

TROMBOCITI KOAGULACIJA

1

Prof. M. Lazarević

2020

TROMBOCITI

2

Trombociti se stvaraju fragmentacijom **megakariocita** nastalog od **hemocitoblasta**

Okrugli, ovalni ili štapićasti, **2-4 μ**

periferno - **hijalomera**

centralno - **granulomera**

2-5 x 10¹¹/L

Trombocitoza i trombocitopenija

ELEKTRONSKA MIKROSKOPIJA

3

1. Periferna zona - **adhezija**
2. Sol-gel zona - **kontrakcija**
3. Zona organela - **sekrecija**

1. Periferna zona ima 3 sloja:

Prvi sloj je u kontaktu sa krvnom plazmom
Glikoproteini, sijalinska kiselina,
antigeni i faktori koagulacije iz plazme

Drugi sloj – ima tri sloja kao i ćelijska
membrana, on daje **III lipoidni faktor**

Treći sloj - vlakna slična **aktinu i miozinu**
Ona sa mikrotubulima sol-gel zone
održavaju oblik i učestvuju u **retrakciji**
koaguluma i pražnjenju granula

2. Sol-gel zona - organele, mikrovlakna i mikrotubuli + sistem kanalića za pražnjenje granula

5

3. Zona organela - organele, zrnca glikogena i **granule**, malo mitohondrija

GRANULE TROMBOCITA:

Alfa granule: proteini **hemostaze** specifični za trombocite

Delta granule: serotonin, kateholamini i Ca^{++}

Lambda granule: lizozomi sa enzimima

TROMBOCITOPOEZA

6

CFU-S => CFU-Meg

(2 faktora)

- 1. Sličan eritropoetinu** dovodi do pretvaranja ćelija CFU-Meg u megakarioblaste i
- 2. Trombopoetin** koji dovodi do pretvaranja megakarioblasta u megakariocyte

TROMBOCITOPOEZA

7

- Promegakarioblast
- Megakarioblast
- Promegakariocit
- Megakariocit

- Trombociti nastaju **fragmentacijom pseudopoda megakariocita u kostnoj srži i plućima**

Metabolizam trombocita

8

- **Sinteza i razgradnja glikogena - sva tri puta razgradnje glukoze**
- **Aktivisani trombociti sintetišu PG - pražnjenje granula i oslobađanje medijatora,**
- **vazokonstrikcija i Tromboksan A₂ - nastanak ireverzibilne (nepovratne) agregacije**
- **Sintetišu masne kiseline ali ne i proteine**

Fragilni (lomljivi) su i raspadanjem se oslobađa veći broj aktivnih supstanci:

9

1. **Serotonin** - vazoaktivno jedinjenje koje deluje konstriktorno
2. **Lipidni faktor** trombocita - učestvuje u **I fazi** koagulacije
3. **Trombastenin** - protein sličan kontraktilnim proteinima mišića i učestvuje u retrakciji koaguluma - **IV faza**

TROMBOCITI

10

- Imaju sposobnost **adhezije, agregacije i viskozne metamorfoze** ⚡
- **Oštećenje intime => adhezija => agregacija => viskozna metamorfoza**
- **Hemostaza** – zaustavljanje krvarenja ⚡ i
- **Homeostaza** – održavanje stalnosti unutrašnje sredine ⚡

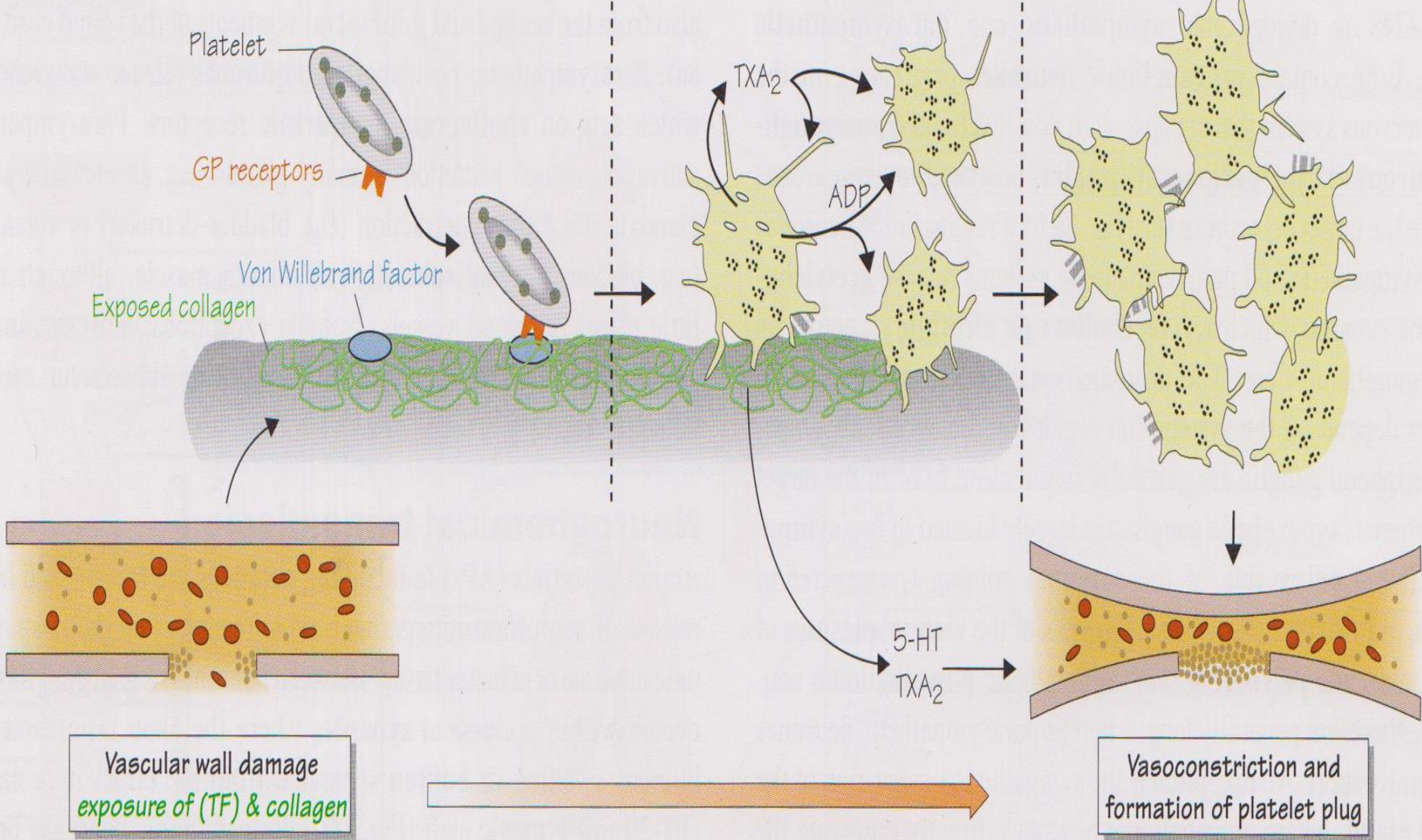
Primary haemostasis - formation of platelet plug

ADHESION

ACTIVATION

AGGREGATION

11



Primarna hemostaza 1+2

12

1. **Vazokonstrikcija oštećenog krvnog suda**

Serotonin i stimulacija simpatikusa

Veća ako je oštećena veća površina i ako je udarac bio tupim predmetom

2. **Stvaranje primarnog trombocitnog čepa**

Kod manjih oštećenja - nema viskozne degeneracije a to mesto se **zatvori**

Ako nema dovoljno trombocita => petehijalna (tačkasta) krvarenja

3. Koagulacija krvi - sekundarna hemostaza

13

Enzimski kaskadni proces pretvaranja tečne krvi u pihtijastu masu – koagulum ⚡

U njemu učestvuju: trombociti, Ca^{++} iz krvne plazme, neki proteini plazme i proteini tkiva

Postoji **ravnoteža** između faktora koji izazivaju koagulaciju i onih koji se tome protive

Traje desetak minuta i podeljena je u **3 faze**

Počinje kada trombociti i krvna plazma dođu u kontakt sa stranom površinom.

KOAGULACIJA ⚡

14

Profaza

I faza - aktivacija krvnog i tkivnog tromboplastina - aktivatora protrombina

II faza - pretvaranje protrombina u trombin

III faza - pretvaranje fibrinogena u fibrin pod uticajem trombina

+ retrakcija koaguluma i istiskivanje seruma

Profaza

15

- Trombociti se lepe **receptorima** za **oštećeni** deo suda (kolagena vlakna)
- Ako broj agregiranih Tc pređe **kritičnu masu** dolazi do
- **Raspadanja** i oslobađanja **aktivnih supstanci**
- Glavni faktor agregacije je **ADP** iz hemolizovanih eritrocita i oštećenog tkiva

I faza - stvaranje protrombinskog aktivatora
tj. **tromboplastina** – za 5-8 min

16

SPOLJAŠNJI PUT – AKTIVACIJA TKIVNOG TROMBOPLASTINA

Po oštećenju tkiva iz njih se oslobađa tkivni
faktor - enzim **(TF)**

On sa tkivnim fosfolipidima **(TFL)** aktivira

VII F + Ca^{++} pa svi zajedno aktiviraju

- **X faktor** a ovaj se spaja sa **V F**, fosfolipidima iz Tc, Ca^{++} i tako nastaje **tkivni tromboplastin** (tkivni aktivator protrombina)

UNUTRAŠNJI PUT - AKTIVACIJA KRVNOG TROMBOPLASTINA

17

Aktivira se prvo **XII F** – kontaktni, a on aktivira **XI => IX => VIII** (antihem. globulin A) + lipoidni faktor trombocita + Ca^{++} =>

Aktivacija **X F** a on aktivira **V F** i nastaje **krvni tromboplastin** (krvni aktivator protrombina)

Ova aktivacija je sporija a **oba** tromboplastina su enzimi

II faza

18

Protrombin je enzim koji se nalazi u krvnoj plazmi u neaktivnoj formi (68 kDa)

Sintetiše se u jetri uz **K vitamin**

Tromboplastini cepaju **Protrombin** uz Ca^{++} na **dva Trombina** (34 000)

Aktivniše se i autokatalitički

Protrombinsko vreme se koristi kod funkcionalnog ispitivanja **jetre**

II faza 10-15 sec

III faza

19

Za par sekundi trombin pretvara **fibrinogen u fibrin**

Fibrinogen - lančasti, fibrilarni protein - 10 g/L

340 kDa

Ima dve subjedinice a svaka od njih tri polipeptidna lanca (alfa, beta i gama)

Trombin deluje na alfa i beta lance odvajajući **fibrinopeptide A i B**

U molekulu se oslobađaju aktivne grupe i dolazi do polimerizacije po dužini i širini - nastaju fibrinski konci ⚡

IV faza

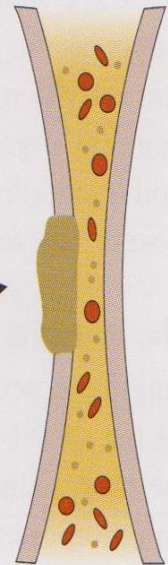
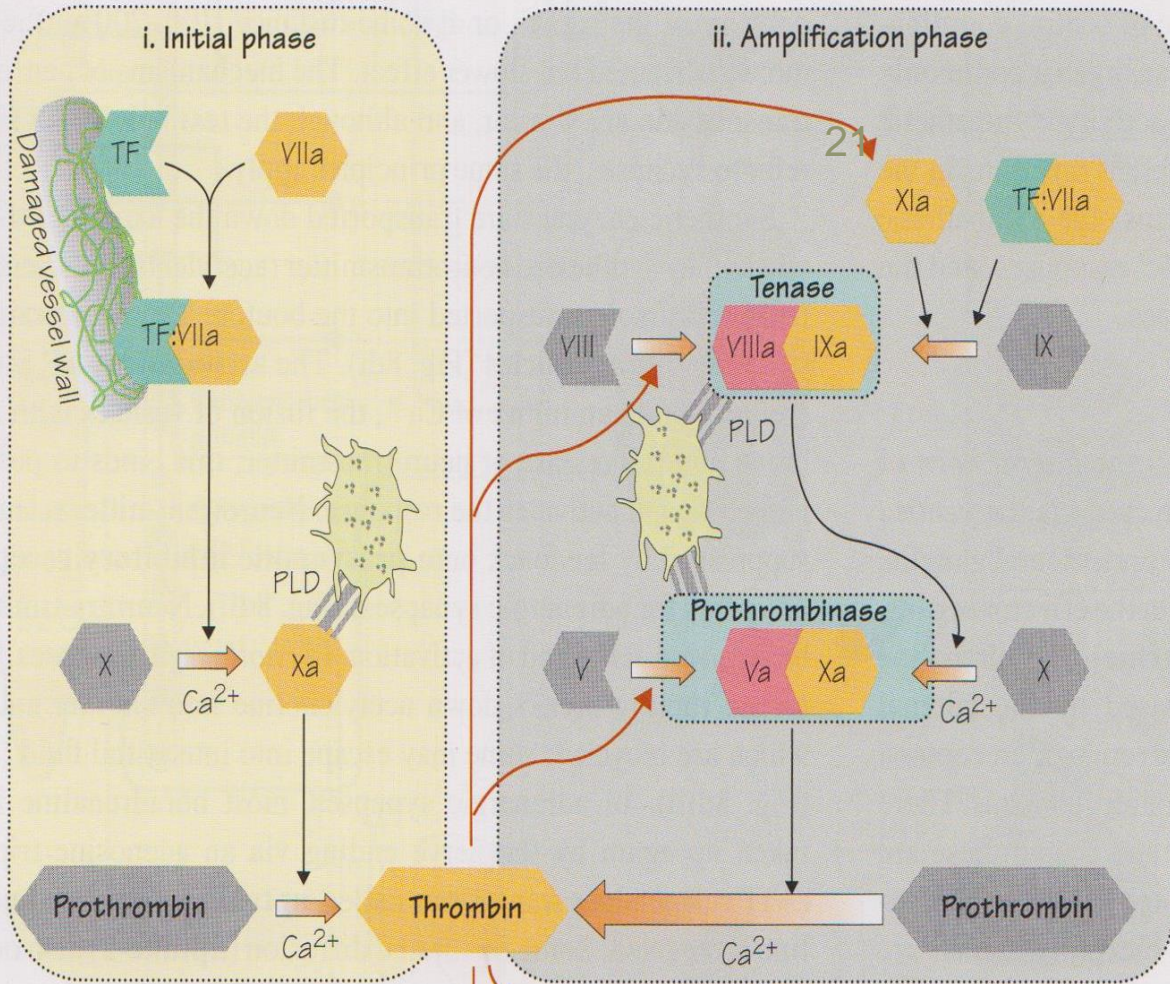
20

U njihovu mrežu se uglavljaju uobličeni elementi krvi a na površini su trombociti (**trombastenin**)

=> **RETRAKCIJA** koaguluma usled delovanja trombastenina i istiskivanje **seruma**

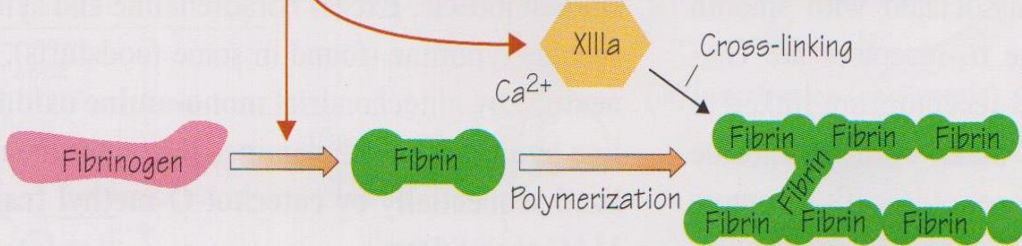
Za ovo su neophodni trombociti

Clotting cascade



Formation of stable clot

PLD	Phospholipid
X	Proenzyme
Xa	Active factor
Va	Active cofactor



Stable clot

Sudbina koaguluma:

22

Fibrinoliza - pod uticajem **plazmina** nastalog iz **plazminogena**

Ovo može biti masovno kod udara struje

Fibrinoliza je deo zaštitnog mehanizma koji omogućava liziranje koaguluma **bez** nastanka tromba i embolije

Prorastanje vezivnim tkivom i nastanak ožiljka a sam koagulum se vremenom resorbuje

Sprečavanje koagulacije

1. Prirodni inhibitori:

23

1. **Antitromboplastini i antitrombini**
2. **Antitrombin III α 2 globulin**
3. **Protein C**
4. **Heparin** vezuje se za kofaktore antitrombina i aktivira ga - deluje kao antitrombin iz **mastocita i bazofila**

Sprečavanje koagulacije

2. Veštački inhibitori:

1. **Na - citrat i oksalat** - vezuju Ca^{++}
2. **Dikumarinski preparati antagonisti K vitamina**
3. **EDTA**