

KOAGULACIONA KASKADA

Zdravo ljudi. Ovdje ćemo pričati o **koagulacionoj kaskadi**. Znam da može biti zbunjujuća jer znam kakav je bio moj prvi susret sa njom, ali ćemo ići korak po korak, i nadam se da će vam stvari biti jasnije na kraju.

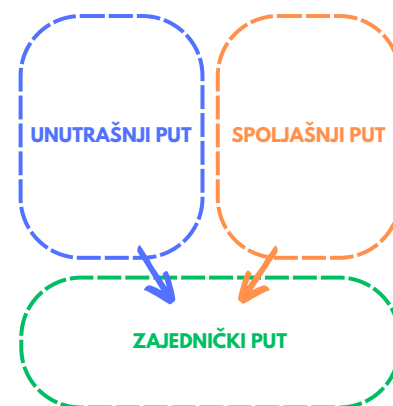
Prvo da vidimo kada se dešava ova kaskada. Čitava ova zbrka se konstantno odvija u našem tijelu kada god dođe do povrede krvnog suda iz nekog razloga, kao mehanizam da se spriječi gubitak krvi. Međutim, koagulaciona kaskada nije prvi korak u hemostazi, odnosno zaustavljanju krvarenja. Kada dođe do povrede, prvo dolazi do agregacije trombocita na tom mjestu i stvara se trombocitni čep. Taj korak smo označili kao **primarna hemostaza**. Mi ćemo danas pričati o tome šta se dešava nakon što su se trombociti okupili na mjestu oštećenja. Taj dio hemostaze označavamo kao **sekundarna hemostaza**, i to je dio koji se sastoji iz ove vesele kaskade. Cilj ovog dijela hemostaze jeste da stabilizuje nastali trombocitni čep.

Koagulaciona kaskada je nazvana tako zbog toga što postoji niz aktivacije enzima, i te enzime smo nazvali **koagulacioni faktori**. Označavamo ih rimskim brojevima, a ukoliko je enzim aktiviran, pored rimskog broja će imati i malo slovo „a“.

Sada da vidimo iz čega se sastoji ova kaskada. Kaskada će uvijek završiti stvaranjem fibrinske mrežice i fibrinskog čepa. Međutim, postoje 2 načina, odnosno puta pomoću kojih se to može odvijati. Nazvali smo ih **spoljašnji i unutrašnji put**. Ova dva puta se razlikuju u početku, u smislu da koriste različite faktore koagulacije, međutim u jednom trenutku nastaje **zajednički put**, koji je identičan u oba slučaja i to je ujedno i završni dio kaskade.

A zašto se zovu spoljašnji i unutrašnji?

Ta imena su dobili prema tome gdje se nalaze faktori koagulacije, da tako kažem. U **unutrašnjem putu**, svi faktori koagulacije potrebni za kaskadu se već nalaze u krvi, dok je za odvijanje **spoljašnjeg puta** potreban tkivni faktor koji se inače ne nalazi u krvotoku, već se oslobađa nakon povrede. Dakle unutrašnji – postoji sve u krvi, spoljašnji – treba nešto i van krvi. Vidjećemo da je unutrašnji put nešto komplikovaniji od spoljašnjeg, odnosno da ima par koraka više.



Unutrašnji put

Hajde da se prvo riješimo unutrašnjeg puta, koji ima više koraka, biće nam život lakši poslije. Sve što trebate zapamtiti jeste da **brojite unazad od 12 do 8**, a da pri tom preskočite broj 10. Dakle, prvi faktor koagulacije koji nas ovdje interesuje jeste **faktor XII**, odnosno Hagemanov faktor. Dakle rekli smo, u unutrašnjem putu se svi faktori potrebni za kaskadu nalaze u krvi. Aktivacija **faktora XII** se može desiti u prisustvu kolagena sa kojim krv dolazi u kontakt nakon povrede krvnog suda, ili u kontaktu sa kalikreinom i visokomolekularnim kininogenom. Aktivirani **faktor XII** dalje aktivira **faktor XI**, koji zatim aktivira **faktor IX** (rekli smo da preskačemo **faktor X**). **Faktor IX**, zajedno sa **faktorom VIII** stvara kompleks koji će aktivirati **faktor X**, a aktivacija **faktora X** je početak zajedničkog puta koagulacije, tako da smo završili sa unutrašnjim putem. Dakle jednostavno – 12, 11, 9, 8. Ono što treba pomenuti jeste da i **kalcijum** igra značajnu ulogu, npr. u aktivaciji **faktora IX**, kao i u kompleksu koji aktivira **faktor X**.

Vjerovatno ste čuli za **hemofiliju**, stanje u kojem postoji povećana sklonost ka krvarenju, upravo zbog poremećaja u koagulaciji, tačnije u unutrašnjem putu koagulacije. Tri tipa hemofilije, hemofilija A, B i C odgovaraju defektima u **faktorima koagulacije VIII, IX i XI**, mada je najčešći tip hemofilija A, gdje je pogođen **faktor VIII**. Još jedan sličan poremećaj hemostaze jeste von Willebrandova bolest, gdje postoji kvantitativni ili kvalitativni poremećaj von Willebrandovog faktora, koji je proteinski nosač i stabilizator **faktora VIII**.

Spoljašnji put

Spoljašnji put je jednostavniji od unutrašnjeg. Za početak ovog puta nam je potreban tkivni faktor, odnosno **faktor III**, koji se nalazi u subendotelnom tkivu i koji dolazi u kontakt sa krvotokom tek u slučaju povrede. Aktivirani **faktor III**, zajedno sa aktiviranim **faktorom VII** aktiviraju faktor koji je zbir ova dva broja, što je vrlo vjerovatno samo korisna slučajnost, a to je **faktor X**, čija aktivacija je, kako smo rekli, početak zajedničkog puta koagulacije. I ovdje, kao i u unutrašnjem putu, za aktivaciju **faktora X** bitnu ulogu igra **kalcijum**.

I	Fibrinogen
II	Protrombin
III	Tkivni faktor (tromboplastin)
IV	Kalcijum
V	Proakcelerin
VII	Prokonvertin
VIII	Antihemofilni faktor A
IX	Antihemofilni faktor B (Kristmasov faktor)
X	Stjuart-Proverov faktor
XI	Antihemofilni faktor C
XII	Hagemanov faktor
XIII	Faktor stabilizacije fibrina (Laki-Lorandov faktor)
XIV	Prekalikrein
XV	HMWK
XVI	vWf
XVII	Antitrombin III
XVIII	Heparin kofaktor II
XIX	Protein C
XX	Protein S

Zajednički put

I hajde da vidimo kako se završava koagulaciona kaskada, odnosno kako se odvija taj zajednički put. Rekli smo da zajednički put započinje aktivacijom **faktora X**, koji se različito aktivira u zavisnosti od toga kojim je putem kaskada krenula. Aktivirani **faktor X**, zajedno sa **faktorom V** dalje aktivira **faktor II**, što opet možete smatrati korisnim, jer 10:5 iznosi 2, što je opet jedna korisna slučajnost. **Kalcijum** je ovdje opet bitan faktor. Aktivirani **faktor II** se naziva trombin. Na kraju, sve što je ostalo jeste da se aktivira **faktor I**, pri čemu se stvara fibrin. Nastali fibrin učestvuje u stvaranju fibrinske mrežice, koja osigurava strukturu koju čine trombociti ali i eritrociti, te proces reparacije oštećenog suda može da počne. U stabilizaciji ovog fibrinskog čepa ulogu igra i **faktor XIII**.

Aktivirani **faktor II**, odnosno trombin, jednom kada se aktivira, može pozitivnom povratnom spregom aktivirati nekoliko faktora koagulacije koje smo pomenuli ranije, kao što su **faktori V, VIII i XIII**, samim tim se dodatno ubrzava koagulaciona kaskada.

Vitamin K zavisni faktori

U unutrašnjem putu smo pomenuli poremećaje koji nastaju ako su pogođeni **faktori VIII, IX i XI**. Međutim postoji poremećaj koji pogađa sve puteve koagulacione kaskade a to je **deficijencija vitamina K**. Pošto je vitamin K kofaktor za sintezu **faktora II, VII, IX i X**, jasno nam je zbog čega su svi putevi koagulacije pogođeni. Pored kalijuma, vidjeli smo da i kalcijum igra bitnu ulogu u ovoj kaskadi.

Inhibitori koagulacije

Koagulaciona kaskada se neće vječno odvijati, dakle postoji mehanizmi kočenja cijelog ovog procesa koji osiguravaju normalan proces hemostaze. Pa da vidimo koji su to mehanizmi.

- Kako se proces koagulacije odvija, trombin se postepeno veže za **trombomodulin** – protein koji se nalazi na površini endotelnih ćelija. Ovaj kompleks aktivira protein C, koji će zajedno sa proteinom S kao kofaktorom vršiti inaktivaciju **faktora Va i VIIIa**.
- Zatim postoji i inhibitor spoljašnjeg puta, koji vrši inaktivaciju **ktivnog faktora**, dakle zaustavlja spoljašnji put koagulacije.
- Zatim postoji **inhibitor C1 esteraze**, koji vrši inaktivaciju faktora **XIIa i XIa**, dakle inaktivaciju unutrašnjeg puta koagulacije.
- I na kraju treba pomenuti i **antitrombin** koji se nalazi u cirkulaciji, a vrši inaktivaciju faktora kao što su **trombin, IXa i Xa**. Ovo nam je značajno jer se ovdje upravo nalazi mjesto djelovanja lijeka heparina koji pojačava aktivnost antitrombina.