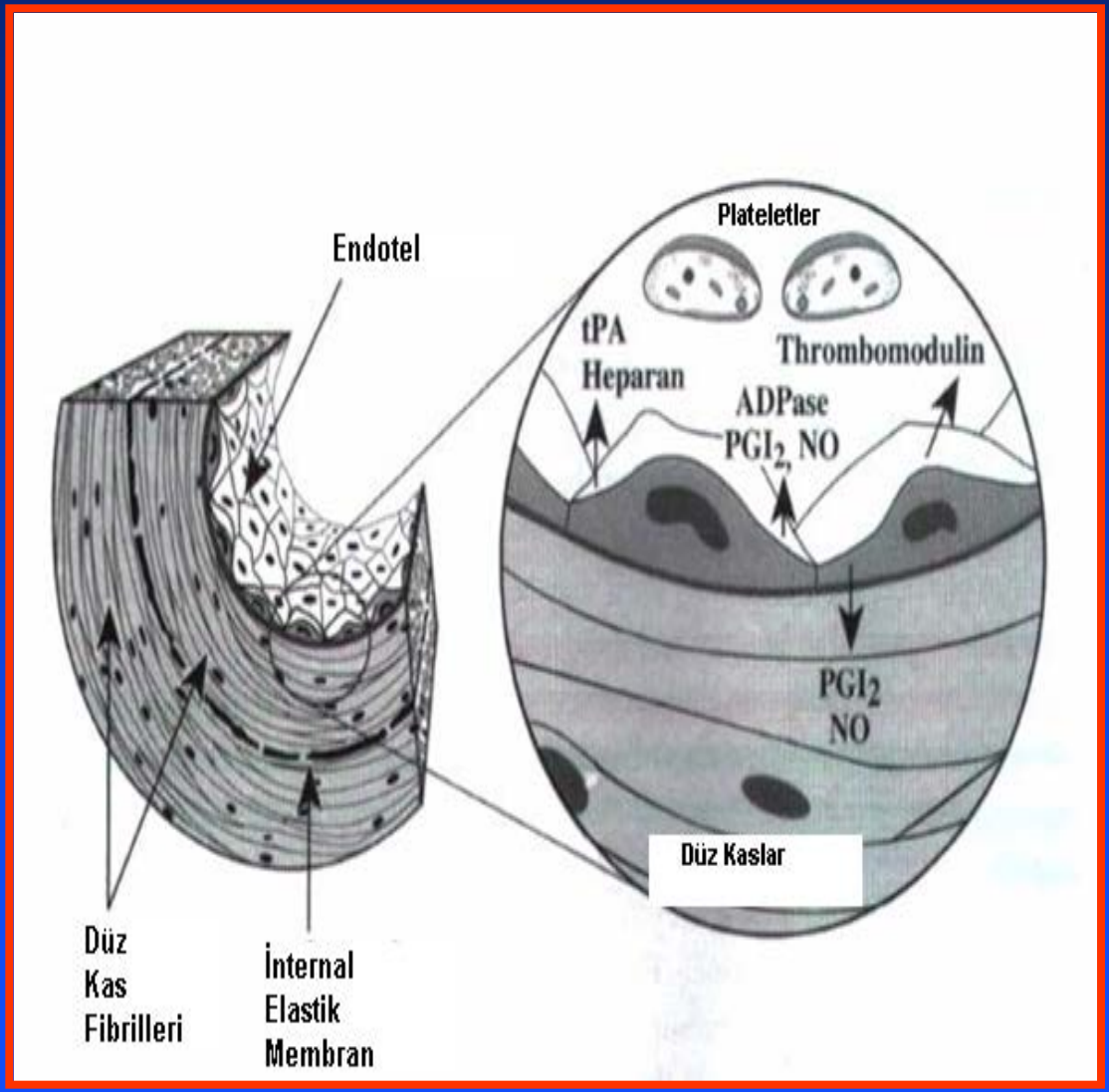
Koagulasyonun Patofizyolojisi ve Koagulaston *Bozuklukları*

Mustafa ÇETİN

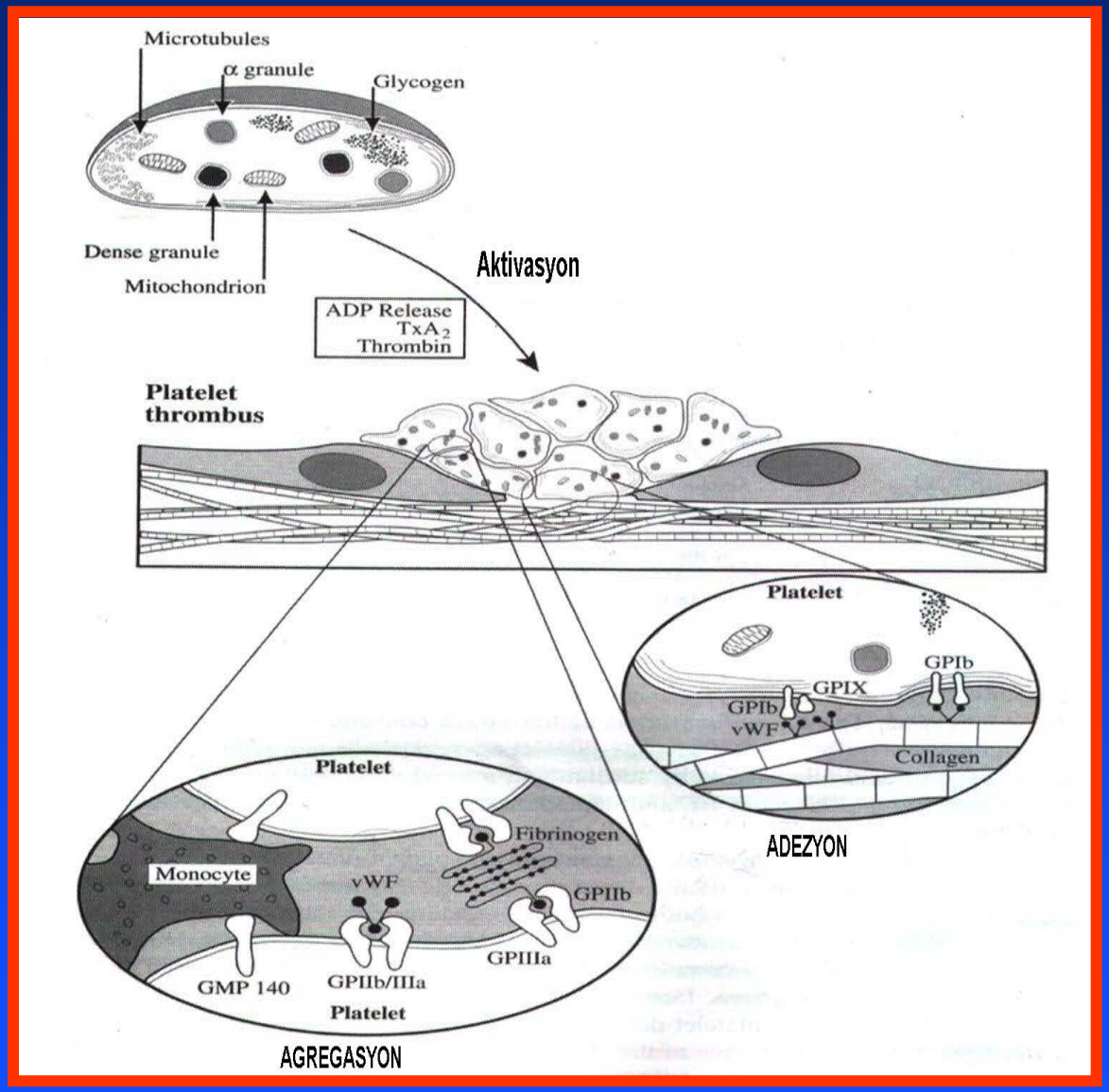
2003-2004 / Kayseri

Hema-o-statik Damar Endoteli……



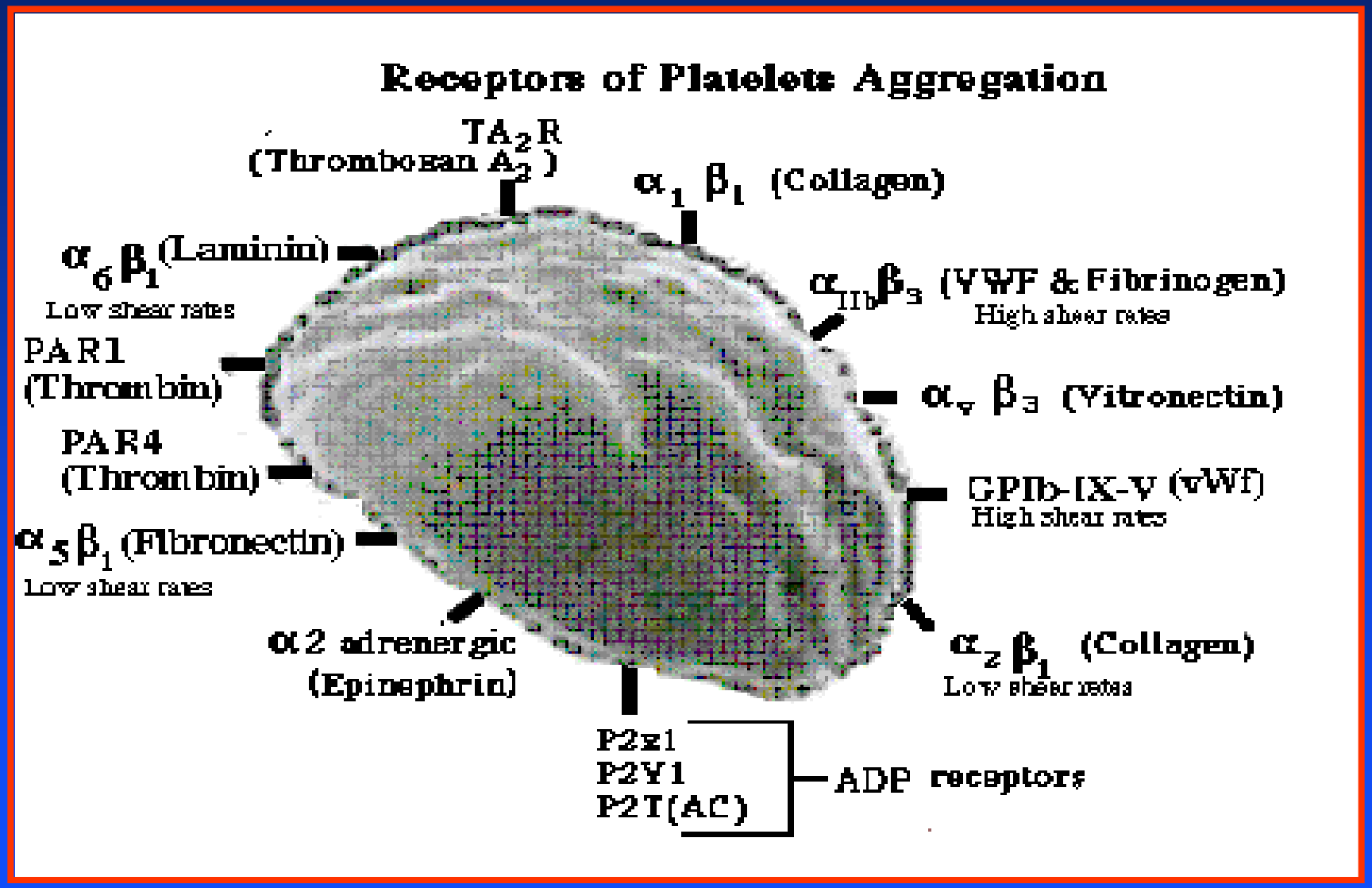
- **Endotel**
  - Tek katlı hc (1 - 6 x 10^{13}) tabakası
  - Ağırlık: 1 kg
  - Boyut: 6 tennis sahası
- **Vasküler tonus düzenleyiciler**
  - NO (EDRF)
  - PGI_2
  - TXA2
  - Trombomodulin
  - tPA
  - Heparan
  - ADPase

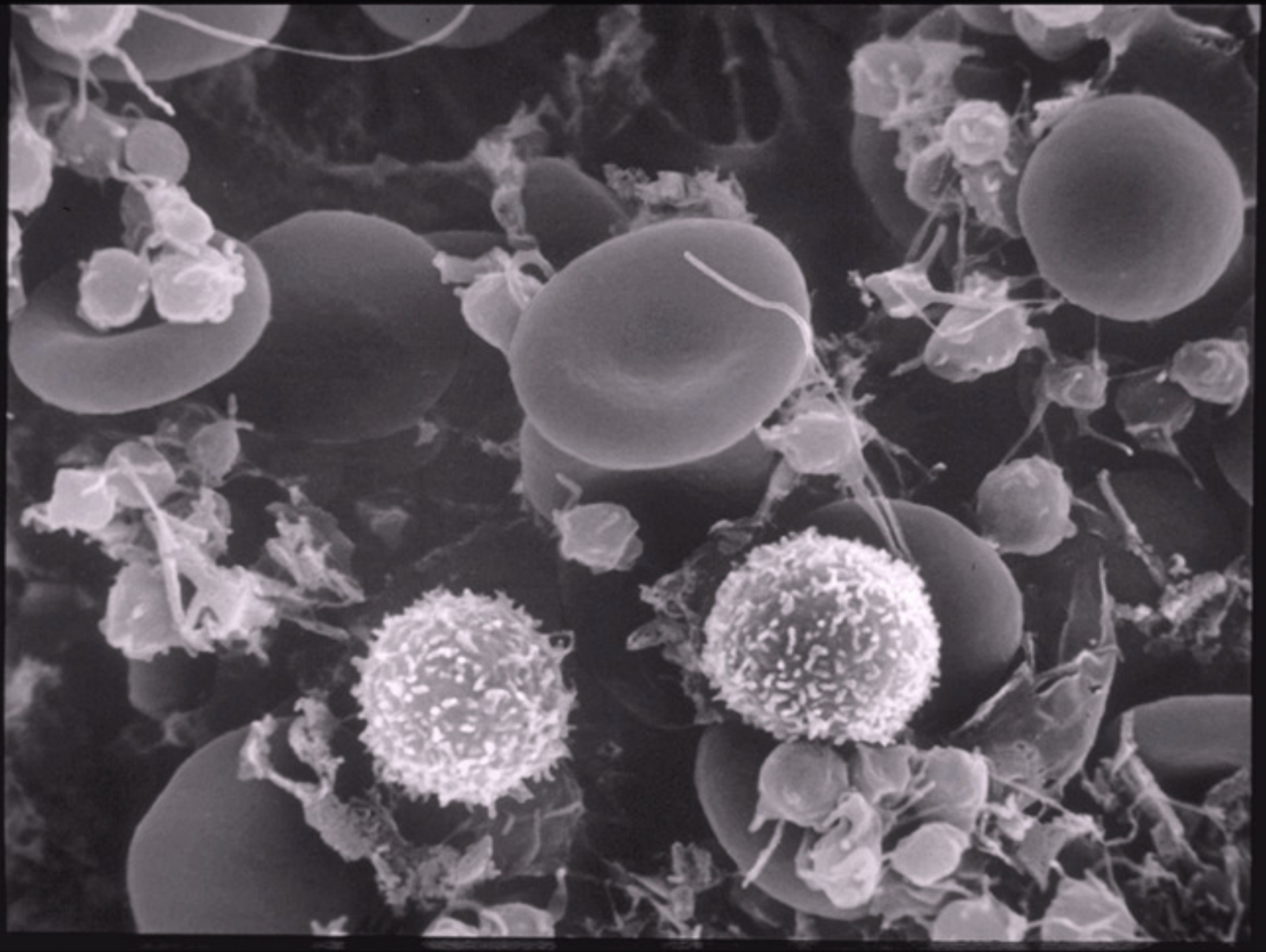
Primer Tıkaç Oluşum Aşamaları……

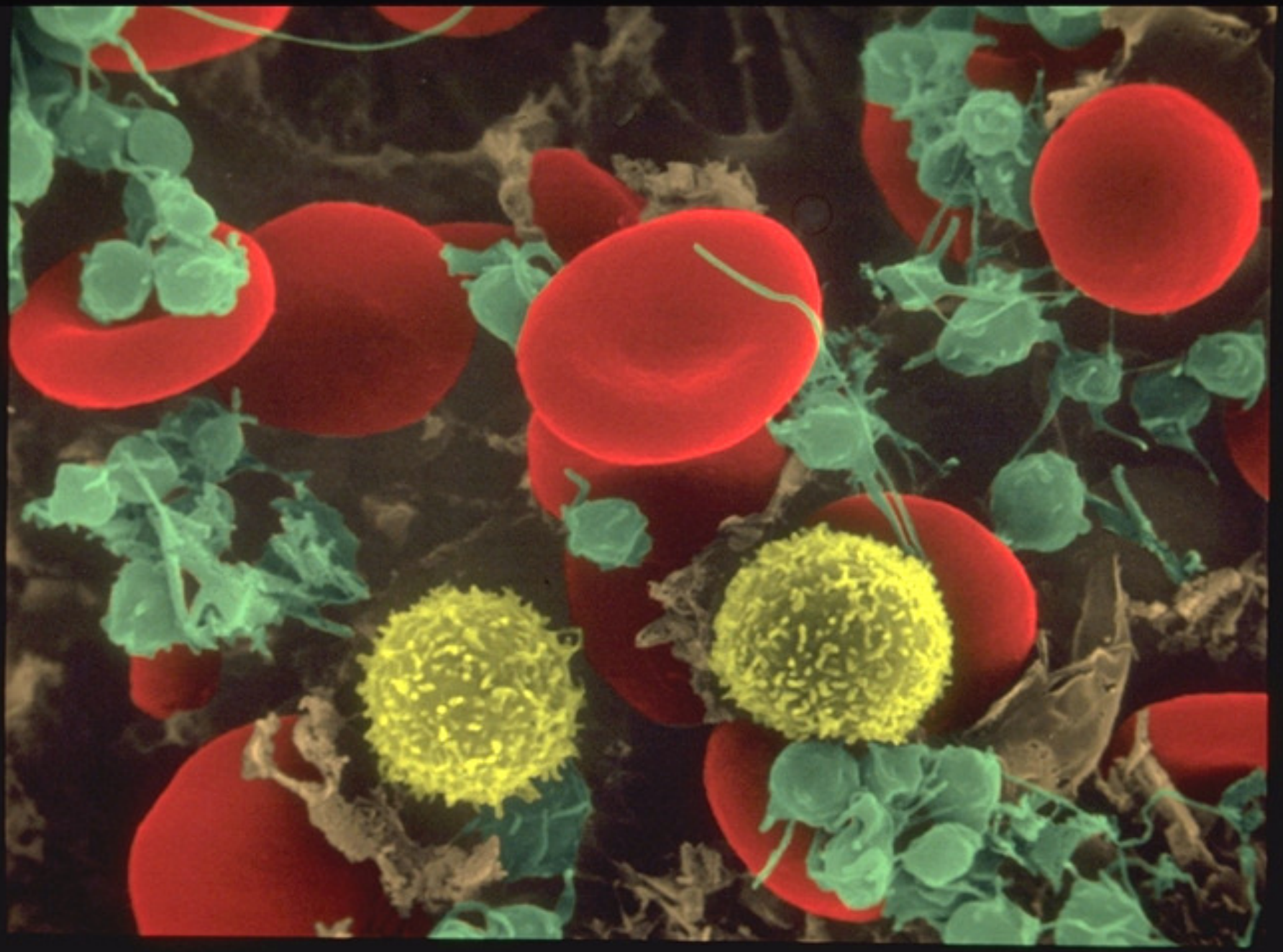


- **Aktivasyon**
  - Platelet GPIIb/IIIa reseptör aktivasyonu (40,000 - 80,000 reseptör/platelet)
  - Sitoplasmik α-granuller
    - TXA_2
    - ADP
- **Adezyon**
  - von Willebrand faktör
  - GPIb & vWF
  - Kollagen & GPIa/IIa
- **Agregasyon**
  - Plateletlerde çapraz bağlar
  - GPIIb/IIIa & fibrinogen divalent bağ

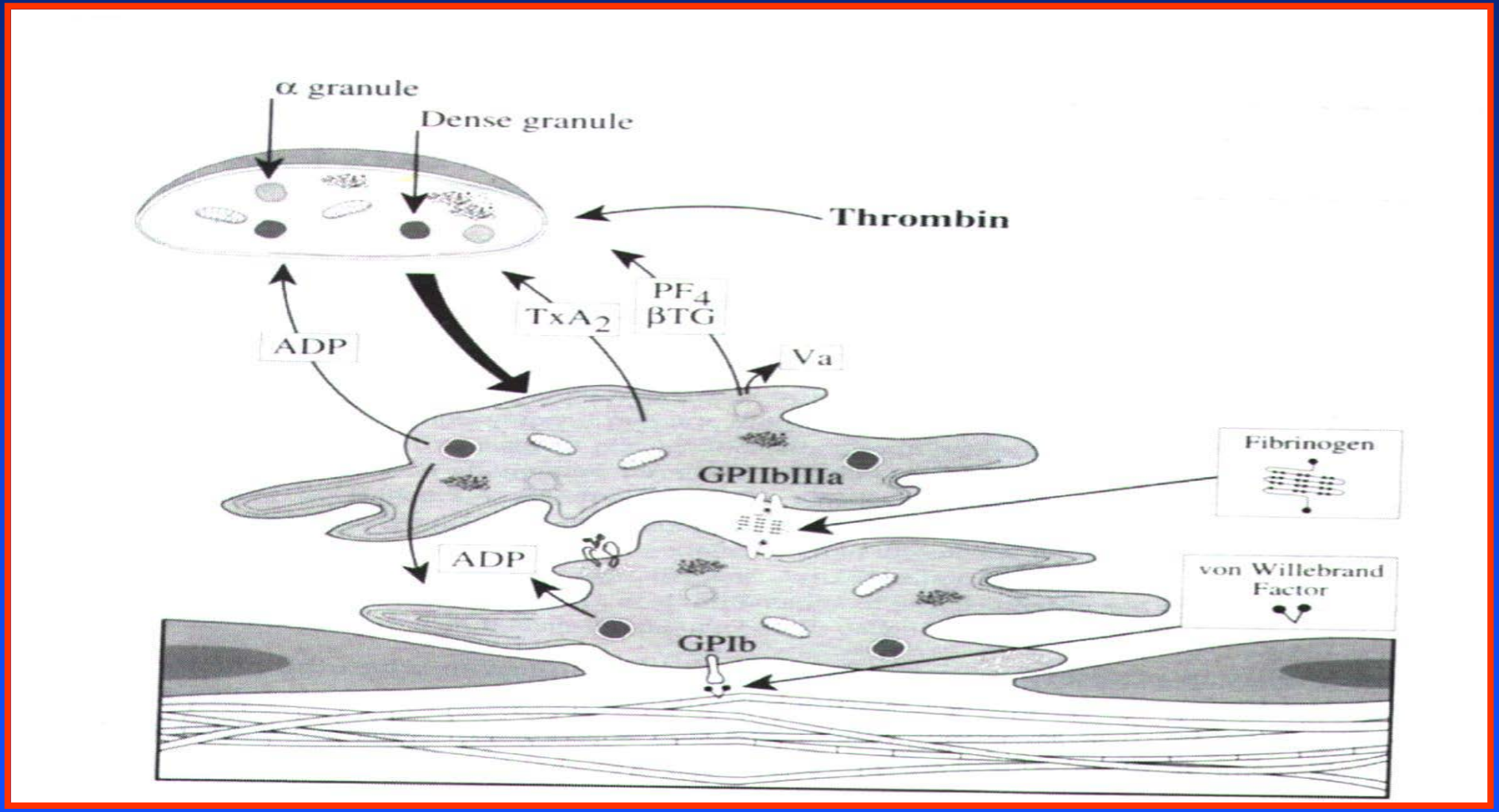
Trombosit reseptörleri

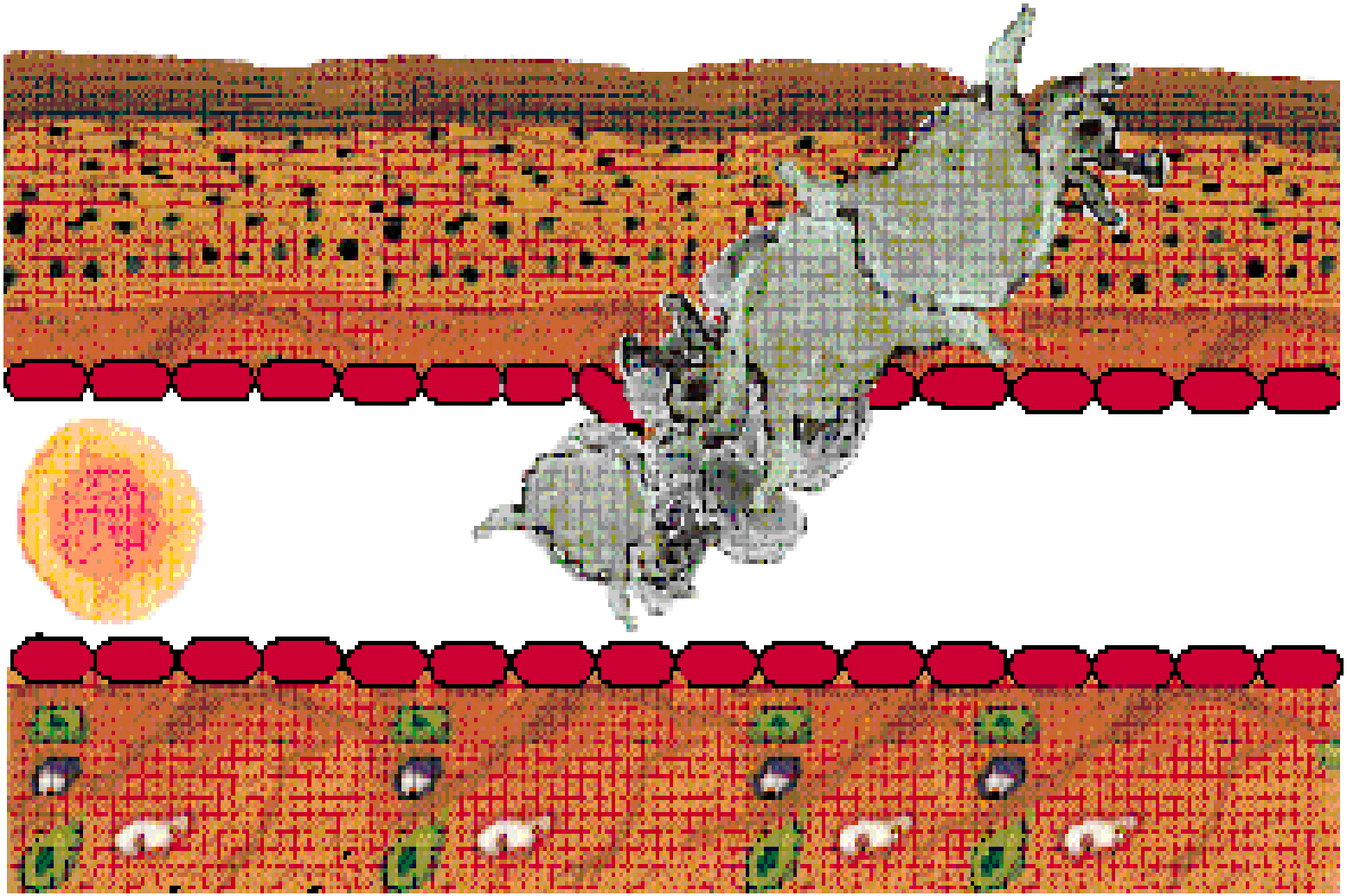


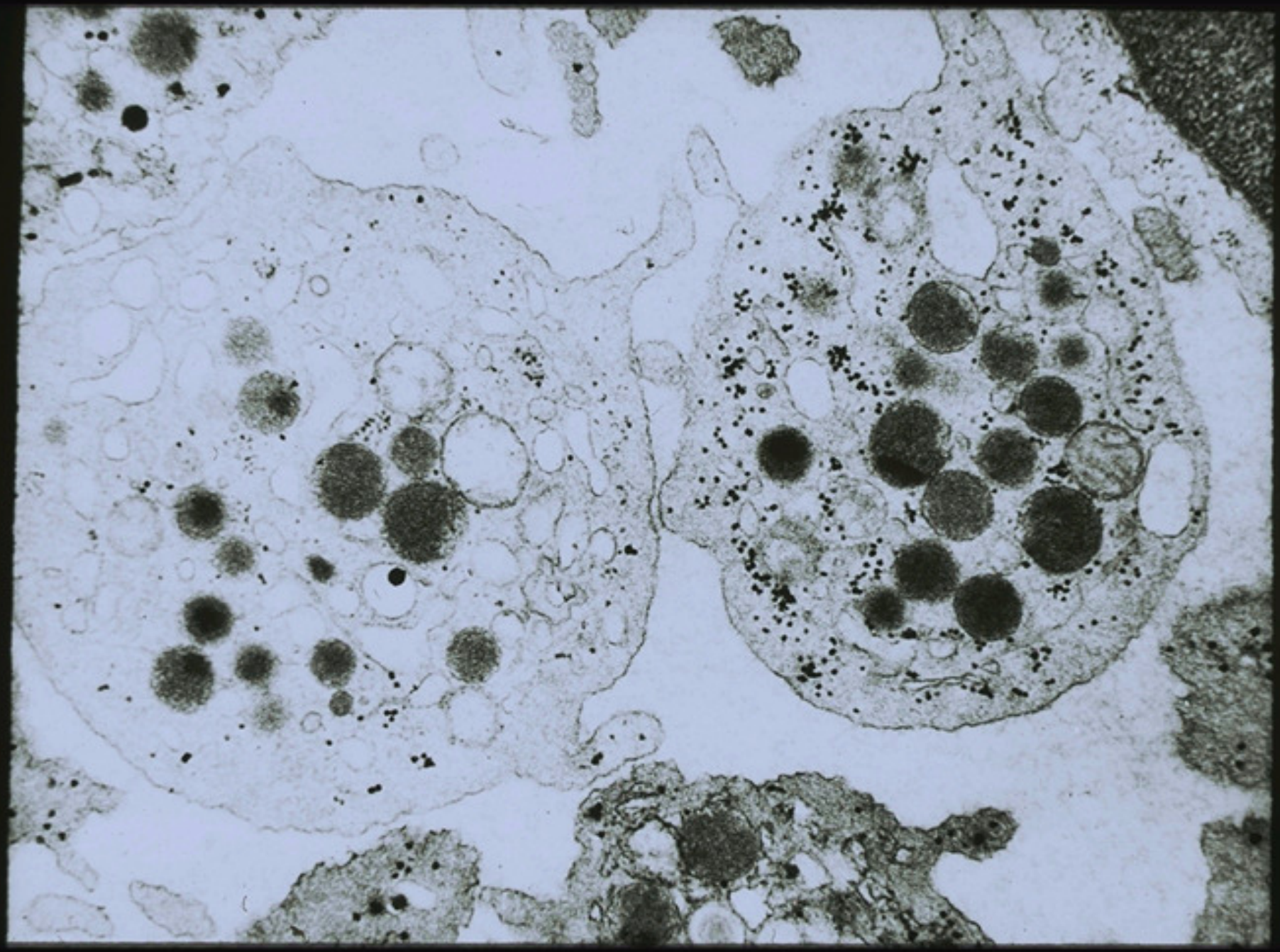




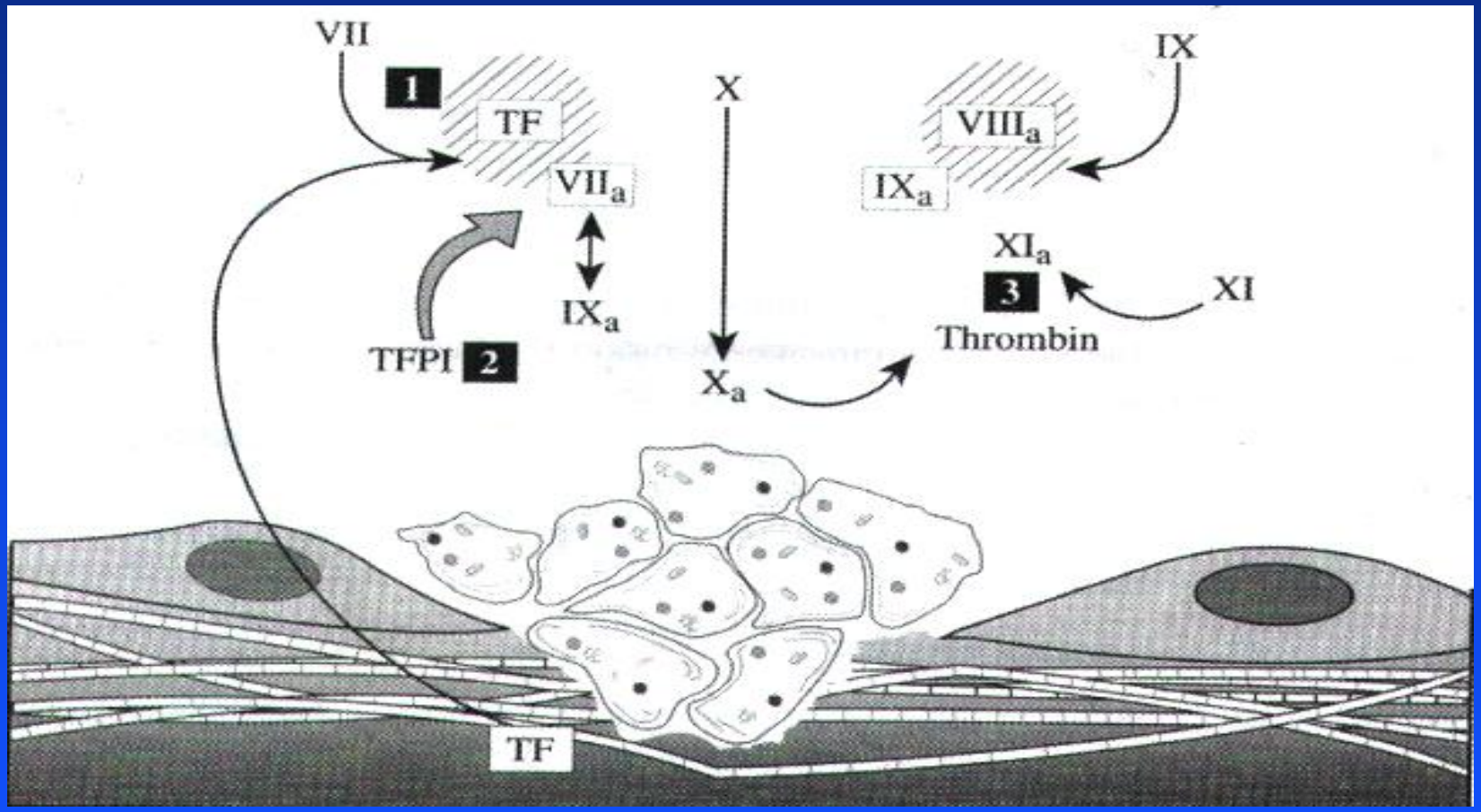
Primer Tıkaç Oluşumu

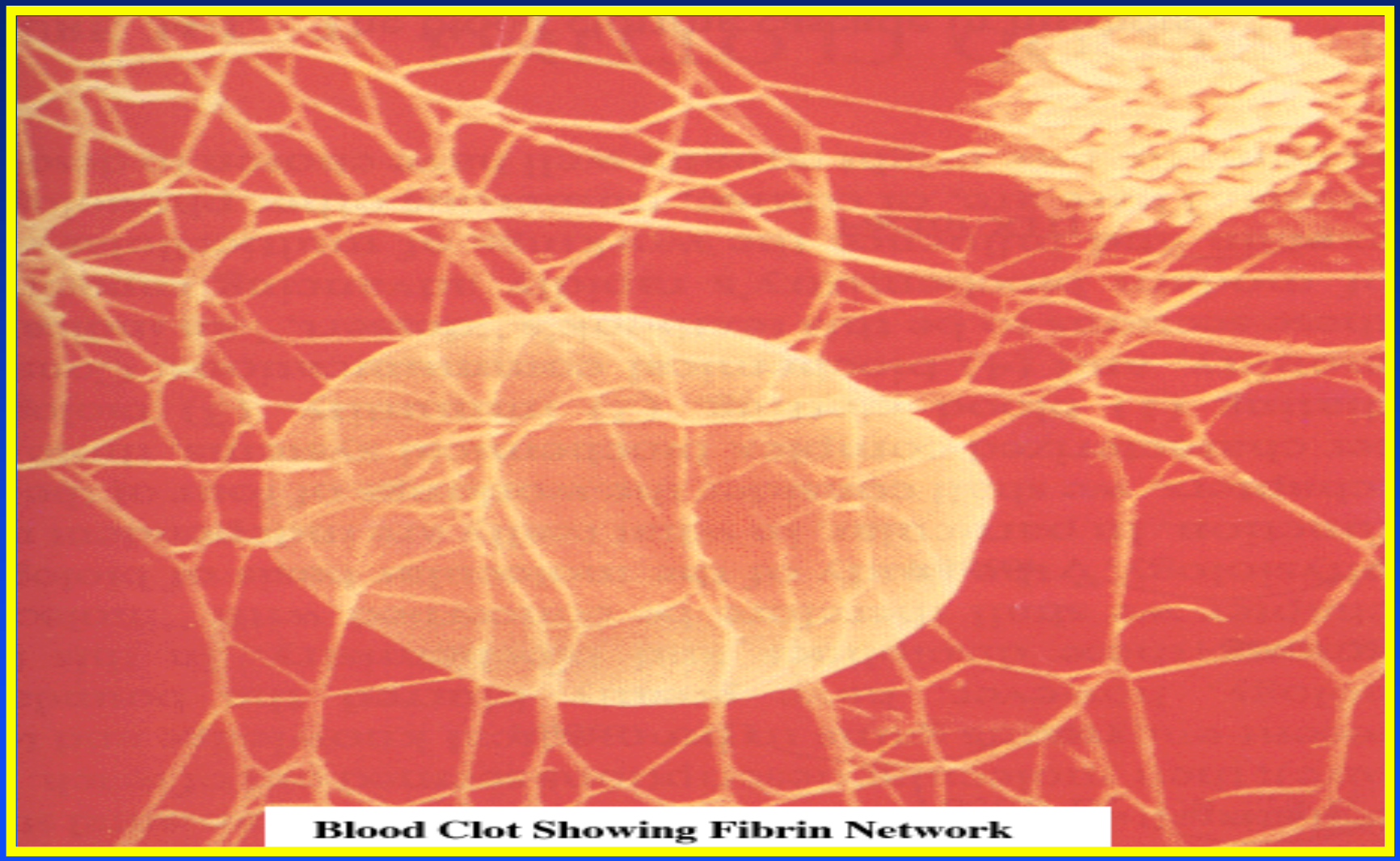




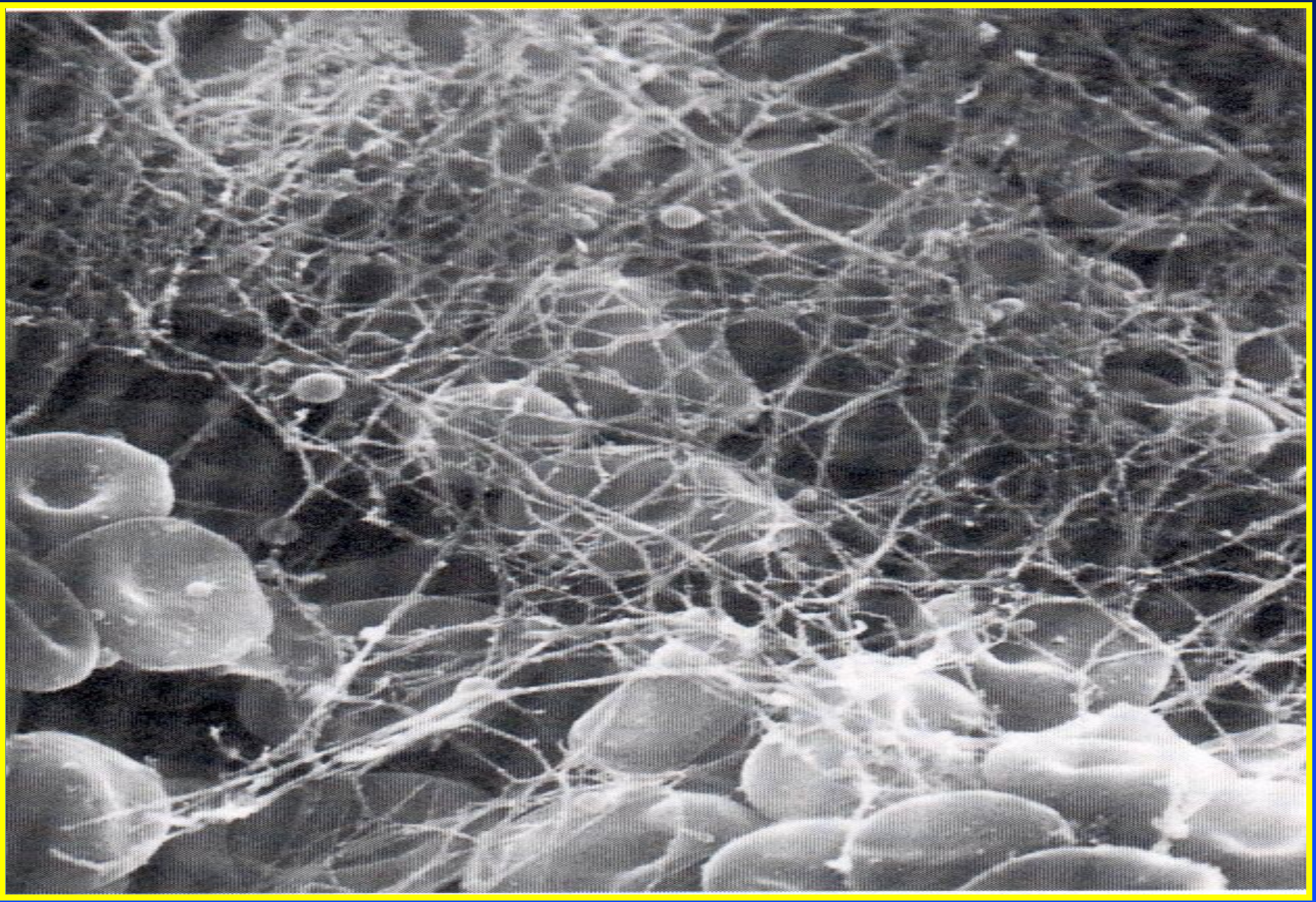


Sekonder Tıkaç Oluşumu

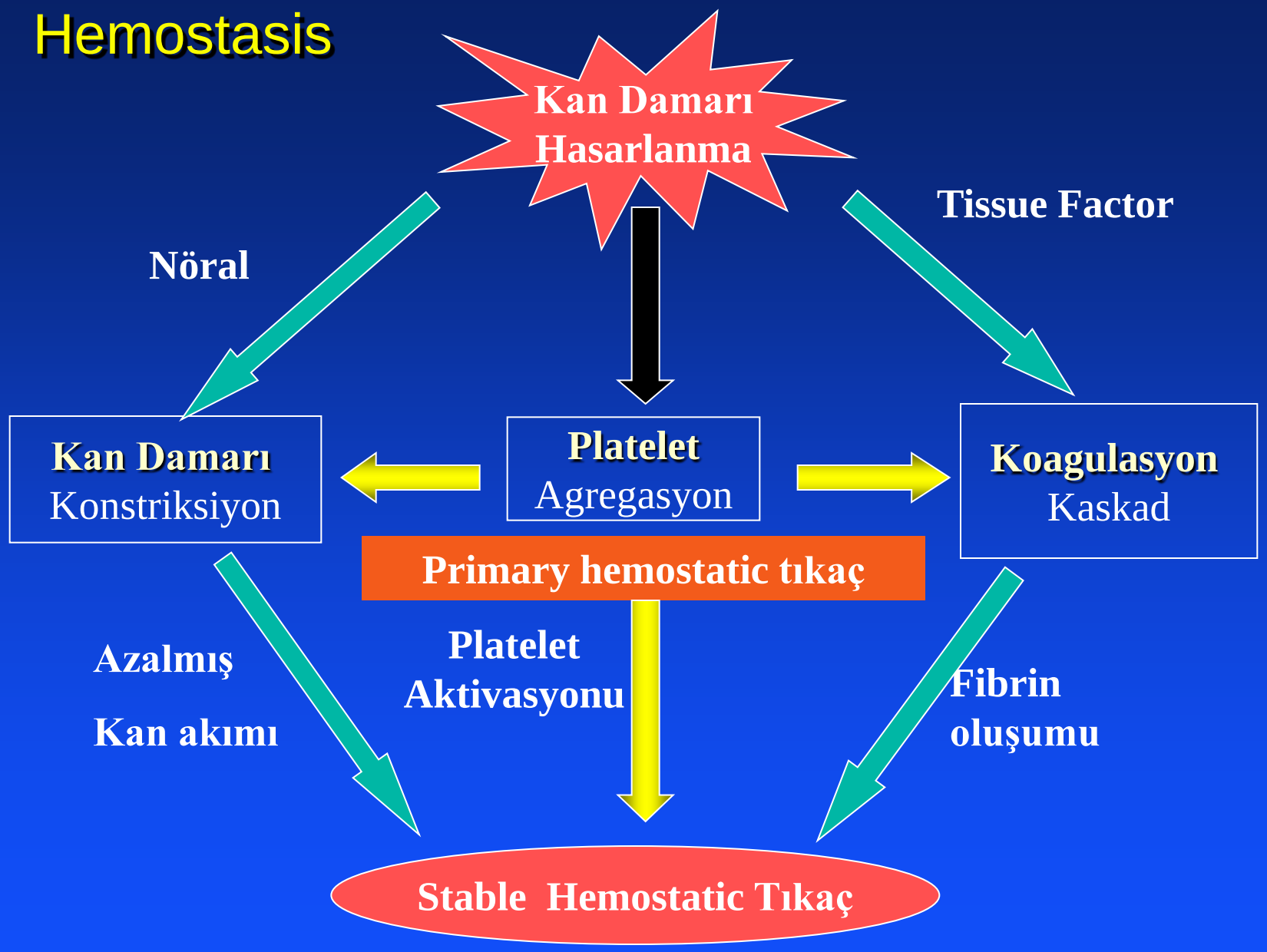




Blood Clot Showing Fibrin Network



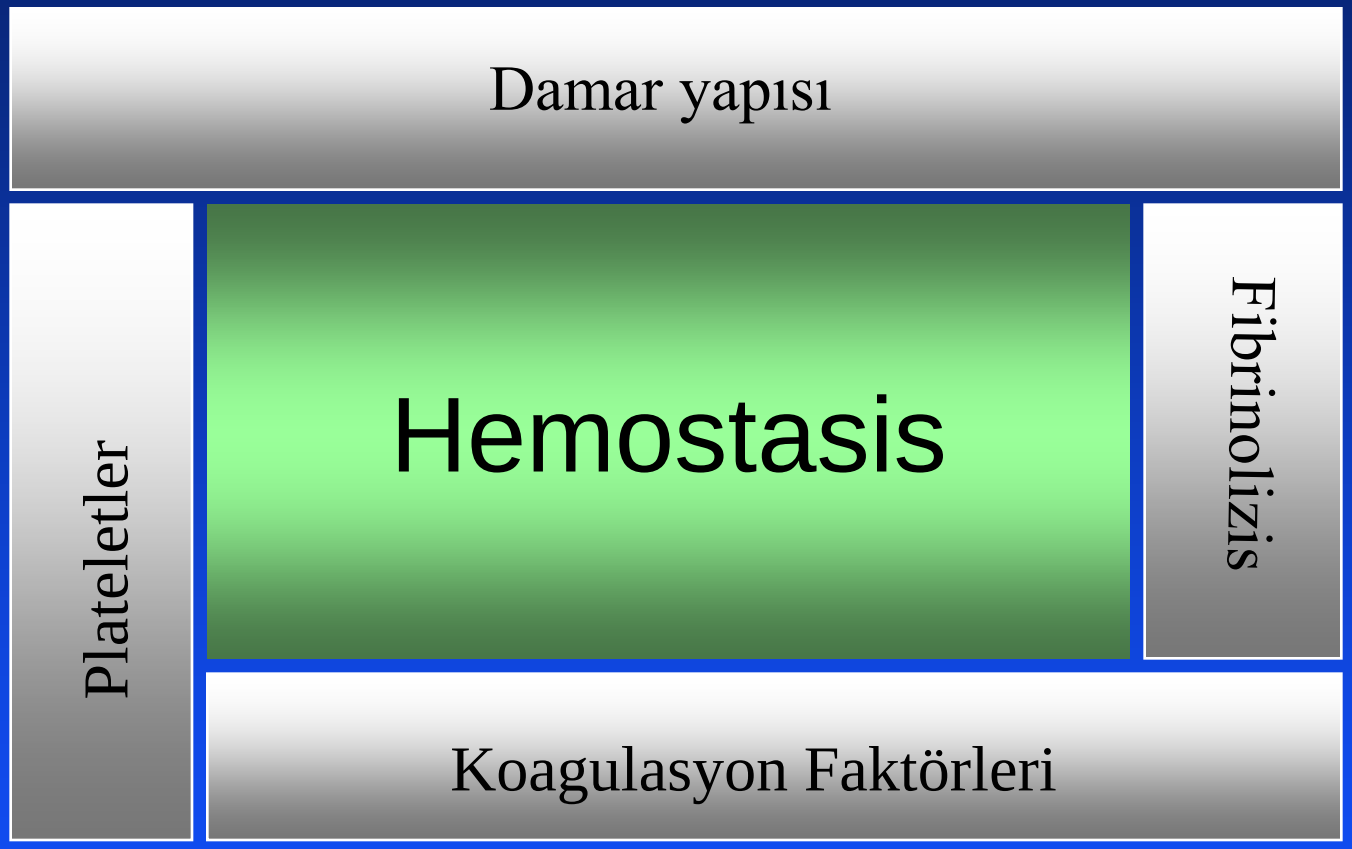
Hemostasis


Kan Damarı Hasarlanma
Nöral
Tissue Factor
Kan Damarı Konstriksiyon
Platelet Agregasyon
Koagulasyon Kaskad
Primary hemostatic tıkaç
Azalmış Kan akımı
Platelet Aktivasyonu
Fibrin oluşumu
Stable Hemostatic Tıkaç

Hemostasis

- **Kan damarları, kanın şekilli elemanları ve çeşitli plazma proteinleri tarafından kompleks bir regülasyon mekanizması ile sürdürülür.**

- **Bu regülatör sistemdeki herhangi bir bozukluk kanama diatezlerine ve/veya trombozlara yol açar.**


Damar yapısı
Plateletler
Hemostasis
Fibrinolizis
Koagulasyon Faktörleri

Hasarlı Yüzeyin Onarımı…

- **Erken dönemde primer (platelet) tıkacı (4-7 dakika)**
- **Geç dönemde sekonder (fibrin) tıkacı (İlk 6 saatte aktif, 24 saat boyunca)ile kapatılması**

  Sonucu tamamlanır

Erken (Primer) Hemostaz olayları?

Platelet&Endotel-Bağ doku

- **ADP, TXA2, PF4, salınması**
- **Adezyon :Plateletlerin subendotelyal doku ile teması (**GPIb & vWF**)**
- **Agregasyon: Plateletlerin kümelenmesi: (**GPIIb/IIIa & Fibrinojen & GPIIb/IIIa **)**

GPIb: CD42, GPIIb/IIIa: CD41-CD61

- **Erken Kanama**
- **Mukoza Kanamaları**
  - **Peteşi**
  - **Purpura**
  - **Ekimoz**
  - **Dişeti Kanaması**
  - **Menoraji**
- **Kanama Zamanında Uzama**

Platelet

Ekimoz, Purpura .

Senil Purpura

Vasculitis & Peteşi

Kanama ve Ekimozlar

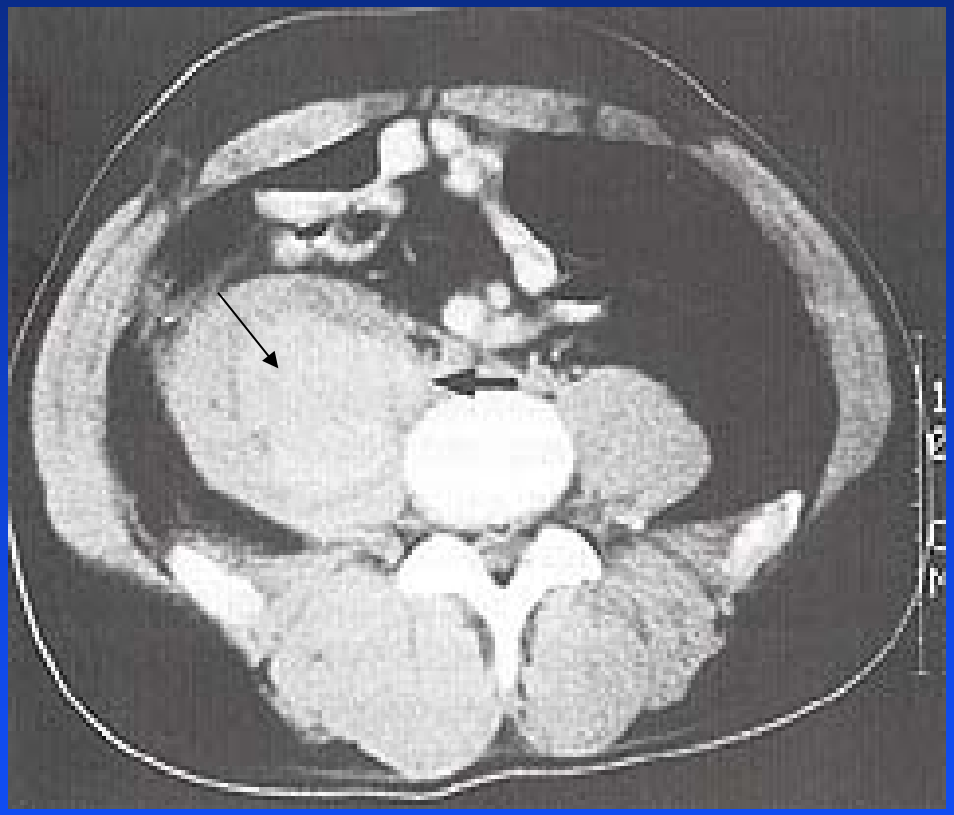
Geç (Sekonder) Hemostaz olayları ?

Pıhtılaşma proteinleri

- Plateletler Ekstrinsik ve İntrinsik sistemi aktive eder
- Pıhtılaşma proteinleri aktivasyonu
- Fibrin oluşumu
- Stabil polimerize Fibrin

- Geç Kanama
- Derin doku Kanamaları
  - Hematom
  - Hemartroz
  - Beyin kanaması
  - Menoraji
- PT, aPTT, TT Uzama

Koagulasyon defektleri



CT- psoas kası büyük hematoma

Eklem içi kanaması

Koagulasyonda Endotel Hücreleri…

- **Endotelyal Yüzey Molekülleri;**
  - **Heparan sulfat > ANTİTROMBİN**
  - **Trombomodulin> PROTEİN C, PROTEİN S**

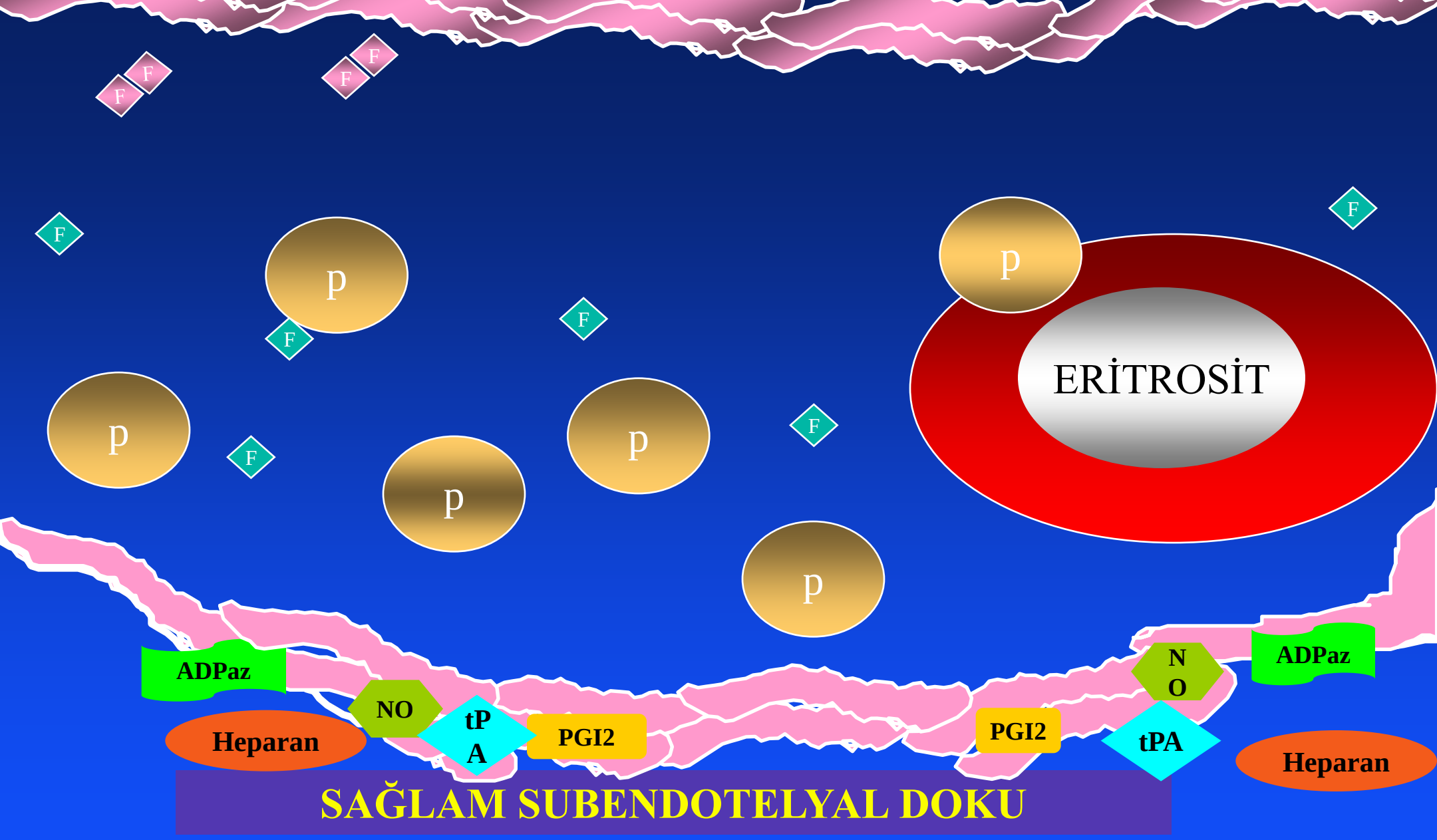
- **Endotelyal Hücre Metabolitleri**
  - **tPA > PLAZMİN aktivasyonu**
  - **TFPI > TF-FVIIa inhibisyonu**
  - **PGI2 >VAZODİLATATOR & ANTİAGREGAN**
  - **NO (EDRF) > ANTİAGREGAN**

Platelet Fosfolipitleri

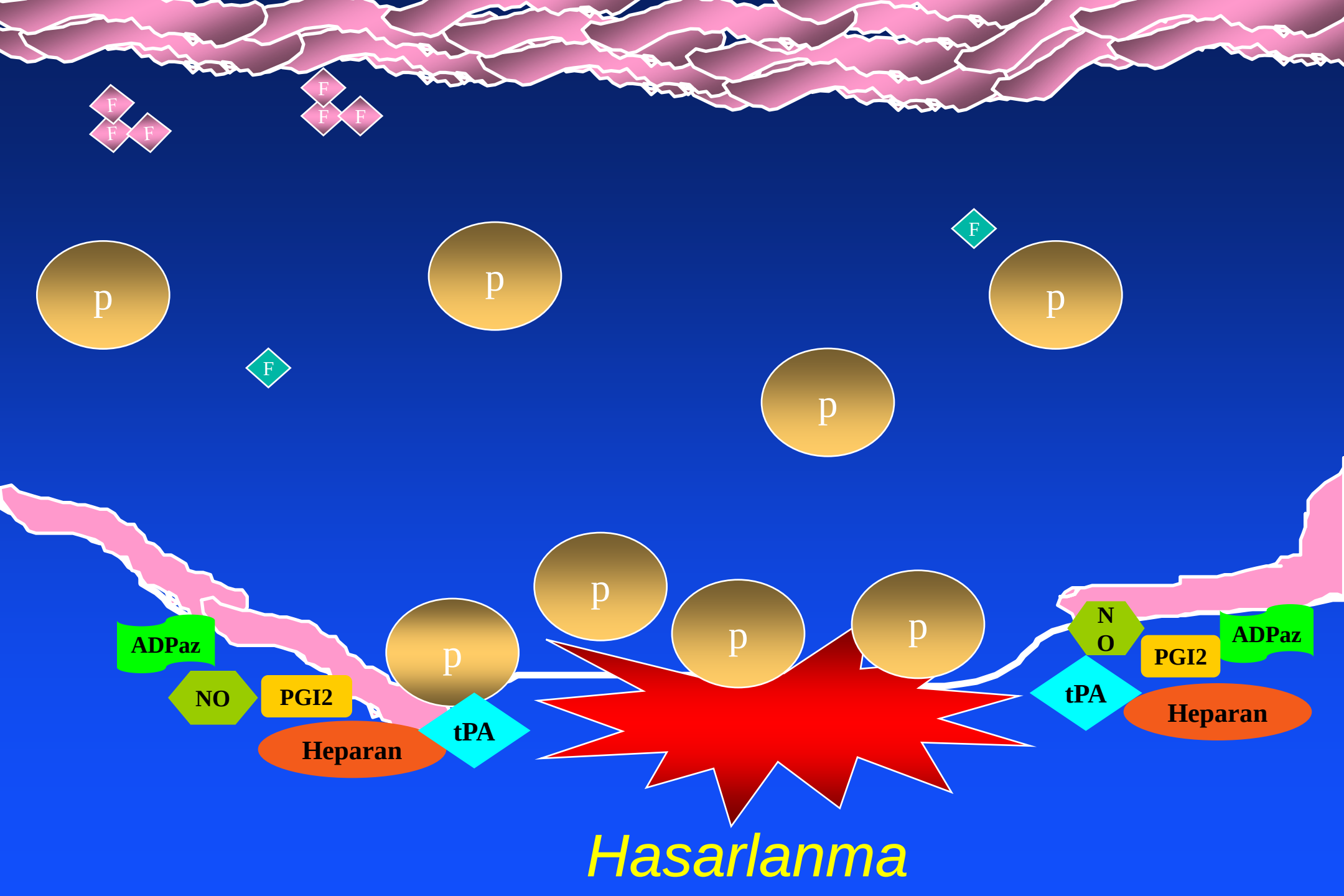
- **Kogulasyon fosfolipit yüzeylerde oluşur.**
- **Platelet fosfolipitleri kontrollu kogulasyonda primer yüzeyi oluşturur.**
- **Kalsiyum; platelet fosfolipitleri ve pıhtılaşma proteinlerinin etkileşiminde hayati rolu vardır.**

Kalsiyum: Ca++

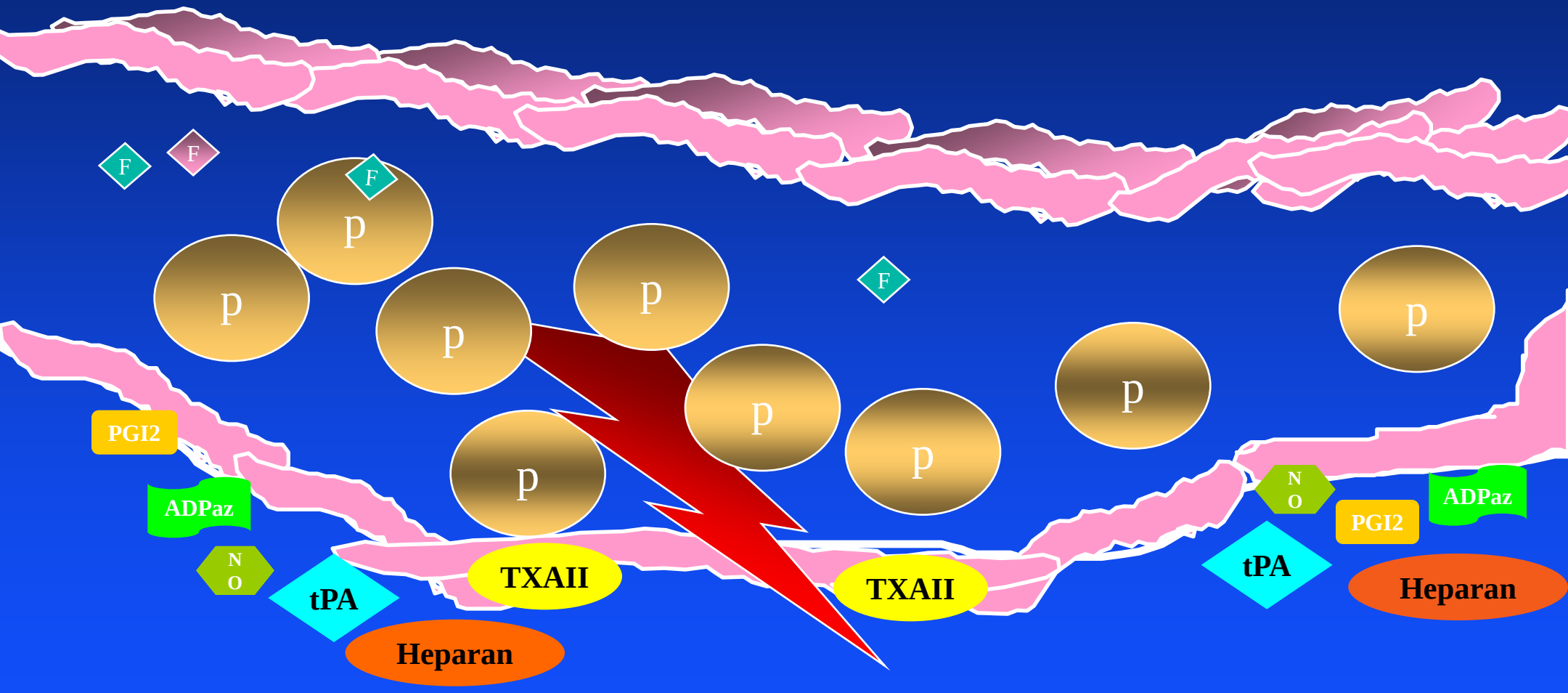
- **Ca++ platelet aktivasyonu ve agregasyonunda hayati önemi vardır.**
- **Klinik pratikte Ca++ şelatörlerİ (Sitrat, EDTA) kullanmak suretiyle antikoagule plazma örnekleri elde edebilmekteyiz.**

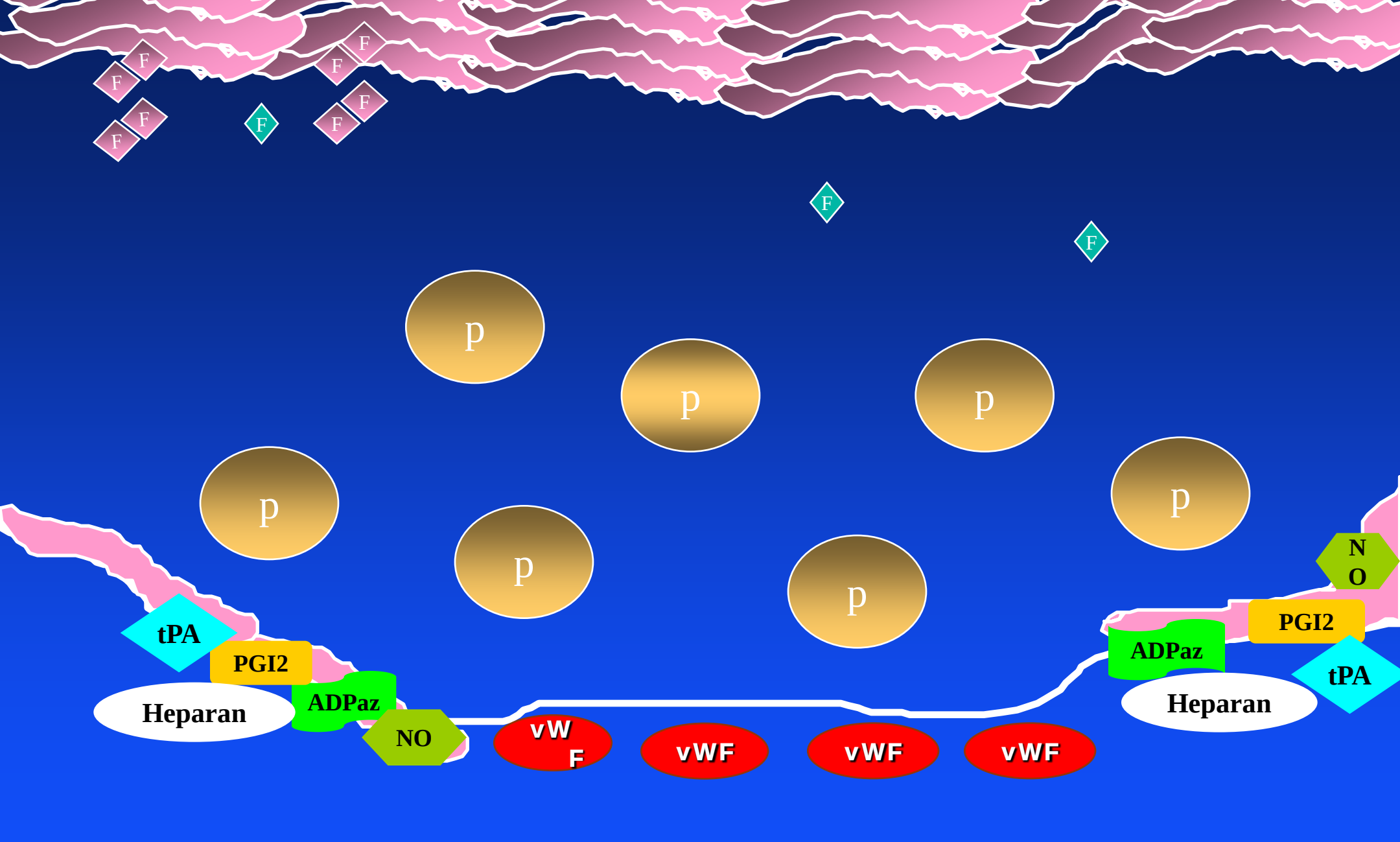


Normal Hemostatik Ortam

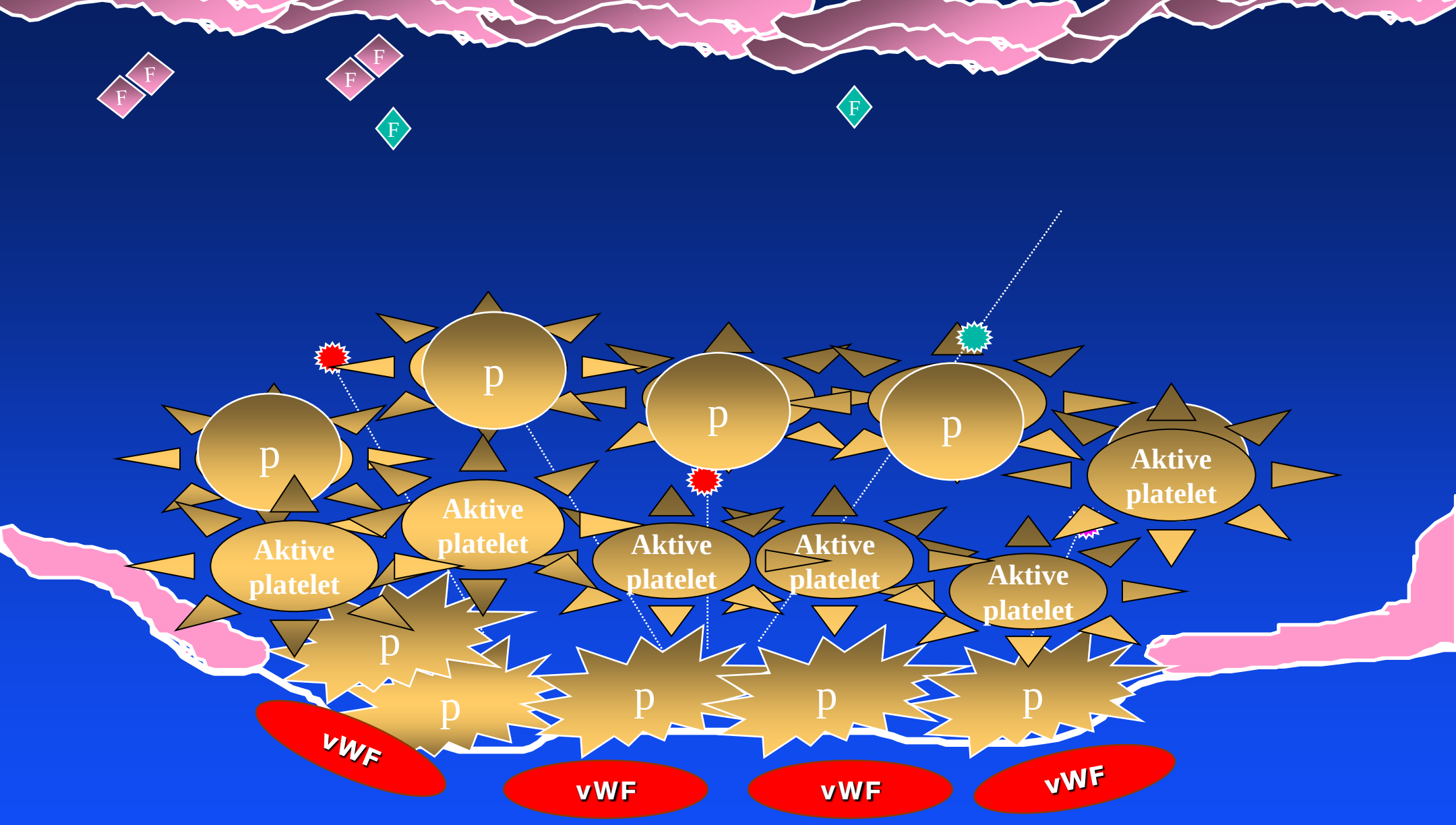

F
F
F
F
F
F
F
p
p
p
p
p
p
p
p
ADPaz
NO
PGI2
Heparan
tPA
N
O
PGI2
ADPaz
tPA
Heparan
Hasarlanma

Refleks Vasokonstriksiyon

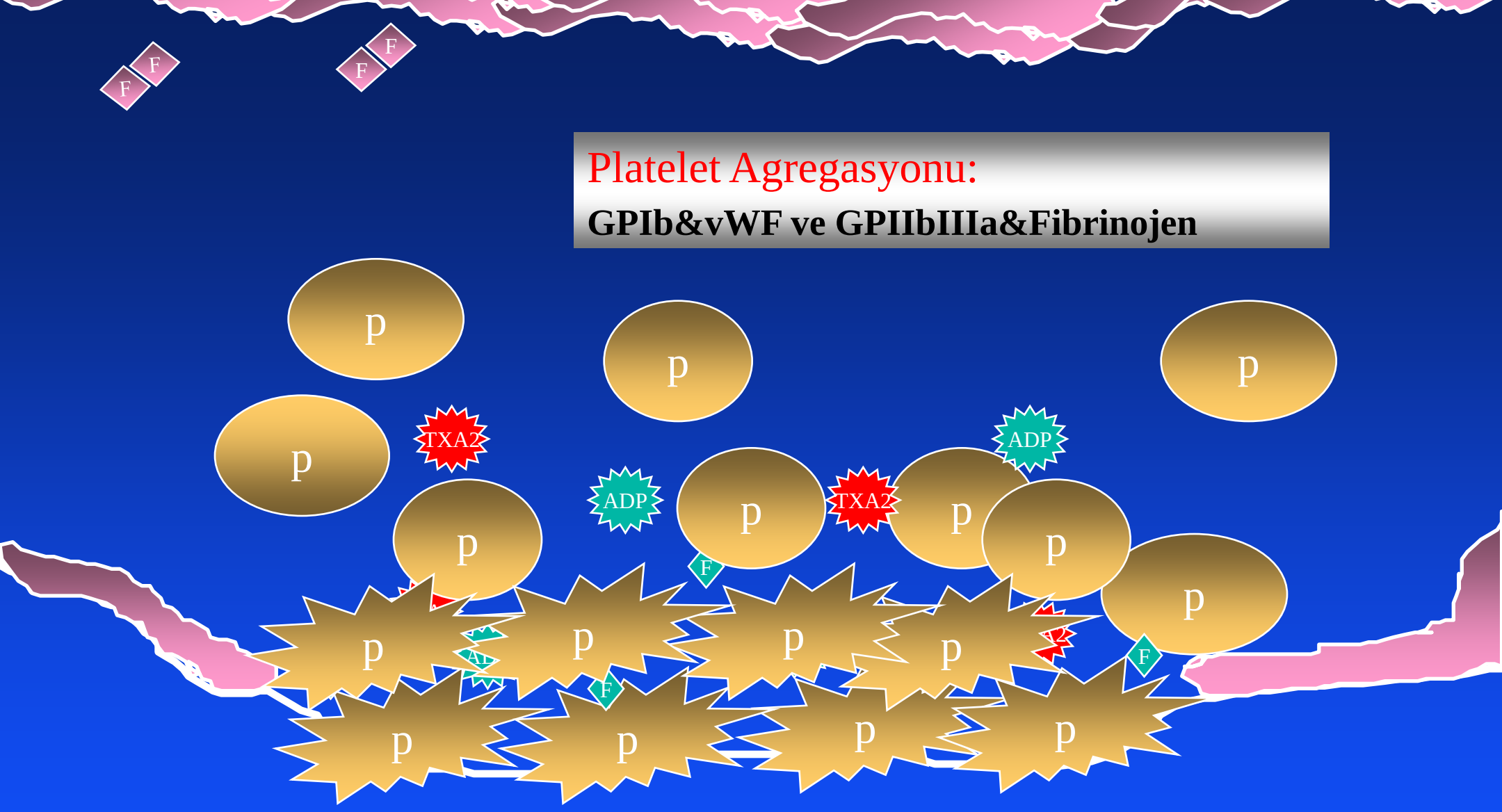




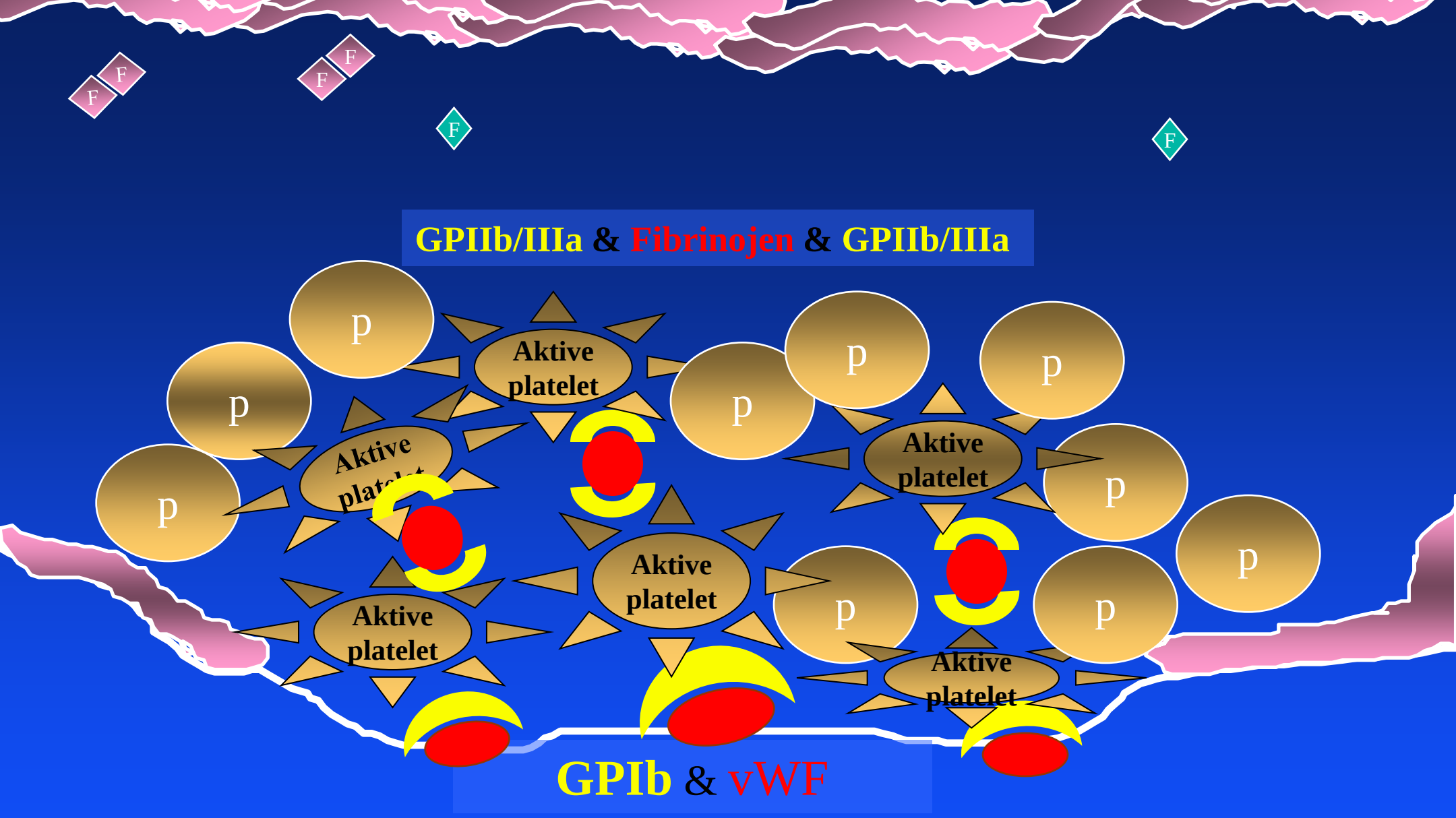
Hasarlanmış Subendotelyal doku



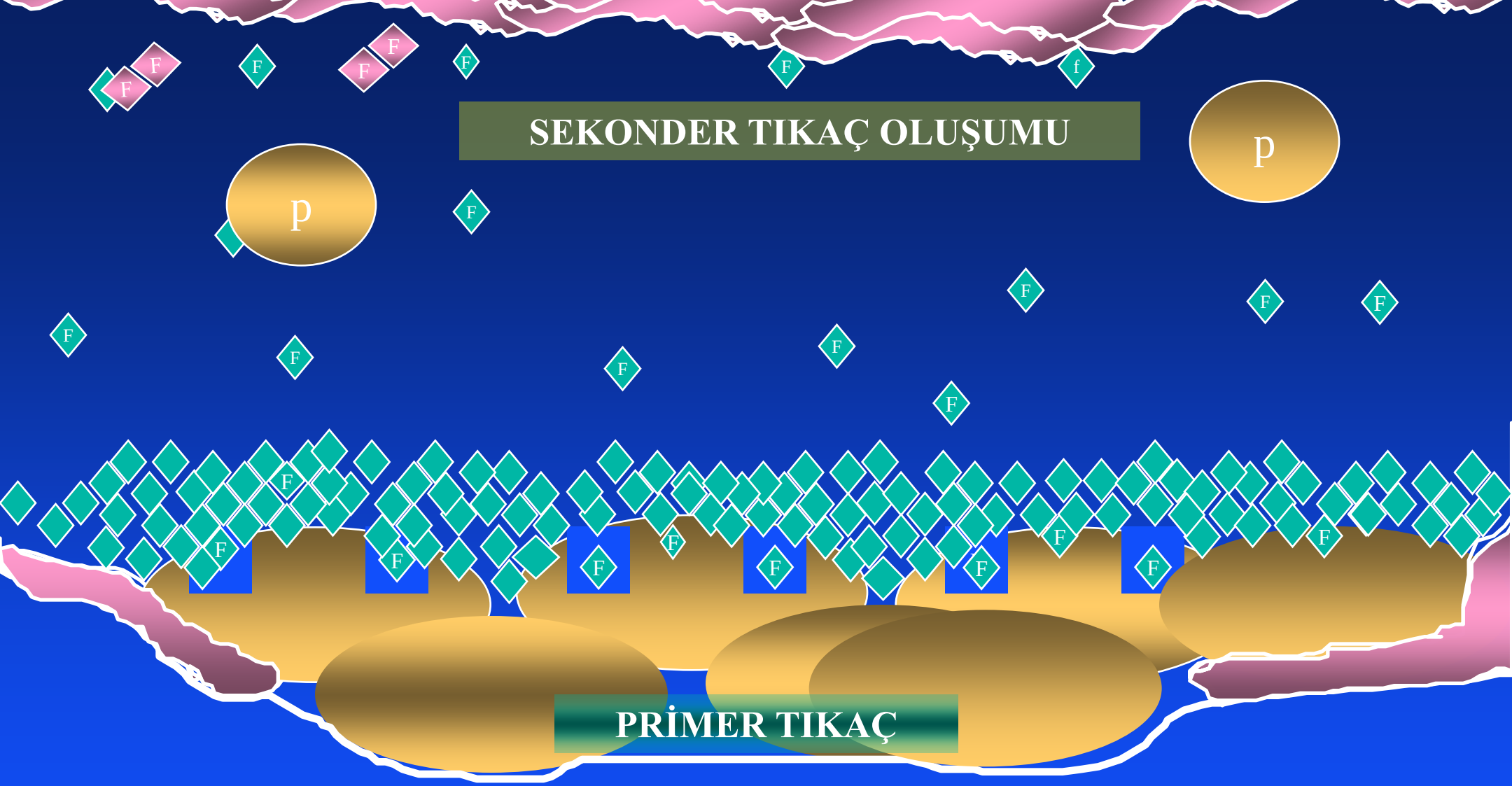
Primer Tıkaç Oluşumu



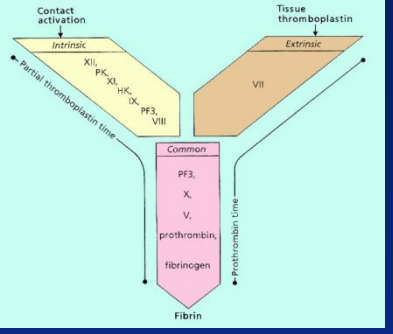
Primer Tıkaç Oluşumu



Primer Tıkaç Oluşumu



Koagulasyon
Fibrin Stabilizasyon Fazı



Koagulasyon Sistemi Teorisi

Yıl 1975: Klasik sistemler

İntrinsik yol

XII → XIIa

XI → XIa

IX → IXa

Phospd, Ca^{++}, VIII

X → Xa

Ekstrinsik yol

VII → VIIa

Ca^{++}

X → Xa

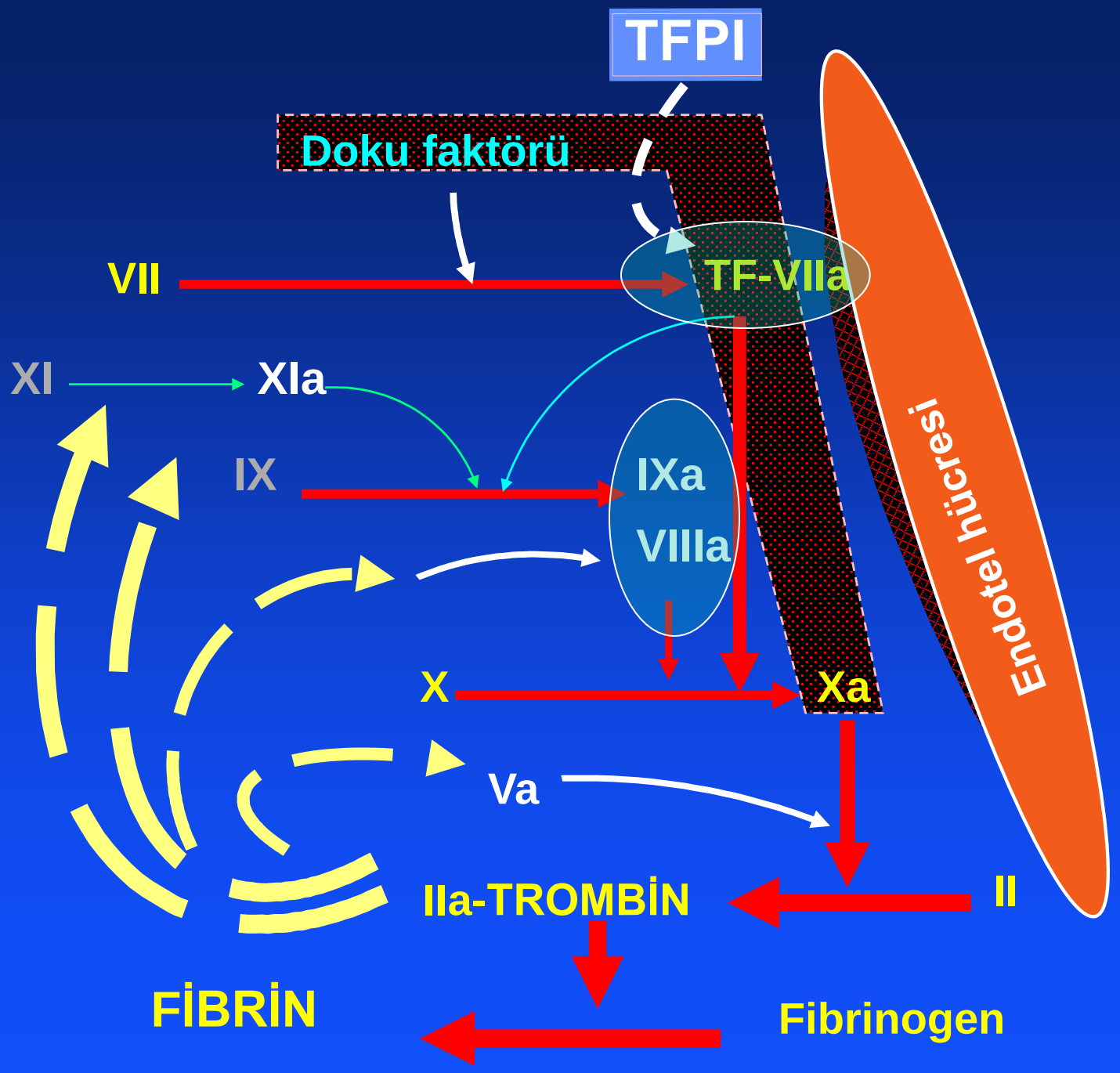
Phospholipid, Ca^{++}, V

II → IIa

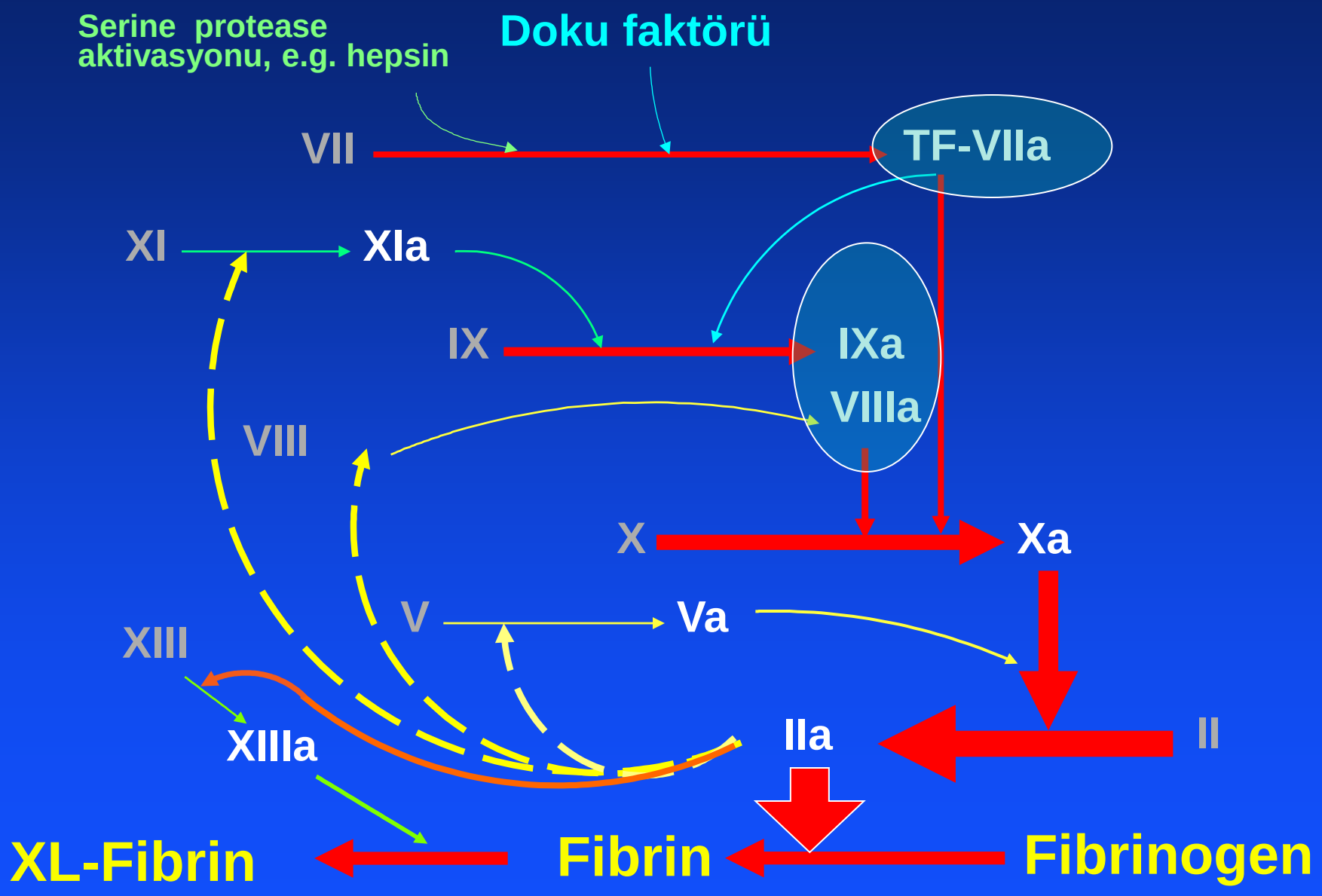
I → Ia (fibrin)

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

yıl 2000:
Doku faktörü yolu



Yıl 2000: Doku faktörü yolu



Koagulasyon (pıhtılaşma) fazı

- Pıhtılaşma hasarlanmış subenotelyal dokudan TF (tissue faktör : doku faktörü) salgılanması ile başlamaktadır
- Pıhtılaşma fazının sonucu solubl plazma proteini olan fibrinojen unsolubl fibrin ağına dönüşür.

Koagulasyon (pıhtılaşma) fazı

- TF plazmada bulunan FVIIa ile birleşerek

$$FVIIa + TF \rightarrow TF/VIIa$$

kompleksi oluşturur. Bu kompleks FX'u direk aktive eder.

- *(Bu aktivasyon eski Ekstrinsik sistem aktivasyonu ile aynıdır).*

Koagulasyon (pıhtılaşma) fazı

- Ancak TF/VIIa kompleksi indirek yoldan FIX'u aktive eder.

FIX a aracılığı ile FX'u aktive edebilir.

- (*Bu indirek aktivasyon eski intrinsik sistem üzerinden olmaktadır).*

Koagulasyon (pıhtılaşma) fazı

- TF/FVIIa* kompleksinin FIX üzerinden başlattığı indirek aktivasyon
- FIXa-FVIIIa* tarafından birlikte sürdürülür.
- (Bu aktivasyonla eski intrinsik sistem devreye girer).
- TF/FVIIa kompleksi TFPI (tissue faktör pathway inhibitör) tarafından inhibe edilir.

Koagulasyon (pıhtılaşma) fazı

- Her iki aktivasyonun nihai hedefe olan

  Protrombin → Trombin

oluşumu ile aktivasyon bitmez; aksine başlangıçtaki kısmen zayıf reaksiyonlar trombinin geri beslemesi ile çok hızlı bir seyir kazanır.

- *(FV, FVIII ve FXI re-aktivasyonu için trombine gerek vardır).*

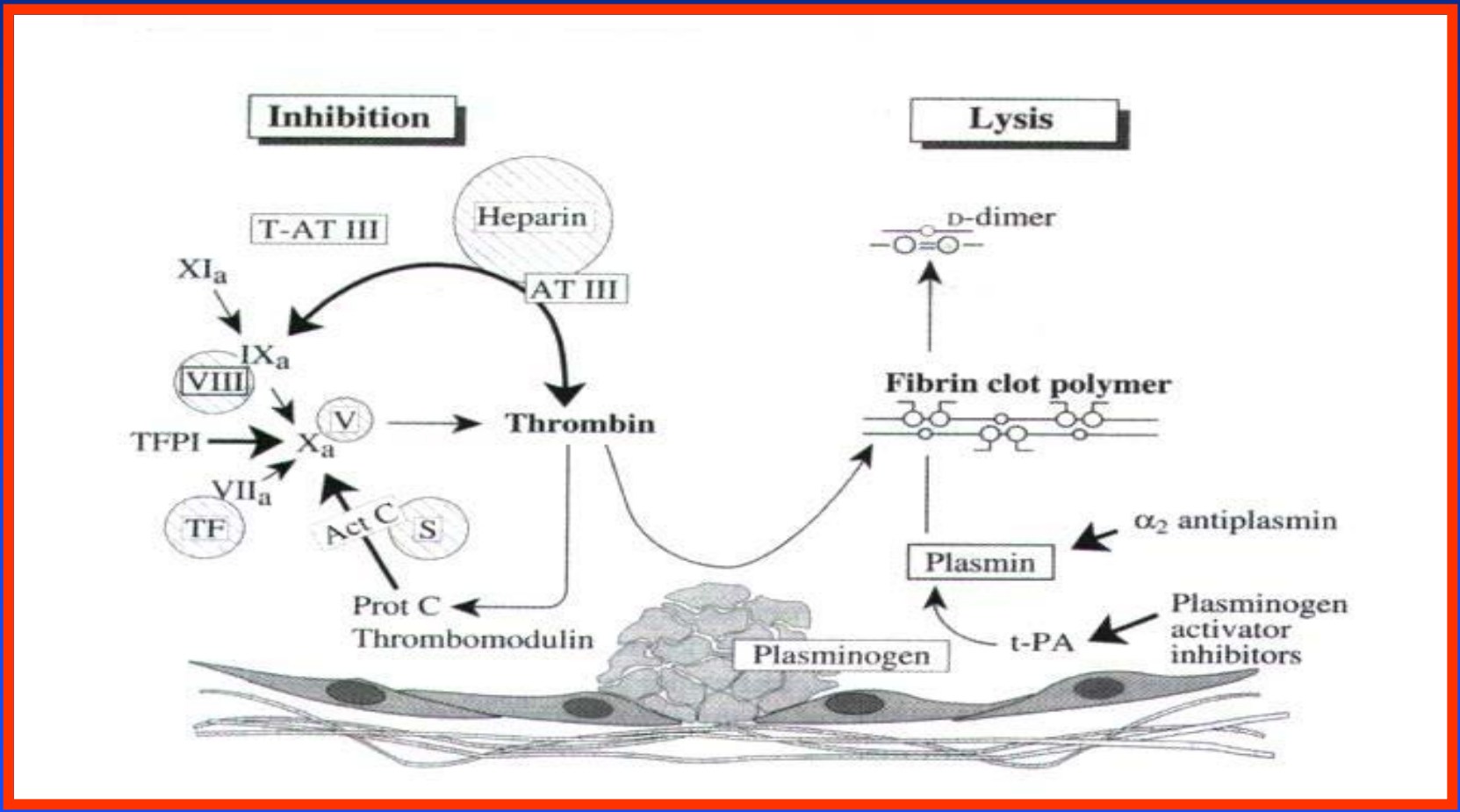
Bu yeni hipotezde;

- **Pıhtılaşma sistemi intrinsik ve ekstrinsik iki sistemden değil, TF üzerinden –tek yoldan– başlatılmaktadır.**
- **TF bu sistemde tetikleyici rol oynar. (ardından hızla TFPI tarafından inhibe edilir.)**

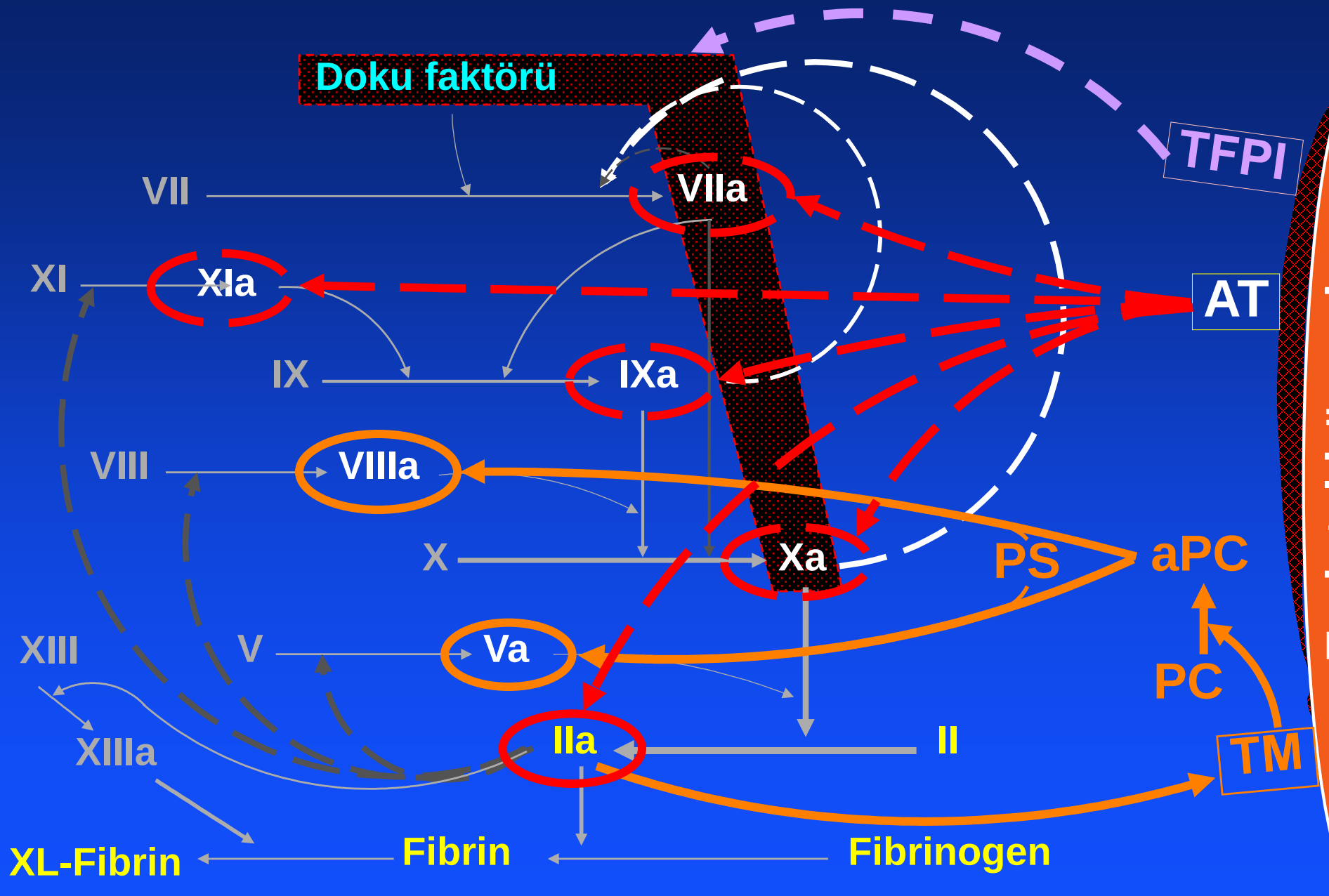
Bu yeni hipotezde;

- **Sistemin sürekliliği FVIIIa-FIXa* tarafından sağlanır**
- ***(Hemofililer de kanamanın sebebi sistemin sürekliliğini sağlayan bu faktörlerin olmamasıdır)***
- **Eskiden intrinsik sistemin tetikleyicisi olarak bildirilen ancak, eksikliğinde PTT uzamasına karşın kanama saptanmayan FXII, HMWC, prekallikrein rolü yoktur**

Antikoagulan ve Fibrinolitik Sistem



Koagulasyon Sisteminin Dogal İnhibitörleri

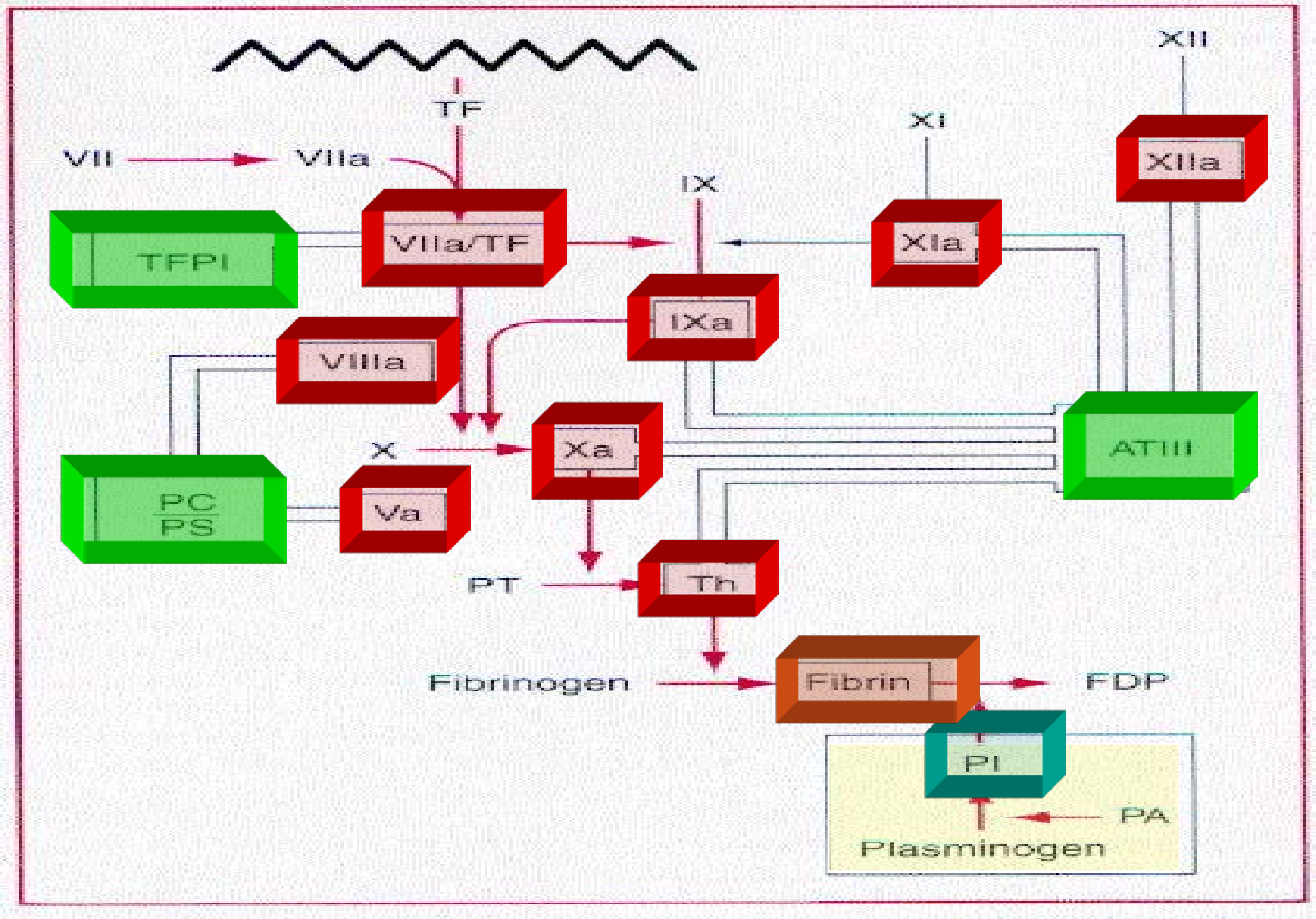


Dogal Antikoagulan Sistemler

- AT III:
  - Dogal proteaz inhibitörlerinin en önemlisi..
  - Xa,IIa, IXa ve XIa inhibisyonu yapar

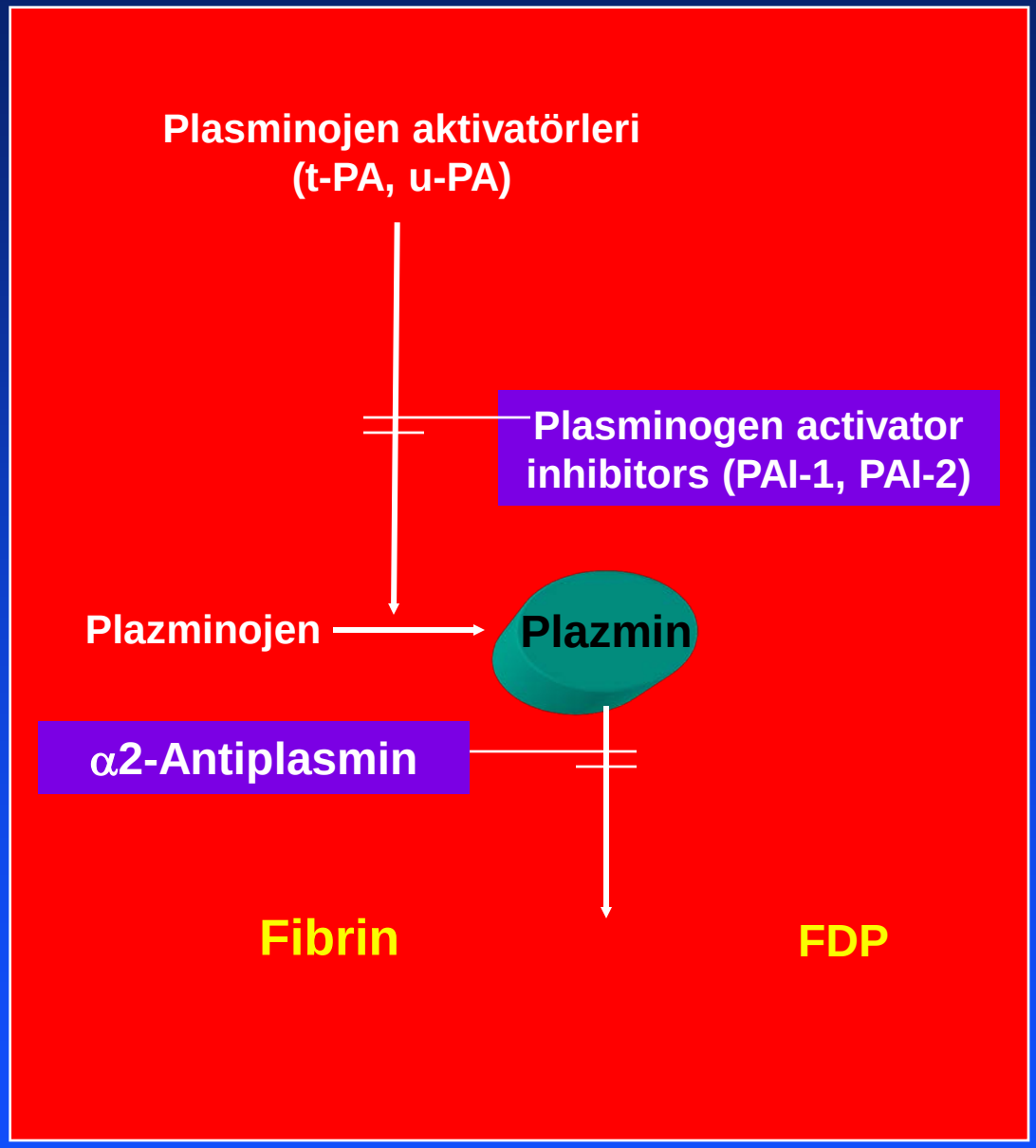
- Protein C (proenzim) ve Protein S (koenzim) sistemi:
  - K Vitaminine bağlı antikoagulan sistemlerdir.
  - PS aracılı PC aktivasyonu Aktive PC (APC) oluşturur.
  - Va ve VIIIa inaktivasyonu yaparlar

- TFPI:
  - VIIa-TF kompleksini inhibe eder.

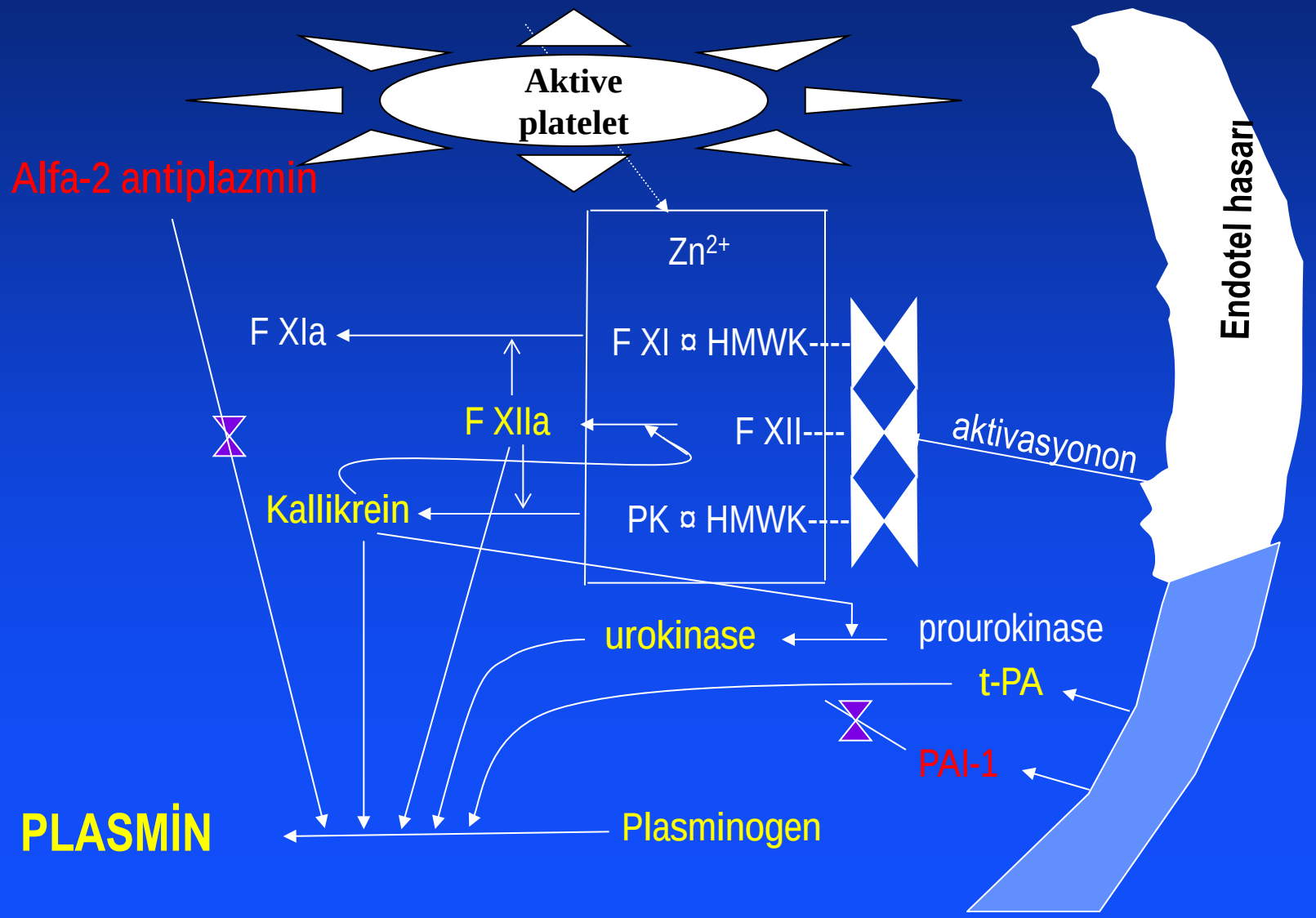

XII
TF
XI
VII
VIIa
XIIa
IX
VIIa/TF
XIa
TFPI
IXa
VIIIa
ATIII
X
Xa
PC
PS
Va
PT
Th
Fibrinogen
Fibrin
FDP
PI
PA
Plasminogen

Fibrinolitik Sistem

- Endotelyal tPA plazminojeni fibrine karşı preteolitik etkili Plazmine çevirir.
- Plazmin ise PAI ve α 2 Antiplazmin tarafından inaktive edilir.
- PAI-1 ise tPA & uPA esas inhibitorüdür



FİBRİNOLİTİK SİSTEM



Venöz Gangren

Used with permission from Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. *Ann Intern Med*. 1997;127:804–812.

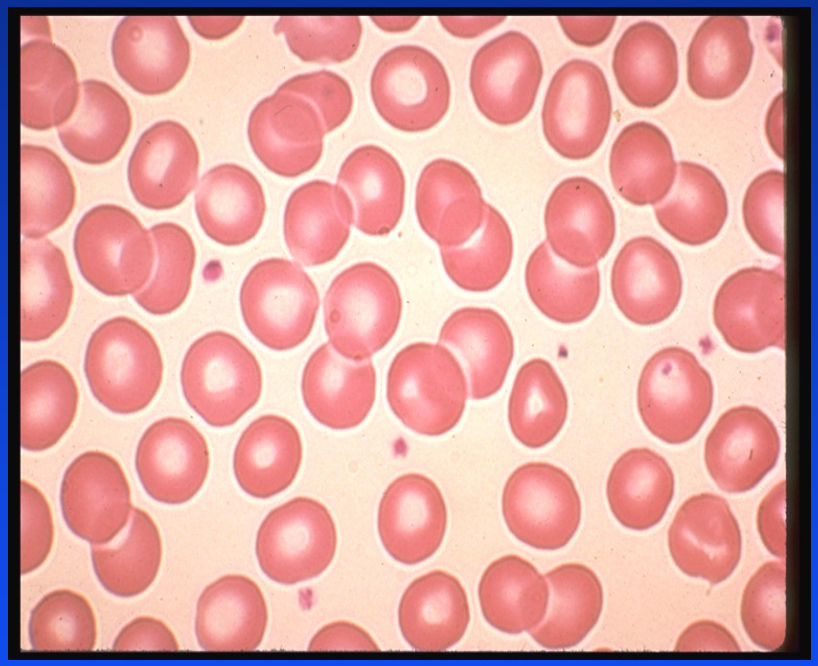
Trombosit Sayımı (PLT; N:150 - 450x103/mm3)

- 450.000/mm3 üzerinde trombositoz,
- 600.000/mm3 üzerinde trombositemia
- 100.000/mm3 altında trombositopeni,
- 20.000/mm3 altında Kanama Riskli Trombositopeni
- 5.000/mm3 altında Spontan Kanama Riskli Ağır Trombostopeni denir.

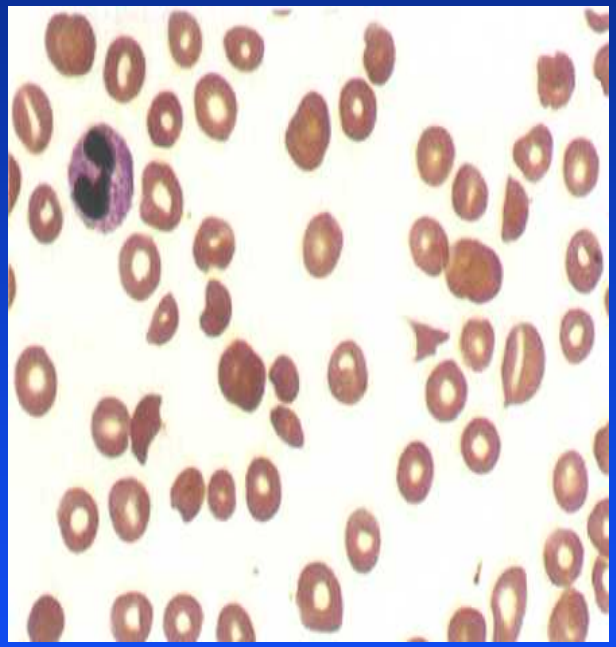
Trombosit Sayımı

- Trombositopenide kanama zamanı uzar.
- İdeal trombosit replasmanında KZ normale gelir
- 1 ünite trombositoferez ürünü platelet sayısını 30-50 x $10^3/mm^3$ yükseltir.
- Bu 8-10 ünite random trombosite karşılık gelir

Normal Trombositler



Trombositopeni TTP vakası



Kanama Zamanı (N : 4-7 dk)

- Primer hemostası ölçen bir testtir.
- Ivy yöntemi
- Normalde 4 - 7 dk. (Mutlaka 9 dk' dan kısadır).
- Kantitatif (trombosit sayısı 50 x $10^3/mm^3$'ün altında) ve kalitatif trombosit hastalıklarında (Glanzman,VWF eksikliğinde) uzar.

Kanama Zamanı ne zaman uzar ?

- **Trombosit Hastalıkları**
  - **Kantitatif Hastalıklar**
    - ITP
    - Trombositopeniler
  - **Kalitatif Hastalıklar**
    - Bernard Soluer hast (GPIb)
    - Glanzman hastalığı (GPIIb/IIa)
    - Storage Pool Eksikliği
- **Antiplatelet İlaçiar**
  - Aspirin
  - Klopidogrel
  - Antibiyotikler
  - Antihistaminikler
- **Endotel ve Bağ Doku Hastalıkları**
  - Vaskülitler
  - Herediter hemorajik Telenjiektazi
  - Amiloidozis
  - Senil purpura
  - Skorbit
  - Ehler Donles Hast
  - Marfan sendromu
  - Kortikosteroid kullanımı

Kapiller Geçirgenlik Testleri (Lacet-Turnike Testi)

- **Endotel hasarı veya trombositlerin kalitatif veya kantitatif bozukluğunu gösterir.**
- **Kola bağlanan tansiyon aleti 5 dakika sistolo-diastolik seviyede tutulurken, ön kol - ön yüzüne çizilen 3 cm çapındaki daire içindeki peteşilerin sayısı normalde 10'un altındadır.**
- **20'nin üzeri patolojiktir.**

Koagulasyon testlerine yaklaşım

- Tüm testler fibrin pıhtısı oluşturma esasına dayanır
- Plasmaya Ca++ eklenmelidir
- Phospholipidler eklenebilir
- Her laboratuvarın kendi normal degeri olmalıdır

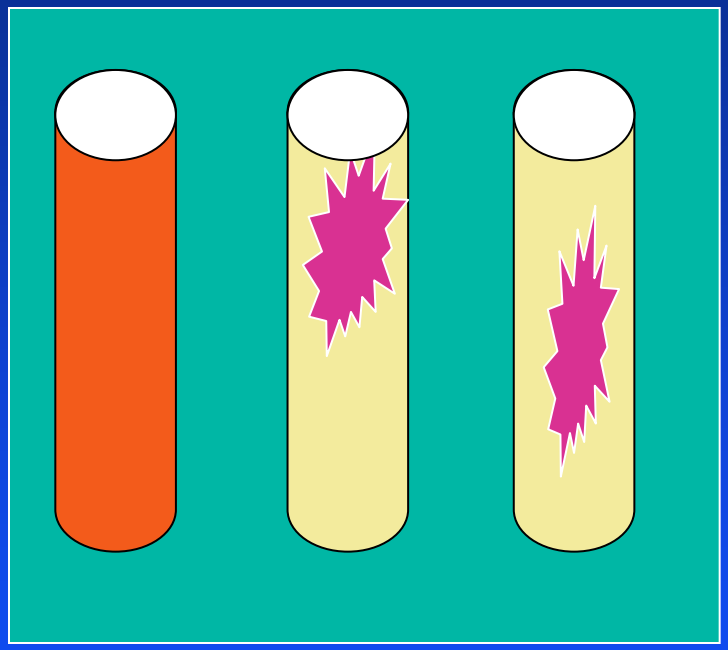
Pıhtı Retraksiyonu (N : 1-2 saat)

- Trombositopeniler de

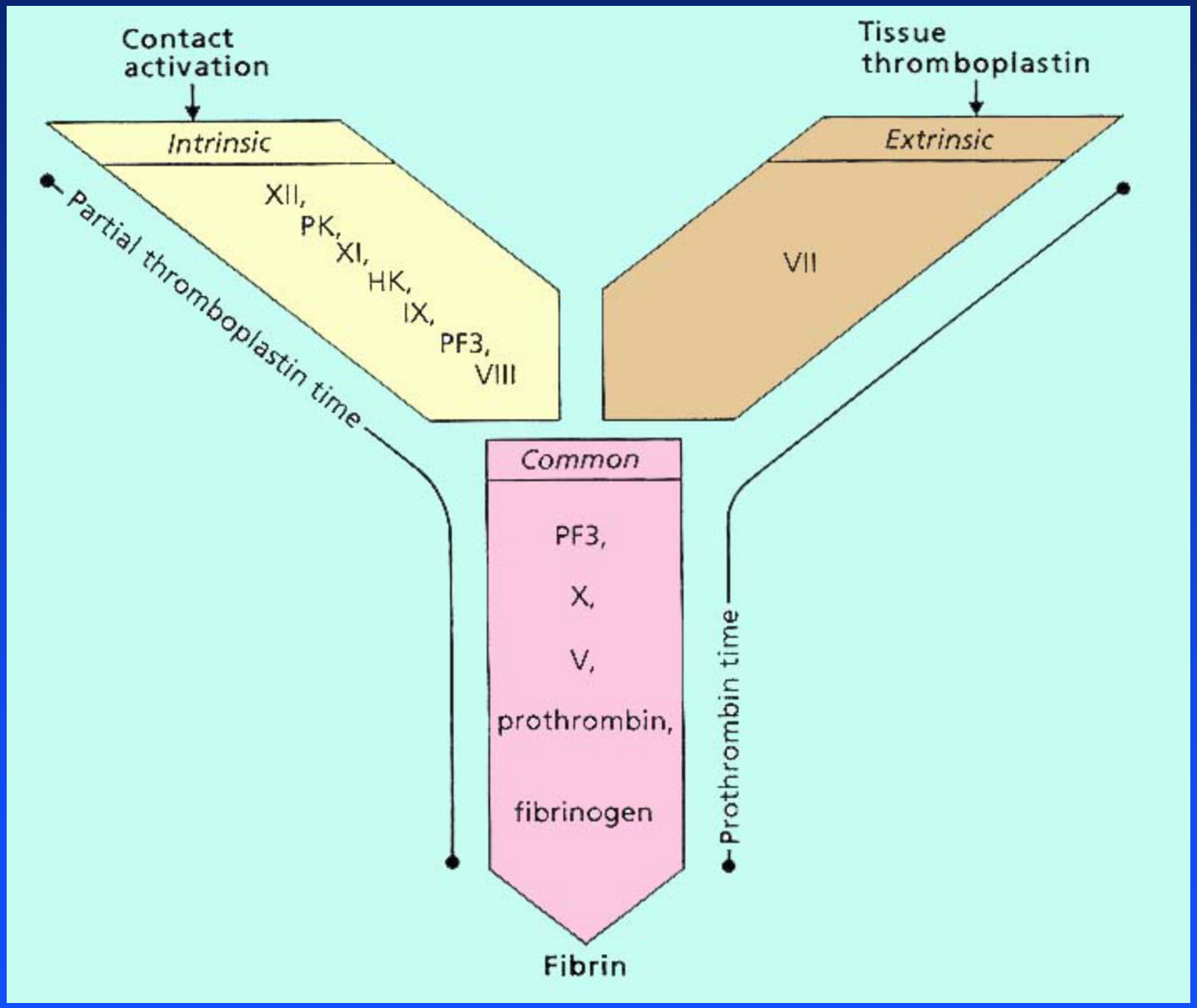
  (< 50 x $10^3/mm^3$)

- Glanzman Hastalığı

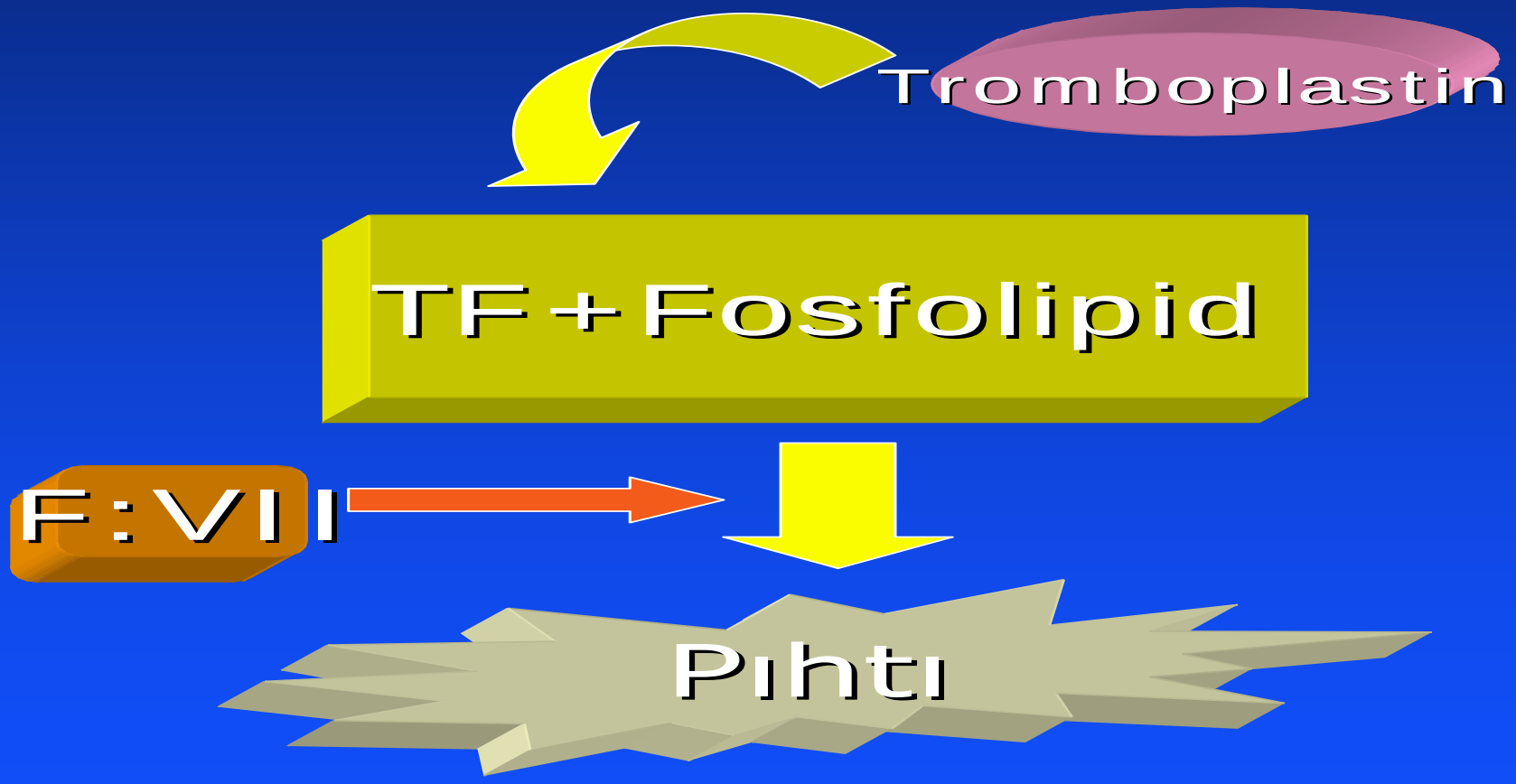
- Polistemilerde uzar

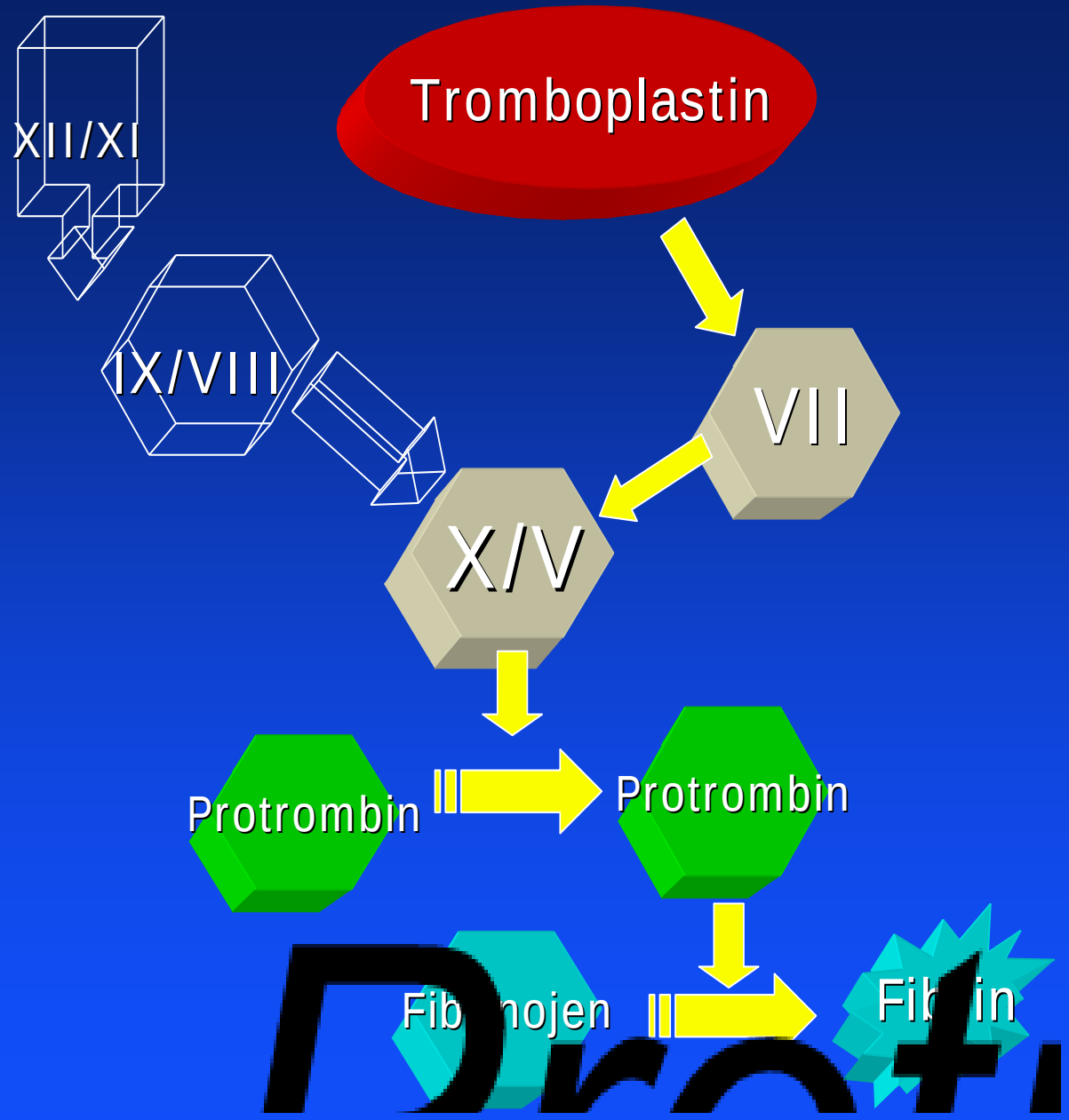


Koagulasyon & Testler



Protrombin Zamanı:




XII/XI
Tromboplastin
IX/VIII
VII
X/V
Protrombin
Protrombin
Fib nojen
Fib in

Protrombin zamanı: 12-16 sn

- **Özellikle ekstrinsik sistem (FVII), kısmende ortak yol patolojilerinde (FV,X,II ve I) uzar**

  1- Faktör eksikliği (VII, FV,X,II ve I)

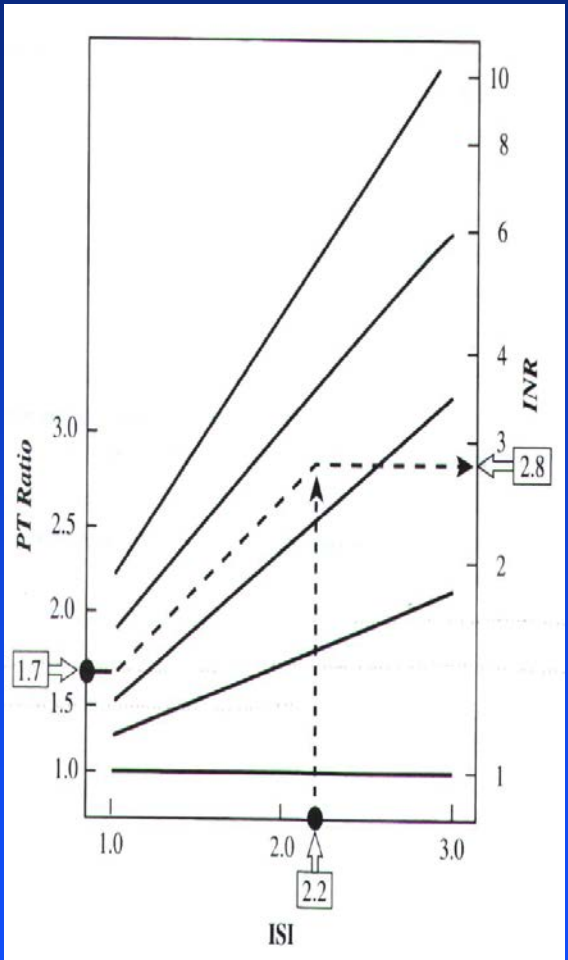
  2- Kumadin

  3- Ağır KC hast.

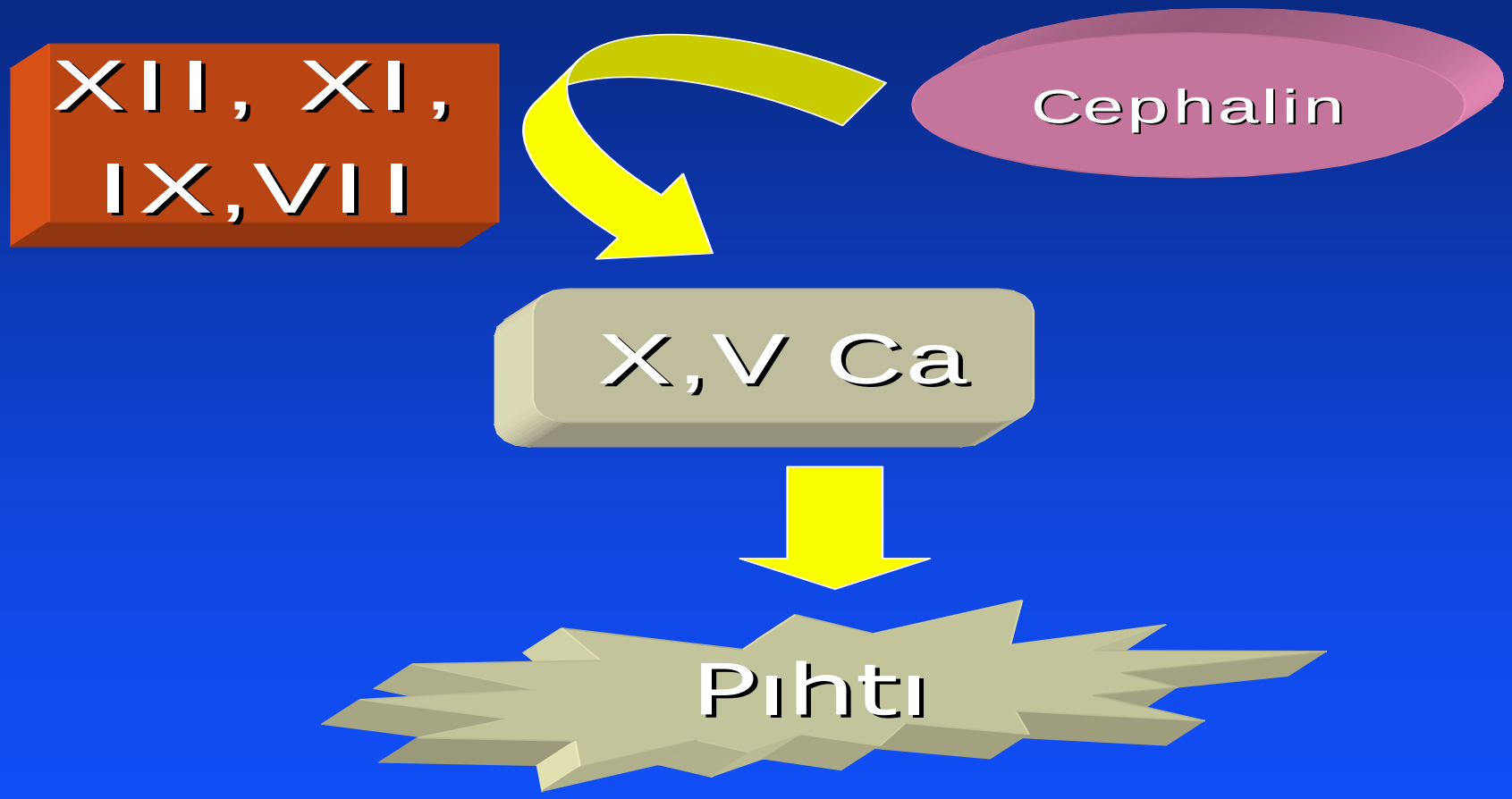
  4- Yüksek Doz Heparin

International Normalized Ratio

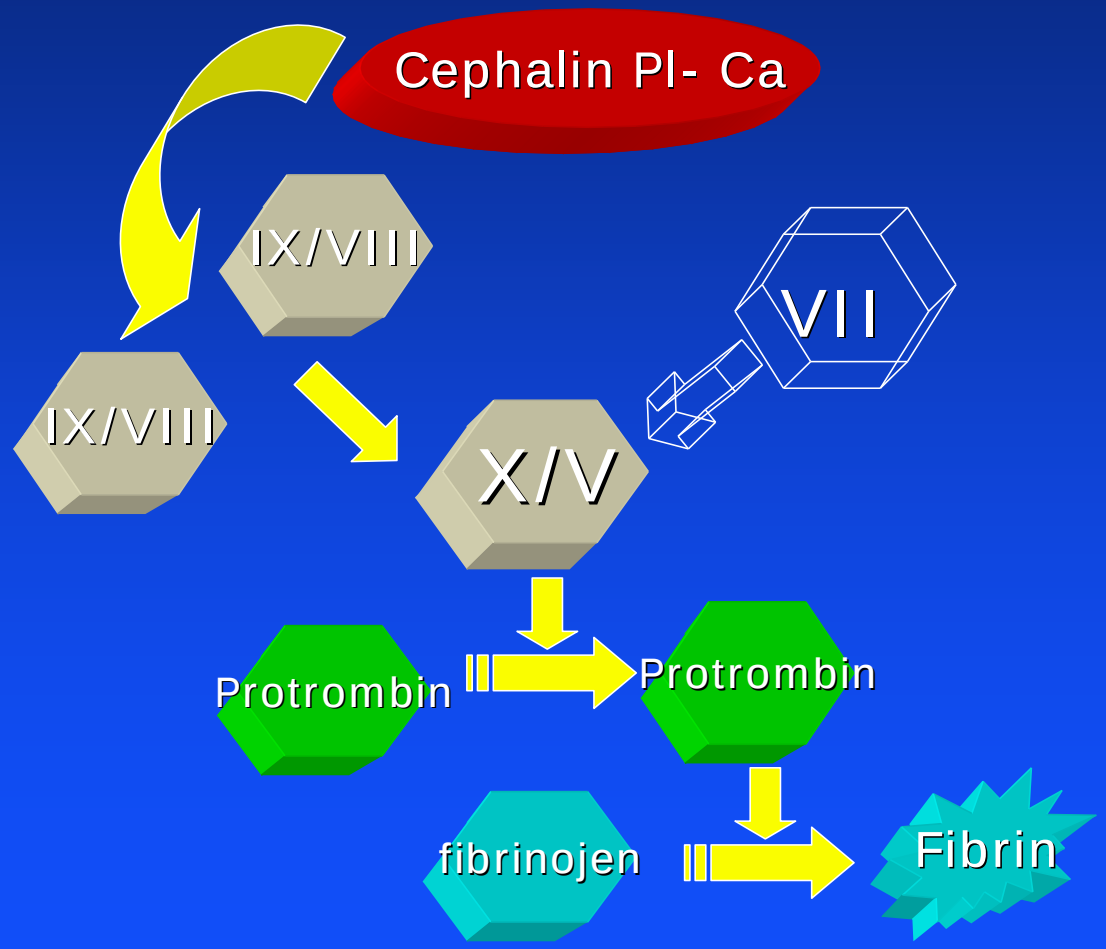
- **Kumadin tedavisinin takibinde kullanılır.**
- **Ekstrinsik sistem patolojilerinde 1 - 2 arası izlenir.**
- **Terapötik coumadin düzeyinde; 2 - 4 olup, ≥ 4 ise spontan kanama riski, ≤ 2 ise yetersiz antikoagulan tedavi anlamına gelir.**
- **KC hastalıklarında özellikle FVII eksikliğine bağlı INR uzamışır.**



Parsiyel tromboplastin zamanı



Parsiyel tromboplastin zamanı:



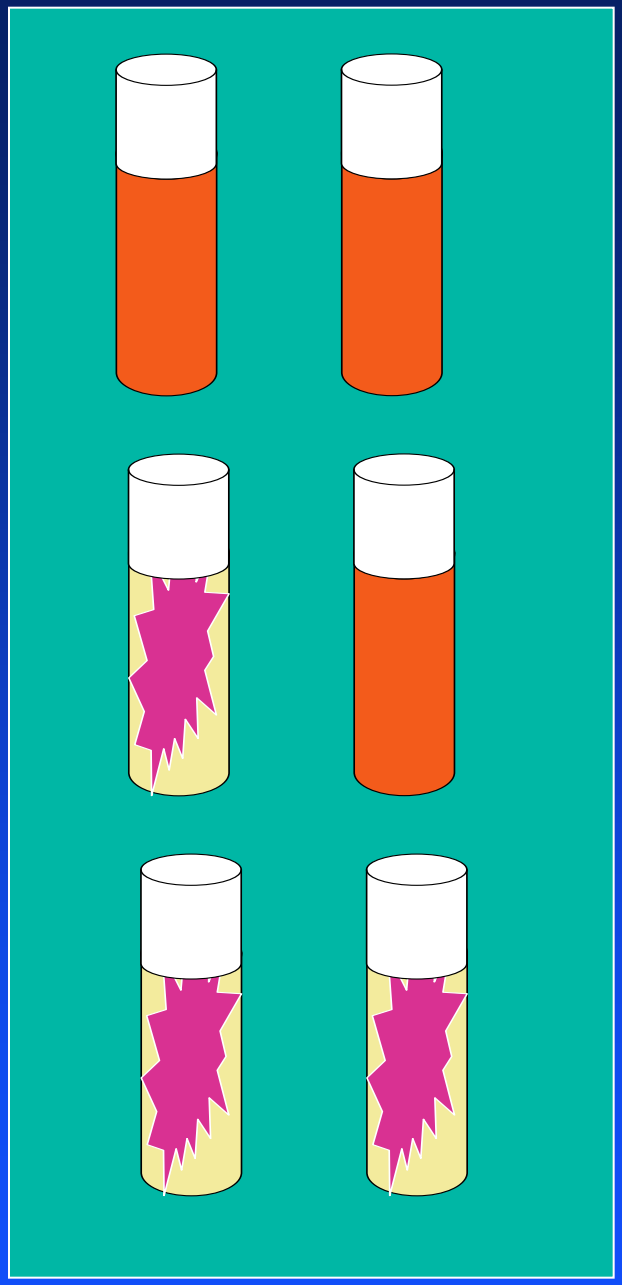
anı

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT : Normali 25-38 sn)

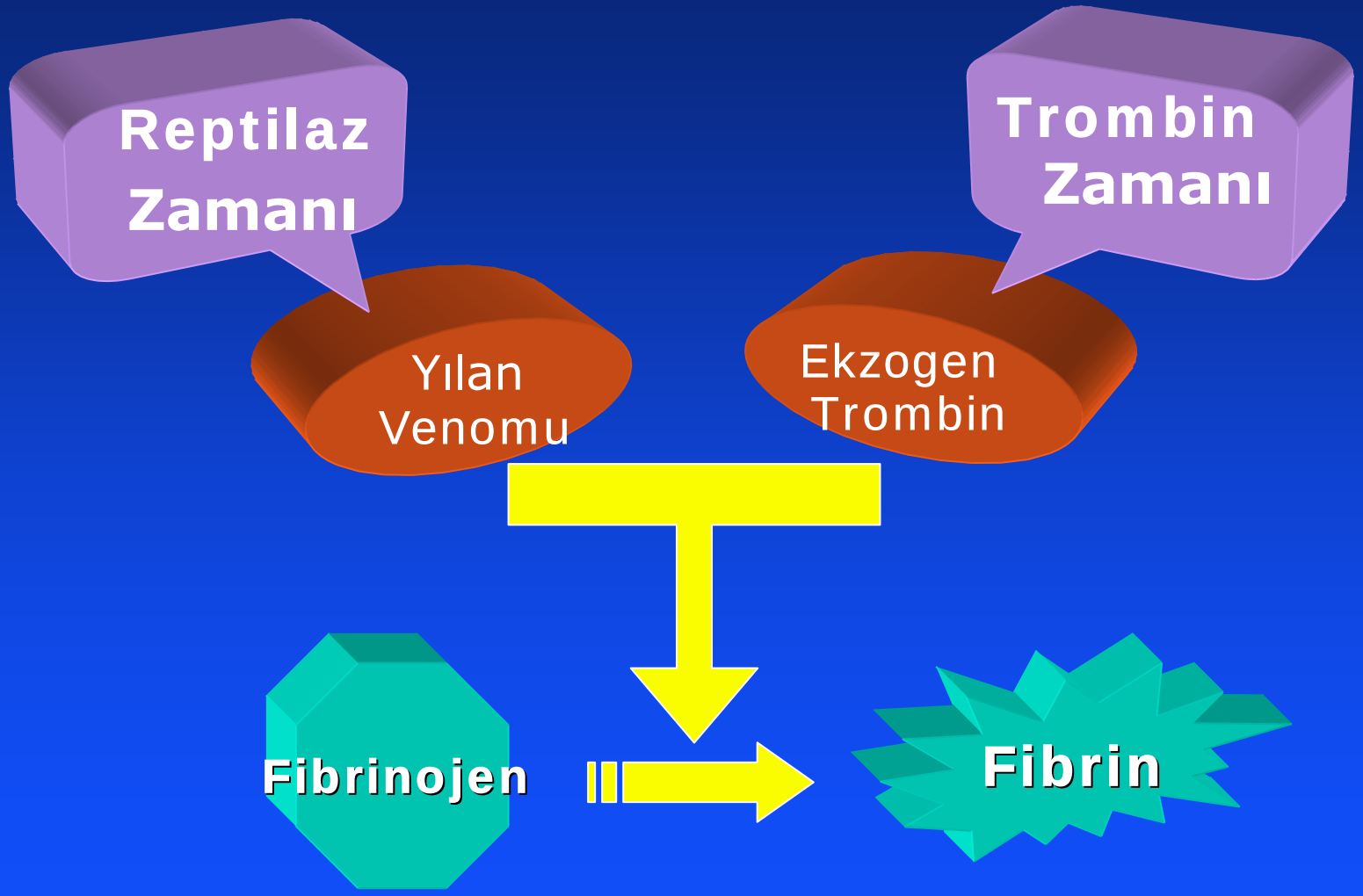
- FXII, FXI,FIX, FVIII, FX,FV, protrombin ve fibrinojen düzeyinden etkilenir.
- Dolaşan antikoagulanlar (FVIII ve FIX a karşı) ve Lupus AK varlığını tesbit edebilir
- Hemofililer,
- Heparin kullanımı
- DIC,
- Ağır KC hastalığında uzar

Pıhtılaşma Zamanı
(N : 4-10 dk.)

- Lee - White yöntemi ile yapılır.
- Normali 4-10 dakikadır
- İntrinsik sistem patolojilerinde uzar.
- Heparin tedavisinde de uzar.



Final yolun değerlendirilmesi



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%),

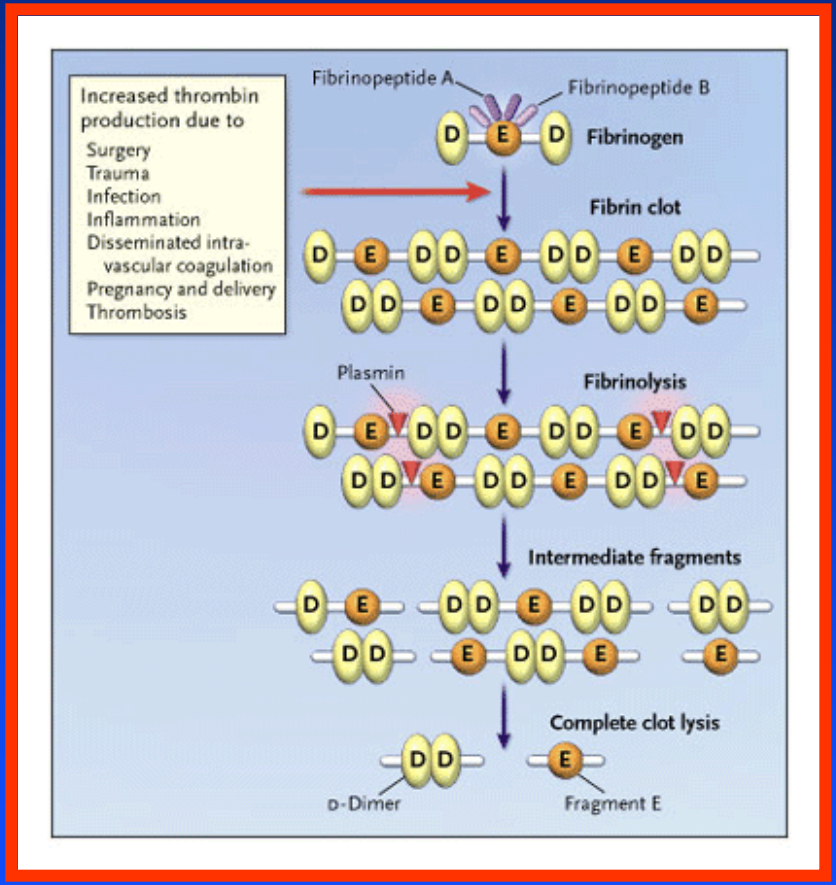
- **Disfibrinogenemi**
- **fibrin yıkım ürünleri uzatır**
- **Heparin tedavisi uzatmaz**

Uzamış TT+Normal RT= HEPARİN TEDAVİSİ

Lupus AK veya Bazal aPTT yüksek vakalarda Heparin Tedavisi TT ile montorize edilmelidir.

Fibrin Yıkım Ürünleri ve Fibrinojen

- FYU DIC tanısında faydalıdır.
  - **Latex :0-1+(<10μg/kg)**
  - **D-dimer:<500 ng/dl**
- Fibrinojen düzeyi normalde 200 - 400 mg/dl'dir.



Faktör Düzeyi (N : % 100)

Normalde azalmış aktivasyon yüzdesi şeklinde ifade edilir.

Pıhtılaşma Faktörleri >%30 ise PT ve aPTT normaldir

Kanayan bir hastada,

- **Damar bütünlügü var mı?**
- **Platelet sayı ve fonksiyonları yeterli mi?**
- **Koagulasyon sistemi fonksiyonları normal mi?**
- **Fibrinolitik sistem fonksiyonel parametreleri normal mi?**

Pıhtılaşmanın intrinsik yolu defektlerinde;
PT normal iken, PTT uzun ?

- Bu durum FXII, FXI, prekallikrein, HMWK, FVIII ve FIX eksikliğinde olur.
- FXII, prekallikrein ve HMWK eksikliğinde kanama eğilimi olmadığı için
- hemoraji eğilimi saptanan hastalarda FVIII, FIX ve FXI eksikliği düşünülmelidir.

Pıhtılaşmanın intrinsik yolu defektlerinde;
PT normal iken, PTT uzun ?

- Kalıtsal faktör eksiklikleri dışında
  - Lupus antikoagulan
  - FVIII inhibitörü varlığında
  - heparin kullanımın da PT normal iken, PTT uzundur.
- Sağlıklı plazma ile karıştırıldığında lupus antikoagulan pozitif vakalarda PTT uzun kalmaya devam eder.

Pıhtılaşmanın ortak yolu defektlerinde;

PT VE PTT'nin ikisi birlikte uzun ise:

- FX, FV, protrombin ya da fibrinojen gibi ortak yolda yer alan faktörlerin kalıtsal eksikliklerini akla getirir.
- Bu faktörlerin kalıtsal eksiklikleri oldukça nadirdir.
- Ancak KC hastalığı, Vit K eksikliği ve DİC gibi edinsel durumlarda izole ya da kombine faktör eksiklikleri oldukça sıktır.

Pıhtılaşmanın ortak yolu defektlerinde;

PT VE PTT'nin ikisi birlikte uzun ise:

- Fibrinojen eksikliği ekarte edilmelidir.
- Fibrinojen düzeyi ve trombin zamanı testleri yapılmalıdır.(hipo-dis-afibrinojenemi?)
- Trombin zamanı ve fibrinojen düzeyi normalse;
  - FX, FV, protrombin düzeyleri bakılarak kalıtsal nedenler araştırılmalıdır.

Pıhtılaşmanın ekstrinsik yolu defektlerinde;

PT T normal iken, PT uzun ?

- PT uzun PTT'nin normal olması yalnızca FVII eksikliğinde olur.

Trombosit Hastalıkları

- Trombopoetin ,IL-6 ve GMCSF'in Megakaryositleri uyarması ile Her megakaryositten 1000-3000 trombosit üretilir.
- Normal kanda 150.000-450.000 arasındadır.
- Trombosit ömrü ortalama 10 gün olup yaşalanan trombositler Dalakta yıkılır.
- Trombositopeniler kanama diatezine , trombositozlar ise tromboembolik olaylara yol açar.

TROMBOSİTOPENİLER

Trombosit yapım azlığı

*Megakaryosit Aplazizisi ve hipoplazisi

Aplastik Anemi, Lösemi, myelofibrozis,kimyasal ajan (benzen)

*İneffektif Eritropoezis

Megaloblastik anemi,PNH, MDS

*Kalıtsal Trombositopeniler

Wiskott-Aldrich sendromu, May Hegglin anomalisi

*Siklik Trombositopeni

Trombosit yıkım artşı

*İmmunolojik nedenler

İTP, İlaçlar (heparin, kinin, kinidin,sülfonamidlar) , SLE, PAN, KLL,İnfeksiyonlar (CMV, AIDS,) hipertroidi, hipertransfüzyon

*İmmünolojik Olmayan

DİC, MAHA, TTP, HÜS,.

Trombosit dagılımında bozukluklar Hipersplenizm, hipotermik anestezi

İdiyopatik Trombositopenik Purpura (ITP)

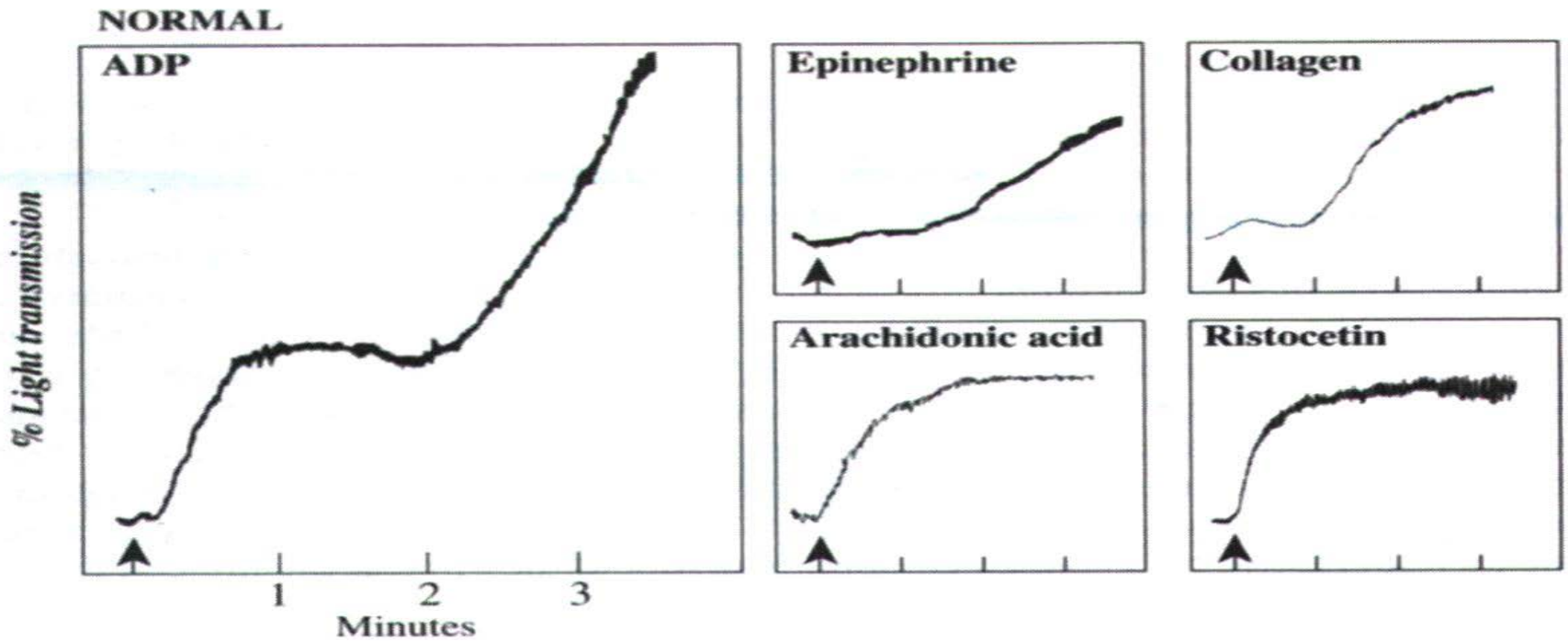
- Trombositlere karşı AK oluşur.
- Çocuk tipi viral ÜSYE enfeksiyonu takiben akut İTP şeklinde erişkin tipi ise sinsi olarak Kronik İTP şeklinde başlar.
- Erişkin tipi Kronik İTP genellikle kadınlarda görülür,
- PY de trombositopeni MPV artmış plateletler, Kİ de yogun megakaryosit kümeleri ile karakterizedir.
- Tedavide 1 mg/kğ/gün Prednizolon uygulanır.
- Steroide resistan vakalarda Splenektomi % 70 başarılıdır.
- Resistan olgularda alternatif tedavide immunosupresif tedavi, İntravenöz Ig, Rh + vakalarda Anti Rh (Anti_D) Ak faydalıdır.

Kalıtsal Trombosit Bozuklukları

	Glanzman Trombastenisi	Bernard-Soluer Sendromu	Trombosit Depo Havuzu Hast* (GRİ PLT SEND)
Kalıtım	Otozomal Resesif	Otozomal Resesif	Otozomal Dominant
Bozukluk	Fibrinojen resptörü GPIIb-IIa eksik	vWF reseptörü GPIb-IX eksik	PLT granülleri eksik
Kanama Zamanı	Uzun	Uzun	Uzun
ADP&Kollagen&Epinefrin ile aggregasyon	olmaz	normal	olmaz
Ristosetin ile aggregasyon	normal	olmaz	normal

* Hermansky Pudlak Sendromu ve Chediak Higashi sendromu (Albinizm, plt fonksiyon bzk) ve Wiskott-Aldrich sendromu (radius başı yoklugu ve trombositopeni) Trombosit Depo Havuzu Hastalığı ile birliktedir.

Kalıtsal Trombosit Bozuklukları
Agregasyon Testleri



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

Kalıtsal Pıhtılaşma Bozuklukları

- FVIII, FIX eksikliği X’e bağlı resesif
- Klasik VWD otozomal dominant,
- Ağır VWD ise otosomal resesif geçer
- Diğer faktör eksiklikleri otozomal resesif geçer.

Hemofililer

- En sık görülen kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları;

  FVIII eksikliği (Hemofili A)

  FIX eksikliği (Hemofili B)

  FXI eksikliği (Hemofili C)dir.

- Hemofili A ve B, X'e bağlı resesif geçiş gösterir (bu nedenle kadınlar taşıyıcıdır).
- Taşıyıcı olan kadınların erkek çocuklarında ortaya çıkar.

Hemofililer

(1) Ağır hemofili

[faktör düzeyi : < %1]

(2) Orta hemofili

[faktör düzeyi : %1-5]

(3) Hafif hemofili

[faktör düzeyi : >%5]

- Hemofililerde
  - Kanama zamanı,
  - Protrombin zamanı,
  - Trombin zamanı
  - PLT sayısı normal,
- Ancak
  - aPTT uzun
  - ve faktör düzeyi düşükdür

- Kesin tanı faktör düzeyi ile konulur.

Hemofililer

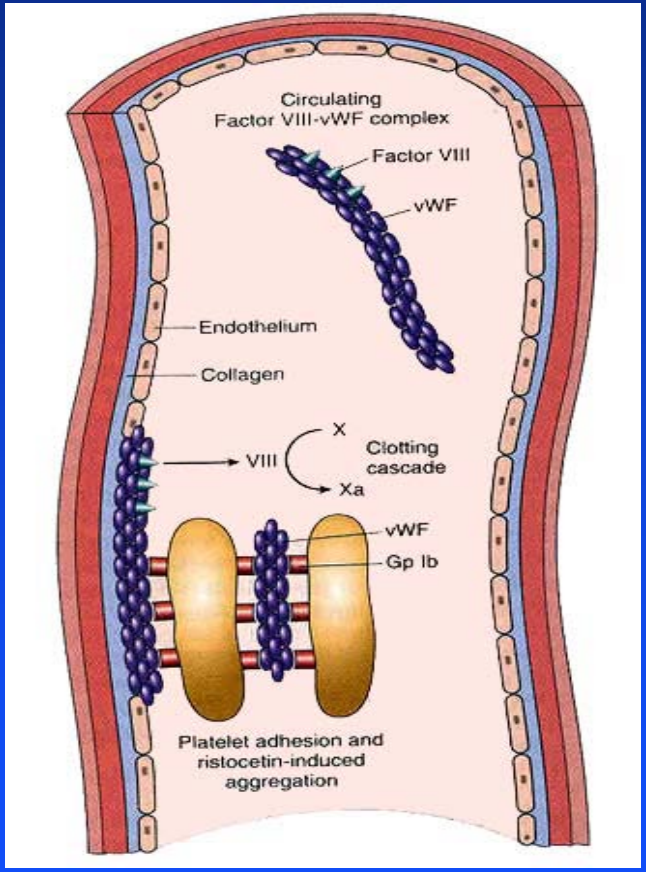
- En sık görülen (% 85) pıhtılaşma bozukluğu Hemofili A dır..
- X e bağlı resesif geçer.
- Erkekler hasta kadınlar taşıyıcı
- Yumuşak doku hematomu, hemartroz, epistaksis, hematüri, GİS kanaması ile gelebilir

Hemofililer :Tedavi

- TDP ve ve kriyopresipitat
- Hemofili A ve B tedavisinde etkili hemostas için FVIII ve FIX düzeyi % 50-60 ve % 30 - 40 olmalıdır
- 1 ünite rekombinant faktör invitro faktör düzeyini % 2 artırır.
- F VIII 12 saatte bir, F IX 24 saatte bir uygulanır
- Desmopressin endotelyal VWF ve FVIII salınımını artırır.

Von willebrand hastalığı: Tip I
A . . . H ye kadar 8 tipi vardır. Tip I en sık görülür

- **Otosomal dominant geçişlidir**
- **Dolaşımda FVIII ile kompleks yaparak stabilize eden ve GP ıb-IX aracılı PLT adezyonunu sağlayan vWF eksikliği sonucu oluşur.**
- **Primer ve sekonder hemostaz bozulur.**
- **VWF eksikliği genellikle hafif FVIII eksikliği ile birliktedir. Bu nedenle tarama testlerinde kanama zamanı yanı sıra aPTT' de uzundur.**



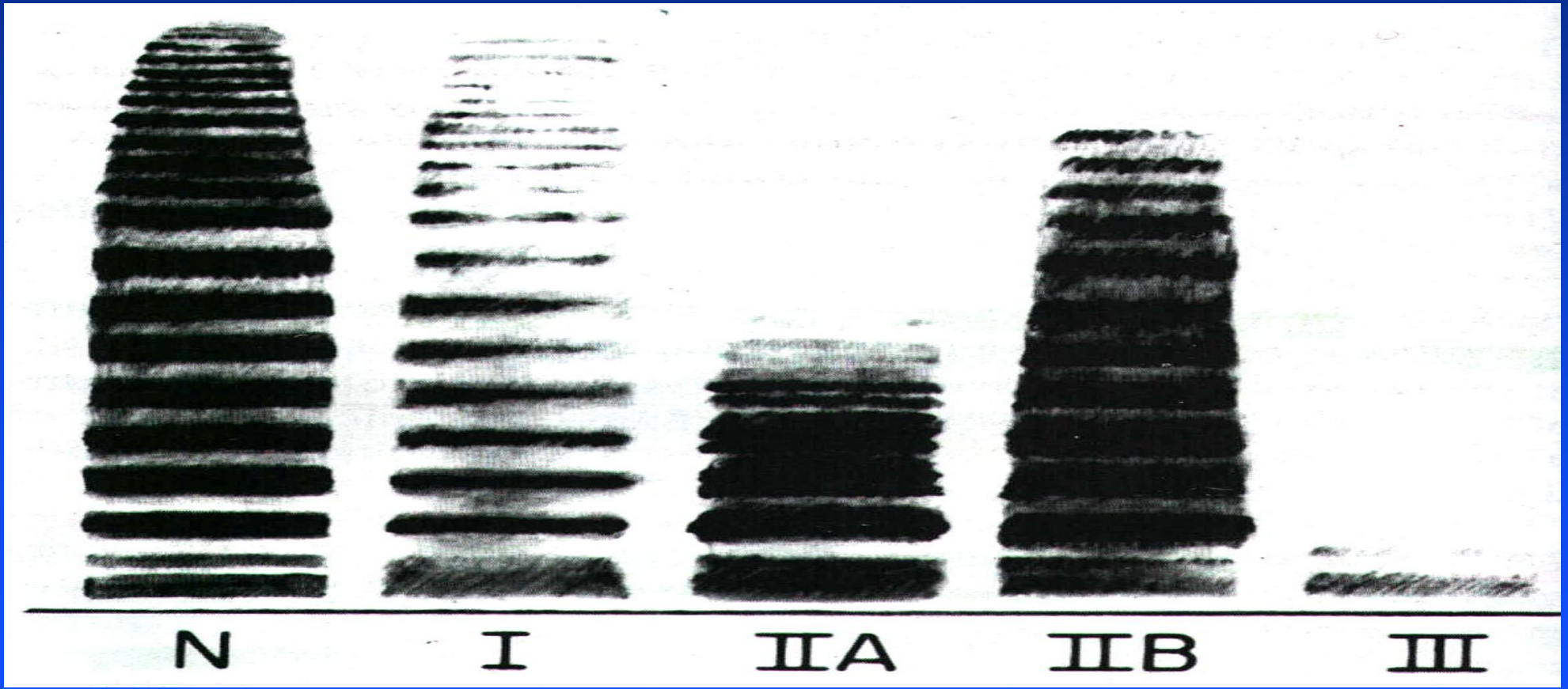
Von willebrand hastalığı: Tip I

A . . . H ye kadar 8 tipi vardır. Tip I en sık görülür

- Kesin tanı VWF düzeyi ile konur.
- ADP ile agregasyon normal
- Ristosetin agregasyon testi bozulmuştur
- Tedavide primer ilaç DDAVP (Desmopressin)' dir.
- FVIII/vWF içeren preperatlar yanısıra EACA ve Treneksamik asit verilir.

Von willebrand hastalığı: Tip I

A . . . H ye kadar 8 tipi vardır. Tip I en sık görülür



DİSSEMİNE İNTRAVASKULAR KOAGULASYON

- Damar içi prokuagulan maddelerin aktivasyonu sonucu intravaskular yaygın pıhtılaşma ve koagulasyon faktörlerinin tüketimi sonucu ortaya çıkar.

Sebepler:

- Gr(-) enf, Asidoz, şok, Sıcak çarpması,
- Obstetrik (Amniyotik sıvı embolisi, HELLP, Plesanta Previa İnutero ölü fetüs,) komplikasyonlar ,
- Tümörler (Pancreas Ca-Troussea send.)
- Ağır Travama ve cerrahi

DİSSEMİNE İNTRAVASKULAR KOAGULASYON

- F. I, II, V, VII, VIII ve trombositler hızla tüketiilir.
- Trombositopeni, yanında
- PT, aPTT, TT ve KZ uzar
- Fibrinolitik sistemde aktive olur. FYU ve D-Dimer artar.
- Tedavide Taze Donmuş Plazma verilir