

UVOD U HEMOSTAZU

SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK*

Hemostaza je važan obrambeni mehanizam protiv krvarenja. Kad krv dođe u kontakt s oštećenim endotelom aktivira se koagulacijska kaskada. Klasičan model zgrušavanja je zamijenjen novim, stanično baziranim modelom zgrušavanja. Hemostatski sistem prolazi dinamične, fiziološke promjene tijekom intrauterinog života i u ranog djetinjstva te postiže normalne vrijednosti koagulacijskih proteina tek nekoliko mjeseci po porodu.

Deskriptori: HEMOSTAZA, DIJETE

Uvod

Hemostaza je fiziološki proces u organizmu i jedan od obrambenih mehanizama. To je dobro kontroliran proces koji odgovara na ozljedu vaskulature stvaranjem ugruška i tako ograničava i prekida krvarenje. U normalnim fiziološkim stanjima hemostaza je osjetljiva ravnoteža između patološkog stanja hiperkoagulabilnosti i hipokoagulabiliteta cirkulirajuće krvi. Hemostatsku ravnotežu prvi je opisao Astrup (1). Elementi procesa hemostaze koji uspostavljaju ravnotežu su trombociti, faktori zgrušavanja, endotel, kao i inhibicijski mehanizmi agregacije trombocita, zgrušavanja i fibrinolize. Ovaj dobro razvijen proces omogućuje brz i učinkovit hemostatski odgovor na krvarenje, ali isto tako ne dozvoljava da prekomjerni trombogeni odgovor izmakne kontroli na mjestu ozljede vaskulature odnosno ne dozvoljava da traje duže nego što je fiziološki potrebno. Promjene bilo kojih dijelova tog procesa mogu uzrokovati neravnotežu procesa i dovesti do krvarenja ili tromboze.

Sustav zgrušavanja

Dvije su skupine istraživača 1960-ih godina prošlog stoljeća predložile sekvencijski model zgrušavanja krvi (2, 3). Takav model zgrušavanja krvi aktivacijom jednog faktora zgrušavanja vodi aktivaciji drugog, što na kraju dovodi do stvaranja velikih količina trombina. Smatrali su da svaki faktor zgrušavanja postoji kao proenzim koji se konvertira u aktivan enzim. Prvotni model se modificira kad se opazilo da kofaktori nemaju enzimatske aktivnosti. Kaskadni sustav zgrušavanja dijeli na vanjski i unutrašnji put. Oba puta aktiviraju faktor X koji u kompleksu s kofaktorom Va može konvertirati protrombin u trombin. Vidi sliku 1. Nekoliko istraživanja prepoznaju da vanjski i unutrašnji put ne djeluju odvojeno jedan od drugog već da su svi faktori zgrušavanja međusobno u određenoj interakciji.

Ključno je opažanje skupina istraživača koje vode reviziji modela zgrušavanja. Važno je opažanje da kompleks TF/FVIIa aktivira faktor X kao i faktor IX. Druga važna spoznaja je da inicijalni događaj za aktivaciju zgrušavanja je stvaranje kompleksa TF/FVIIa na mjestu ozljede usprkos činjenici da su faktor VIII i faktor IX komponente unutrašnjeg puta (4). Kaskadni model ne objašnjava zašto aktivacija faktora X vanjskim putem ne kompenzira manjak F VIII ili

FIX u hemofiliji A odnosno B. Vidi sliku br 2. Činjenica da trombin može direktno aktivirati faktor XI na površni aktiviranog trombocita ukazuje zašto faktor XII, kininogeni visoke molekulske težina kao i prekalkrein nisu neophodni za adekvatnu hemostazu.

Navedeni rezultati istraživanja nameću novi model zgrušavanja tzv. stanično baziran model zgrušavanja. Cilj ovog procesa je kao i ranijih stvaranje ugruška na mjestu ozljede vaskulature. Ovaj model zgrušavanja ima tri faze. Prva je faza inicijacije, izlaganje stanice koja nosi tkivni faktor cirkulirajućoj krvi. Fibroblasti u subendotelnom matriksu izražavaju tkivni faktor. Međutim, u određenim okolnostima kao u sepsi i prisustvu endotoksina, endotelne stanice i mononukleari mogu vrlo brzo početi izražavati tkivni faktor. Faktor VII u cirkulaciji se brzo veže za tkivni faktor koji je dio stanične membrane pa stoga i ne cirkulira u plazmi. Kad se jednom spoji tkivni faktor i faktor VII u kompleks aktiviraju faktor X kao i faktor IX. Ako se faktor Xa odvoji sa stanice odmah ga inaktivira antitrombin i inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI). Na stanici se nalazi mala količina trombina koja je nastala aktivacijom faktora Xa u kompleksu s kofaktorom Va. Nastala mala količina trombina potrebna je za aktivaciju trombocita i faktora VIII u slijedećoj fazi zgrušavanja ili amplifikaciji.

*Zavod za hematologiju, Centar za hemofiliju,
Klinika za unutrašnje bolesti,
Klinički bolnički Centar Rebro

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.
Klinički bolnički Centar Rebro
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

u slučaju masivnog stresa kod različitih patoloških stanja. Specifičnim testovima hemostaze određivane su plazmatske koncentracije različitih koagulacijskih proteina i pokazalo se da postižu normalnu razinu odrasle osobe u različitoj fazi razvoja (7). Normalne vrijednosti se postižu za neke faktore koagulacije već tijekom sredine gestacije, a neki tek nakon nekoliko mjeseci nakon rođenja. Stoga fetus predstavlja jedinstvenu ravnotežu u razini koagulacijskih proteina u održavanju hemostaze.

LITERATURA

1. Astrup T. The hemostatic balance. *Thromb Diath Haemorrh* 1958; 2: 347-56.
2. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964; 202: 498.
3. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310.
4. Nemerson Y, Esnouf MP. Activation of a proteolytic system by a membrane lipoprotein: mechanism of action of tissue factor. *Proc natl Acad Sci USA* 1973; 70: 310.
5. Gitlin D, Biasucci A. Development of gamma G, gamma A, gamma M, beta IC-beta IA, C1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alfa 2-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus. *J Clin Invest* 1969; 48: 1433-46.
6. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165-72.
7. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the haemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 95-104.

Summary

OVERVIEW OF HAEMOSTASIS

S. Zupančić-Šalek

Hemostasis is very important defence mechanism against bleeding. When an injured blood vessel is exposed to the blood the coagulation cascade is activated. The classical model of the coagulation cascade is replaced by a new, cell based model of coagulation. The haemostatic system during infancy undergoes dynamic physiological changes and reaches the normal values of coagulation proteins even after several months of birth.

Descriptors: HEMOSTASIS, CHILD