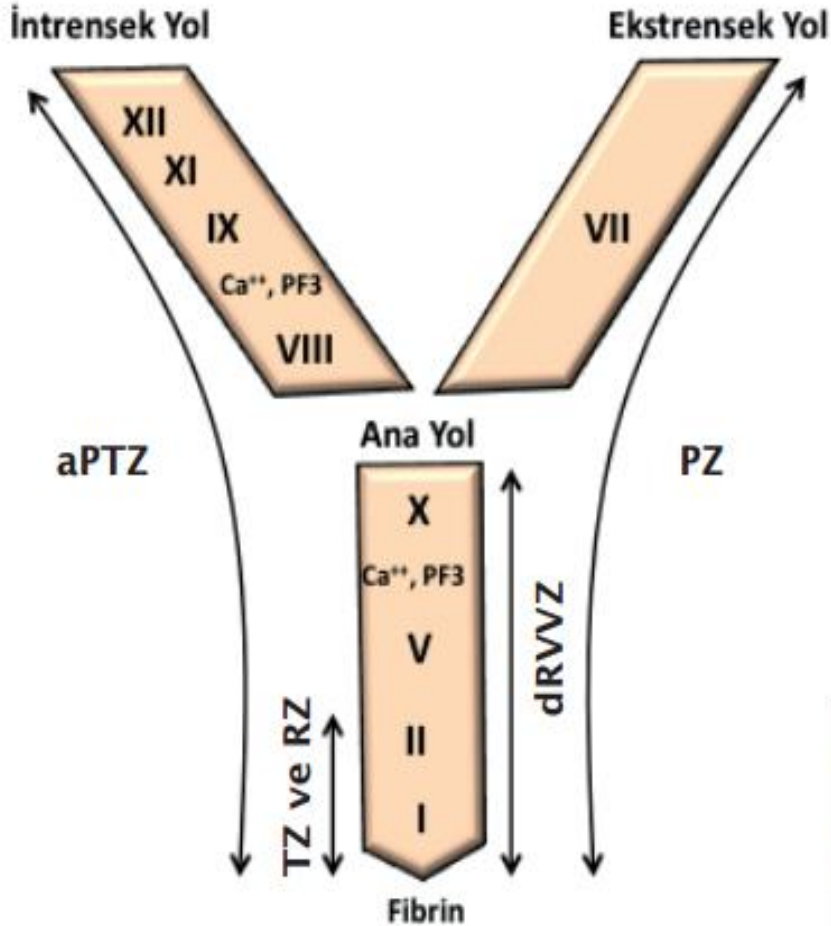
Primer hemostaz

- Trombosit sayımı
- Trombosit fonksiyon testleri
- Kanama zamanı

Sekonder hemostaz

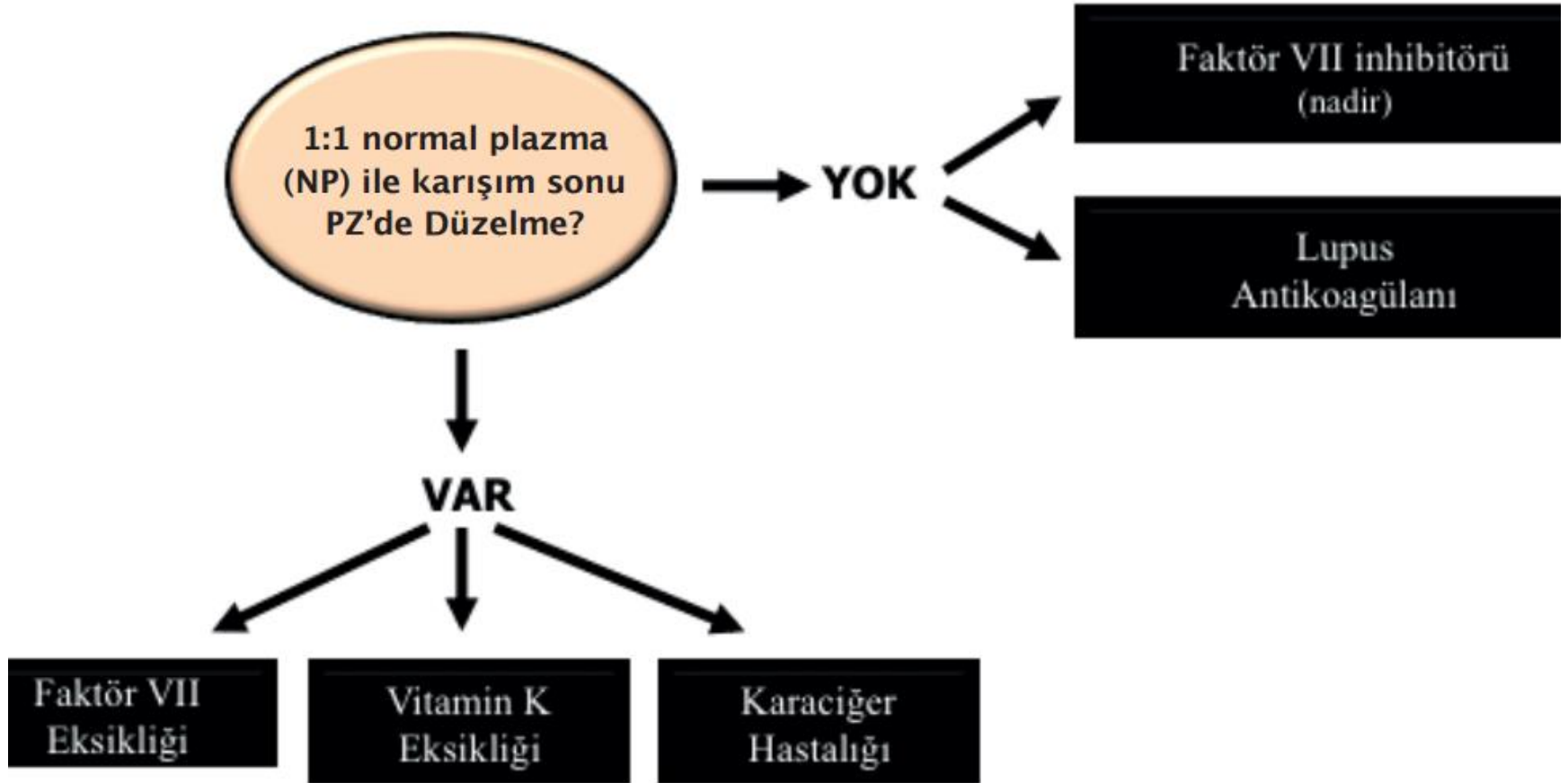
- Protrombin zamanı
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- Trombin zamanı
- Fibrinojen
- D-dimer

Koagulasyon Sistemine Laboratuvar Yaklaşım

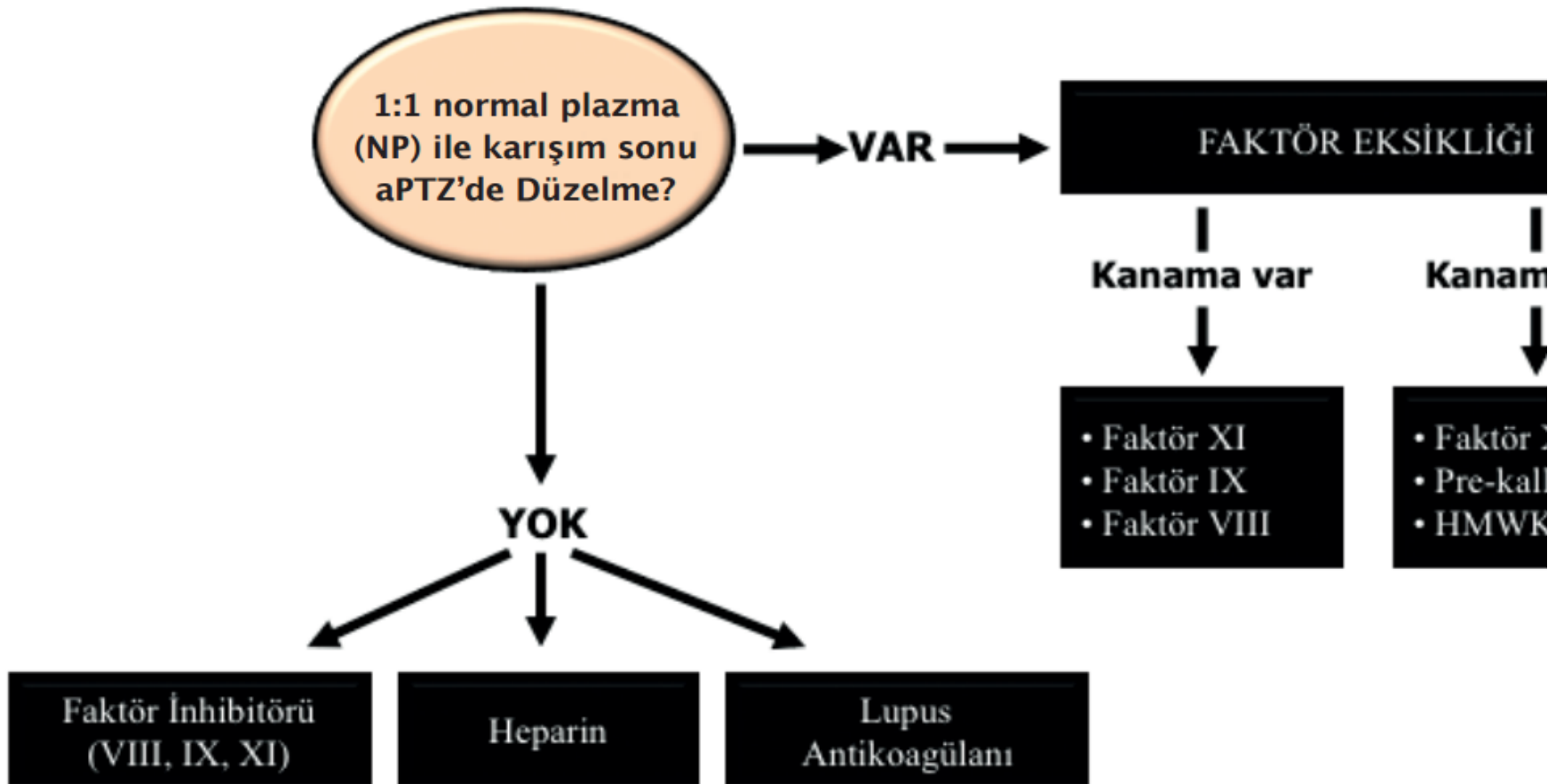


PZ = Protrombin zamanı
TZ = Trombin zamanı
RZ = Reptilaz zamanı
aPTZ = Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
dRVVZ = Dilüe Russel Viper Venom Zamanı

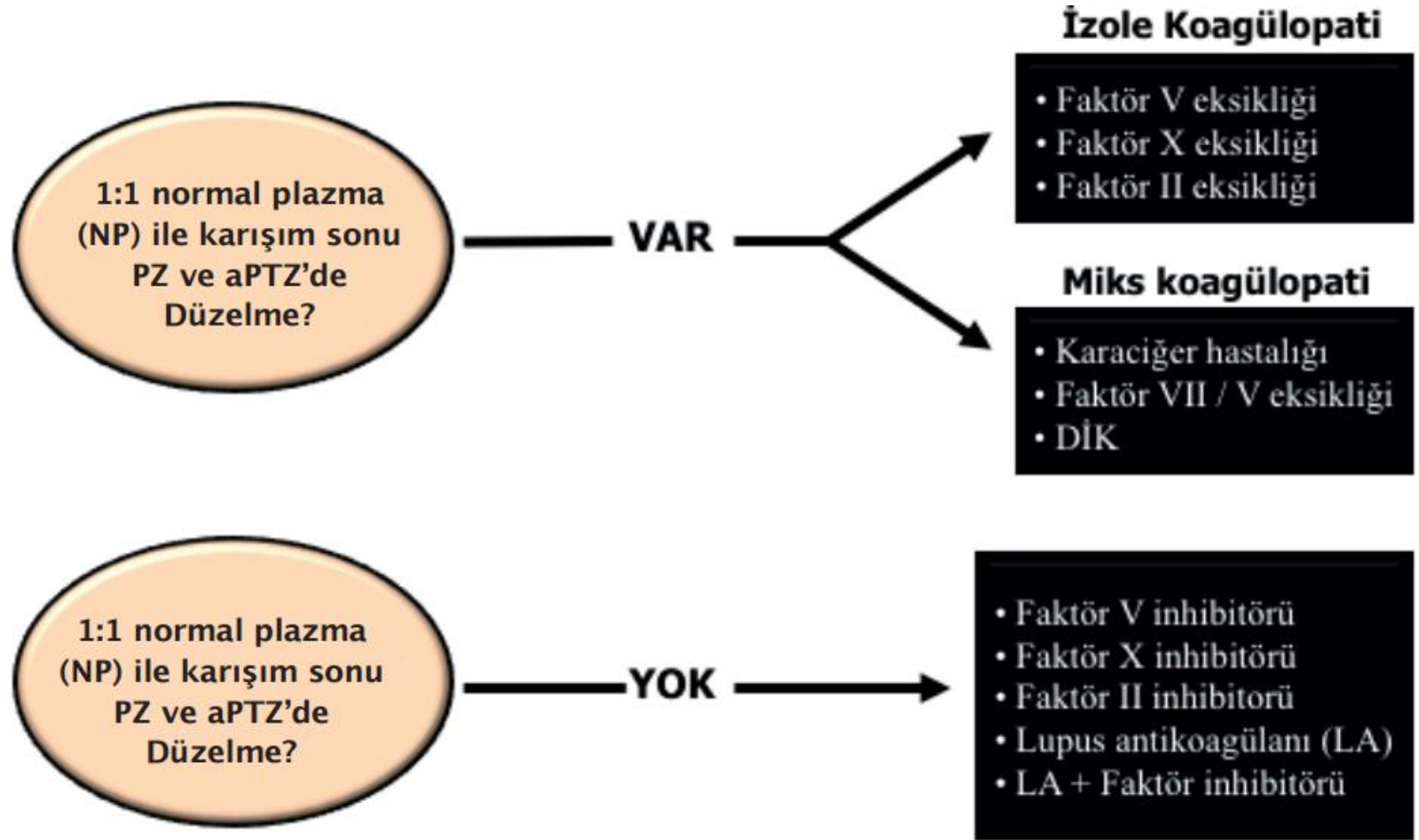
Uzamış Protrombin Zamanı (PTZ)



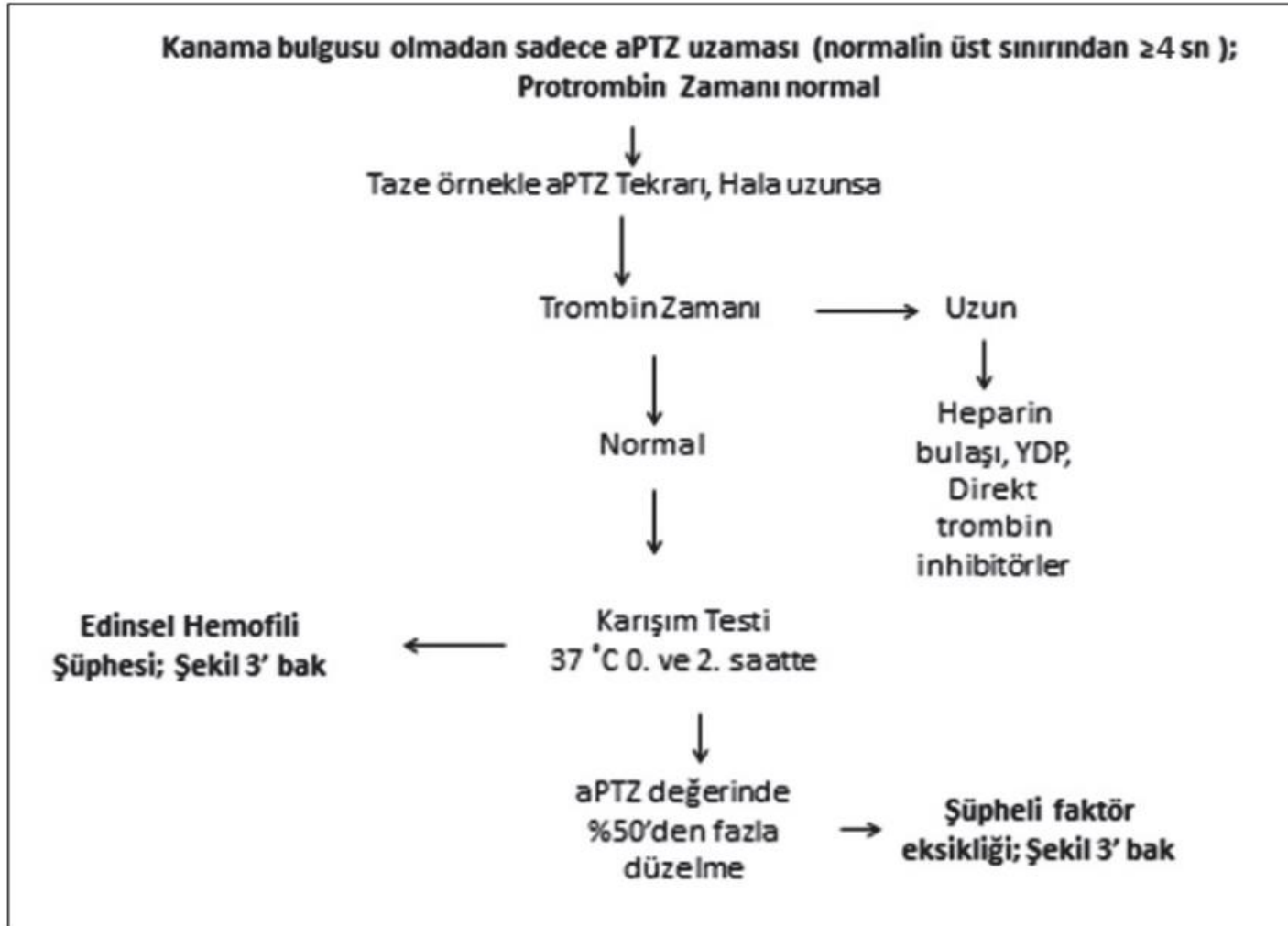
Uzamış aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı (aPTZ)



Uzamış PTZ ve aPTZ

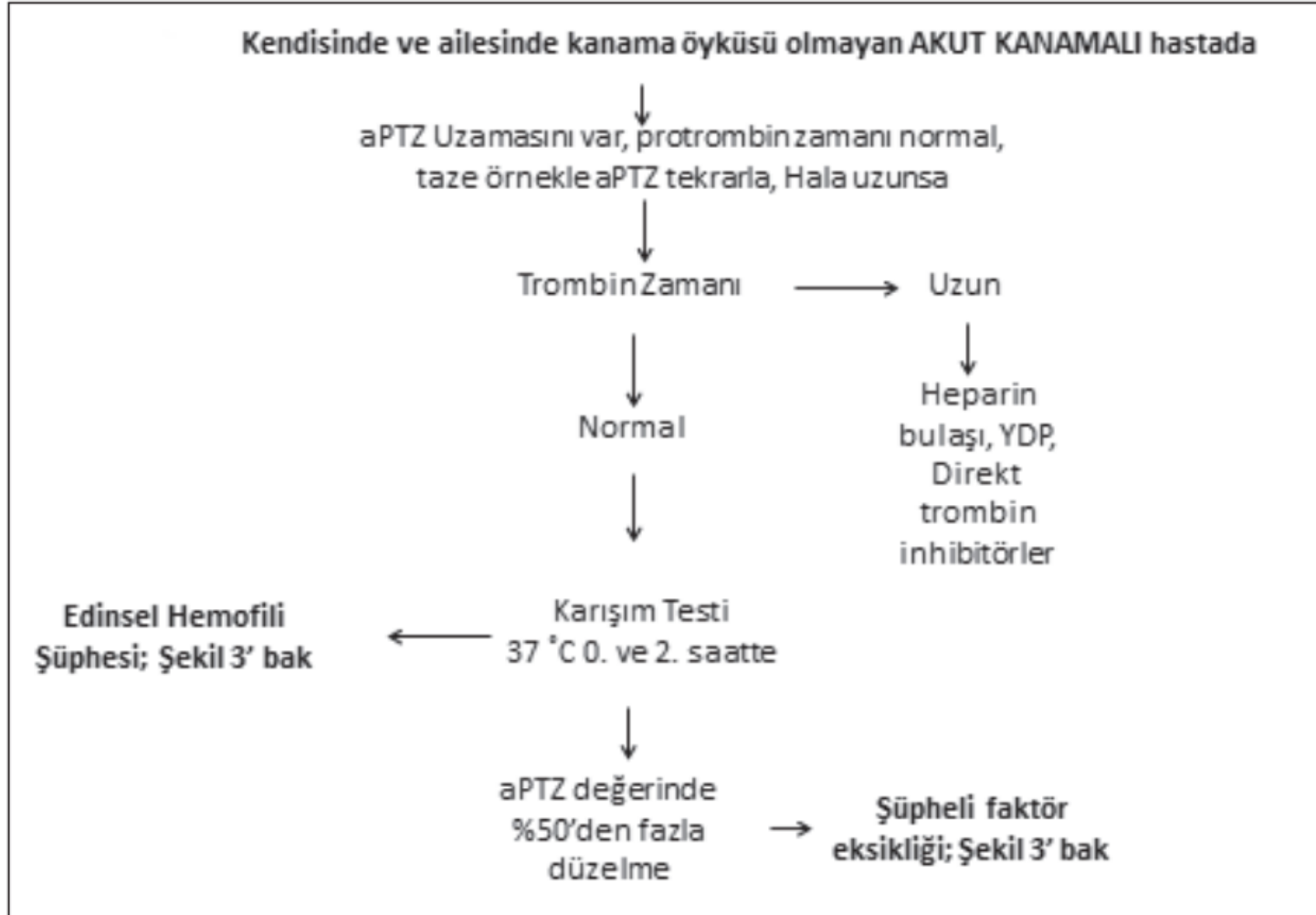


LABORATUVAR



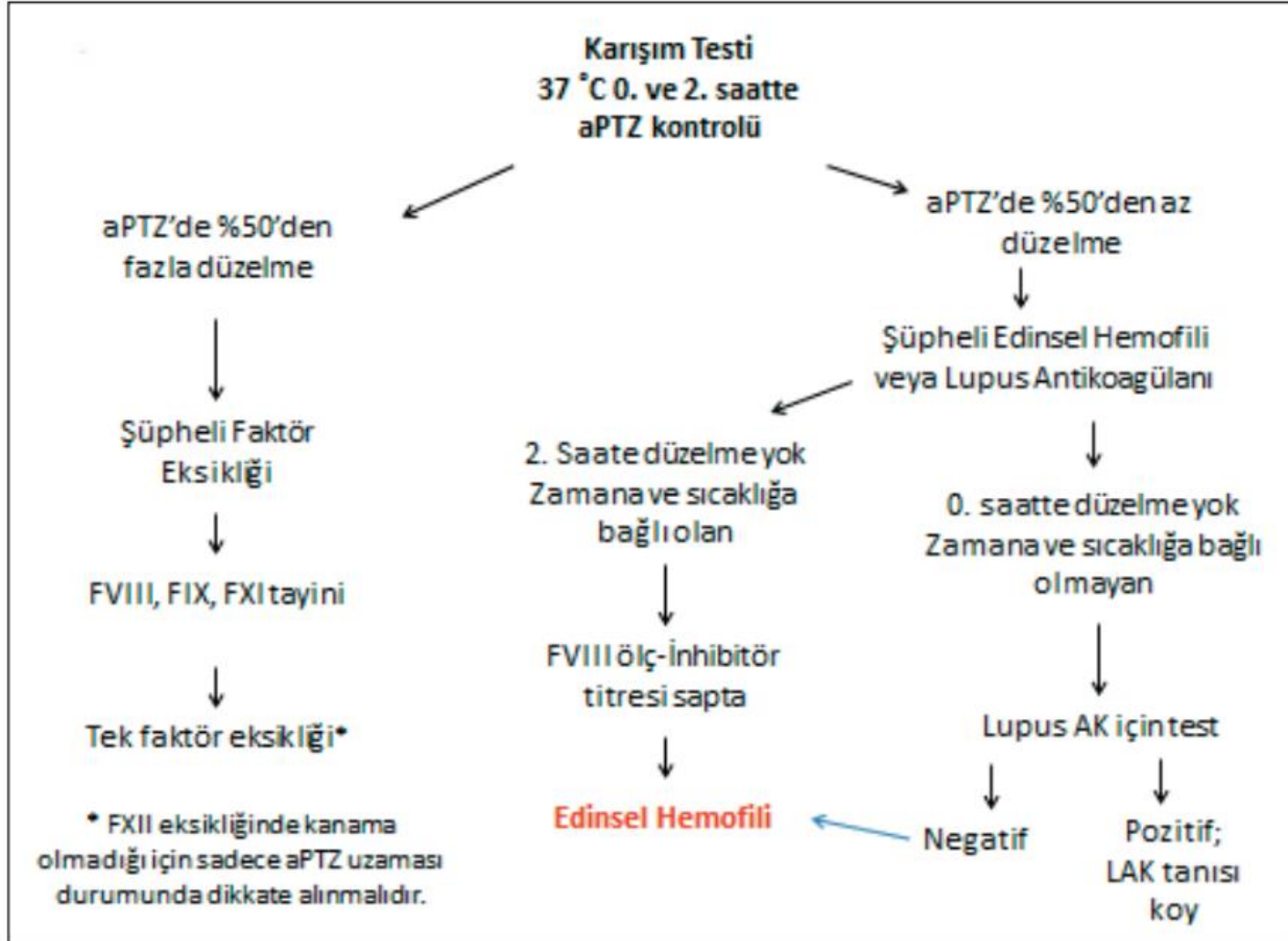
Şekil 1 ■ Kanama bulgusu olmayan sadece APTZ uzaması saptanan olgularda kullanılacak basamaklı tanı yöntemi.

LABORATUVAR



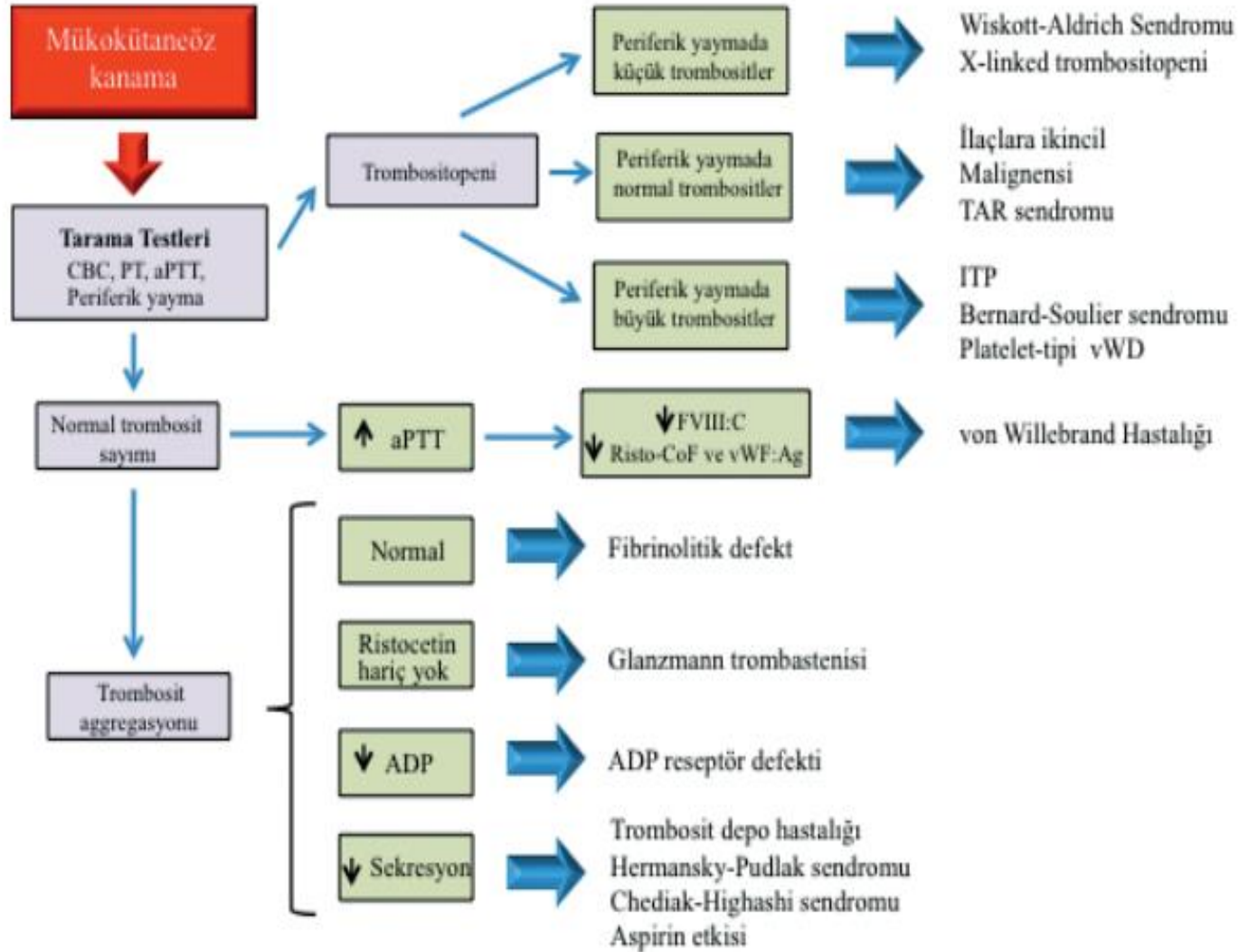
Şekil 2 ■ Kanama bulgusu olan hastada kullanılabilir basamaklı tanı yöntemi.

LABORATUVAR



Şekil 3 ■ Edinsel Hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilen basamaklı tanı yöntemi.

Koşul	PZ	aPTZ	Kanama Zamanı	Trombositler
K vitamini eksikliği	Uzun	Uzun	Normal	Normal
Varfarin tedavisi	Uzun	Uzun	Normal	Normal
YDP	Uzun	Uzun	Uzun	Azalmış
vWH	Normal	Uzun	Uzun	Normal
Hemofili	Normal	Uzun	Normal	Normal
Asetil salisilik asit	Normal	Normal	Uzun	Normal
Trombositopeni	Normal	Normal	Uzun	Azalmış
Karaciğer hastalığı- erken	Uzun	Normal	Normal	Normal
Karaciğer hastalığı- geç	Uzun	Uzun	Uzun	Azalmış
Üremi	Normal	Normal	Uzun	Normal
Afibrinojenemi	Uzun	Uzun	Uzun	Normal
Faktör V eksikliği	Uzun	Uzun	Normal	Normal
Faktör X eksikliği	Uzun	Uzun	Normal	Normal
Glanzman Trombastenisi	Normal	Normal	Uzun	Normal
Bernard-Soulier sendromu	Normal	Normal	Uzun	Azalmış

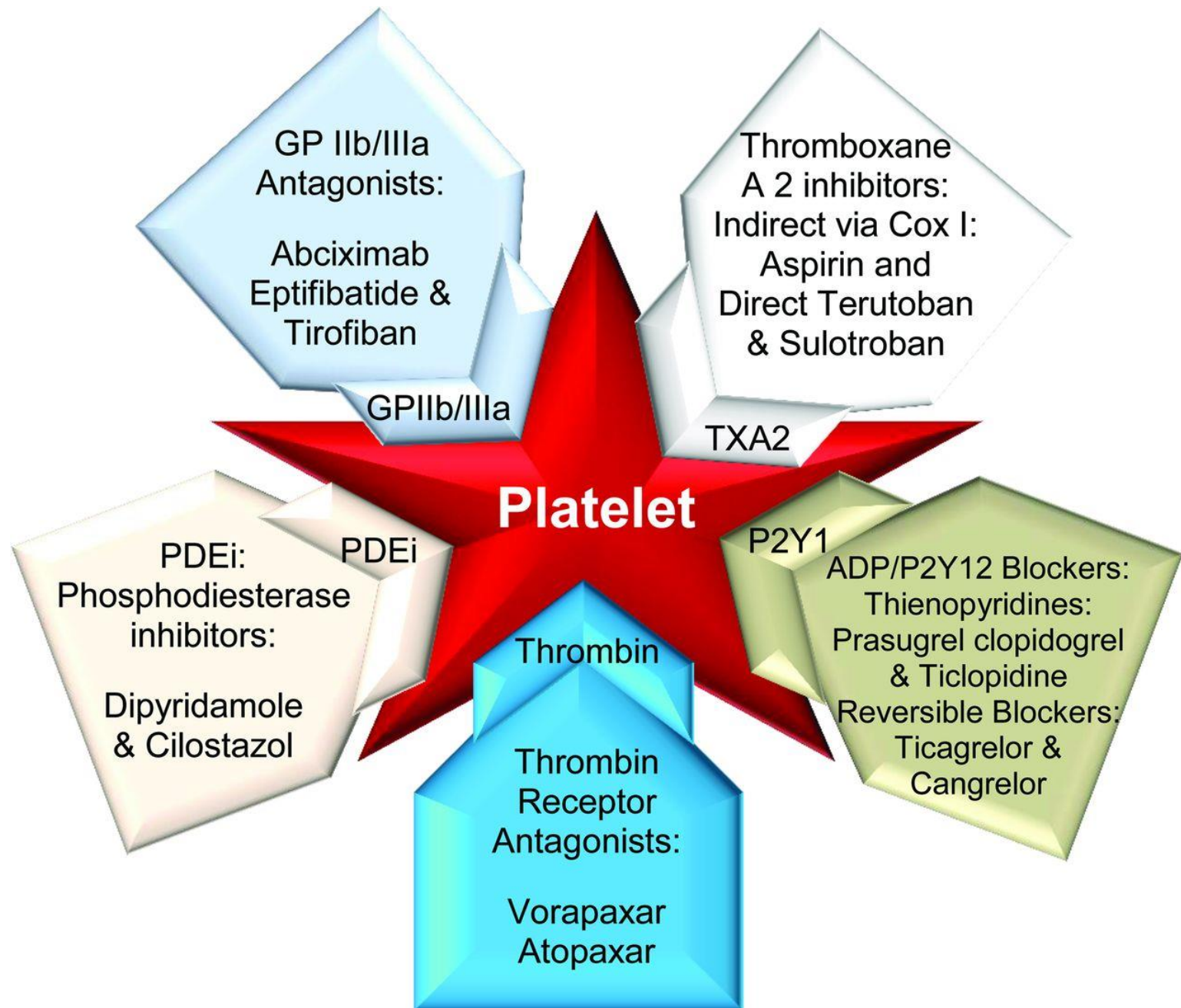


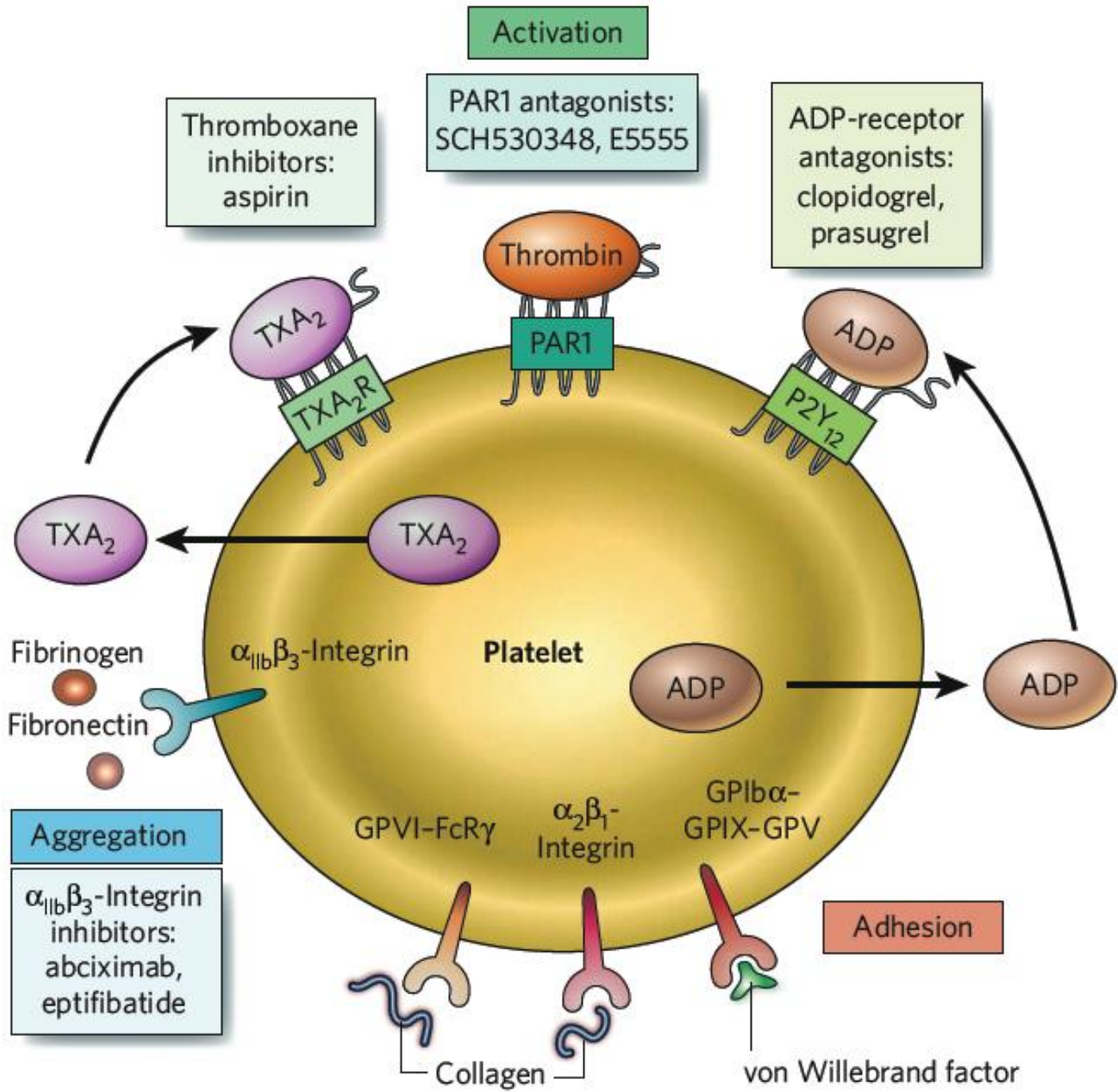
Şekil 2 ▪ Mükokütaneöz kanamalı hastada diagnostik laboratuvar algoritması.

İLAÇLAR

Antiagregan

Antikoagulan





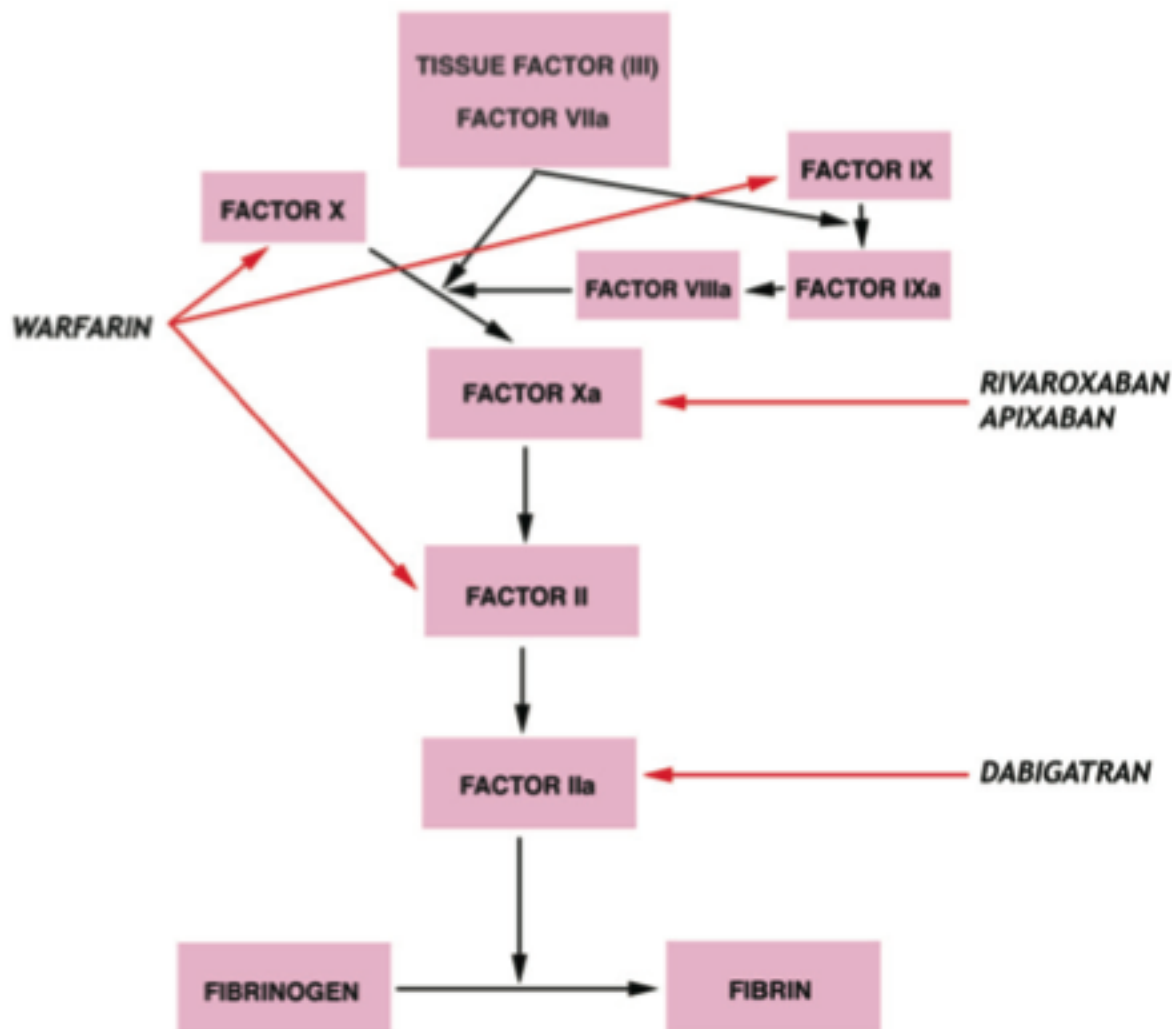


Figure 1: Action of the New Anticoagulants within the Coagulation Cascade. Red arrows indicate portion of the coagulation cascade affected by drug actions. Used with permission from the Order and Disorder EP Training Program, 2012.

PROTROMBİN ZAMANI (PTZ)

- Ekstrensek Yol ve ortak yol
- **WARFARİN**
- Vit K reduktaz enzimini inhibe eder.
- K vit bağımlı faktörler
2,7,9,10 Prot C ve Prot S

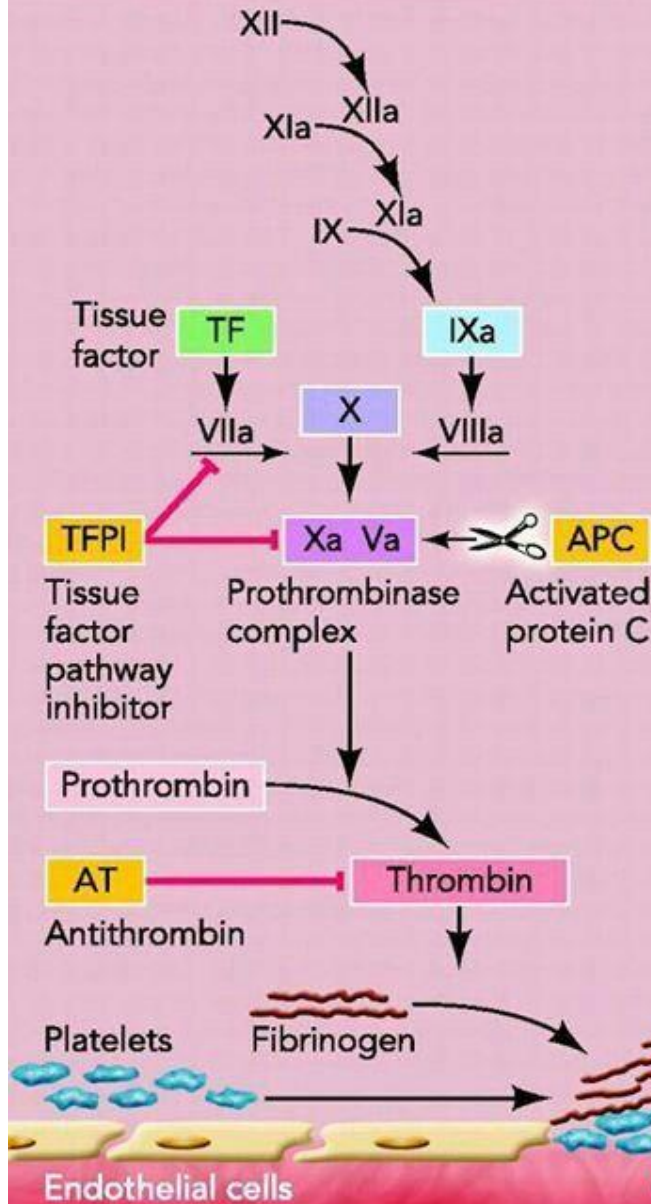
PARSİYEL TROMBOPLASTİN ZAMANI(aPTT)

- İntrensek Yol ve ortak yol
- **HEPARİN**
- Etkisi: AntitrombinIII aktivitesini artırır

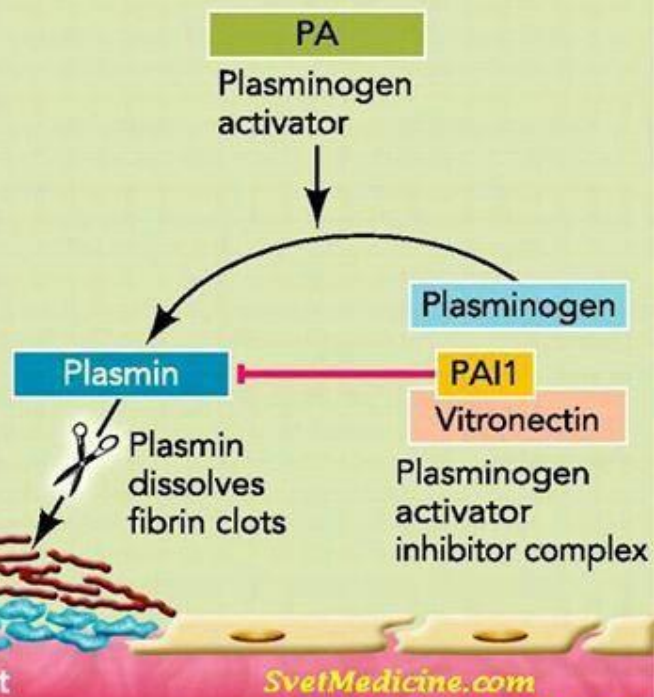
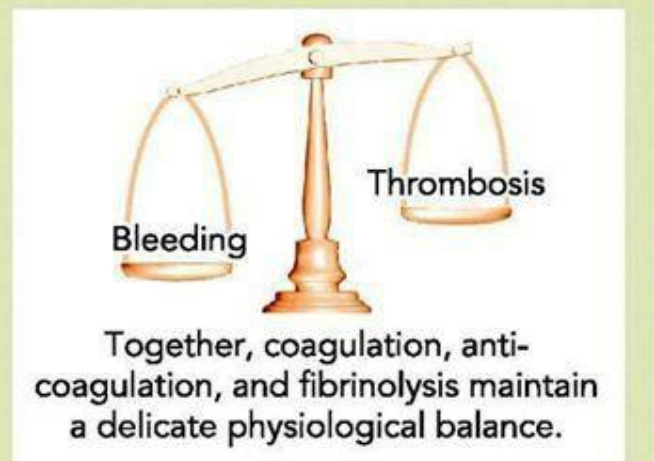
Tromboksan A₂: Aktive trombositlerden salınır
Trombosit aktivasyon ve agregasyonunu artırır

Asprin TXA₂ Sentezini inhibe eder

COAGULATION CASCADE



FIBRINOLYSIS



Teşekkürler