



سائبر کھولیں

سائبر کھولیں

تشخیص و درمان اختلالات انعقادی

دکتر مهدی شهریاری

فوق تخصص خون و آنکولوژی اطفال

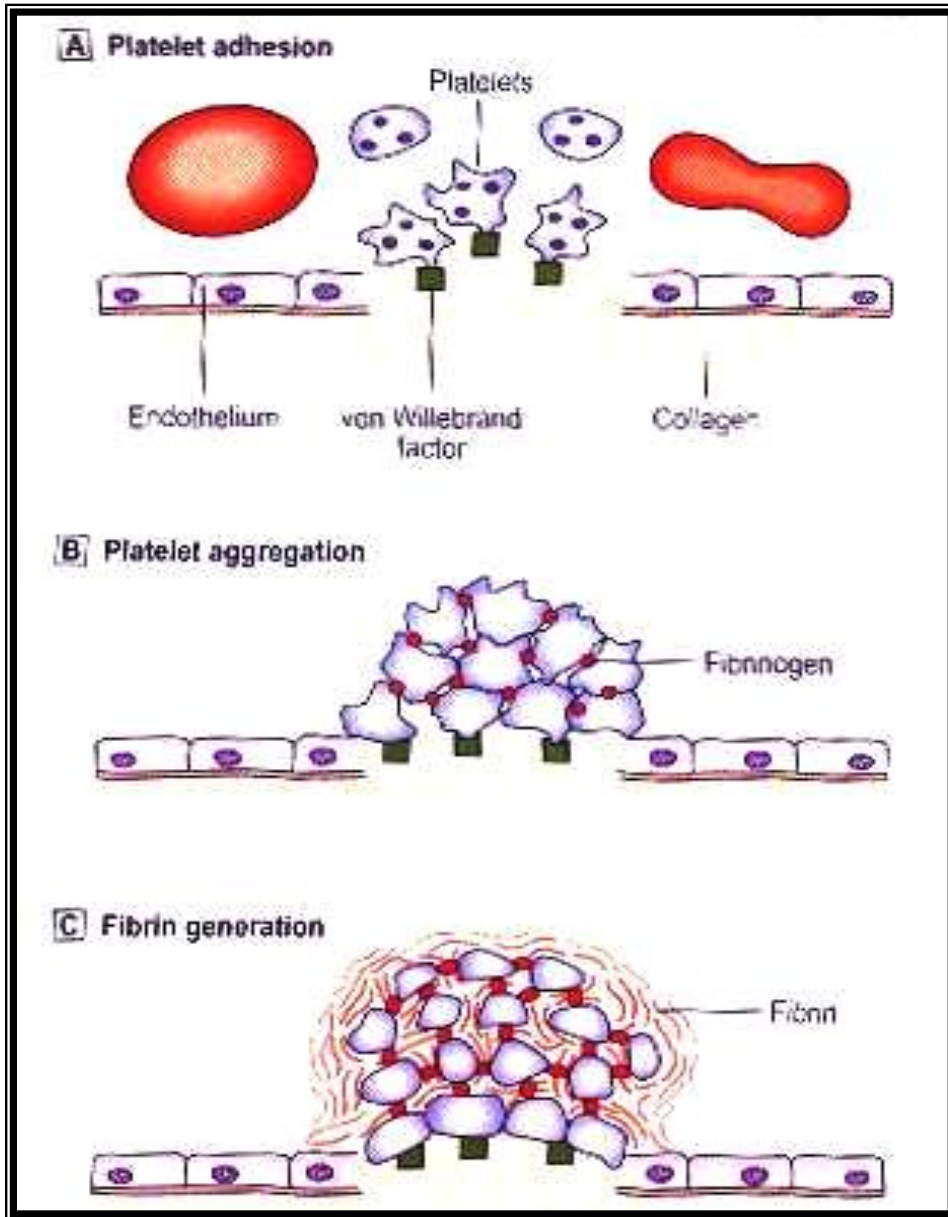
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

فروردین ۱۳۹۹

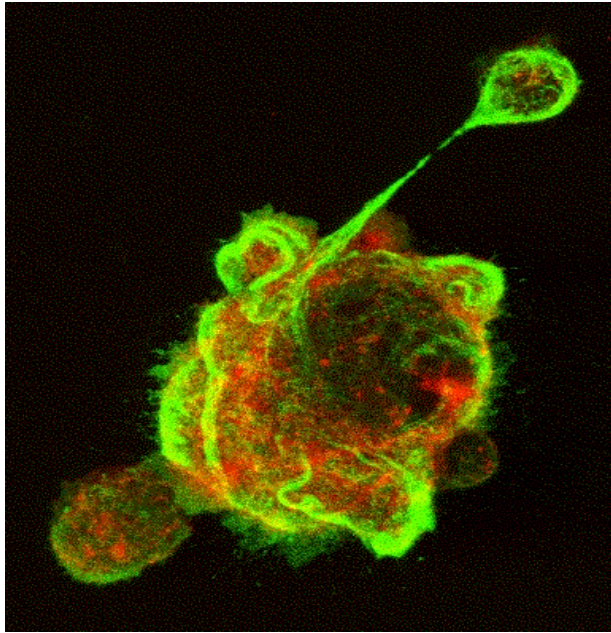
درس امروز در یک نگاه:

- ❖ 1. مروری بر مکانیسم انعقاد خون
- ❖ 2. نقش پلاکت در انعقاد خون
- ❖ 3. آبشار انعقادی: آیا دو مسیر برای فعال شدن فاکتور ده وجود دارد؟
- ❖ 4. چه آزمایشاتی درخواست کنیم و چگونه آزمایشات انعقادی را تفسیر کنیم؟
- ❖ 5. مروری بر ژنتیک هموفیلی
- ❖ 6. درمان هموفیلی
- ❖ 7. از بیماران درس بیاموزیم

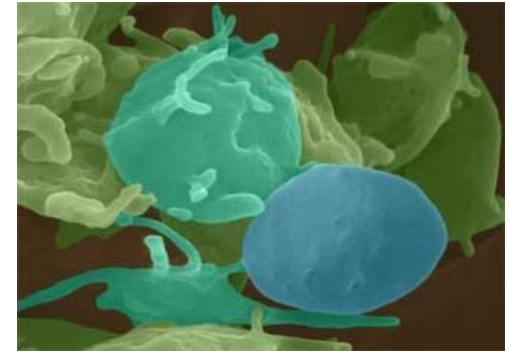
پروسه هموستاز پس از صدمه به رگهای خونی



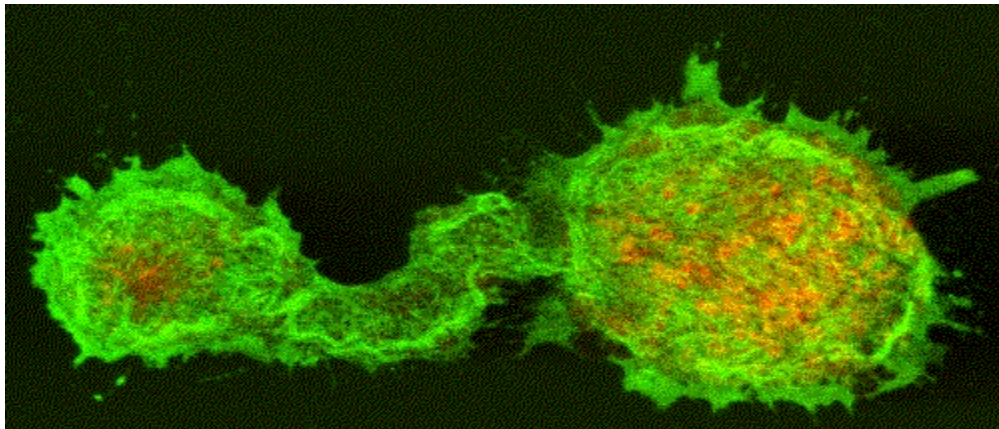
- انقباض عروقی
- چسبندگی پلاکت ها به ناحیه زیر اندوتلیوم؛ فعال شدن و سپس چسبیدن پلاکت ها به یکدیگر
- فعال شدن از پلاسمایی انعقاد
- تشکیل لخته
- تثبیت لخته
- ترمیم زخم
- حل شدن تدریجی لخته



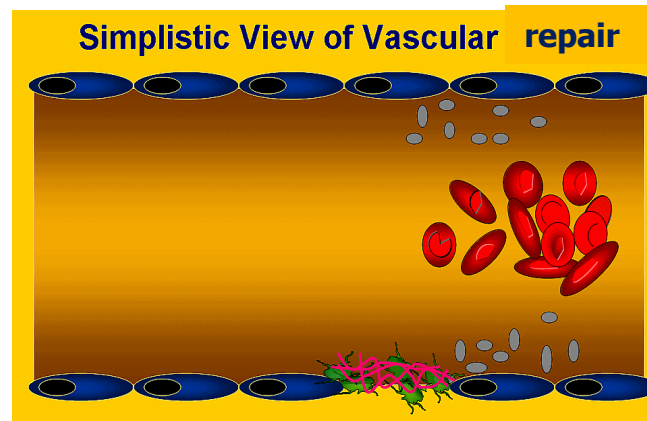
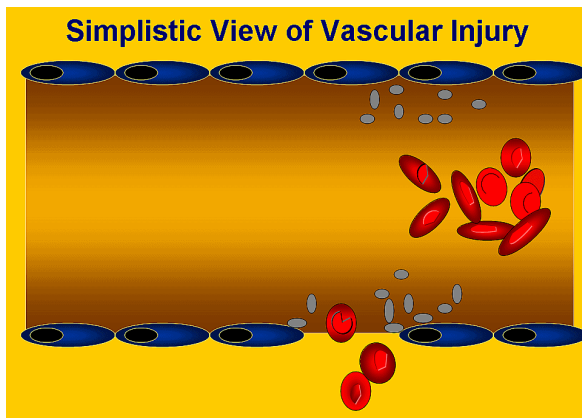
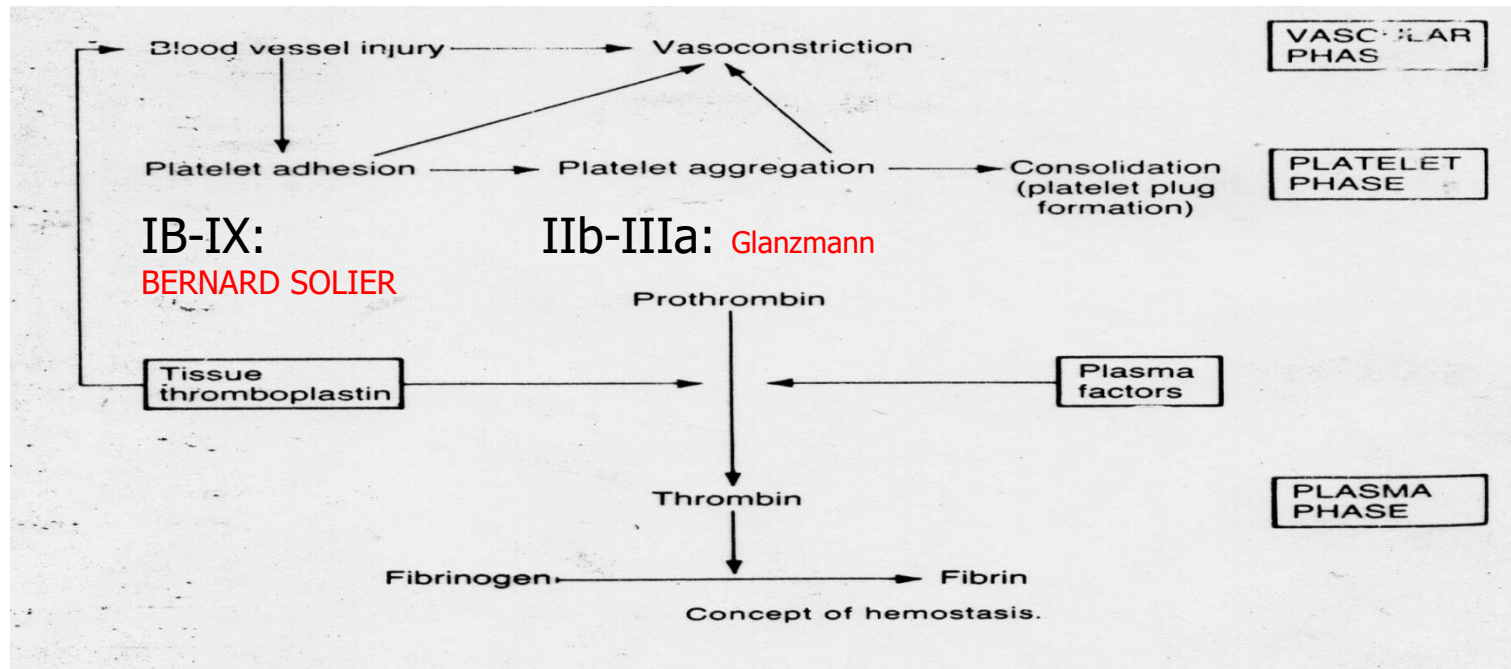
**Platelets bleb off of
megakaryocytes**

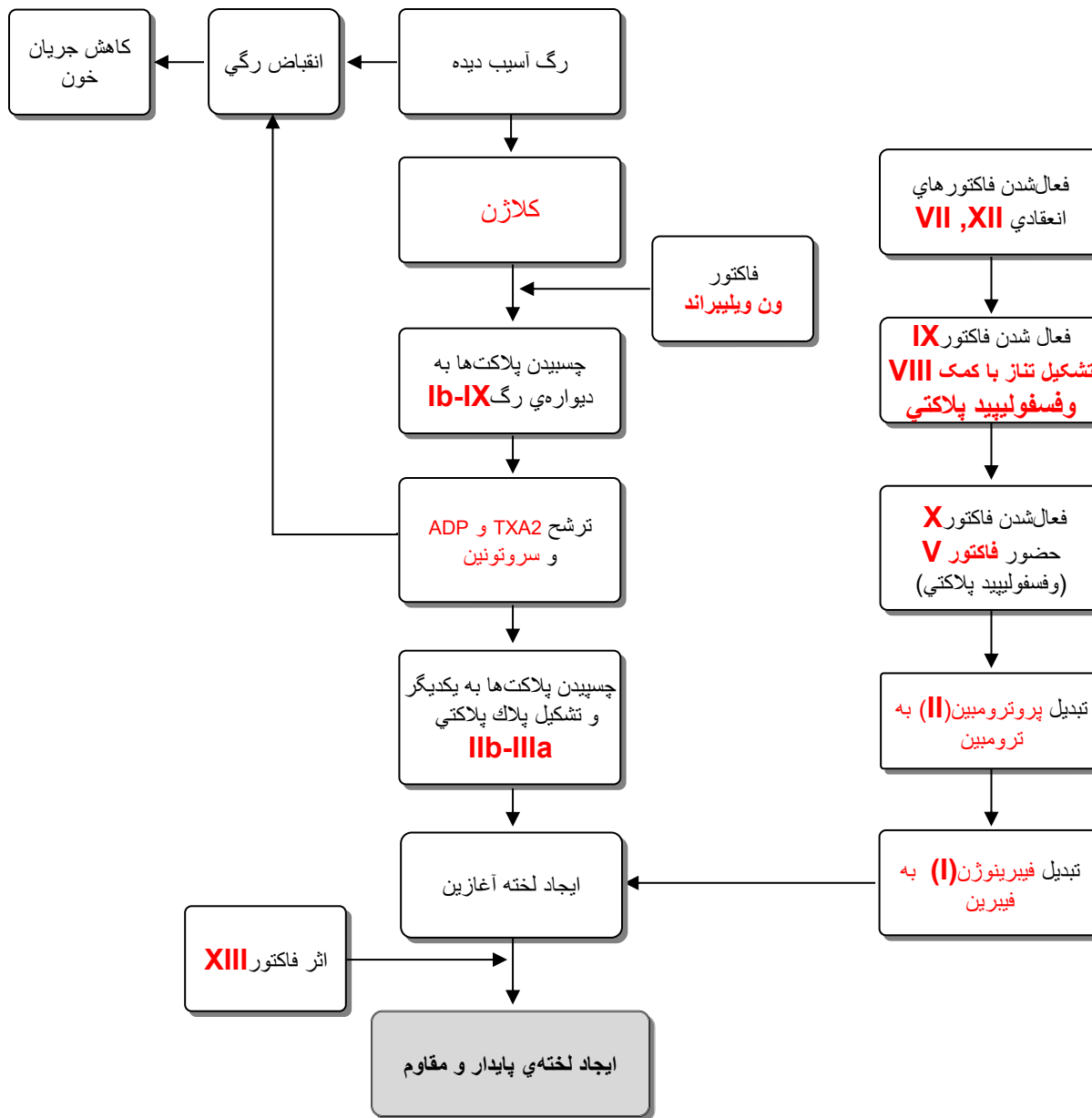


Platelets



Coagulation system





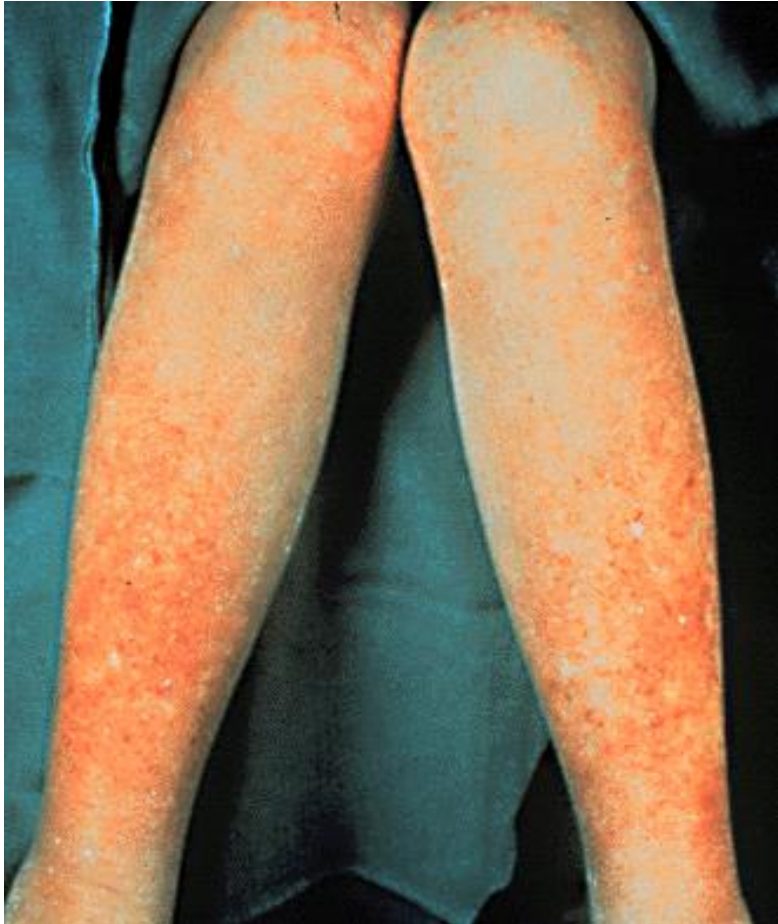
پلاکت و اختلالات پلاکتی

پلاکت به عنوان قطعه ای از سیتوپلاسم مگاکاریوسیت ها با سایز متوسط 6-8 فمتولیترا

و با عمر متوسط 9-10 روز

و با تعداد متوسط 150000-450000 در هر میلیتر مکعب خون حضور دارد.

2.5billion/kg/day میزان تولید آن است (تا شش برابر قابل افزایش)



Petechiae



Do not blanch with pressure
(cf. angiomas)
Not palpable
(cf. vasculitis)

Thrombocytopenia Absent Radius (TAR)



ITP vs HSP: palpable purpura, target lesion



برخورد تشخیصی با اختلالات پلاکتی

ترومبوسیتوپنی

rule out pseudothrombocytopenia

(لخته شدن نمونه را رد کنید)

احتباس (SEQUESTRATION)

بزرگ شدن طحال

Causes of splenomegaly

- infection
- inflammation
- congestion
- malignancy
- red cell disorders
- storage diseases

کاهش تولید ↓

اختلالات مغز استخوان

- aplasia
- infiltration
- ineffective megakaryopoiesis
eg. MDS
- selective impairment of platelet
production

افزایش تخریب ↑

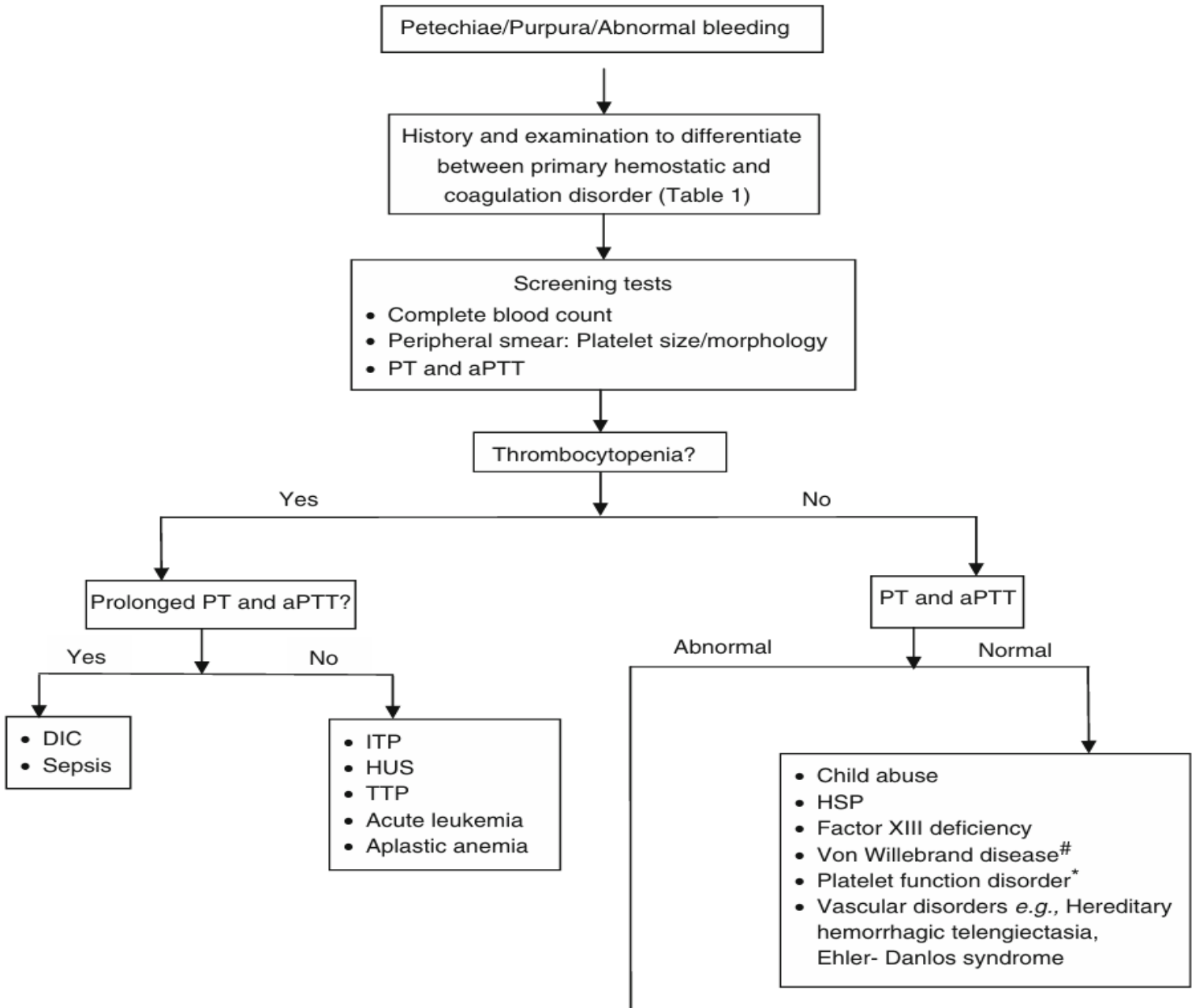
بیماریهای زمینه ای :

• **علل ایمنی**

- auto-immune (ITP, SLE
drugs
infections
allo-immune (درنوزادان)

• **علل غیر ایمنی**

- sepsis
DIC, TTP, HUS
hypertensive disorders of pregnancy



Petechiae/Purpura/Abnormal bleeding

History and examination to differentiate between primary hemostatic and coagulation disorder (Table 1)

Screening tests

- Complete blood count
- Peripheral smear: Platelet size/morphology
- PT and aPTT

Thrombocytopenia?

Yes

No

Prolonged PT and aPTT?

PT and aPTT

Yes

No

Abnormal

Normal

- DIC
- Sepsis

- ITP
- HUS
- TTP
- Acute leukemia
- Aplastic anemia

- Child abuse
- HSP
- Factor XIII deficiency
- Von Willebrand disease[#]
- Platelet function disorder^{*}
- Vascular disorders *e.g.*, Hereditary hemorrhagic telangiectasia, Ehler- Danlos syndrome

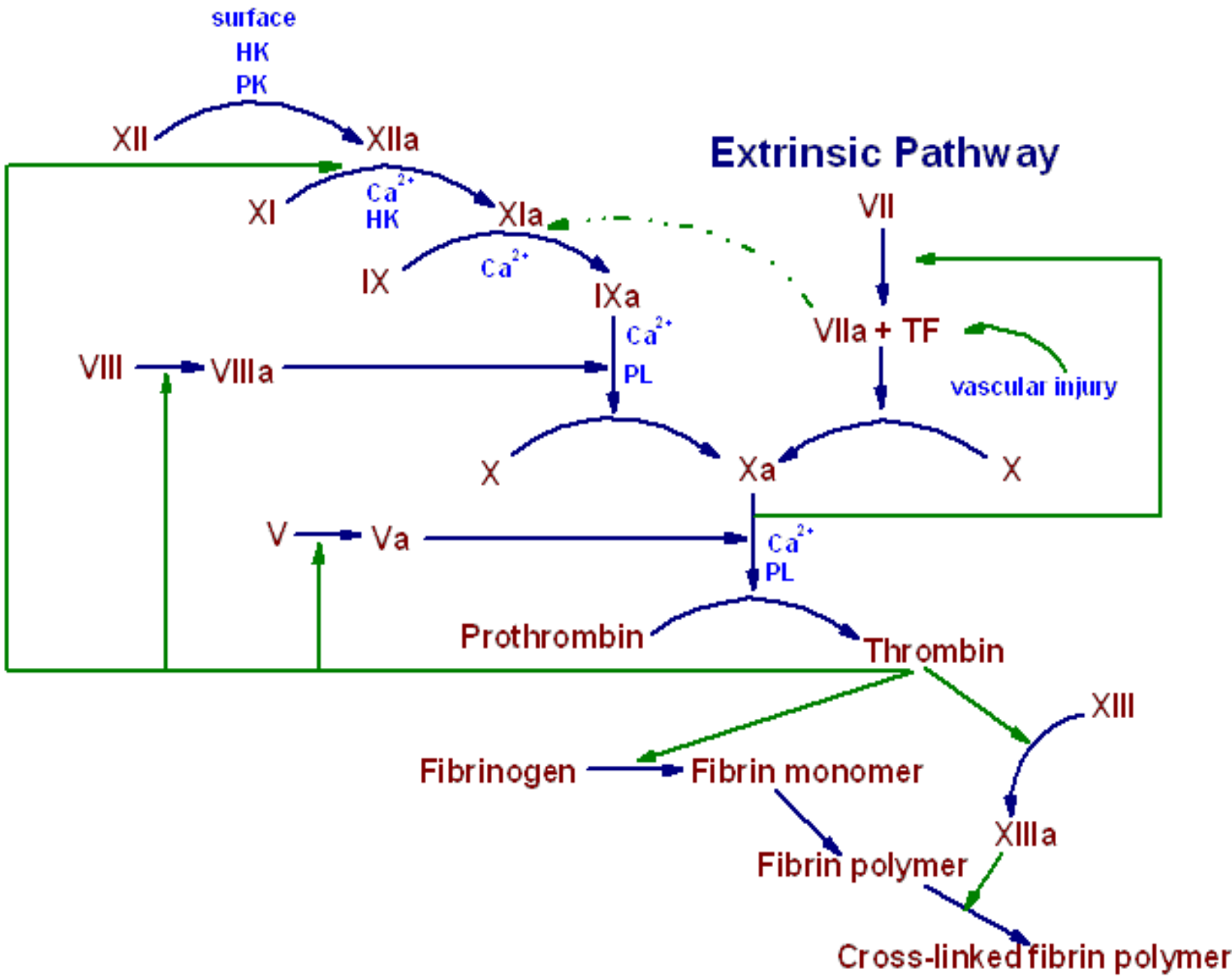
فاز پلاسمایی انعقاد

- همزمان با چسبیدن پلاکت به بافتهای زیرین رگ های صدمه دیده این فاز هم آغاز میشود ولی چون تعداد زیادی واکنش آنزیمی پشت سر هم باید رخ دهد دیرتر اثر آن را مشاهده می کنیم.

بر اساس آن چه بیوشیمیست ها حدود هفتاد سال قبل توصیف کردند دو مسیر یکی داخلی و یکی خارجی برای فاز پلاسمایی انعقاد وجود دارد:

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway



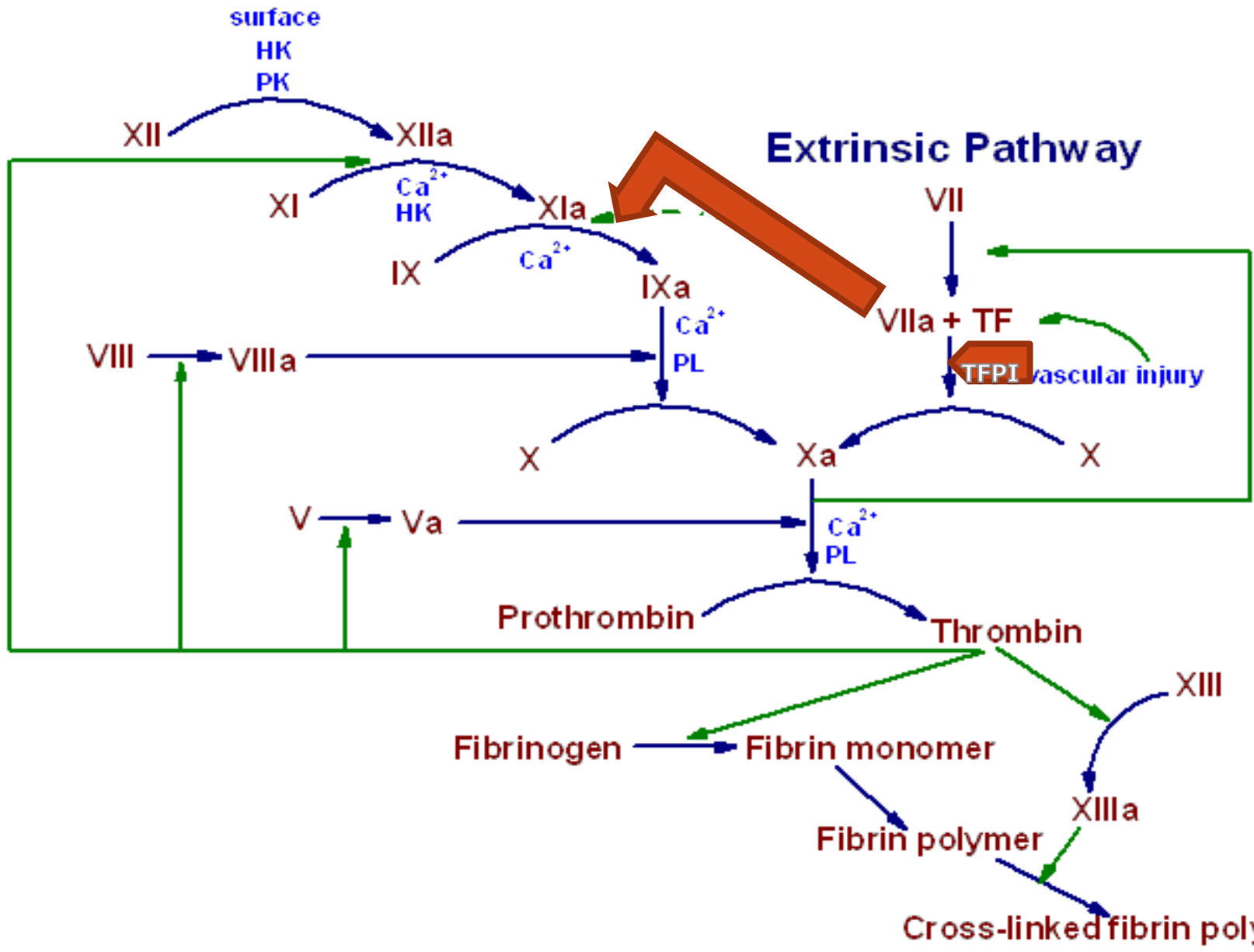
دو سوال اساسی:

1- اگر ما دو مسیر انعقادی به نامهای مسیر بیرونی و مسیر درونی داریم چرا بیماران کمبود فاکتور هفت در اتاق زایمان یا در دو سه روز اول زندگی با خونریزی مغزی روبرو میشوند؟ چرا سالم بودن مسیر درونی آنها را محافظت نمیکند؟

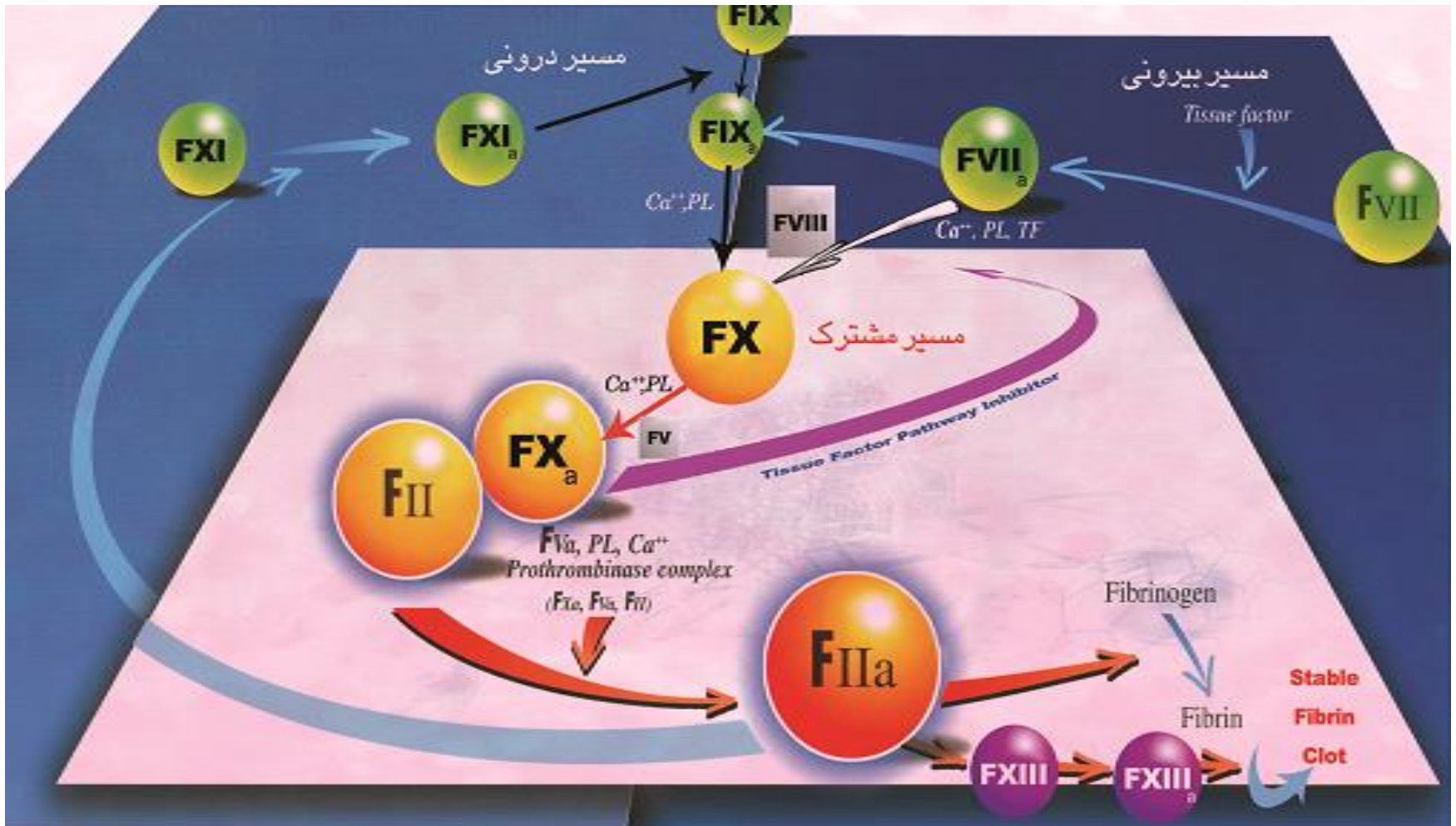
2- چرا بیماران کمبود فاکتور هشت و نه با وجود سالم بودن مسیر خارجی در طول عمر خود با مشکل خونریزی دست به گریبان هستند؟ مگر فاکتور هفت نمیتواند فاکتور ده را فعال کند و انعقاد از مسیر مشترک پیش برود؟

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway



آبشار انعقادی:



نقش فاکتور دوازده

فاکتور دوازده همزمان با فاکتور هفت فعال میشود ولی نه برای فعال کردن فاکتور یازده بلکه برای تبدیل کردن پلاسمینوژن به پلاسمین تا از گسترش لخته و رسیدن آن به قلب جلوگیری کند. به همین دلیل کسی که کمبود فاکتور دوازده داشته باشد اگر چه تست پروترومبین او طولانی است ولی مستعد ترومبوز است نه خونریزی و آقای هاگمن هم در 45 سالگی با ترومبوز ریوی فوت کرد!

برخورد تشخیصی با کودکی که خونریزی دارد:

سابقه و تاریخچه:

از چه سنی شروع شده؟ سابقه فامیلی دارد؟ آیا فقط پسرهای خانواده مبتلا هستند (مثلا پسرخاله و دایی بیمار؟)
هر چند وقت یکبار خونریزی میکند؟ آیا خونریزی مخاطی است یا مفصلی؟ هر بار خونریزی چقدر طول میکشد؟
سابقه مصرف داروها: بروفن و آسپیرین
آیا علائم همراه مثل تب یا رنگ پریدگی یا لنفادنوپاتی دارد؟

برخورد تشخیصی با کودکی که خونریزی دارد:

معاینه:

پتشی و اکیموز یا خونریزی مفصلی و خونریزی عمقی بافت نرم؟
بزرگی کبد، طحال و غدد لنفاوی دارد؟
بچه فعال و سرحالی است یا بدحال؟
آیا علائم اسکلتی خاص مانند سندرم فانکونی دارد؟
تلائترکتازی عروق چشم و بینی دارد؟
آیا همانژیومای وسیع دارد؟

برخورد تشخیصی با کودکی که خونریزی دارد

نوع خونریزی چگونه است؟

1- اشکال در فاز اولیه انعقاد است:

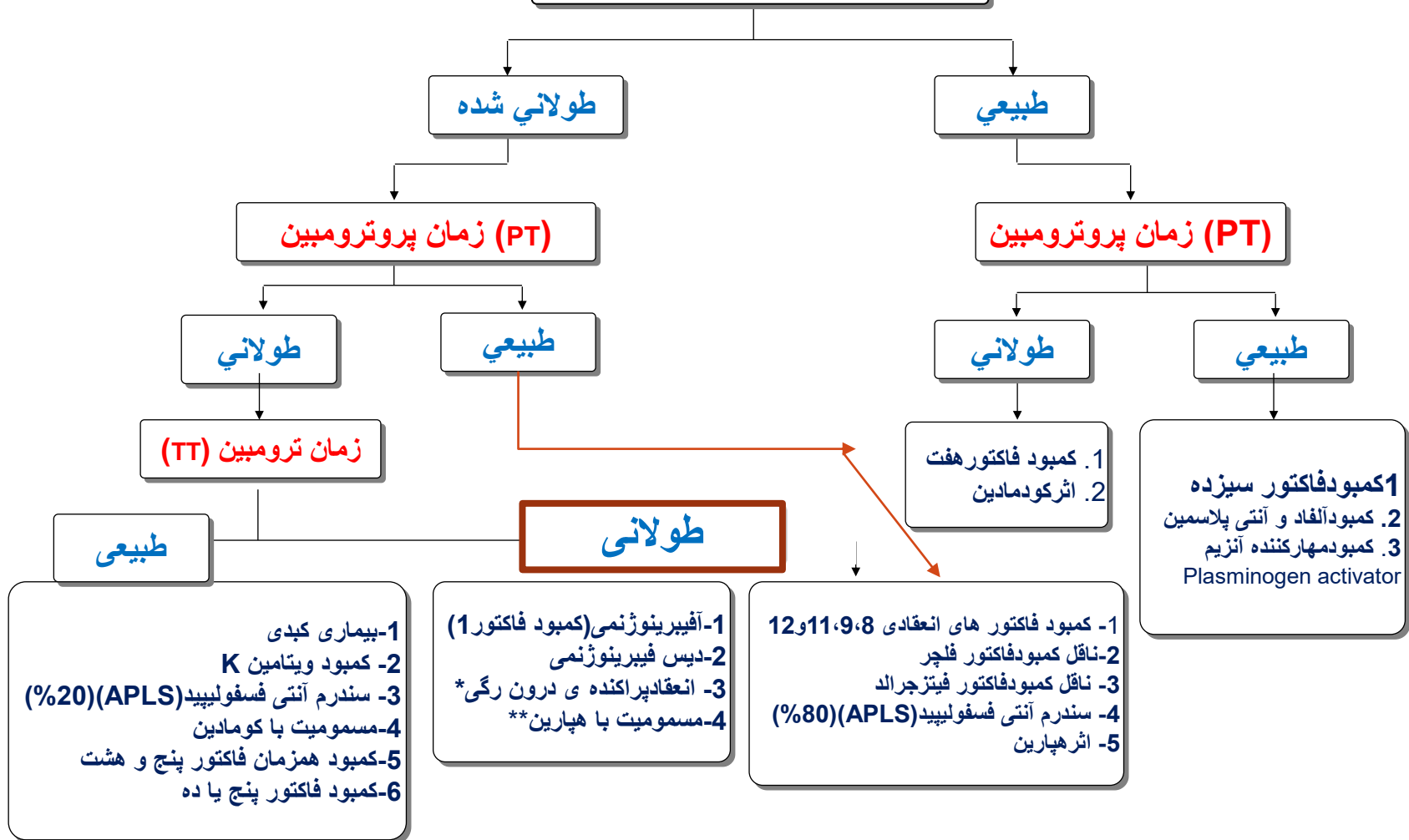
- Vascular causes: Vasculitis: R/O “Meningococemia”
- Vasculitis – Henoch-Schonlein Purpura
- Hemangiomas- Kassalback-Merritt syndrome
- connective tissue disorders, Vitamin C deficiency
- Platelets number (ITP,...) vs. Function: (Bernard Solier, Glanzmann,...)
- Von Willibrand Disease

2- اشکال در فاز پلاسمایی انعقاد (تشکیل فیبرین) است

- clotting factors: VII, VIII, IX, XI, Fibrinogen, X, V
- Liver disease and vitamin K deficiency

3- اشکال در پایداری لخته است؟ (کمبود فاکتور سیزده و ...)

زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT)



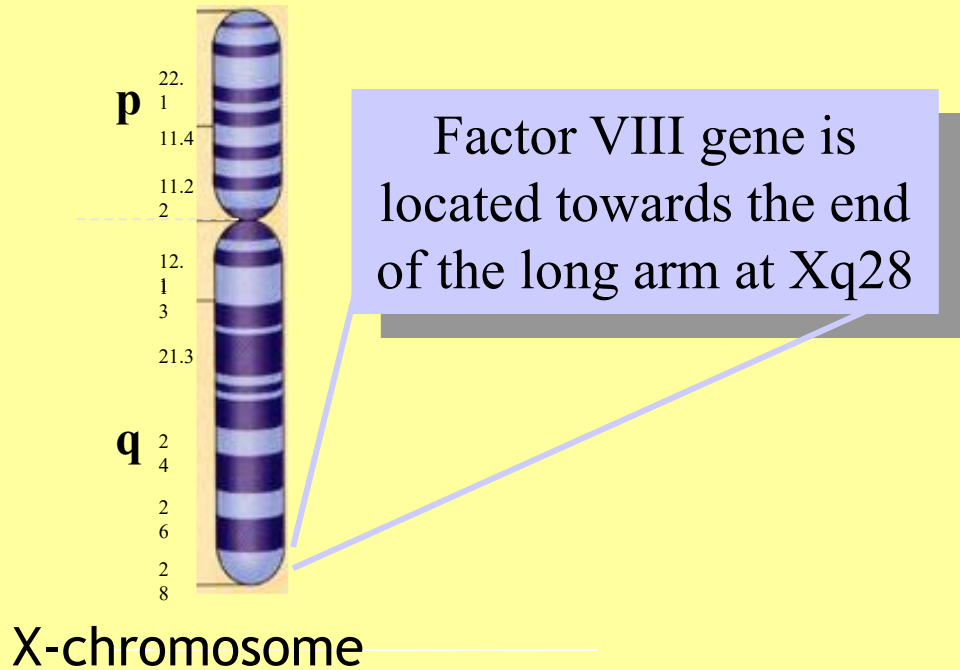
* توجه: در DIC یا انعقاد منتشر درون رگی تعداد پلاکت نیز کاهش یافته است.

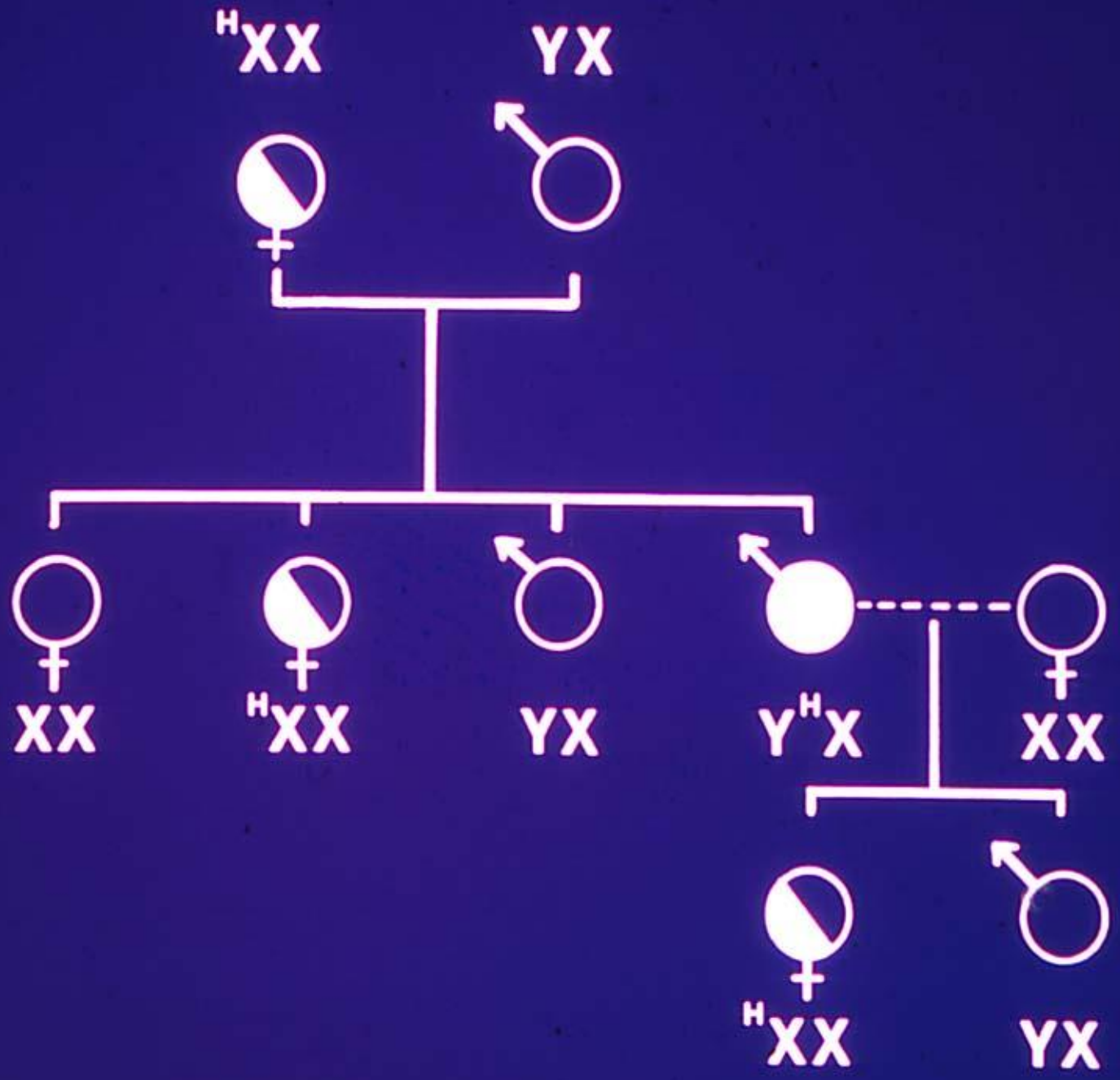
** توجه: در مسمومیت با هپارین اختلال عملکرد پلاکتی نیز رخ می‌دهد.

شیوع هموفیلی

- VIII -Hemophilia A affects $\sim 1:5000$ males
- IX -Hemophilia B affects $\sim 1:30000$ males
- XI –Hemophilia C – Rare /Ethnicity

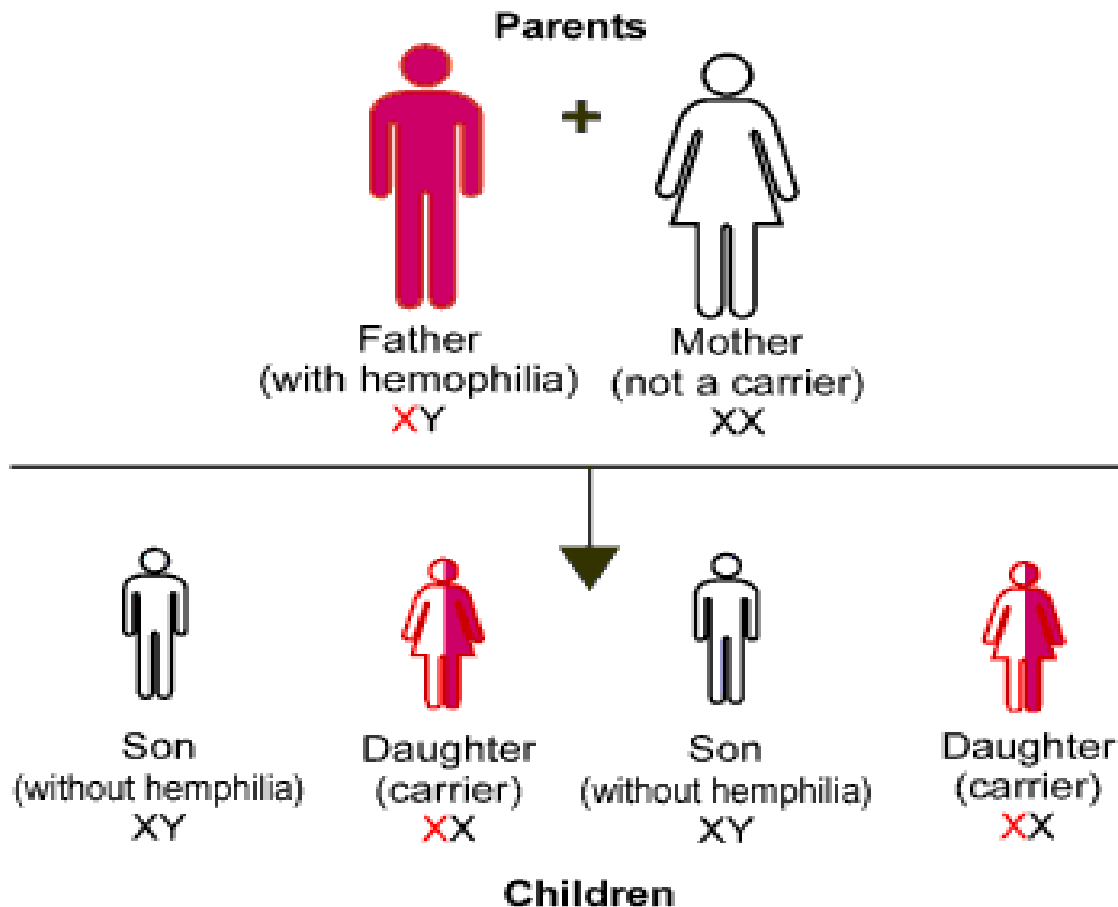
ژن فاکتور هشتم





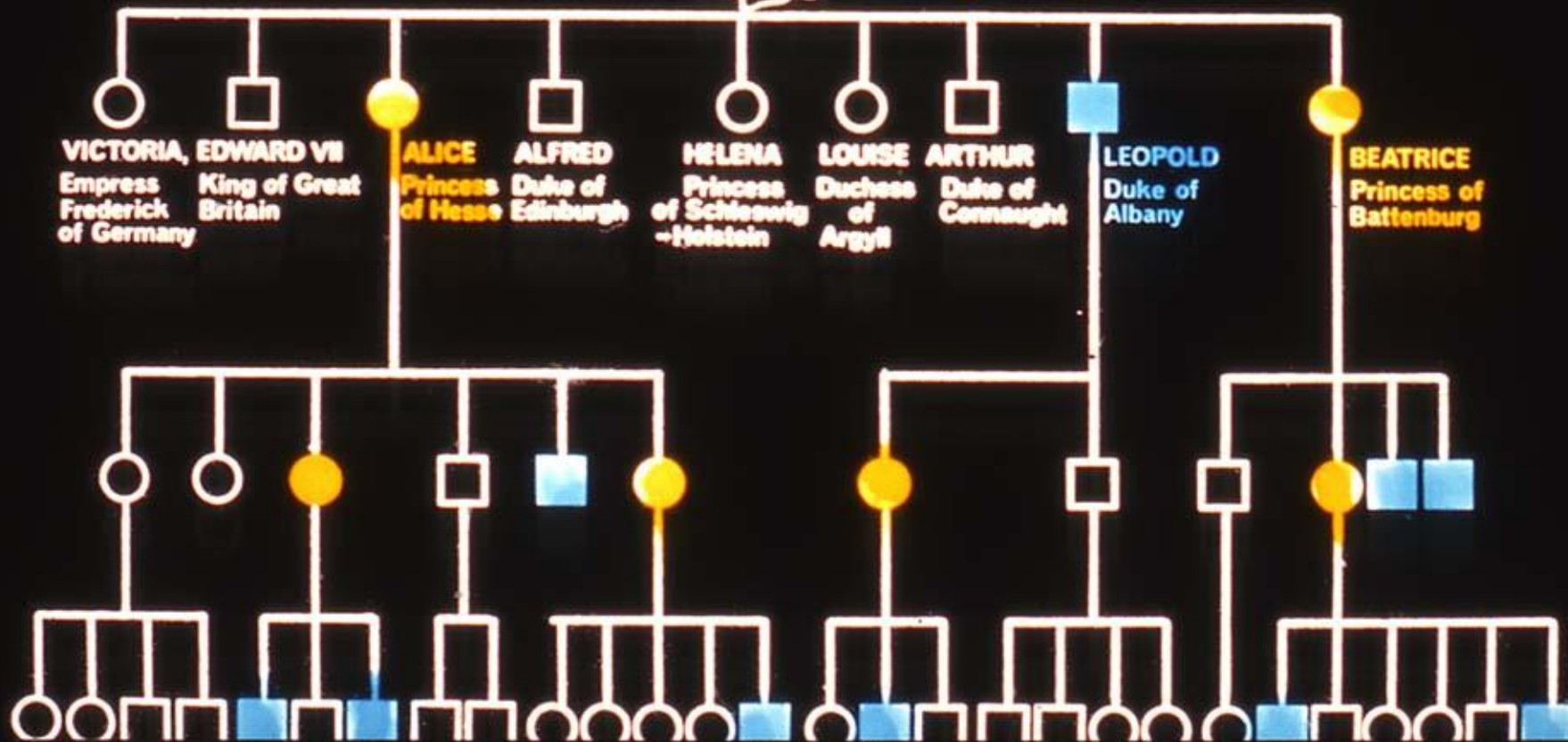
وراثت در هموفیلی

Inheritance of Hemophilia
Father with Hemophilia and Mother who is not a Carrier





- UNAFFECTED FEMALE
- CARRIER FEMALE
- UNAFFECTED MALE
- AFFECTED MALE





خانواده مبتلا به هموفیلی آ : کمبود فاکتور هشت؛ همه مبتلیان پسر هستند
بجز دومین کودکی که نشسته است که دختری است که حاصل ازدواج فامیلی
(دختر خاله با پسر خاله) است و با دومین عادت ماهانه از دنیا رفته است

طبقه بندی شدت هموفیلی

هموفیلی شدید: فعالیت فاکتور زیر 1% : خونریزی خودبه خودی

هموفیلی متوسط: فعالیت فاکتور 1 تا 5% : خونریزی به علت ضربه یا حین جراحی؛ خونریزی مفصلی اتفاق می افتد.

هموفیلی خفیف: فعالیت فاکتور بالای 5% : خونریزی با جراحی یا ضربه شدید؛ خونریزی مفصلی ندرتاً اتفاق می افتد.

درصد افراد هموفیلی بدون موتاسیون فامیلی

در 33% افراد (یک سوم موارد)

سابقه فامیلی منفی است: یعنی

موتاسیون جدید بوجود آمده است

اشکالات تشخیص هموفیلی در نوزادان

کمبود فیزیولوژیک فاکتور های وابسته به ویتامین کا
مانند فاکتور نُه

افزایش موقت فاکتور هشت به علت استرس زایمان
و مشکلات نوزادی

خونریزی به علت استفاده از واکیوم



علائم بعد از دوره نوزادی

کلید تشخیص بالینی: خونریزی عمقی در مفاصل و عضلات

کودکان نوپا: مفصل مچ پا

کودکان بزرگتر: مفصل زانو یا آرنج







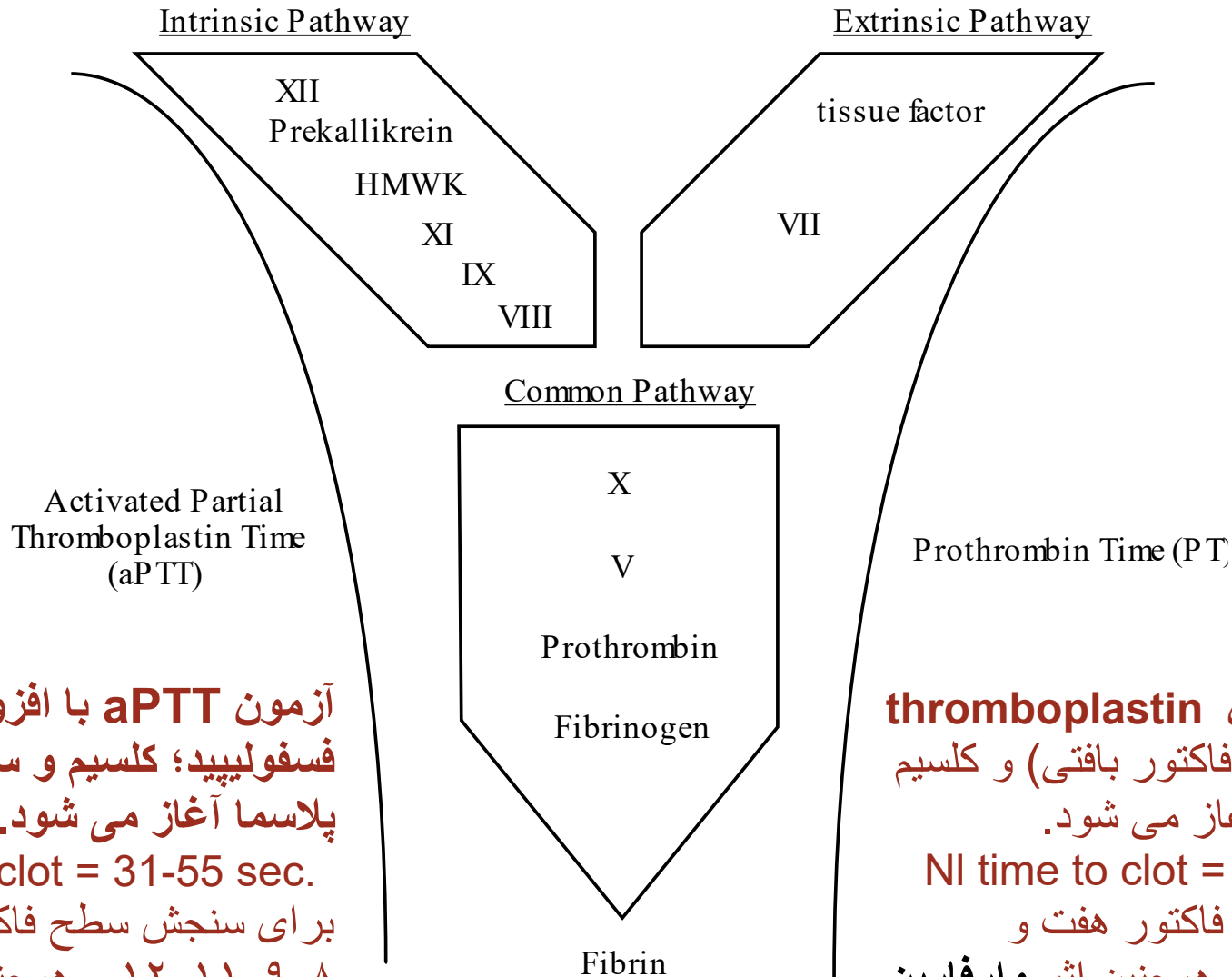
چشم شبیه راکون: ضربه به ناحیه پیشانی





تشخیص بیماری های
فاز پلاسمایی انعقاد

تست های انعقادی (PT): Prothrombin time (PT) activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)



آزمون aPTT با افزودن فسفولیپید؛ کلسیم و سیلیکا به پلاسما آغاز می شود.

nl time to clot = 31-55 sec.

برای سنجش سطح فاکتورهای ۸ و ۹ و ۱۱ و ۱۲ و همچنین اثر هیپارین حساس است.

PT با افزودن thromboplastin (فسفولیپید و فاکتور بافتی) و کلسیم به پلاسما آغاز می شود.

NI time to clot = 10-16 sec

برای سنجش فاکتور هفت و فیبرینوژن و همچنین اثر وارفارین حساس است

درمان هموفیلی

هموفیلی خفیف و متوسط نوع کلاسیک

اساس درمان: حفظ فعالیت فاکتور هشت در حدود 30-40%

درمان خونریزی خفیف تا متوسط: دسموپرسین

شرط استفاده از دسموپرسین: کار آزمائی موفق با این دارو

جایگزین کردن فاکتورهای انعقادی

هر یک واحد فاکتور هشت که تزریق میشود باعث دو درصد افزایش فاکتور هشت در خون میشود: چرا؟



هر یک واحد فاکتور 9 که تزریق میشود باعث یک درصد افزایش فاکتور 9 در خون میشود: چرا؟
سایز کوچک فاکتور 9 و تعادل با مایعات میان بافتی

درمان خونریزی

فاکتور هشت در هموفیلی آ:

محاسبه دوز: $1/2 \times \text{درصد مورد نظر} \times \text{وزن بدن} = \text{دوز مورد نیاز}$

مثال: در یک پسر هفت ساله 20 کیلوئی مبتلا به هموفیلی شدید که می خواهد میزان فعالیت فاکتور را به 50% برسانیم چون هر یک واحد تزریق شده دو درصد سطح فاکتور را در خون بالا میبرد:

دوز مورد نیاز $1/2 \times 20 \times 50 = 500$ واحد: دوز مورد نیاز

نیمه عمر فاکتور هشت: هشت تا دوازده ساعت است پس حداقل روزی دوبار تزریق لازم دارند.

درمان خونریزی مرگبار

درصد مورد نیاز تا 24 ساعت 100%

50 واحد بر کیلوگرم وزن بدن بولوس قبل و بعد از عمل
سپس هر 12 ساعت 25 واحد بر کیلوگرم تکرار شود تا یک هفته و هفته بعد هم
روزانه همین دوز تکرار شود

یا انفوزیون 24 ساعته بعد از عمل 3-5 u/kg/hr

تا 7 روز و سپس

1-2u/kg انفوزیون 24 ساعته تا 7 روز



اندیکاسیون درمان پروفیلاکسی مداوم
20-40 واحد به ازای هر کیلو یک روز در میان

درمان خونریزی

فاکتور 9 در هموفیلی ب

محاسبه دوز: درصد مورد نظر \times وزن بدن = دوز مورد نیاز

مثال: در کودک هفت ساله 20 کیلوئی مبتلا به هموفیلی شدید نوع ب

. دوز مورد نیاز: واحد $50 \times 20 = 1000$

نکته:

25-30%: حداقل سطح هموستاتیک فاکتور 9

نیمه عمر: 18-24 ساعت (مصرف روزانه)

درمان همارتروز

ابتدای کار

بولوس 25u/kg

20 تا 30 واحد به ازای هر کیلو هر 12 ساعت
استقرار همارتروز:
ساعت تا

همارتروز شدید:

تجدید دوز در روز بعد و سپس هر روز قبل از فیزیوتراپی
بعد 1 روز در میان تا 1 هفته

در هموفیلی ب دوز دو برابر میشود

خونریزی پسوآس

هموفیلی آ

ابتدا: هشتاد واحد بر کیلوگرم

سپس 25u/kg هر 12 ساعت تا بی علامت شدن:

سپس 20u/kg یک روز در میان تا 2 هفته:

در هموفیلی ب دوز دو برابر میشود

خونریزی وسیع در آرنج؛ دست و ساعد



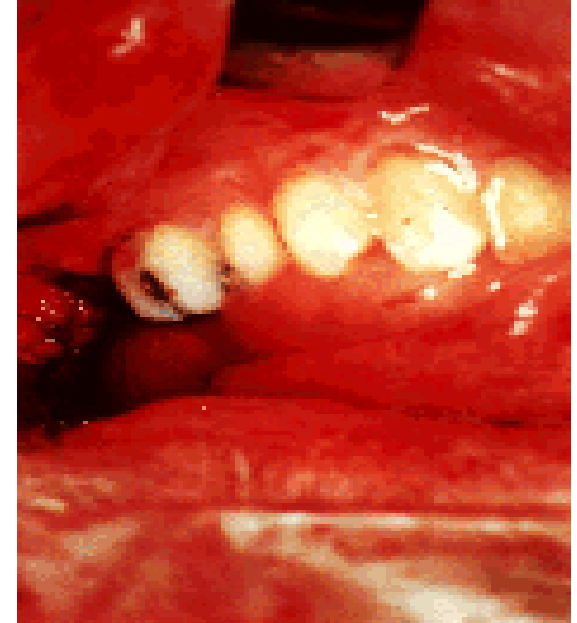
آرتروپاتی در هموفیلی آ از همارتروز تا آنکیلوز



خونریزی لثه



خونریزی شدید در سنین مختلف



پیشگیری از خونریزی مفصلی با دو تزریق در هفته: زندگی شاداب و فعال



از بیمار آن درس بیاموزیم:

بیمار شماره یک

دختر 10 ساله‌ای که تا کنون مشکل حادى نداشته در اثر برخورد دسته دوچرخه به پهلویش دچار هماچوری شده است در بررسی‌های به عمل آمده موارد زیر گزارش شده است.

Hb=11, WBC=6000, Platelet=235000, PT=12/12,
PTT=65/40,

Bleeding time: normal,

U/A: many rbc, 4+ blood

والدین بیمار از دواج فامیلی داشته‌اند (پسر خاله و دختر خاله) ولی سابقه بیماری خونریزی دهنده در خانواده وجود ندارد.

بیمار شماره یک

کدامیک از گزینه‌های زیر در مورد این بیمار صحیح است؟

الف- کمبود فاکتور هشت

ب- کمبود فاکتور نه

ج- کمبود فاکتور ده

د- کمبود فاکتور یازده

بیمار شماره دو

دختر 17 ساله‌ای در اثر تصادف با موتورسیکلت دچار ضربه به پهلوئی چپ می‌شود و به بیمارستان منتقل می‌شود. به دلیل افت شدید هموگلوبین و دردی که در پهلوئی چپ دارد سونوگرافی انجام می‌شود که هماتوم وسیعی در ناحیه خلف صفاقی را آشکار می‌کند. بیمار سابقه هموفیلی خفیف در برادر و دایی خودش را ذکر می‌کند. ازدواج والدینش از نوع فامیلی (پسر عمه و دختر دایی) بوده است.

Hb=8, platelet=250000, PT=17/13, PTT=60/40

بیمار شماره دو

کدامیک از گزینه‌های زیر صحیح است؟

الف- هموزیگوت هموفیلی آ

ب- کمبود فاکتور هفت

ج- کمبود فاکتور ده

د- کمبود همزمان پنج و هشت

بیمار شماره سه

پسر بچه سه ساله ای پس از ختنه دچار خونریزی شدید و طولانی شده است. در معاینه اکیموزهای متعدد روی ساق پا مشاهده میشود که به گفته والدین از زمانی که کودک شروع به راه رفتن کرده این کبودی ها ایجاد میشده است. ازدواج والدین فامیلی نبوده است.

Laboratory work up: CBC: NL و, PT: 12 / 12,
PTT: 80 / 38, BT: 5, VWFAg: NL

بیمار شماره سه

تشخیص شما چیست؟

الف- اشکال در تکنیک ختنه

ب- هموفیلی آی ا ب

ج- پاراهموفیلی (کمبود فاکتور یازده)

د- کمبود فیبرینوژن

بیمار شماره چهار

پسر 9 ساله‌ای است که به علت خونریزی بینی مراجعه کرده است در بیمار سابقه خونریزی‌های سوزنی (پتشی) متعدد و همچنین کمبودهای وسیع (اکیموز) در جلوی ساق پا از زمانی که راه رفتن را یاد گرفته وجود دارد. پدر بیمار اظهار می‌کند که وقتی با کودکش بازی می‌کرده جای انگشتانش روی بدن کودک باعث کبودی می‌شده است بعد از ختنه هم به مدت یک هفته خونریزی داشته است. ازدواج والدین از نوع فامیلی بوده است (دختر عمو و پسر عموی پدر)، آزمایشات اولیه وی از این قرار است:

Hb=11, WBC=6700, Platelet=253000, **BT=17' / 2-7'**,

PT=12 / 12, PTT=38 / 40

بیمار شماره چهار

تشخیص شما چیست؟

الف- بیمار دچار کمبود فاکتور X است

ب- بیمار دچار کمبود فیبرینوژن است

ج- بیمار دچار سندرم برنارد سولیر است

د- بیمار دچار اختلال عملکرد پلاکتی از نوع گلانزمن است

بیمار شماره پنج

پسر بچه دو ساله‌ای به علت زمین خوردن و فرورفتن دندانهای فک پایینی در زبان دچار پارگی زبان و خونریزی شده و به بیمارستان منتقل شده است.

در سابقه بیمار، کبودی‌های وسیعی (اکیموز) و خونریزی‌های سرسوزنی (پتشی) در جلوی ساق پای بیمار مشاهده می‌شود به گفته والدین از زمانی که راه رفتن را یاد می‌گرفته (یک سالگی) همیشه در این وضعیت بوده است. سابقه ازدواج فامیلی در والدین مثبت است (دختر عمه و پسر دایی) ولی سابقه بیماری خونریزی دهنده وجود ندارد آزمایشات اولیه وی از این قرار است:

Hb= 11 , MCV= 76, rbc = 4.5 , MCH = 25

MCHC = 30 , WBC = 6400 , Platelet = 72000

PT = 12.5' (control=13") , PTT= 38 (control 37-40)'

Bleeding time >18" (control 2-7")

بیمار شماره پنج (ادامه)

سؤال چه تشخیصی برای وی مطرح است و چه اقدامی را توصیه می‌کنید؟

الف- ون ویلبراند – سنجش فاکتور هشت و آنتی ژن ون ویلبراند
ب- لوسمی حاد به ویژه نوع پرومیلوستیئیک – اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان

ج- اسپیراسیون مغز استخوان I. T. P-

د - سندرم برنارد سولیر – آزمون عملکرد پلاکتی

بیمار شماره شش

پسر 16 ساله‌ای که تا روز گذشته خوب بوده، 4 ساعت پس از شروع تب، دچار سردرد و استفراغ می‌شود. و صبح روز بعد دچار تشنج می‌شود وقتی او را به بیمارستان می‌رسانند، تشنج قطع شده بود. در سابقه پزشکی وی عمل طحال برداری در 6 سالگی بعلت بیماری اسفروستیوز ذکر می‌شود که تا 5 سال روزانه دوبار پنی سیلین مصرف می‌کرده است و در 4 سال گذشته آن را مصرف نکرده است (توصیه پزشکان تا 18 سالگی بوده ولی از موقعی که به سن 12 سالگی رسیده زیر بار مصرف داروی پنی سیلین نمی‌رفته) در معاینه تب بیمار 40 درجه سانتی گراد، فشار خون غیرقابل اندازه گیری و تنفس بیمار 45 تا در دقیقه و در روی سینه بیمار 10 تا پتشی سرسوزنی و کف هر پای بیمار 5 تا پتشی مشاهده شد ولی سفتی گردن نداشت. عملیات احیاء شروع شد و نیم ساعت بعد نمونه گیری از خون و کشت گلو انجام شد که دو روز بعد پنوموکوک هم در خون و هم در گلوئی بیمار رشد کرد

بیمار با درمان صحیح 10 روز بعد مرخص شد و توصیه شد. حداقل تا 18 سالگی روزی 2 بار 250 میلی گرم پنی سیلین مصرف کند.

بیمار شماره شش (ادامه)

Hb=16, MCV=82, MCH=28, MCHC=35, WBC=24000,
PLT=100000, Fibrinogen=100/200-400, PT=22/16,
PTT=60/37

سؤال: علت تب، استفراغ و شوک و پتشی در بیمار چه بود؟

الف) اختلال عملکرد پلاکتی

ب- ITP

ج) انعقاد منتشر داخل عروقی ثانویه به پنوموکوکسمی

د) هیپوفیبرینوژنمی مادر زادی

بیمار شماره هفت

خانم 28 ساله‌ای مراجعه کرده است با شکایت از اینکه هر بار که آزمایش حاملگی اش مثبت می‌شده دچار خونریزی می‌شده و تا کنون چندین بار سقط داشته است، در سابقه بیمار فقط خونریزی طولانی پس از کشیدن دندان ذکر می‌شود ولی پتشی و اکیموز در جلوی ساق پا ندارد هم ازدواج والدینش فامیلی بوده و هم ازدواج خودش فامیلی است.

CBC,PT,PTT طبیعی است.

بیمار شماره هفت

سوال: چه تشخیصی برای بیمار مطرح است؟

الف- سندرم آنتی فسفولیپید

ب- کمبود فاکتور سیزده

ج- کمبود فاکتور دوازده

د- بیماری ون ویلیبر اند

بیمار شماره نه

نوزاد سه روزه ای به علت تشنج و کاهش سطح هوشیاری مورد بررسی قرار میگیرد. در معاینه ملاحظ بیمار برجسته شده و لی اندازه کبد و طحال طبیعی است و کمی رنگ پریدگی دارد. ازدواج والدین فامیلی است ولی سابقه بیماریهای خونریزی دهنده را ذکر نمیکنند.
آزمایش بیمار:

CBC= NL, PT: 60/12 , PTT: 35", BT: 3', VWFAg: NL

تشخیص شما چیست؟

الف- کمبود فاکتور هفت

ب- کمبود ویتامین کا

ج- خونریزی مغزی ثانویه به اختلالات عروقی

د- سپتی سمی

**THANK YOU FOR
ATTENTION**

