



Rutin hemostaz testlerinin değerlendirilmesi

Dr. Mehmet Yılmaz

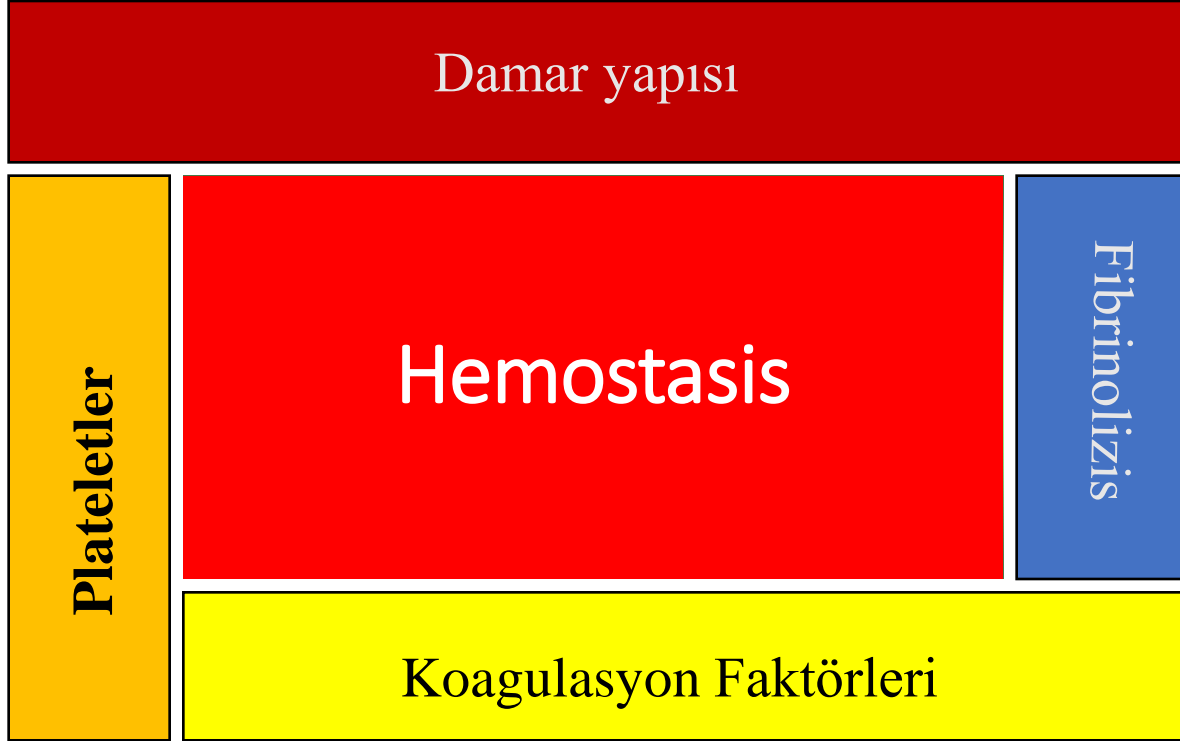
Sanko Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları/Hematoloji BD

Normal Hemostaz

- Normal hemostaz damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir.

- **Damar endotel hücreleri,**
- **Trombositler,**
- **von Willebrand Faktör,**
- **Doku faktörü,**
- **Pıhtılaşma faktörleri,**
- **Fibrinolitik sistem,**
- **Antikoagülan proteinler**

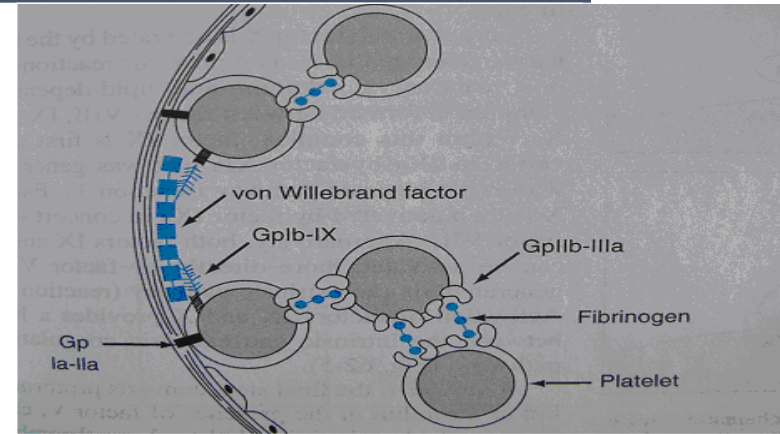
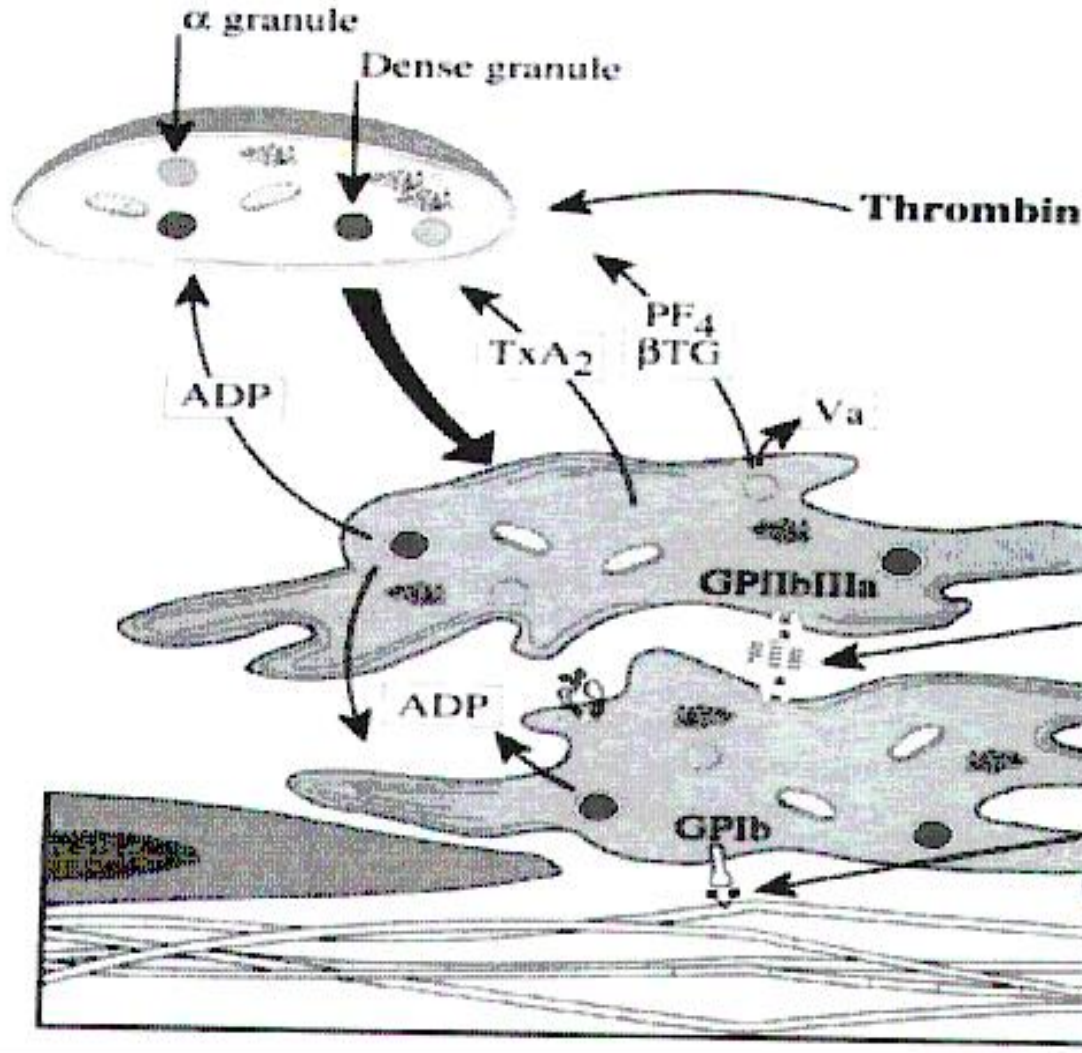
hemostaz sisteminin elemanlarını oluşturur.



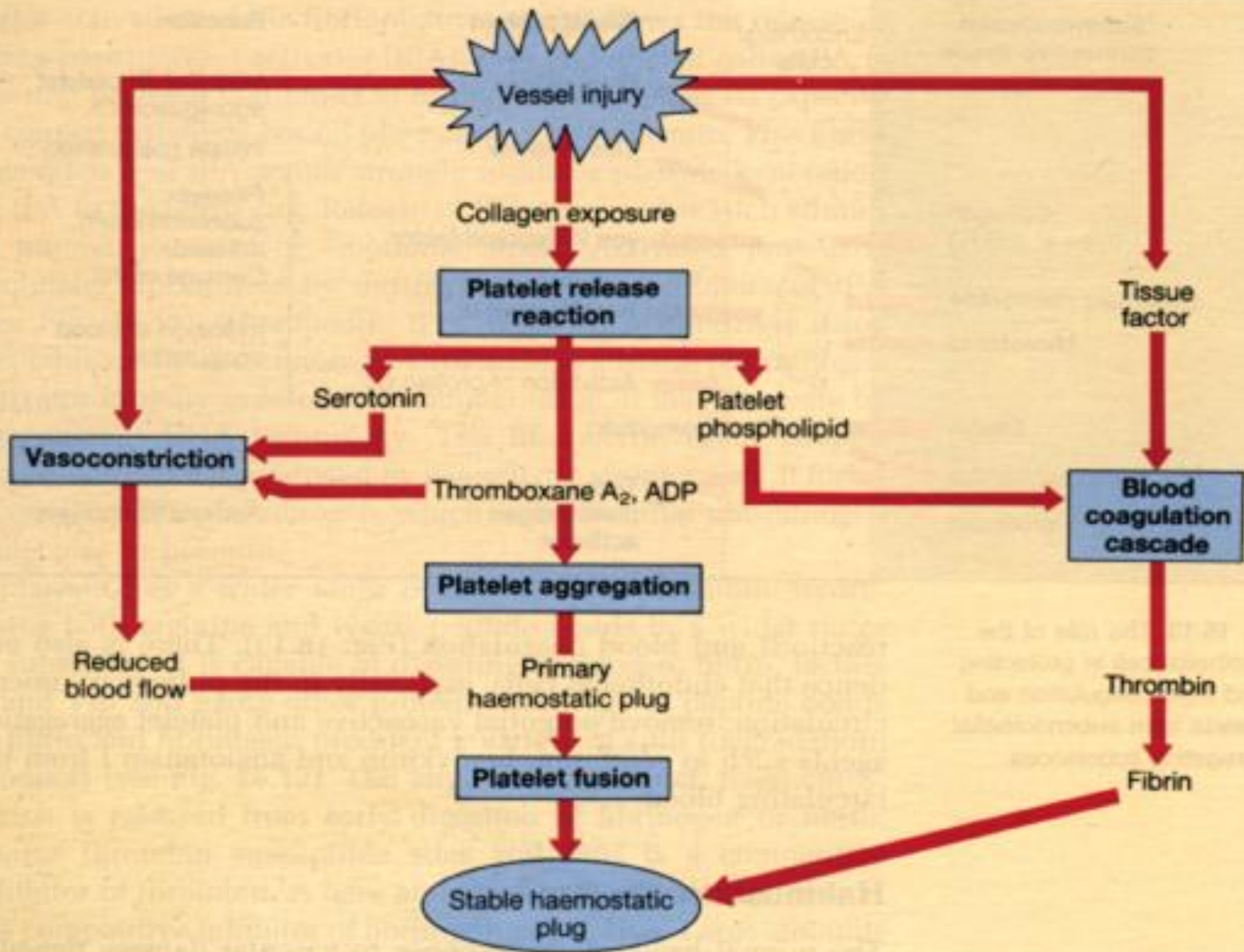
- Hemostatik süreç bir bütün olmasına rağmen **primer ve sekonder** hemostaz olarak alt aşamalarda incelenebilir.
- Trombositler hasarlı bölgeye gelerek: **Adhezyon**
- Granül içeriklerini ortama salarak: **Sekresyon**
- Kümeleşme fonksiyonlarını yaparak: **Agregasyon**

fonksiyonlarını yerine getirirler.

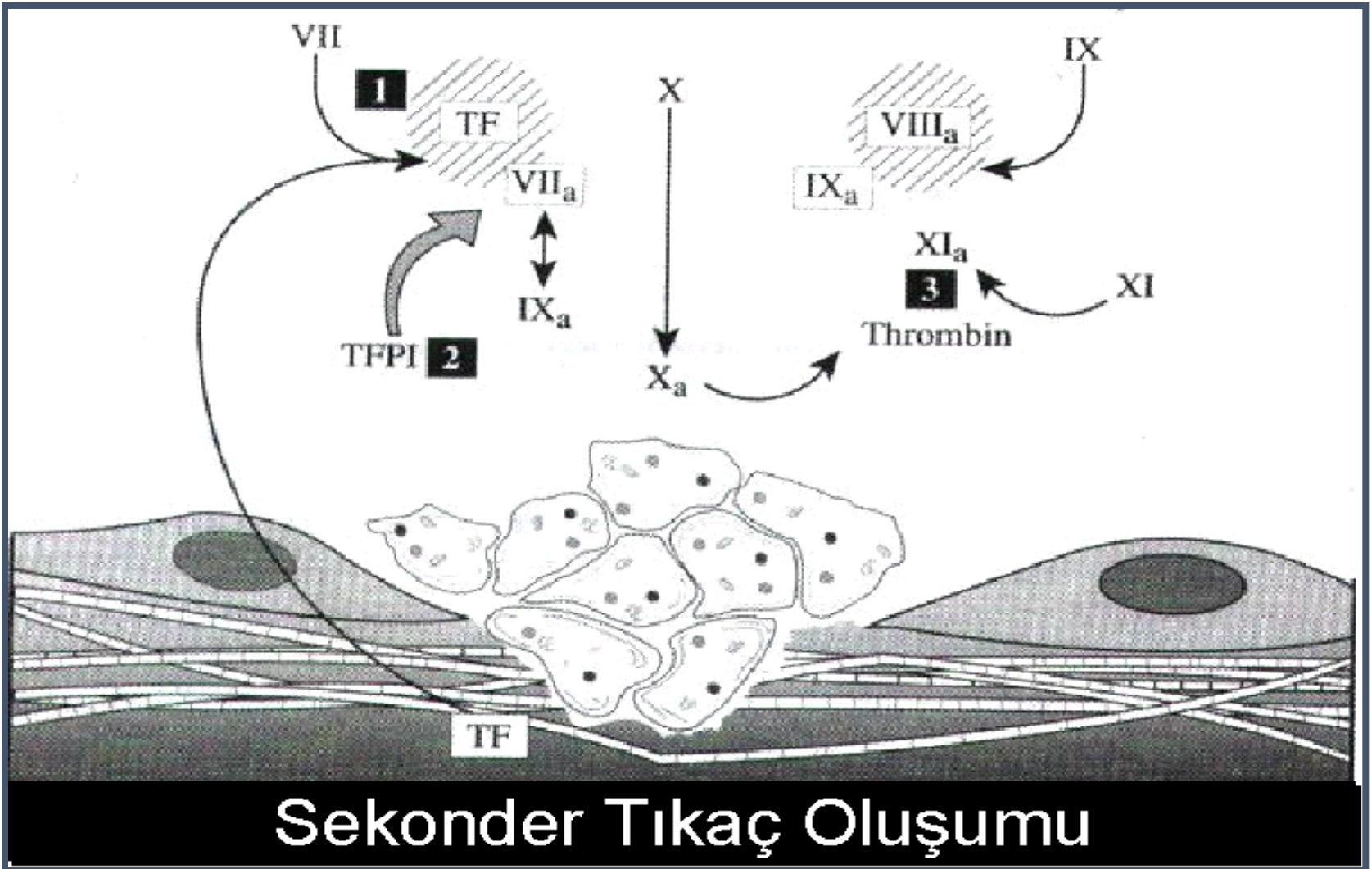
- Primer hemostaz, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir.
- Trombositler hasar sonucu açığa çıkan vasküler endotelial bölgedeki kollajene direkt;
 - Glikoprotein Ia/IIa reseptörü aracılığı ile veya
 - Glikoprotein Ib-IX/V reseptörü ile endoteldeki vWF bağlanarak yapışırlar.
- Takiben Trombositler granül içeriklerini salgılar.
- Aktive olmuş trombositler glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile kümeleşerek primer hemostatik tıkaçı oluştururlar.

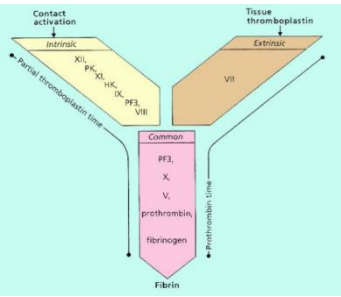


Primer Tıkaç Oluşumu



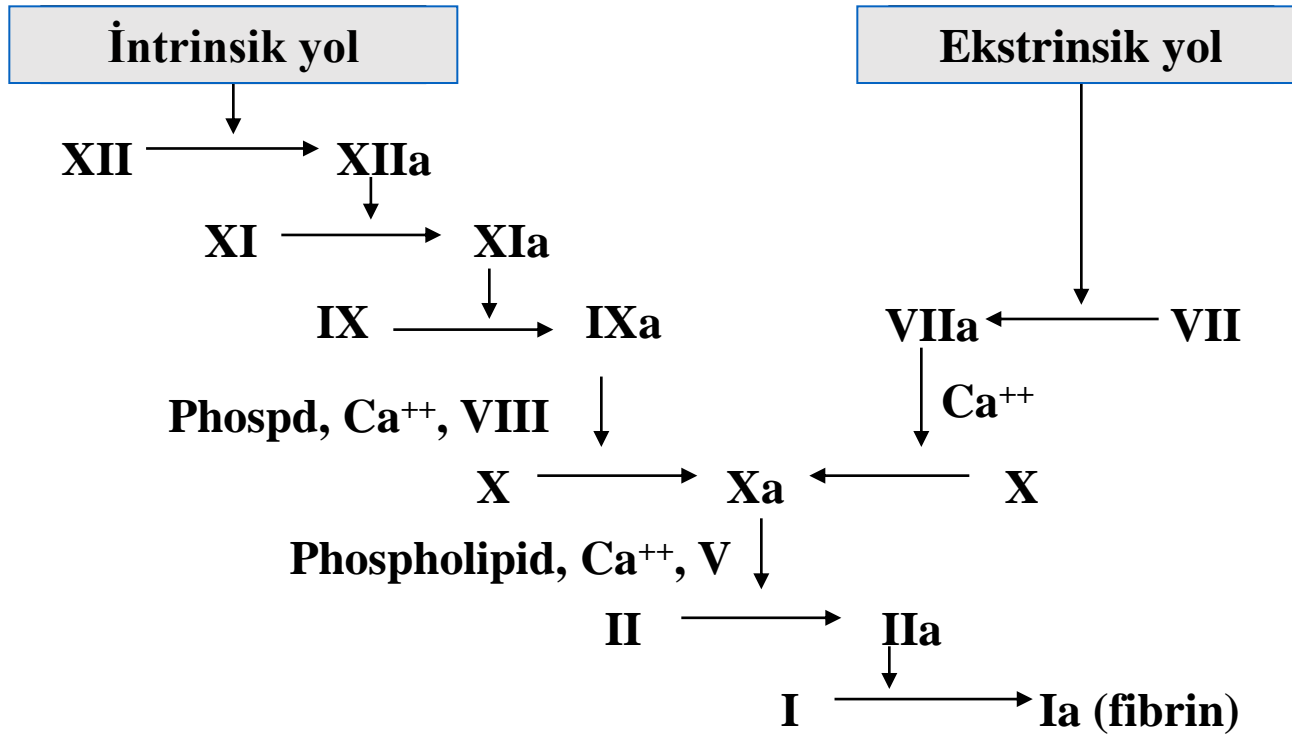
- Eğer endotel hasarı küçük ise oluşan trombosit tıkcacı kanamayı durdurmakta yeterli olabilir.
- Ancak daha büyük yaralanmalarda koagülasyon proteinlerinde aktive olarak sekonder hemostazı başlatması gerekir.





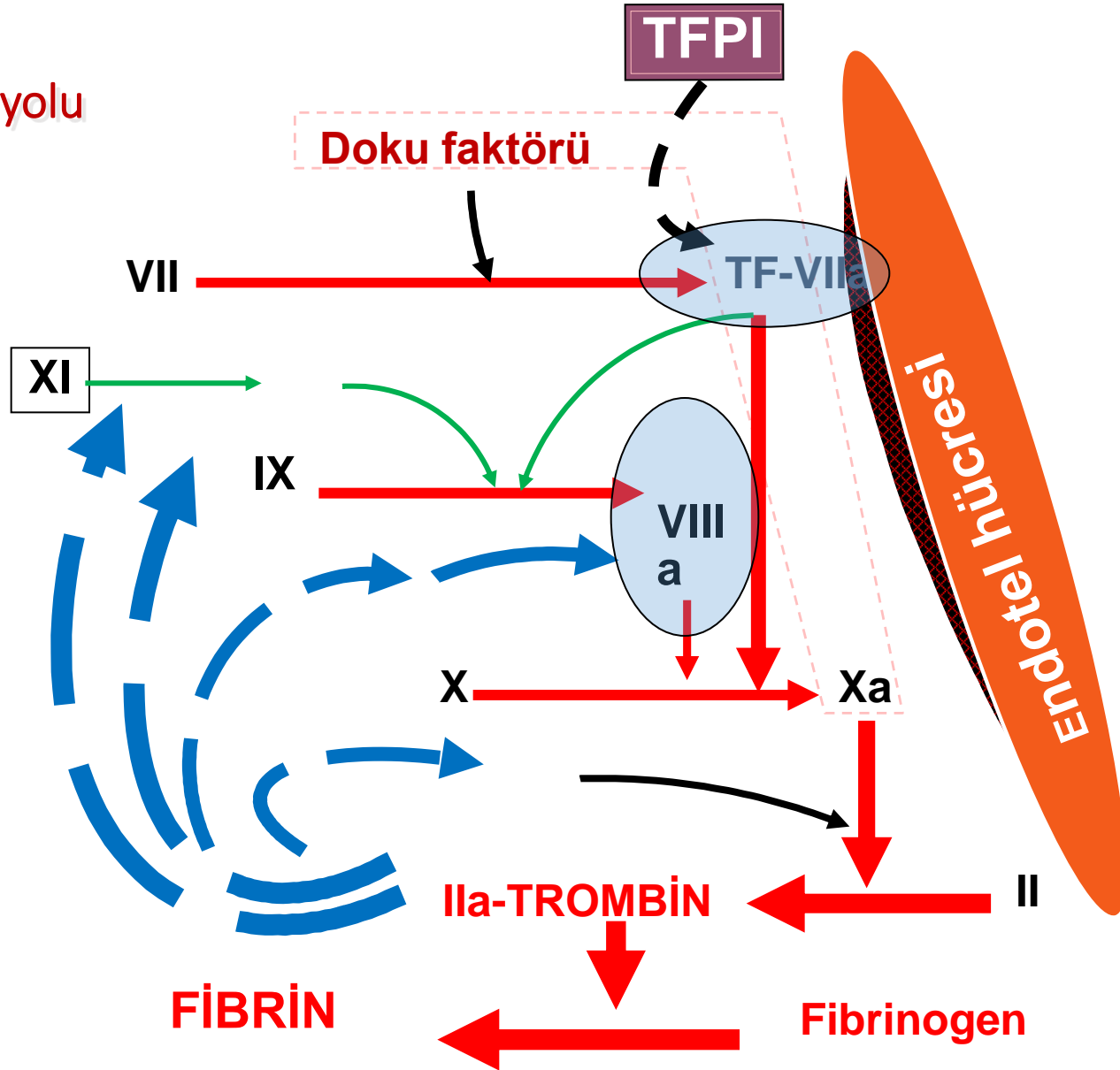
Koagulasyon Sistemi Teorisi (Eski Teori)

Yıl 1975: Klasik sistemler

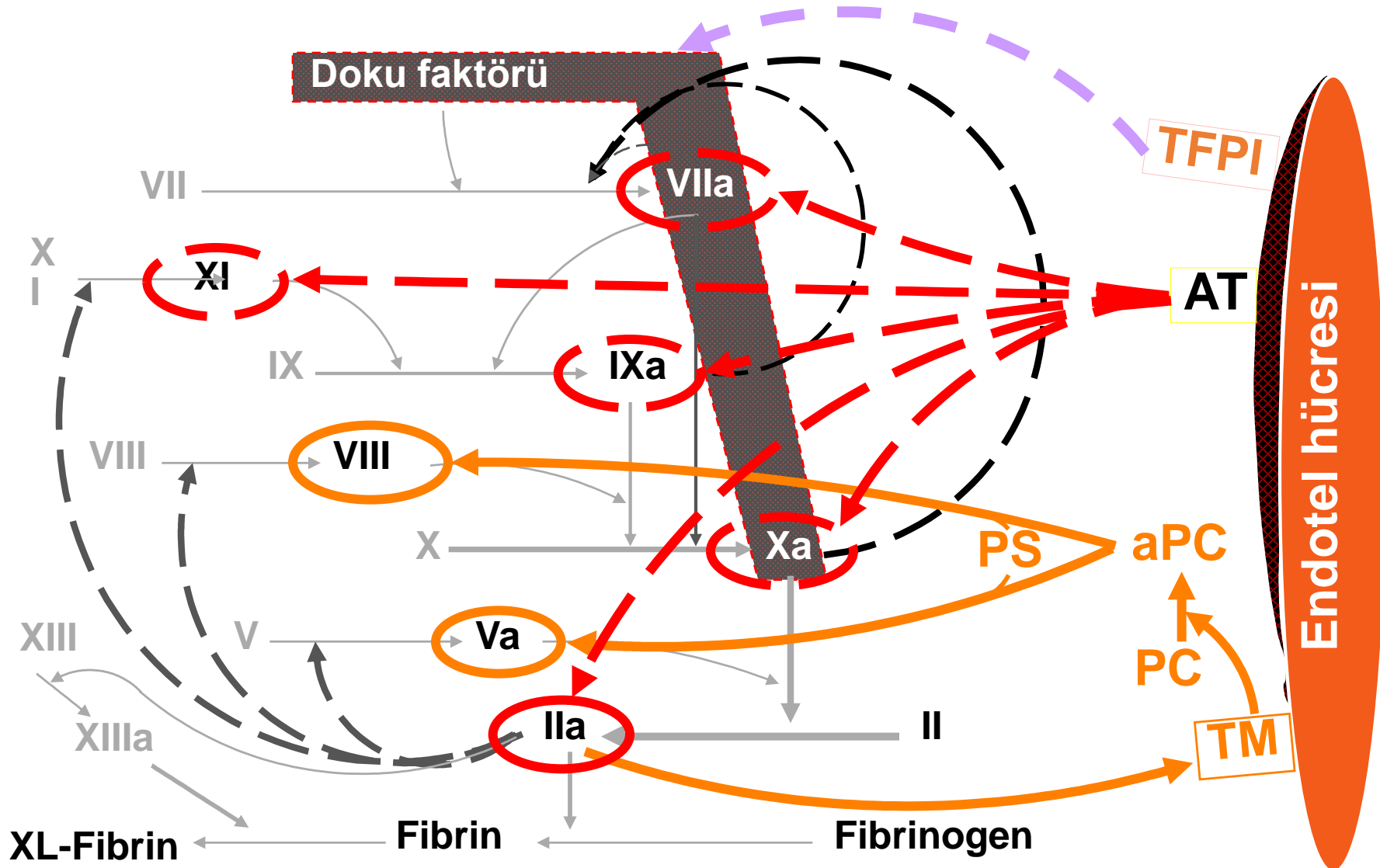


• Austen DEG & Rhymes. A laboratory manual of blood coagulation. 1975.

Yıl 2000:
Doku faktörü yolu



Koagulasyon Sisteminin Dogal İnhibitörleri

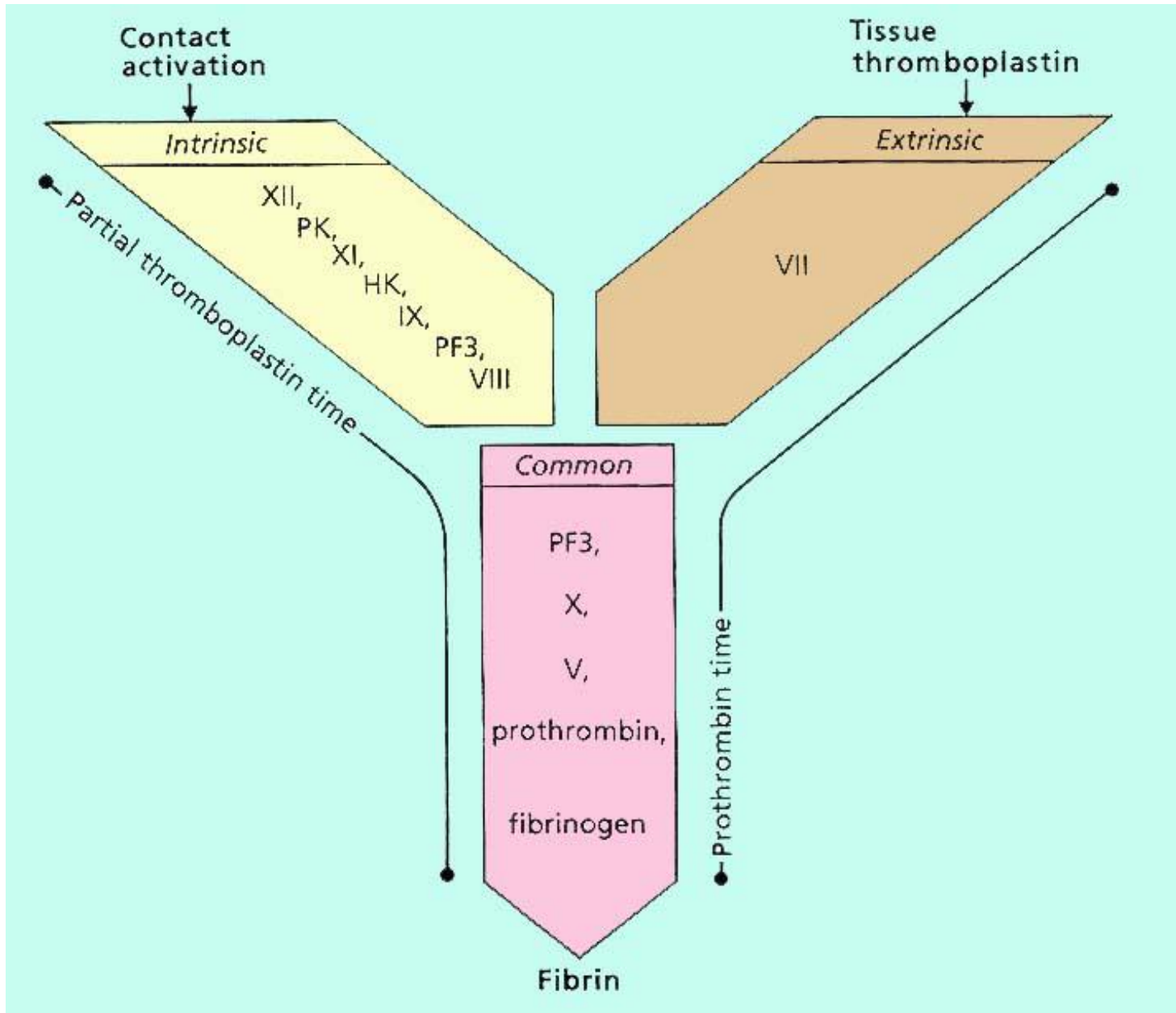


Hangi testleri kullanmalıyım ?

- Trombosit sayımı
- Kanama zamanı (KZ),
- Protrombin zamanı (PT),
- aktive Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)
- Trombin Zamanı (TT)

En iyi hemostaz testinin anamnez olduğu unutulmamalıdır.

Koagulasyon & Testler



Trombosit sayımı

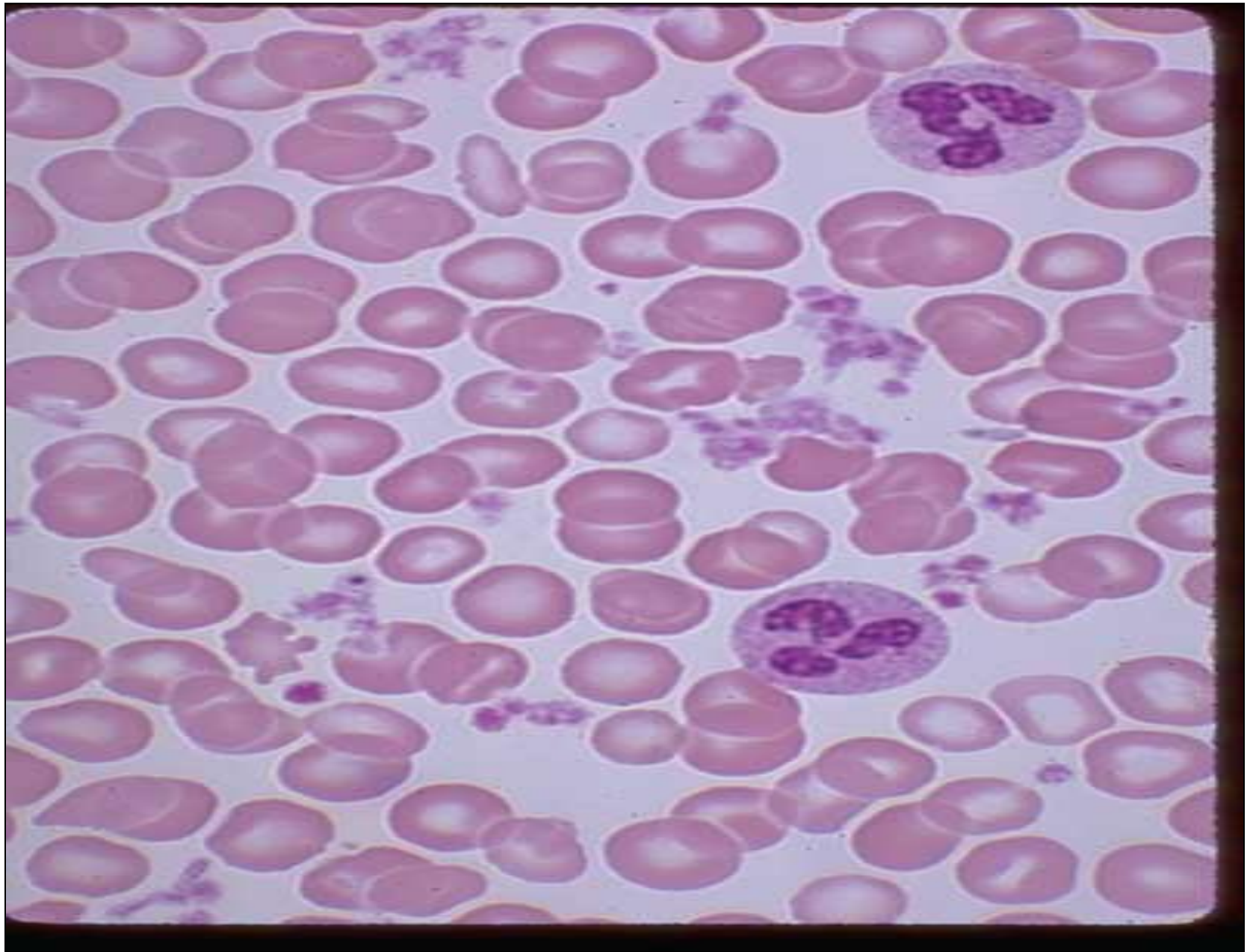
- Trombosit sayımı için otomatik sayıcılar kullanılabilir.
- Giemsa ile boyanmış periferik yayma
- Bazı kişilerin kanında bulunan (%0.1) trombosit otoantikörleri EDTA'lı ortamda trombositlerin kümeleşmesine yol açar.
- Bu kümeler otomatik sayıcı cihaz tarafından büyüklükleri nedeni ile trombosit olarak algılanmadığından trombosit sayısı düşük çıkar (pseudotrombositopeni).
- Normal trombosit değeri 150.000-400.000/mm³ dür.
- Hastalarda trombosit sayısı genellikle <50.000/mm³ oluncaya kadar klinik bulguya rastlanmaz. Ancak travma sonrası ekimozlar görülebilir.
- Klinik pratikte en sık idyopatik trombositopenik purpurada (ITP) trombositopeni izlenmektedir.

• Tüm ilaçların trombositopeni yapabileceği akılda tutulmakla birlikte en sık trombositopeni yapabilen ilaçlar :

- kinin
- Kinididin
- Aspirin
- heparin
- sülfonamidler
- nonsteroid antinflamatuar ilaçlar
- altın türevleri

Trombosit sayısı ile kanama riski ilişkisi

- Trombosit sayısı: 100.000 kanama riski yok
- 50.000-100.000 → travma veya cerrahide kanama
- 20.000-50.000 → minör spontan kanamalar
- 10.000-20.000 → majör spontan kanamalar
- → < 10.000 hayatı tehdit edici kanamalar



Trombosit fonksiyon bozukluklarının laboratuvar tanısı

	Aspirin Kullanımı	Depo havuzu hastalığı	Bernard soulier S.	Glanzman Hast.	Von Willebrand Hast
• Trombosit sayısı	N	N	N/D	N	N
• Kanama zamanı	Uzun	uzun	uzun	uzun	uzun
• aPTT	N	N	N	N	N/U
• ADP cevabı	Bozuk	Bozuk	N	Bozuk	N
• Ristosetin cevabı	N	N	Bozuk	Normal	Bozuk

Template kanama zamanı

- Küçük ve yüzeysel kesilerde pıhtılaşmanın sağlanması bir trombosit tıkaçının oluşmasına bağlıdır.
- Kanama zamanı bakılırken küçük ve yüzeysel bir kesi oluşturulup, pıhtılaşmanın ne kadar sürede gerçekleştiği saptanır.
- pıhtılaşmanın vasküler ve trombositlerle ilgili aşamalarını değerlendirilmesinde yardımcı olur.

- Trombosit fonksiyon bozuklukları
- Von Willebrand hastalığı
- Aspirin kullanımı
- Trombosit sayısı < 100.000 olduğunda
kanama zamanı uzar

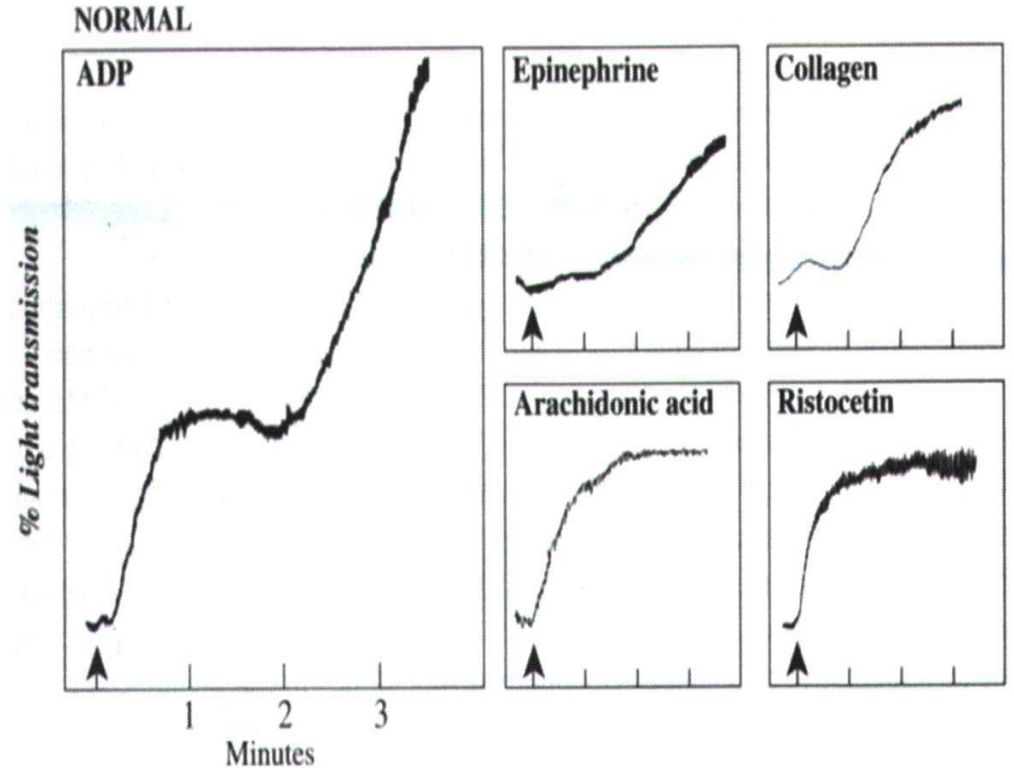
İnvitro kanama zamanı (PFA-100)

- Primer hemostazın gerçekleştiği koşulları taklit eden platelet function analyzer adlı cihaz ile in vitro kanama zamanı ölçümü mümkün olmaktadır.
- Hızlı, objektif olarak ve invaziv olmayan bir şekilde trombosit fonksiyon bozuklukları saptayabilmektedir.
- Membran kollajen/epinefrin veya ADP kaplıdır.
- %75 vakada KZ ile uyumlu, aspirin vb ilaç kullanımına daha duyarlı
 - **CEPİ<164sn ⇒ Normal**
 - **CEPİ>164sn, CADP<116sn ⇒ Aspirin etkisi**
 - **CEPİ>164sn, CADP>116sn ⇒
Trombosit fonksiyon bozukluğu**

Trombosit Agregasyon testleri

- Trombosit kümeleşmesi in vitro olarak agregometre adı verilen cihazla çalışılır.
- Antikoagüle edilmiş kandan elde edilen trombositten zengin plazmada
- ADP,
- Kollajen,
- epinefrin,
- ristosetin

gibi trombosit agregasyonunu uyaran ajanların kullanımı ile trombositlerin agregasyon fonksiyonuna ait bozukluklar saptanabilir.



	ADP	EPI	COLL	ARACH	RISTO
VonWillebrand Disease	NORMAL				ABNORMAL
Storage pool disease	ABNORMAL		NORMAL		
Glanzman thrombasthenia	ABNORMAL				NORMAL
Bernard Soulier syndrome	NORMAL		+/-	NORMAL	ABNORMAL

Von Willebrant hastalığı

- **Tip 1;** VWH'da, von Willebrand faktörünüz düşük düzeydedir ve Faktör VIII düzeyiniz normalden düşük olabilir. Bu en hafif ve en yaygın VWD biçimidir. VWD hastalarının dörtte üçünde tip 1 hastalığı vardır.
- **Tip 2;** VWH'da, von Willebrand faktörü olması gerektiği gibi iş görmez. Tip 2 alt tiplere ayrılır: 2A, 2B, 2M ve 2N. Her tipin nedeni farklı bir gen mutasyonudur (değişikliği) ve her biri farklı tedavi edilir. Bu nedenle tam olarak hangi tip VWD olduğunuzu bilmeniz önemlidir.
- **Tip 3;** VWH'da, genellikle von Willebrand faktörünüz yoktur ve Faktör VIII düzeyiniz düşüktür. Tip 3 en ciddi VWD biçimidir fakat çok nadir görülür.

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 sayısı	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).*

Windows'u Etkinleş

Windows'u Etkinleş



Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)

- Kalıtsal veya edinsel FVIII, FIX ve FXI eksiklikleri veya inhibitörleri taramak için kullanılan bir testtir.
- Bu test sırasında plazmaya fosfolipit, kalsiyum ve bir aktivatör eklenerek intrensek yoldan pıhtı oluşana kadar geçen süre ölçülür.
- Heparin tedavisinin monitorizasyonunda aPTT kullanılır.
- Kanama eğilimi olan bir hastada aPTT uzun olduğunda bu bozukluğun faktör eksikliğinden mi yoksa koagülasyonu yavaşlatan dolaşan antikoagülan varlığından mı kaynaklandığının anlaşılması gerekir.

Bu amaçla mixing testi yapılır.

- Eşit miktarda hasta plazması + havuzlanmış normal plazma
Eğer aPTT düzelirseKoagülasyon faktör eksikliği
Eğer aPTT düzelmezse ve hala uzun kalırsa

Koagülasyon faktörlerine karşı antikor

Heparin

Lupus antikoagülanı

Kliniğinde kanama eğilimi değil de trombozu olan hastalarda lupus antikoagülanı akla gelmeli, ortama fosfolipit ilave edildiğinde test düzelir.

Kanama öyküsü olmayıp aPTT uzun bulunan kişilerde nadir görülen FXII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen düşünülmelidir.

Protrombin zamanı (PT)

- Sitratlı plazma örneğine kalsiyum ve tromboplastin (Fosfolipit ve doku faktörü kaynağı) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen zaman tayin edilir.
- Test sırasında kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arası değişkenlik gösterebilir.
- Bu değişkenliği ortadan kaldırmak için INR hesaplaması önerilmektedir.
- Oral antikoagülan tedavinin monitorizasyonu için INR kullanılır.

Protrombin zamanı (PT) uzamasına neden olan durumlar

- Fibrinojen
- Protrombin
- FVII
- FX' un aktivitelerinin değerlendirildiği bir tarama testidir.
- PT uzun , aPTT normal ise kalıtsal nedenlerden yalnızca FVII eksikliğinde görülür.

Karaciğer hastalıkları,

Vit K eksikliği

DİK aPT uzamasına neden olabilir.

Trombin zamanı

- Sitratlı plazma örneğine trombin eklenerek pıhtı oluşum zamanı ölçülür.

Trombin zamanı uzun ölçüldüğünde

- afibrinojenemi
- Hipofbrinojenemi
- disfibrinojenemi

- Heparin trombin zamanını uzatır.

- Trombinin aksine bir çeşit yılan zehiri olan reptilaz kullanılarak ölçülen reptilaz zamanı ölçümünde reptilaz heparin tarafından inhibe edilemeyeceği için reptilaz zamanı normal olarak bulunur

Thrombin Zamanı (TT) N: 9-35 sn

Düşük Fibrinojen

(<200 mg%),

- Disfibrinogenemi
- fibrin yıkım ürünleri
- Heparin tedavisi uzatır

Reptilaz Zamanı (RT) N: 9-35 sn

Düşük Fibrinojen

(<200 mg%),

- Disfibrinogenemi
- fibrin yıkım ürünleri uzatır
- Heparin tedavisi uzatmaz

Uzamış TT+Normal RT= HEPARİN TEDAVİSİ

Lupus AK veya Bazal aPTT yüksek vakalarda

Heparin Tedavisi TT ile montorize edilmelidir.

Faktör düzey tayini

- Tarama testleri sonucunda hangi faktör ya da faktörlerde eksiklik olduğu düşünülüyorsa o faktörlerin plazma düzeyi saptanır.

PT.....N
aPTT.....N
TT.....N
Fibrinojen.....N
Trombosit sayısı.....N

Hasta travma veya cerrahiye baėlı kanama öyküsü veriyor.

- Trombosit hastalıkları (konjenital veya akkiz)
- VWH
- FVIII aPTT'nin uzamasına neden olacak kadar düşük değil (normalin %30' u).
- FXIII eksikliği
- Vasküler hastalık
- Aėır bir vasküler travma nedeni ile kanama
- Fibrinolizis bozukluğu; örneėin antiplazmin veya PAI-1 eksikliği

PT.....	Uzun
aPTT.....	N
TT.....	N
Fibrinojen.....	N
Trombosit sayısı.....	N

- FVII eksikliği: konjenital veya Vit K veya KC hastalığına sekonder
- Oral antikoagölan tedavi
- Lupus antikoagölanları (Bazı tromboplastinler lupus benzeri antikoagölanlara duyarlı)
- Hafif faktör II, V ve X eksikliği
- Yüksek doz heparin kullanımı

PT.....N
aPTT.....Uzun
TT..... N
Fibrinojen.....N
Trombosit.....N

- FVIII, FIX, XI, XII, prekallikrein, HMWK eksikliği
- Von Willebrand Hastalığı
- Lupus antikoagülanı
- Hafif FII, V, X eksikliği
- Heparin etkisi

PT.....Uzun
aPTT.....Uzun
TT.....N
Fibrinojen.....N
Trombosit sayısı.....N

- Vit K eksikliği
- FII, V, X eksikliği
- Multipl faktör eksikliği örn: KC yetmezliği
- Kombine FV +FVIII eksikliği
- Yüksek doz heparin veya kumadin kullanımı

PT.....Uzun
aPTT.....Uzun
TT.....Uzun
Fibrinojen.....N/anormal
Platelet.....N

- Heparin (aşırı dozda)
- KC hastalığı
- Afibrinojenemi, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi
- Fibrin polimerizasyonunun inhibisyonu
- Hyperfibrinolizis
- Faktör X.V.II, eksikliği

PT.....N
aPTT.....N
TT.....N
Fibrinojen.....N
Trombosit sayısı.....düşük

- Trombositopeni etyolojisi araştırılmalıdır.

PT.....Uzun
aPTT.....Uzun
TT.....N
Fibrinojen.....N/anormal
Trombosit sayısı.....düşük

- Massif transfüzyon (depo kan)
- Kronik KC hastalığı (özellikle siroz)
- Akut DİK
- DİK ile birlikte akut KC nekrozu



Teşekkürler