

Hematologie en tandheelkunde

P.C. Huijgens,
internist-hematoloog

Deel I. Fysiologie van hemostase en hemostase-onderzoek

Samenvatting. Een goede hemostase is vooral in de tandheelkunde belangrijk omdat vele ingrepen worden uitgevoerd zonder uitgebreide chirurgische hemostase. Daardoor zijn deze ingrepen ook meteen een goed diagnosticum voor bloedingsneiging. Normale hemostase omvat een complexe interactie van bloedplaatjes, plasma-eiwitten en vaatwand. Dat mechanisme is uitgebreid in het laboratorium te onderzoeken, maar het meest maatgevende onderzoek is de anamnese en het verloop van bloedstelping na de ingreep.

HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel I. Fysiologie van hemostase en hemostase-onderzoek. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 6-8.

Uit de afdeling Hematologie van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Trefwoorden: Bloed - Hemostase

Datum van acceptatie: 23 mei 1995.

Adres: Dr. P.C. Huijgens, AZVU,
De Boelelaan 1117,
1081 HV Amsterdam.

1 Inleiding

Normale bloedstelping (hemostase) omvat een complexe interactie tussen bloedplaatjes, plasma-eiwitten en vaatwand, die ertoe leidt dat bloed vloeibaar blijft totdat een bloeding uit een vaatwandaesie optreedt. Fysiologische hemostase is in staat kleinere lekkages te verhelpen, maar ernstige laesies in arteriën en grote venen moeten hersteld worden met hulp van chirurgische interventie en/of compressie.

Een laesie in een bloedvat brengt bloed in contact met het subendotheel. De bloedplaatjes plakken vast aan subendotheliale structuren, en vormen een aggregaat. Dit bloedplaatjesaggregaat stelpt de bloeding maar is onderhevig aan vervloeiing. Door activatie en interactie van plasma-eiwitten, stollingsfactoren, wordt trombine en vervolgens fibrine gevormd, dat door zijn netwerkstructuur de bloedplaatjesprop versterkt. De nu gevormde hemostatische bloedprop wordt later afgebroken door plasmine, een eiwitsplitser die ontstaat onder invloed van activatoren uit de vaatwand.^{1,3}

Diagnostiek van hemostase-afwijkingen kan in het laboratorium zeer diepgaand geschieden. Maar de beste, goedkoopste en minst feilbare test is een goede anamnese. Bij het afwezig zijn van anamnestiche aanleiding is hemostase-onderzoek niet aangewezen.²

2 Bloedplaatjes-vaatwand

Bloed bevat 150 - 400 x 10⁹/l bloedplaatjes. Deze worden in het beenmerg geproduceerd als fragmenten van megakaryocyten. De levensduur is ongeveer tien dagen. Er is geen beenmergvoorraad van bloedplaatjes, en een verhoogde behoefte of een versneld verdwijnen kan alleen gecompenseerd worden door een verhoogde aanmaak. Gezien de produktietijd van ongeveer vijf dagen geschiedt zo'n compensatie met een zekere latentietijd.

Bij het optreden van een vaatwandletsel plakken bloedplaatjes aan subendotheel weefsel vast doordat het plasma-eiwit genoemd naar Von Willebrand (Von Willebrand-eiwit), een brug slaat tussen de bloedplaatjesmembran en de subendotheliale structuren. Afwezigheid van het eiwit van Von Willebrand leidt tot bloedingen.^{3,4}

In dergelijk vastgeplakte bloedplaatjes komt activatie op gang die ertoe leidt dat langsstromende bloedplaatjes kunnen gaan aggregeren op de al vastgeplakte plaatjes (afb. 1). Er vormt zich een bloedplaatjesprop, die de bloeding, provi-

sorisch, stelpt. De genoemde activatie van bloedplaatjes treedt op door het op gang komen van een drietal signaaltransductiewegen in de vastgeplakte plaatjes. Deze signalering brengt als het ware een boodschap over van de vastgeplakte celwand van bloedplaatjes naar intracellulaire eiwitten. Deze, dan geactiveerde, eiwitten doen plaatjes klonteren.

Eén van de signaaltransductiewegen is de prostaglandineproductie-pathway. Het is deze weg die onderbroken kan worden door het toedienen van zogenaamde niet-steroïde analgetica (NSAID's) zoals acetylsalicylzuur (Aspirine®).

Het vormen van een bloedplaatjesprop kan alleen leiden tot hemostase als de vaatwand en bindweefselstructuren waarop dat gebeurt, van voldoende stevigheid zijn. Aantasting van deze structuren door ouderdom, vasculitis of vitamine C-tekort leidt tot bloedingsneiging.

3 Stollingsfactoren

De gevormde bloedplaatjesprop vervloeit en gaat na 30 - 60 minuten doorlekken, tenzij fibrinevorming inmiddels de prop versterkt heeft.^{3,5}

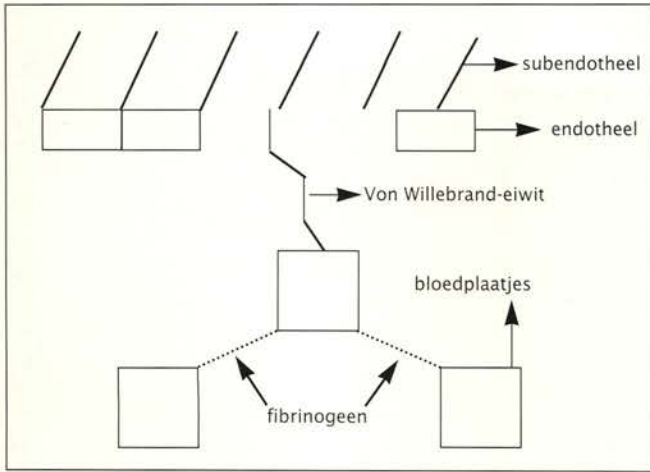
Bloed bevat een reeks eiwitten die door interactie met elkaar trombine en fibrine kunnen vormen. Deze eiwitten, stollingsfactoren, worden aangeduid met Romeinse cijfers. Zij zijn merendeels eiwitplitsende enzymen.

De vorming van fibrine geschiedt in een serie van reacties die in drie stappen is te scheiden (afb. 2).

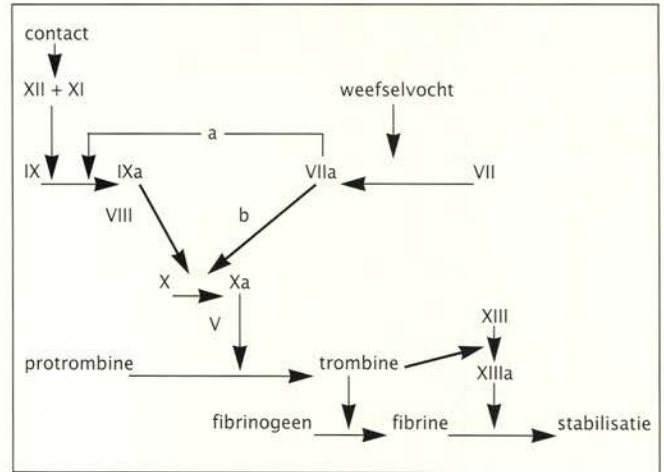
In de eerste stap vindt interactie plaats van weefselvocht met factor VII, hetgeen leidt tot een complex van weefselvocht-factor VII dat factor X kan activeren. Het weefselvochtfactor VII-complex activeert grotere hoeveelheden factor X indirect door middel van tussenkomst van de hemofiliefactoren VIII en IX. Een in het laboratorium veel toegepaste activatietechniek is die door middel van contact met negatief geladen oppervlakten (glas, bindweefsel). Zo'n oppervlak activeert factor XII en XI die op hun beurt ook de hemofiliefactoren IX en VIII activeren. Deze activatieweg is *in vivo* niet belangrijk. Deficiënties van factor XII en XI leiden wel tot afwijkingen in stollingstesten, maar niet of nauwelijks tot een bloedingsneiging. Dat doen deficiënties van factor VIII en IX wel (hemofilie!).

In de tweede stap van de stolling zal het geactiveerde factor X met behulp van factor V protrombine (factor II) omzetten in trombine.

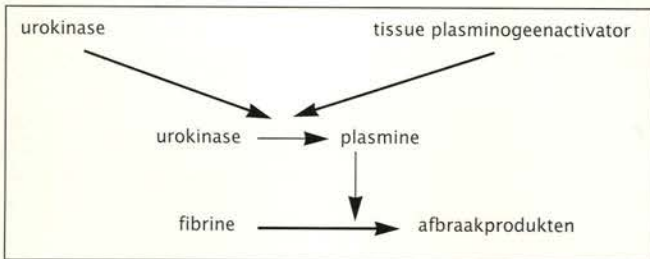
In de derde stap zet trombine fibrinogeen om in fibrine. De door trombine geactiveerde factor XIII stabiliseert vervolgens



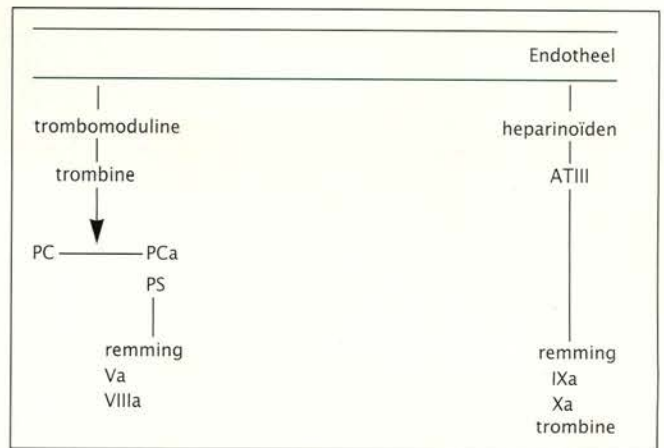
Afb. 1. Bloedplaatjes en vaatwand. Primaire bloedstelping komt tot stand doordat na beschadiging van de vaatwand, bloedplaatjes vast kunnen plakken aan het subendotheel. Zij doen dat door tussenkomst van het 'kleefeiwit' genoemd naar Von Willebrand. Vervolgens klonteren meer bloedplaatjes aan elkaar vast door het vormen van fibrinogeenbruggen. Het aldus gevormde bloedplaatjesaggregaat stopt de bloeding.



Afb. 2. Stollingscascade. *In vivo* komt fibrinevorming op gang doordat weefselvocht in combinatie met factor VII activatie geeft van factor X (1e stap). Daarbij is weg a belangrijker dan weg b, door de grotere hoeveelheden geactiveerd factor Xa die langs weg a geproduceerd worden. Weg a vereist de aanwezigheid van factor IX (hemofilie-B-factor) en een hulpfactor: factor VIII (hemofilie-A-factor). In de 2e stap zet geactiveerd factor X (tezamen met de hulpfactor V) protrombine om in trombine. Daarna volgt in de 3e stap vorming van fibrine. Alleen *in vitro* treedt activatie op via factor XII, bijvoorbeeld na contact van bloed met de glaswand van een laboratoriumbuis.



Afb. 3. Fibrinolyse. Het uit endotheelcellen afkomstige tissue plasminogeen activator (t-PA) zet plasminogeen om in het fibrinesplitsende plasmine.



Afb. 4. Remming van fibrinevorming. Trombine bindt via trombomoduline aan endotheel en verliest daardoor zijn fibrinevormend vermogen. Het activeert dan proteïne C. Geactiveerd proteïne C remt dan met zijn hulpfactor proteïne S de twee stollingsfactoren V en VIII. Antitrombine III bindt via heparinoiden (glycosaminen) aan endotheel. Antithrombine III is een krachtige remmer van o.a. trombine.

het fibrine-netwerk. Bij alle interacties van stollingsfactoren is de aanwezigheid van Ca-ionen vereist.

4 Fibrinolyse

Fibrine-netwerken van een bloedstolsel kunnen gesplitst worden door plasmine.³ Plasmine wordt gevormd uit plasminogeen, een in de lever geproduceerd proënzym. Deze plasminevorming treedt op als weefsel (tissue), plasminogeen activator (t-PA) en plasminogeen elkaar treffen op fibrineoppervlakten (dus stolsels). t-PA wordt geproduceerd in endotheelcellen. Een andere activator van plasminogeen is urokinase. De aanwezigheid van dit urokinase verklaart de fibrinolytische werking van urine en andere vloeistoffen in buissystemen in het lichaam (afb. 3).

5 Regulatie van hemostase en fibrinolyse

De regulatie van hemostase en fibrinolyse is complex. Er zijn vele, niet erg specifiek werkende mechanismen die invloed hebben. Zo heeft de hoeveelheid rode cellen invloed op de wer-

king van bloedplaatjes: een hoge hematocriet drukt in het stromende bloed de bloedplaatjes meer naar de vaatwand dan een lage hematocriet. Daardoor heeft een patiënt met bloedarmoede een bloedsneiging.

Vele geactiveerde factoren worden geklaard door het reticulo-endotheliale systeem van vooral de lever. Het regulerend vermogen van de diverse feed-back systemen moet belangrijk zijn maar is bijna geheel onbegrepen en hoe stolling en fibrinolyse precies in activiteit op elkaar worden 'afgestemd', is onbekend.²

Meer specifiek wordt de vorming van trombine geremd door twee systemen die beide gebonden zijn aan de endotheelcel: het antitrombine III (ATIII) en het proteïne C- en proteïne S-systeem (PC-PS-systeem). ATIII is een in de lever geproduceerde stollingsfactorremmer. ATIII hecht zich op het endotheel en vormt als het ware een film die vooral trombine

remt. Het ATIII wordt door heparine enorm versterkt in zijn werking. Het PC-PS-systeem werkt anders. Het tijdens stolling gevormde trombine kan gebonden worden aan trombomoduline, een bindingsplaats op endotheelcellen. Na binding splitst trombine geen fibrinogeen meer, maar activeert het PC. Geactiveerd PC inactieveert dan met behulp van zijn hulpfactor PS de factoren V en VIII (afb. 4). Deficiënties in deze remmende systemen leiden tot een tromboseneiging.²

De activiteit van plasmine wordt geremd door een vrij specifieke remmer van plasmine: α_2 -antiplasmine. De activatoren van plasminogeen: t-PA en urokinase-PA worden geremd door de plasminogeen activator inhibitor (PAI). PAI wordt gevonden in bloedplaatjes, endotheel, subendotheel en plasma, en placentawefsel. Deficiënties van deze plasminremmers leiden tot verhoogde stolselafbraak en dus tot bloedingen.²

6 Hemostase-onderzoek

6.1 De anamnese

Het verrichten van hemostase-onderzoek bij patiënten die geen positieve anamnese hebben voor bloedingen of trombose, levert geen relevante informatie op, hooguit fout-afwijkende testen. Daarom is de anamnese het belangrijkste testinstrument. De meeste informatie geven de volgende vragen:

- Ooit lang gebloed of zwelling ontwikkeld na snee of beet in tong, wang of lip?
- Ooit spontaan blauwe plekken groter dan een gulden ontwikkeld?
- Hoe vaak zijn er gebitselementen getrokken en wat was de langste nabloedingstijd?
- Welke operaties onderging u? Ooit bloedingsproblemen daarbij?
- Hebt u de afgelopen vijf jaar een arts bezocht? Zo ja, waarom?
- Welke medicijnen gebruikte u de laatste tien dagen? Pijnstillers als aspirine, APC of dergelijke gebruikt? Orale anticoagulantia?
- Zijn er familieleden met bloedingen na operaties, met spontane blauwe plekken, met trombosebenen of longembolieën?
- Ooit een trombosebeen of longembolie gehad?

Als de anamnese negatief is, is de patiënt bijna altijd 'gezonder' ten aanzien van zijn hemostasefysiologie. Alleen indien een patiënt nog nooit is blootgesteld aan ingrepen (vraag c en d) kan er enige onzekerheid bestaan. Als de anamnese echter positief is, moet een compleet screeningsonderzoek verricht worden. Dat geldt ook als bij onderzoek van de mondholte een bloedingsneiging blijkt te bestaan: petechiae, zeer gemakkelijk bloedend slijmvlies zonder tekenen van infectie.

6.2 Laboratoriumonderzoek

De interactie van de bloedplaatjes met de vaatwand en de vorming van de bloedplaatjesprop onderzocht men door middel van de bloedingstijd en het bepalen van het gehalte aan Von Willebrand-eiwit. Eventueel zijn specifieke bloedplaatjes-aggregatietesten aangewezen.

De *bloedingstijd* (volgens Mielke) wordt uitgevoerd door het maken van een gestandaardiseerde snee van 9 mm lengte en 2 mm diepte in de onderarm onder stuwning met 40 mm Hg druk. De duur van de bloeding wordt gemeten. De test is gevoelig voor vaatwandafwijkingen, bloedplaatjestekort en bloedplaatjesfunctiestoornissen. De normaalwaarde is, afhankelijk van de gebruikte sneetechniek, korter dan 6 à 9 minuten.

Bloedplaatjes-aggregatietesten zijn testen waarbij in plaatjesrijk plasma wordt gekeken naar de mate van aggregatie die optreedt na stimulatie met verschillende bloedplaatjesstimulatoren zoals collageen, ADP enzovoorts.

De vorming van fibrine bootst men na door het verrichten van *stollingstesten*: men activeert in plasma de stolling met weefselfactor (protrombinetijd; PT) en met negatief geladen stoffen (geactiveerde partiële tromboplastine tijd; APTT).

De APTT is een stollingstest waarbij in afgenomen plasma de stolling geactiveerd wordt via factor XII (contactactivatie). De test is gevoelig voor deficiënties van alle stollingsfactoren behalve factor XIII en VII. De PT is een stollingstest waarbij de stolling geactiveerd wordt via factor VII. De test is vooral gevoelig voor deficiënties van factor VII, X, V en protrombine (II). Afhankelijk van het gebruikte reagens variëren de normaalwaarden van de APTT en PT. Afwijkend is een APTT > 5 seconden en een PT > 2 seconden verlengd boven de normaalwaarde.

De PT is vooral bruikbaar voor het monitoren van orale anticoagulantia-therapie. Zowel de APTT als de PT is gevoelig voor heparine. Als één van beide of beide testen gestoord zijn, kan het zinvol zijn om het niveau van elke stollingsfactor apart vast te stellen.²

Literatuur

- Macké IJ, Bull HA. Normal haemostasis and its regulation. *Blood reviews* 1989; 3: 237-50.
- Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD. *Haemostasis and thrombosis*. Londen: Churchill Livingstone, 1994: hfdst 11, 12, 15, 24, 29 en 30.
- Hoffbrand AV, Pettit JE. *Essential haematology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: hfdst 16.
- Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl J Med* 1991; 323: 27-36.
- Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *New Engl J Med* 1992; 326: 800-6.

Summary

BLEEDING DISORDERS AND DENTAL SURGERY

PART I. MECHANISMS OF HEMOSTASIS

Key words: Blood – Hemostasis

In the dental office, adequate functioning of the haemostatic mechanism is essential in surgical procedures, e.g. tooth extractions. Haemostasis is the result of proper interaction between bloodplatelets, clotting factors and vesselwall. In the laboratory, intensive testing of the mechanism involved may be performed but the ultimate tests are the patient history and the clinical outcome of invasive procedures.