



Μηχανισμός

αιμόστασης

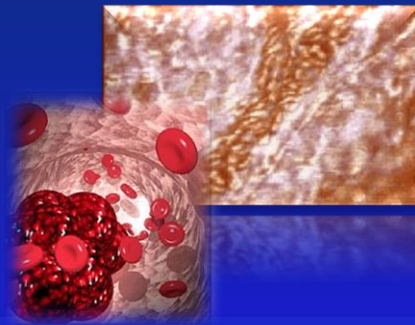
Dr Γκιρτοβίτης Φώτης

Αιματολόγος

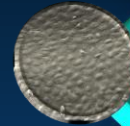
Κέντρο Αίματος – ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Μηχανισμός αιμόστασης

Πρόκειται περί μηχανισμού άμυνας, με τον οποίο επιτυγχάνεται η επίσχεση της αιμορραγίας στο τραυματισμένο αγγείο αλλά και η αποκατάσταση της κυκλοφορίας με την λύση του θρόμβου



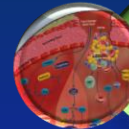
Τοίχωμα του αγγείου



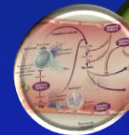
Ενδοθήλιο



Αιμοπετάλια



Παράγοντες της πήξης



Παράγοντες ινωδόλυσης

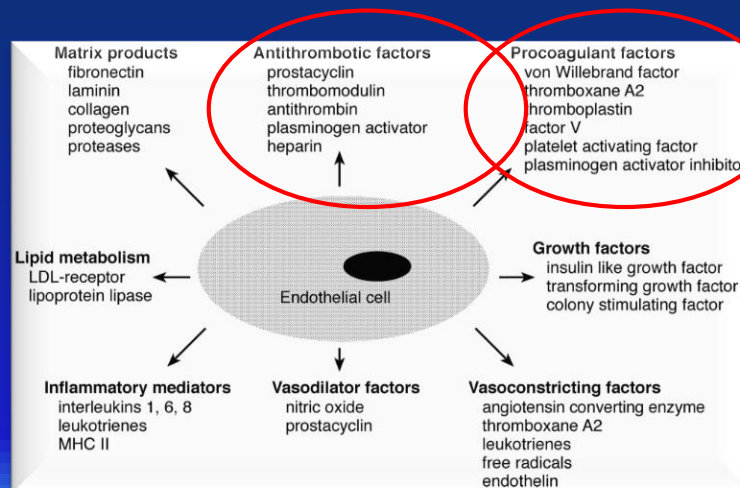
Μηχανισμός αιμόστασης

- Πρωτογενής αιμόσταση
- Δευτερογενής αιμόσταση, πλασματική αιμόσταση ή πήξη
- Ινωδόλυση

Ενδοθήλιο

- Το ενδοθήλιο αποτελεί στην πραγματικότητα ένα εκτεταμένο σύστημα το οποίο συμμετέχει σε πάρα πολλές διεργασίες του οργανισμού (φλεγμονή, μεταβολισμό λιπιδίων, κλπ)
- Επιπλέον συμμετέχει και σε όλα τα στάδια του μηχανισμού της αιμόστασης με πλήθος ουσιών που παράγει και εκκρίνει στην επιφάνεια του, άλλες με προπηκτικές κι άλλες με αντιπηκτικές ιδιότητες
- Εκτός των παραπάνω αποτελεί το στρώμα κυττάρων που διαχωρίζει το αίμα της κυκλοφορίας από τον εξωαγγειακό χώρο

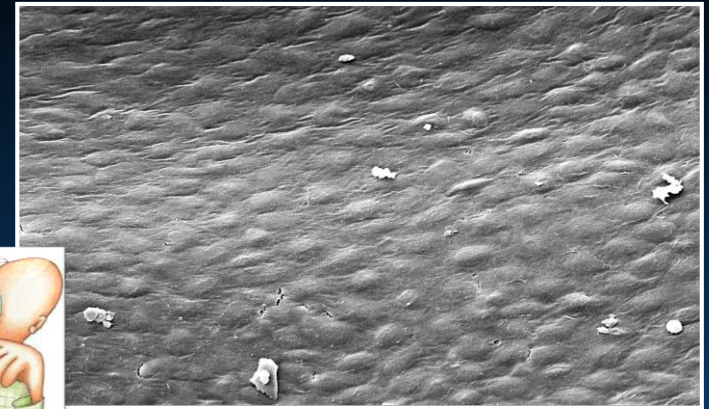
Αντιπηκτικές
NO
Προστακυκλίνη (PGI ₂)
Θρομβομοντουλίνη
TFPI
t-PA



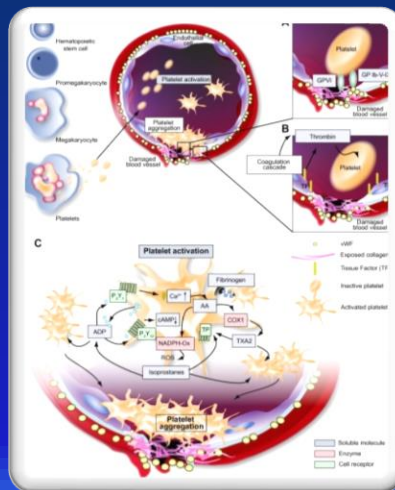
Προπηκτικές
Ιστικό παράγοντα (TF)
vWF
PAI-1
PAF

Ενδοθήλιο

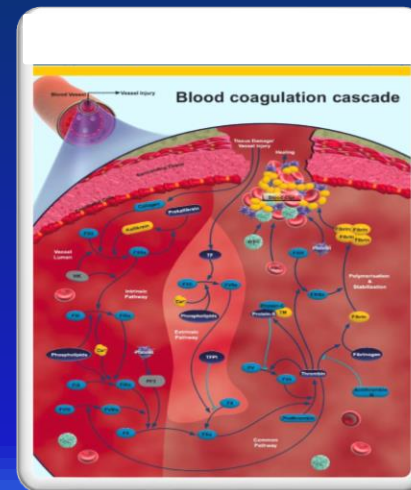
Το ακέραιο ενδοθήλιο αποτρέπει την επαφή του ιστικού παράγοντα με τους παράγοντες πήξης της κυκλοφορίας και του κολλαγόνου με τα αιμοπετάλια



Αρχική αιμόσταση



Πήξη



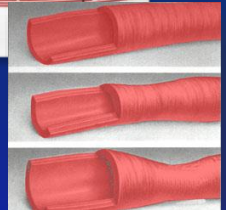
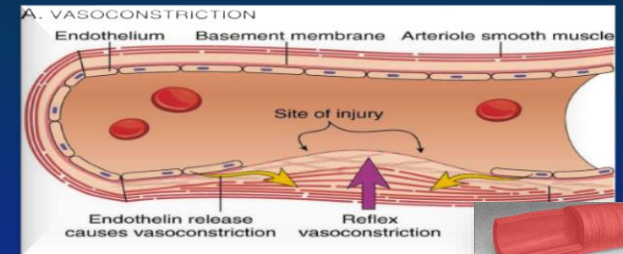
Πρωτογενής αιμόσταση

Ως πρωτογενής χαρακτηρίζεται το όλως αρχικό στάδιο του μηχανισμού της αιμόστασης, το οποίο οδηγεί στον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου στο σημείο του τραυματισμού του αγγείου

Πίεση του αγγείου

Αγγειοσύσπαση (Vasoconstriction)

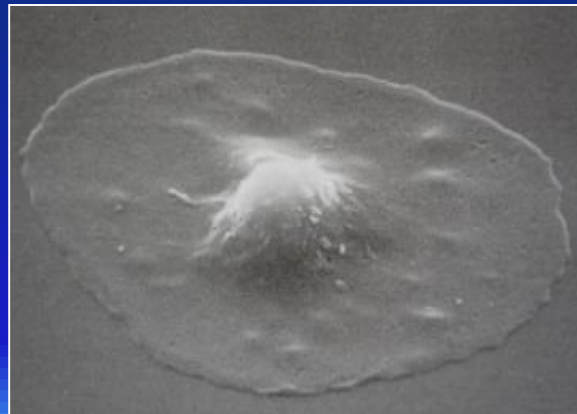
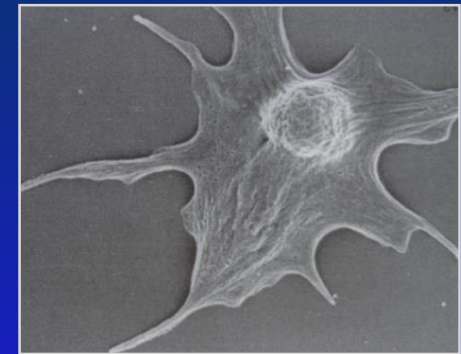
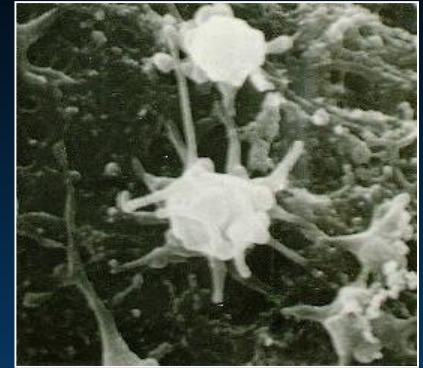
Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων



Νευρογενή
ερεθίσματα

Θρομβοξάνη A₂
Σεροτονίνη
Βραδυκινίνη

Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων



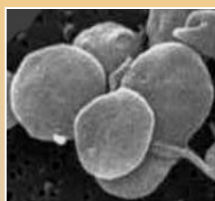


Initiation Phase: Tethering & Adhesion to Subendothelium

Endothelium



Blood Flow



Platelets



Tethering



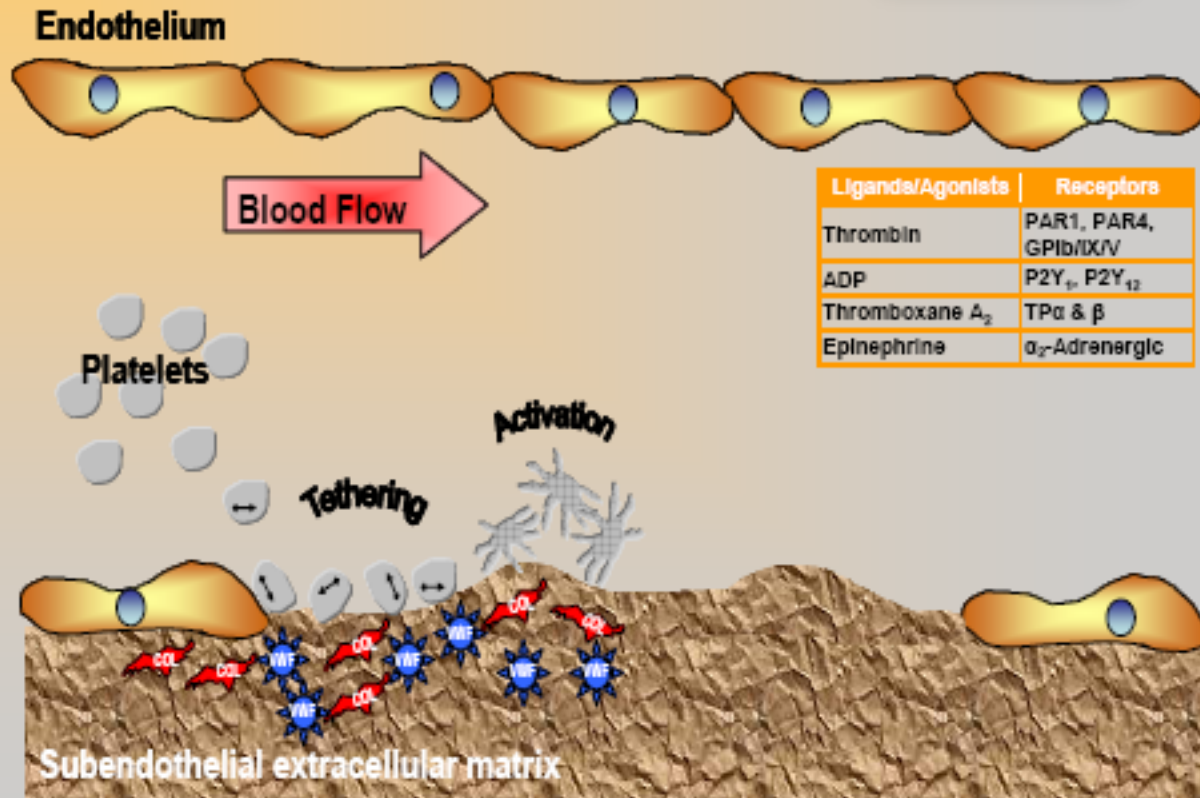
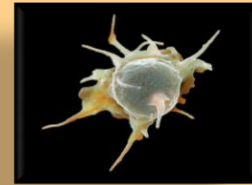
Subendothelial extracellular matrix

Ligands/Agonists	Receptors
VWF	GPIb/IX/V
Collagen	$\alpha_2\beta_1$, GPVI
Fibrinogen/Fibrin	$\alpha_{IIb}\beta_3$
Fibronectin	$\alpha_5\beta_1$
Laminin	$\alpha_6\beta_1$

CLOT-BYTES

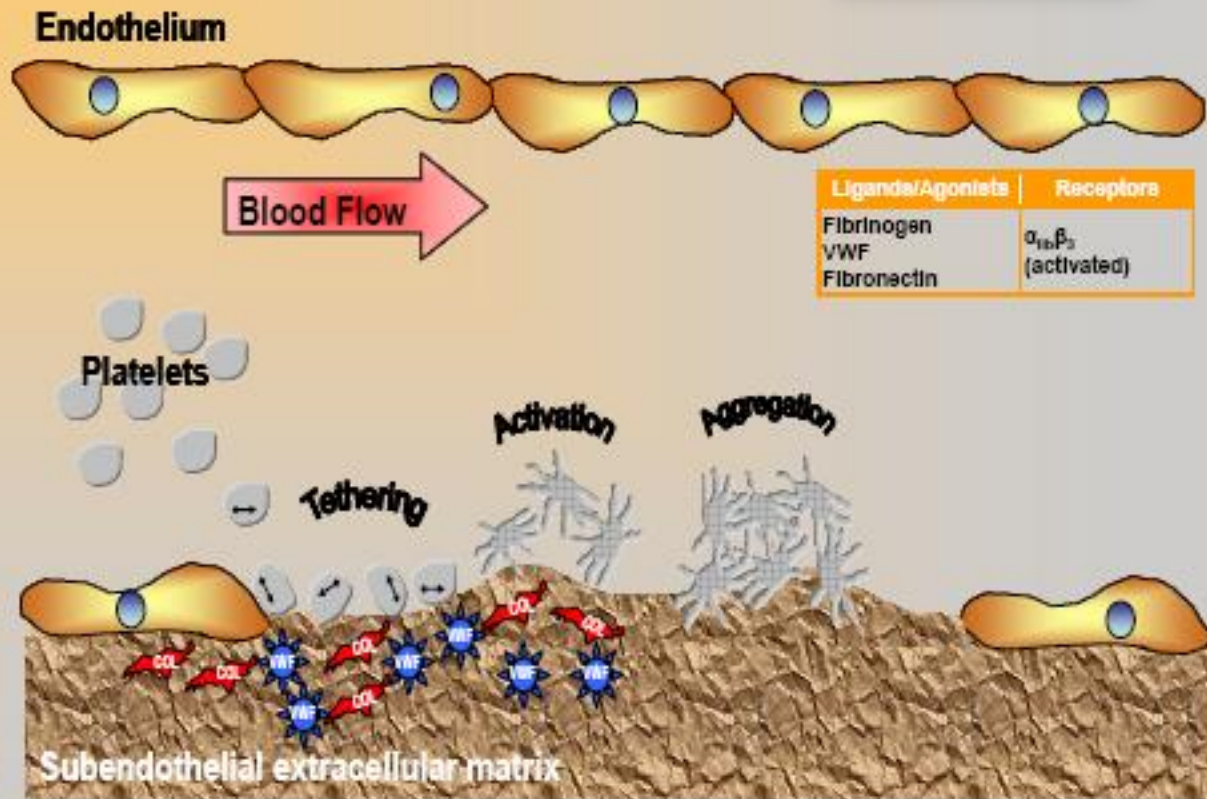
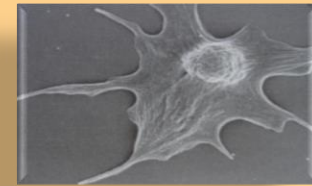


Propagation Phase: Platelet Activation



CLOT-BYTES

Propagation Phase: Platelet Aggregation



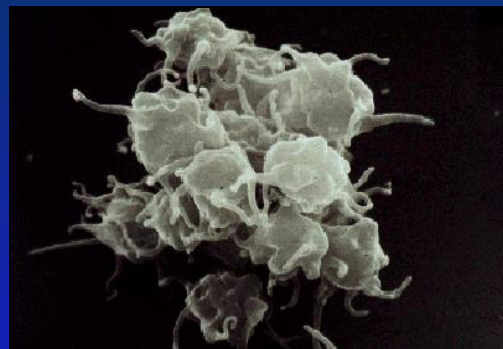
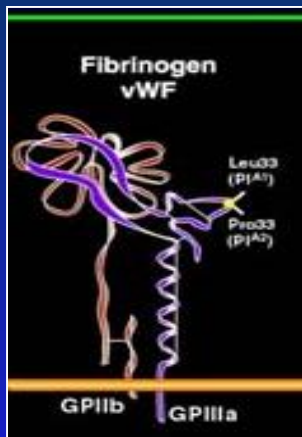
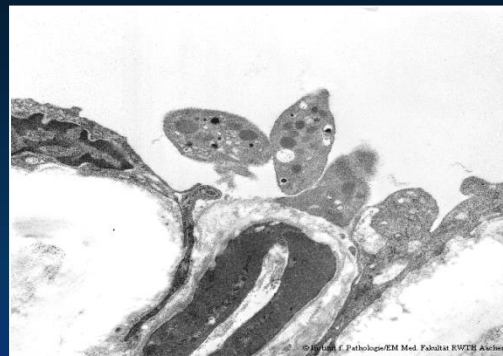
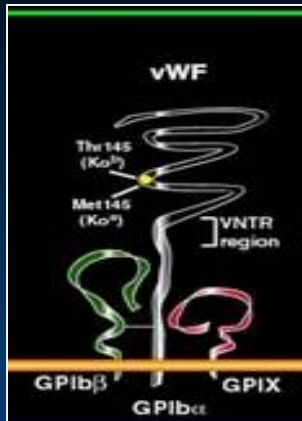
CLOT-BYTES

Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

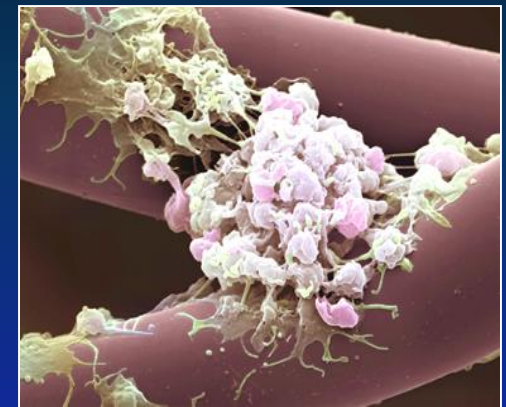


Πρωτογενής αιμόσταση

Προσκόλληση



Συσσώρευση



Λευκός θρόμβος
παροδική επίσχεση της
αιμορραγίας

Πήξη

Ως πήξη χαρακτηρίζεται το σύνολο της αλληλοδιάδοξης ενεργοποίησης πρωτεϊνών του πλάσματος (παράγοντες της πήξης) που οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης και τελικά στο σχηματισμό ινικής, με σκοπό την ενίσχυση του αιμοπεταλιακού θρόμβου



Ερυθρός θρόμβος

μόνιμη επίσχεση της
αιμορραγίας

Πήξη

Το τρέχον μοντέλο ερμηνείας της πήξης ακόμα και σήμερα είναι αυτό του «καταρράκτη» το οποίο προτάθηκε ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 60 από 2 διαφορετικές ερευνητικές ομάδες (Macfarlane - Nature, 1964 & Davie και Ratnoff - Science, 1964)

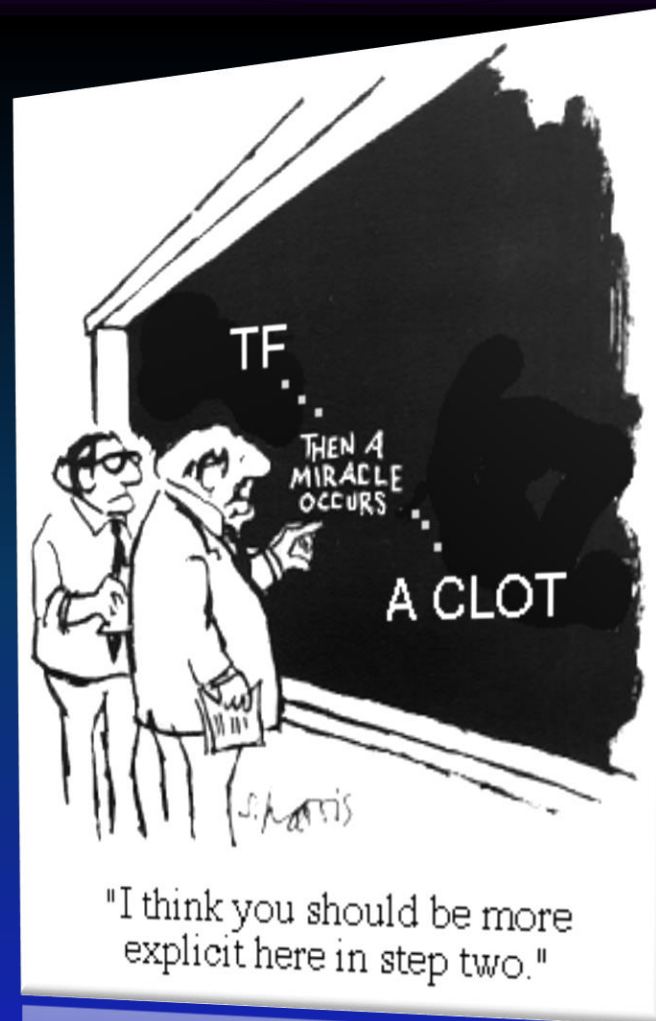


Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό κύριο ρόλο παίζουν οι παράγοντες της πήξης όπου ο ένας παράγοντας ενεργοποιεί τον επόμενο δίκην Domino, μέχρι τον σχηματισμό του θρόμβου

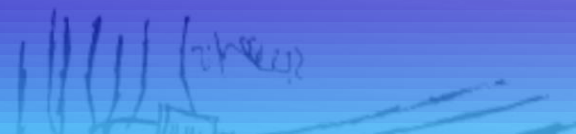
Ένα καλό μοντέλο ερμηνείας της αιμόστασης θα πρέπει να είναι αρκετά απλό και σαφές, αλλά ...



... και όσο χρειάζεται
σύνθετο ώστε να
αντανακλά αυτό που
πραγματικά συμβαίνει
στην κυκλοφορία

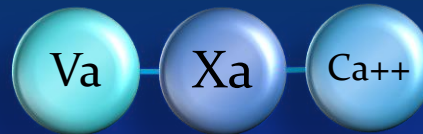
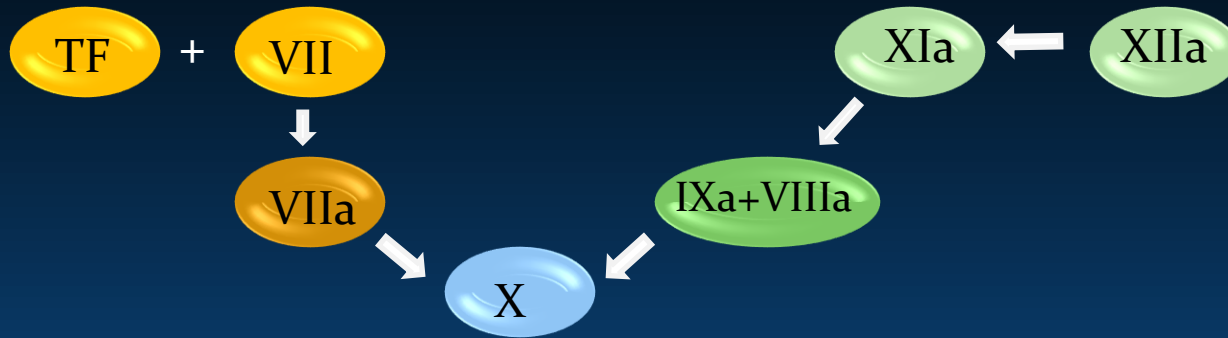


«I think you should be more explicit here in step two.»



Εξωγενής οδός

Ενδογενής οδός

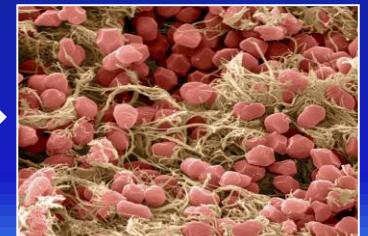


Κοινή οδός

Προθρομβίνη

Θρομβίνη

Ινωδογόνο



Γενικά

Στον μηχανισμό της πήξης συμμετέχουν συνολικά πάνω από 30 πρωτεΐνες (παράγοντες της πήξης)

Οι περισσότεροι παράγονται στο ήπαρ (εξαιρέση ο TF και ο vWF)

Πολλοί από αυτούς εκτός από το όνομά τους χαρακτηρίζονται με έναν λατινικό αριθμό από I έως XIII (*International Committee in Nomenclature of Blood Coagulation Factors 1962-63*)

Ο αριθμός του κάθε παράγοντα έχει σχέση με την σειρά ανακάλυψής του και όχι με την σειρά που συμμετέχει στον μηχανισμό της πήξης

Το «a» δίπλα στον κάθε αριθμό δηλώνει την ενεργοποιημένη μορφή του (F VIIa)

Γενικά

Factor number	Descriptive name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Tissue factor
V	Labile factor
VII	Proconvertin
VIII	Antihæmophilic factor
IX	Christmas factor
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent
XII	Hageman (contact) factor
XIII	Fibrin-stabilizing factor Prekallikrein (Fletcher factor) HMWK (Fitzgerald factor)

F III = Ιστικός παράγοντας

F IV = Ca^{++}

F VI = δεν υπάρχει

Ενώ η Προκαλλικρεΐνη
και το ΗΜΒΚ δεν
φέρουν αριθμό

Γενικά

- Στον μηχανισμό της πήξης περιλαμβάνονται διάφορα είδη παραγόντων
Ζυμογόνα (zymogens) - II, VII, IX, X, XI, XII και η Προκαλλικρεΐνη
Συμπαράγοντες (cofactors) - V, VIII, TF το HMWK).

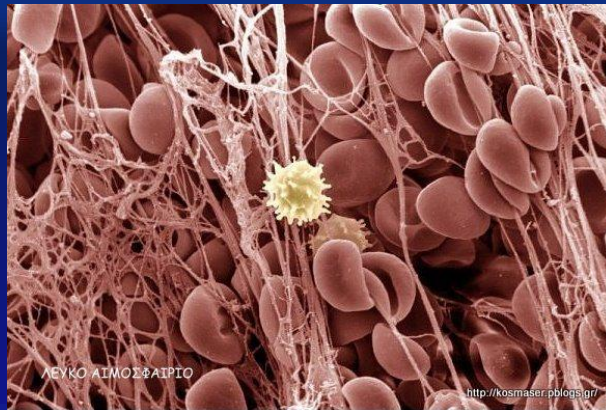
Τα ζυμογόνα είναι προένζυμα τα οποία δεν έχουν καμία βιολογική δραστικότητα μέχρι να ενεργοποιηθούν από άλλα ένζυμα με την απαραίτητη παρουσία PL, Ca⁺⁺ και κάποιου συμπαράγοντα

Συμπαράγοντας είναι η πρωτεΐνη η οποία είναι απαραίτητη για να δράσει ένα ένζυμο

Γενικά

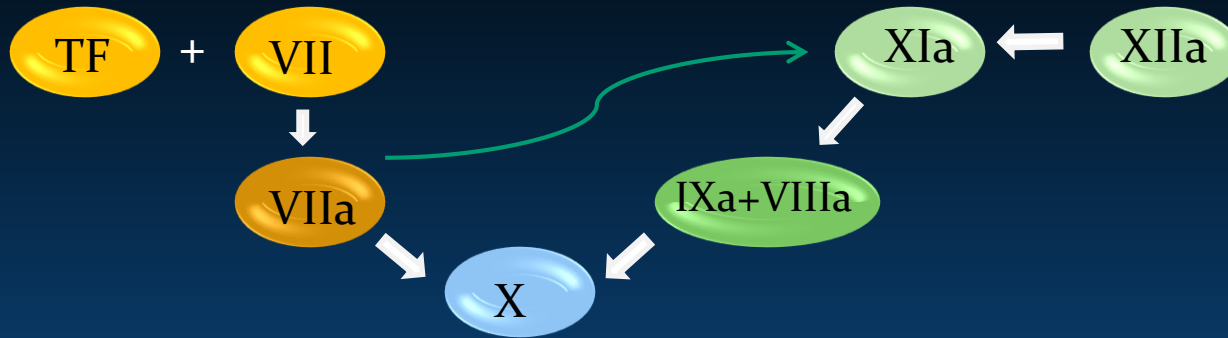
Η ενεργοποίηση ενός παράγοντα συμβαίνει με απόσπαση ενός μικρού τμήματος του (περιορισμένη πρωτεόλυση), και αποκάλυψη του ενεργού τους κέντρου

Αυτή δεν συμβαίνει ελεύθερα στο πλάσμα αλλά σε επιφάνειες αποτελούμενες συνήθως από φωσφολιπίδια (PLT, ενδοθήλιο)

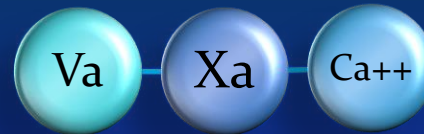


Εξωγενής οδός

Ενδογενής οδός



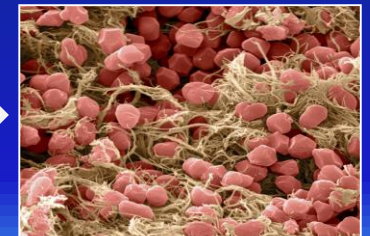
Κοινή οδός



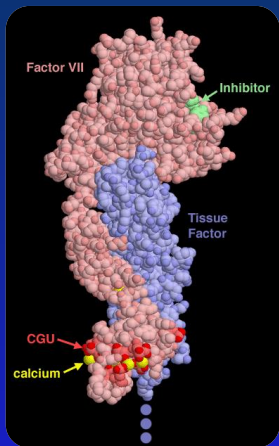
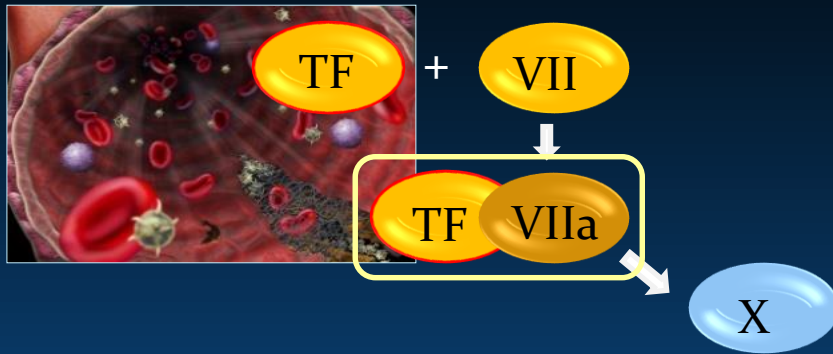
Προθρομβίνη

IIa

Ινωδογόνο



Εξωγενής οδός



Διαμεμβρανική, υψηλού μοριακού βάρους λιποπρωτεΐνη, με ρόλο κυτταρικού υποδοχέα για τον παράγοντα VII

Ανευρίσκεται σε μικρές ποσότητες στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα μακροφάγα και στις λείες μυϊκές ίνες

Δεν εκφράζεται στην επιφάνεια κυττάρων που έρχονται σε επαφή με την κυκλοφορία

Αποτελεί την κατεξοχήν οδό εκκίνησης του μηχανισμού της πήξης in vivo

Εξελίσσεται ταχέως (σε δευτερόλεπτα)

Χαρακτηρίζεται ως εξωγενής γιατί ο παράγοντας που την ενεργοποιεί βρίσκεται εκτός της κυκλοφορίας

Ιστικός παράγοντας ή FIII ή ιστική θρομβοπλαστίνη

Εκτίθεται στην κυκλοφορία και συνδέεται με τον FVII στο σημείο τραυματισμού του αγγείου

Αποτελεί συμπαράγοντα του FVII και μαζί του σχηματίζει ένα ενζυμικό σύμπλεγμα την εξωγενή δεκάση

Ενδογενής οδός

Όλοι οι παράγοντες που συμμετέχουν στην οδό αυτή βρίσκονται εντός της κυκλοφορίας

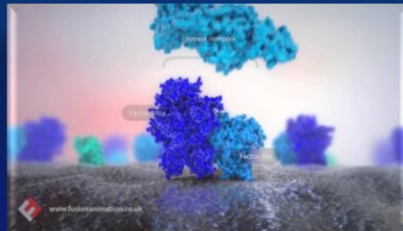
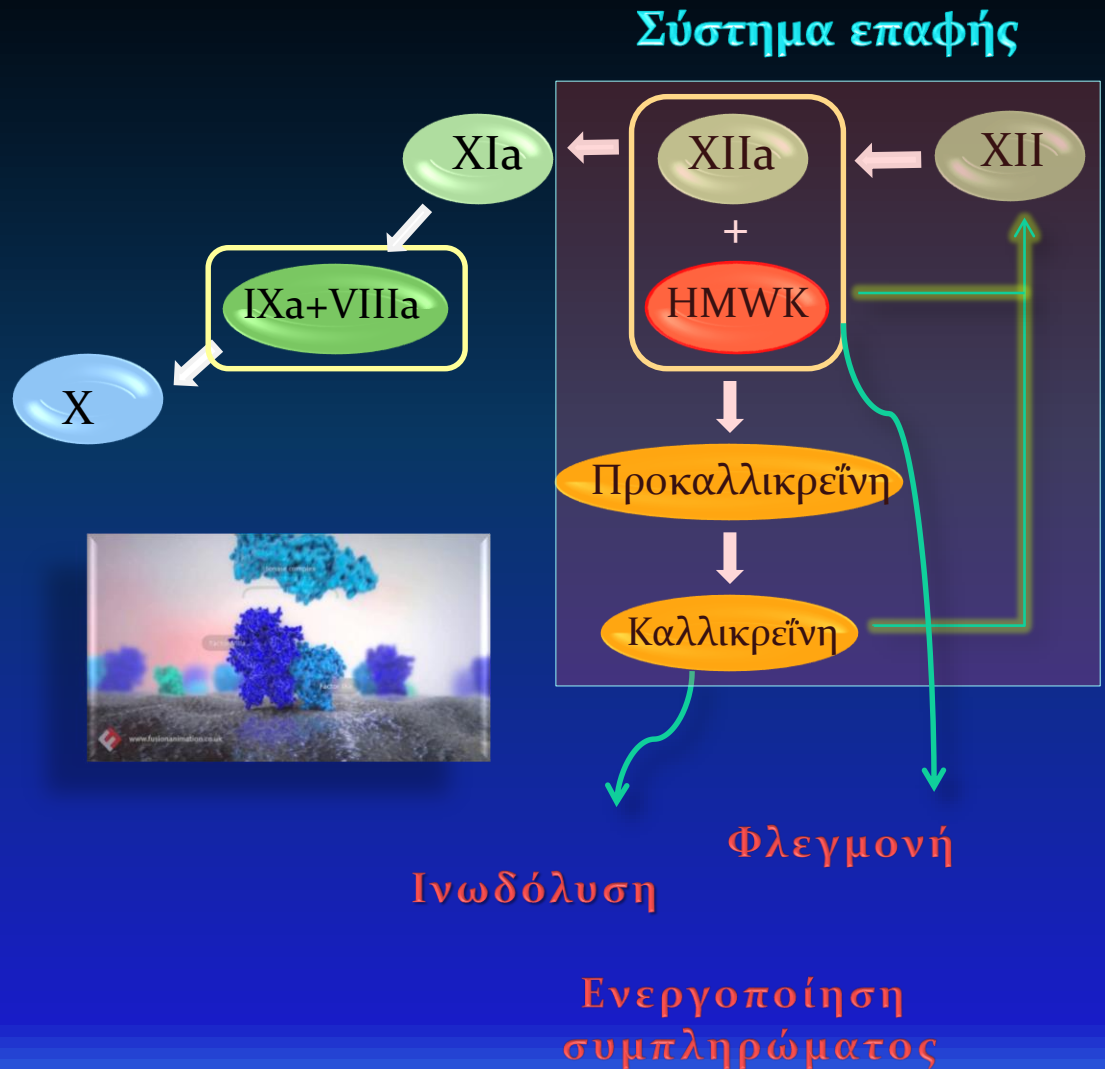
Εξελίσσεται αργά (απαιτεί μερικά λεπτά για να ολοκληρωθεί, 4-8 min)

Αποτελεί δευτερεύουσας σημασία οδό για την εκκίνηση του μηχανισμού in vivo

Δρα ενισχύοντας τον σχηματισμό θρομβίνης από την εξωγενή οδό

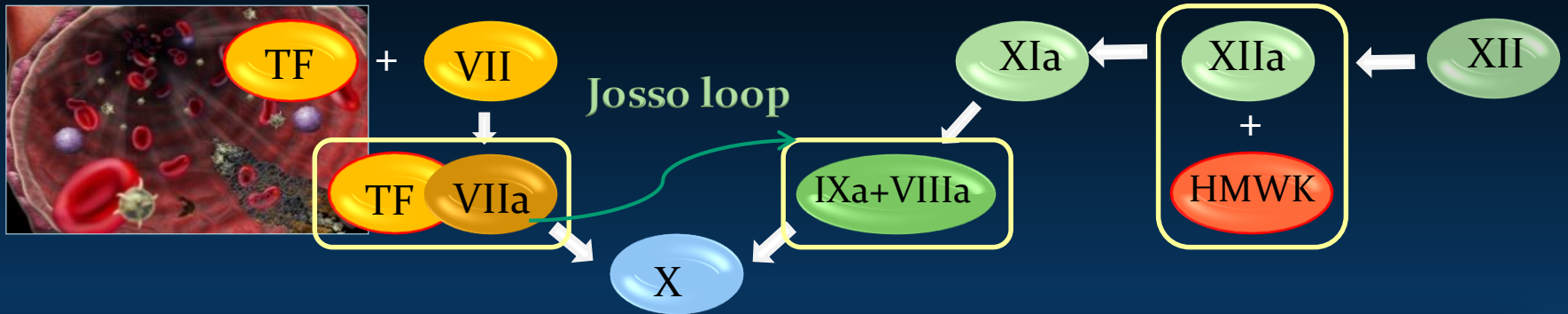
Το σύστημα επαφής ενεργοποιείται in vivo ή in vitro όταν έρθει σε επαφή με μια ξένη αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια όπως π.χ. είναι το υπενδοθηλιακό κολλαγόνο

Εκκινητής της οδού αποτελεί ο **XII**



Εξωγενής οδός

Ενδογενής οδός



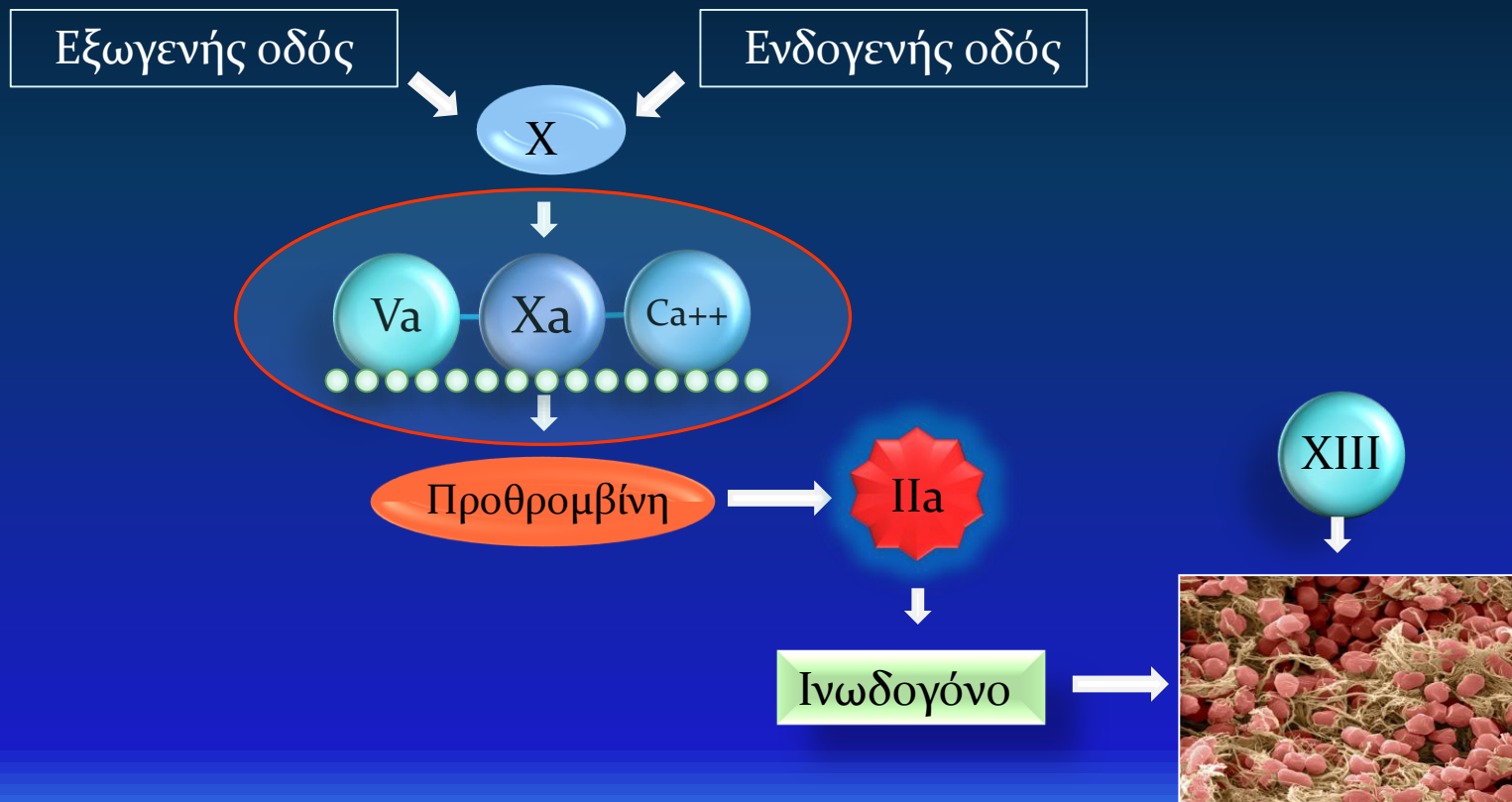
Η διάκριση σε ενδογενές και εξωγενές σύστημα βασίζεται σε ιστορικούς λόγους και συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού της πήξης. Στην πραγματικότητα όμως υπάρχει μια ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο συστημάτων σε διάφορα επίπεδα:

1. Josso loop. Ο παράγοντας VIIa ενεργοποιεί και τον παράγοντα IX
2. Ο παράγοντας XII ενεργοποιεί τον παράγοντα VII
3. Η θρομβίνη ενεργοποιεί παράγοντες της κοινής και της ενδογενούς οδού (V, II, VIII, XI)

Ο σχηματισμός προθρομβινάσης αποτελεί το πρώτο βήμα της κοινής οδού

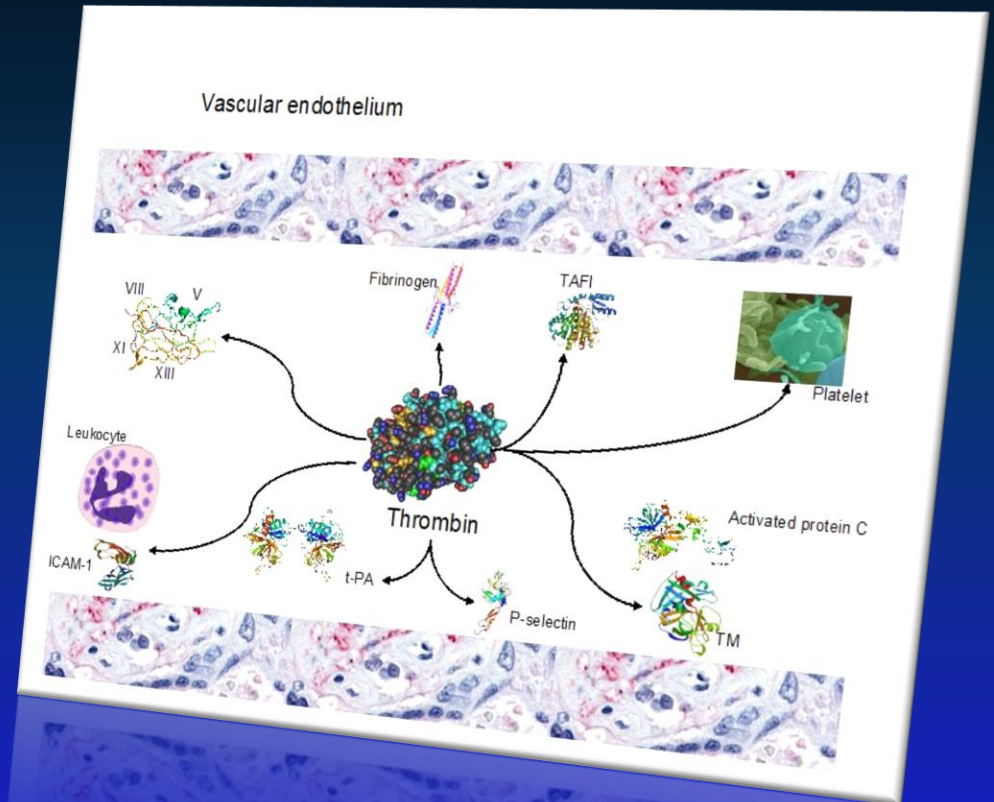
Η προθρομβινάση στην συνέχεια επιδρά στην Προθρομβίνη και την ενεργοποιεί σε θρομβίνη **IIa**

Η θρομβίνη αποτελεί το κεντρικό ένζυμο της πήξης με πολυεπίπεδη δράση

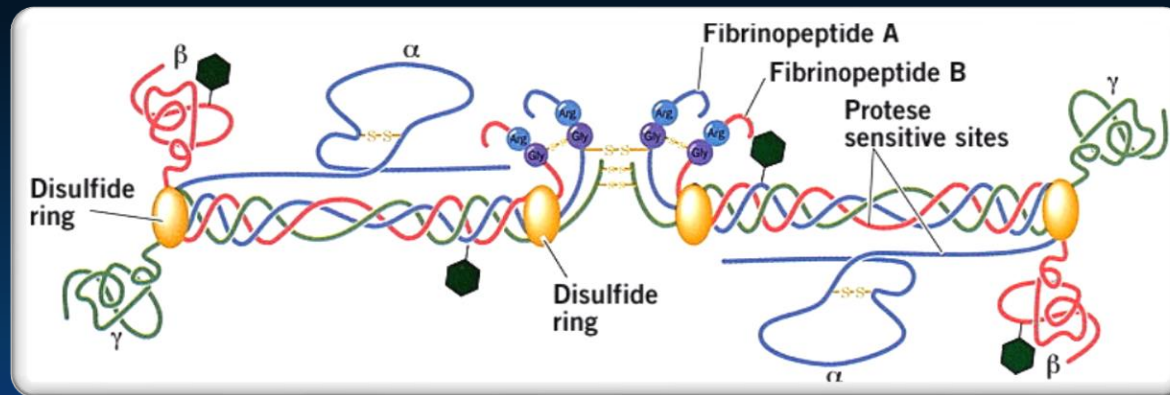


Δράσεις της Θρομβίνης

- Ενεργοποίηση του ινωδογόνου
- Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων
- Ενεργοποίηση των VIII, V, XI
- Ενεργοποίηση του XIII
- Ενεργοποίηση της P_r C
- Ενεργοποίηση του TFPI
- Προκαλεί απελευθέρωση t-PA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Προκαλεί τοπικά απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών (προστακυκλίνη, NO)



Ινωδογόνο



Ινωδογόνο – Factor I

Γλυκοπρωτεΐνη – παράγεται στο ήπαρ

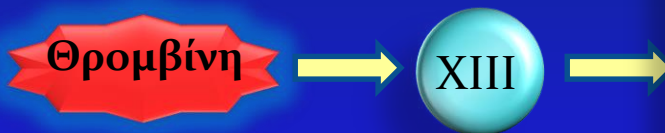
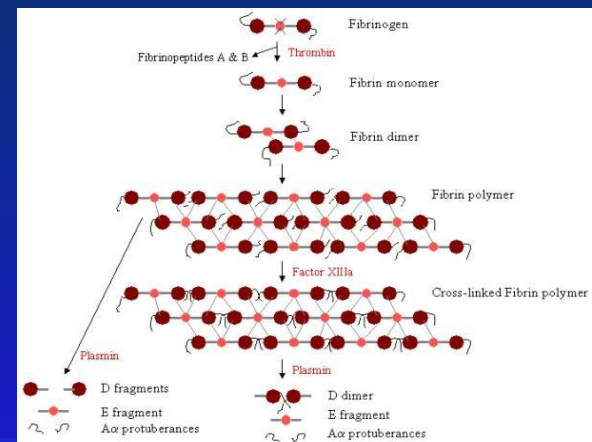
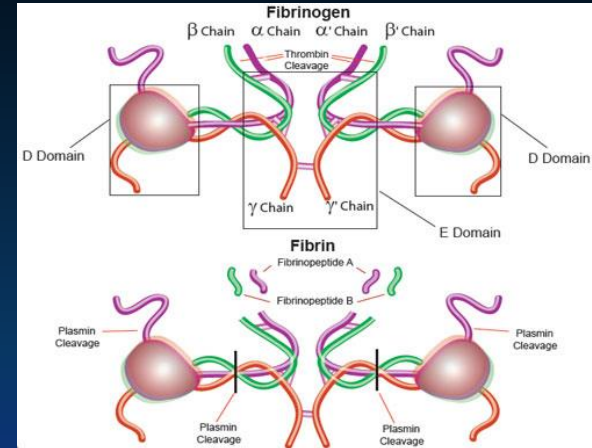
200 – 400 mg/dl, Χρ. Ημ. Ζωής: 4 – 6 ημέρες

Αποτελεί υπόστρωμα κυρίως της θρομβίνης
αλλά και της πλασμίνης



Σχηματισμός ινικής

- **Ενζυματική φάση**
- Υδρολυτική δράση θρομβίνης στο μόριο του ινωδογόνου $[(A\alpha)(B\beta)(\gamma)]_2 \Rightarrow$
Απελευθέρωση ινωδοπεπτιδίων Α και Β \Rightarrow
Μονομερή ινώδους - $(\alpha\beta\gamma)_2$
- **Φάση πολυμερισμού**
- Τα μονομερή του ινώδους πολυμερίζονται \Rightarrow
Πολυμερή ινώδους (διαλυτό)
- **Φάση σταθεροποίησης**
- Σχηματισμός αδιάλυτου ινώδους



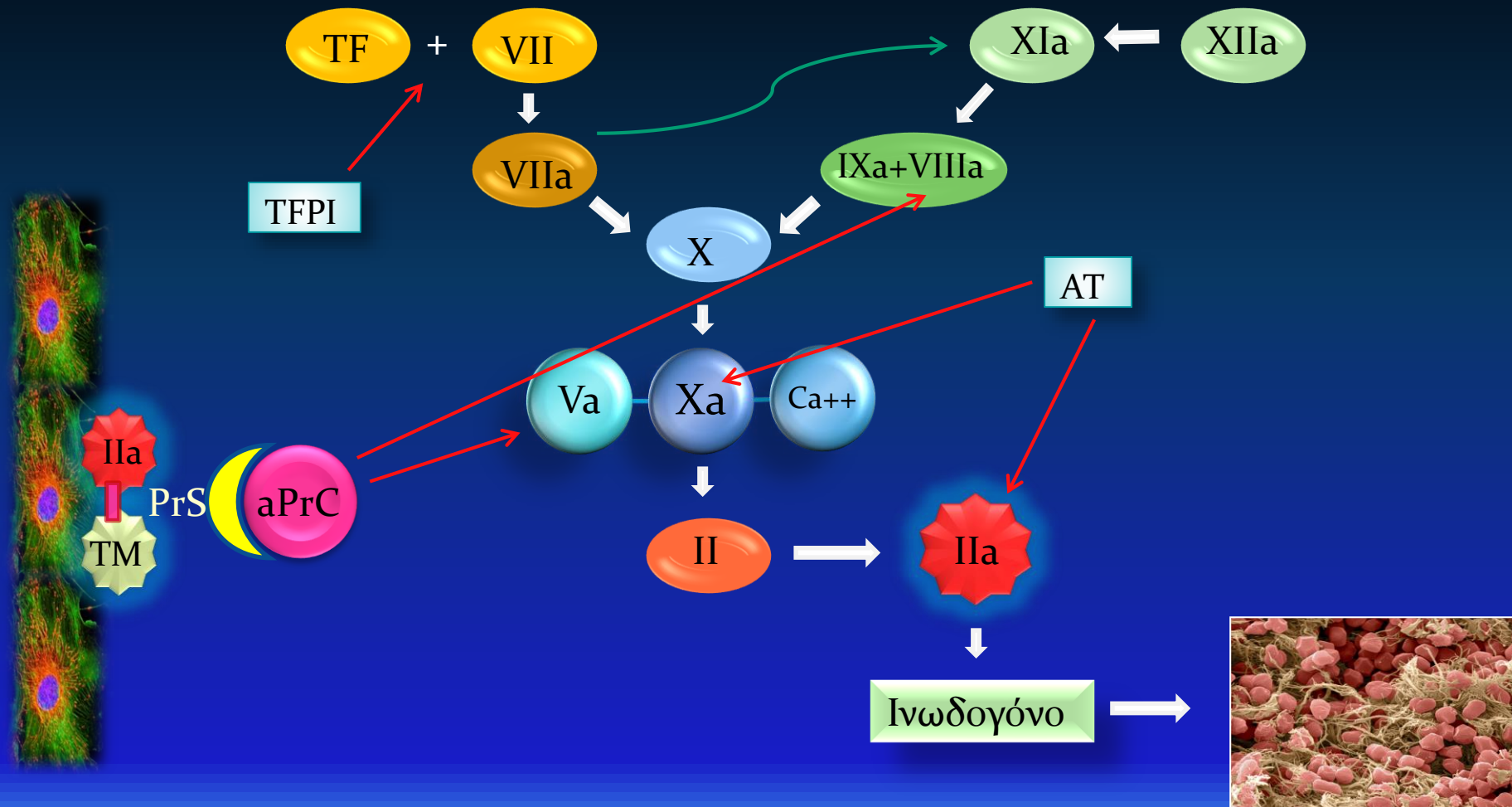
Έλεγχος της αιμόστασης

Ο μηχανισμός της αιμόστασης υπόκειται σε αυστηρή ρύθμιση, ώστε ο θρόμβος να μην επεκτείνεται ανεξέλεγκτα πέρα από το σημείο της βλάβης

Αυτό επιτυγχάνεται:

- 1- Με την ίδια την κυκλοφορία του αίματος η οποία αραιώνει τους παράγοντες
- 2- Με την κάθαρση των ενεργοποιημένων παραγόντων στο ήπαρ
- 3- Με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της ινωδόλυσης και κυρίως με την
- 4- Παρουσία των φυσικών ανασταλτών στο πλάσμα

Ανασταλτές της πήξης



Ινωδόλυση

Ως ινωδόλυση χαρακτηρίζεται το τελικό στάδιο της αιμόστασης με το οποίο επιτυγχάνεται λύση του θρόμβου και ομαλοποίηση του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου

Η ενεργοποίησή της ξεκινά στην περιοχή του τραυματισμού του αγγείου με την απελευθέρωση των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου από το ενδοθήλιο, αφού πρώτα έχει ολοκληρωθεί ο σχηματισμός του θρόμβου

Η ινωδόλυση είναι μια διαδικασία η οποία σε αντίθεση με την πήξη για να ολοκληρωθεί απαιτεί διάστημα μερικών ημερών

Ινωδόλυση

Πλασμινογόνο

Πλασμίνη

Ινική

Πλασμίνη

Αποτελεί το κεντρικό ένζυμο της ινωδόλυσης
Αποδομεί κυρίως το διαλυτό ινώδες και την ινική αλλά και το ινωδογόνο, σε προϊόντα διάσπασης

Πλασμινογόνο

Αποτελείται από μια απλή γλυκοπρωτεΐνη η οποία παράγεται στο ήπαρ
Κατά την διάρκεια της πήξης μεγάλες ποσότητές του ενσωματώνονται εντός του θρόμβου
Είναι ανενεργό προένζυμο ωστόσο δεχτεί την επίδραση των ενεργοποιητών του, και μετατραπεί με υδρόλυση σε πλασμίνη

Πλασμινογόνο

Tissue plasminogen activator (t-PA)

Ουροκινάση

Πλασμίνη

Ινική

t-PA

Παράγεται και αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποτελεί τον σημαντικότερο ενεργοποιητή του πλασ/νου. Εκτός από τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, παράγεται και στο stress, άσκηση, υποξεία, κατεχολαμίνη, θρομβίνη)

Ουροκινάση

Ανήκει στους πλασματικούς ενεργοποιητές του πλασμινογόνου. Παράγεται στους νεφρούς και ανευρίσκεται κυρίως στα ούρα.

Ινωδόλυση

Επαγωγείς

Ανασταλτές

Πλασμινογόνο

Tissue plasminogen activator (t-PA)

Plasminogen activator inhibitor

Ουροκινάση

Πλασμίνη

α_2 -αντιπλασμίνη

α_2 -μακροσφαιρίνη

Ινική

α_2 -αντιπλασμίνη

Αποτελεί τον ισχυρότερο αναστολέας της πλασμίνης
Συντίθεται στο ήπαρ
Συνδέεται σε σχέση 1:1 με την ελεύθερη πλασμίνη και την αδρανοποιεί σε κλάσματα δευτερολέπτου, ενώ δεν μπορεί να αδρανοποιήσει την συνδεδεμένη στον θρόμβο

PAI-1 & 2

PAI-1. Είναι ο σημαντικότερος αναστολέας (PLT, ενδοθήλιο, ήπαρ, κλπ). Συνδέεται σε σχέση 1:1 και αναστέλλει τον t-PA και την ουροκινάση
PAI-2. Παράγεται κυρίως στον πλακούντα και στα λευκά, αναστέλλει τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου αλλά με αργότερο ρυθμό και λιγότερο αποτελεσματικά από ότι ο PAI-1

Ινωδόλυση

Επαγωγείς

Ανασταλτές

Πλασμινογόνο

Tissue plasminogen activator (t-PA)

Plasminogen activator inhibitor

Ουροκινάση

Πλασμίνη

α_2 -αντιπλασμίνη

α_2 -μακροσφαιρίνη

Ινική

α_2 -μακροσφαιρίνη

Συντίθεται στο ήπαρ, κι έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2-3 ημέρες
Τίθεται σε δράση όταν εξαντληθούν τα αποθέματα της α_2 -αντιπλασμίνης (Reserve-inhibitor)

PAI-1 & 2

PAI-1. Είναι ο σημαντικότερος αναστολέας (PLT, ενδοθήλιο, ήπαρ, κλπ). Συνδέεται σε σχέση 1:1 και αναστέλλει τον t-PA και την ουροκινάση
PAI-2. Παράγεται κυρίως στον πλακούντα και στα λευκά, αναστέλλει τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου αλλά με αργότερο ρυθμό και λιγότερο αποτελεσματικά από ότι ο PAI-1

Κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης

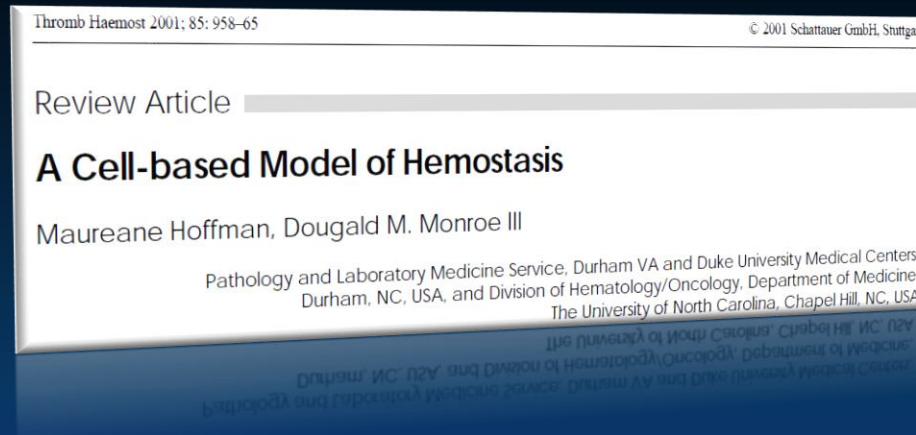


Το μοντέλο του «καταρράκτη» της πήξης χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα για διδακτικούς κυρίως λόγους παρότι φαίνεται να μην ανταποκρίνεται σε αυτό που επακριβώς συμβαίνει στον οργανισμό

Δεν μπορεί π.χ. να ερμηνεύσει γιατί η ανεπάρκεια των παραγόντων του συστήματος επαφής (XII, HMBK) δεν προκαλεί αιμορραγία ή γιατί η έλλειψη των παραγόντων VIII & IX σχετίζονται με σοβαρές αιμορραγίες παρά την ύπαρξη της εξωγενούς οδού

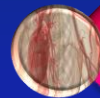
Έτσι εδώ και αρκετά χρόνια έχει προταθεί το κυτταρικό μοντέλο της πήξης

Κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης

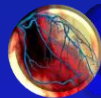


Κεντρική ιδέα του μοντέλου αυτού το οποίο προτάθηκε από τους Hoffman & Monroe είναι ότι η αιμοστατική διαδικασία συμβαίνει *in vivo* σε συγκεκριμένες κυτταρικές επιφάνειες οι οποίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση του μηχανισμού ανάλογα με το είδος των υποδοχέων που φέρουν στην μεμβράνη τους

Διακρίνεται σε 3 στάδια:



Έναρξης



Ενίσχυσης

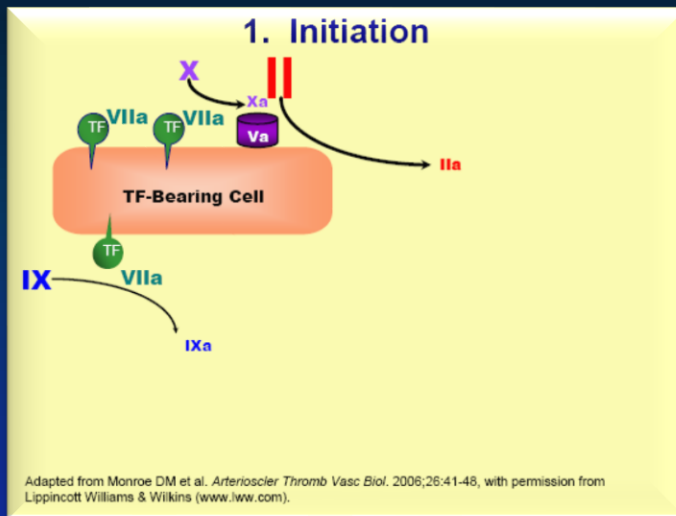


Επέκτασης

Κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης



Έναρξη



Ο μηχανισμός της πήξης ξεκινά στο σημείο τραυματισμού του αγγείου με την αποκάλυψη κυττάρων που φέρουν στην επιφάνειά τους ιστικό παράγοντα (ινοβλαστών, μακροφάγα) - (TF bearing cells)

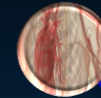
Ο TF σχηματίζει σύμπλεγμα με τον παράγοντα VII και ενεργοποιεί τους παράγοντες IX και X

Ο FXa που απομακρύνεται από την επιφάνεια του κυττάρου αδρανοποιείται άμεσα από τον TFPI & την AT

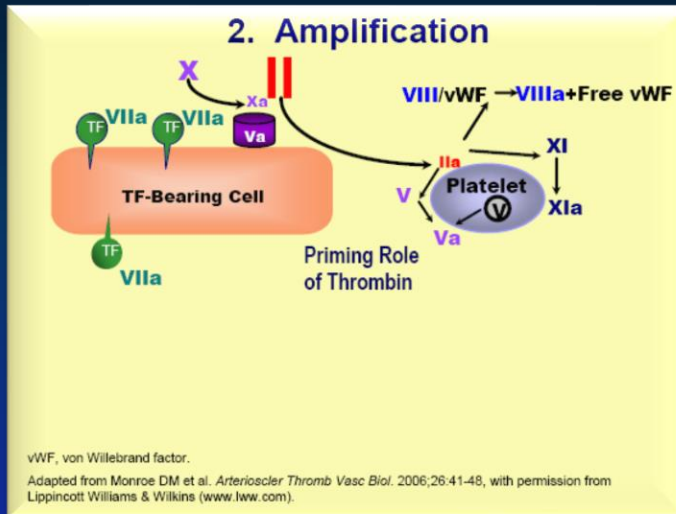
Ενώ ο FXa που παραμένει επί του κυττάρου ενεργοποιεί τον παράγοντα V

Ο FXa μαζί με τον Va παράγουν ίχνη θρομβίνης

Κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης



Ενίσχυση



Τα παραγόμενα ίχνη θρομβίνης στην συνέχεια ενεργοποιούν:

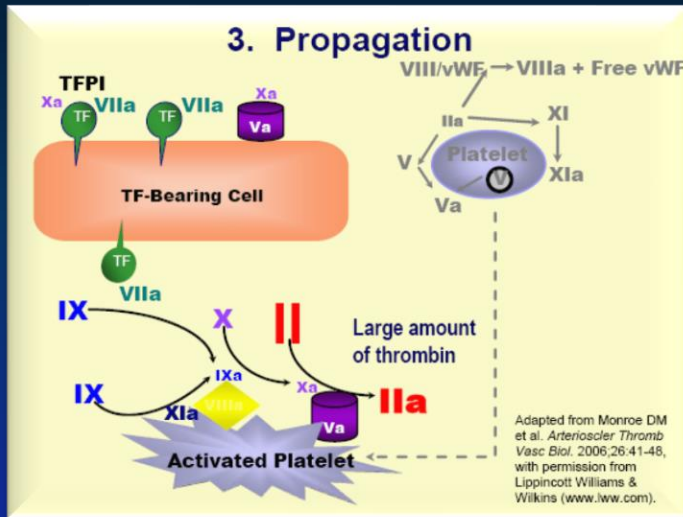
- Τα αιμοπετάλια → V
- Τους παράγοντες XI, VIII & V

- Ο F XI ενεργοποιήσει τον IX → IXa
- Ο F VIIIa + F IXa (ενδογενής τενάση)
- Ο F Xa + F Va (προθρομβινάση)

Κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης



Επέκταση



Τα συμπλέγματα της δεκάσης και της προθρομβινάσης είναι προσκολλημένα στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων τα οποία έχουν πλέον ενεργοποιηθεί πλήρως



Προθρομβίνη



θρομβίνη

Κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης



4. Fibrin Clot Formation

Fibrinogen

Ila

↓

→

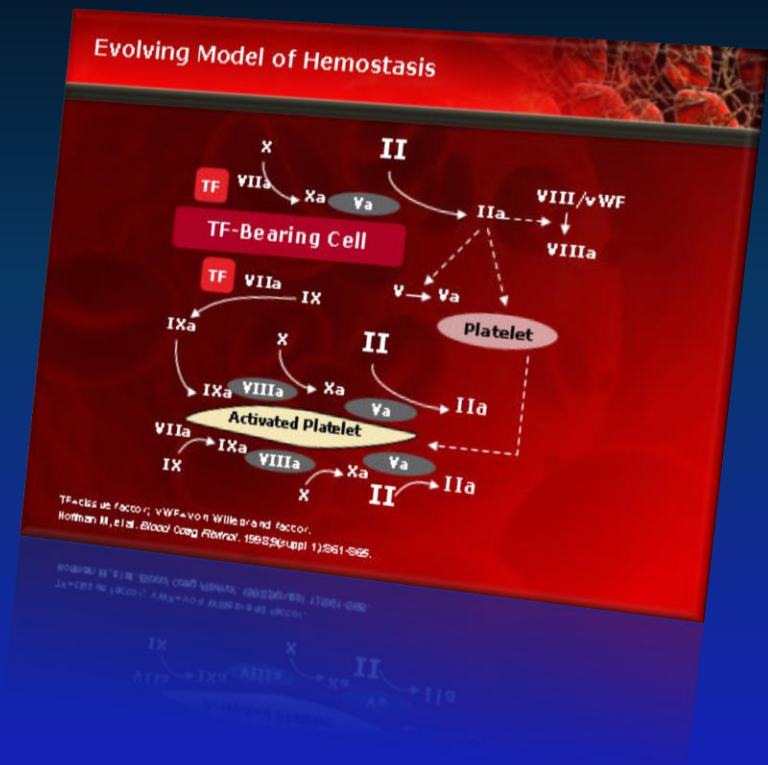


Έκρηξη θρομβίνης

Κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης

Στο κυτταρικό μοντέλο:

- η διαδικασία της πήξης συμβαίνει σε συγκεκριμένες κυτταρικές επιφάνειες οι οποίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση του μηχανισμού
- δεν διακρίνεται πλέον σε εξωγενή και ενδογενή οδό αλλά πραγματοποιείται σε 3 επικαλυπτόμενα στάδια (έναρξης, ενίσχυσης, επέκτασης) πάνω σε κύτταρα που φέρουν TF και στα αιμοπετάλια
- δεν περιλαμβάνονται οι παράγοντες του ενδογενούς συστήματος (FXII, HMWK, Καλλικρεΐνη), οι οποίοι δεν φαίνεται να είναι απαραίτητοι για την αιμόσταση



ΕΥΧΑΡΙΣΤΟ !

