



HEMOSTASE

fysiologie en pathologie

Prof. Dr. Cees Th. Smit Sibinga, FRCP Edin, FRCPath
ID Consulting for
International Development of Transfusion Medicine (IDTM)
University of Groningen, NL



The Physiology and Pathology of Hemostasis

By ARMAND J. QUICK, Ph.D., M.D.
Professor of Biochemistry, Marquette University School of Medicine

With 18 Illustrations



LEA & FEBIGER
PHILADELPHIA
1951

vraag

Wat zijn de vier basis processen van de hemostase?

fysiologie van de hemostase

1856 – Virchov's trias

Essentieel voor hemostase zijn

1. Veranderingen aan de vaatwand
2. Veranderingen in de viscositeit van bloed
3. Veranderingen in het stroompatroon van bloed

fysiologie van de hemostase

1904-1905 – Schmidt en Morawitz

Fibrinogeen wordt enzymatisch omgezet in een fibrinenetwerk door thrombine.

Thrombine ontstaat uit een pro-enzym, het prothrombine.

fysiologie van de hemostase

Vier basale processen –

1. Vaatwand reactie – contractie
2. Primaire hemostase of bloedstelping
3. Secundaire hemostase of bloedstolling
4. Opruimen van het stolsel - fibrinolyse

fysiologie van de hemostase

Vaatwand –

1. Integriteit – endotheel, collageen, gladde spiervezels
2. Oppervlakte of zeta potentiaal (endotheel)
3. Collageen expositie/contact
4. Spiercontractie (vasoconstrictie)

fysiologie van de hemostase

Bloedstelping (primair) –

Bloedplaatjes of trombocytenfunctie

- Adhesie aan oppervlak (zeta potentiaal)
- Vormverandering (pseudopod vorming)
- Aggregatie (reversibel → irreversibel)
- Release van vesikel/dense body inhoud
- Contractie

fysiologie van de hemostase

Vesikel/Dense Body inhoud –

Amines – serotonine, 5-HT, catecholamines, histamine

Enzymen – zure hydrolasen

Plaatjes factoren – PF 3 en PF4

Eiwitten – fibrinogeen, albumine, *permeability* factor

Overige stoffen – lipoproteinen, mucopolysacchariden, Ca^{++}

fysiologie van de hemostase

Bloedstolling (secundair) –

Stollingseiwitten/factoren

- contact activering
- extrinsieke cascade
- intrinsieke cascade
- fibrine vorming

bloedstelping en bloedstolling

Enzymatisch proces waarbij pro-enzymen worden omgezet in actieve enzymen of enzym complexen

Matrix voor de enzymcomplexen zijn **fosfolipiden** (bv cefaline)

Katalysator van de processen is Ca^{++} (divalent kation)

vraag

Wat is de essentie van het
hemostatisch proces?

bloedstelping en bloedstolling

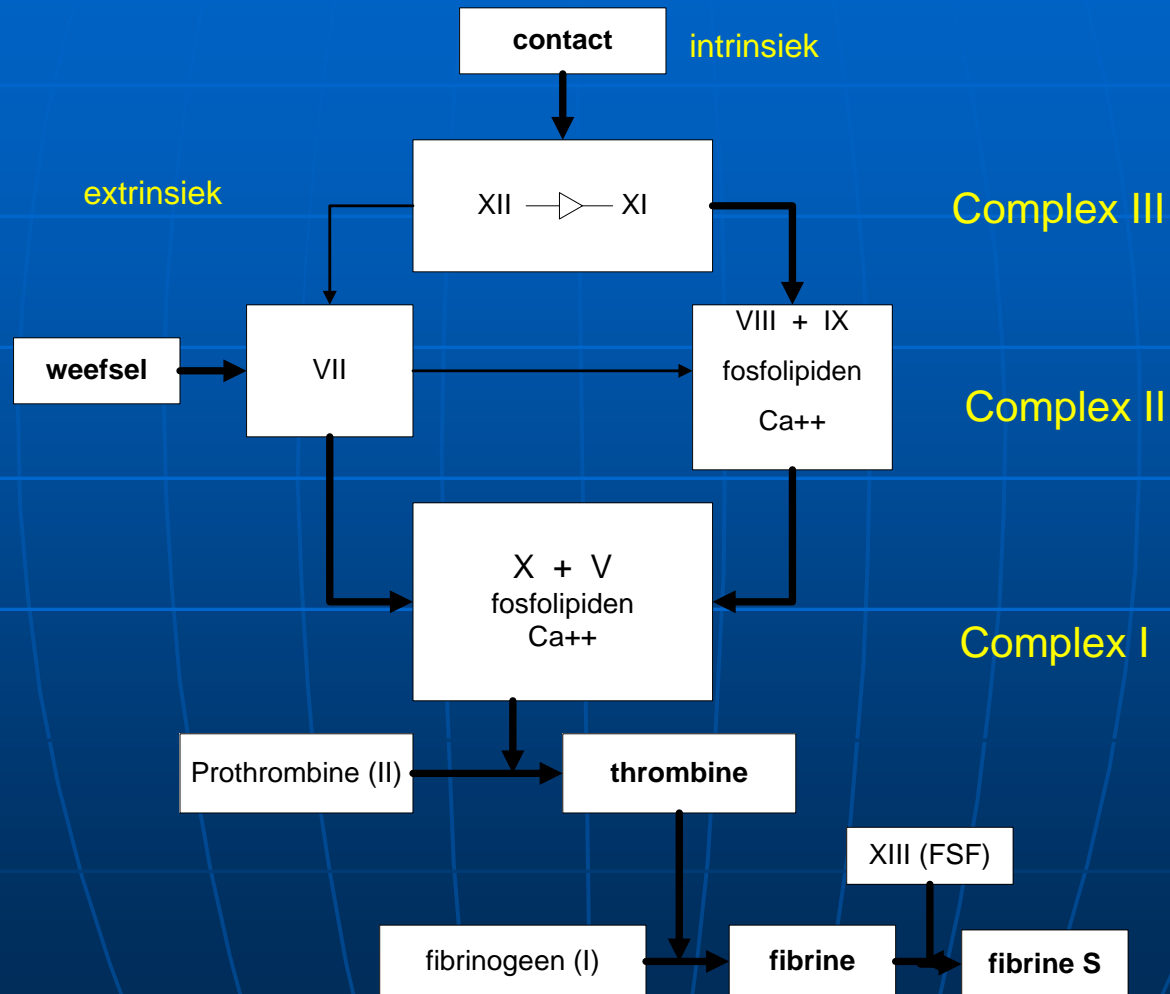
Essentie –

omzetting van het dimere fibrinogeen in het
polymere fibrine (netwerk)

stabilisering door S-bruggen (FSF of factor XIII)

Fibrinedraden zijn van belang voor de in groei van
fibrocyten – wondgenezing/litteken vorming

bloedstelping en bloedstolling



bloedstelping en bloedstolling

Stollingsfactoren –

- I fibrinogeen
- II prothrombine
- V pro-accelerine
- VII pro-convertine
- VIII anti-Hemofilie A factor (complex met von Willebrand factor)
- IX anti-Hemofilie B/Christmas factor
- X Stuart-Prower factor
- XI anti-Hemofilie C factor/plasma thromboplastine antecedent (PTA)
- XII Contact of Hageman factor
- XIII Fibrine stabiliserende factor (FSF)

bloedstelping en bloedstolling

Synthese stollingseiwitten –

Lever – meeste eiwitten (mitochondriaal)

Factor II, VII, IX en X (prothrombine complex)
zijn vitamine K afhankelijk

Vaatwand – Factor VIII

Nier – von Willebrand factor

fibrinolyse

Opruimen van het stolsel

Enzymatisch proces, intrinsiek en extrinsiek

Activering van het pro-enzym **plasminogeen**,
omzetting in het actieve enzym **plasmine**

Proces komt traag op gang, breekt de polymeren af
in split of degradatie producten (FDP)

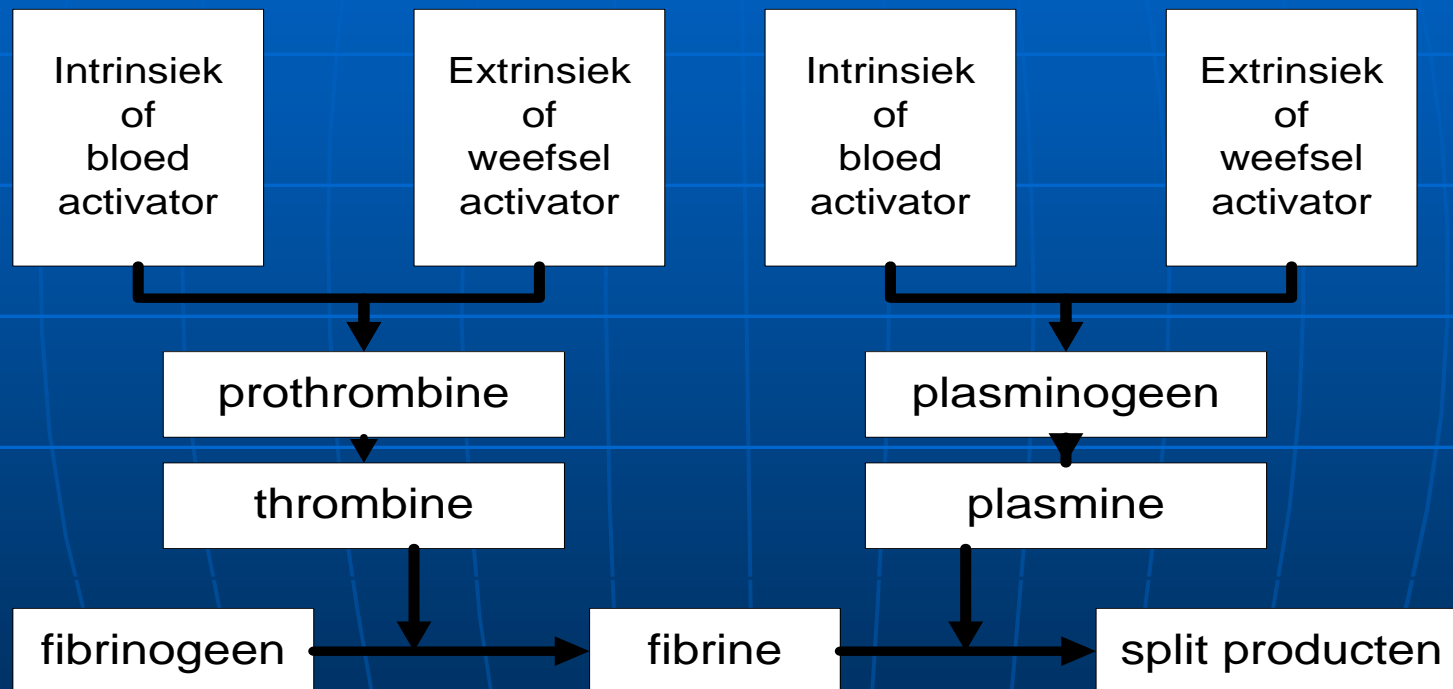
Nier produceert een plasmine activator – **urokinase**

Streptococci produceren ook een activator –
streptokinase

bloedstelping en bloedstolling

bloedstolling

fibrinolyse



vraag

Waar kunnen defecten van de
hemostase toe leiden?

pathofysiologie van de hemostase

Defecten van de hemostase

1. Erfelijk/aangeboren
2. Verworven
3. Combinatie

Defecten kunnen leiden tot een **bloedingsneiging** (tekort schieten) of een **tromboseneiging** (doorschieten)

pathofysiologie van de hemostase

Bloedingsneiging –

Vaatwand – capillaire fragiliteit

Bloedplaatjes – thrombocytopenie,
thrombocytopathie,
thrombasthenie (Glanzman)

Stollings eiwitten – deficienties

Consumptie coagulopathie

Intravasale stolling (DIS)

Actieve fibrinolyse (FSF deficientie)

pathofysiologie van de hemostase

Thromboseneiging –

- Vaatwand - defecten (atherosclerose)
- Bloedplaatjes - thrombocytose, proteïne C
deficiëntie
- Stollingseiwitten - hypercoagulabiliteit, anti-
thrombine III deficiëntie

pathofysiologie van de hemostase

Aangeboren en verworven defecten –

Vaatwand –

- verlies elasticiteit, seniele purpura, Ehlers-Danlos, Vaquez-Osler;
- Henoch-Schönlein (anafylaxie), koortsende ziekten;
- negatieve eiwitbalans (Cushing), steroid gebruik, seniele ecchymosen;
- ziekte van Rendu-Osler;
- vitamine C tekort, scorbuut

pathofysiologie van de hemostase

Aangeboren en verworven defecten –

Bloedplaatjes –

a. Thrombocytopenie

- verhoogde afbraak: *immuun bepaald* (LE, iso-antistoffen; *medicamenteus* (acetosalicylzuur, chlorothiazide)
- verhoogd verbruik: DIS, consumptie coagulopathie
- verminderde aanmaak: *beenmergdepressie* (chlooramfenicol, cytostatica, bestraling); *verdringing* (metastasen, leukemie)
- verdelingseffect: splenomegalie, reuzen hemangioom

pathofysiologie van de hemostase

Aangeboren en verworven defecten –

Bloedplaatjes –

b. Thrombocytopathie

- erfelijk: von Willebrand-Jürgens, Glanzman, Bernard-Soulier;
- verworven: *medicamenteus* (acetosalicylzuur, indomethacine, pyrazolon derivaten, dextranen); *primaire aandoeningen* (uremie, paraproteïnemie)

pathofysiologie van de hemostase

Aangeboren en verworven defecten –

Stollingsfactoren –

- erfelijk: hemofilie A, B, C, overige stollingsfactor deficienties (soms dubbel – FV/FVIII)
- verworven: vitamine K deficiëntie, coumarine derivaten, leverziekten, circulerende anticoagulantia/inhibitoren, verbruik – DIS, consumptie coagulopathie

pathofysiologie van de hemostase

Klinisch onderzoek –

1. Anamnese (patiënt en familie)
2. Lichamenlijk onderzoek (inclusief funduscopie)
3. Laboratorium onderzoek:
 - bloedingstijd
 - stollingstijd (vol bloed/thromboelastografie)
 - APTT, PT, TT
 - stollingsfactoren
 - fibrinolyse en FDP
 - trombocyten telling en functie (adhesie, aggregatie, morfologie)
 - vaatwand/capillaire fragiliteit