

# KANAMALI HASTALARDA HIZLI TANI VE TEDAVİ

Dr. Mustafa N. YENEREL

*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

**V**ücudumuzda kanamanın durdurulmasına yönelik işlemler hemostaz olarak adlandırılır. Kanamalı hastaların tanısında ve tedavisinde hızlı ve etkili olabilmek için hemostaz mekanizmasının çok iyi bilinmesi gereklidir. Bu bölümde özellikle hemostaz ve hemostaz kusurlarının tanısında kullanılan laboratuvar yöntemlerinden bahsedilecektir. Konferans sırasında ise çeşitli olguların desteğiyle hem bu yöntemler hem de eşitli kanama kusurlarının tedavisi tartışılacaktır.

Hemostaz sırasında organizma bir yandan kanamayı durdurmaya bir yandan da dolaşımı aksatmamaya çalışır. Hemostaz işlevleri hem taniya yönelik işlemler hem de tedavi yaklaşımının daha iyi anlaşılabilmesi için geleneksel olarak primer ve sekonder olarak iki bölümde değerlendirilmektedir.

## **Hemostaz nasıl sağlanır?**

Hemostaz kusurlarını ortaya koymak amacıyla kullanılan testleri anlayabilmek için hemostaz mekanizmasının gözden geçirilmesi gereklidir.

Herhangi bir damarda bir kesi veya hasar oluştuğunda ilk olarak o damarda kasılma (vazokonstriksiyon) olur. Bu durum anı gelişir ve kısa sürelidir. Vazokonstriksiyon ile bir yandan kan akışı azaltılmaya çalışılırken diğer yandan da trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin hasarlı bölgeyle temas etme imkanı sağlanır. Bu işlev direkt olarak damar lümenini döşeyen endotel hücreleri tarafından düzenlenir. Endotel hücreleri sadece damar lümenini döşeyen hücreler olarak algılanmamalıdır. Normal şartlarda dolaşımın kesintisiz olarak sürmesi, endotel hücrelerinin antikoagulan, profibrinolitik ve antitrombosit özellikleri sayesinde sağlanabilmektedir. Fizyolojik olarak negatif yüklü olan endotel hücreleri normal şartlarda yine negatif yüklü olan plazma proteinlerini ve trombositleri iterler. Herhangi bir hasar sonucu endotelde kesinti oluştuğunda endotel altı dokular, trombositler ve plazma proteinlerinin hedefi haline gelirler.

Kollajen, bağ dokusunun en önemli proteinlerinden biridir ve endotelin bütünlüğünde bir bozulma olduğunda subendotelial dokudaki kollajen açığa çıkar. Dolaşımdaki büyük von Willebrand faktörler (vWF) bir yandan açığa çıkan kollajen moleküllerine bir yandan da trombositlerin glikoprotein Ib/IX/V reseptörleri aracılığı ile trombositlere bağlanır. Bu sayede hem trombositlerin adezyonu hem de aktivasyonu sağlanır. Aktifleşen trombositler yapılarındaki aktin ve miyozin sayesinde iğne şeklinde çıkıntılar oluşturarak hasarlı bölgeyi kaplarken glikoprotein IIb/IIIa reseptörü de yapısal bir değişikliğe uğrayarak dolaşımdaki fibrinojene karşı afinitesini artırır. Bu sayede trombositler fibrinojen yardımıyla birbirlerine bağlanarak agregate olurlar. Trombosit agregasyonu uyarıldığında trombosit içindeki granüllerin içeriği de salgılanarak yeni trombositlerin ortama çekilmesi ve aktivasyonları sağlanır ve trombosit tıkacı giderek büyür. Buraya kadar olan işlemler primer hemostaz olarak adlandırılır. Endotel hasarı küçükse

bu işlemler kanamanın durdurulması için yeterlidir. Hasarın büyük olduğu durumlarda sekonder hemostaz yani pıhtılaşma faktörlerinin de devreye girmesi gerekir. Pıhtılaşma sistemi özellikle açığa çıkan doku faktörünün faktör VII yi aktive etmesiyle başlar. Pıhtılaşma sisteminin aktifleşmesi ve devamı için fosfolipid bir yüzeye ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaç da trombositler tarafından sağlanır. Trombositler bu nedenle hemostaz ve tromboz olaylarında anahtar görev üstlenirler.

## **Primer hemostaz kusurlarını araştıran testler**

### **Trombosit sayısı**

Trombosit sayısı kanama anamnezi olsun olmasın herhangi birinde primer hemostaz kusuru olup olmadığının değerlendirilmesinde ilk yapılacak incelemedir.

### **Turnike testi (kapiller fragilite testi)**

Eskiden özellikle trombosit sayısının düşüklüğü ve vasküler nedenli purpuraların tanısı için kullanılan bu test günümüzde sadece "Dengue fever" tanısı sırasındaki kanama eğiliminin tespitinde kullanılmaktadır. Bu test için kola bağlanan tansiyon aletinin manşonu sistolik ve diyastolik basınçlar arasında 5 dakika süreyle şişirilir. Önkol iç yüzünde 2,5 cm2lik bir daire çizilerek içinde oluşacak peteşiler sayılır. Daire içinde 20 den fazla peteşi oluşması anlamlı kabul edilir.

### **Kanamama zamanı**

Yıllardır primer hemostaz için en sık kullanılan test kanamama zamanıdır. Bu testte de kola bir tansiyon aleti bağlanır ve manşon bu kez 40 mmHg ya kadar şişirilir. Bu arada ön kol derisinde steril özel bir bıçak veya bistüri ile kesi yapılır. Her 30 saniyede bir, yara kenarına dokunmamaya özen gösterilerek akan kan bir kurutma kağıdına emdirilir ve kanamanın durma süresi araştırılır. Normal değeri 2-7 dakika olarak kabul edilen bu testin trombosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup> üzerinde olduğu durumlarda normal olması beklenir. Aspirin gibi antitrombosit ilaçlar, von Willebrand hastalığı, konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon kusurlarında kanamama zamanı uzamış bulunur. Dikkatli yapıldığında hemostaz kusuru olan hastaların incelenmesinde oldukça yararlı bilgiler verebilen kanamama zamanı testinin asemptomatik hastalarda tarama amacıyla kullanılmasının yararı tartışmalıdır.

### **PFA-100 ("Platelet function analyser")**

Trombositlerin işlevlerini invitro olarak ölçen bir cihazdır. Bu cihazda antikoagulanlı tam kan örneği yüksek akım hızıyla, standart olarak kollajen ve birlikte epinefrin ya da adrenalin ile hazırlanmış tek kullanımlık kartuşların kullanıldığı ortası delik biyolojik bir membrandan geçirilir. Böyle bir ortamda, biyofiziksel ve kimyasal uyaranlar sonucu trombositler önce membrandaki deliğin kenarlarına yapışmaya başlar. Bunu takiben agregasyonla birbirlerine yapışan trombositler sonunda deliğin tamamen kapanmasına neden olur. Bu şekilde deliğin kapan-

masına kadar geçen süre kaydedilerek trombosit fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Trombosit siklooksijenaz yolağını inhibe eden aspirin gibi ilaçlar veya hafif ve orta trombosit işlev kusurlarında sadece kollajen ve epinefrinin birlikte kullanıldığı membranlarda kapanma süresi uzarken, trombosit işlevlerinin daha ağır bozukluklarında veya vWF eksikliklerinde kollajen ve ADP nin birlikte kullanıldığı membranlarda da kapanma süresi uzamış bulunur. Trombositopeni ve anemi de kapanma süresini uzatan diğer etkenler arasındadır. Bazı trombosit hastalıklarında da anormal sonuçların tespit edilebildiği bu cihaz ilk çıktığında çok büyük umutlar vaatse de günümüzde trombosit hastalıklarının tespitinde tarama testi olarak yeterince duyarlı ve özgül olmadığı yönünde çalışmalar giderek artmaktadır.

### **Trombosit agregasyonunun değerlendirilmesi**

Trombositlerin birbirine yapışma yeteneği agregasyon olarak tanımlanır ve bu özellik trombosit agregometreleri tarafından tespit edilebilmektedir. Trombosit agregometresi foto-optik bir okuyucu ile kayıt cihazından oluşur. Normal şartlarda trombositten zengin plazma (TZP) örnekleri trombosit agregasyonunu uyaran ajanlarla inkübe edildiğinde agregasyonun derecesine göre örnekte belirli bir bulanıklık oluşmaktadır. İşte foto-optik bir okuyucu ile bu bulanıklık durumunu tespiti ve kaydedilmesi trombosit agregometrelerinin temel çalışma prensiplerini oluşturur. Agregasyonun durumuna göre kırılan ve soğurulan ışık demeti aksi yöndeki bir algılayıcı tarafından algılanarak önce elektrik sinyalleri haline çevrilir sonra da güçlendirilerek kaydedilir. Bu inceleme ile normal şartlarda endotelde oluşacak bir kesi ile başlayan trombosit adezyon ve agregasyon işlevi in vitro olarak gerçekleştirilmeye çalışılır. Agregasyonu uyaran her bir ajan ile ayrı ayrı inceleme yapılarak kayıtlar değerlendirilir. İnceleme sırasında ilk olarak, aktifleşen trombositlerdeki şekil değişikliğinin bir yansıması olan ve epinefrin dışındaki tüm uyaranlarla tespit edilebilen agregasyonun primer dalgası görülür. Bu olay geri dönüşümlüdür. Bunu trombosit granüllerinin içeriklerini boşaltmaları takip eder ki artık bu durum geri dönüşümsüz kabul edilir. Epinefrin, kollajen, ADP ve arasıdonik asit trombosit agregasyonunu uyaran ve klinikte en sık kullanılan ajanlardır.

1. Epinefrin: Trombositten zengin plazmaya (TZP) eklendiğinde trombositleri agregate eder. Normal trombositler bu duruma endojen ADP lerini salgılayarak cevap verirler. Hem primer, hem sekonder agregasyon dalgası görülebilir. Anormal cevap "dense" granüllerden nükleotidlerin salınmaması veya yokluğu durumlarında gözlenir.
2. Adenozin difosfat (ADP): TZP ya eklendiğinde trombositlerin şekil değişikliğini ve agregasyonunu uyaran bir ajandır. Ekzojen olarak 20 µmol/L gibi yüksek dozlarda ortama eklenen ADP agregasyonu uyarır. Agregasyonun primer ve sekonder dalgaları birbirinden ayırdedilemez. nükleotidlerin yetersiz salınımı ile geri dönüşümlü bir agregasyon sağlanabilir. Sekonder dalganın olmaması tromboksan üretimin kusurlu oluşuna ve veya granül havuzunun kusuruna bağlı olarak gelişir.
3. Kollajen: TZP ya eklendikten sonra trombositler kollajene bağlanır. Bunu şekil değişikliği, endojen ADP salınımı ve agregasyon izler. Kollajene anormal cevap tromboksan üretimindeki kusurlara bağlı olur.

### **Kan damarlarından kaynaklanan hemostaz kusurları nelerdir?**

Kan damarlarının kendisinden kaynaklanan kusurlar aynen primer hemostaz bozukluklarında görülen klinik bulgulara yol

açarlar. Bunların içinde en sık görülenleri senil purpuralarla kortikosteroid fazlalığına bağlı gelişen purpuralardır. Vaskülitler, herediter hemorajik telenjektazi, C vitamini eksikliğine bağlı gelişen skorbüt hastalığı, amiloidoz ve başta Ehler Danlos olmak üzere çeşitli bağ doku hastalıkları da daha nadir görülen ve purpuraya yol açan diğer tablolardır. Bu hastalıklarda turnike ve kanama zamanı testleri dışında diğer incelemeler genellikle normal bulunur.

### **Sekonder hemostaz kusurlarını araştıran testler**

Pıhtılaşma sistemini inceleyen en önemli laboratuvar testleri protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı (TT) ve fibrinojen düzeyidir. Bunlardan PT, aPTT ve TT de sitratlı kan örneğine kalsiyum ve doku faktörü veya onun yerini tutacak bir madde eklenerek pıhtı oluşumuna kadar geçen süre test edilmektedir.

**PT testinde** doku faktörü ile Faktör VIIa'nın kompleks oluşturmasından pıhtı oluşumuna kadar geçen süre test edilir. Bu test plazmaya doku tromboplastinin (doku faktörü) eklenmesiyle yapılır. Plazma örneğine eklenen tromboplastin, factor VIIa ile reaksiyona girerek ekstrensek sistemi aktifleştirir. Bu test özellikle faktör VII, X, V, II ve fibrinojene hassastır ve bu faktörlerin eksikliklerinde uzar. Sadece PT de uzama görüldüğünde en olası tanı izole faktör VII eksikliğidir. En önemli kullanım yeri oral antikoagulan kullanan hastaların takibidir. Farklı laboratuvarların PT testinde farklı maddeleri kullanmaları nedeniyle en iyi takip yöntemi INR ("international normalized ratio") nin kullanılmasıdır.

**aPTT testinde** doku faktörü yerine fosfolipid kullanılır bu nedenle parsiyel tromboplastin zamanı olarak adlandırılır. İntrensek sistemi test eden bu incelemede pıhtılaşmanın uyarılması için ortama ayrıca kaolin gibi aktivatörler de eklenir. Bu test faktör XII, kallikrein, XI, X, IX, VIII, V, II ve fibrinojen eksikliklerinde uzar. Bu testin en önemli kullanım yeri ise Heparin tedavisinin takibidir. yine kateterli hastalarda kateteri yıkamak amacıyla kullanılan heparinlerin çok küçük miktarları dahi kan örneğine bulaşsa aPTT de anlamlı şekilde uzamalara yol açar. Lupus antikoagulanın varlığı aPTT yi uzatan diğer bir nedendir. Bu durum özel klinik durumlarda antifosfolipid sendromu için uyarıcı kabul edilmektedir. Faktör XII, yüksek molekül ağırlıklı kininogenler, prekallikrein gibi faktörlerin eksikliklerinde, lupus antikoagulanı veya örnekteki sitratın fazla olduğu durumlarda abartılı olarak aPTT uzayabilse bu durumun kanama diyatezine yol açmaması ayırıcı tanıda unutulmaması gereken bir durumdur.

**TT testi** pıhtılaşma sisteminin son bölümünü test eden bir incelemedir. Bu test ile plazmaya trombin eklenmesiyle fibrinojenden fibrin polimerlerine dönüşüm hızı değerlendirilir. Özellikle hipo ve disfibrinojenemilere, heparin' e (tedavi veya kateterlerde bulaşmaya bağlı) ve fibrin yıkım ürünleriyle fibrin polimerizasyonunu engelleyen paraproteinemilere karşı hassas bir incelemedir.

**Karışım Testi** özellikle aPTT nin uzun bulunduğu durumlarda başvurulan bir yöntemdir. Hasta plazması ile normal sağlıklı kişilerden elde edilmiş olan plazma örneği 1/1 oranında karıştırılarak 0, 30, 60 ve 120.dakikalarda aPTT ölçülür. APTT nin normale gelmesi ve o şekilde devam etmesi durumunda intrinsek veya ortak yoldaki pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği düşünülürken, testin hiç kısalmaması ya da kısaldıktan sonra tekrar uzaması durumunda da sırasıyla lupus antikoagulanı veya spesifik bir faktöre karşı inhibitör varlığından bahsedilir.