

## Bloedstollingsonderzoek Euregio Laboratory Services Maastricht

Om de bloedstolling in beeld te brengen zijn de volgende 3 methoden gangbaar. In ons laboratorium worden de twee eerstgenoemde uitgevoerd op ontvangen ingevroren citraatplasma. Voor valide uitslagen is het noodzakelijk dat (afgecentrifugeerd) ingevroren citraatplasma wordt ontvangen.

### 1. De activated partiele-thromboplastine tijd (aPTT/voorheen PTT genoemd)

Bij deze test wordt citraatplasma gemengd met een reagens, waarin fosfolipiden en een activator (meestal kaoline) aanwezig zijn. Bij incubatie vindt activatie van het eerste gedeelte van de **intrinsieke stollingsroute** plaats. Het contactsysteem activeert de factoren XII en XI. Wanneer vervolgens calciumchloride wordt toegevoegd leidt dit via activering van factoren IX, VIII, X, V en II uiteindelijk tot de vorming van trombine. Dit enzym zorgt voor de omzetting van fibrinogeen in onoplosbaar fibrine. De tijd die nodig is om fibrine te vormen wordt gemeten.

*Een verlengde aPTT* duidt op een tekort aan de stollingsfactoren VIII, IX, X, XI en XII en wordt ondermeer gezien bij morbus von Willebrand. De von Willebrand factor bevordert de adhesie van bloedplaatjes aan subendotheliaal collageen. In geval van morbus von Willebrand kan erfelijkheidsonderzoek (DNA uit EDTA-bloed) worden overwogen bij de hond door ons laboratorium afhankelijk van het ras (oa type 1 Drentse Patrijshond, Dobermann, Friese Stabij, Welsh Corgi Pembroke, Poedel en type 3 Nederlands Kooikerhondje en de Shetland Sheepdog). Alhoewel morbus von Willebrand ook bij het paard voorkomt is er voor deze diersoort (nog) geen genetische test beschikbaar. Het aantonen van een von Willebrand factor deficiëntie in het bloed ondersteunt de diagnose morbus von Willebrand.

### 2. De one-stage protrombine tijd (osPT of PT)<sup>1</sup>

De PT is een screeningstest, die gevoelig is voor een deficiëntie van respectievelijk factoren VII, X, V, II en fibrinogeen (dus stollingsfactoren van de **extrinsieke stollingsroute**). De PT is een eenstapsstollingstest en meet de tijd die nodig is om een fibrinestolsel te vormen na de toevoeging van de weefselfactor tromboplastine aan citraatplasma. In het reagens zijn ook fosfolipiden en calciumionen opgelost. De activatie van de stollingsfactoren gaat volgens een cascade, waarbij eerst factor VII wordt geactiveerd tot factor VIIa. Dit enzym zorgt dan voor de vorming van het protrobinase-complex bestaande uit de geactiveerde factoren X, V en fosfolipiden. Dit complex activeert op haar beurt protrombine (factor II) tot trombine, dat uiteindelijk fibrinogeen omzet in onoplosbaar fibrine.

*Een verlenging van de PT* wijst op een factor V, VII of X deficiëntie alsmede een tekort aan fibrinogeen en/of prothrombine. Daarnaast moet worden gedacht aan een tekort in de voeding aan vitamine K of een onvoldoende absorptie van dit vitamine in het digestie-kanaal.

Leveraandoeningen als canine hepatitis kunnen leiden tot een onvoldoende synthese van prothrombine en daarmee een verlengde PT. Opname van een anticoagulans (warfarin, hydroxycoumadin, pindone, diphacinone, diphenadione, chlorohacinone, brodifacoum en bromadiolone in oplopende toxiciteit) leidend tot vitamine K deficiëntie is waarschijnlijk de meest voorkomende oorzaak voor een verlengde PT. In de bloedstolling speelt vitamine K een belangrijke rol als cofactor voor stollingsfactoren II (=prothrombine), VII, IX en X.

Benadrukt wordt dat een fibrinetekort op zich automatisch leidt tot een verlengde PT.

De effecten van anticoagulantia als rattengif, zoals dicoumarol of het potentere warfarin kunnen worden versterkt door farmaca als fenylbutazon. In potentie worden deze

anticoagulantia weer overtroffen door superwarfarin (bijvoorbeeld brodifacoum en bromadiolone), welke een wekenlang aanhoudende stollingsstoornis kan veroorzaken. Van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren heeft factor VII de kortste halfwaardtijd en daarmee wordt in eerste instantie vooral de extrinsieke stollingstijd (PT) beïnvloed bij een intoxicatie door een rodenticide. Bij een hogere dosis raakt echter ook de aPTT verlengd. Indien zowel de aPTT als de PT zijn verlengd kan dit passen bij een factor X deficiëntie, een intoxicatie met anticoagulantia of diffuse intravasale stolling (DIS). Bij DIS kan er opmerkelijk genoeg eveneens sprake zijn van hypercoagulabiliteit.

### 3. De activated coagulation time (ACT)

De zogenoemde **activated coagulation time** (ACT) kan in de buurt van de patiënt worden uitgevoerd met een diatomeeënaarde bevattende stollingsbuis en wijst met name afwijkingen aan in de intrinsieke stollingsroute en een tekort aan bloedplaatjes.

### VERDENKING INTOXICATIE RODENTICIDE:

Laboratoriumdiagnose → PT tenminste 1,5 maal verlengd al dan niet gecombineerd met een verlengde aPTT.

Monitoring → Met name PT uit ingevroren citraatbloed.

Therapie → vitamine K<sub>1</sub> (=Konaktion) als antidoot oraal, sc of im.

**Therapie hond:** in geval van een brodifacoum intoxicatie (superwarfarin) dient vitamine K<sub>1</sub> als antidoot te worden verstrekt (0,83 mg/kg LG oraal 3 dd gedurende 5 dagen [Woody et al. JVIM 1992] of 2 mg/kg LG oraal of IM gedurende tenminste 3 weken bijvoorbeeld op geleide van de PT [Mackintosh et al. DigitalCommons@University of Nebraska - Lincoln 1988]).

**Therapie paard:** in geval van een warfarin intoxicatie dient vitamine K<sub>1</sub> als antidoot te worden verstrekt (1 mg/kg LG 4 dd sc totdat de PT is genormaliseerd. Zonder vitamine K<sub>1</sub>-toediening wordt een normale PT na de laatste dosis warfarin na 5 dagen bereikt en vitamine K<sub>1</sub>-toediening verkort deze periode tot 1 dag [Byars et al. AJVR 1986]). Opgemerkt dient te worden dat fenylbutazontoediening de toxische effecten van rodenticiden versterkt.

Nadere informatie:

Euregio Laboratory Services

Stadionplein 46

6225 XW Maastricht

T: 043-362 07 00

F: 043-362 33 44

<sup>1</sup>De PT kan worden uitgevoerd volgens het protocol van de heer dr A.J. Quick, zoals beschreven in 1935, oftewel volgens de heer dr P.A. Owren, zoals beschreven in 1959.