



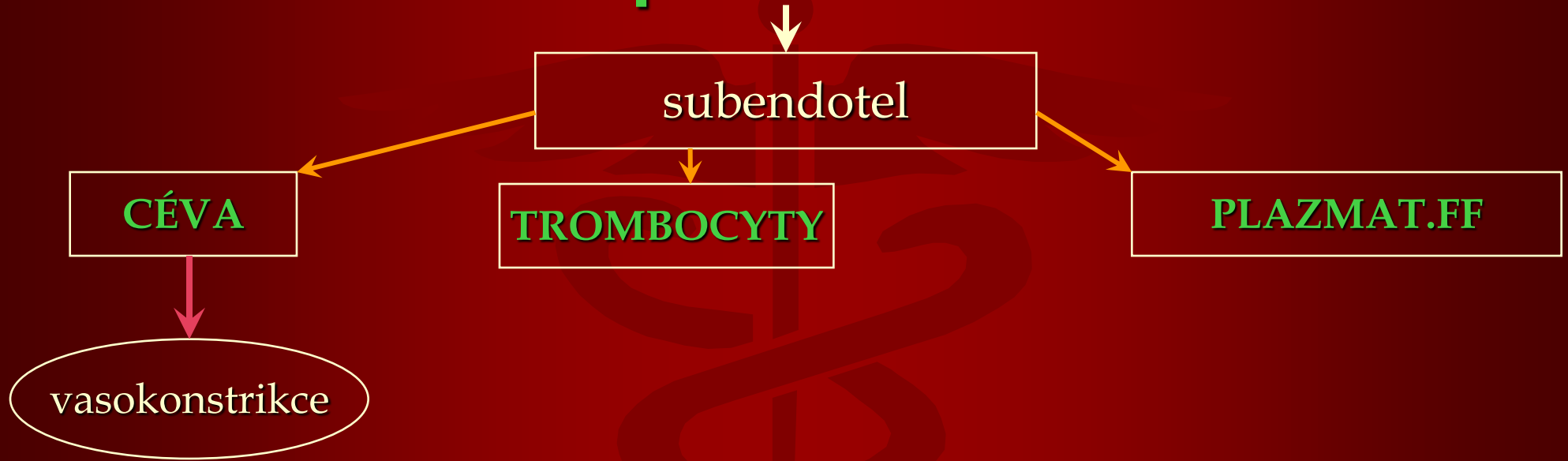
# Fyziologie hemostázy

P. Smejkal  
OKH FN Brno

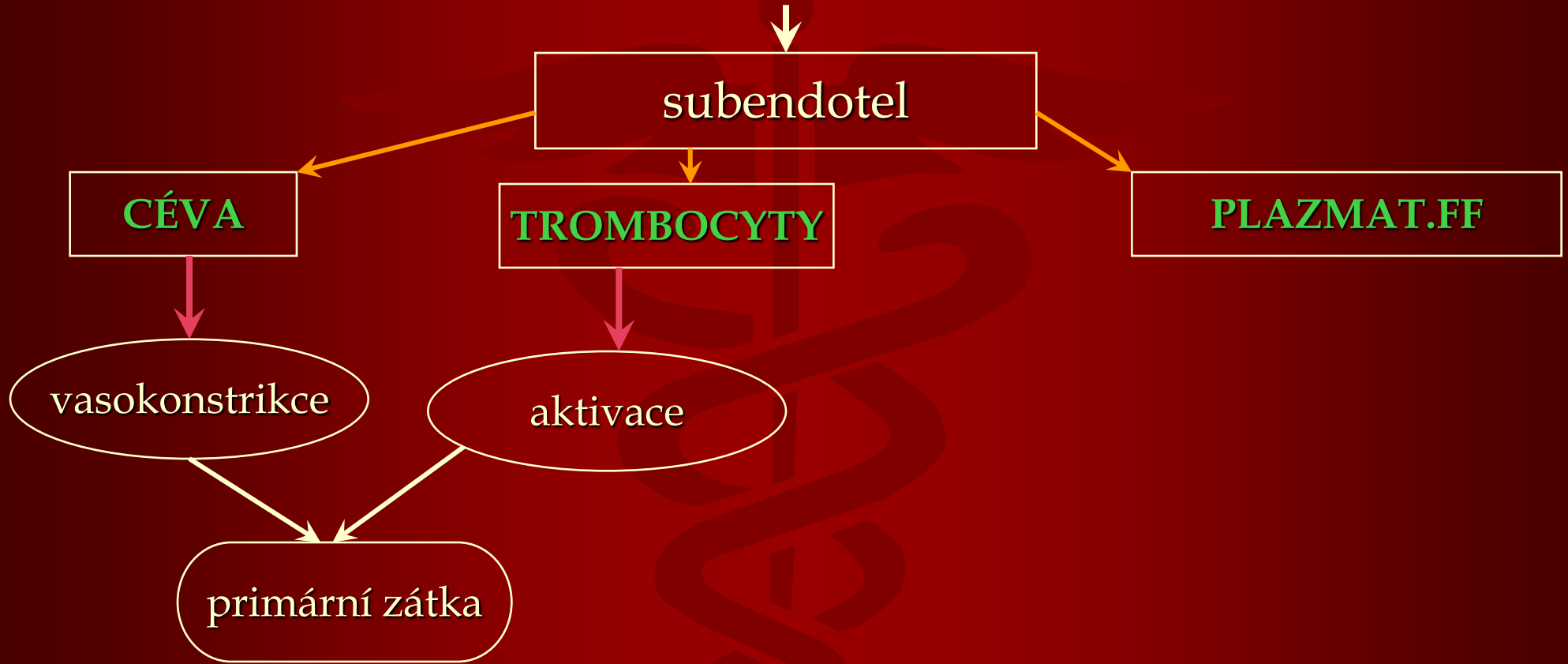
# Hemostáza

- **je schopnost organismu zastavit krvácení**
  - ↳ udržení tekutosti krve při neporušeném cévním řečišti
- **účastní se:**
  - ↳ cévní stěna
    - ↳ endotel
  - ↳ látky přítomné v krvi a na vnitřní straně cévy:
    - ↳ trombocyty
    - ↳ červené krvinky, leukocyty
    - ↳ lipidy, bílkoviny, minerály atd.
  - ↳ porušená tkáň:
    - ↳ tkáňový faktor
    - ↳ ADP

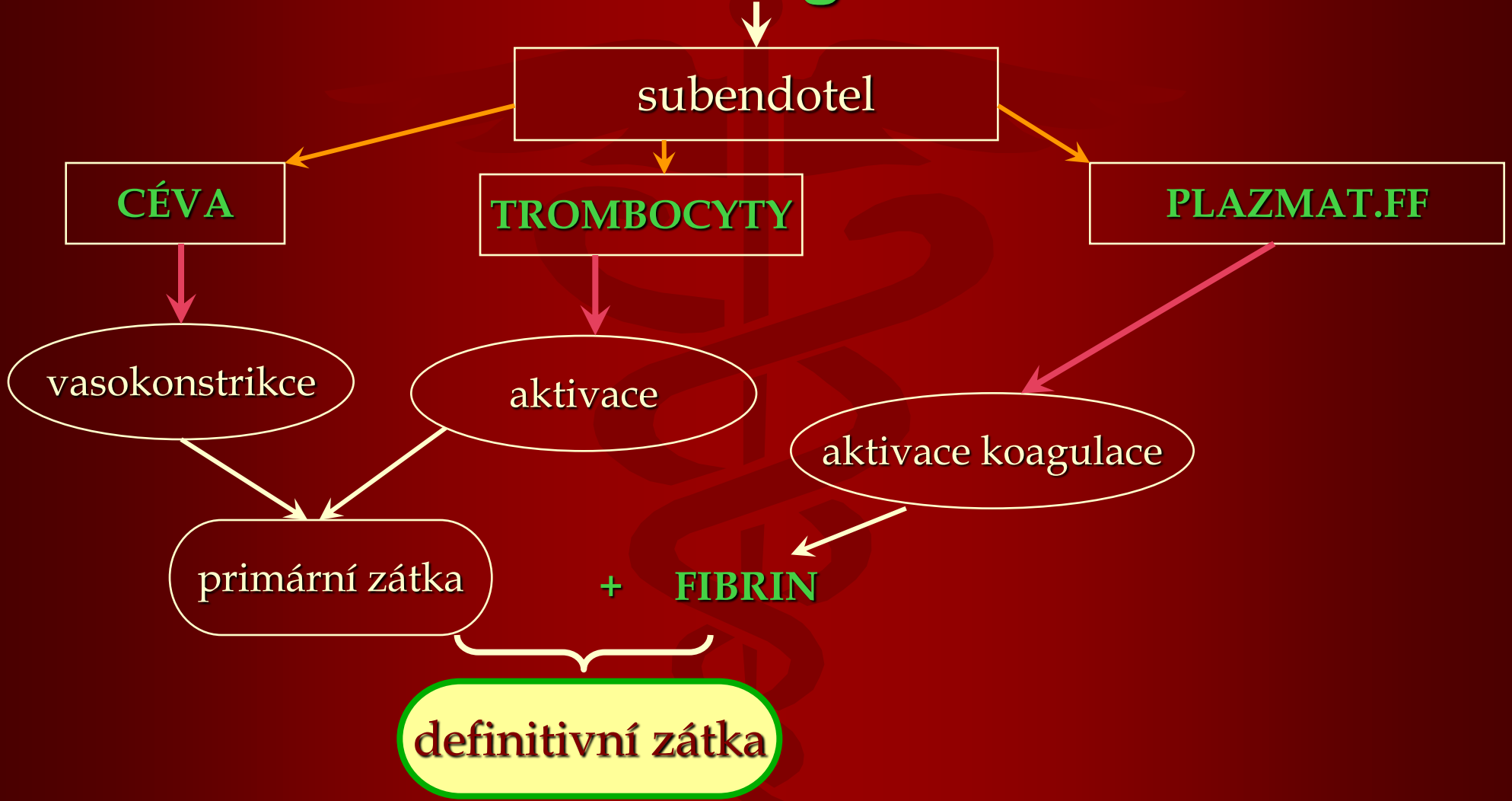
# Poranění = poškození endotelu



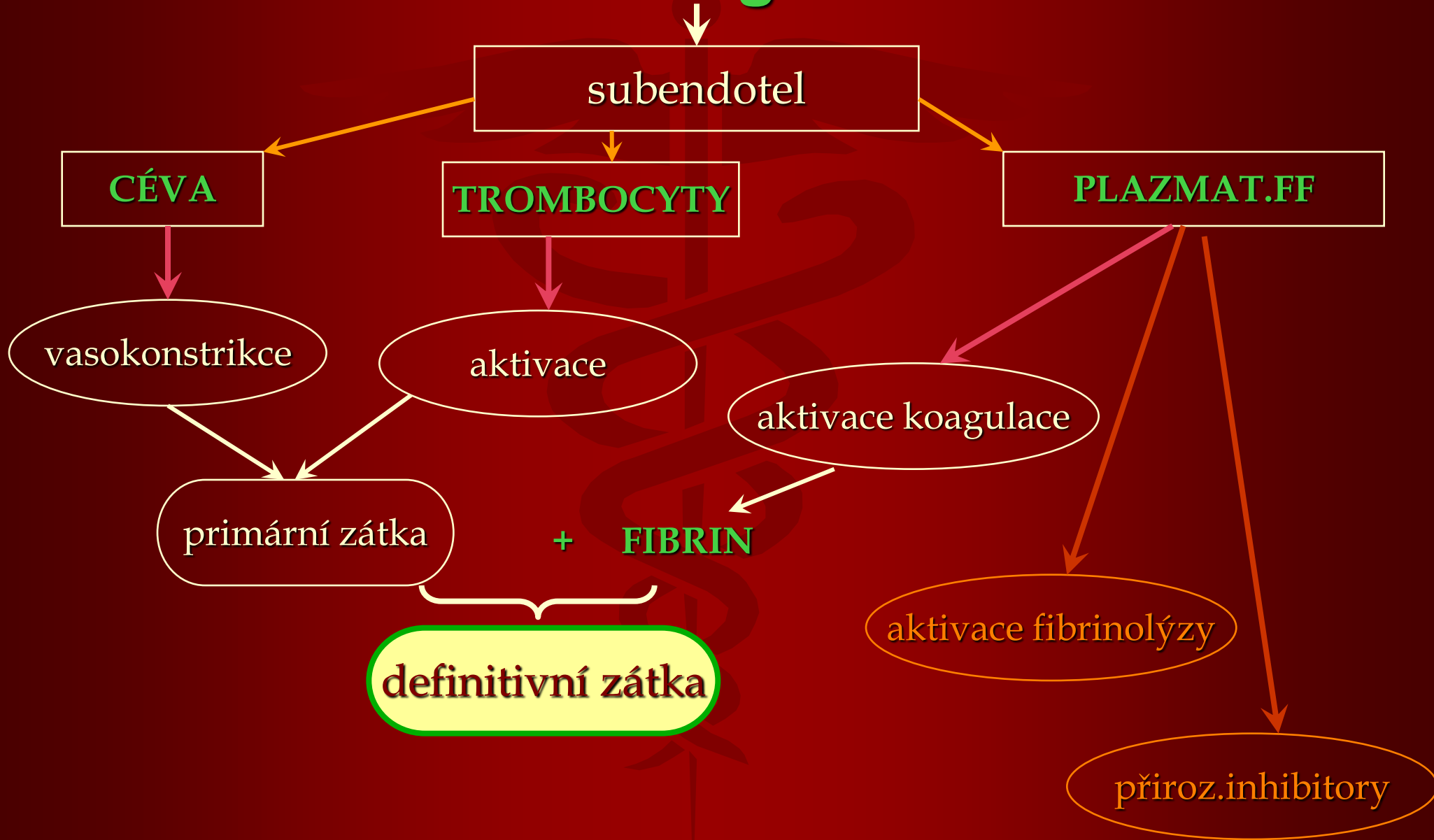
# Primární hemostáza



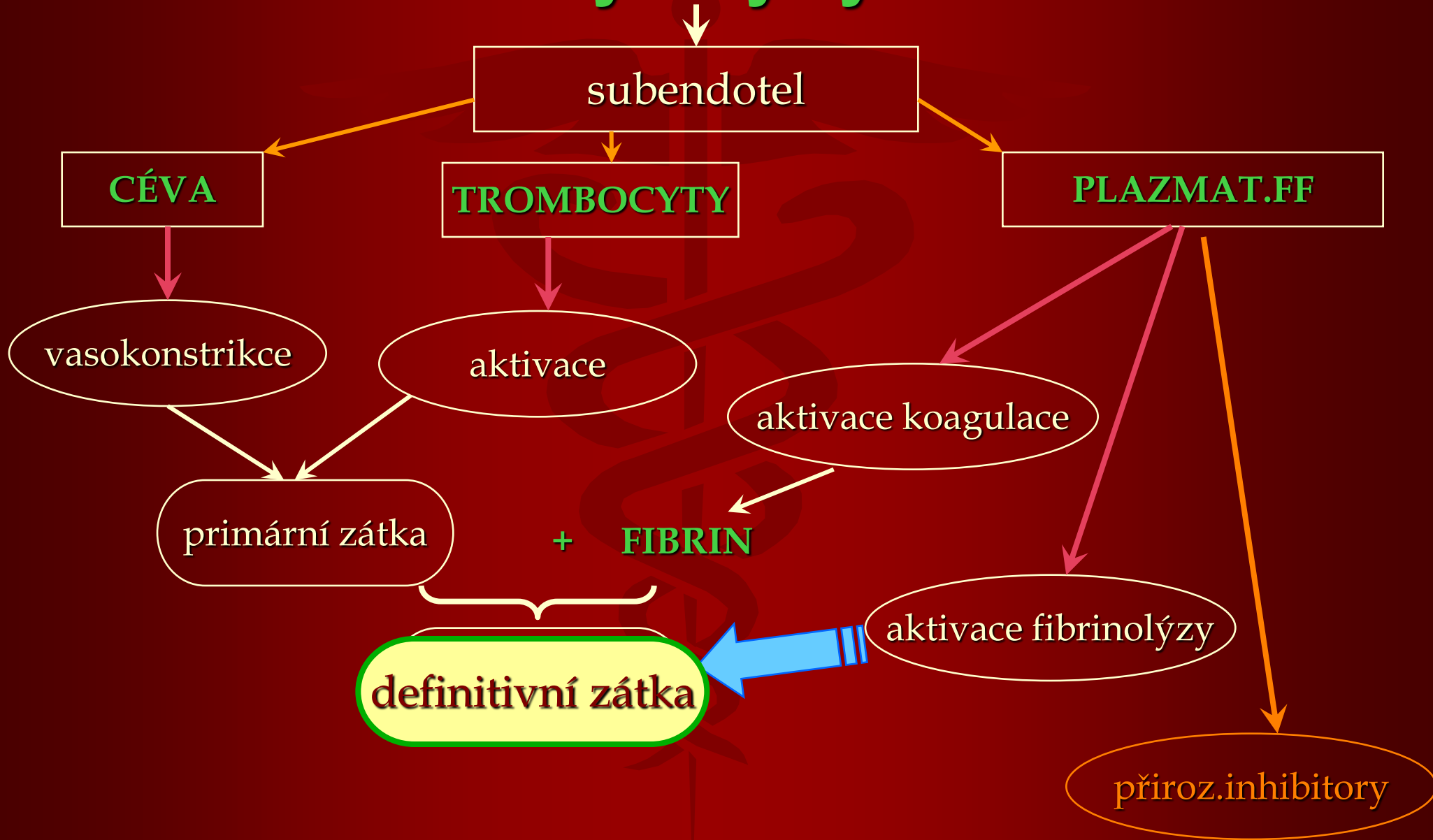
# Hemokoagulace



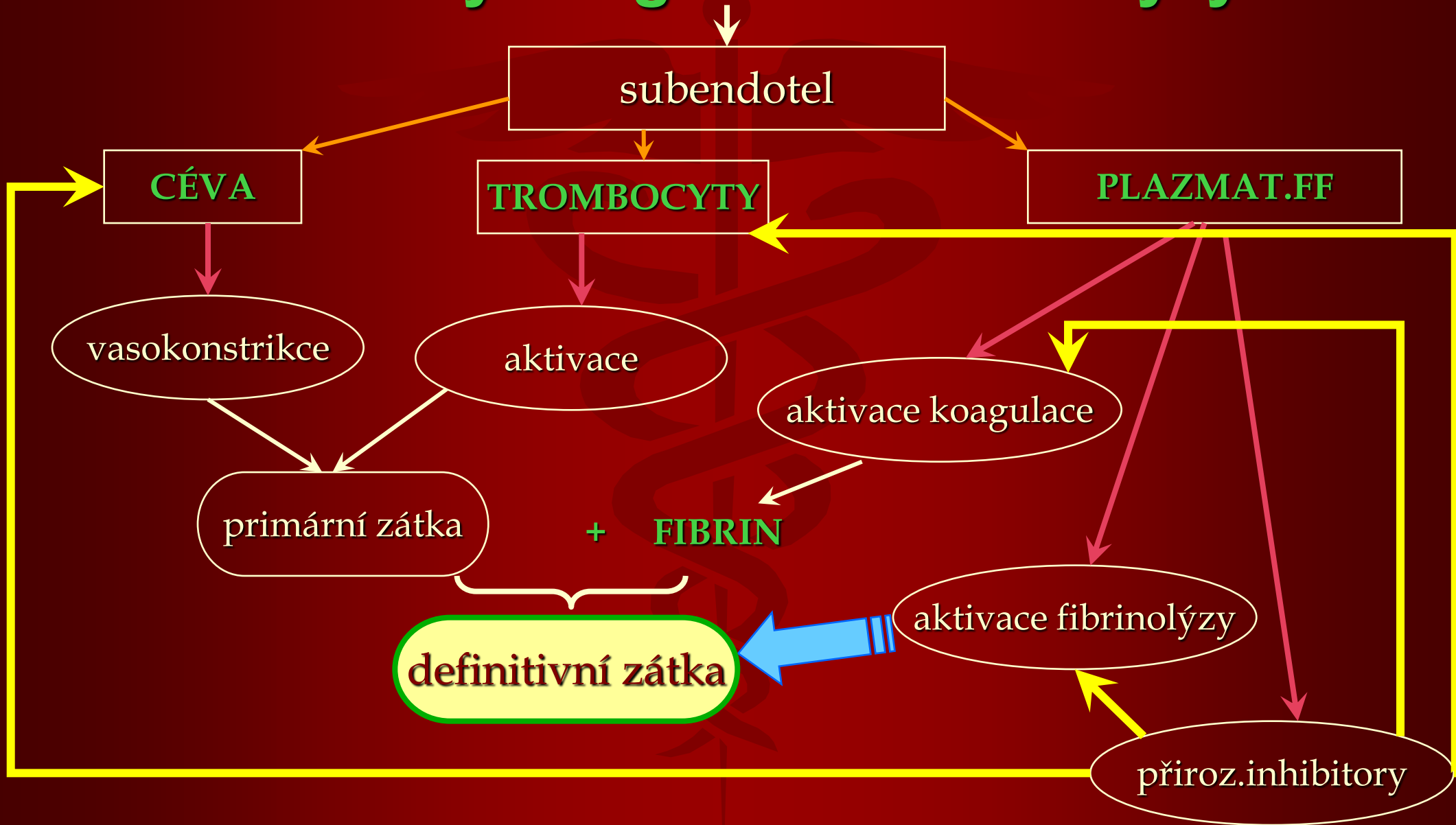
# Hemokoagulace



# Fibrinolytický systém



# Inhibitory koagulace a fibrinolýzy





# Hemostáza

## ➤ primární

↳ vasokonstrikce

ihned

↳ adheze trombocytů

sekundy

↳ agregace trombocytů

sekundy až minuty

## ➤ sekundární (koagulace)

↳ aktivace koagul. faktorů

sekundy až minuty

↳ tvorba fibrinu

minuty

## ➤ fibrinolýza

↳ aktivace

minuty

↳ lýza krevní sraženiny

hodiny

# Poranění = poškození endotelu



## Vasokonstrikce:

- způsobena střední vrstvou cévy:
  - hladká svalovina
  - elastická vlákna
- především reflexní reakce
- dočasná

# Endotel

- je aktivní jednovrstevná buněčná výstelka všech cév, kapilár a serózních dutin
- je místem kontaktu látek a buněk kolujících v krvi a látek navázaných na povrch endotelu
  - ↳ tyto buď cirkulují v krvi a na endotel se váží nebo
  - ↳ jsou endotelem syntetizovány
- je důležitým zprostředkovatelem a regulátorem látkové výměny mezi krví, lymfou a tkáněmi

# Endotel

## Cévní tonus

- endotelové buňky kapilár uvolňují látky, které regulují prokrvení orgánů, způsobují převážně vasodilataci, např.:
  - ↪ metabolity kyseliny arachidonové, např. prostacyklin  $\text{PGI}_2$  – opačně působí tromboxan  $\text{A}_2$
  - ↪ NO - opačně působí endotelin
  - ↪ bradykinin (potencuje uvolnění NO)

# Endotel - hemostáza

## Význam pro hemostázu

- EB na jedné straně podporují srážení (VWF)
- na druhé straně produkují faktory aktivní ve fibrinolýze
- v klidovém fyziologickém stavu převažují látky působící proti krevnímu srážení

# V endotelu jsou syntetizovány

- von Willebrandův faktor (VWF)
- Platelet Derived Growth Factor (růstový faktor odvozený z destiček - PDGF)
- destičky aktivující faktor (PAF)
- prostaglandiny, prostacyklin
- glykoproteiny, fibronektin, trombospodin
- některé typy prokolagenu
- Endothelium Derived Relaxing Factor (z endotelu odvozený faktor = NO)
- endotelin-1 a další

# Endotel - vlastnosti

## Antitrombotické

- vazodilatace
- modulující zánět
- potlačující růst
- prostacyklin - PGI<sub>2</sub>
- NO = EDRF
- aktivátory plazminogenu
- proteoglykany (heparan)
- trombomodulin
- protein C, S

## Prokoagulační

- vazokonstrikce
  - ↳ endotelin
- podporující zánět
- podporující růst
- tkáňový faktor
- PAF
- VWF
- PAI

# Markery aktivace a poškození endotelu

## ➤ TF (tkáňový faktor)

↳ exprimovaný na povrchu endotelu odráží stupeň jeho stimulace

## ➤ t-PA (tkáňový aktivátor plazminogenu)

## ➤ PAI-1 (plazminogen aktivátor inhibitor)

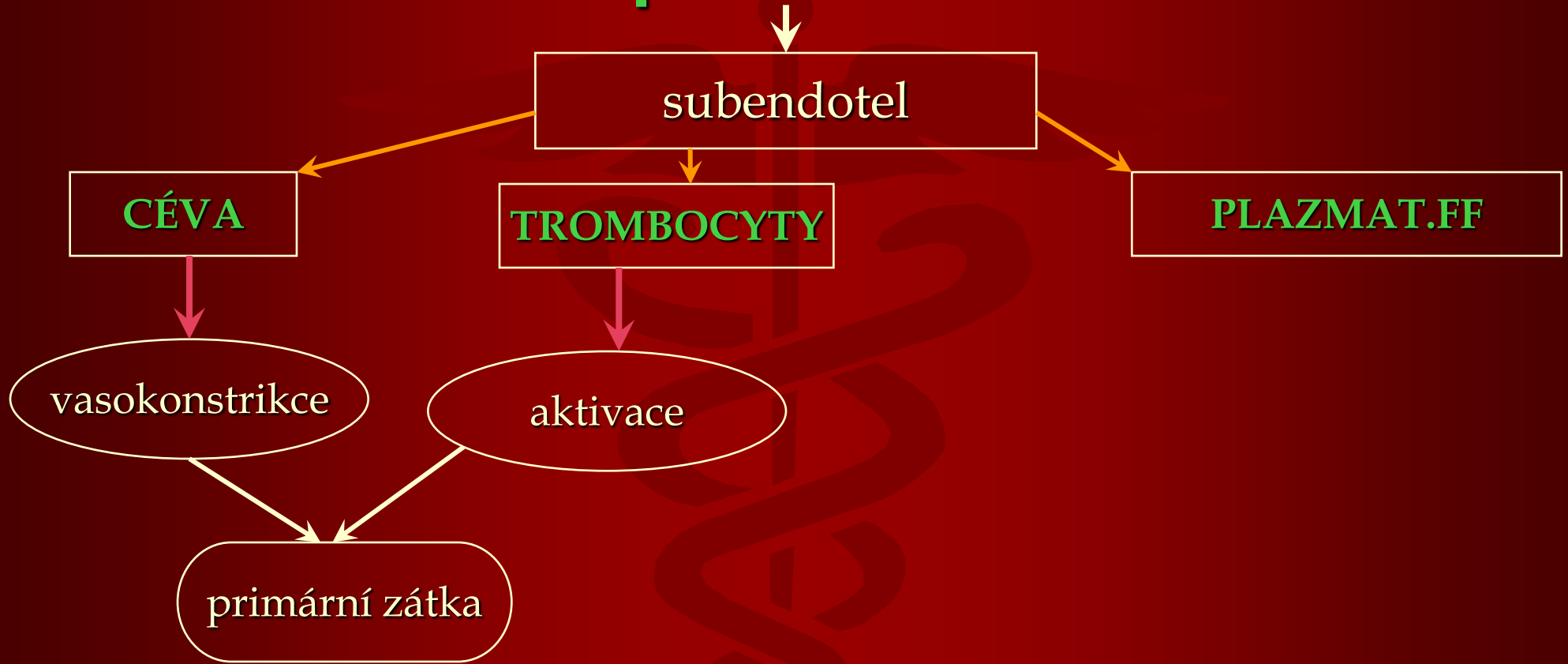
## ➤ trombomodulin

## ➤ VWF

Uvolnění při poškození nebo aktivaci endotelu



# Poranění = poškození endotelu



# Krevní destičky

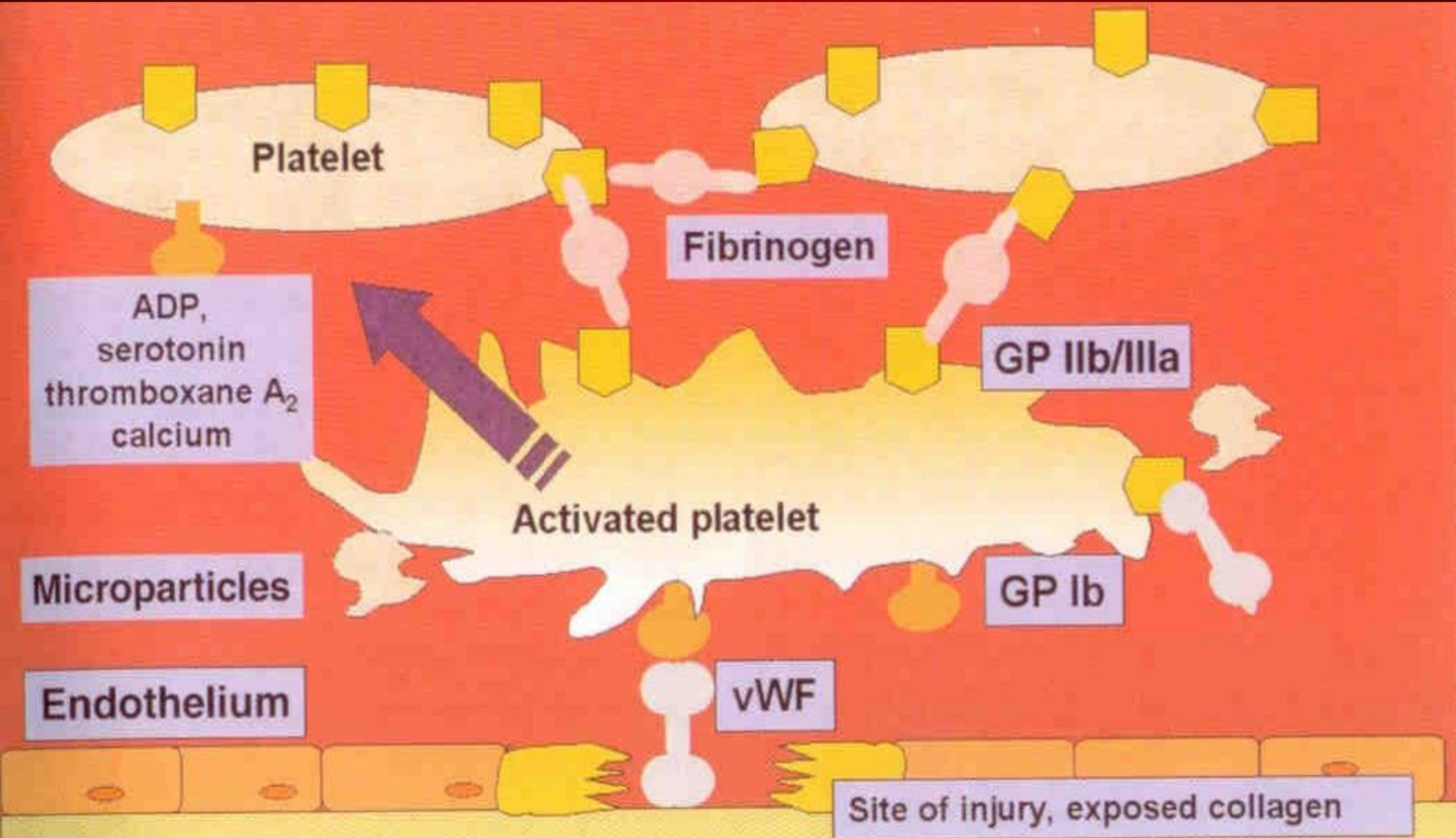
Funkce trombocytů při zástavě krvácení je dvojí:

- tvorba primární krevní zátky,
- tzv. prokoagulační
  - ↪ tj. poskytnutí povrchů = fosfolipidů pro průběh koagulačních dějů - PF3 (dest. faktor)
    - ↪ vazba na vit. K závislých faktorů: FII, VII, IX, X
    - ↪ vazba kofaktrů: FV, VIII
    - ↪ vazba a aktivace: FXI, XII

# Účast destiček v hemostáze:

- ⇒ adheze
- ⇒ změna tvaru
- ⇒ uvolňovací reakce
- ⇒ agregace
- ⇒ přesun negativně nabitých fosfolipidů na povrch
- ⇒ retrakce

# Primární hemostáza



# Granula trombocytů

## $\alpha$ -granula

- DF4,  $\beta$ TG (tromboglobulin)
  - neutralizace GAG (glykosaminoglykanů)
- VWF – adheze, agregace
- FV – prokoagulačně
- PAI-1 – inhibice fibrinolýzy
- PDGF – růst tkáně, hojení
- trombospondin – agregace
- fibrinogen – agregace
- fibronectin – adheze
- PS (protein S) – inhibice koagul. ff.

## denzní granula

- ATP (adenosin trifosfát)  
ADP (adenisin difosfát)
  - agregace
- Ca - agregace
  - vazba koagul. ff.
  - tvar-změna, retrakce
- serotonin - vasokonstrikce
- P-selektin – váže leukocyty

# Adheze

- přilnutí krevních destiček na jakýkoliv povrch s výjimkou dalšího trombocytu
- vedle trombocytů se na ni podílejí
  - ↪ **struktury subendotelu: kolagen**
  - ↪ **plazmatické adhezivní proteiny: VWF, fibronectin**
  - ↪ hemodynamické změny (smykové rychlosti, množství a viskozita krve, velikost a tvar cév).
- adheze je přímo lineárně závislá na počtu trombocytů

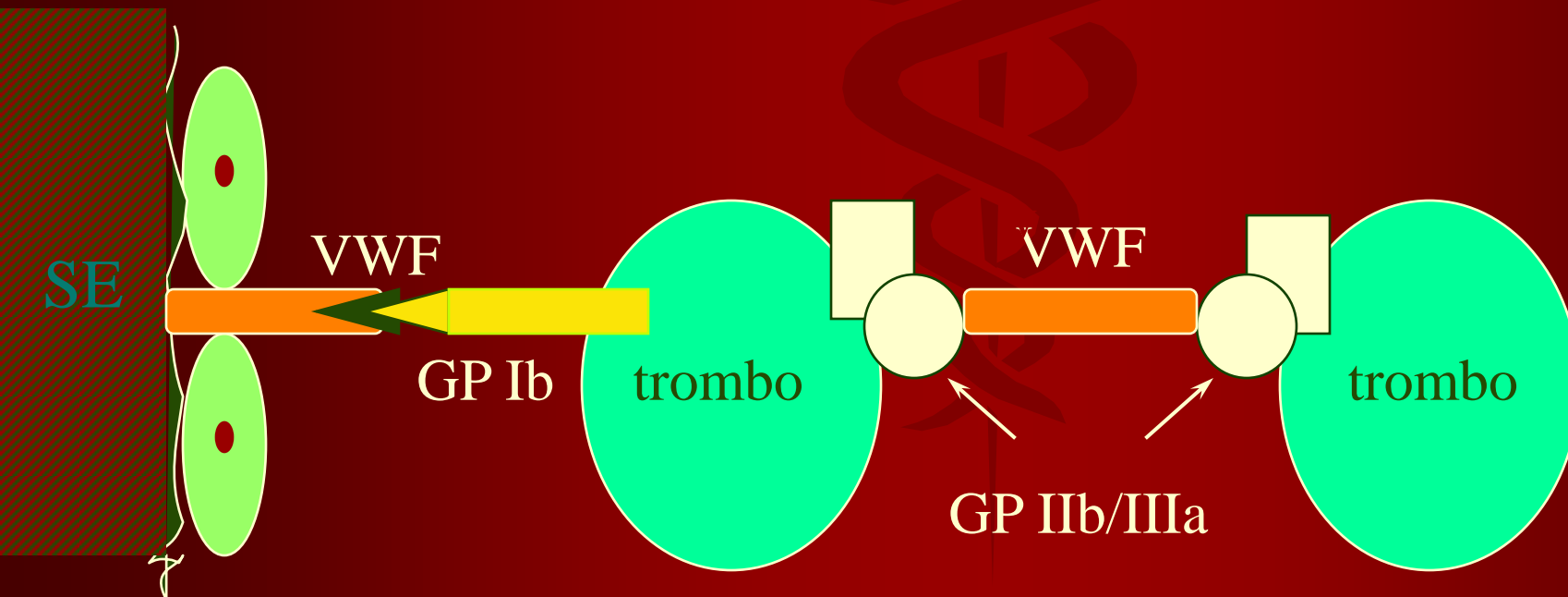
# von Willebrandův faktor

- je adhezivní protein
- **tvořen v endotelu a megakaryocytech**
- hraje klíčovou roli v primární hemostáze a koagulaci
- zralý VWF představuje sérii multimerů od 500 kD až přes 10.000 kD, každý s komplexní strukturou
- cirkulující VWF se váže s FVIII

# VWF - primární hemostáza

Multimery o vysoké molekulové hmotnosti

- adheze trombocytů k subendotelovým strukturám prostřednictvím GP (glykoprotein) Ib
- agregace vazbou na aktivovaný GP IIb/IIIa





# VWF - funkce v koagulaci

Multimery všech molekul. hmotností

- váže a stabilizuje FVIII (ochrana před proteolytickou degradací)
- lokalizuje FVIII v místě poruchy cévní stěny

# Adheze (ale i trombin) navodí s aktivací receptorů komplexní aktivaci trombocytů

- ztráta diskoidního tvaru, tvorba pseudopodií (vývěžků)
- centralizace granulí a přeměna cytoskeletonu
  - ↳ uvolnění působků z granulí (sekreční fáze):
    - ◇ ADP, PDGF, PF4,  $\beta$ TG, fibrinogen a další
- metabolismem kyseliny arachidonové vzniká TXA2 (tromboxanA2)
  - ↳ výrazný stimulátor agregace trombocytů
- aktivace receptorů GP IIb/IIIa
- přesun negativně nabitých fosfolipidů na povrch
  - ↳ umožňují vazbu koagulačních faktorů v místě krvácení

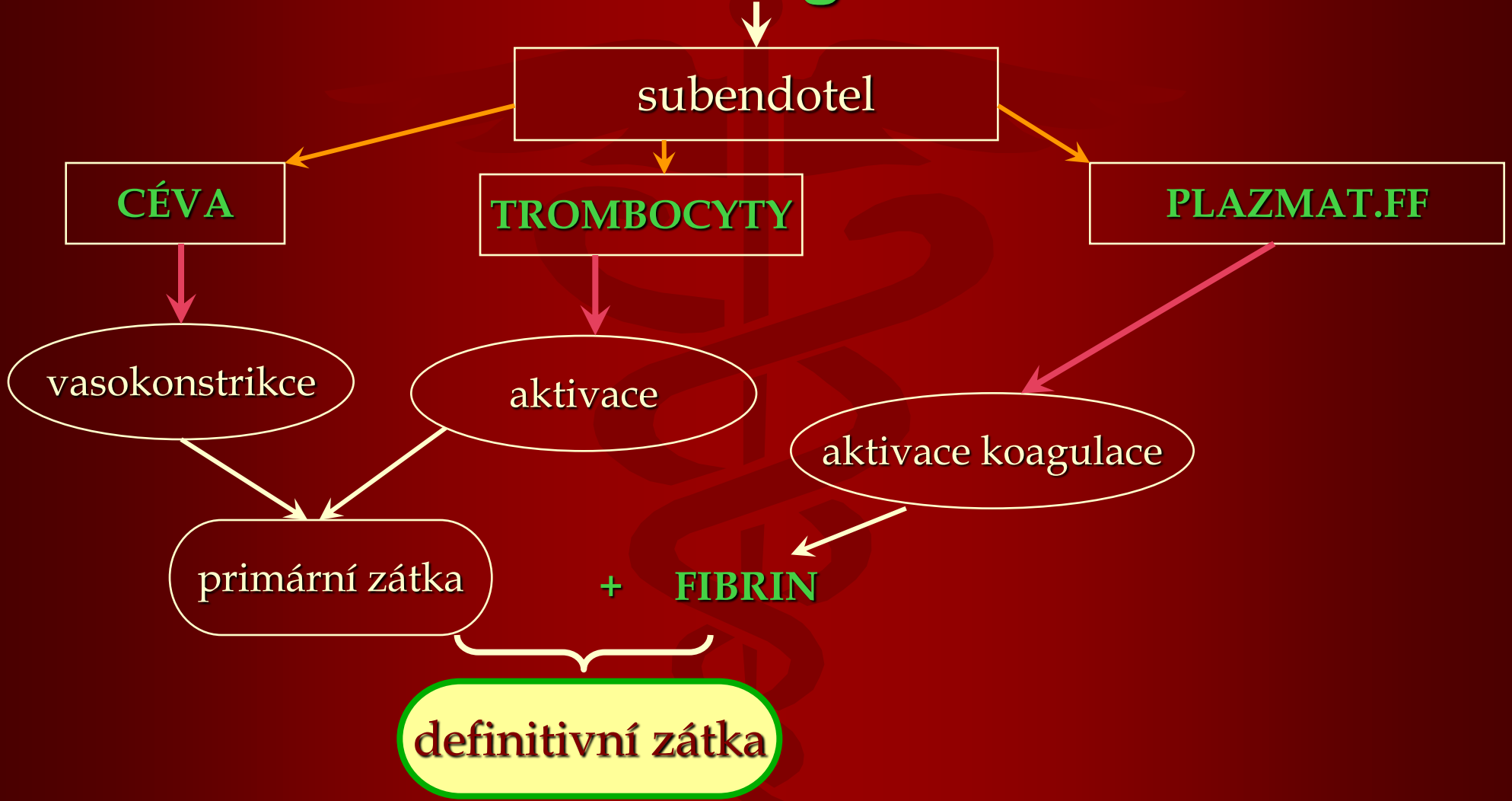
# Agregace

- je vzájemné spojení destiček mezi sebou
- probíhá s pomocí specifického komplexu závislém na  $\text{Ca}^{2+}$ , GP IIb/IIIa a fibrinogenu
  - ↪ fibrinogen slouží jako můstek mezi destičkami; nereaguje s klidovými destičkami
- za vysokých smykových rychlostí je adheze a agregace trombocytů zprostředkována vazbou VWF na GPIIb/IIIa a to i v nepřítomnosti fibrinogenu
  - ↪ primární agregace
    - ↪ ADP z porušených buněk a tkání - reverzibilní
  - ↪ sekundární agregace
    - ↪ ADP a  $\text{TXA}_2$  z trombocytů – ireverzibilní
- vznik bílého destičkového trombu

# Retrakce

- = smrštění vytvořené krevní zátky
- jedná se o destičkovou funkci, která je analogní kontrakci svalů
- slouží k podpoře uzavření rány
- pro retrakci jsou destičky nezbytné
- pseudopodia destiček **přilnou k fibrinovým vláknům** a retrakce kontraktilních bílkovin destiček (tj. „zatažení“ pseudopodií) **vyvolá retrakci sraženiny**

# Hemokoagulace



# Plazmatický koagulační systém

## Proenzymy

- serinové proteázy: FII, VII, IX, X, XI, XII, PK (prekalikrein)  
PLG (plazminogen), tPA, uPA (urokinázový aktivátor plazminogenu), PC (protein C)
- transglutaminázy: FXIII

## Kofaktory:

- plazmatické: FV, VIII, HMWK (high molecular weight kininogen)  
PS (protein S)
- buněčné: TF  
TM (trombomodulin), EPCR (endotelový receptor PC)

**Substrát:** fibrinogen

**Regulační proteiny:** AT III (antitrombin), HC II (heparin kofaktor), C1inhibitor,  $\alpha$ 2AP (antiplazmin), PAI-1,2,3 PC, TFPI (tissue factor pathway inhibitor),  $\alpha$ 2MG (makroglobulin)

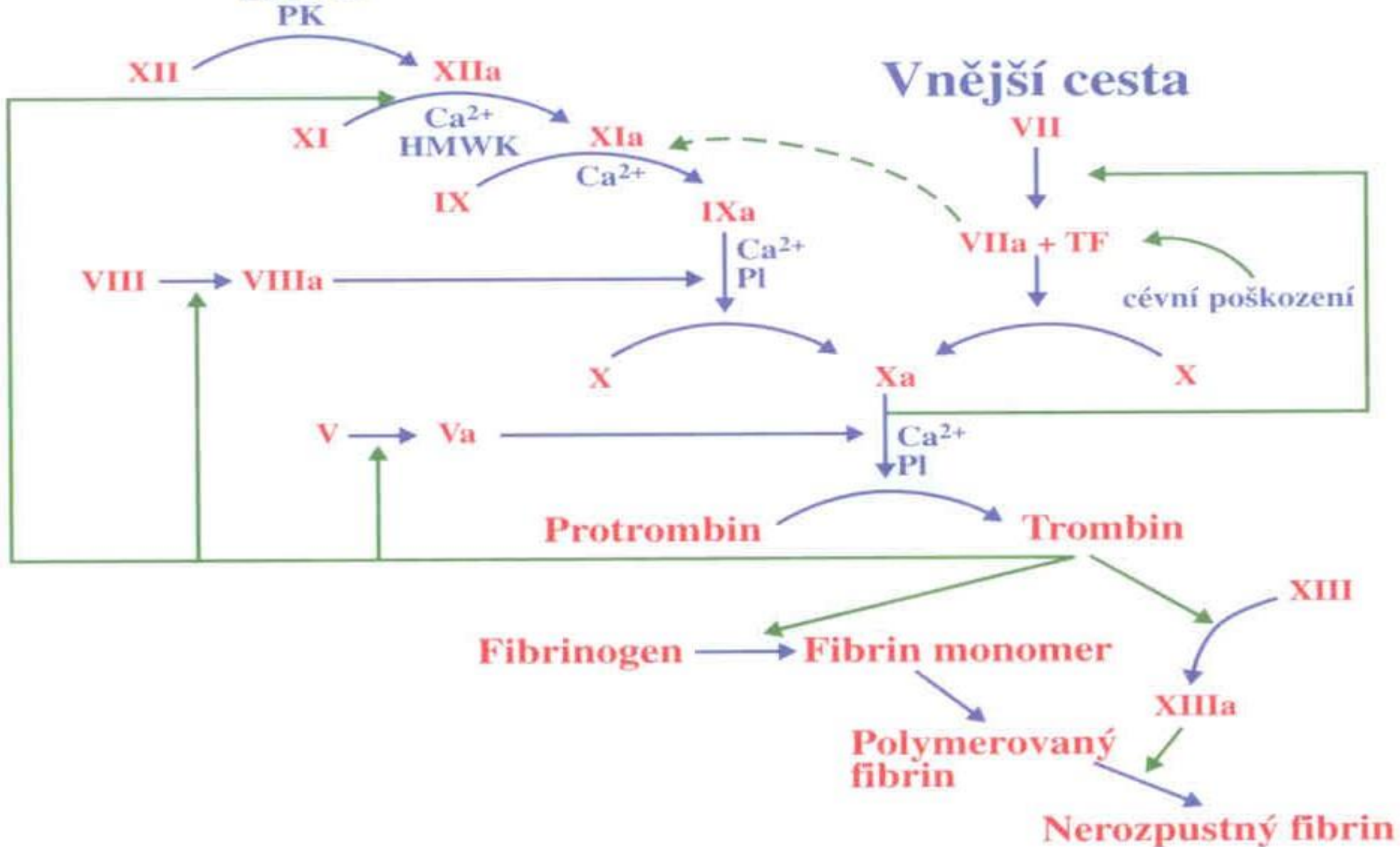
**Fosfolipidy** (negativně nabité): fosfatidylserin, fosfatidyletanolamin

**Ca<sup>2+</sup>**

# Vnitřní cesta

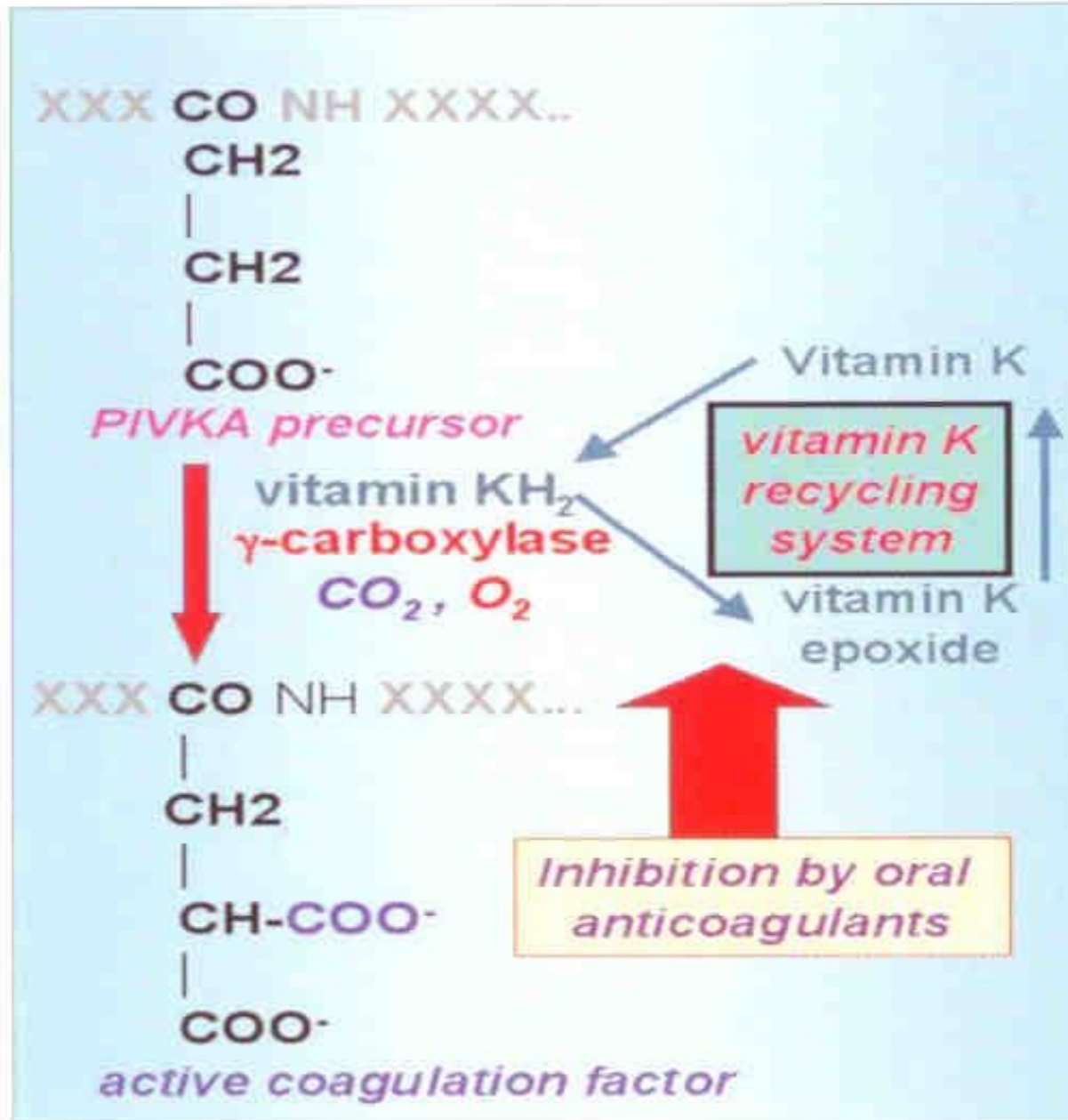
negativně nabitý povrch  
HMWK  
PK

# Původní schéma koagulačních dějů



# Koagulační faktory vitamín K dependentní

- FII, FVII, FIX, FX, PC, PS
- karboxylaxe glutamové kyseliny
- nutná k vazbě na fosfolipidy přes Ca můstky
- koagulační faktory jsou tvořeny, ale nejsou koagulačně aktivní - PIVKA formy (Protein Induced by Vitamin K Absence / Antagonist)



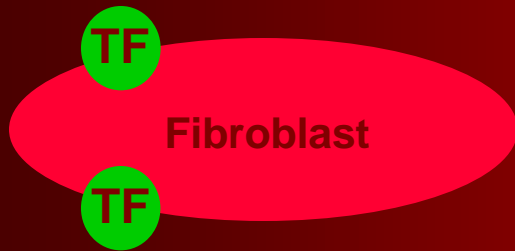




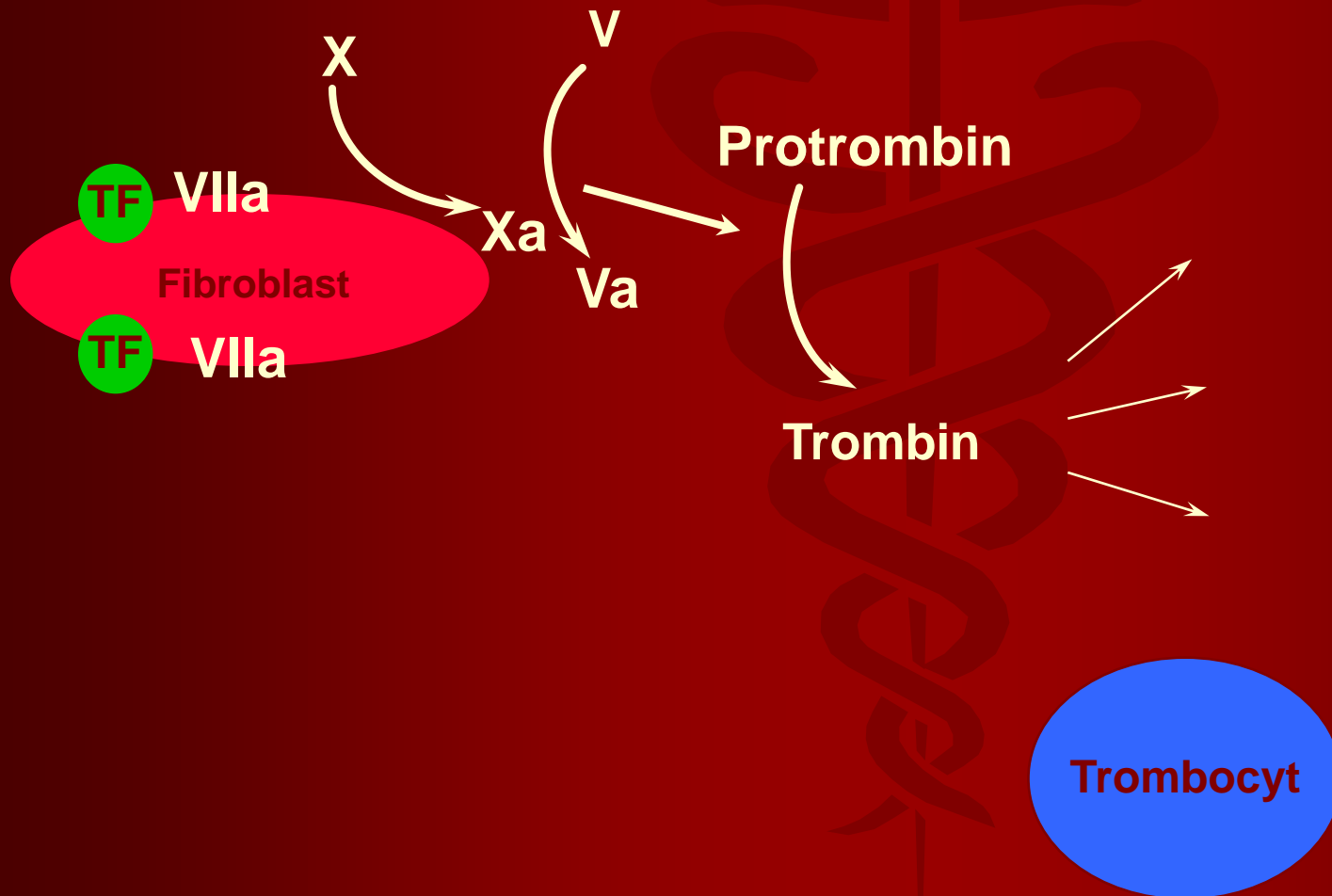
# Hemostáza a tkáňový faktor (TF)

- transmembránový glykoprotein
  - ↳ v subendotelu na fibroblastech a svalových buňkách
  - ↳ fyziologicky na všech buňkách mimo cévní řečiště
  - ↳ za patologických stavů i na monocytech a endotelu
- tkáňový faktor není za normálních okolností vystaven působení cirkulující krve
- hemostázu zahajuje tvorba komplexu mezi TF a FVIIa
- tvorba komplexů TF-FVIIa na povrchu buněk nesoucích TF vede k aktivaci FIX a FX

# Zahájení (iniciace) koagulace

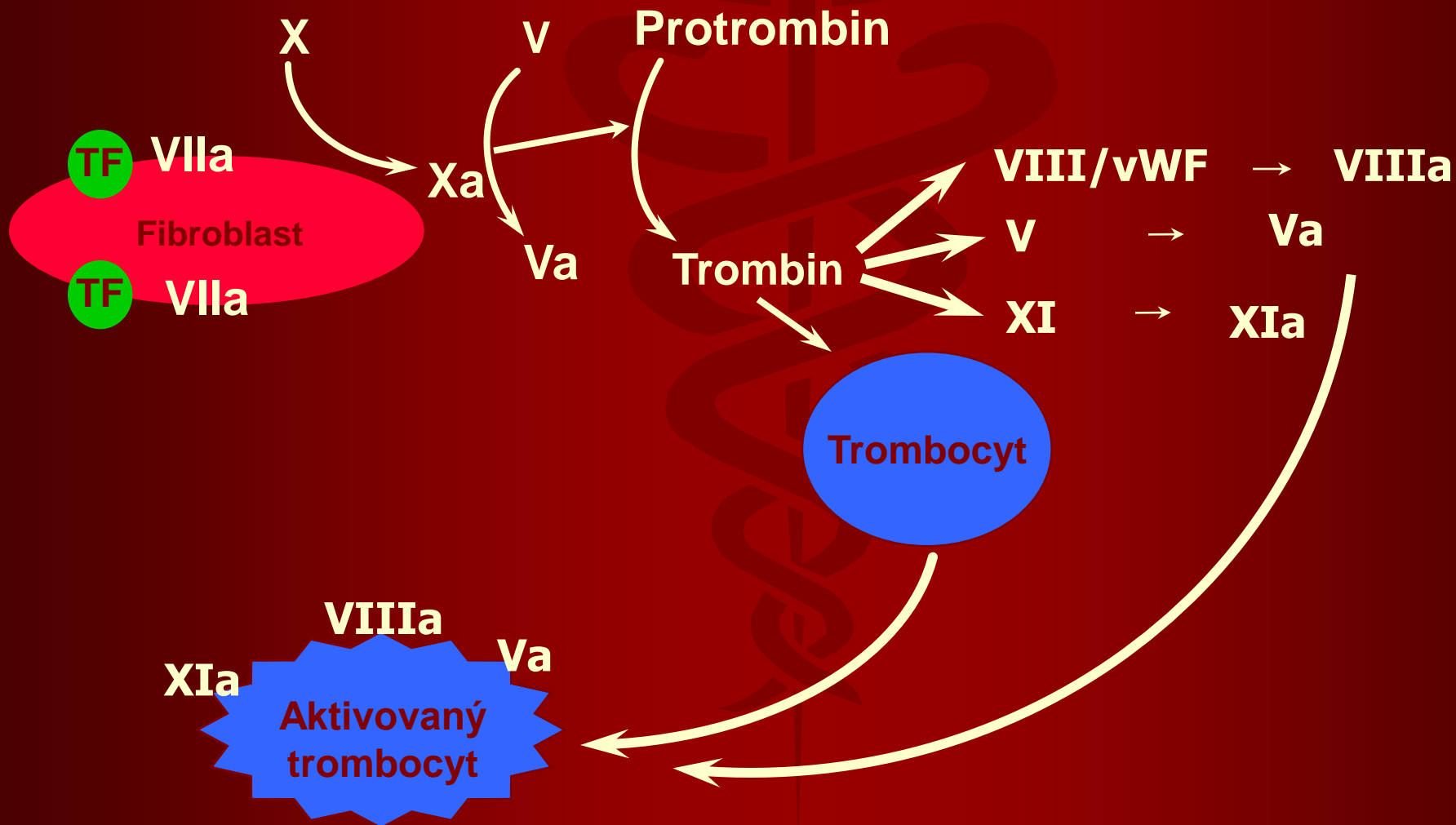


# Zahájení (iniciace) koagulace

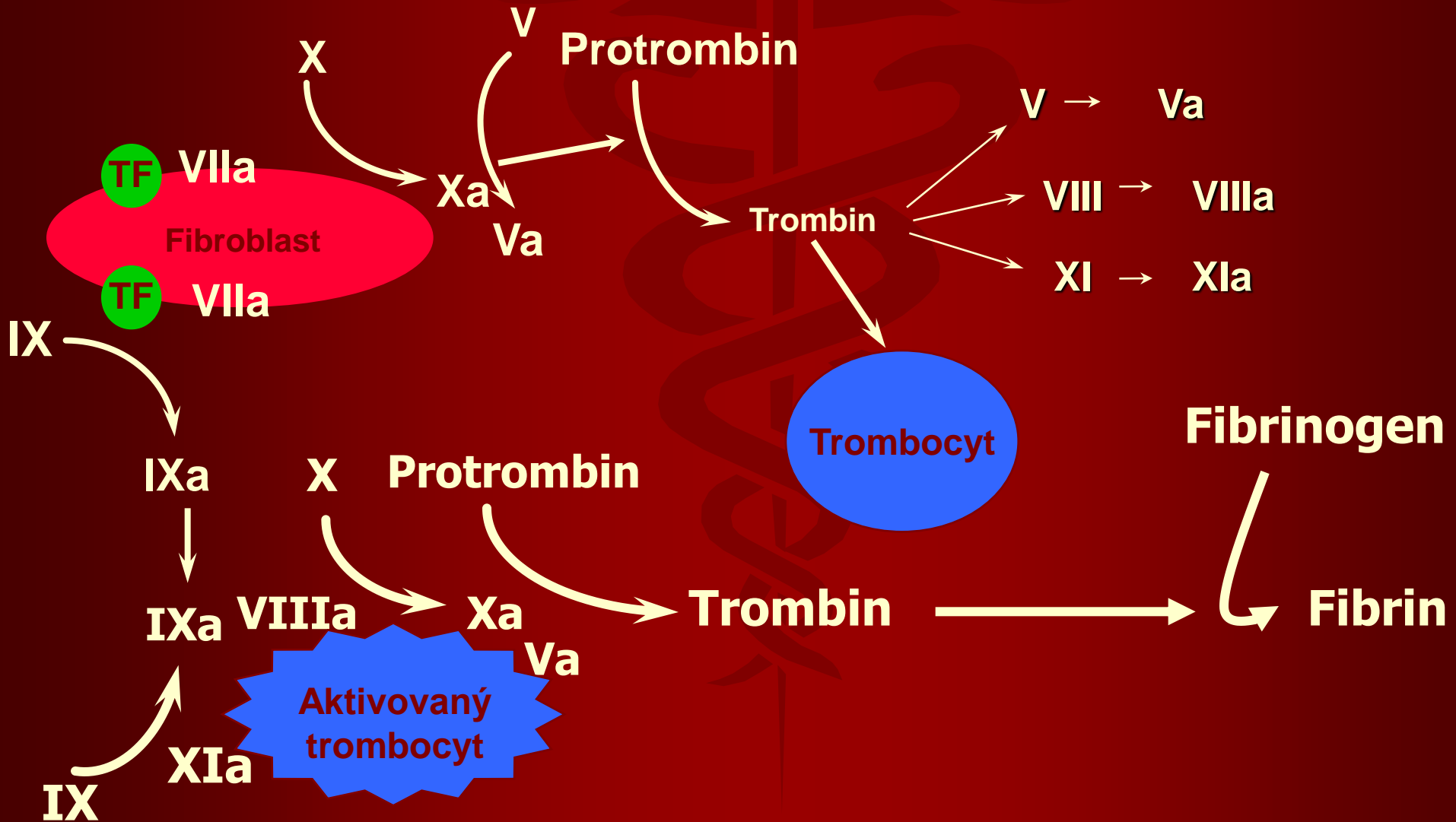


# Fáze aplifikace koagulace

(priming= narůstání)



# Propagace (šíření, rozmnožení) koagulace



# Propagace koagulace

## klíčové enzymatické komplexy

### ➤ Tenáza (vnitřní)

↳ FIXa

↳ FVIIIa

↳ fosfolipidy

↳ Ca

### ➤ Protrombináza

↳ FXa

↳ FVa

↳ fosfolipidy

↳ Ca

# Zahájení tvorby trombinu

- Vytvoření iniciálního malého množství trombinu se následně podílí na aktivaci dějů, které zvyšují tvorbu trombinu více než 1000-násobně
  - ↳ **Aktivuje koagulační faktory V, VIII, XI**
- Pomáhá **aktivovat trombocyty** v místě poranění, které následně **poskytují negativně nabitý fosfolipidový povrch** nutný pro další aktivaci koagulačních faktorů



# Množství trombinu je rozhodující pro:

Tvorbu dostatečné a pevné fibrinové zátky

Aktivaci FXIII, vedoucí ke stabilizaci fibrinové sítě

Aktivaci TAFI (trombin activated fibrinolysis inhibitor),  
zajišťující rezistenci fibrinové zátky k fibrinolýze

# Trombomodulin a protein C

Trombocyty

(PAR receptory)

FVIII a FV

(zpětnovazebné  
zesílení)

## TROMBIN

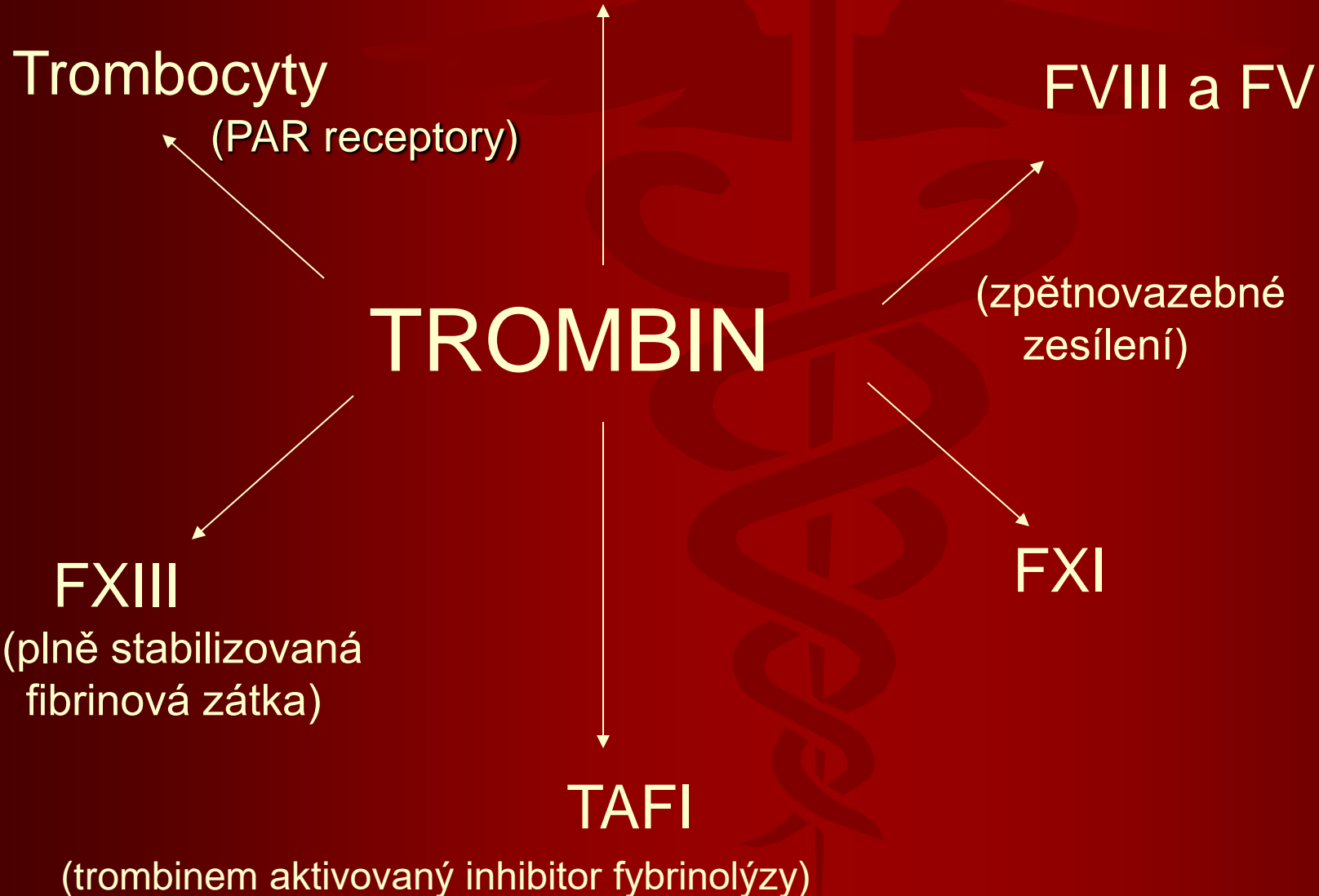
FXIII

(plně stabilizovaná  
fibrinová zátka)

FXI

TAFI

(trombinem aktivovaný inhibitor fybrinolýzy)



# Protease-activated Receptors

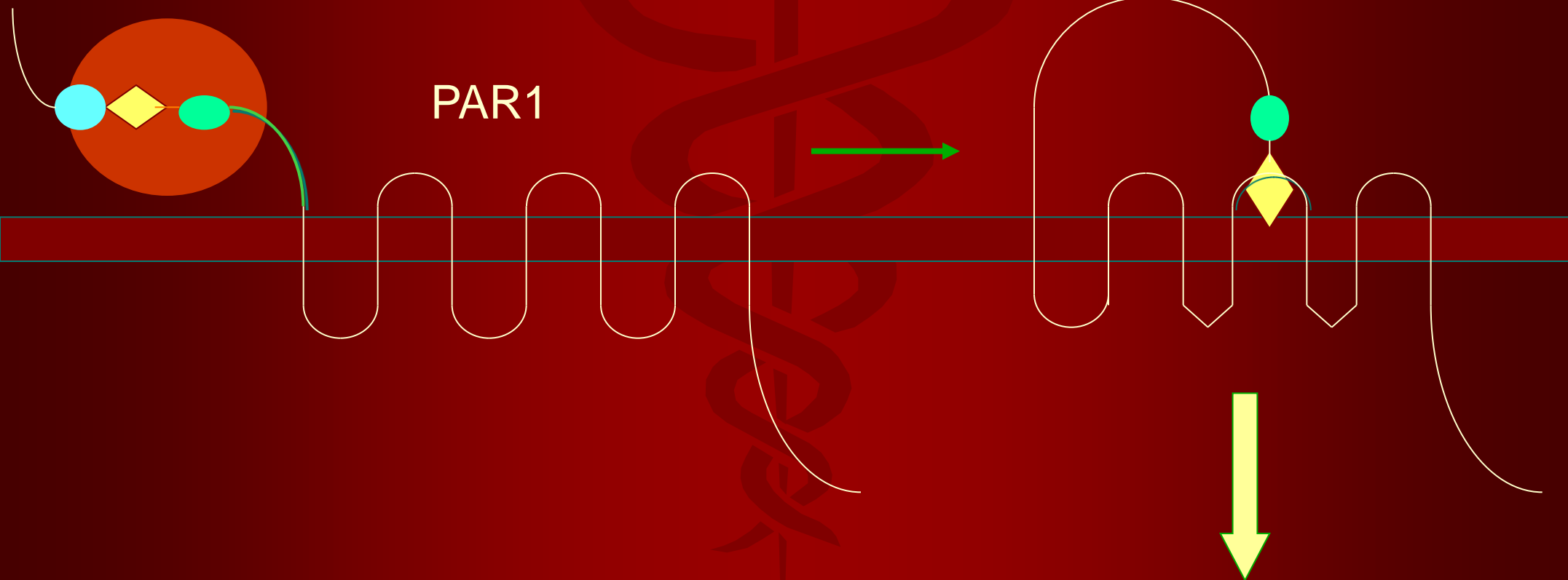
- Receptory spojené s G-proteinem
- Jsou schopné přeměnit extracelulární probíhající proteolytické štěpení v transmembránový signál
- Prototypem skupiny je PAR1
  - Je aktivován, když trombin odštěpí jeho N-konec
  - Při této aktivaci se objeví nové N-zakončení, které slouží jako liganda – váže se intracelulárně na „tělo“ receptoru a slouží jako transmembránový signál

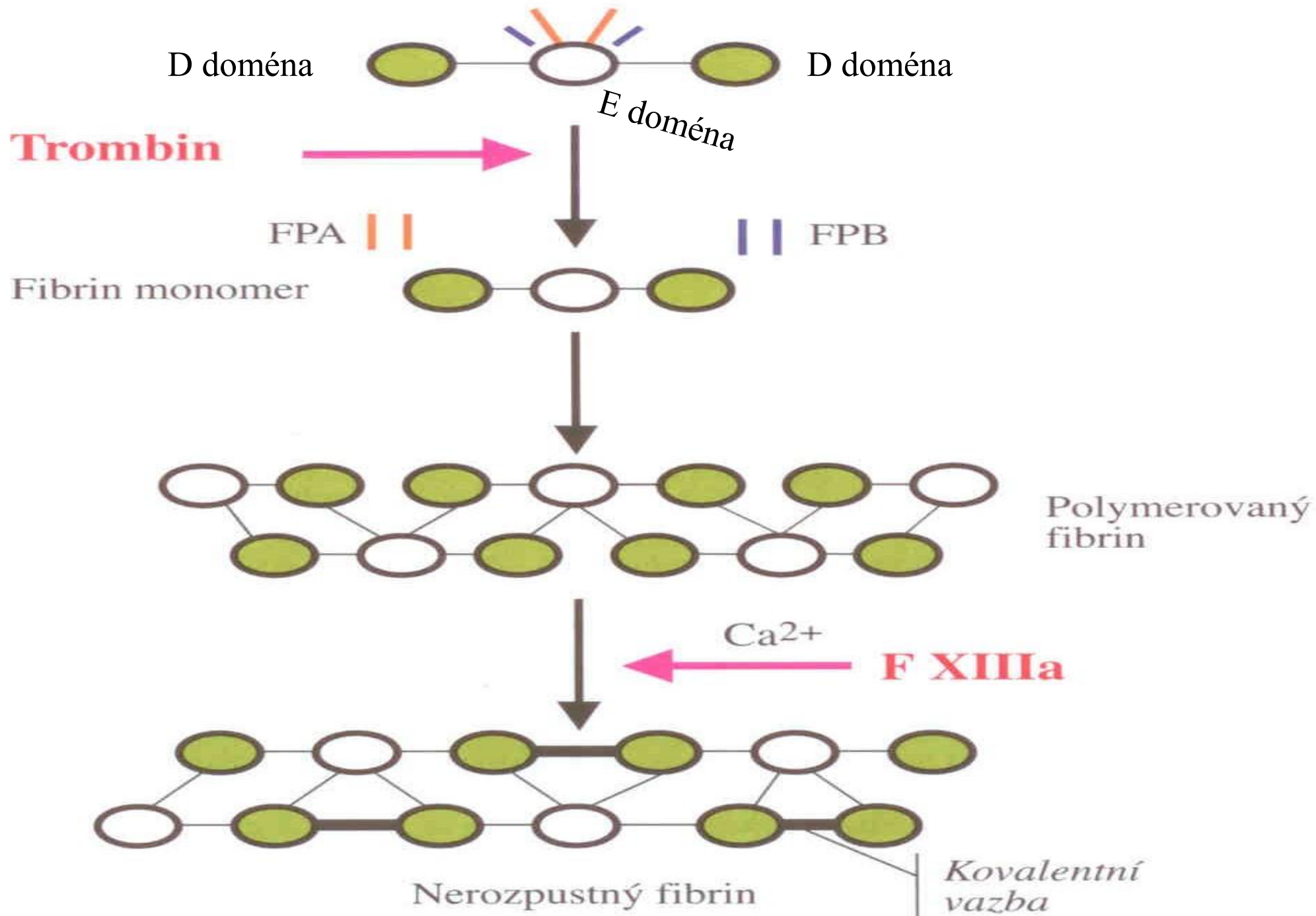
PAR

trombin

PAR1

PAR1\*







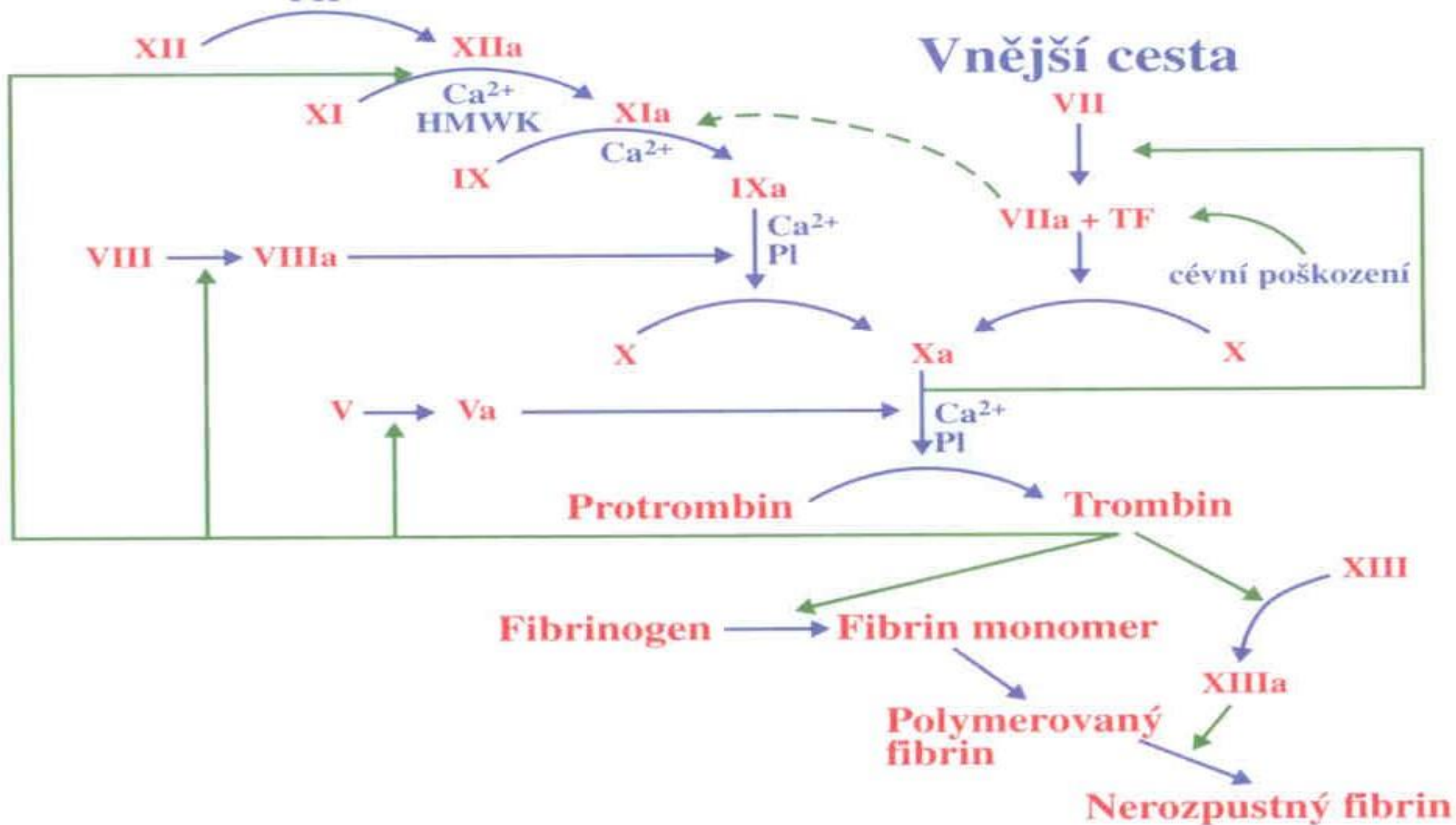
# Vnitřní cesta

negativně nabitý povrch

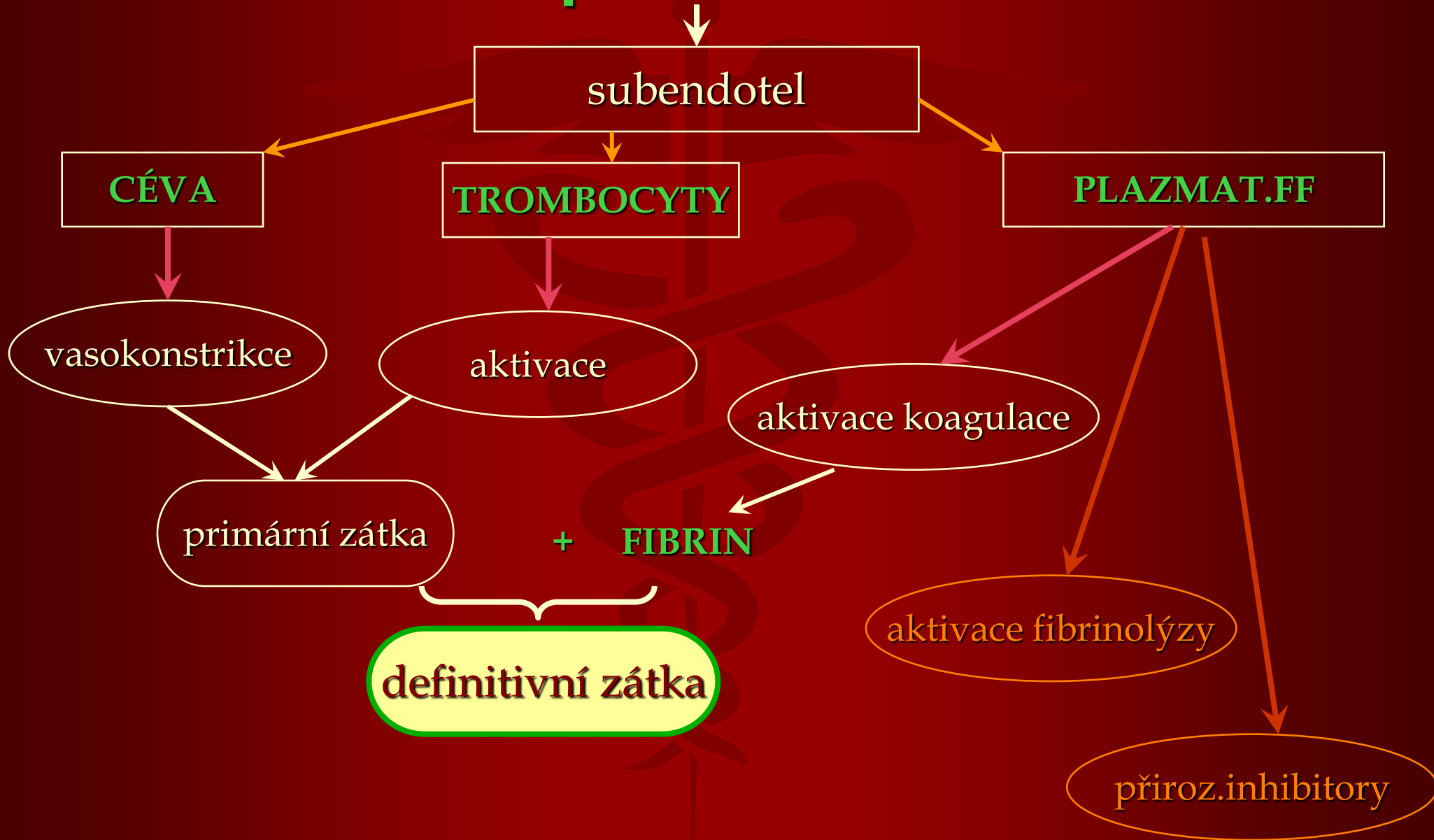
HMWK

PK

# Původní schéma koagulačních dějů

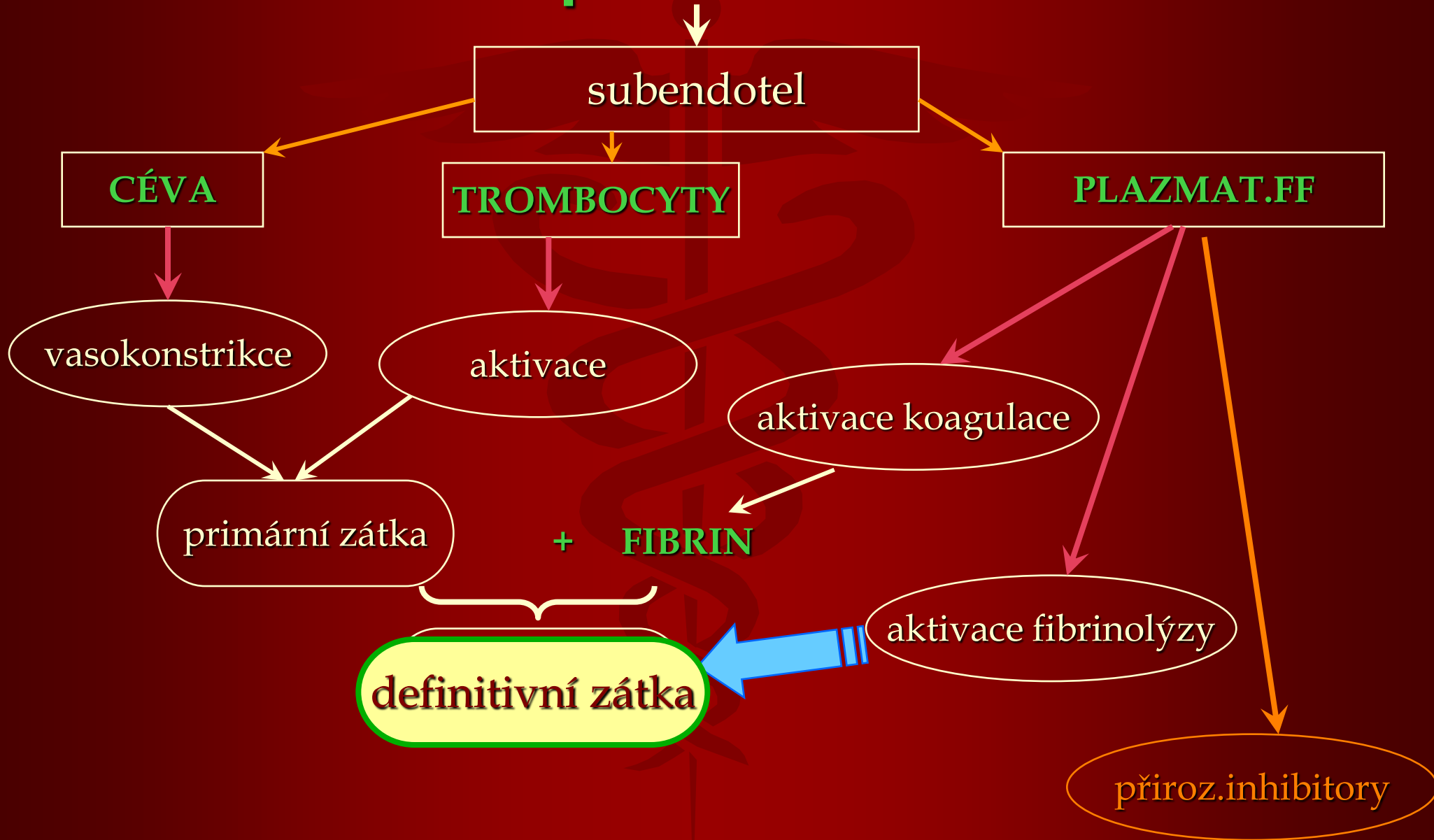


# Poranění = poškození endotelu





# Poranění = poškození endotelu



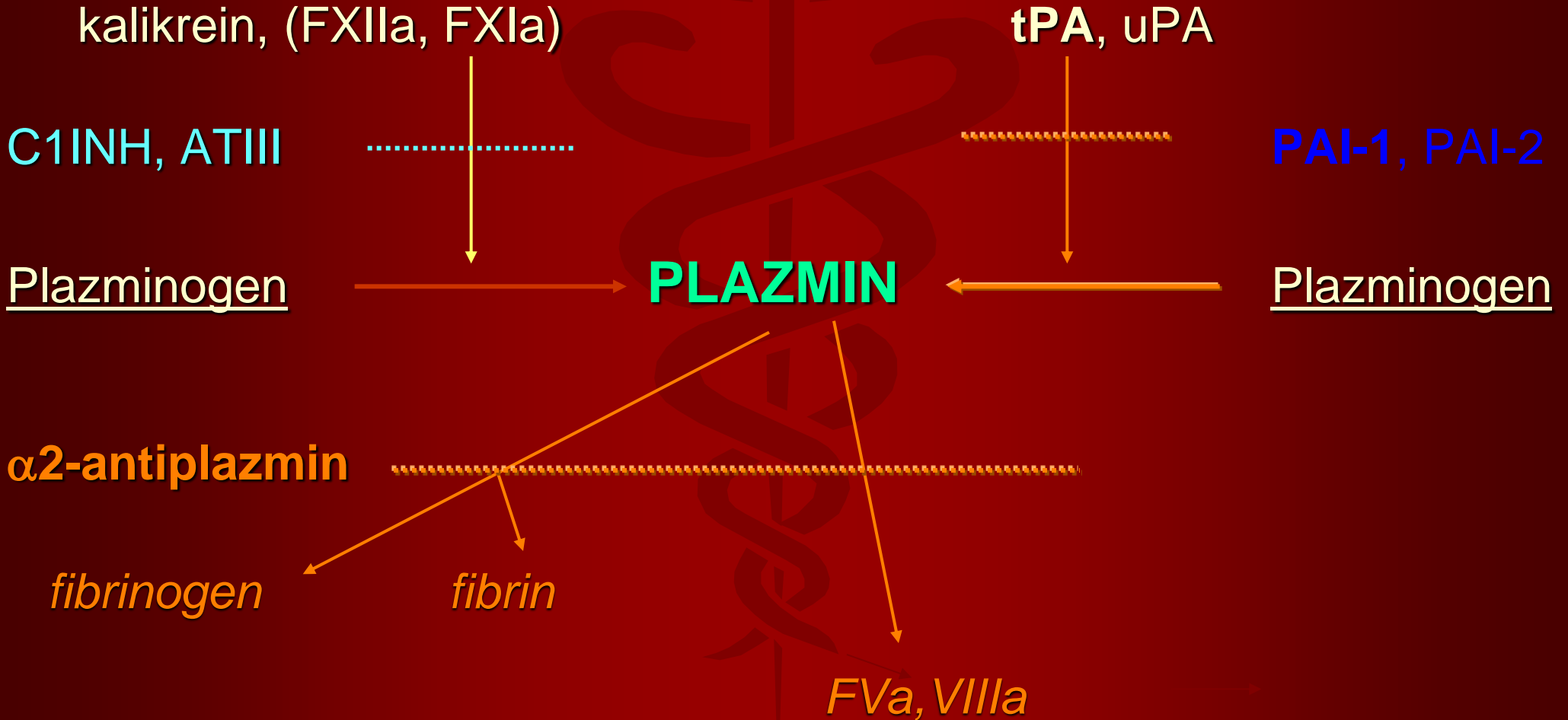
# Fibrinolýza

- patří k základním fyziologickým mechanismům
- má dvě funkce v procesu hemostázy
  - ↳ odstraňuje fibrinová koagula po té, co naplnily svou funkci
  - ↳ limituje tvorbu koagula
- hraje dále roli v procesech zánětu, metastazování nádorů, ateroskleróze, odlučování placenty a embryogenezi

# Fibrinolýza

Vnitřní cesta (krevní)

Zevní cesta (tkáňová aktivace)



# Aktivace fibrinolýzy

**Plazminogen**

**silné aktivátory**

tkáňový aktivátor

plazminogenu - tPA

urokinázový aktivátor

plazminogenu - uPA

**slabé aktivátory**

kalikrein

fXIIa, f XIa

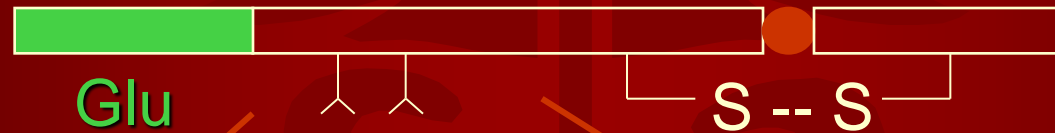
**Plazmin**

# Aktivace fibrinolýzy - přeměna plazminogenu na plazmin

- Fibrinolýza - po formaci fibrinu dojde k navázání jak plazminogenu tak t-PA na jeho povrch
- Následkem této vazby je tvorba komplexu, který výrazně urychluje formaci plazminu
- Na fibrin navázaný plg je výrazně lepším substrátem pro t-PA než volný plg
- Navíc – navázaný plazmin je chráněn před inaktivací  $\alpha$ 2AP

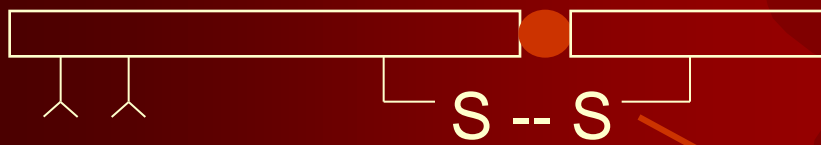
# Formy plazminogenu, plazminu

Glu - plazminogen (mol.hmot. 90 000)



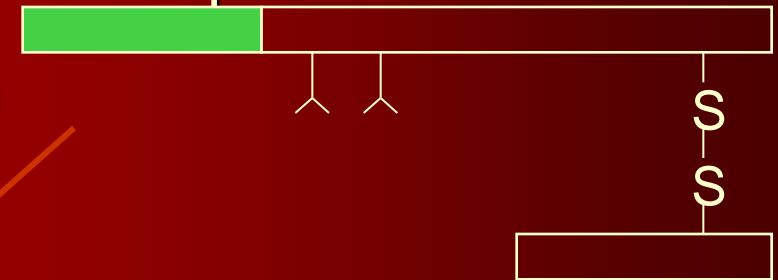
aktivátor plg

Lyz - plazminogen (mol.hmot.82 000)

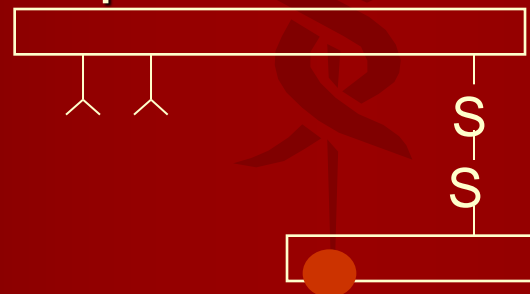


aktivátor plg

Glu - plazmin



lyz - plazmin



└ vazebné miesto pro lyzin  
- S - S - disulfidové můstky

# Fibrinolýza

Vnitřní cesta (krevní)

Zevní cesta (tkáňová aktivace)

kalikrein, (FXIIa, FXIa)

tPA, uPA

C1INH, ATIII

PAI-1, PAI-2

Plazminogen

**PLAZMIN**

Plazminogen

$\alpha$ 2-antiplazmin

fibrinogen

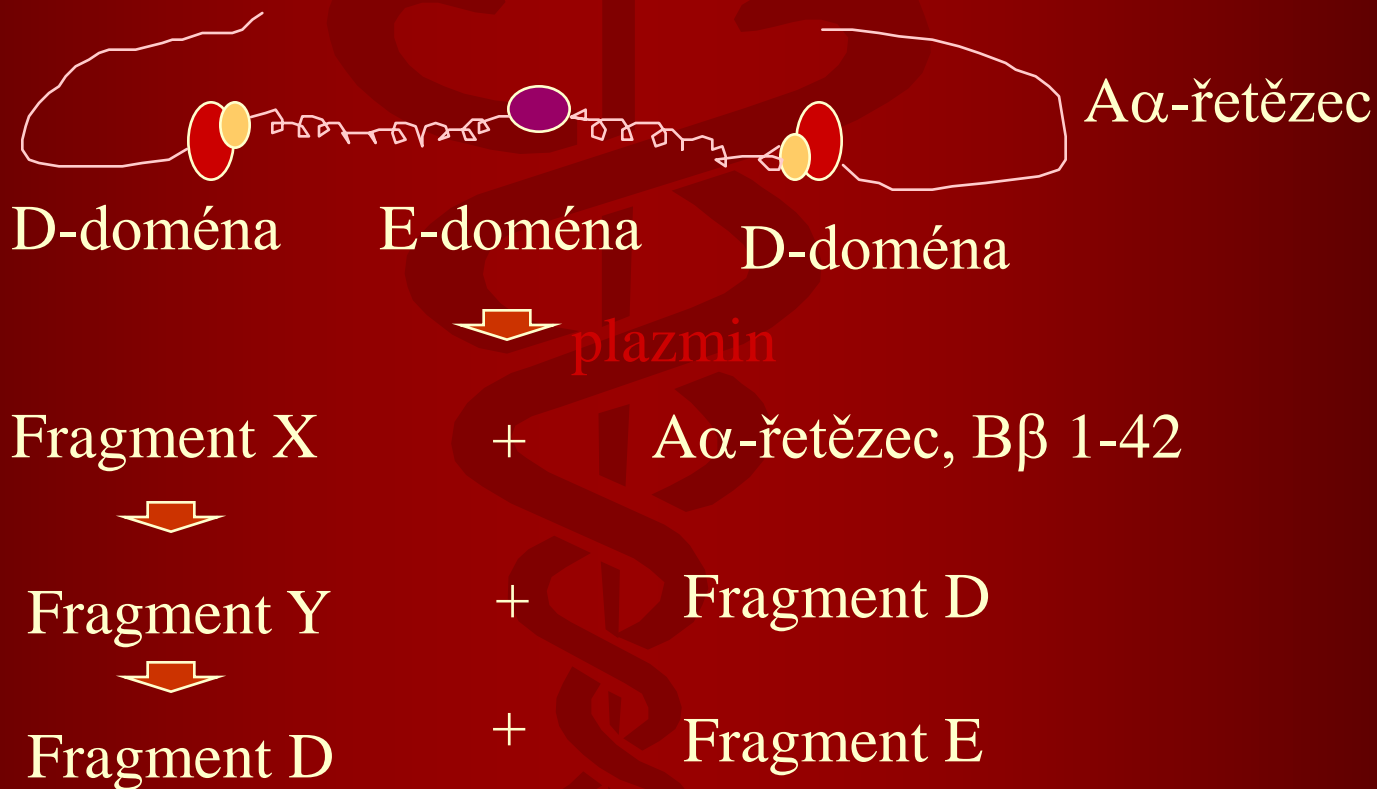
fibrin

FV, VIII

FVa, VIIIa

FVai, VIIIai

# Štěpení fibrinogenu plazminem





# Štěpení fibrinu plazminem



Vznikají fibrin degradační produkty, obsahující zkříženou vazbu

# Inhibitory fibrinolýzy

## ➤ inhibitory plazminu:

↪ alfa<sub>2</sub>-antiplazmin

↪ TAFI - **T**rombin **A**ctivated **F**ibrinolysis **I**nhibitor

## ➤ inhibitory aktivátorů plazminu:

↪ PAI-1 (endotel)

↪ PAI-2 (placenta)

↪ PAI-3 (úloha v patofyziologii fibrinolýzy je nejasná)

# Nespecifické inhibitory fibrinolýzy

## ➤ přirozené inhibitory serinových proteáz:

↳ svůj inhibiční vliv uplatňují zejména proti plazminu

↳ patří sem:  $\alpha_2$ -makroglobulin

$\alpha_1$ -antitrypsin

C1- esterase inhibitor

ATIII

↳ jde za fyziologických stavů o slabé inhibitory

# Jiné mechanismy inhibice fibrinolýzy:

- **HRGP** (histidin rich glycoprotein):
  - ↪ Inhibice vazby plazminogenu na fibrin obsazením lyzinových zbytků fibrinu
- **Trombospondin:**
  - ↪ Vazbou na plazminogen působí jako inhibitor aktivace plazminogenu tPA
- **Lipoprotein (a):**
  - ↪ Vazbou na endotel snižuje koncentraci plazminogenu na endotelu

# TAFI

## Thrombin-Activated Fibrinolysis Inhibitor

- glykoprotein syntetizovaný v játrech
- **odštěpuje z fibrinu lyzinové zbytky**
  - ↳ odstraní tak vazebná místa pro plazminogen a t-PA
  - ↳ tím snižuje vznik plazminu
- inhibuje aktivaci glu-plg (glu-plazminogen) a jeho konverzi na lyz-plg
- uvolňuje PAI-1 z trombocytů

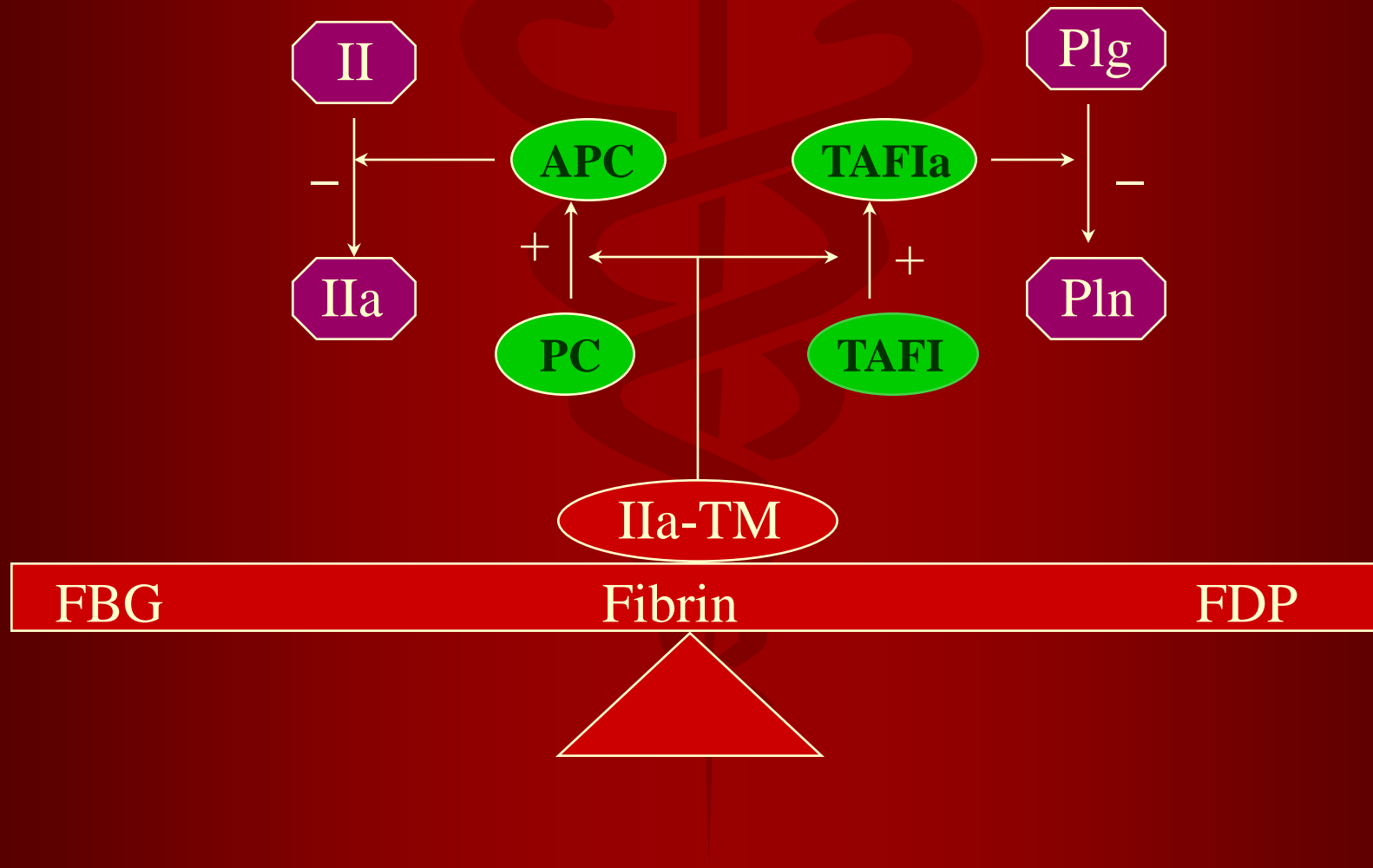
# Aktivace TAFI

- Pouze trombinem – neefektivní – potřebná velká množství IIa
  - ↳ V přítomnosti trombomodulinu probíhá reakce 1250x rychleji
- Aktivace plazminem pomalejší
  - ↳ Vyžaduje přítomnost glykoasaminoglykanů endotelu
  - ↳ Úloha plazminu v aktivaci TAFI zatím není jasná
- Fyziologicky IIa předchází plazmin a je účinnější

# TAFI a trombomodulin

- Při nízké koncentraci TM je stimulována aktivace TAFI na TAFIa (antifibrinolytické působení TM)
- Při vysoké koncentraci TM je aktivace potlačována (zvyšována aktivace PC – profibrinolytické působení TM)
- Navíc je zřejmě důležitá i velikost cév – koncentrace TM na endotelu stoupá směrem ke kapilárám

# Dvojitá úloha trombomodulinu



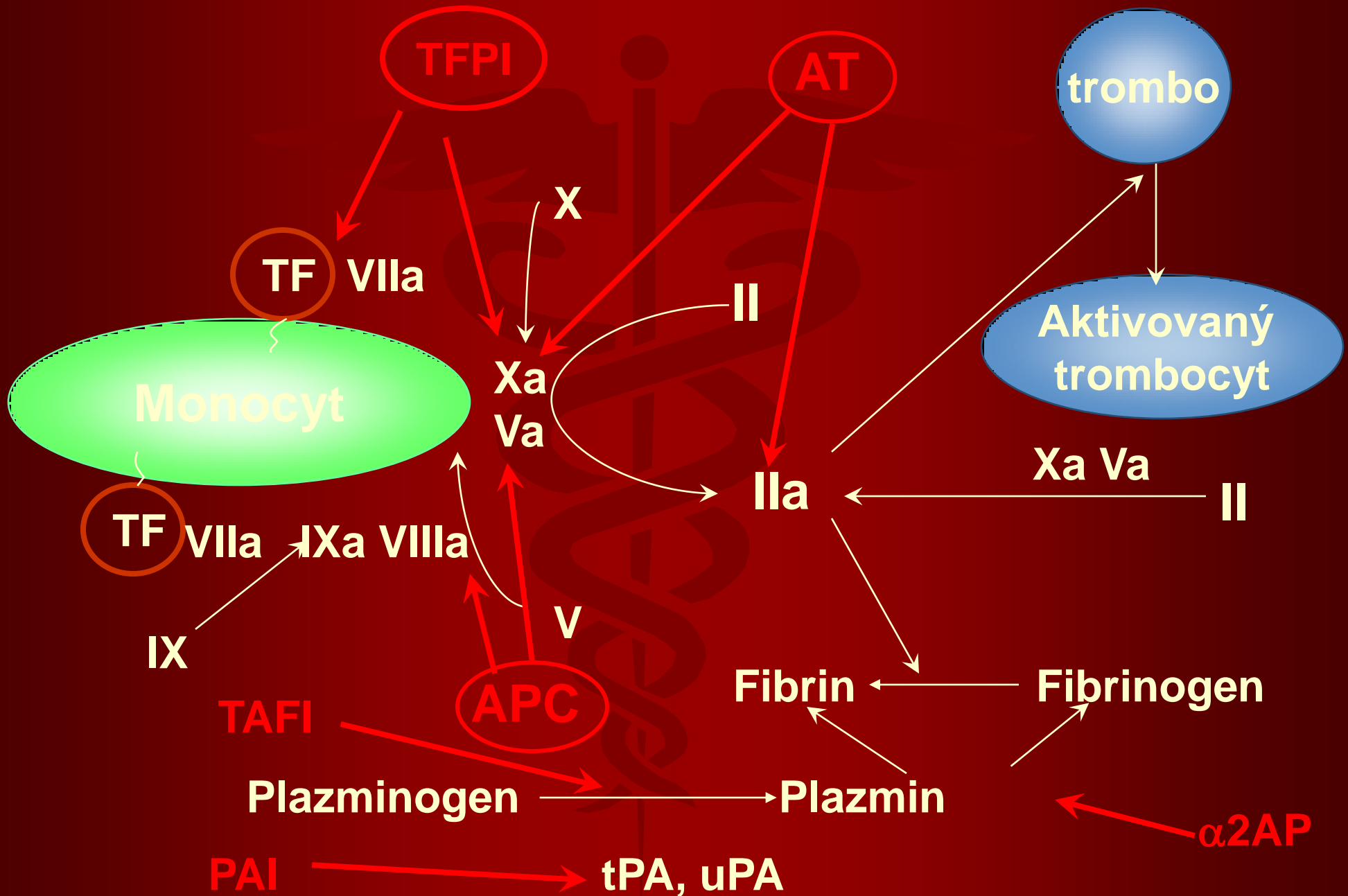


# Fibrinolýza a koagulace

- Aktivace TAFI trombinem indikuje důležitost koagulačního systému v regulaci fibrinolýzy
- **Veškeré poruchy generace trombinu mají za následek i zvýšenou rychlost fibrinolýzy**
- Toto bylo jako první potvrzeno pro defekty FXI – krvácení z tkání s bohatou lokální fibrinolýzou
- Naopak – zvýšená aktivita TAFI je trombofilní stav
  - buď v důsledku zvýšené aktivity koagulačních faktorů
  - nebo samotného TAFI

# Přirozené inhibitory koagulace

- **serpiny (inhibitory proteáz):** Inhibovaná proteáza:
  - ↪ **Antitrombin** (IIa, Xa)
  - ↪ **HC II** (IIa, Xa)
  - ↪  **$\alpha$ -1-antitrypsinm** (Xa, aPC)
  - ↪ **C-1inhibitor** (kalikrein, plazmin)
- **system proteinu C:** (FVa, FVIIIa)
  - ↪ **protein C, S**
  - ↪ **C4bBP (binding protein)**
  - ↪ **TM**
  - ↪ **inhibitor akt.proteinu C**
  - ↪ **EPCR (endotelový receptor PC)**
- **TFPI** (inhibitor zevní koagulační cesty) (TF/FVIIa/FXa)
- **nespecifické inhibitory:**
  - ↪ **alfa2 MG** (IIa, kalikrein, plazmin)



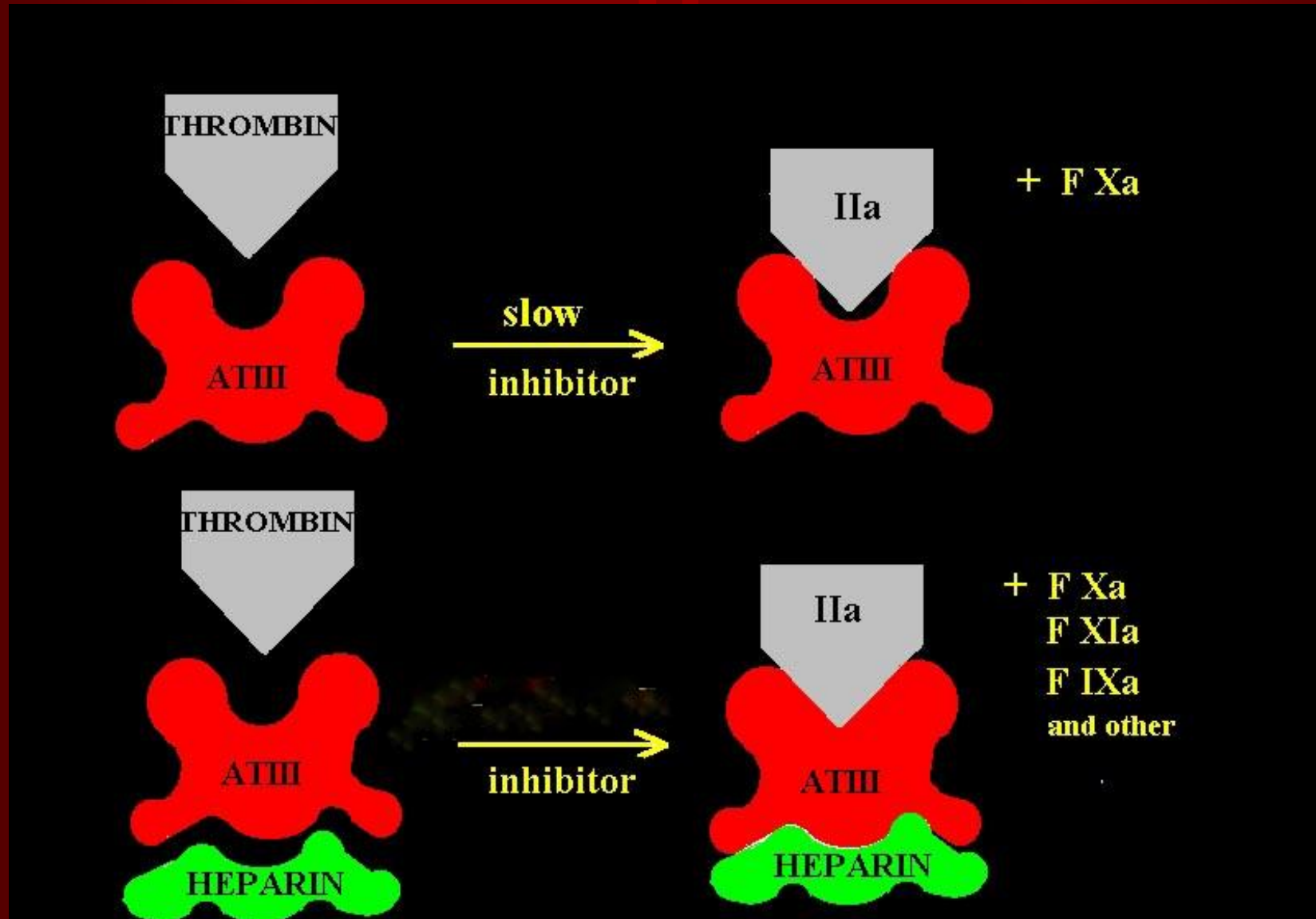
# Antitrombin

- Přirozeně se vyskytující inhibitor proteáz
- **Další serpiny:** heparin kofaktor II,  $\alpha_2$ -antiplazmin, PAI-1, PAI-2, protein C inhibitor,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor (antitrypsin),  $\alpha_1$ -antichymotrypsin, C1inhibitor
- Serpiny tvoří s cílovými proteinázami ireversibilní 1:1 komplex

# Antitrombin

- Je hlavní fyziologický inhibitor trombinu (IIa) a faktoru Xa
  - ↳ inhibuje i IXa, XIa, XIIa a fragmenty, kalikrein, plazmin, TF-FVIIa
- přítomnost heparinu a heparinu podobných látek (glykosaminoglykanů - GAG) urychluje tuto reakci 1000 – 2 000x - vazba na AT je reverzibilní
- GAG mají úlohu kofaktoru v této reakci

# Antitrombin



# Rozdíl mechanismu reakce AT III s UFH a LMWH

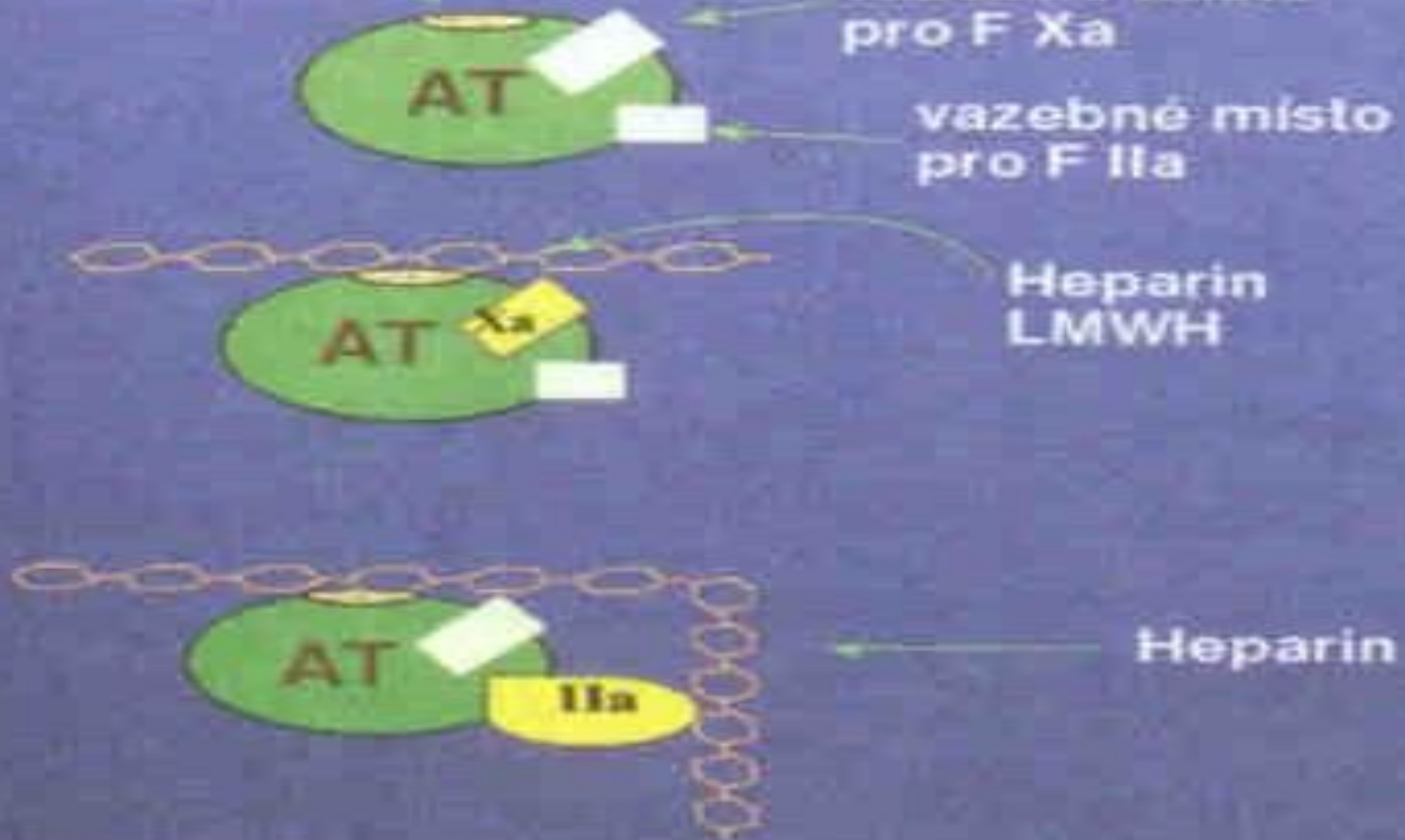
Místo pro navázání heparinu

vazebné místo pro F Xa

vazebné místo pro F IIa

Heparin  
LMWH

Heparin

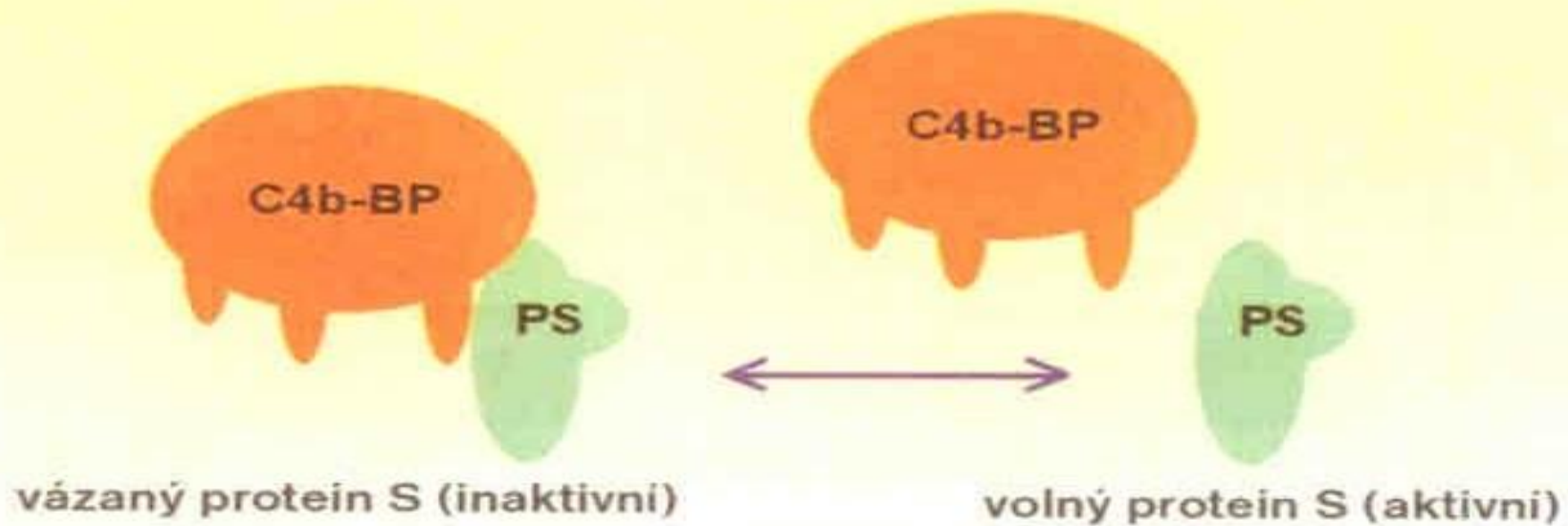


# Antitrombin

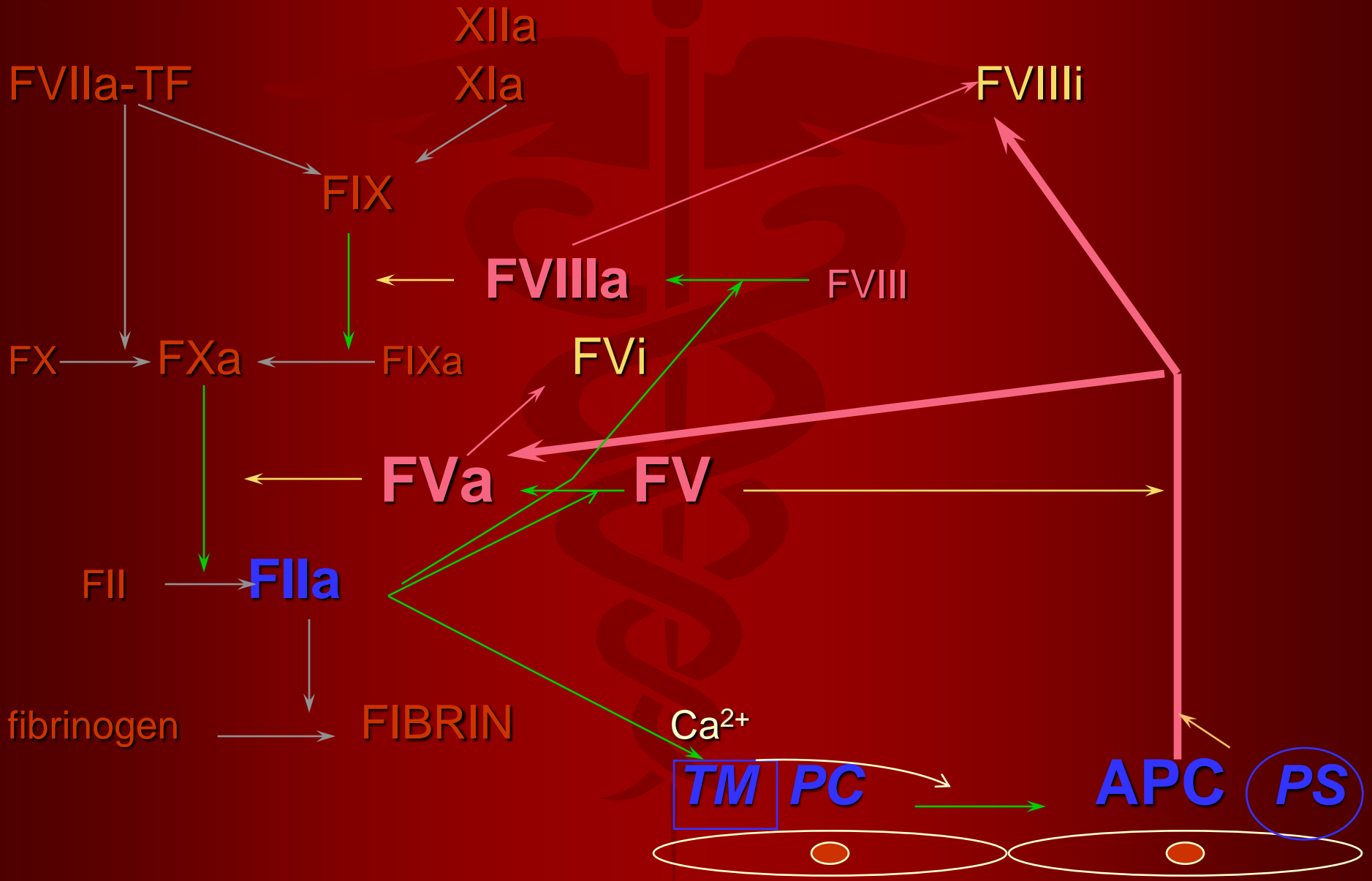
- Protizánětlivé působení - schopnost AT stimulovat tvorbu prostacyklinu v buňkách endotelu
  - ↪ prostacyclin působí
    - ◇ vazodilataci
    - ◇ inhibičně na destičky
    - ◇ inhibičně na aktivaci mononukleárů
    - ◇ indukci rezistence na endotoxin
- Heparin inhibuje tuto funkci AT



# System proteinu C



# System proteinu C



# Protein C

- K-dependentní glykoprotein, serin. proteáza
- syntetizován v játrech
- **aktivován na endotelu komplexem IIa/TM**
- **EPCR** - receptor endotel. buněk pro PC
  - ↪ podporuje aktivaci PC na endotelu
- **za přítomnosti kofaktoru proteinu S:**
  - ↪ štěpí FVa, FVIIIa

# Protein S

- K-dependentní protein
- syntetizován v játrech, cévním endotelu, megakaryocytech a d.
- uložen v alfa-granulích trombocytů
- **kofaktor APC (aktivovaný PC) při enzymatickém štěpení kofaktorů Va a VIIIa**
- nezávisle na APC přímo inhibuje faktory Va a Xa

# Protein S

- **v plazmě je asi 60% nekovalentně vázáno (komplex 1:1) na C4BP:**
  - ↳ regulační protein cesty komplementu
- **vazba je reverzibilní**
- **vázaný PS již nemá funkci kofaktoru**

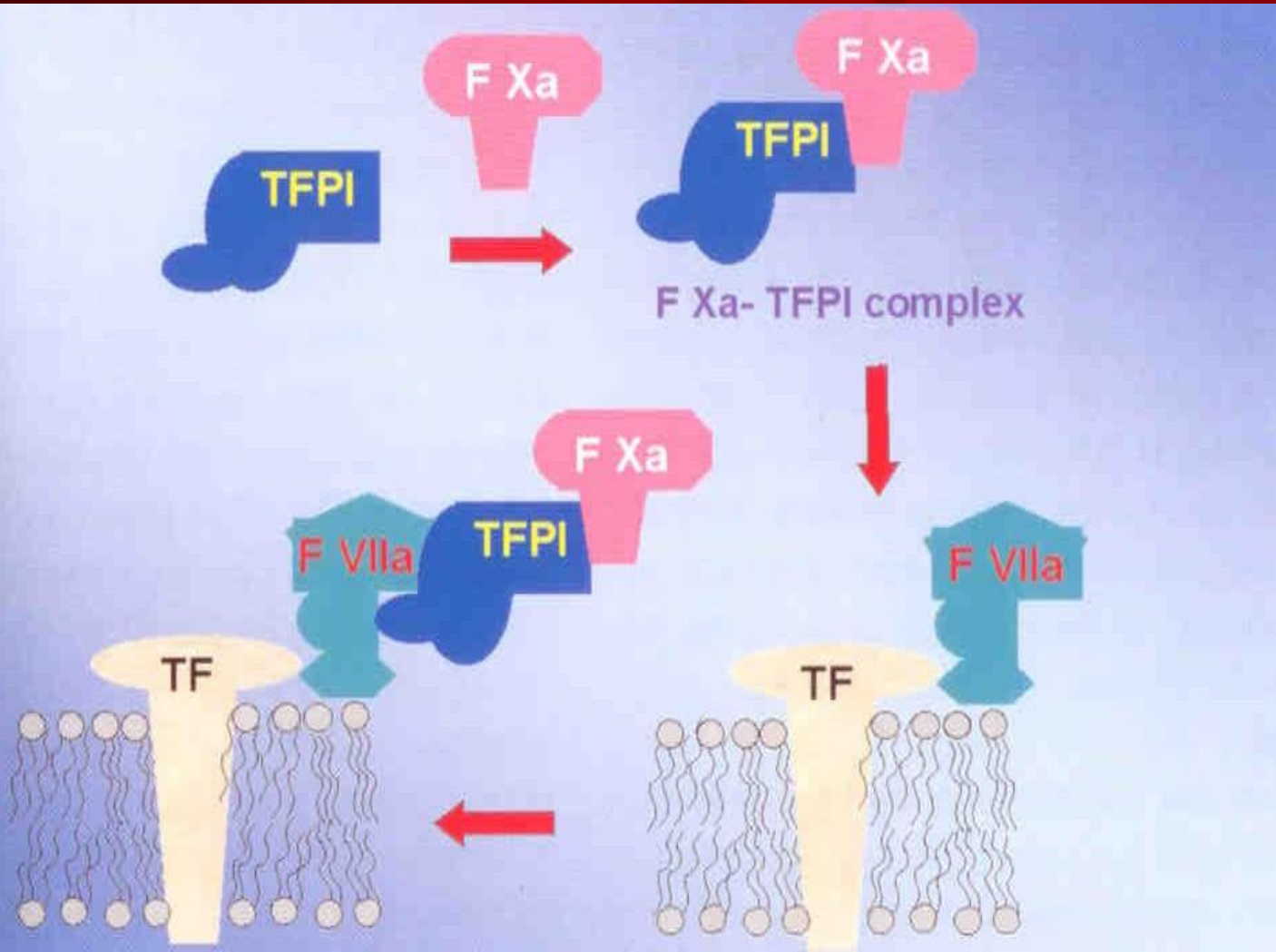
# Trombomodulin

- transmembránový protein
- trombin vázaný na TM ztrácí koagulační aktivitu
- **v komplexu s trombinem aktivuje PC**
- **v komplexu s trombinem aktivuje TAFI**  
(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)
- urychluje inhibici trombinu antitrombinem

# TFPI - inhibitor zevní koagulační cesty

V iniciační fázi koagulace inhibuje:

- uvolněný FXa
- komplex TF/FVIIa
- až po vazbě na FXa

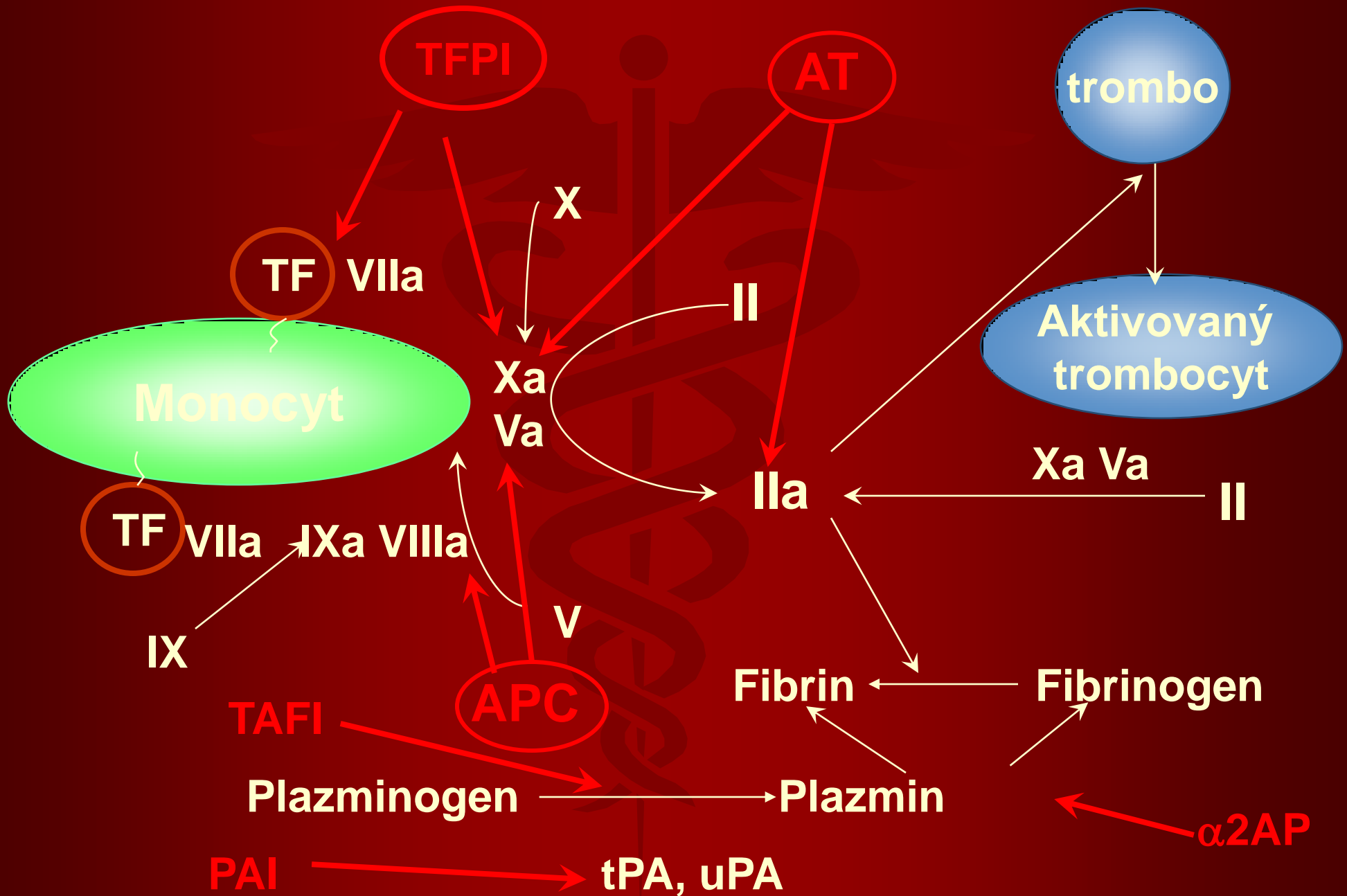


**Je tvořen:**

- v endotelu

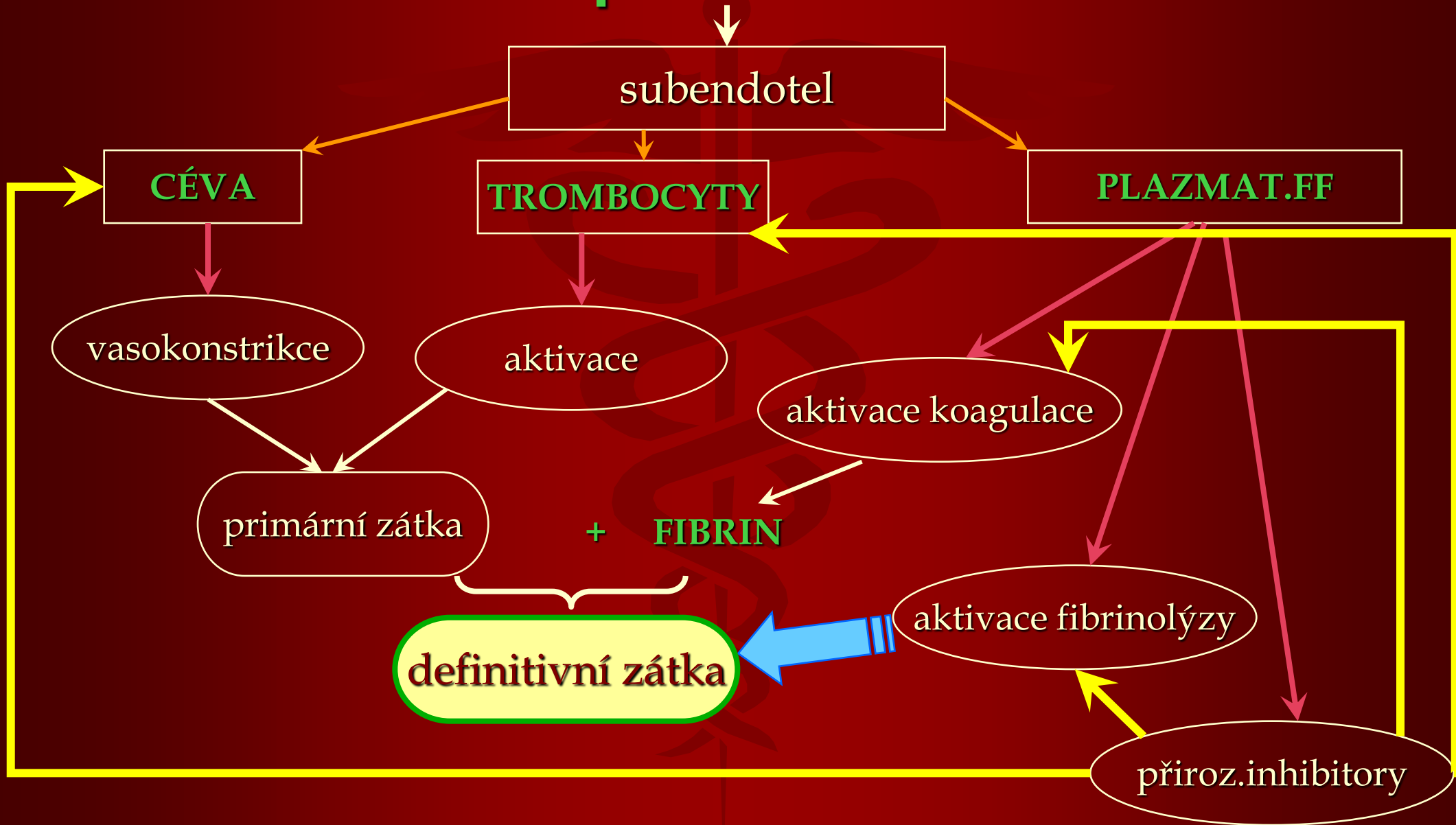
**Je uvolňován:**

- heparinem
- současně s TF





# Poranění = poškození endotelu



<b>Factors</b>	<b>Plasma half life (hour)</b>	<b>Plasma Concentration (microgram/ml)</b>
<b>Fibrinogen</b>	72-120	2,000-4,000
<b>Prothrombin</b>	60-70	100-150
<b>V</b>	12-16	5-10
<b>VII</b>	3-6	0.5
<b>VIII</b>	8-12	0.1
<b>IX</b>	18-24	4-5
<b>X</b>	30-40	8-10
<b>XI</b>	52	5
<b>XII</b>	60	30
<b>Protein C</b>	6	4-5
<b>Protein S (total)</b>	42	25
<b>Tissue Factor</b>	---	---
<b>Thrombomodulin</b>	---	---
<b>Antithrombin</b>	72	150-400
<b>Tissue Factor Pathway Inhibitor</b>	---	0.1

Zkratka	Místo tvorby	Koncentrace	Poločas hod.	Mol.hm kDa	Chromozom	Typ	Cil.enzym/bílkovina
ATIII	játra, endotel	0,10 - 0,25 g/l	45 - 70	62	1	serpin	Ila, Xa
HCII	endotel	8,0 - 9,0 mg/ml	-	65	22	serpin	Ila, Xa
a <sub>2</sub> MG	trombo, endotel.bb. makrofágy	2,0 - 2,5 g/l	200 -250	725	12	-	Ka, plazmin, Ila
C1INH	játra	0,18 - 0,22 g/l	38 - 40	105	11	serpin	XIIa, Ka
a <sub>1</sub> AT	trombo, mgk	1,3 - 2,5 g/l	90 - 96	55		serpin	Xa, APC
a <sub>2</sub> AP	játra	0,05 - 0,07 g/l	60	67	18	serpin	plazmin
PAI-1	endotel, trombo	0,01 mg/l	-	52	7	serpin	tPA, uPA
PAI-2	placenta	<0,005	-	46/70	18	serpin	uPA
TFPI	endotel	0,1 mg/ml	-	33	2	kunin	Xa, TF/VIIa
PC	játra (K.vit.)	4,0 - 5,0 mg/ml	5 - 6	62	2	serin. proteáza	Va, VIIIa
PS	játra (K.vit.)	0,02 - 0,04 g/l	60	69	3	kofaktor	Xa, FVIII
TM	endotel	-	-	75-105	20	kofaktor	Ila, (Xa)
iAPC	játra	3,0 - 5,0 mg/ml	-	57		serpin	APC, Ka