

Det hæmostatiske system

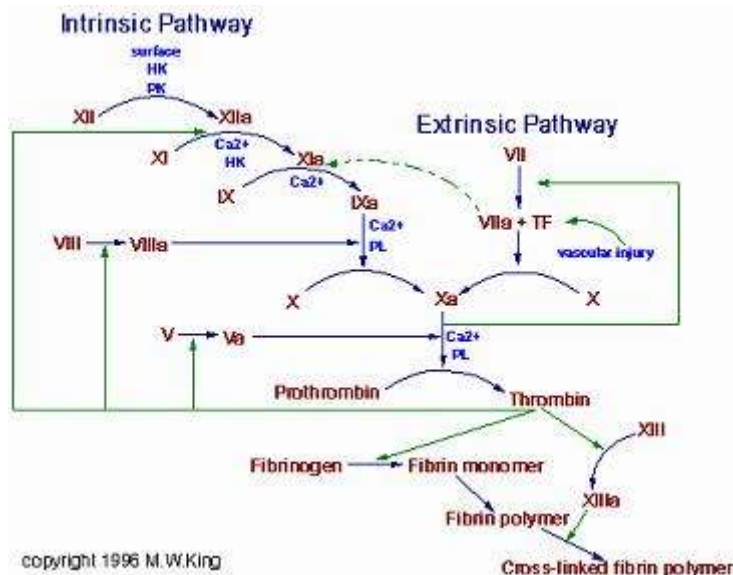
Hæmostasen omfatter alle de mekanismer, som bidrager til at standse en blødning. Blodets evne til at holde sig flydende under normale omstændigheder og evne til at størkne i et begrænset omfang ved vævsskade beror på en meget hårfin balance. For at forstå såvel klinikken som biokemien i de processer der fører til at blodet størkner og at det størknede blod efterfølgende opløses, er det vigtigt at have indsigt i den dynamiske hæmostatiske balance.

Hæmostasen kan inddeles i tre forskellige trin:

- Kontraktion af de beskadigede blodkar
- Dannelse af trombocytprop
- Blodets koagulation

Ved vævsbeskadigelse i organismen frigøres eller dannes koagulationsfremmende substanser bl.a. vævsfaktorer. Disse såkaldte tromboplastiske faktorer sætter blodkoagulationen i gang og fører til, at blodstørkningsproteinet **fibrinogen** (produceres i leveren) omdannes til **fibrin**. Fibrin er vigtigt, fordi det tjener som matrix for de reparationsprocesser, der følger vævsskaden og som leder til re-etablering af vævet i gunstige fald og evt. dannelse af arvæv.

Det enzym, der dannes ved aktivering af koagulationssystemet, er **trombin** fra **protrombin**, som er ansvarligt for dannelse af fibrin, og det enzym, der der finalt dannes ved aktivering af det fibrinolytiske system, er **plasmin** fra **plasminogen**, der er ansvarligt for den enzymatiske nedbrydning af fibrin til fibrin degradationsprodukter.



(kilde: http://alpha2.bmc.uu.se/Courses/Bke1/2002/Projects/blood/koagulering_files/image007.gif)

Blodplader indtager en central plads i det blodbårne proaktivatorsystem i koagulationen. Når endothellaget ødelægges ved en karskade, binder receptorerne (integriner = de er ofte hetero-dimer linkede sammen ved hjælp af disulfid-bindinger; der findes forskellige typer) på trombocytternes overflade til de kollagenfibre,

som blotlægges i det underliggende bindevæv (her findes også mange forskellige ligander). Samtidigt aktiverer trombocytproppen vasokonstriktor *thromboxane A₂ (TXA₂)* og *serotonin (5-HT)*. (Acetylsalisylsyre hæmmer frigørelse af TXA₂)

Trombin trigger også endothelet til at generere *endothelin-1 (ET-1)*, som er en af de kraftigste fysiologiske vasokonstriktor.

Trombocytproppen er til at begynde med løst opbygget. Kort tid efter, at karskaden er opstået, starter blodets koagulation. Dermed dannes et netværk af fine fibrintråde gennem og omkring trombocytproppen, så den forstærkes og ikke giver efter for blodtrykket.

Der er mange proteiner, der er involveret i blodkoagulation gennem en kaskade, hvor serine protease kløver inaktive koagulationsfaktorer til aktive koagulationsfaktorer. Denne kaskade kan begynde enten via:

- *Det indre aktiveringssystem (Intrinsic)* - her findes alle koagulationsfaktorer i blodet. Aktiveringen starter når de kommer i kontakt med negative ladede membranen af aktiverede trombocyt, dvs. når der er en karskade.
- *Det ydre aktiveringssystem (Extrinsic)* - en vævsfaktor III (Tromboplastin), der normalt ikke findes i blodet, men findes i vævene og som ved skade kommer i kontakt med blodet og starter koagulationsprocessen.

Slutresultatet af begge kaskader er nedbrydningen af fibrin til fibrin degradationsprodukter.

Koagulationen er en intracellulære kædereaktion. Når en faktor, som fremmer koagulationen, er aktiveret, aktiverer denne faktor den næste. Sådan fortsætter det, indtil der er dannet fibrin. Mange af de faktorer, som fremmer koagulationen, betegnes ofte med romertal (faktor I-XIII).

Aktivering af trombin og fibrin – dets vækstfaktor-relaterede koagulationssystem (Extrinsic) – beskrives i trin:

1. TF (vækstfaktor - Lipoprotein faktor III, tromboplasmin på subendothil rummet) aktiverer faktor VII til faktor VIIa - (kræver tilstedeværelse af calcium)
2. Faktor VIIa med vævsfaktor og calcium aktiverer faktor X til faktor Xa.
3. Faktor Xa indgår i et kompleks, *protrombinase*, der omdanner protrombin til trombin, der medfører omdannelse af fibrinogin til fibrin.

Alternativ aktiveringsvej for TF/faktor VIIa:

1. Faktor IX omdannes til aktiveret faktor IX af co-faktorer, der med calcium og faktor VIII som co-faktorer omdanner faktor X til aktiveret faktor Xa.
2. Faktor Xa fører til dannelse af trombin og fibrin.

Aktivering af trombin og fibrin – dets overfladeassocierede koagulationssystem (Intrinsic) – beskrives i trin:

1. Interaktioner mellem proteiner og en overflade resulterer i dannelsen af aktiveret faktor VII. (kræver tilstedeværelse af co-faktor *high molecular weight kininogen (HMWK)*). Dog aktiveringen er langsom med denne co-faktor. En anden co-faktor *prokallikrein* omdannes til *kallikrein* ved de små mængder af faktor VIIa. Denne co-faktor i modsætning til HMWK hurtigt kan aktivere faktor VII)
2. Faktor VIIa sammen med HMWK omdanner faktor XI til aktiveret faktor XIa.
3. Faktor XIa kan dermed omdanne faktor IX til aktiveret faktor IXa (kræver tilstedeværelse af calcium)
4. Faktor IX til aktiveret faktor IXa, der sammen med faktor VIII og calcium co-faktorer aktiverer faktor X til faktor Xa.
5. Faktor Xa fører til dannelse af trombin og fibrin.

Det ydre og indre koagulationssystem er kombinerede. F.eks. faktor IXa og faktor Xa fra det indre koagulationssystem kan aktivere faktor VII fra det ydre koagulationssystem. Og det 3-molekylært kompleks af calcium, tromboplasmin og faktor VIIa fra det ydre koagulationssystem kan aktivere faktor IX og faktor XI fra det indre koagulationssystem.

Man kan sige samlet, at de begge systemer går sammen, og aktiverer faktor X og hermed dannelsen af trombin. Nøgleenzym er den aktiverede faktor VIIa i blodets kontaktaktivering.

Inhibering af koagulationssystemet:

1. Antitrombin – er et plasmaprotein, der produceres i leveren og virker som en klassisk hæmmer af trombin og faktor X. Dens virkning bliver forstærket af heparin.
2. *Protein C* – er et vitamin-K afhængigt plasmaprotein, der ligeledes produceres i leveren. Hvis man mangler trombin, kan man ikke aktivere protein C til aktivt protein C, der ellers nedbryder faktor Va og faktor VIIIa.
3. *Protein S* – er vitamin-K afhængigt plasmaprotein. Protein S virker som co-faktor for aktiveringen af protein C, der så kan hæmme faktor Va og faktor VIIIa, dermed koagulationen.
4. *Aktiveret protein C resistens (Faktor V Leiden)* – sygdommen, hvor faktor V ikke kan blive nedbrudt af aktiveret protein C pga. aminosyren arginin i faktor V er udskiftet med aminosyren glutamin.
5. *Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)* – produceres af endothelceller og hæmmer faktor VIIa ved at binde sig til et 3-molekylært kompleks bestående af faktor X, faktor VII og vævsfaktor.

Det fibrinolytiske system

Når vævshelingen finder sted, og der ikke længere er brug for koaglet, nedbrydes fibrintrådene, så koaglet opløses. Denne proces kaldes for fibrinolyse. Aktiveringen af det fibrinolytiske system foregår ved overflade-associerede processer. Plasminogen bindes til fibrin. Plasminogen kan omdannes til plasmin (er serine protease), der nedbryder fibrin til fibrindegredationsprodukter.

Der er 3 aktivatorer, der omdanner plasminogen til plasmin:

- *Vævsplasminogenaktivator (t-PA)* - stor affinitet til fibrin, produceres i endothelceller (er serine protease).

- *Urokinase-lignende plasminogenaktivator (u-PA)* – mindre betydende end t-PA. Plasmin aktiverer scu-PA til u-PA, der mister den urokinase-lignende plasminogenaktivator sine fibrin-bindende egenskaber (er serine protease).
- *Det overfladeassocierede fibrinolytiske system* der går i gang når blodet kommer i forbindelse med ikke-endothelcellebeklædte overflader. Samtidigt aktiveringen af koagulationsystemet sker der aktiveringen af det fibrolytiske system. Også faktor VIIa, aktiveret faktor XIa og kallikrein har plasminogen-aktiverende egenskaber.
-

Inhibering af det fibrolytiske system:

- *Plasminogenaktivator inhibitor 1 og 2 (PAI-1 og PAI-2)* – produceres i det vaskulær endothel og fedtceller, hæmmer t-PA og u-PA (aktivatorer)
- *Plasmin inhibitor (PI)* – produceres i leveren, hæmmer plasmin.
- *TAFI* – har en regulerende virkning på fibrinolysen. Den fjerner lysiner fra fibrin, så plasminogen med lysin-bindingssteder ikke kan binde sig til fibrin.

Vitamin K-afhængige proteiner:

1. Faktor II (protrombin)
2. Faktor VII
3. Faktor IX
4. Faktor X
5. Protein C
6. Protein S

Trombozesygdomme

1. Arterielle tromboser – iskæmi i det ramte organ

- Rygning
- Forhøjet BT
- Diabetes
- Alder
- Arvelighed
- Kost
- Fedme
- Immobilitet

2. Venøs trombose – risiko for lungeemboli og postflebit-syndrom.

- Alder
- Immobilitet
- Kirurgi
- Arvelighed (inhibitor mangel, faktor V Leiden, protrombin)
- Cancer og behandling
- Graviditet

- p-piller
- hormonbehandling
- langdistancerejser (fly)

Kilder:

"*Medical Physiology*", Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep, 2005, Elsevier Inc.

"*Menneskets fysiologi*". Egil Haug, Olav Sand, Øystein V. Sjaastad. Universitetsforlaget As, 1992

"*Noter til det hæmodynamiske system*". Johannes Jakobsen Sidelmann, Adjunkt, phd.

Afdeling for tromboseforskning. Institut for sundhedstjenesteforskning. Syddansk Universitet.