

Hemostaz, Kanama Diyatezi ve Kan Transfüzyonları

Bölüm 5

Prof. Dr. Ali İlker FİLİZ

Ana Konular

- ▶ Hemostaz
- ▶ Kanama Bozukluğu Olan Hastalarda Yaklaşım
- ▶ Kanama Diyatezi
- ▶ Transfüzyon

HEMOSTAZ

Hemostaz, dolaşım sisteminde normal kan akımı devam ederken damar yaralanması olan bölgede pıhtı formasyonu oluşturup kanamayı durduran fizyolojik bir durumdur. Damarlardaki endotel tabakası antikoagulan bir yüzey oluşturarak kanın akışkanlığının devamını sağlar. Ancak damar yaralandığında subendotelial tabakadaki matriks yapıdan bazı faktörler salgılanır ve bu faktörler pıhtı oluşumunda rol oynayan iki ana hemostaz mekanizmasını aktive eder. Bu aktivasyon ya da başka bir ifadeyle hemostatik cevap hızlı, lokalize ve ciddi bir regülasyon içinde olmak zorundadır. Bu süreçte rol alan önemli faktörlerin olmaması veya fonksiyonlarını yapamaması durumunda anormal kanamalar ve tromboz bozuklukları ortaya çıkabilmektedir.

Bazı kaynaklarda hemostazın primer ve sekonder olmak üzere iki ana komponenti olduğu ve bu süreçlerin damar yaralanması oluşur oluşmaz aktive olmaya başladığı bildirilmektedir. Bazı kaynaklarda ise hemostaz sürecinin dört ana mekanizma ile gerçekleştiğini ve bunların vasküler kontraksiyon, trombosit tıkaçı oluşumu, fibrin oluşumu ve fibrinolizis olduğu belirtilmektedir. İki farklı şekilde de hemostaz mekanizmasını detaylandırmak ve açıklamak mümkündür.

Primer hemostaz, damar yaralanmasını takiben endotel yanıtın ortaya çıkması ve ardından trombosit tıkaçı oluşumu ile karakterize bir süreçtir. Trombositler çok yönlü bir mekanizma sonucunda aktive olmakta, yaralanma bölgesine gelerek yapışmakta ve yaralanma bölgesinde bir tıkaç oluşturmaktadır. Bu tıkaç endotel hasarının küçük olduğu durumlarda kanamanın durması için yeterlidir, ancak yaralanma daha büyükse o zaman pıhtılaştırma kaskadı devreye girmektedir. Sekonder hemostaz ise, proteolitik koagülasyon kaskadı sonucunda oluşan erimeyen fibrin birikimi ile karakterize olan sürece verilen isimdir.

Genel olarak bakıldığında trombinin stimüle ettiği fibrin pıhtı oluşumu ve plazminin indüklediği pıhtı erimesi birbirleriyle bağlantılıdır ve dikkatli bir şekilde regüle edilmektedir (Şekil 1-3).

Hemostatik Sürecin Fazları

Pıhtı oluşumu çok dinamik bir süreçtir ve iç içe geçmiş birden çok aşamanın birbirleriyle uyum içinde çalışması sonucunda gerçekleşmektedir.

Damar yaralanması veya endotel hasarı sonucu, dolaşımdaki kan ile subendotelial tabakadaki kollajen, fibronektin, vitronektin, trombosit aktive edici faktör (PAF), von Willebrand faktör (vWF) ve fibrinojen gibi ajanlar ile temas eder. Bu temas ile birlikte

Hemosiderozis

Bir ünite tam kan içerisinde yaklaşık 250 mg demir vardır. Sık transfüzyona ihtiyaç duyulan hastalarda (talasemi majör, orak hücreli anemi, myelodisplastik sendrom, aplastik anemi, hemolitik anemi ve dirençli sideroblastik anemi), eritrositlerdeki aşırı demir organlarda birikerek morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Demir şelasyon tedavisi ile dokulardaki demir miktarı azaltılabilir. Tedavi zamanında başlatılmalı ve vücuttaki demir konsantrasyonu daima kontrol altında tutulmalıdır.

Enfeksiyon

Kan ürünleri ile başta bakteriyel ve viral ajanlar olmak üzere bir çok enfeksiyon etkeni bulaşabilir. Virüsler önemli bir grubu oluşturur. Transfüzyona bağlı viral enfeksiyonlar arasında en sık karşılaştıklarımız Hepatit B, Hepatit C ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği (HIV) virüsleridir. Bunların dışında Trepanoma Pallidum, Salmonella, Brucella gibi bakteriler, Plasmodium, Toksoplazma, Chagas gibi paraziter ajanlar ve Aspergillus gibi mantar enfeksiyonları da görülebilir.

Kaynaklar

- Gale, A.J. (2011). Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol*, 39, 273-280.
- Lane, D.A., Philippou, H., Huntington, J.A. (2005). Directing thrombin. *Blood*, 106, 2605-2612.
- Furie, B., Furie B.C. (2008). Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*, 359, 938-949.
- Watson, S.P. (1999). Collagen receptor signaling in platelets and megakaryocytes. *Thromb Haemost*, 82, 365-376.
- Coughlin S.R. (2005). Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost*, 3, 1800-1814.
- Leger, A.J., Covic, L., Kuliopulos, A. (2006). Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation*, 114, 1070-1077.
- Morrow, D.A., Braunwald, E., Bonaca, M.P., Ameriso, S.F., Dalby, A.J., Fish, M.P., ... Murphy, S.A. (2012). Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 366, 1404-1413.
- Savage, B., Saldívar, E., Ruggeri, Z.M. (1996). Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell*, 26, 289-297.
- Coller, B.S., Shattil, S.J. (2008). The GPIIb/IIIa (integrin alphaIIb beta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood*, 112, 3011-3025.
- Kroll, M.H., Schafer, A.I. (1989). Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood*, 74, 1181-1195.
- Pan, J., Dinh, T.T., Rajaraman, A., Lee, M., Scholz, A., Czupalla, C.J., ... Butcher, E.C. (2016). Patterns of expression of factor VIII and von Willebrand factor by endothelial cell subsets in vivo. *Blood*, 128, 104-109.
- Mandal, S.K., Pendurthi, U.R., Rao, L.V. (2006). Cellular localization and trafficking of tissue factor. *Blood*, 107, 4746-4753.
- Morrissey, J.H. (2001). Tissue factor: an enzyme cofactor and a true receptor. *Thromb Haemost*, 86, 66-74.
- Broze, G.J. Jr. (1995). Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation. *Annu Rev Med*, 46, 103-112.
- Sun, Y., Gailani, D. (1996). Identification of a factor IX binding site on the third apple domain of activated factor XI. *J Biol Chem*, 271, 29023-29028.
- Weidmann, H., Heikaus, L., Long A.T. Naudin, C., Schlüter, H., Renné, T. (2017). The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1864, 2118-2127.
- Mann, K.G., Krishnaswamy, S., Lawson, J.H. (1992). Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol*, 29, 213-226.
- Baugh, R.J., Broze, G.J. Jr, Krishnaswamy, S. (1998). Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem*, 273, 4378-4386.
- Caplice, N.M., Panetta, C., Peterson, T.E. Kleppe, L.S., Mueske, C.S., Kostner, G.M., ... Simari, R.D. (2001). Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood*, 98, 2980-2987.
- Perry, D.J. (1994). Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev*, 8, 37-55.
- Weitz, J.I. (2003). Heparan sulfate: antithrombotic or not? *J Clin Invest*, 111, 952-954.
- Dutt, T., Toh, C.H. (2008). The Yin-Yang of thrombin and activated protein C. *Br J Haematol*, 140, 505-515.

- O'Brien, L.M., Matri, M., Fay, P.J. (2000). Regulation of factor VIIIa by human activated protein C and protein S: inactivation of cofactor in the intrinsic factor Xase. *Blood*, 95, 1714-1720.
- Grosser, T., Fries, S., FitzGerald, G.A. (2006). Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*, 116, 4-15.
- Collen, D. (1980). On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski Memorial Lecture. *Thromb Haemost*, 43, 77-89.
- Hur, W.S., Mazinani, N., Lu, X.J., Britton, H.M., Byrnes, J.R., Wolberg, A.S., Kastrup, C.J. (2015). Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin. *Blood*, 126, 2329-2337.
- Stein, C.M., Brown, N., Vaughan, D.E., Lang, C.C., Wood, A.J. (1998). Regulation of local tissue-type plasminogen activator release by endothelium-dependent and endothelium-independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol*, 32, 117-122.
- Edelberg, J.M., Pizzo, S.V. (1992). Lipoprotein (a) promotes plasmin inhibition by alpha 2-antiplasmin. *Biochem J*, 15, 79-84.
- Fay, W.P., Parker, A.C., Condrey, L.R., Shapiro, A.D. (1997). Human plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) deficiency: characterization of a large kindred with a null mutation in the PAI-1 gene. *Blood*, 90, 204-208.
- Docherty, A.B., Walsh, T.S. (2017). Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease. *Crit Care*, 21, 1628-1639.
- Klein, A.A., Arnold, P., Bingham, R.M., Brohi, K., Clark, R., Collis, R.,... Walsh, T.S. (2016). AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*, 2016, 71, 829-842.
- Carson, J.L., Guyatt, G., Heddle, N.M., Grossman, B.J., Cohn, C.S., Fung, M.K.,... Tobian, A.A. (2016). Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*, 316, 2025-2035.
- Chapman, J.F., Elliott, C., Knowles, S.M., Milkins, C.E., Poole, G.D., Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. (2004). Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med*, 14, 59-73.
- Hillman, R.S., Kenneth, A.A. (2002). Blood Component Therapy. In: *Hematology in Clinical Practice*. 3rd ed. 407-416.
- Looney, M.R., Gropper, M.A., Matthay, M.A. (2004). Transfusion-related acute lung injury. *Chest*, 126, 249-258.