

1. dia: címdia
2. dia: Üdvözlök mindenkit a legkevésbé kedvelt élettani témakörben, a haemosztázis világában. A legtöbb orvostanhallgató leginkább unalmas telefonkönyvként tekint a véralvadásra, rengeteg szám meg nyíl, extrinsic, intrinsic, primer, szekunder, de valahogy sehogy sem akar összeállni a kép. Orvosként a legtöbben próbálnak megfelekedezni az egyetemi szörnyű emlékekről, azok viszont, akik nap mint nap alkalmazzák, egy idő után izgalmas krimiként tekintenek rá, mert hirtelen értelmet nyernek a számok és nyílak. A számok és nyílak ismeretén, az összefüggések meglátásán és az aktuálisan szükséges részlet kiemelésén múlhat egy beteg élete. Már is izgalmasabb, igaz?
3. dia: A továbbiakban a véralvadásról a saját- az az aneszteziológus és intenzív terápiás orvos-szemszögéből fogok beszélni.

A haemostasis elváltozásaival általában többszervi elégtelenség mellett, sokadik defektusként jelentkezve, gyorsan változó klinikai képet produkálva találkozunk. Továbbá jellemző, hogy többnyire gyógyítható alapbetegség mellett életveszélyes állapotot okoz.

4. dia: A véralvadás fiziológiás állapotban generalizált (az az egész szervezetben jelen lévő), de ugyanakkor szervspecifikus (különböző szervekben eltérő rheológiai viszonyok) egyensúlyi állapot. A cél az, hogy a vér az érpályán belül folyékony állapotban maradjon. Ezt egy folyamatos figyelő rendszer biztosítja, melynek a neve endothel.
Az érfal fizikai sérülése esetén-ami egy kóreltani állapot- adott reakció is élettani, a lokális trombotikus hatások az érfal ideiglenes folytonosságának visszaállításért dolgoznak, a keringő vérvolumen így érpályán belül marad. A szervezet többi részén, a sérüléstől távol azonban nem jönne jól a thrombotikus túlsúly-nevezetesen hogy thrombus alakuljon ki ott ahol nincs folytonosság hiány-, így azzal egy időben, generalizáltan antithrombotikus hatások érvényesülnek.

5. dia: A haemosztázis nevezéktana több ponton össze tudja zavarni az embert.. Kezdetnek itt van a primer-szekunder-tercier felosztás, ami egymás után következő, szekvenciális kapcsolatokra utal. Ez azonban csak részben igaz. Nézzük meg mi is történik az egyes részekben ennél a felosztásnál.

Primer haemosztázis alatt értjük az érsérülést követi azonnali vazokonstriktiót, majd a thrombocyták aktiválódását. A thrombocytákon receptorok aktiválódnak, megváltozik a thrombocyták alakja, így lehetővé válik a thrombocyták aggregációja, és létrejön a thrombocyták dugó.

A szekunder haemosztázist legnagyobb mértékben a sérülés következtében felszabaduló szöveti faktor triggereli, ami elindítja a koagulációs kaskád, melynek végén fibrin háló keletkezik.. Ez, a thrombocyták dugóval és vörösvérsejtekkel együttesen vérrögöt képez. Tercier haemosztázis alatt plazmin hatására bekövetkező fibrinolysist, fibrin degradációs termékek keletkezését értjük.

6. dia: Ahogy az előző dián említettem, ez a nevezéktan megtévesztő lehet, hiszen több folyamat egyszerre megy végbe. Ha egyszer a folyamat elindul, akkor primer-szekunder-tercier haemosztázis részfolyamatai egymás mellett, párhuzamosan is történnek.
7. dia: Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a haemosztázis egy nagyon finoman szabályozott, egyensúlyi folyamat. Aggregációs és antiaggregáció, koagulációs és antikoagulációs, fibrinolitikus és antifibrinolitikus részfolyamatok mennek egyszerre, egymás mellett végbe. Ezek közül bármelyiknek a túlsúlya kóros állapothoz vezet. Például ha prokoaguláns túlsúly alakul ki, az thrombosishoz vezet, ami a vénákban mélyvénás thrombosishoz, pulmonalis

embóliához, az artériákban pedig agyi-, vagy szívinfarktust okoz. Ha antikoaguláns, fibrinolitikus túlsúly van, vagy a prokoaguláns faktorok aktivitása csökken/hiányzik, a beteg vérezni fog.

8. dia: címdia

9. dia: Mielőtt megérkeznénk az érsérüléshez és a folyamat elindulásához, szeretnék pár szót ejteni az endothel normál funkciójáról.

Az endothel szerepe fiziológias állapotban az, hogy megakadályozza a thrombus képződést, azaz a vért folyékony állapotban tartsa. **Prostaciklint (PGI₂)** szabadít fel, mellyel megakadályozza a trombocyták aktivációját és aggregációját. **NO** –t termel, mely az előbb említett hatások mellett vazodilatációt is okoz. **Heparin-szulfátot** szabadít fel, mely antithrombint aktivál, ez az enzim pedig a koagulációs kaskád számos más enzimét gátolja. **Thrombomodulint** fejez ki, amely a thrombin affinitását az antikoaguláns faktorok felé változtatja meg. **TFPI**-t (tissue factor pathway inhibitor) szabadít fel, mely az extrinsic út beindulását akadályozza meg.

Ha az érsérülés megtörtént, a subendotheliumból kollagén expresszálódik, ez pedig triggert jelent a trombocyták aktiválódásához. Ehhez hozzájárul még a trombocytákból felszabaduló ADP (P2Y₁, P2Y_{1,2} receptorhoz kapcsolódik) és TXA₂ (TXA₂ receptorhoz kapcsolódik), illetve a koagulációs kaskádban keletkező thrombin (PAR1 receptorhoz kapcsolódik) is. Az előbb említett receptorok fontos gyógyszeradáspontok is.

A trombocyta a GP Ib-V-IX receptorával a von Willebrand faktoron (vWF) keresztül kapcsolódik a kollagénhez. A trombocyta direkt is kötődhet a kollagénhez GP VI, vagy GPIa/IIa receptorokon keresztül. Ezek a kapcsolódások (**adhézió**), a trombocyták **aktiválódásához** vezetnek: az α granulumokból fibrinogén, vWF és V-ös faktort (FV) szabadul fel, a dens granulumokból ADP.

10. dia: Az aktiválódás következtében a trombocyta GPIIb/IIIa receptora aktiválódik. A fibrinogén és a vWF mint egy hidat képezve, ezeken az aktivált receptorokon keresztül összeköti a trombocytákat. Ezt nevezzük **aggregációnak**, melynek következtében kialakul a trombocyta dugó. A trombocyták aktiválódásának egy, eddig még nem említett következménye, hogy a z eredeti korong alakjuk irregulárisra válik, melynek felületnövelő szerepe van. A megnövekedett felületen negatív felszínt biztosító foszfatidilszerint (PS) expressezálódnak, amin a koagulációs folyamatok végbemehetnek.

11. dia: címdia

12. dia: Ahogy korábban említettem, minden folyamatnak van egy antagonistája is. Az antiaggregációban két enzim, az ADAMTS13 és az ADAMTS 18 vesz részt. Az ADAMTS13 a trombocyta –kollagén kapcsolódást választja szét, az ADAMTS18 pedig a trombocyták egymáshoz kapcsolódását szünteti meg.

Az antiaggregációért felelősek az endothel által felszabadított molekulák, melyeket a 10-es dián soroltam fel.

13. dia: címdia

14. dia: Térjünk át a szekunder haemosztázisra. A tradicionális nevezéktan extrinsic és intrinsic útra választotta szét az alapján, hogy a kaskádot beindító trigger az endotheliumon kívül, vagy belül jelentkezett. Az extrinsic út a szöveti faktor, a VII-es és X-es faktor aktiválódását foglalja magába. Az intrinsic út a VIII, IX, X, XI, XII faktorok aktiválódásán keresztül jut el a közös úthoz, aminek során thrombin és végül fibrin keletkezik.

15. dia: A jelenlegi modell tenázokban gondolkodik, amelyek enzimekből, szubsztrátokból és kofaktorokból áll.
Ezek a tenázok a negatív foszfolipid felületen állnak össze, ehhez Ca^{2+} is szükséges.
16. dia: Az iniciáció során szöveti faktor (TF) expresszálódik a subendotheliumból.
17. dia: Ehhez kapcsolódik a vérben keringő VII-es faktor, mely így aktivált formába (VIIa) kerül.
18. dia: A TF/VIIa komplex ezt követően aktiválja a X-es faktort (Xa). A TF/VIIa komplex ezen kívül a IX-es faktort is aktiválja, mely szintén a X-es faktor aktiválódását katalizálja.
19. dia: A Xa ezt követően aktivált V-ös faktorról protrombinhoz (fII) kötődik (megalkotva a protrombináz komplexet), és trombin (fIIa) keletkezik.
20. dia: Az eddig leírt folyamat azonban még nem vezetne elegendő mennyiségű trombin keletkezéséhez. Elindul az amplifikációs fázis, melynek során az eddig keletkezett trombin aktiválja az V-ös, VIII-as, XI-es faktort. Ahogy korábban említettem, a TF/VIIa komplex aktiválja a IX-es faktort, ami az aktivált VIII-as faktorról aktiválja a X-es faktort, megalkotva az **intrinsic tenázt**. A trombin ezen kívül a trombocita PAR1- receptorán keresztül aktiválja azt. Ezeknek az egymást felerősítő folyamatoknak az eredménye, a „trombin burst”, nagy mennyiségű trombin keletkezik.
21. dia: Ezt követően a trombocyták már főként az intrinsic utat használják a trombin termeléséhez.
22. dia: A polimerizáció során trombin segítségével fibrinogénből fibrin keletkezik.
23. dia: A keletkezett fibrinen keresztül további trombocyták kapcsolódnak össze.
24. dia: A trombin által aktivált XIII-as faktor összekapcsolja a keletkezett fibrin molekulákat és létrejön a fibrinháló.
25. dia: A trombocytadugóból, fibrinhálóból és a beletapadó vörösvérsejtekből végül kialakul a vérrög.
26. dia: címdia
27. dia: 3 fő antikoagulációs mechanizmus van:
Az egyik az **antithrombin (AT III)**, mely heparinhoz kötődve (legyen az endogén vagy exogén), inaktiválja a trombint, fVIIa-t, fIXa-t, fXa-t és fXIa-t.
A másik a **Protein C út**, melynek első lépéseként trombomodulin kötődik a trombinhoz. Ennek következtében megváltozik a trombin affinitása, Protein C-t fog aktiválni a fibrinogén-fibrin átalakítása helyett. Az aktivált Protein C kofaktora a Protein S, ez a komplex az fVa-t és fVIIIa-t fogja inaktiválni.
A harmadik a **TFPI (tissue factor pathway inhibitor)**, ami a TF/VIIa komplexet inaktiválja.
28. dia: címdia
29. dia: A keletkezett vérrög a fibrinolízis során oldódik fel.
A fibrinolízis során plazminogén aktivátor hatására- mely lehet az endothelből felszabauló tissue-type, vagy urinary type, amit sokféle sejt termel- plazmin keletkezik.
A keresztkötött fibrint a plazmin fogja lebontani fibrin degradációs termékekké (pl. D-dimer).
30. dia: címdia
31. dia: Ennek a folyamatnak az antagonistája az antifibrinolízis, az inhibitorok pedig a következők:
Plazminogén aktivátor inhibitor 1 (PAI-1), mely a tissue/urinary típusú plazminogén aktivátort gátolja.
Az α_2 antiplazmin a plazmint gátolja.

A TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) pedig a fibrinhez kapcsolódik, megerősítve a fibrinszálak egymáshoz kapcsolódását.

32. dia: Ezen a dián kiemelném a fibrinogén központi szerepét a haemosztázis mindhárom részfolyamatában.
33. dia: Nagyon fontos kiemelni a vörösvérsejtek „propeller effektusát”. A vörösvérsejtek az érpályán belül középen áramolva gyakorlatilag kitérnek az érfal mellé a thrombocytákat és az alvadási faktorokat, ahol létrejöhet a véralvadás. Ezen kívül a thrombocyták aggregációját is fokozza, illetve a IX-es faktort is facilitálja.
34. dia: Elmondhatjuk, hogy a plazma faktorok és a thrombocyták a szervezetben mindenhol ugyanolyanok, nem mutatnak szövet-specifikus heterogenitást. Az endothel viszont igen. Az élettani jellegzetességek a különböző szövetekben különböznek: a keringés sebessége, a thrombogén felület, a vércsökkentő képesség. Az ábrán azt láthatjuk, hogy a hepatocyták termelik a szerin-protázokat, a kofaktorokat, fibrinogént, illetve az antikoaguláns Protein C-t, S-t és az AT-III-at. A csontvelő termel monocytákat, ami TF-t expresszál és thrombocytákat, amik a prokoaguláció feltételeit biztosítják. Az endothel szintén termel prokoaguláns és antikoaguláns irányba ható molekulákat, de a különböző szövetekben más és más túlsúllyal. A máj ereinek endotheliuma pl több vWF-t, PAI-1-et és TFPI-t expresszál, míg a tüdő ereinek endotheliuma több thrombin receptort, t-PA-t és heparánt. Összességében a máj és a csontvelő produktumai a keringésen keresztül a szervezet minden részéhez eljutnak és integrálódnak a helyi hemosztatis viszonyokba.
35. -43. dia: dián látható szöveg