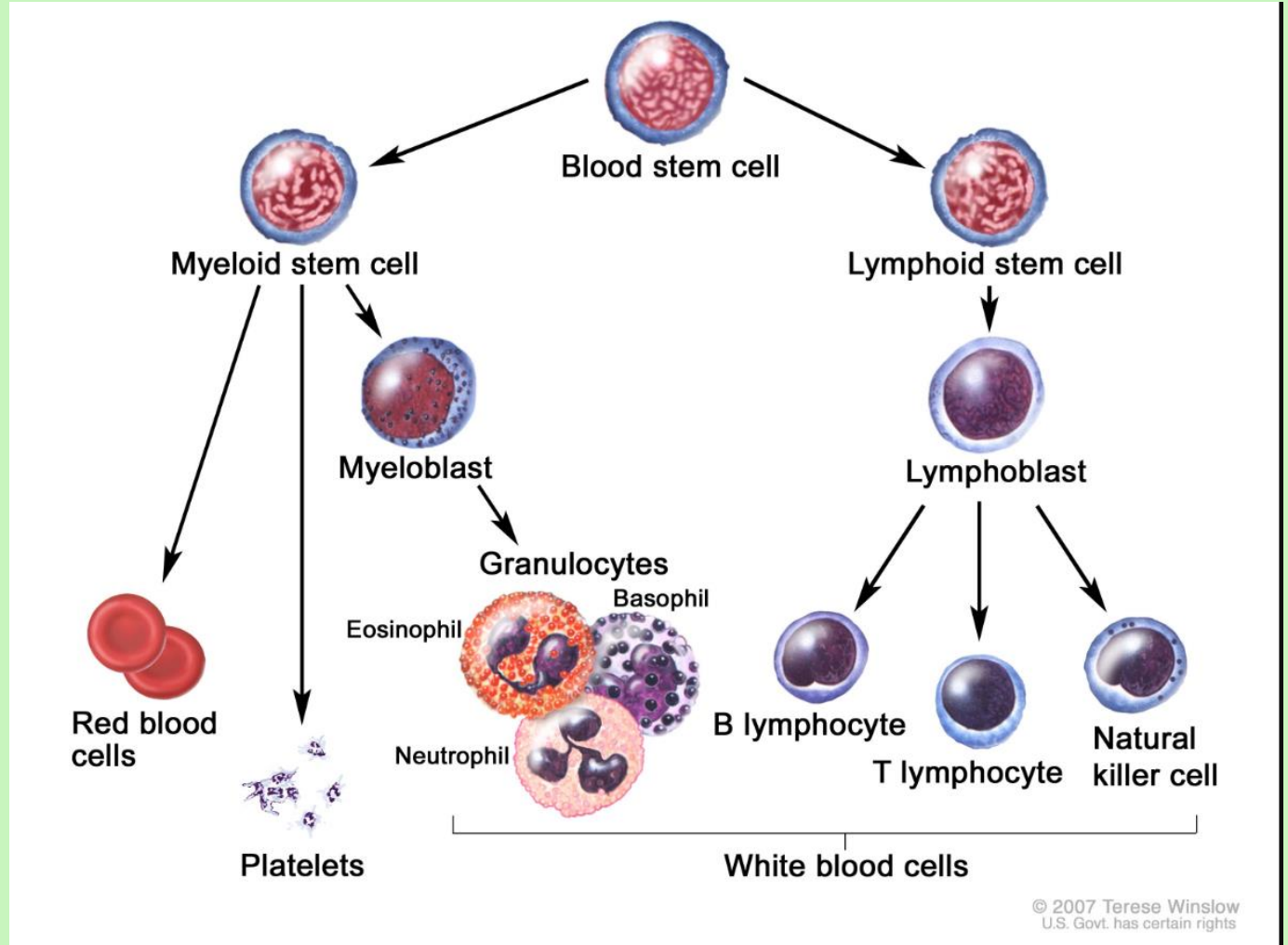


Trombocytt sin rolle i massiv blødning

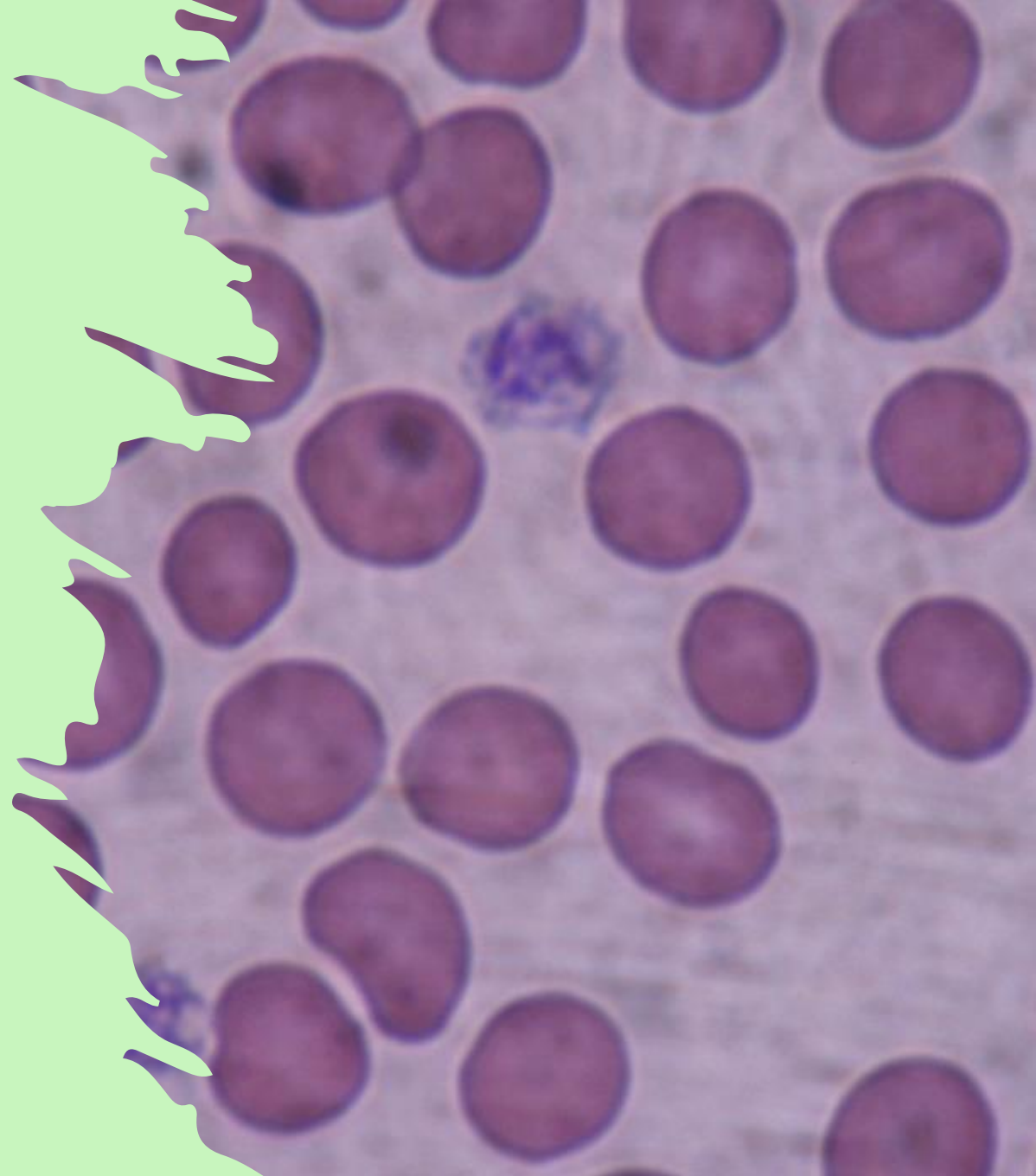
Barbora Jacobsen
Hemovigilans seminar 2025

- 200 forskjellige celletyper i menneske kropp
- Flere forskjellige typer blodceller
- Erytrocytter utgjør 84% av alle humane celler
- Plater utgjør 5%



Trombocytter

- Gresk thrombos = propp, plugg
- Blodplater, små kjerneløse (anukleære) celler (cellefragmenter)
- Diskformet, hvis ikke aktiverte
- Aktivering – form endring – dannelse av pseudopodier
 - Overflate arealet øker fra 8 til 13 mikrom²
- 200 000-400 000 per mm³
- 5 L blod = 1×10^{12} plater
- Dannes av megakaryocytter i beinmargen
- Nedbryting i retikuloendothelial system (lever, milt)
- Levetid 7-10 døgn.



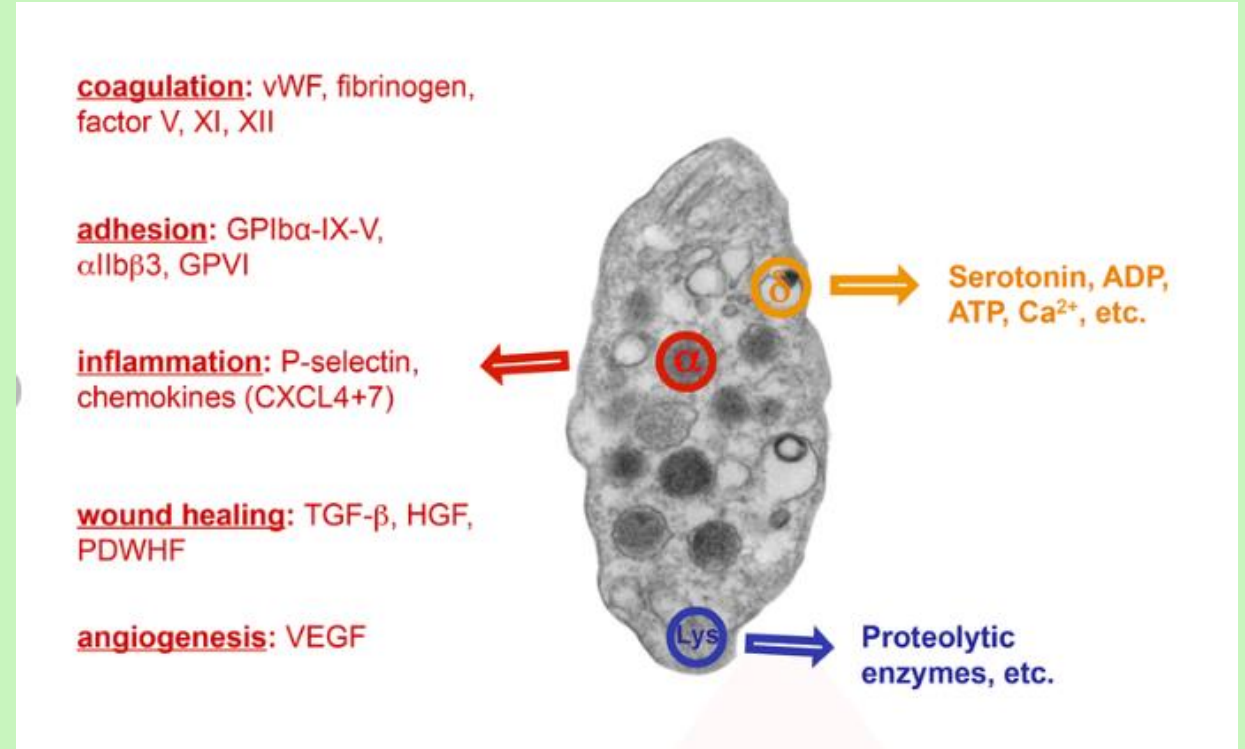
Trombocytter

- ◆ 20% blir fornyet hver dag
- ◆ Årlig fornyet– $5 \times 10^3 = 115\,000$ km
- ◆ Alle kroppens blodplater på rad– 2500 km
- ◆ Vi lager ca. 700 kg plater i løpet av livet
- ◆ Levende blodplater: diskoide med reim rundt – reflekterer lys= swirling
- ◆ Døde plater: blir sfæriske- reflekterer ikke lys



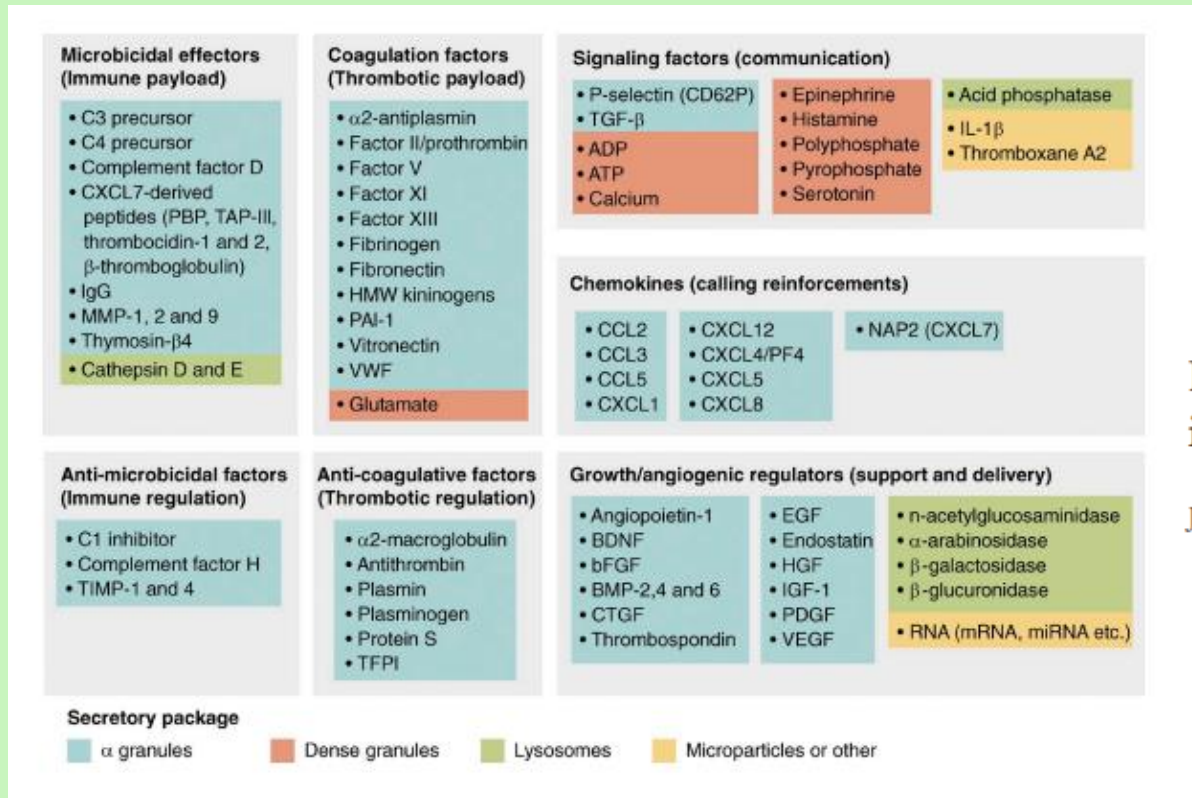
Innhold i trombocytter

- α granuler inneholder proteiner – vevsfaktorer, koagulasjonsfaktorer
- Dense granuler – andre substanser enn proteiner – ADP, ATP, Ca
- Lysosomer- degradesjons enzymer



Trombocytter

- Forskjellige funksjoner
- Redusert plate adhesjon i trauma industert koagulopaty
- Påvirket plate aggregering, men tall er uendret



Platelets as autonomous drones for hemostatic and immune surveillance

Jackson LiangYao Li,^{1,2} Alexander Zarbock,³ and Andrés Hidalgo^{1,4}

Megakaryocyter



Plater reiser ved veggen til blodåre

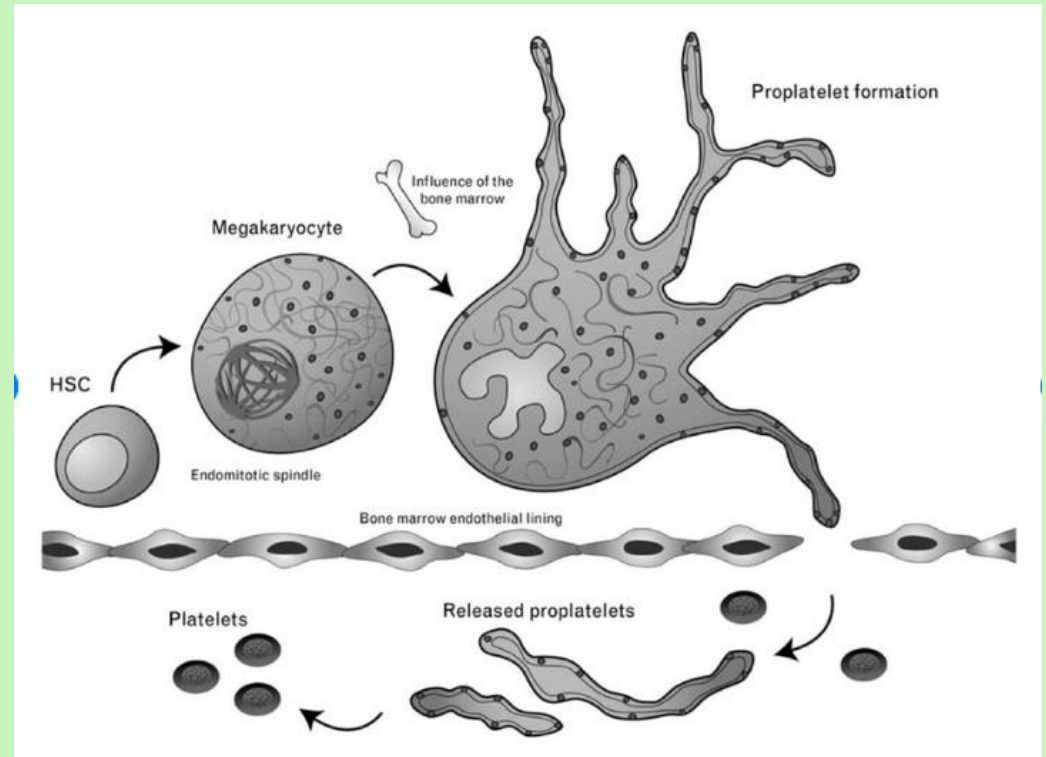


Megakaryocyter sitter klistret til veggen av en sinusoid (blodåret i lever, milt og marg) og slipper en del av cytoplasma=proplates-disse blir mest sannsynlig transformert til plater i lunger eller milt

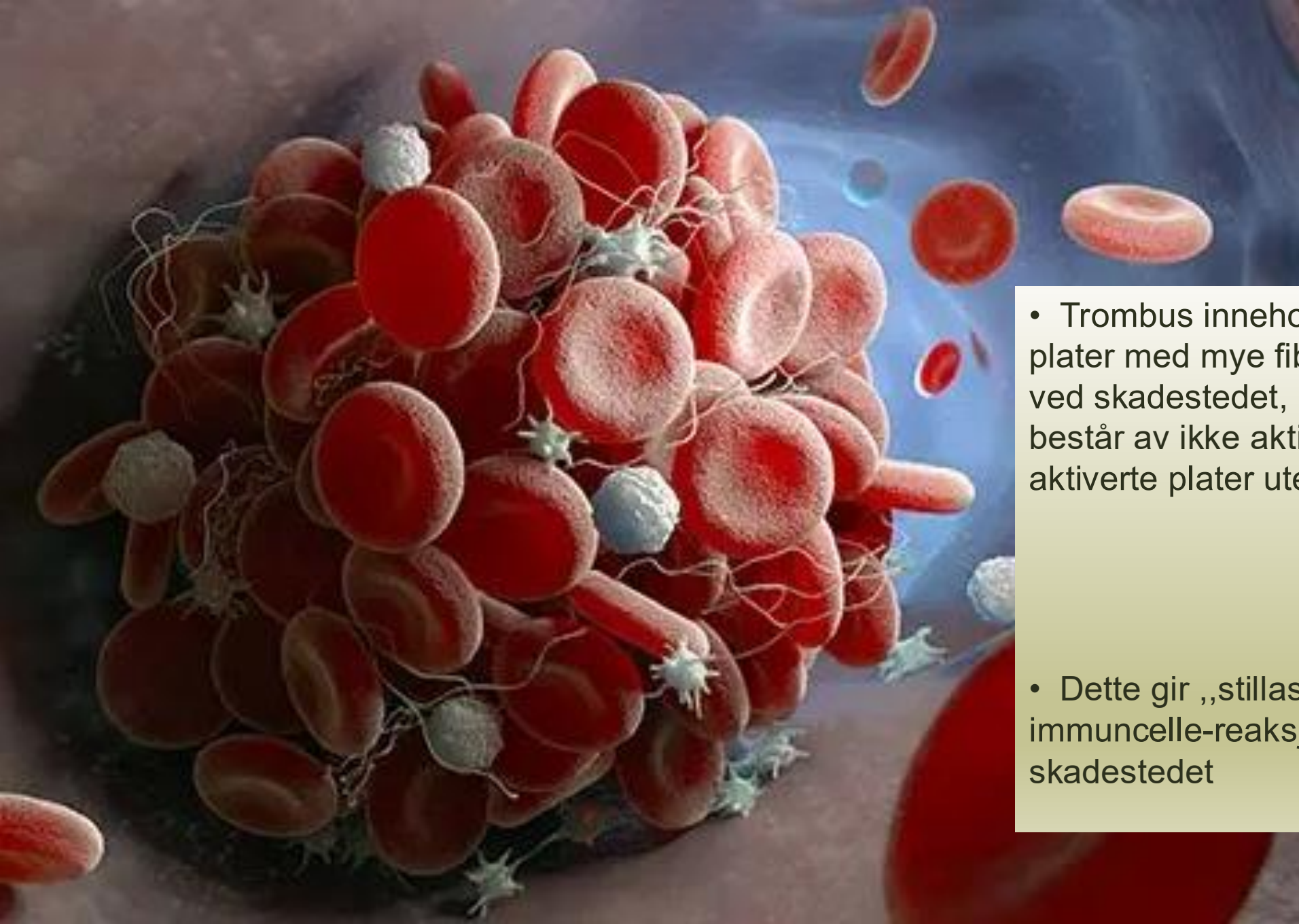


Megakaryocyter kan ha flere kjerner- trenger mye informasjon til å produsere mye innhold i granulla og mange plater

- Megakaryocyte and platelet formation



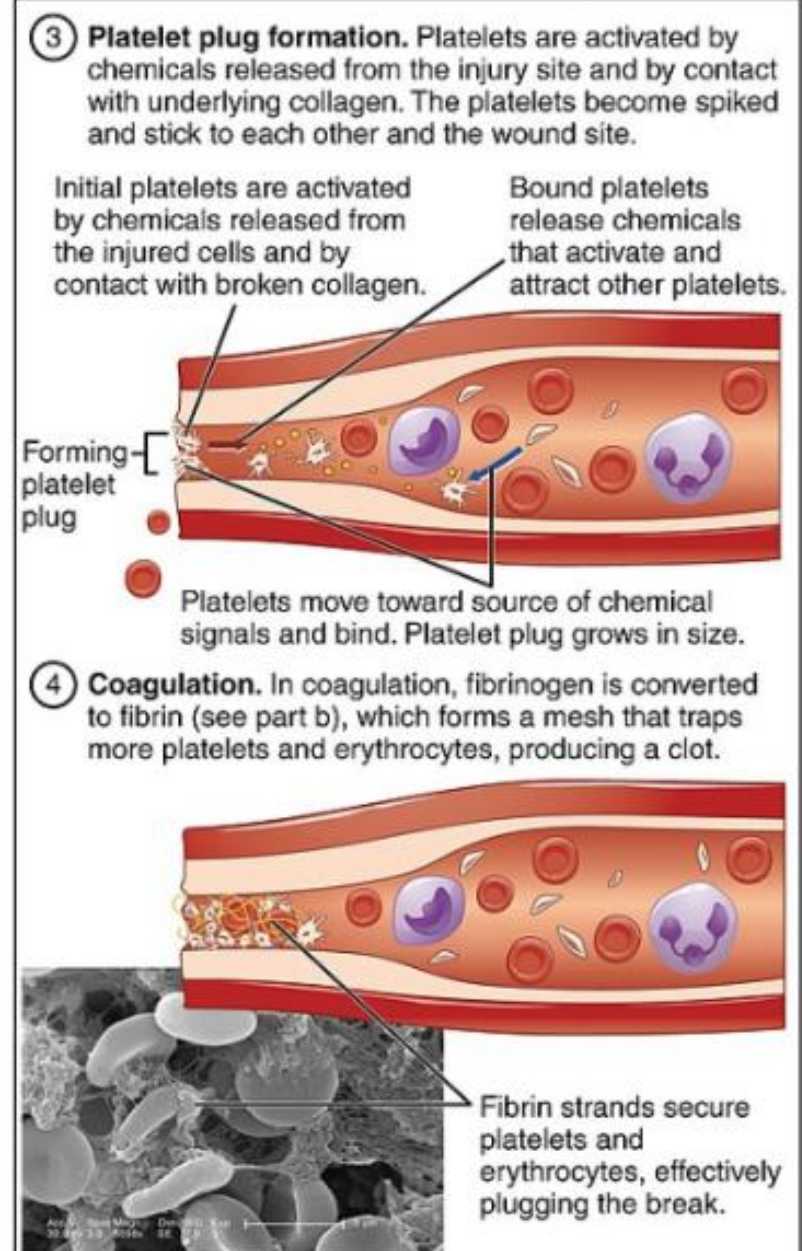
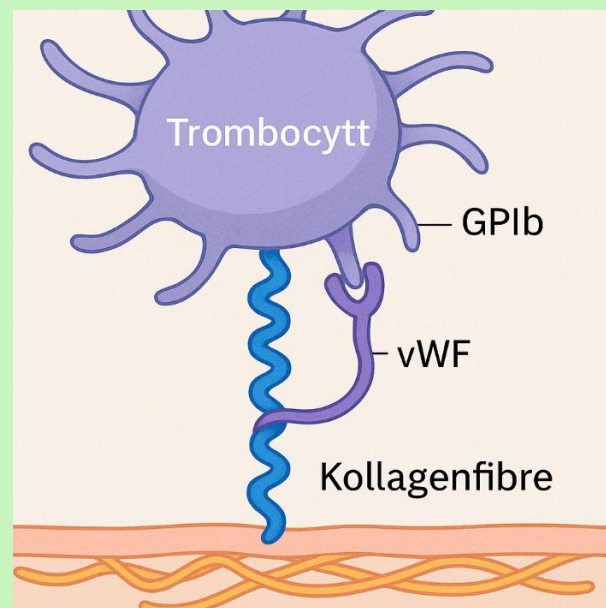
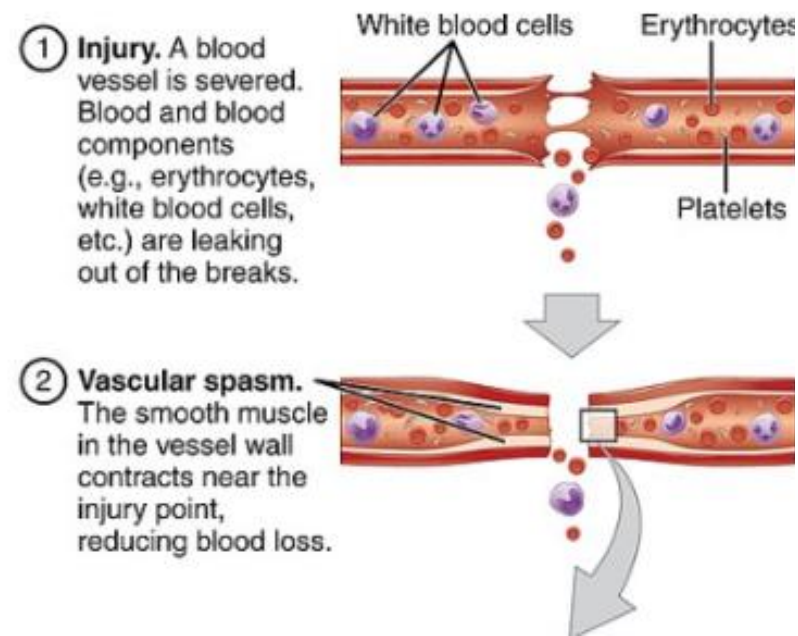
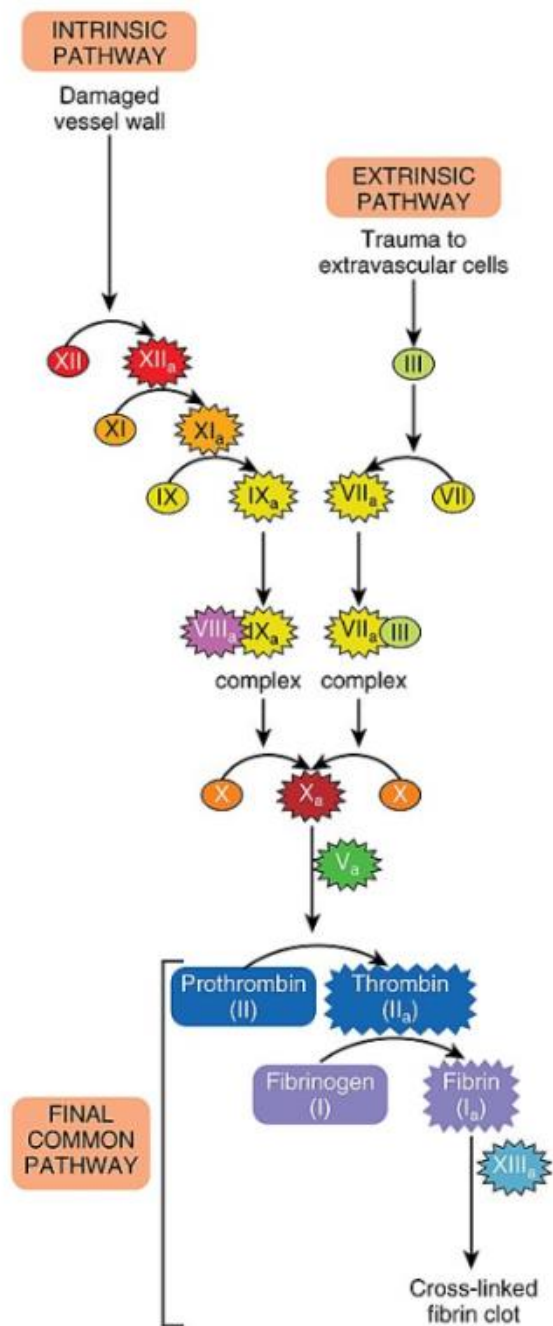
Trombus

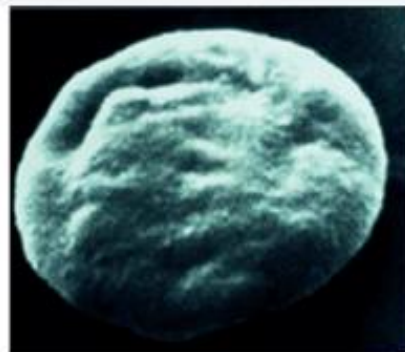
- 
- Trombus inneholder aktiverte plater med mye fibrin på bunnen ved skadestedet, mens ytre skall består av ikke aktiverte eller lett aktiverte plater uten fibrin nett
 - Dette gir „stillas,, for immuncelle-reaksjon på skadestedet

Trombocytopeni

- TTP modell på aper: fikk anti-ADAMS13. Man klarte ikke å måle plater i det helle tatt men aper blødde ikke så lenge de hadde ikke sjanse å skade seg
- Ingen klare grenser for platetall og risiko for blødning
- Men trombocytopenia er risk faktor. Om pasienten får infeksjon er det større sjanse for blødning
- Systematisk infeksjon hos pasienter med normale plater fører til forbruk
- Hos en trombocytopen pasient som har systemisk infeksjon – blodårene blir mer permeable for å få immun celler til lokalisasjon av infeksjon. Ved systemisk infeksjon skjer dette mange plasser- disse åpningene kan føre til blødning som ikke blir stopper grunnet trombocytopeni



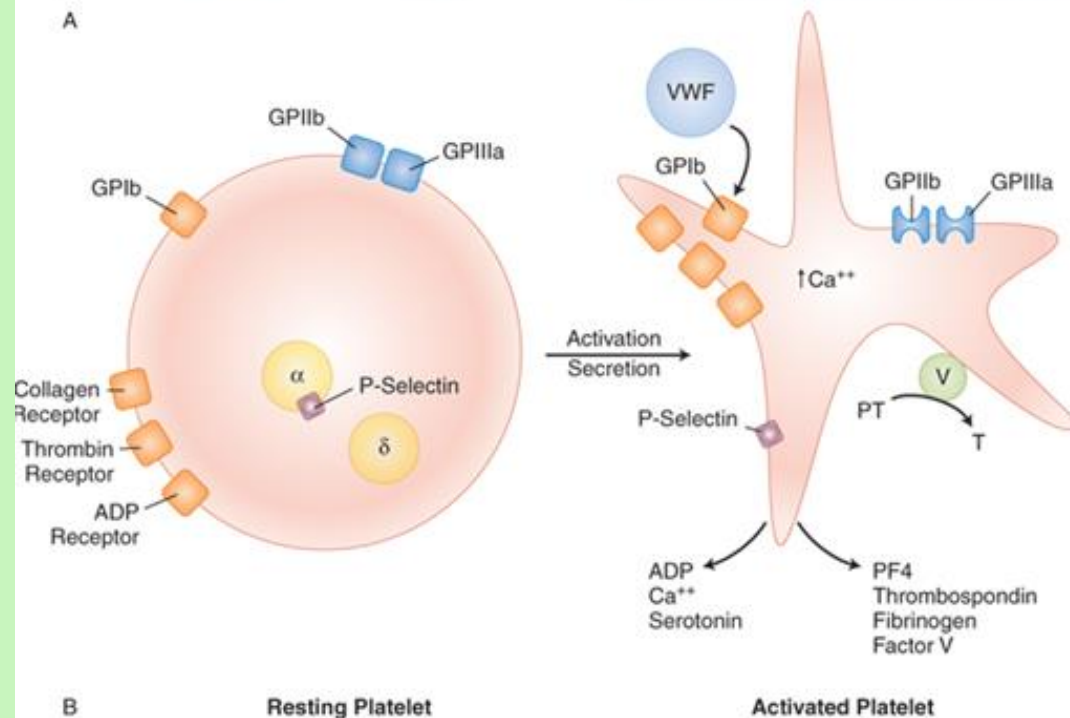




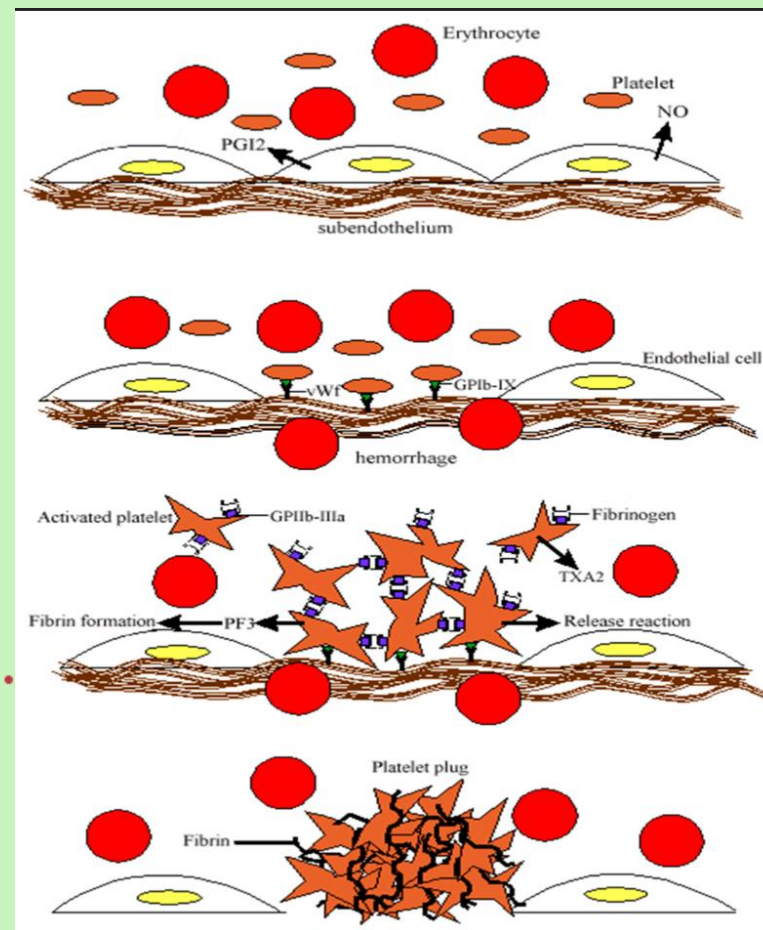
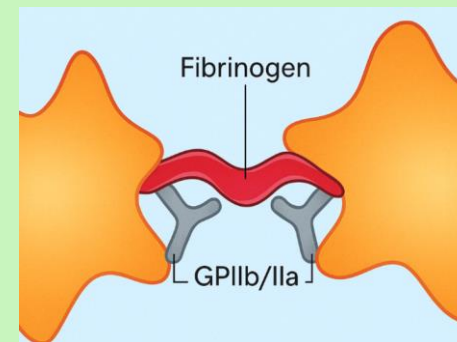
Activation



A



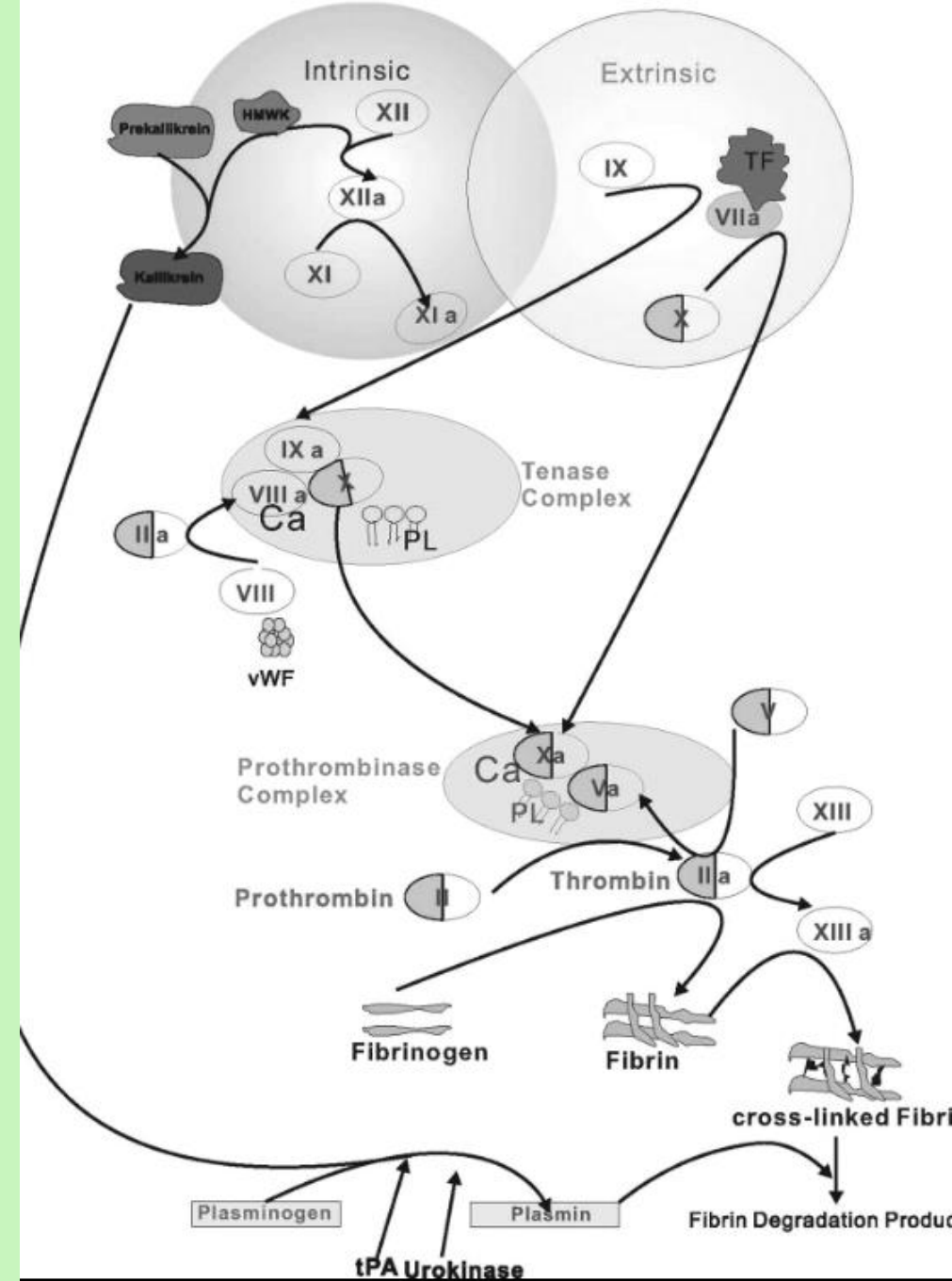
Source: H. Franklin Bunn, Jon C. Aster: Pathophysiology of Blood Disorders
www.accessmedicine.com
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



Koagulasjonskaskade

Vevskade
forårsaket av
traume

„Tissue faktor,,
blir eksponert og
initierer „extrinsic,,
kaskade



The three pathways that makeup the classical blood coagulation pathway

Intrinsic

surface contact

XII → XII_a

XI → XI_a

IX → IX_a

(VIII, PL, Ca⁺⁺)
X → X_a

(V, PL, Ca⁺⁺)
prothrombin → thrombin
(serine protease)

fibrinogen → fibrin

XIII
↓
XIII_a

stable fibrin
clot

XII – Hageman factor, a serine protease

XI – Plasma thromboplastin, antecedent serine protease

IX – Christmas factor, serine protease

VII – Stable factor, serine protease

XIII – Fibrin stabilising factor, a transglutaminase

PL – Platelet membrane phospholipid

Ca⁺⁺ – Calcium ions

TF – Tissue Factor

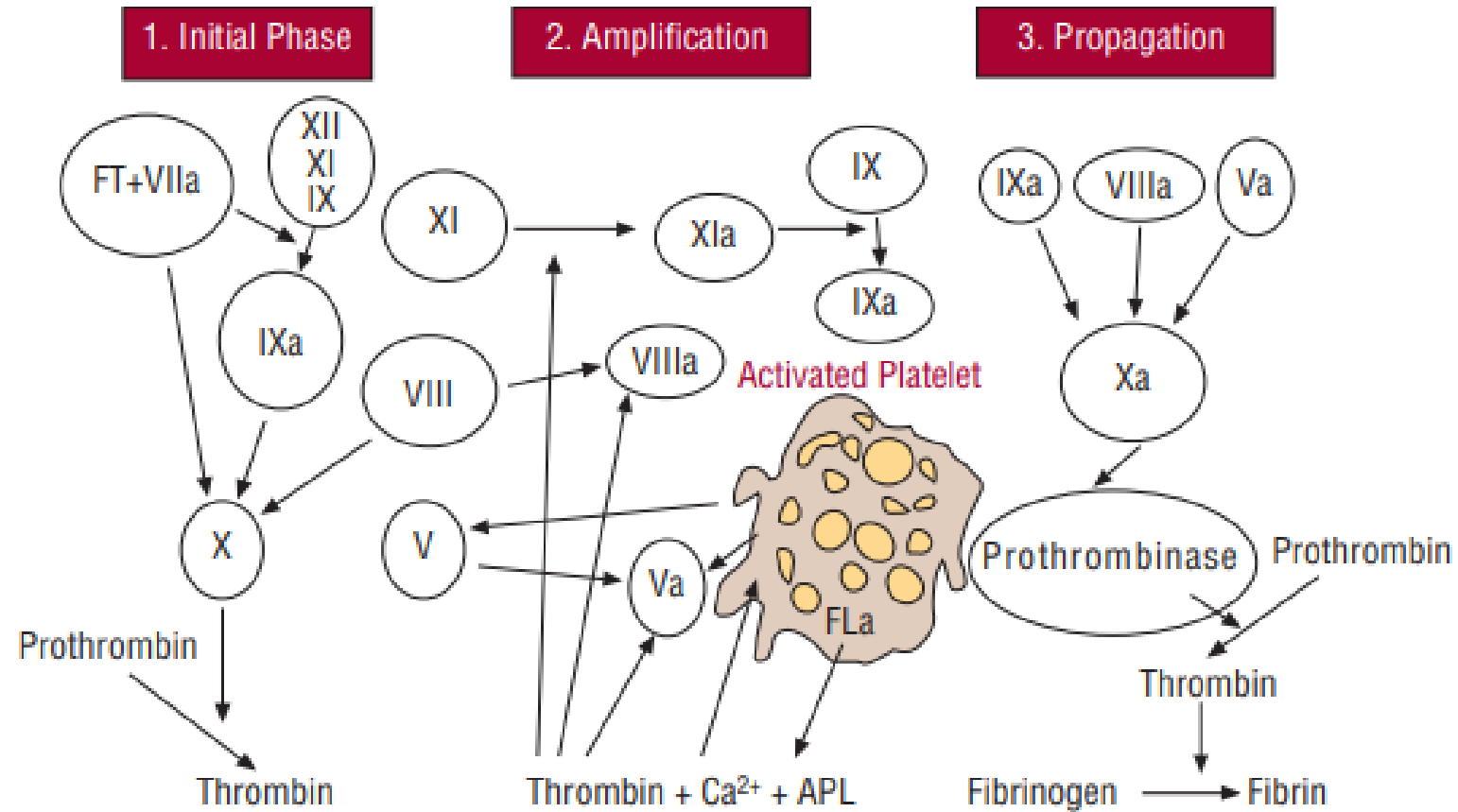
(_a = active form)

Extrinsic

TF:VII_a ← tissue damage

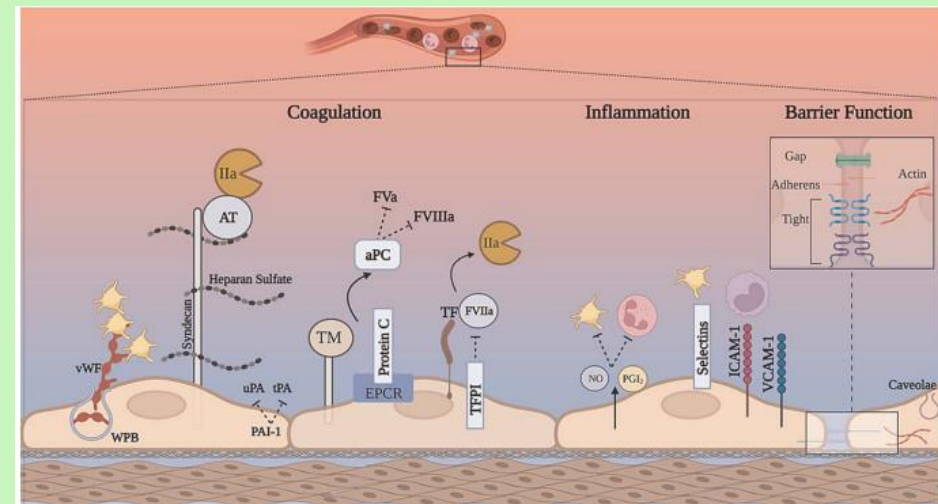
↓
X → X_a

Common



Endotel og koagulasjon

- Balanserer prokoagulatoriske og antikoagulatoriske og fibrinolytiske prosesser.
 - Antikoagulatoriske
 - Uttrykker heparan sulfater som binder antitrombin (AT) og dermed inhiberer trombin (IIa)
 - Uttrykker trombomodulin (TM) og endothelial C reseptor (EPCR) som generer protein C og hemmer koagulasjon
 - Uttrykker vevs faktor pathway inhibitor som inhiberer trombin generering
 - Sekresjon av nitric oxid (NO) og PG12 til å hemme adhesjon og aktivering av sirkulerende blodplater. Virker vasodilaterende
 - Prokoagulatoriske
 - Slipper ut von Willebrand faktor som tiltrekker plater til endotel og uttrykker tissue faktor
 - Fibrinolytiske
 - For å løse opp koagel uttrykker endotel flere profibrinolytiske enzymer



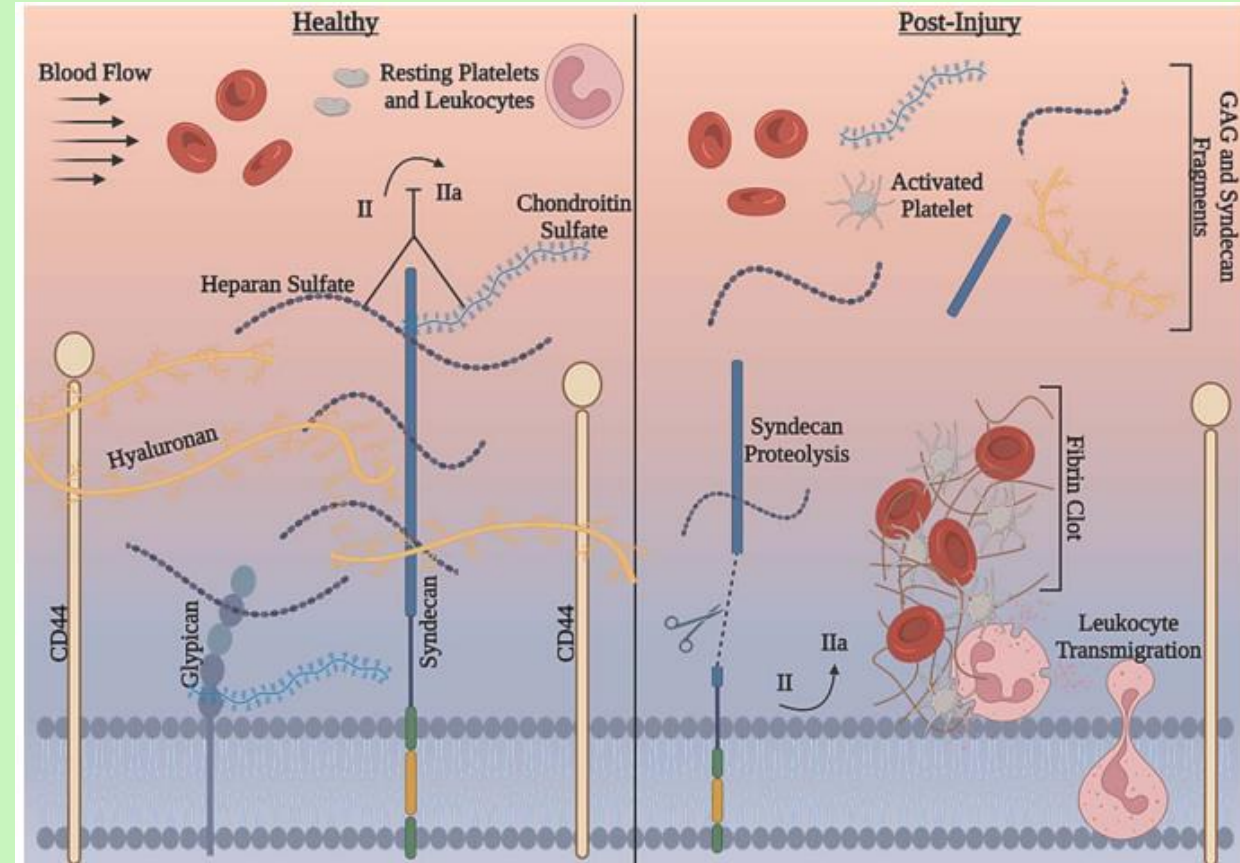
Koagulasjon

Frisk

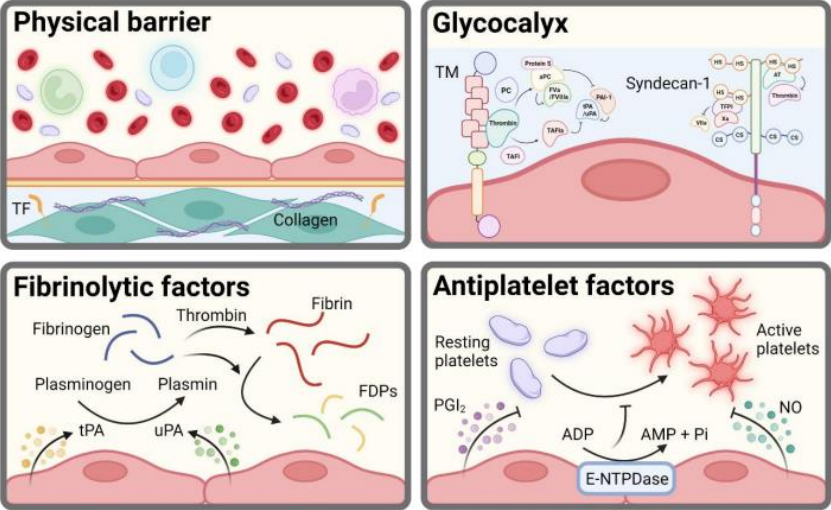
- Proteoglykaner (syndecan) og glykoproteiner (CD44 og glypican) lager sammen med heparan sulfat, hyaluronan og chondroitin sulfat **Glykokalyx**.
- Frisk Glykokalyx
 - inhiberer produksjon av thrombin (IIa) fra prothrombin (II)
 - Forebygger adhesjon av leukocytter og blodplater

Skade

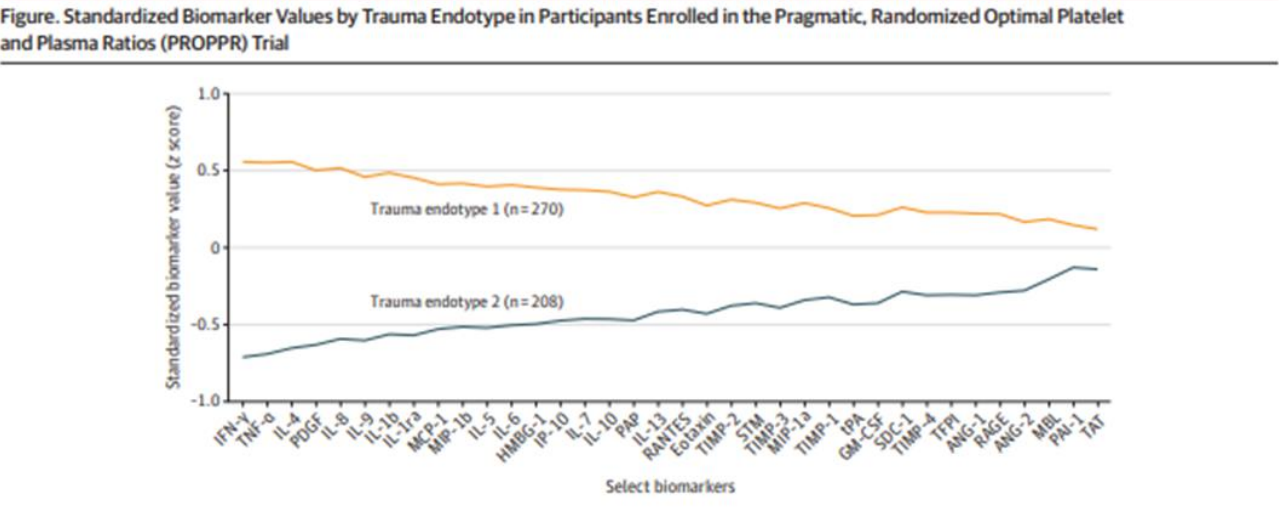
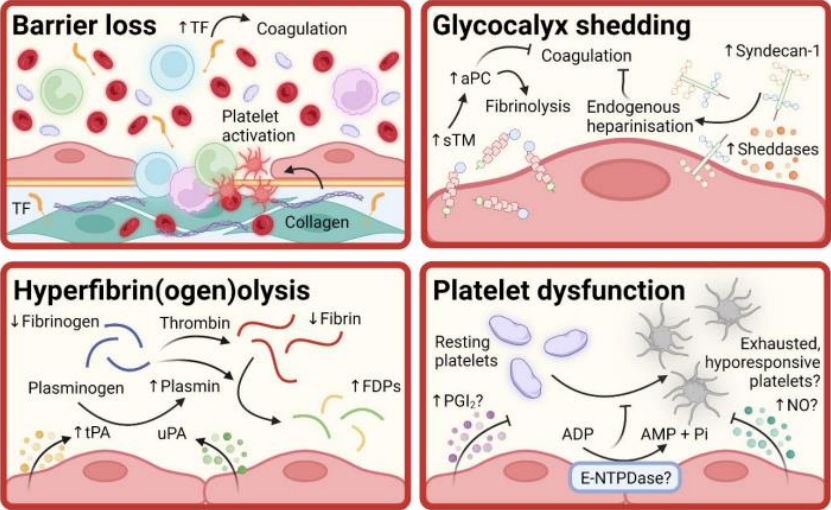
- Syndecan og andre deler av Glykokalyx blir enzymatisk fjernet
- Fragmentene av disse blir løst
- Tap av Glykokalyx promoterer koagulasjon
- Tap av vascular barriere, leukocyt adhesjon og migrering av leukocytter.



A Health



B Traumatic injury



Traumatisk skade

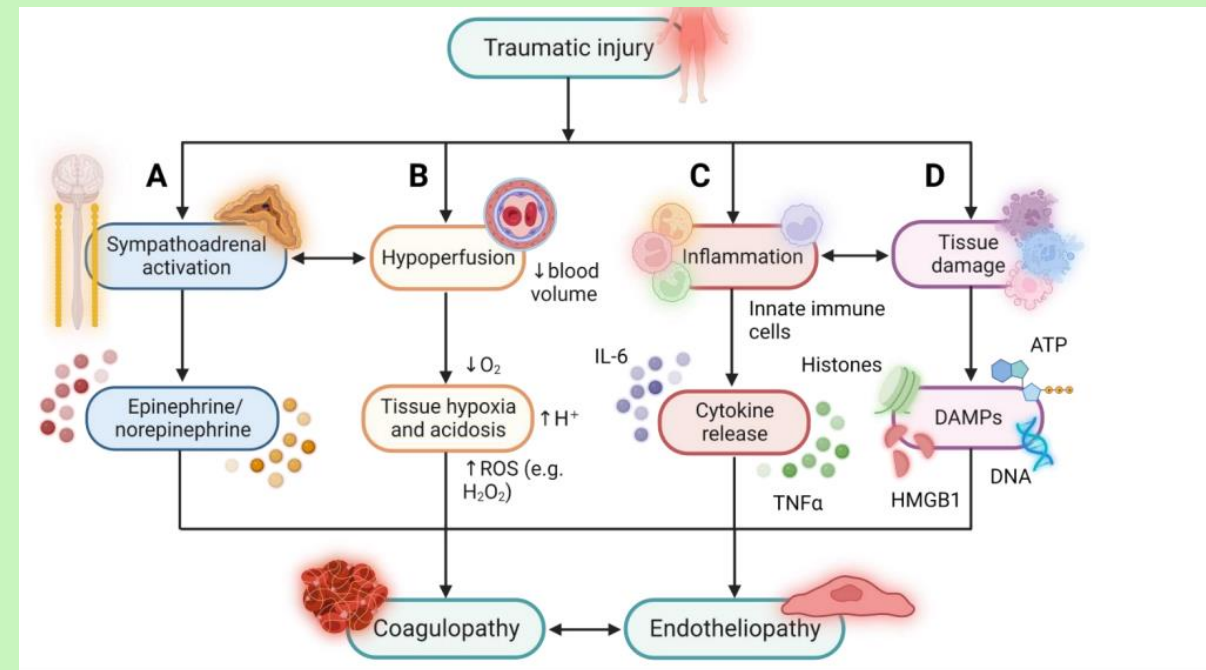
Aktivering av det sympatiske systemet

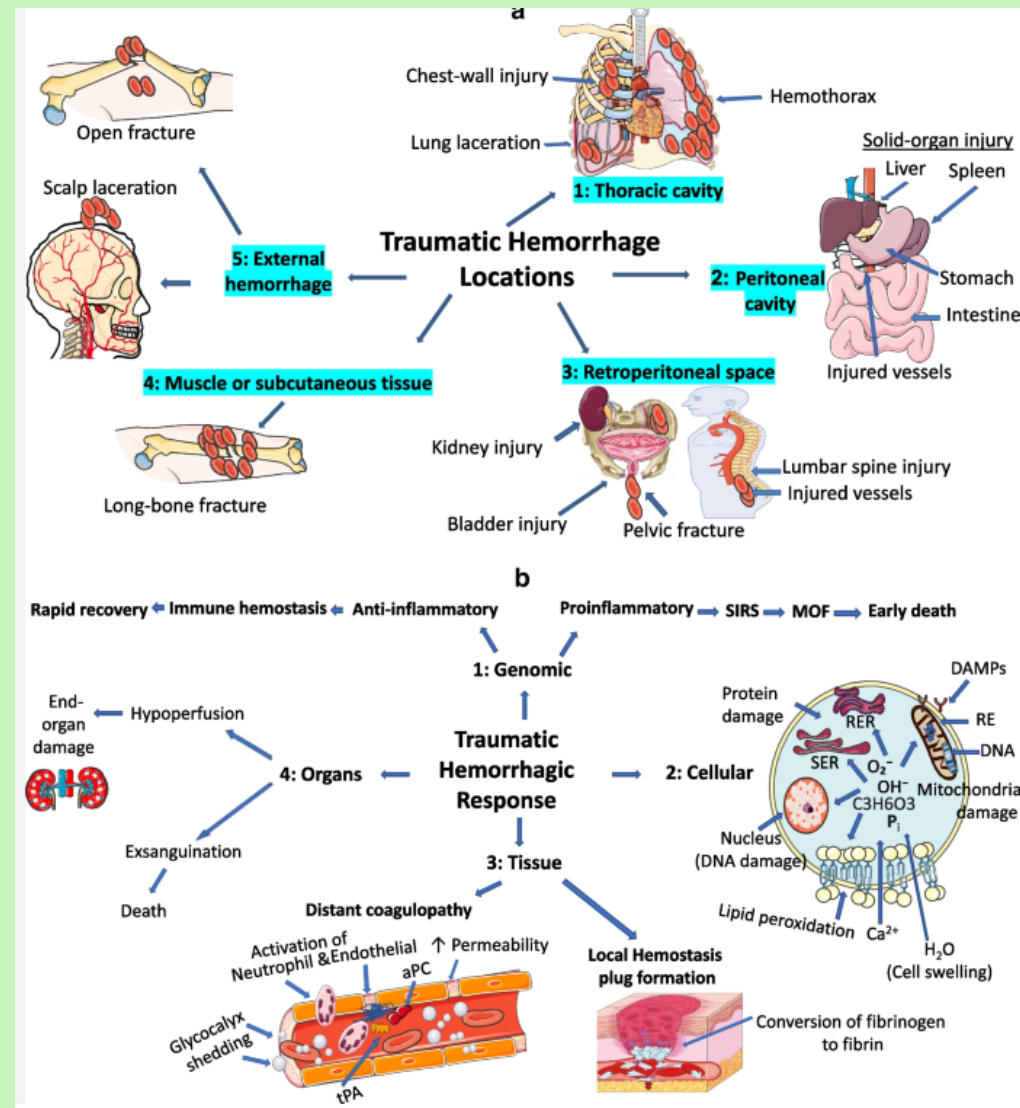
Vevs skade

Betennelse

Vevs hypoperfusjon

Fører til systemisk endotelial dysfunksjon og påvirker koagulasjon og fibrinolyse





Trombocytter i blødning

Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function during trauma hemorrhage

Paul Vulliamy, MD, Scarlett Gillespie, PhD, Lewis S. Gall, MD, Laura Green, MD, Karim Brohi, MD, and Ross A. Davenport, MD, PhD, London, United Kingdom

Hemostatisk resuscitering klarer ikke å gjennomprete platreagregering ved aktiv blødning

Men lagrede plater klarer å dempe fibrinolyse ved å tilføye plasminogen activator inhibitor 1

Platelet dysfunction during trauma involves diverse signaling pathways and an inhibitory activity in patient-derived plasma

Christopher C. Verni, MS, Antonio Davila, Jr., PhD, Steve Balian, MD, Carrie A. Sims, MD, PhD, and Scott L. Diamond, PhD, Philadelphia, Pennsylvania

- ◆ Plate funksjon i trauma er påvirket, slikt at disse responderer dårlig på koagulasjonstimuli.
- ◆ Pasientens plasma viser seg også å ha inhibitorisk effekt bade på pasientens sine men også friske transfunderte plater.



Targeting repair of the vascular endothelium and glycocalyx after traumatic injury with plasma and platelet resuscitation



Mark Barry^{a*} and Shibani Pati^{a,b}

a - *University of California, San Francisco, Department of Surgery. 513 Parnassus Ave., San Francisco, CA 94143, United States*

b - *University of California, San Francisco, Department of Laboratory Medicine. 513 Parnassus Ave., San Francisco, CA 94143, United States*

Correspondence to Mark Barry: Mark.Barry@ucsf.edu (M. Barry)

<https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2022.100107>

Trombocytter i blødning

Normal situasjon

Slipper flere løselige faktorer som bevarer vaskulær integritet

Bevarer endotelium struktur og gap junctions

Ved betennelse/traume

Motsatt effekt

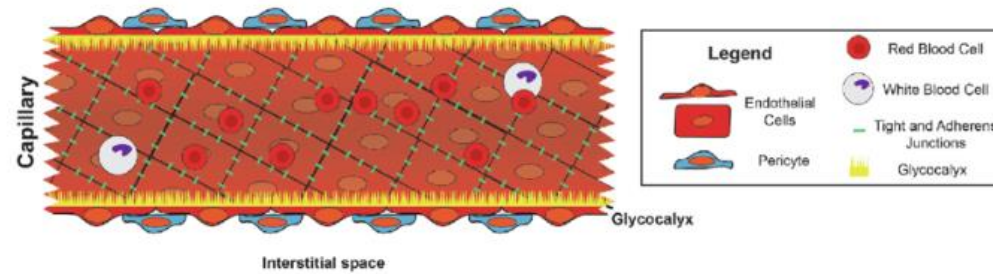
Promoterer vaskulær permeabilitet ved å aktivere leukocytter og endotel

Ved transfusjon

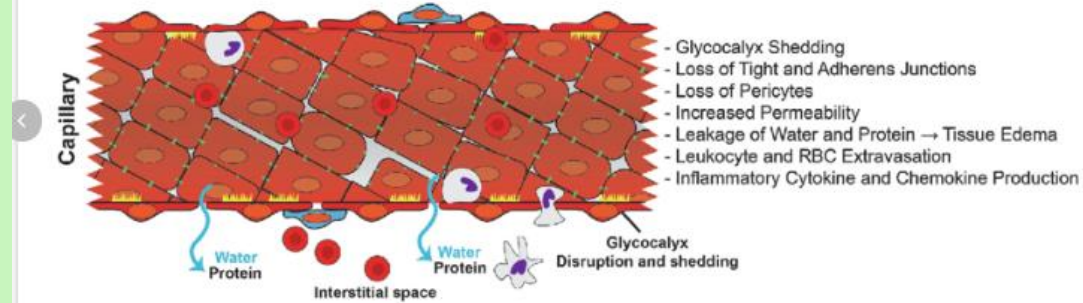
Ferskere plater kan gjennomprette endotel, men denne funksjoner er nedsatt i 5 dagers plater

Kalde og frosne plater in vitro virker å ha god funksjon på å gjennomprette glykokalyx.

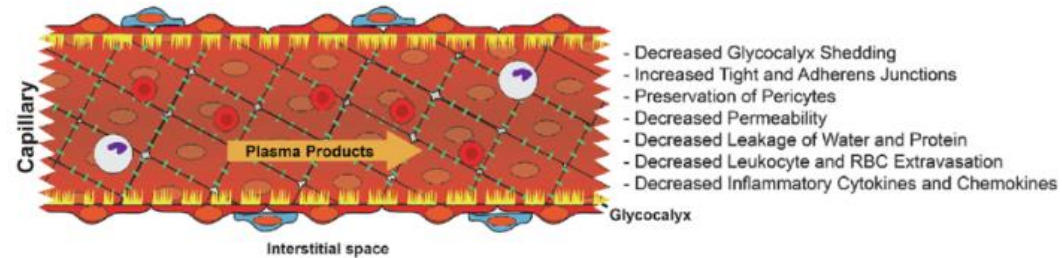
Vascular Homeostasis

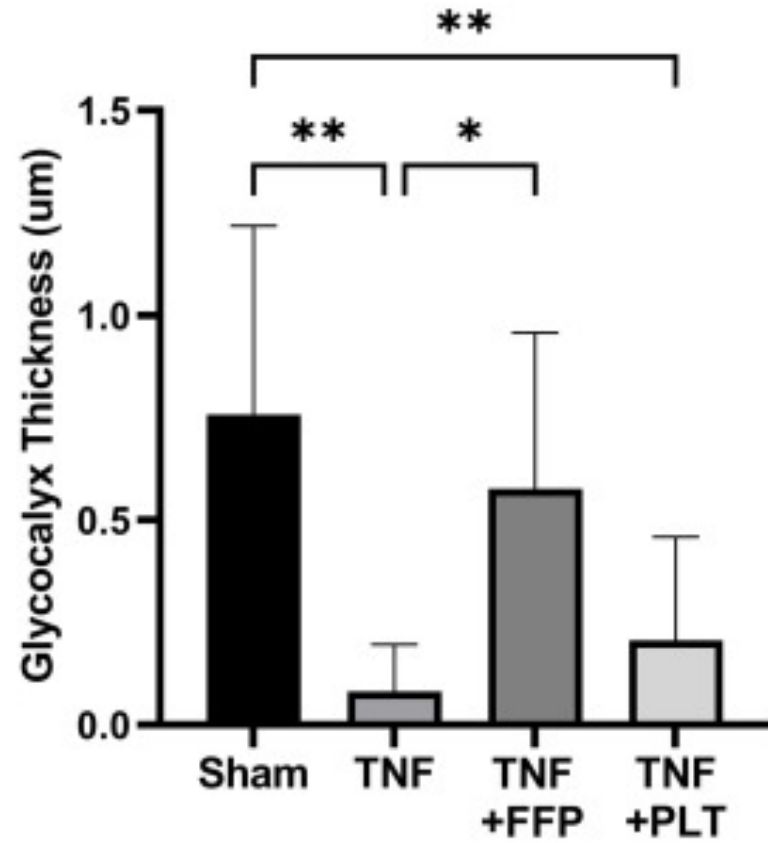


Severe Hemorrhagic Shock

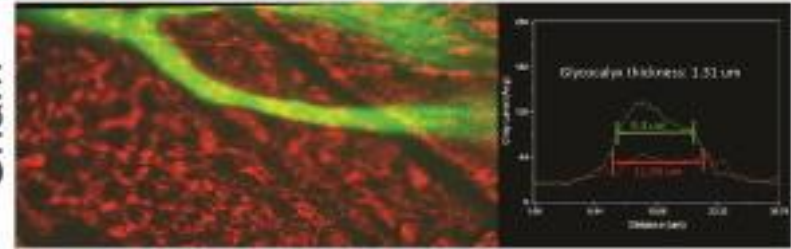


Plasma Resuscitation

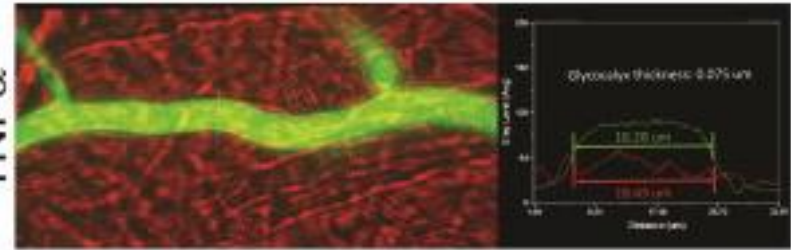




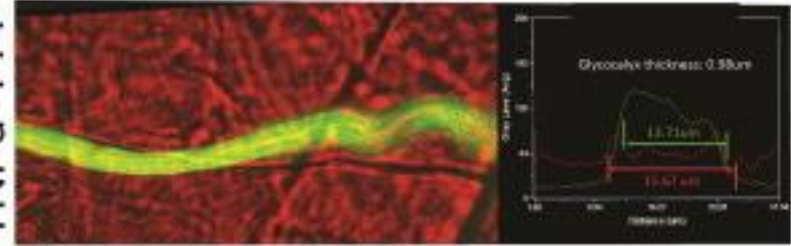
Sham



TNF α



TNF α +FFP



TNF α +PLT

