



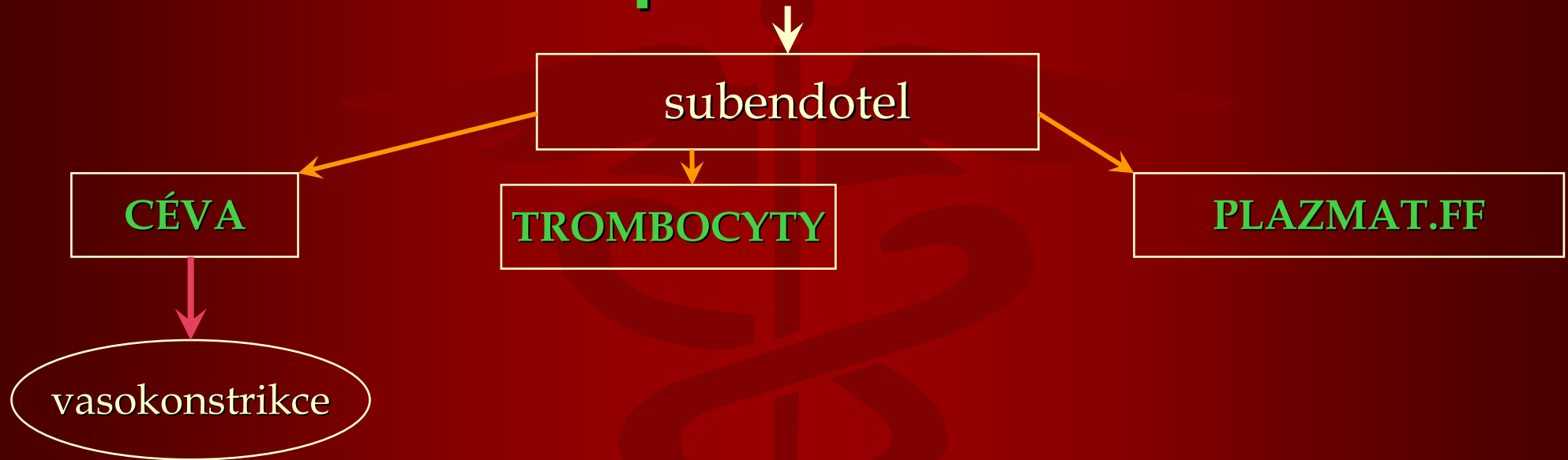
# **Fyziologie hemostázy (plazmatické koagulace)**

P. Smejkal

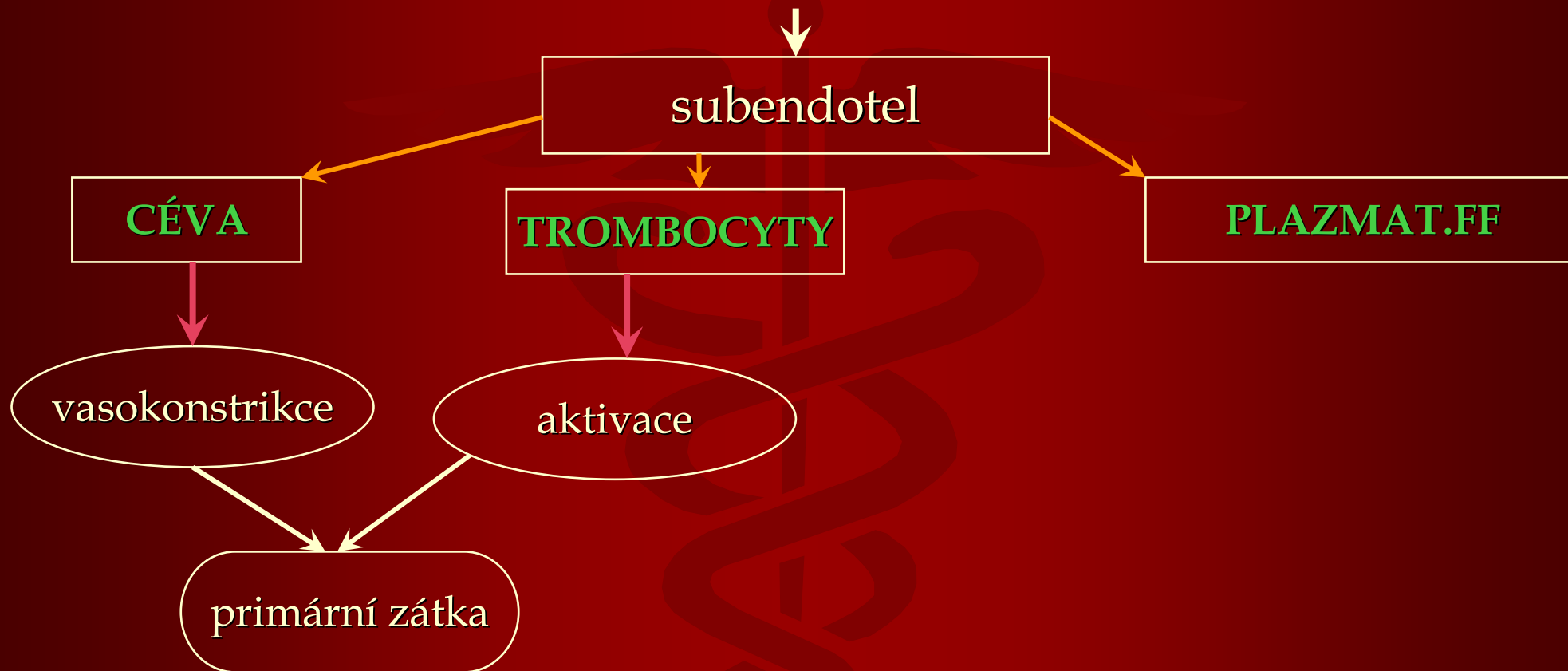
# Hemostáza

- **je schopnost organismu zastavit krvácení**
  - ↪ udržení tekutosti krve při něporušeném 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

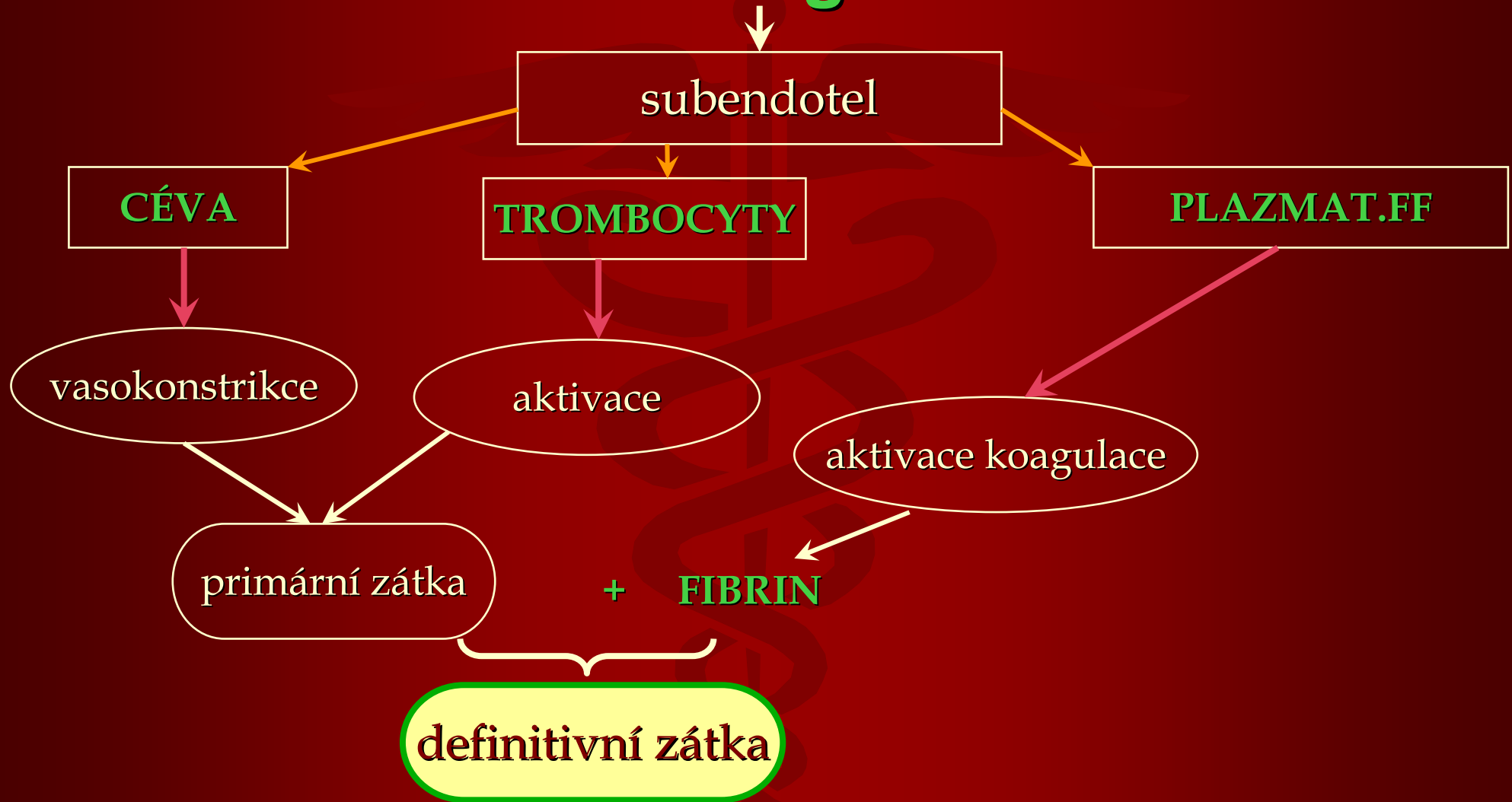
# Poranění = poškození endotelu



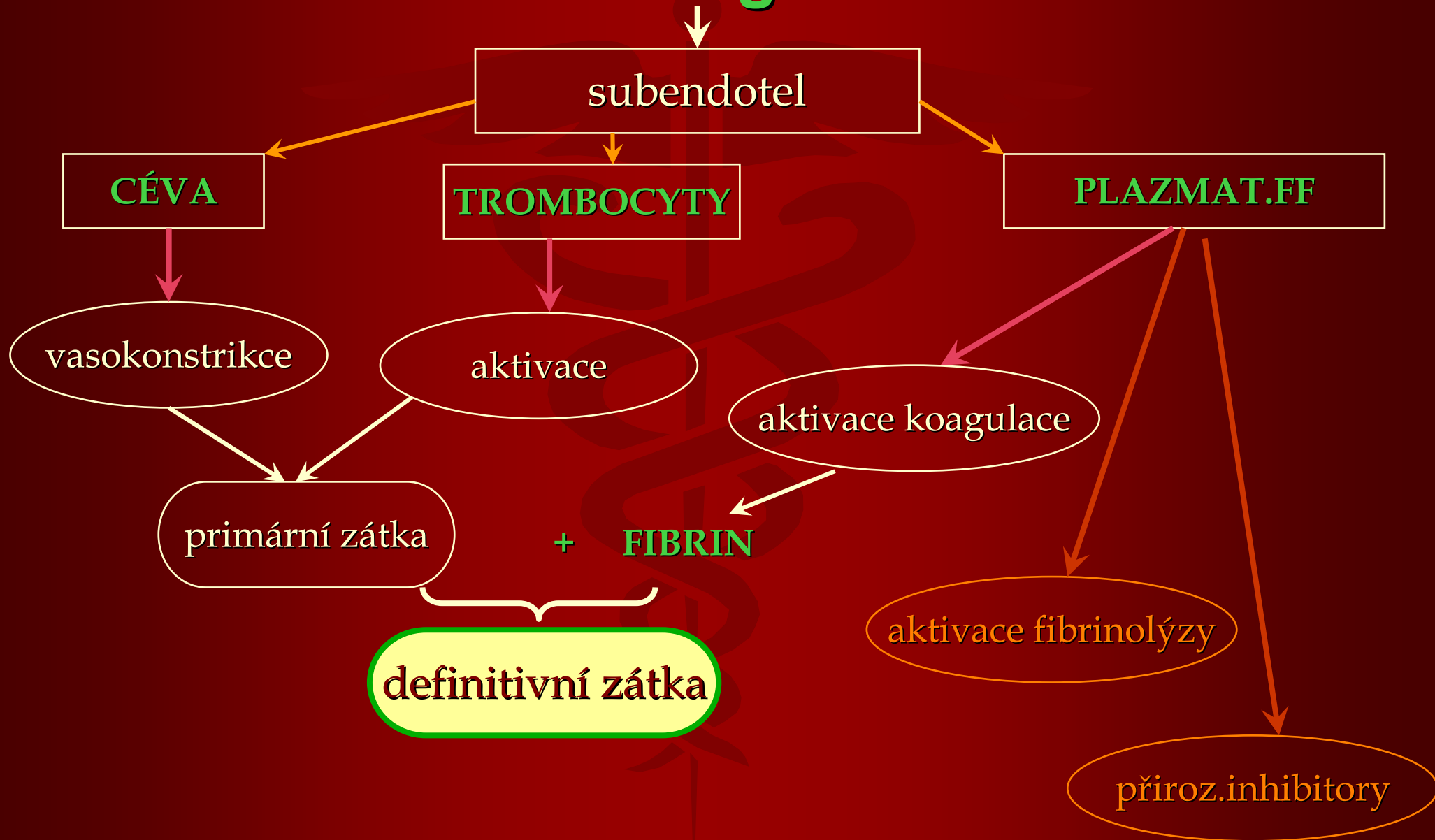
# Primární hemostáza



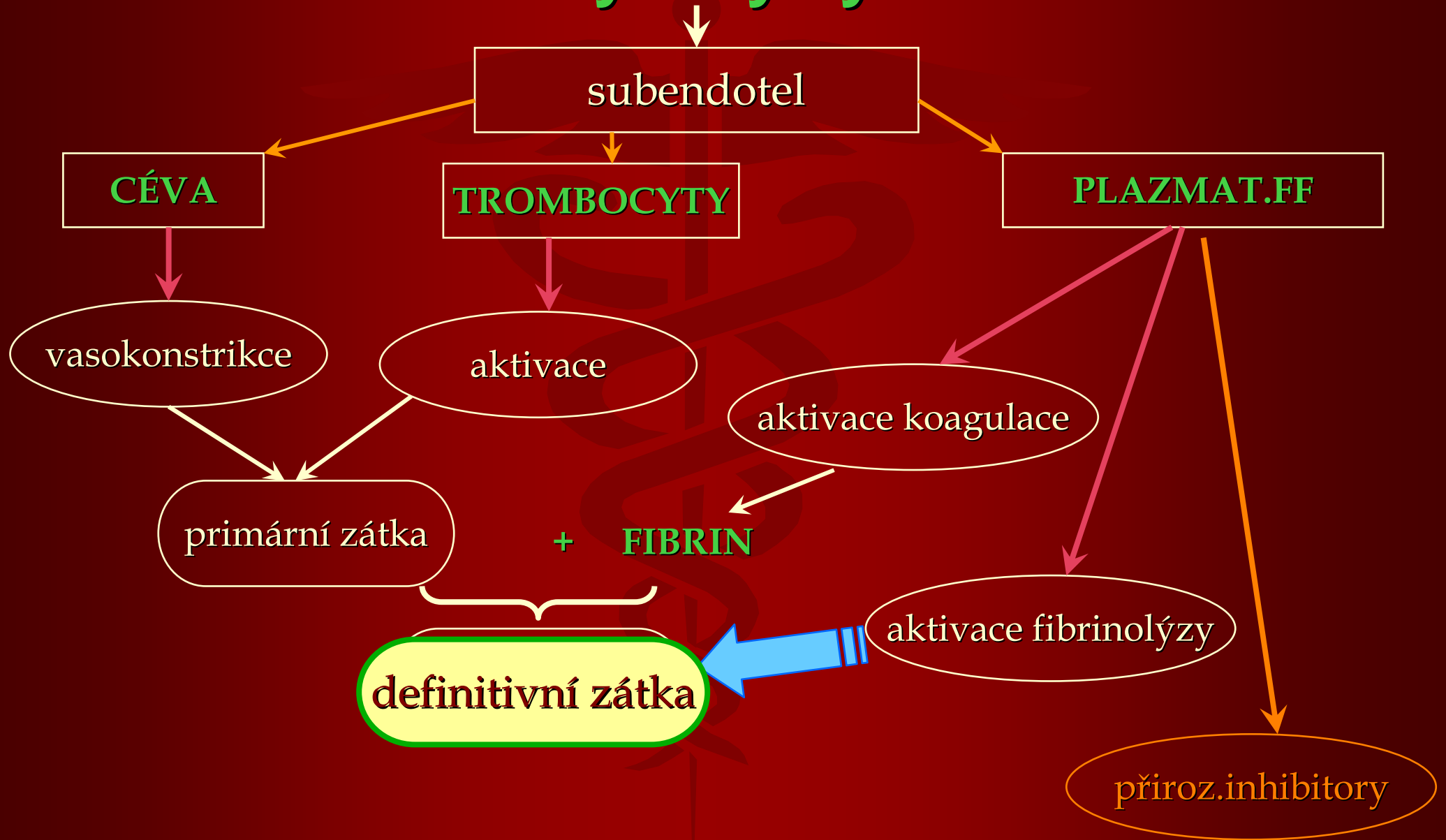
# Hemokoagulace



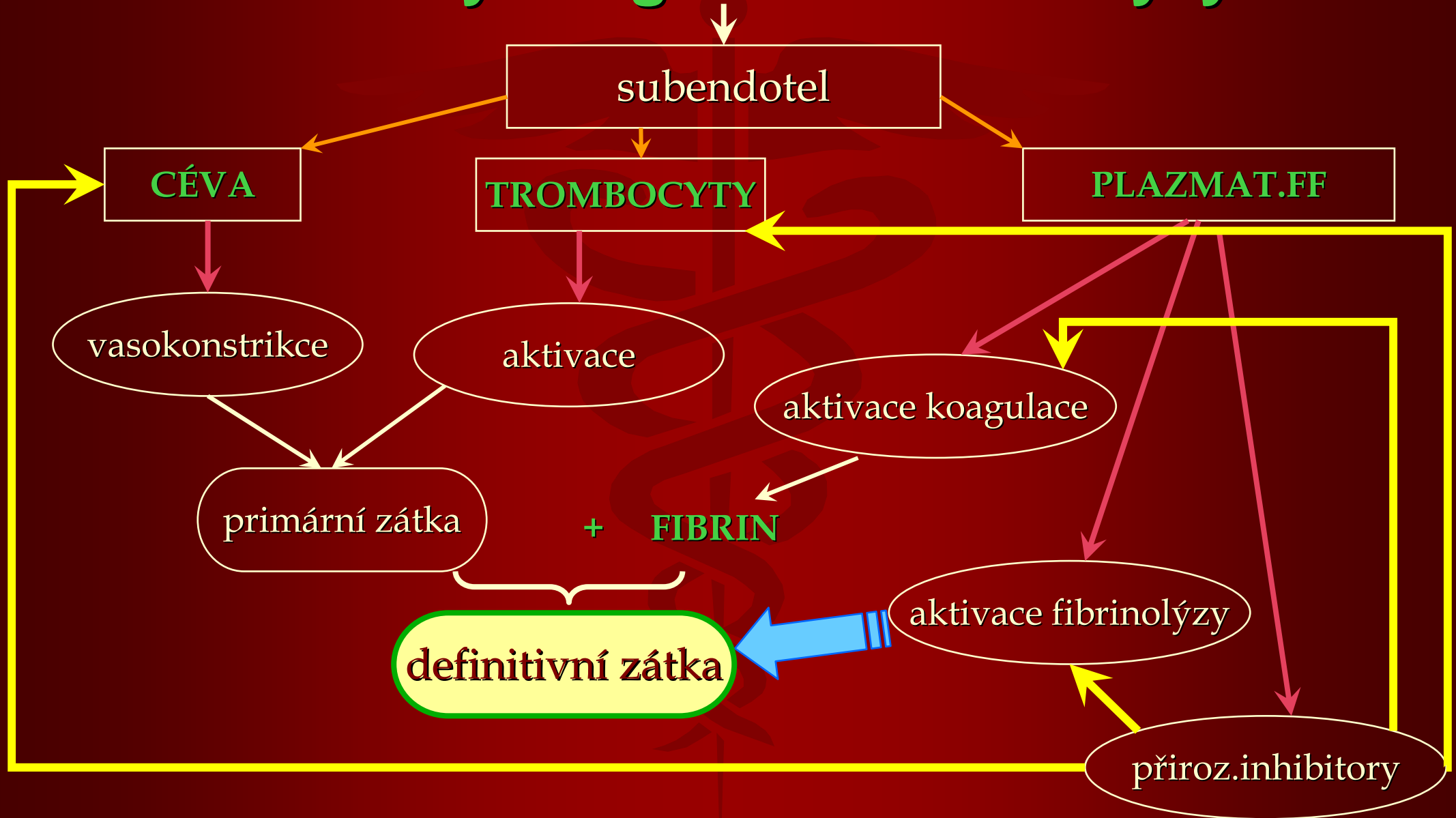
# Hemokoagulace



# 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  $\text{PGI}_2$  - tromboxan  $\text{A}_2$
  - ↪ NO - 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
- Platelet Derived Growth Factor (růstový faktor odvozený z destiček)
- 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
- podporující zánět
- podporující růst
- tkáňový faktor
- PAF
- vWF
- PAI

# Markery aktivace a poškození endotelu

## ➤ TF

↳ exprimovaný na povrchu endotelu odráží stupeň jeho stimulace

## ➤ t-PA, PAI-1

Uvolnění při

## ➤ trombomodulin

poškození

## ➤ vWF

endotelu



# Krev

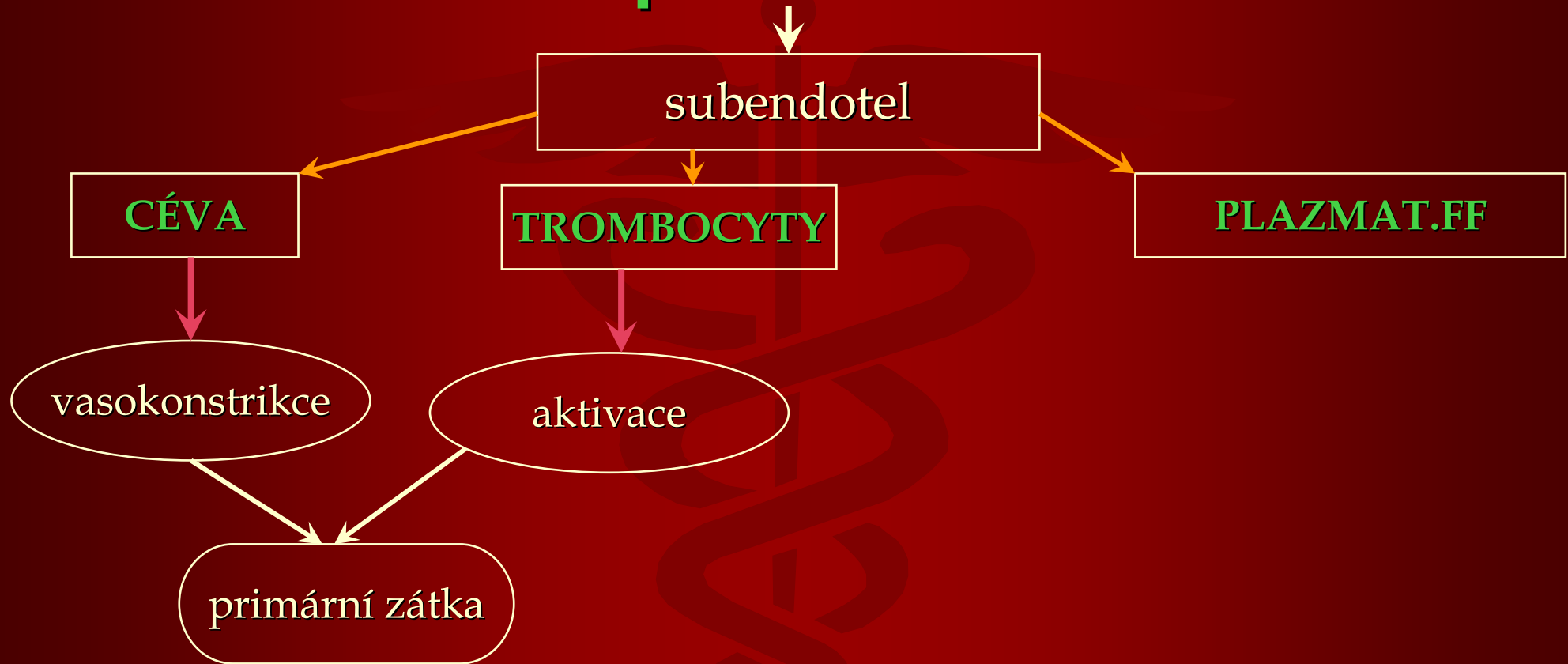
## Tekutá část – plazma

- Voda
- Organické látky
  - ↳ Bílkoviny
  - ↳ Sacharidy
  - ↳ Tuky
  - ↳ Hormony
  - ↳ Vitaminy
  - ↳ Enzymy
- Anorganické látky

## Buňky – krevní tělíška

- Červené krvinky
- Bílé krvinky
- Krevní destičky

# Poranění = poškození endotelu



# Krevní destičky

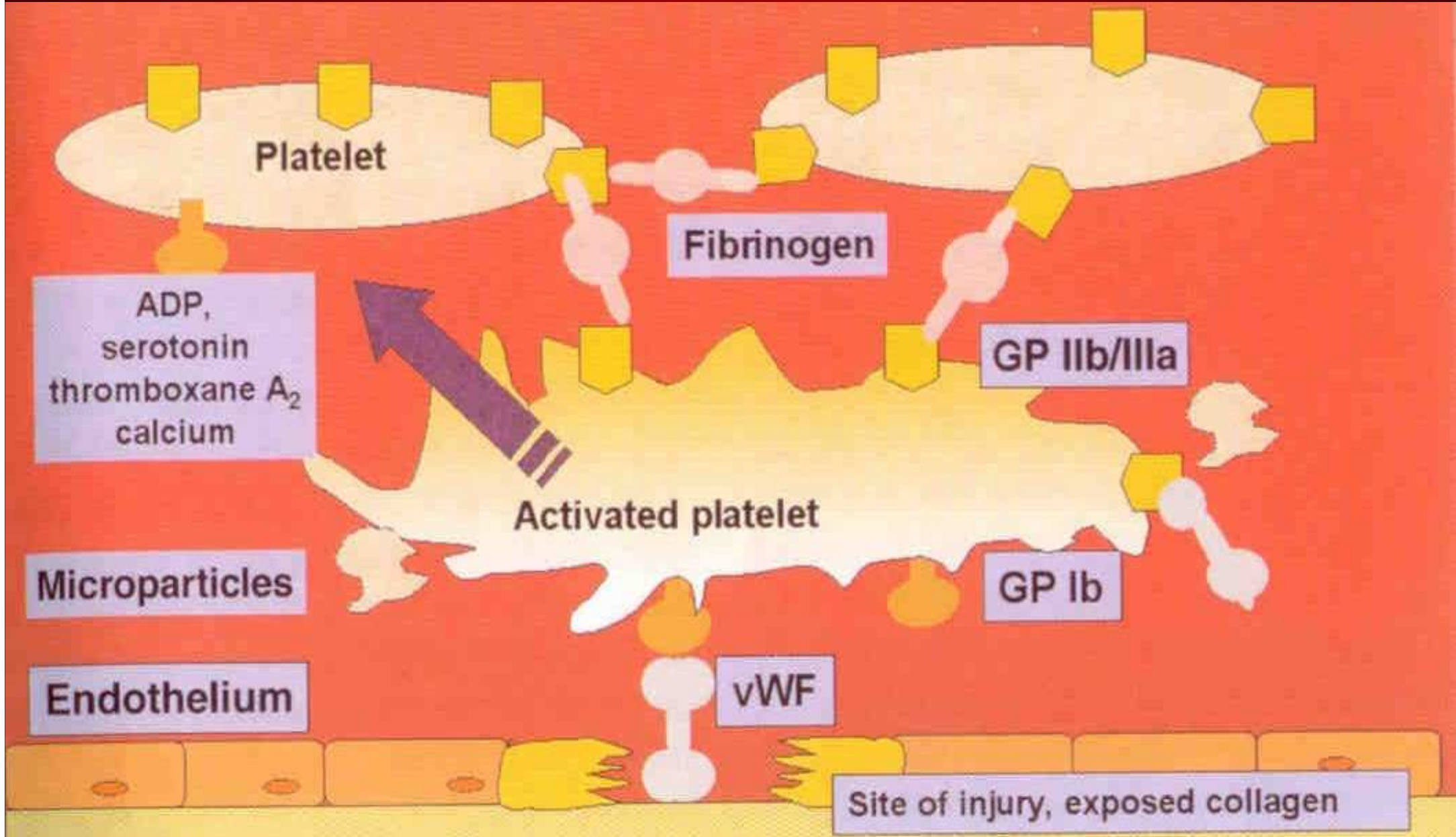
Funkce trombocytů při zástavě krvácení je dvojí:

- tvorba primární krevní zátky,
- tzv. prokoagulační
  - ↪ tj. poskytnutí povrchů = fosfolipidů pro průběh koagulačních dějů - PF3
    - ↪ vazba na vit. K závislých faktorů: FII, VII, IX, X
    - ↪ vazba kofaktorů: 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 – neutralizace GAG
- vWF – adheze, agregace
- FV – prokoagulačně
- PAI-1 – inhibice fibrinolýzy
- PDGF – růst tkáně, hojení
- trombospondin – agregace
- fibrinogen – agregace
- fibronectin – adheze
- PS – inhibice koagul. FF

## denzní granula

- ATP, ADP - 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
  - ↪ **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

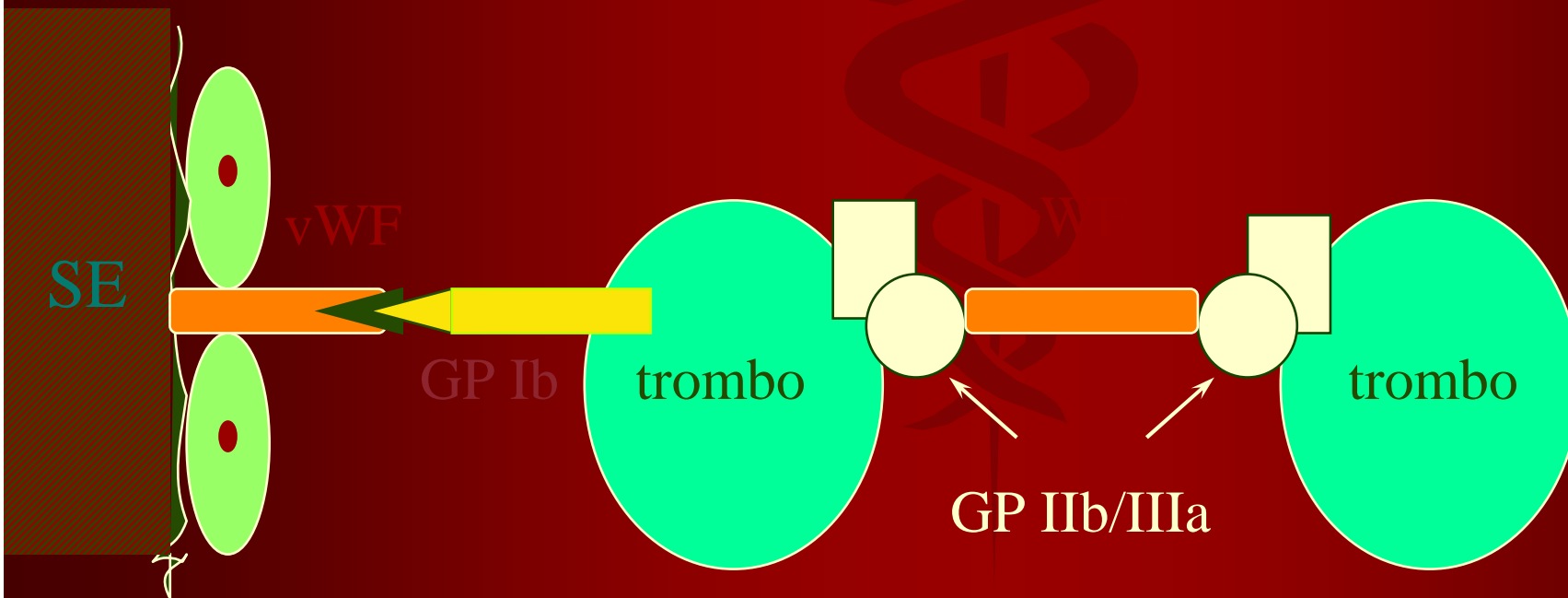
- je adhezivní protein
- **tvořen v endotelu a megakaryocytech**
- hraje klíčovou roli v primární hemostáze a koagulaci
- zralý vWF představuje sérii multimerů od 500 kD až přes 10.000 kD, každý s komplexní strukturou
- cirkulující vWF se váže s FVIII



# vWF - primární hemostáza

Multimery o vysoké molekulové hmotnosti

- adheze trombocytů k subendotelovým strukturám prostřednictvím GP 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
- uvolňuje FVIII do oběhu
- efekt kofaktoru při aktivaci FVIII trombinem

# 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
  - ↳ výrazný stimulátor agregace trombocytů
- aktivace receptorů GP IIb/IIIa
- přesun negativně nabitých fosfolipidů na povrch
  - ↳ umožňují vazbu koagulačních faktorů v místě krvácení

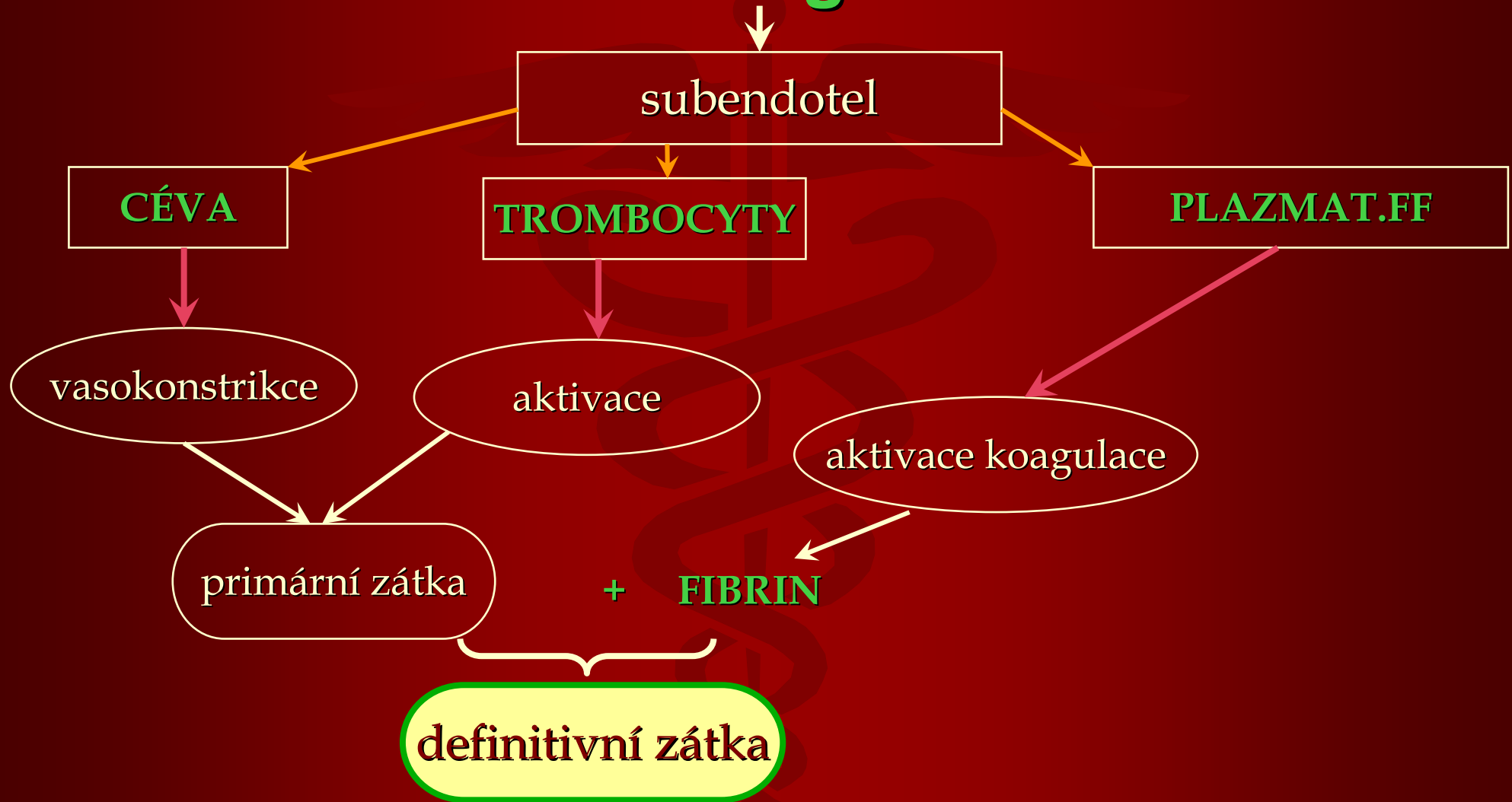
# Agregace

- 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 TXA2 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  
PLG, tPA, uPA, PC
- transglutaminázy: FXIII

## Kofaktory:

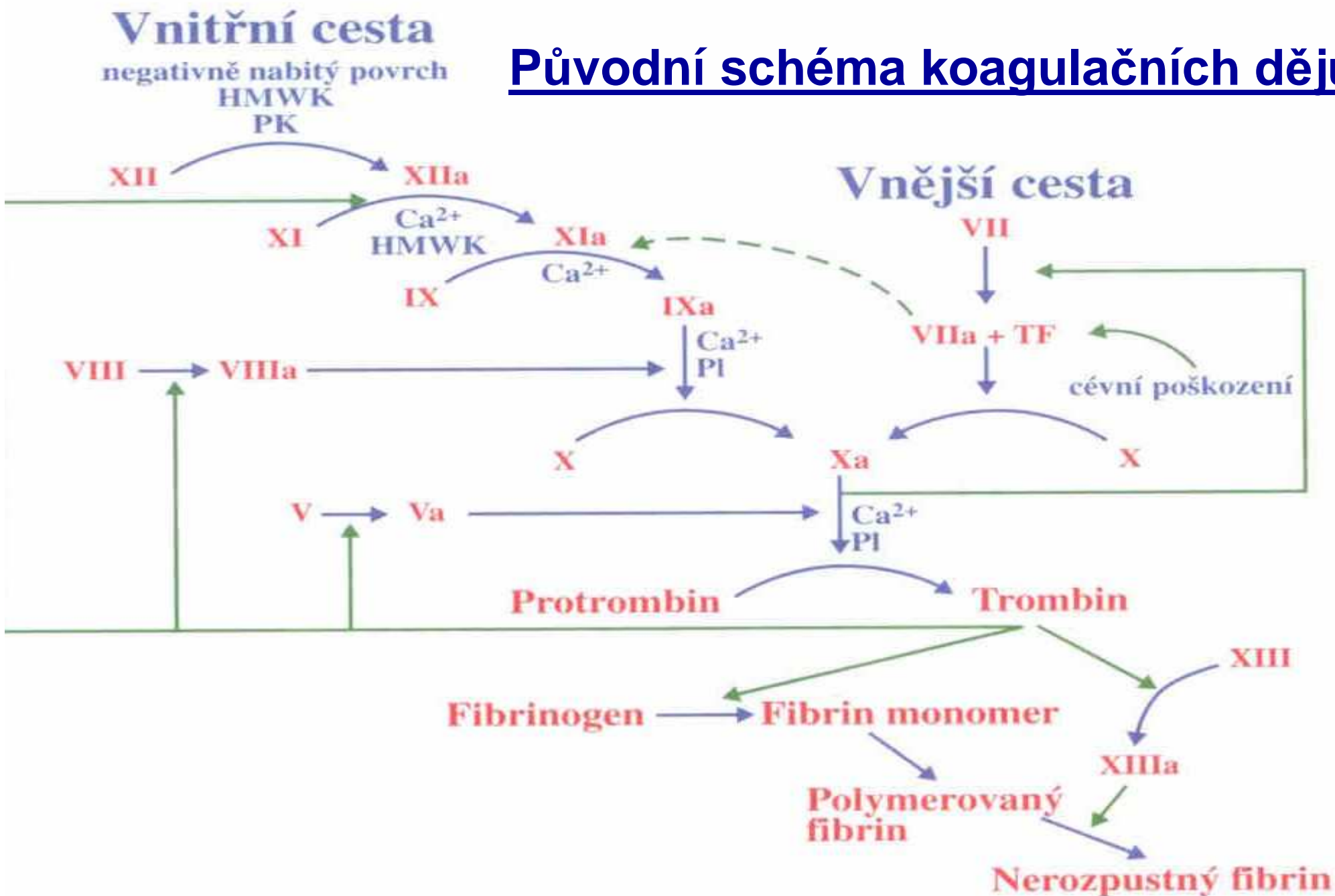
- plazmatické: FV, VIII, HMWK  
PS
- buněčné: TF  
TM, EPCR

**Substrát:** fibrinogen

**Regulační proteiny:** AT III, HC II, C1inh,  $\alpha$ 2AP, PAI-1,2,3  
PC, TFPI,  $\alpha$ 2MG

**Fosfolipidy** (negativně nabité): fosfatidylserin, fosfatidyletanolamin  
**Ca<sup>2+</sup>**

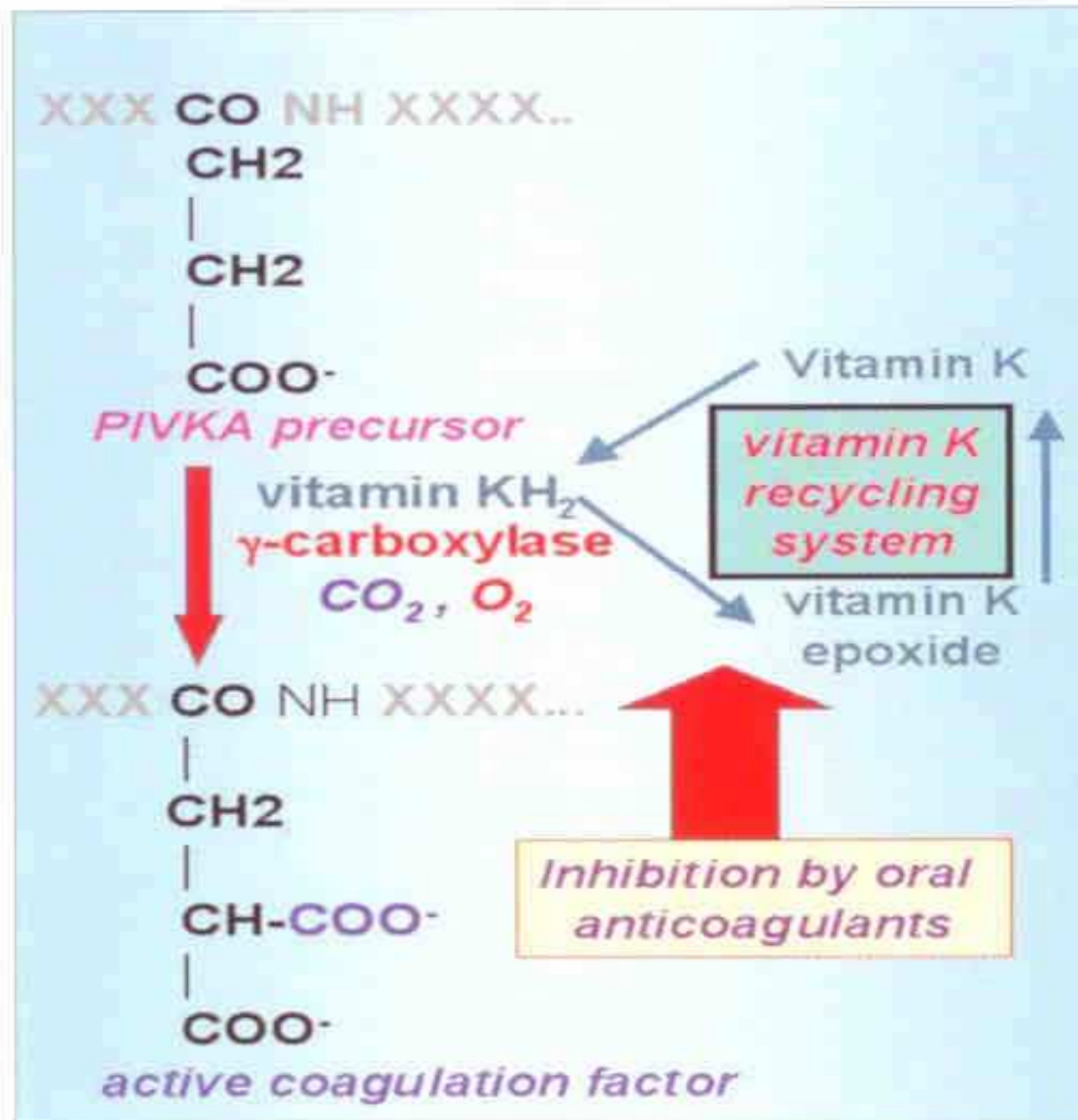
# Původní schéma koagulačních dějů



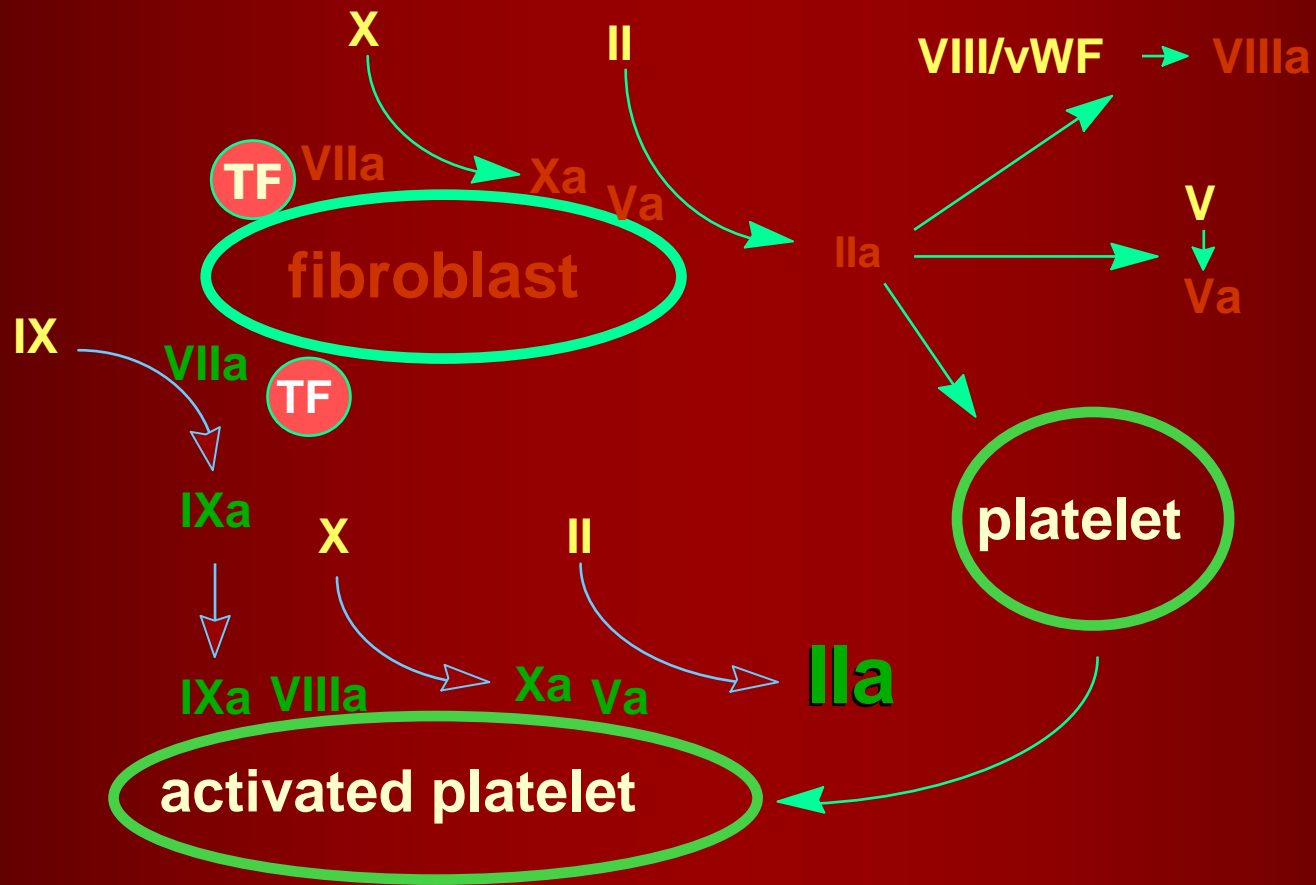


# Koagulační faktory vitamín K dependentní

- FII, FVII, FIX, FX
- 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)



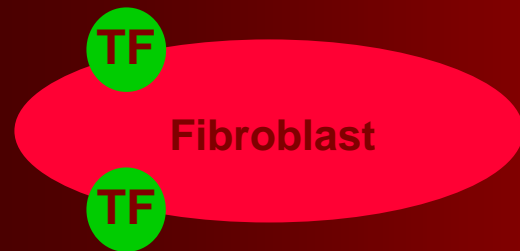
# Současný model koagulace



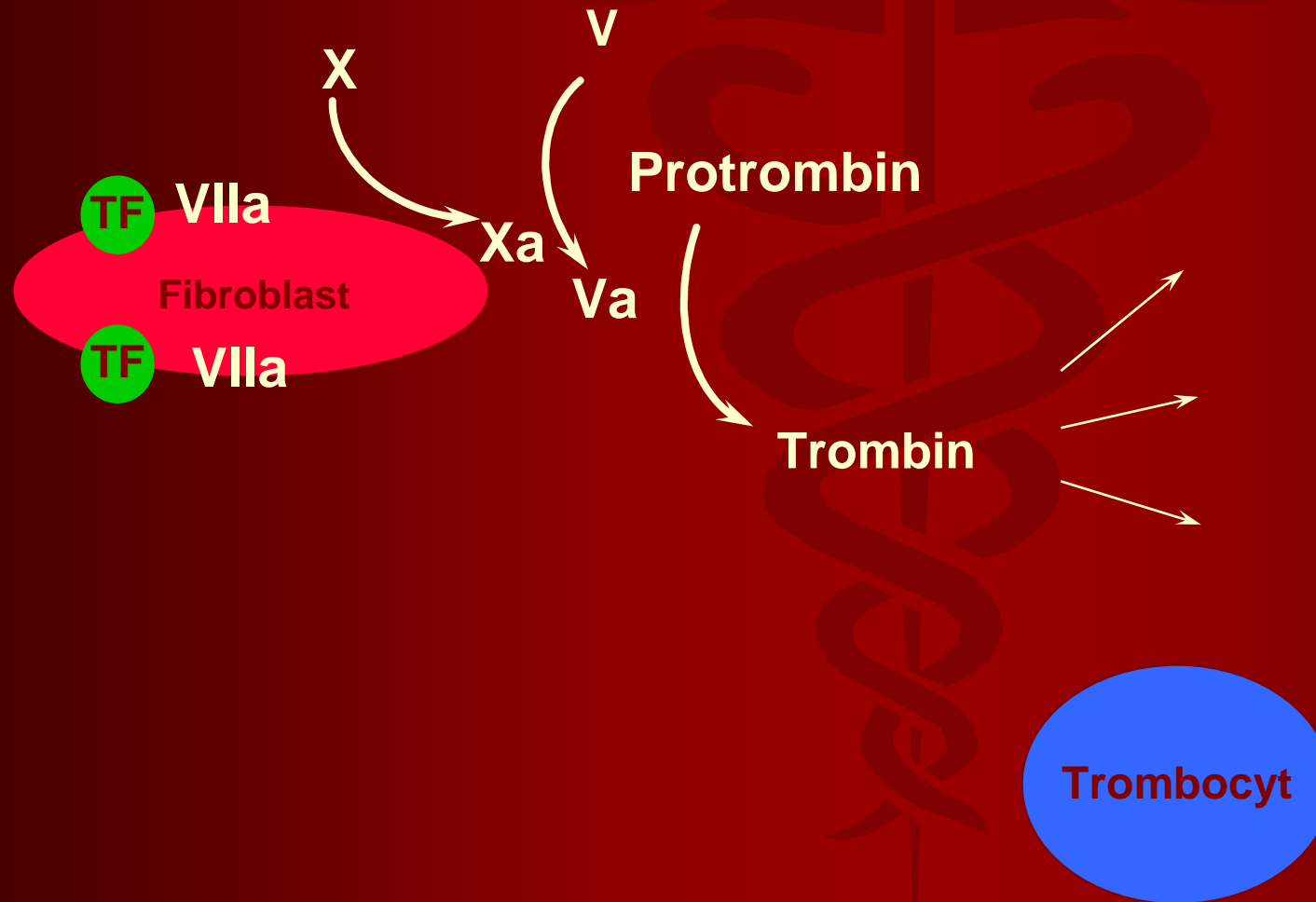
# Hemostáza a tkáňový faktor (TF)

- 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

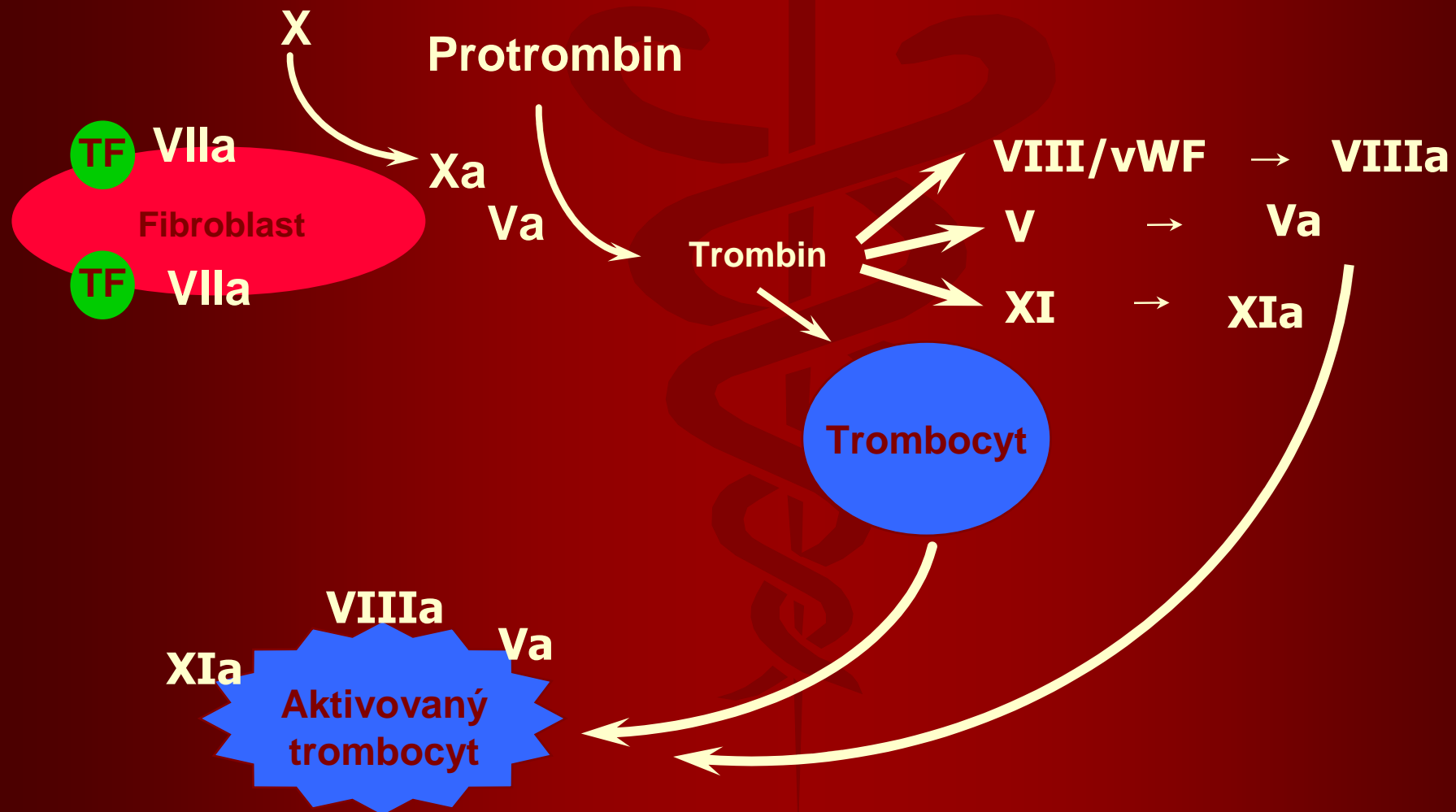
# Zahájení (iniciace) koagulace



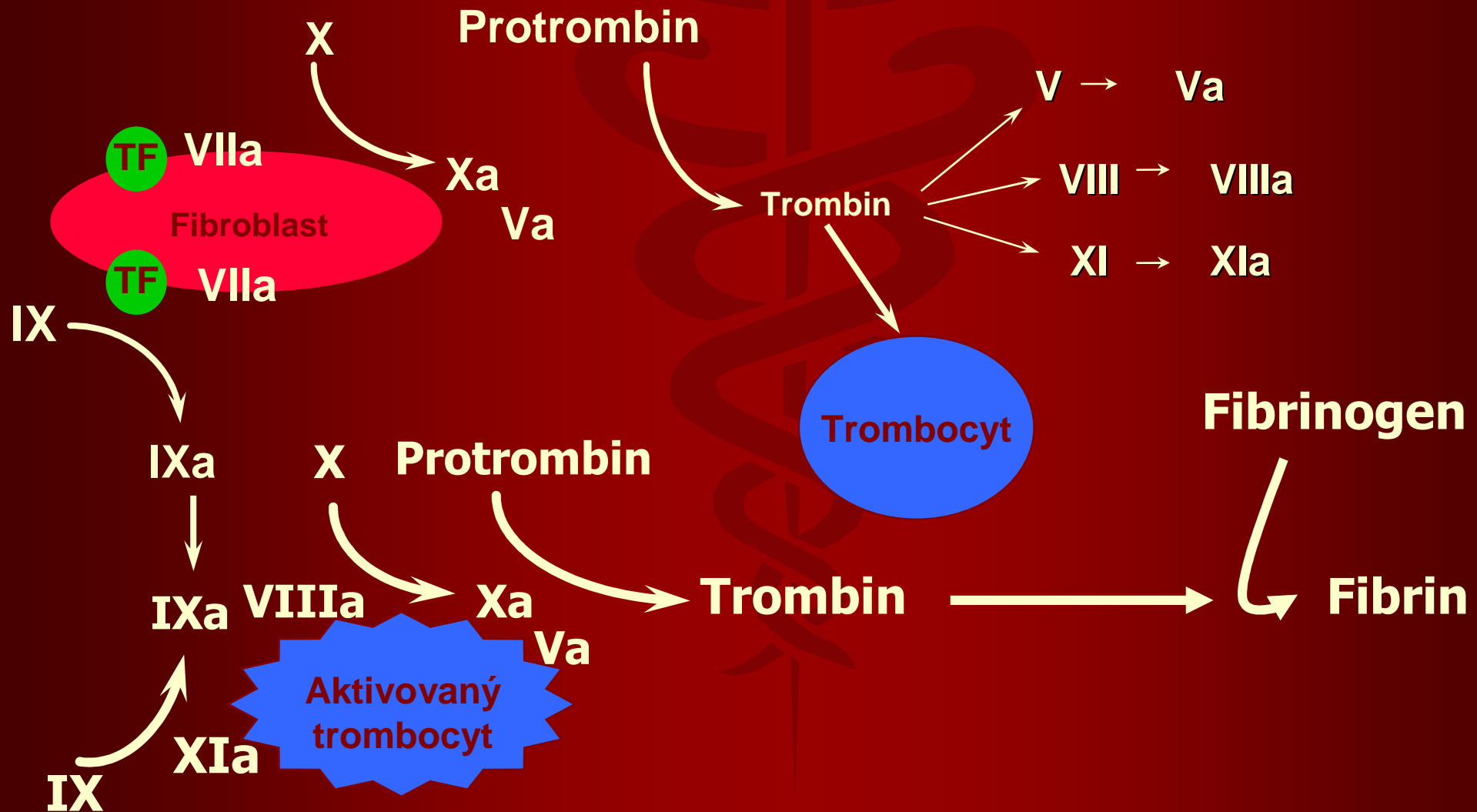
# Zahájení (iniciace) koagulace



# Fáze aplikace 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, 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 EC 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 IC na „tělo“ receptoru a slouží jako transmembránový signál

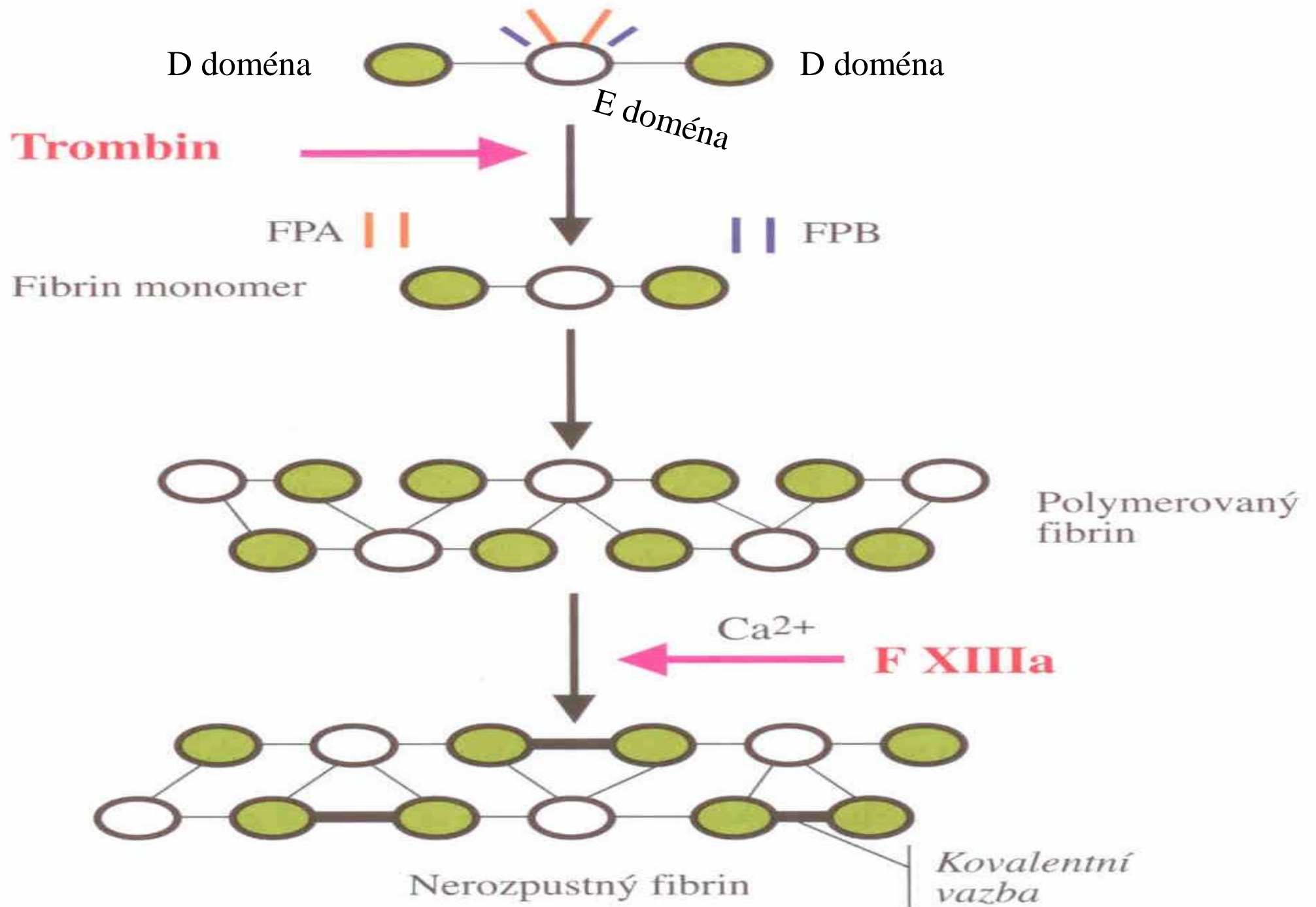
PAR

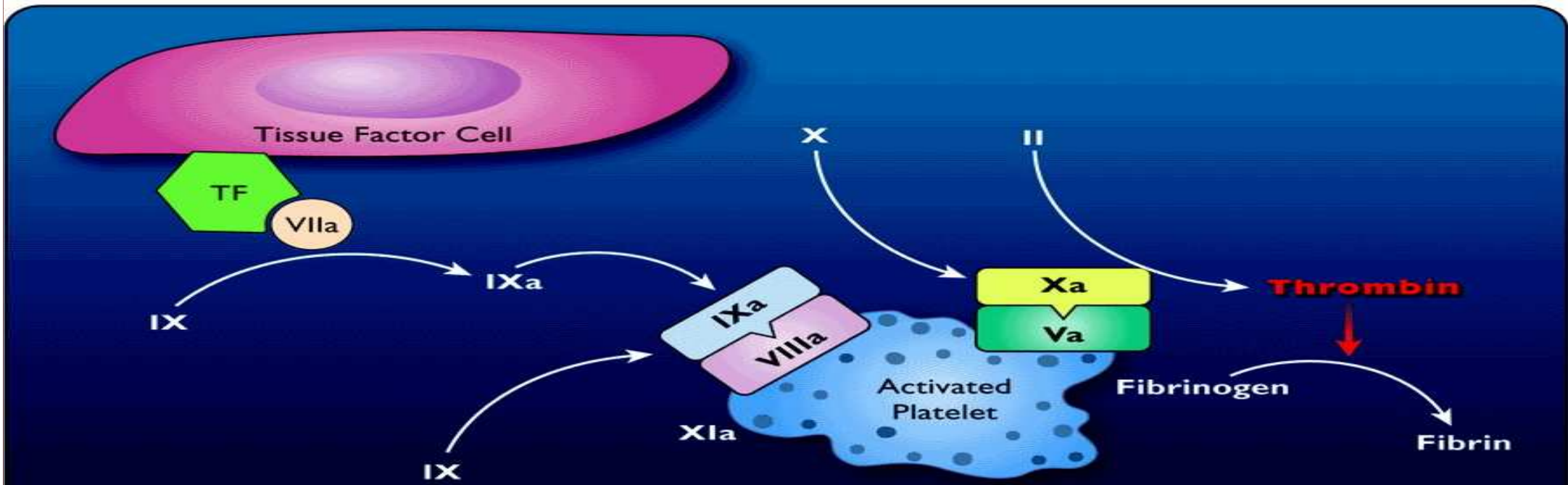
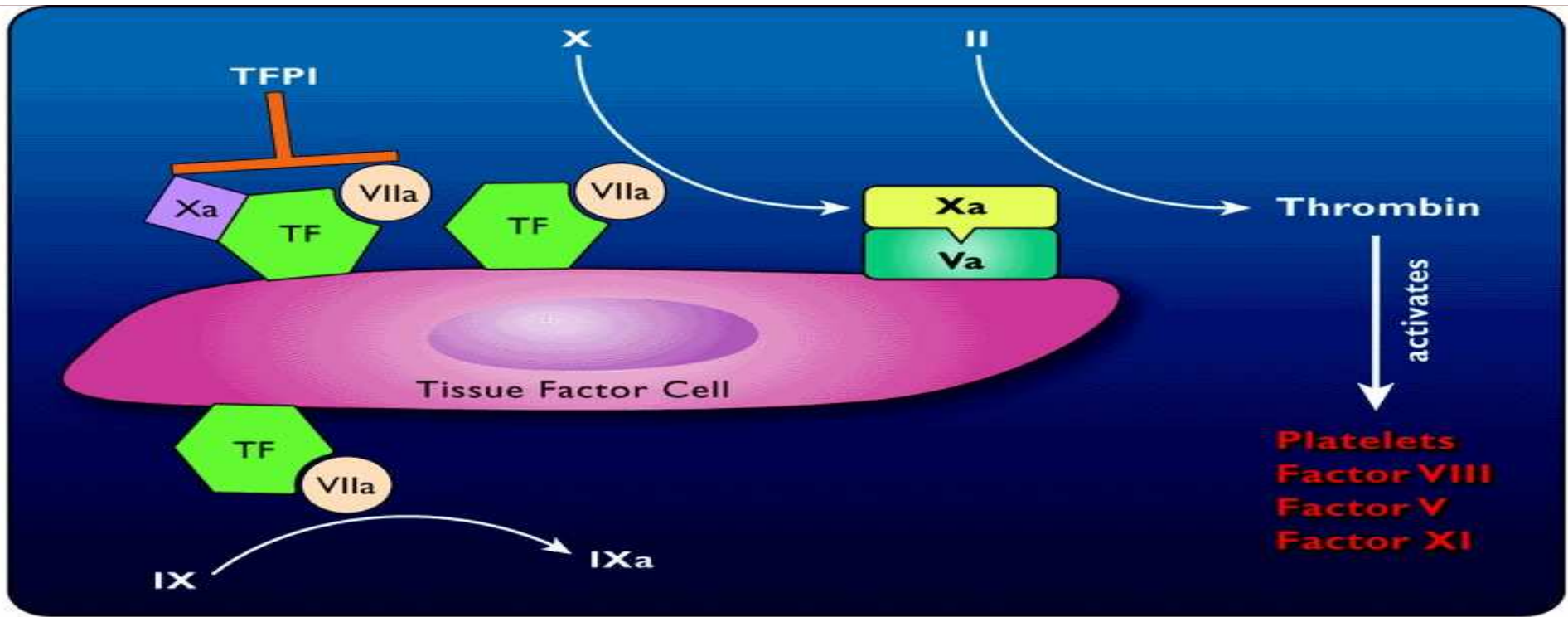
trombin

PAR1

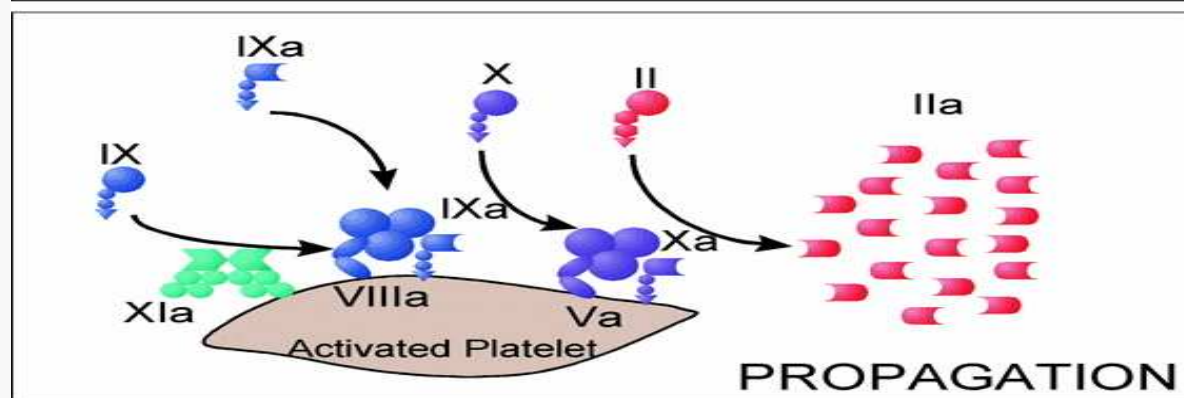
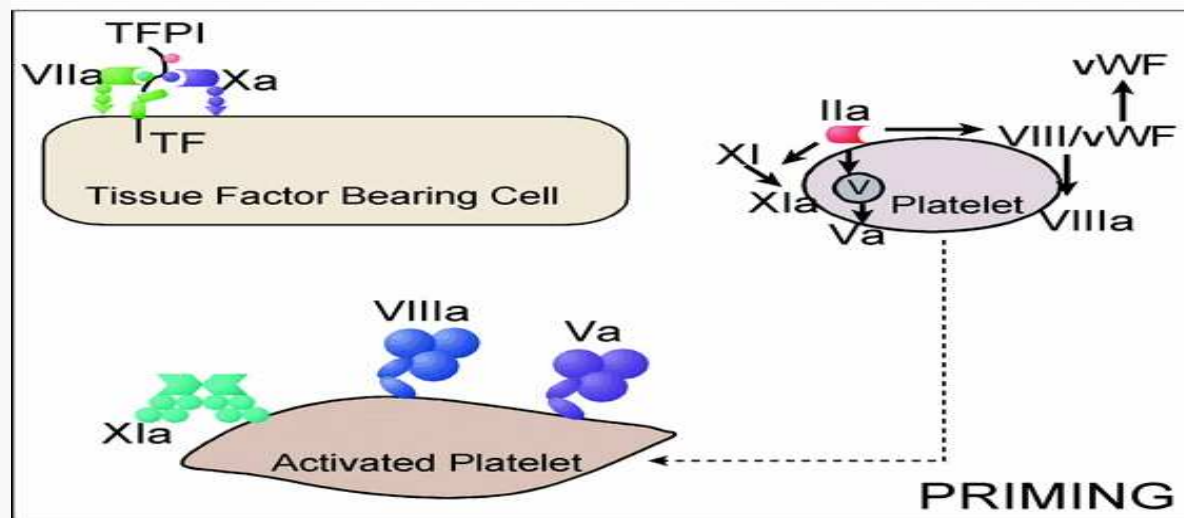
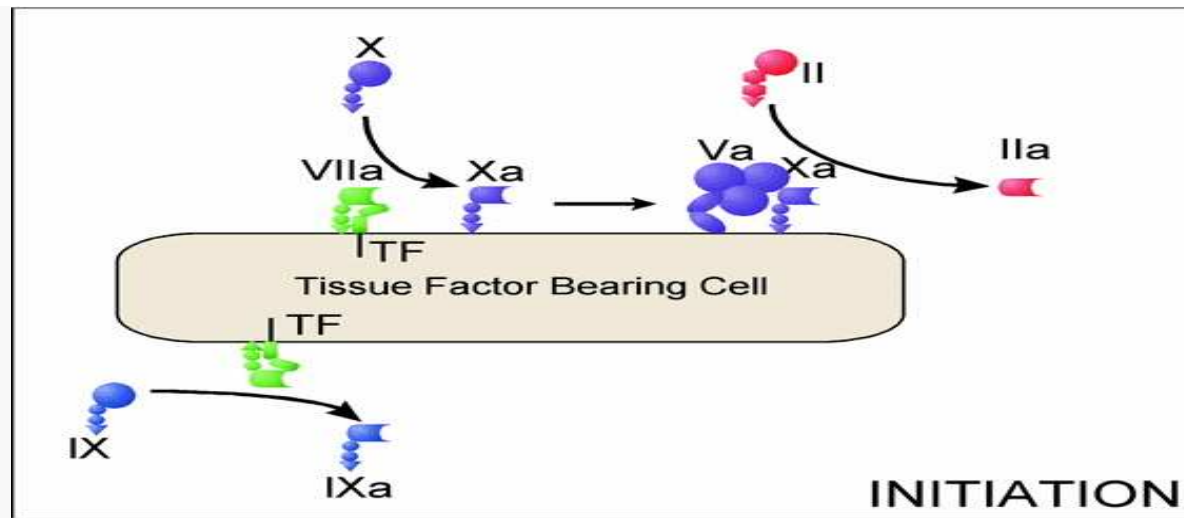
PAR1\*





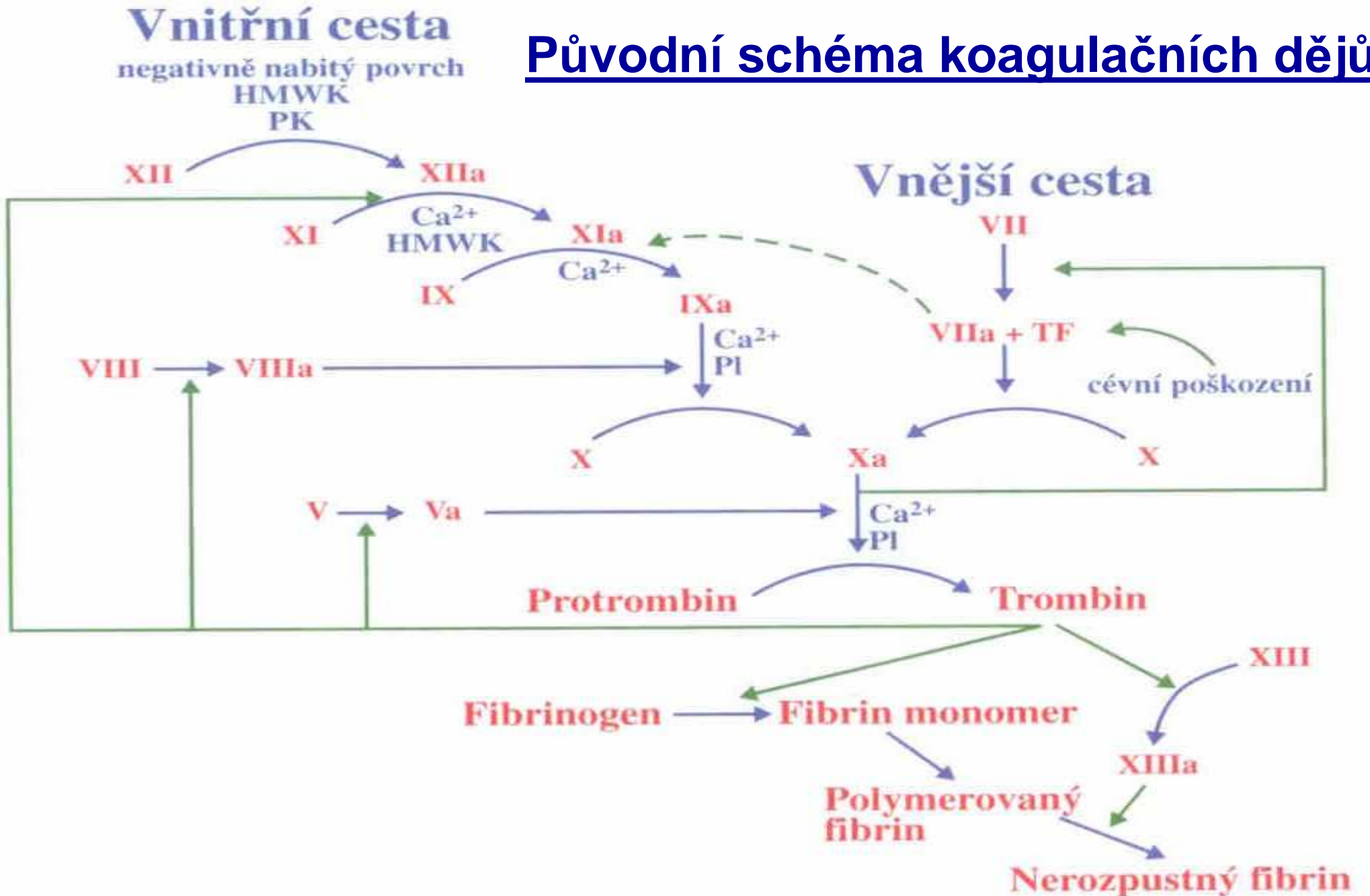








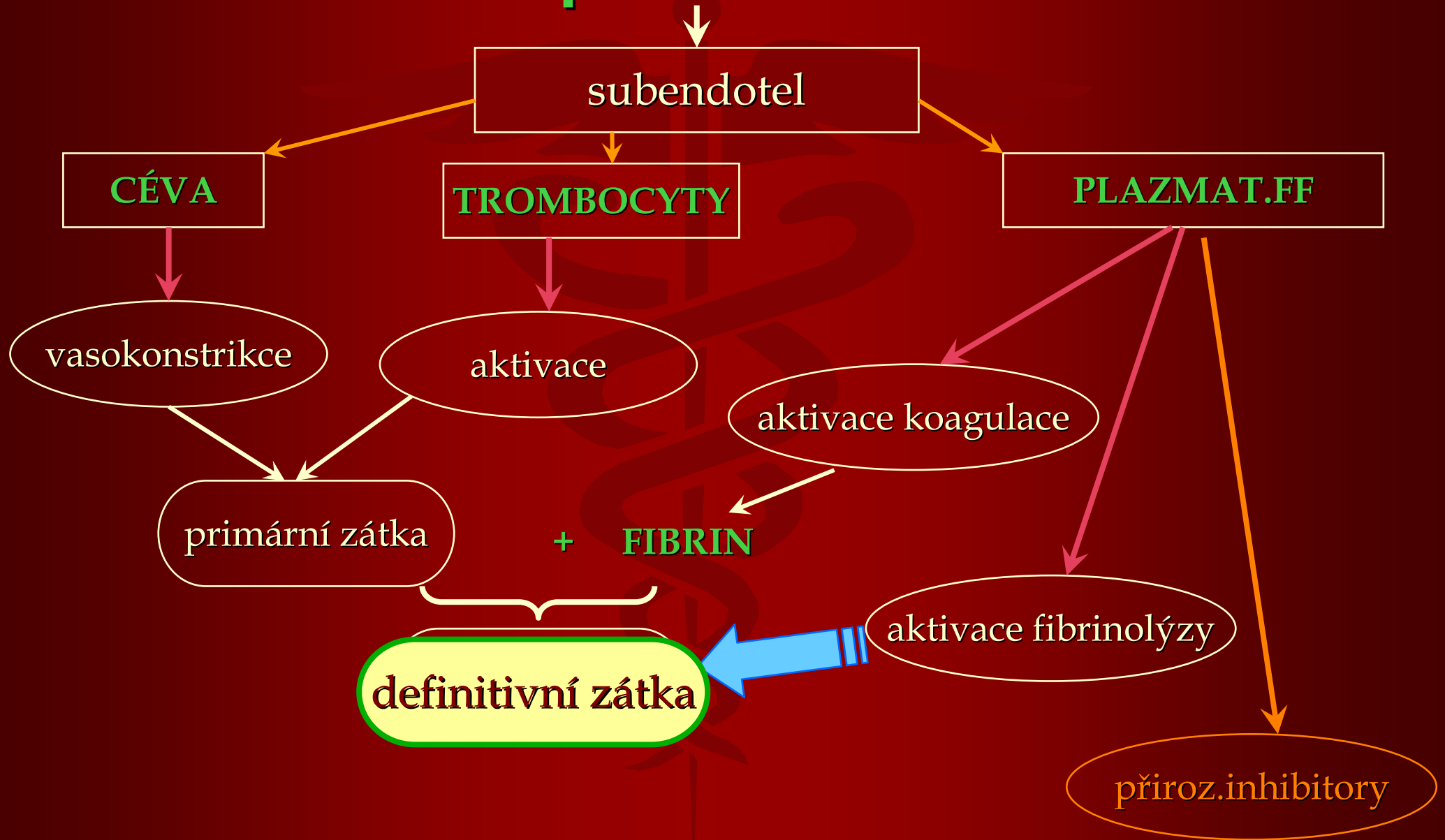
# Původní schéma koagulačních dějů



# Poranění = poškození endotelu



# Poranění = poškození endotelu



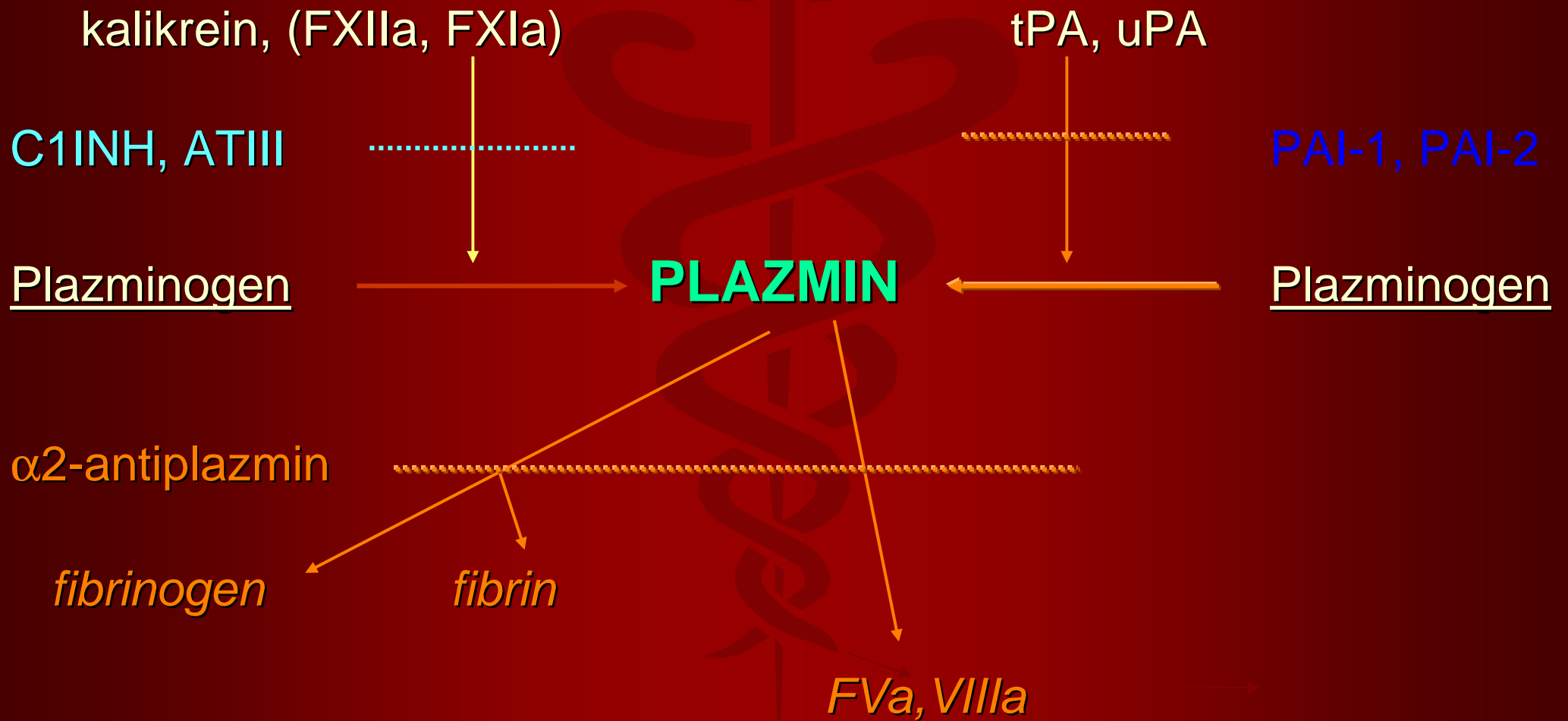
# Fibrinolýza

- 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

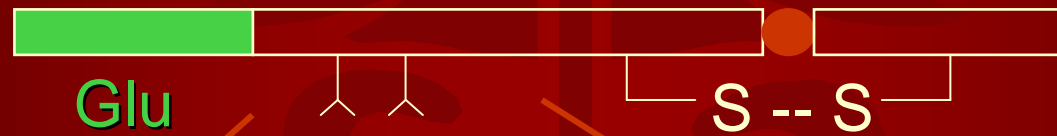
**Plazmin**

## Aktivace fibrinolýzy - přeměna plazminogenu na plazmin

- Fibrinolýza - po formaci fibrinu dojde k navázání jak plg 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  $\alpha_2$ AP

# Formy plazminogenu, plazminu

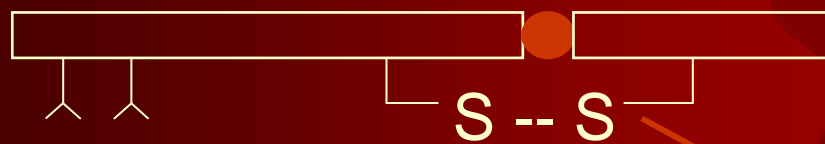
Glu - plazminogen (mol.hmot. 90 000)



plazmin

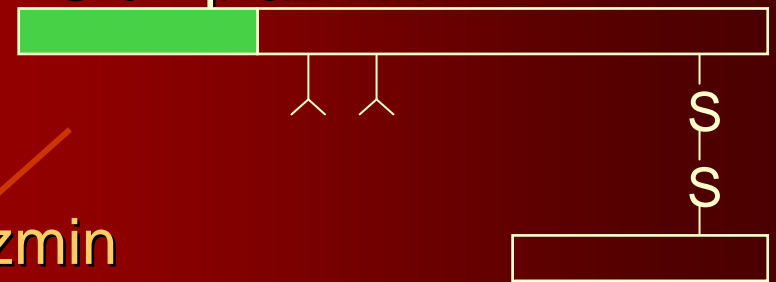
aktivátor plg

Lyz - plazminogen (mol.hmot.82 000)



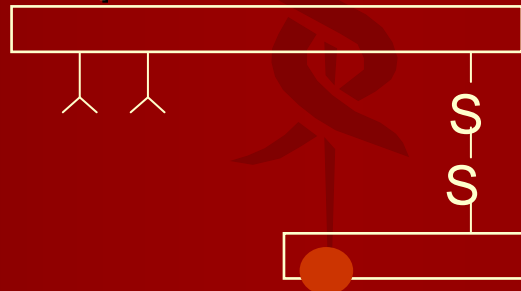
aktivátor plg

Glu - plazmin



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

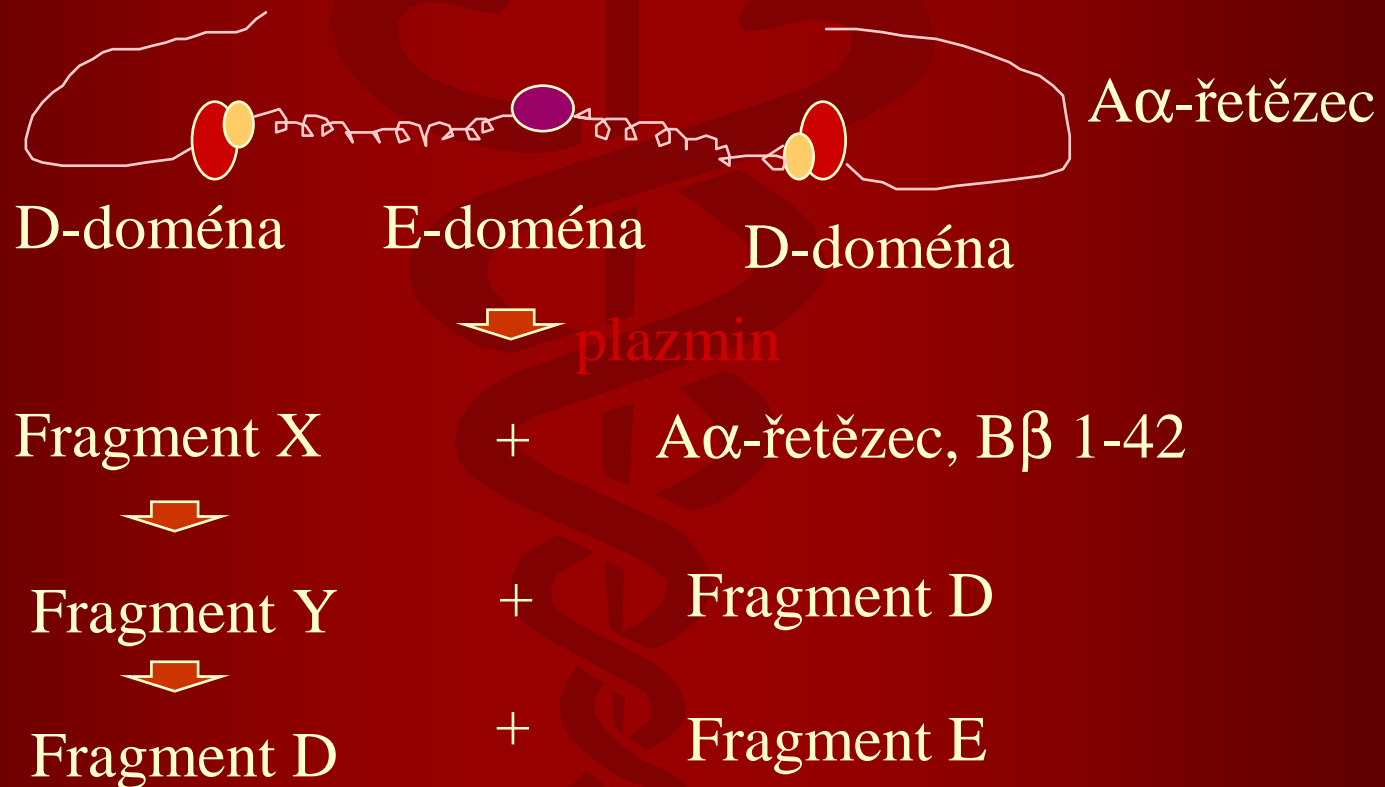
fibrin

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, trombospondin, lipoprotein (a)

# TAFI

## Thrombin-Activated Fibrinolysis Inhibitor

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

# Aktivace TAFI

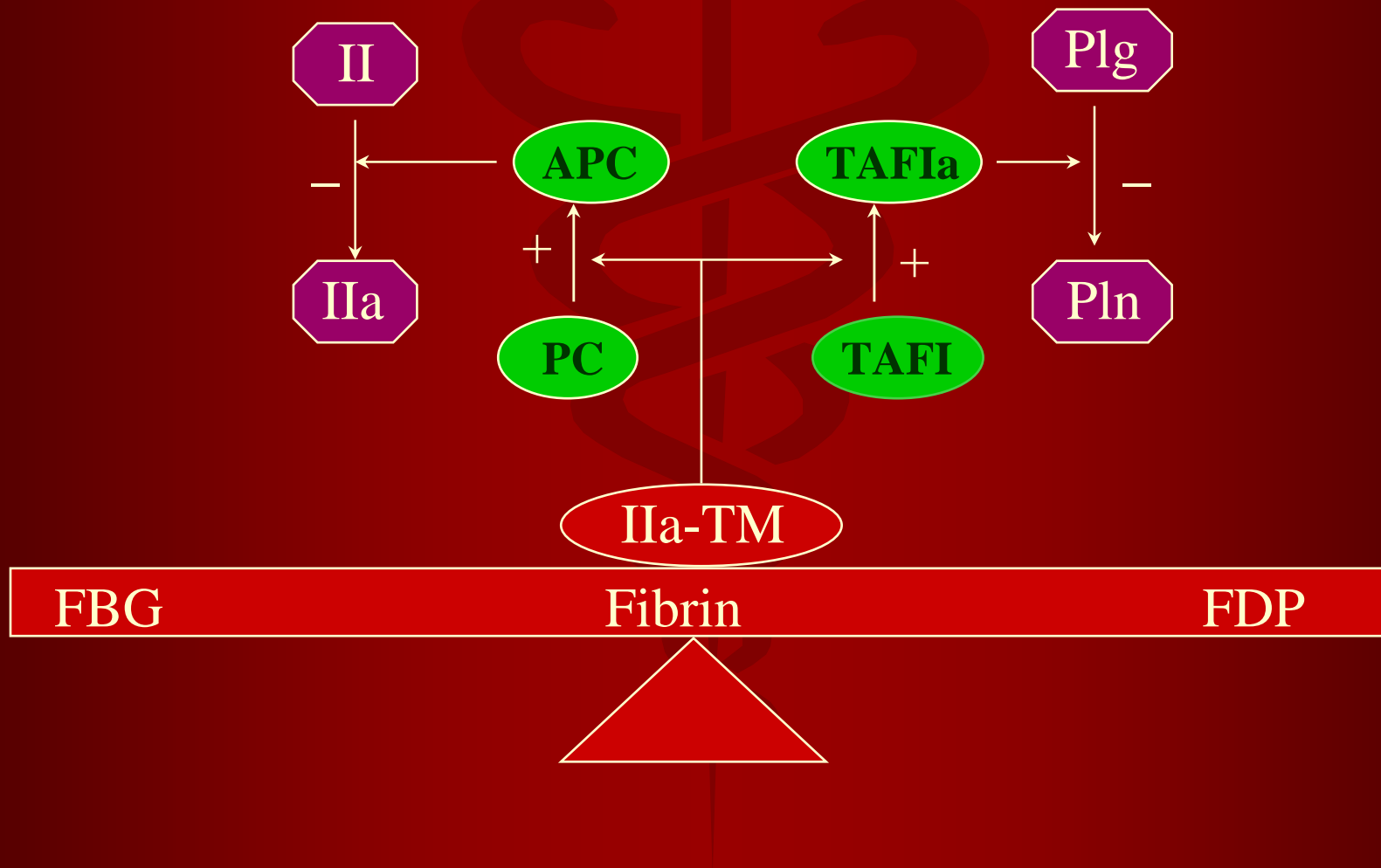
- Pouze trombinem – neefektivní – potřebná velká množství IIa
  - ↳ V přítomnosti trombomodulinu probíhá reakce 1250x rychleji
- Aktivace plazminem pomalejší
  - ↳ Vyžaduje přítomnost glykoasaminoglykanů endotelu
  - ↳ Úloha plazminu v aktivaci TAFI zatím není jasná
- Fyziologicky IIa předchází plazmin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

# TAFI a trombomodulin

- Při nízké koncentraci je stimulována aktivace TAFI na TAFIa (antifibrinolytické působení TM)
- Při vysoké koncentraci 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

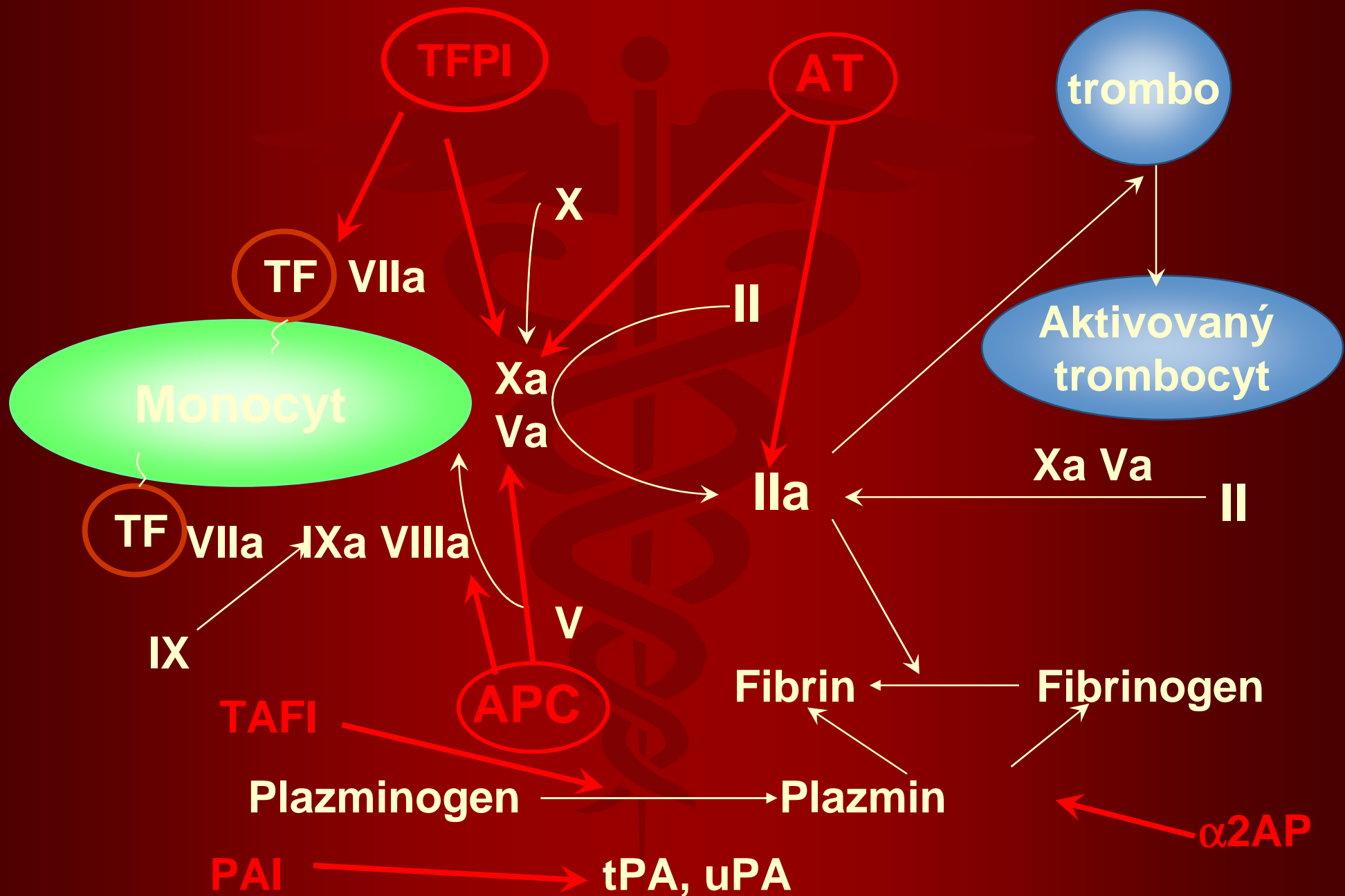


# Fibrinolýza a koagulace

- 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
  - TM
  - inhibitor akt.proteinu C
  - EPCR
- **TFPI** (inhibitor zevní koagulační cesty) (TF/FVIIa/FXa)
- **nespecifické inhibitory:**
  - alfa2 MG (IIa, kalikrein, plazmin)



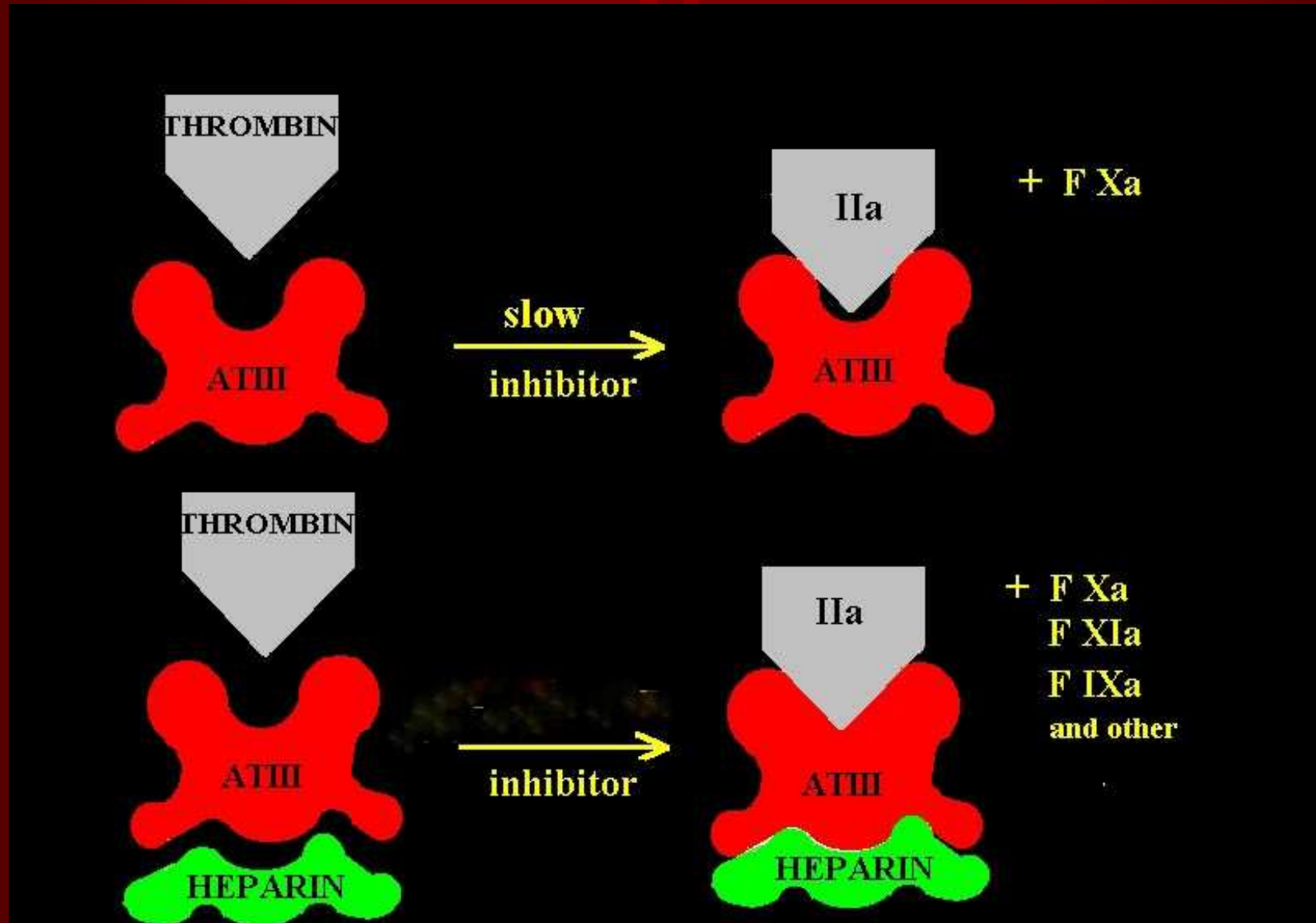
# Antitrombin

- 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 1,000 - 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

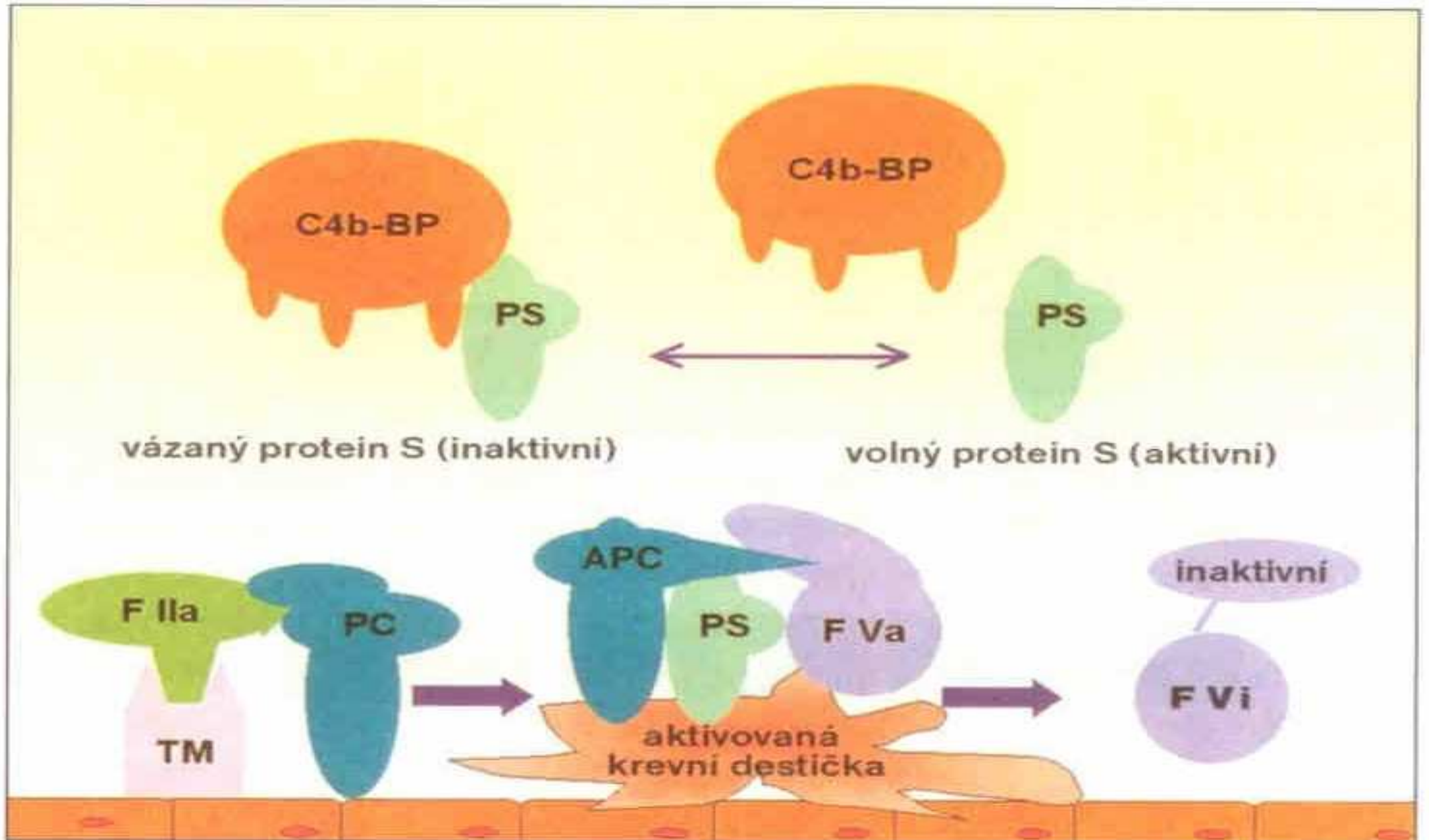




# Antitrombin

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

# 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 při enzymatickém štěpení kofaktorů Va a VIIIa**
- nezávisle na APC přímo inhibuje faktory Va a Xa

# Protein S

- koncentrace v plazmě 25 mg/L
- **v plazmě je asi 60% nekovalentně vázáno (komplex 1:1) na C4BP**
- vázaný PS již nemá funkci kofaktoru
- funkce tohoto komplexu v systému komplementu je neznámá

# 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

## C4b-BP

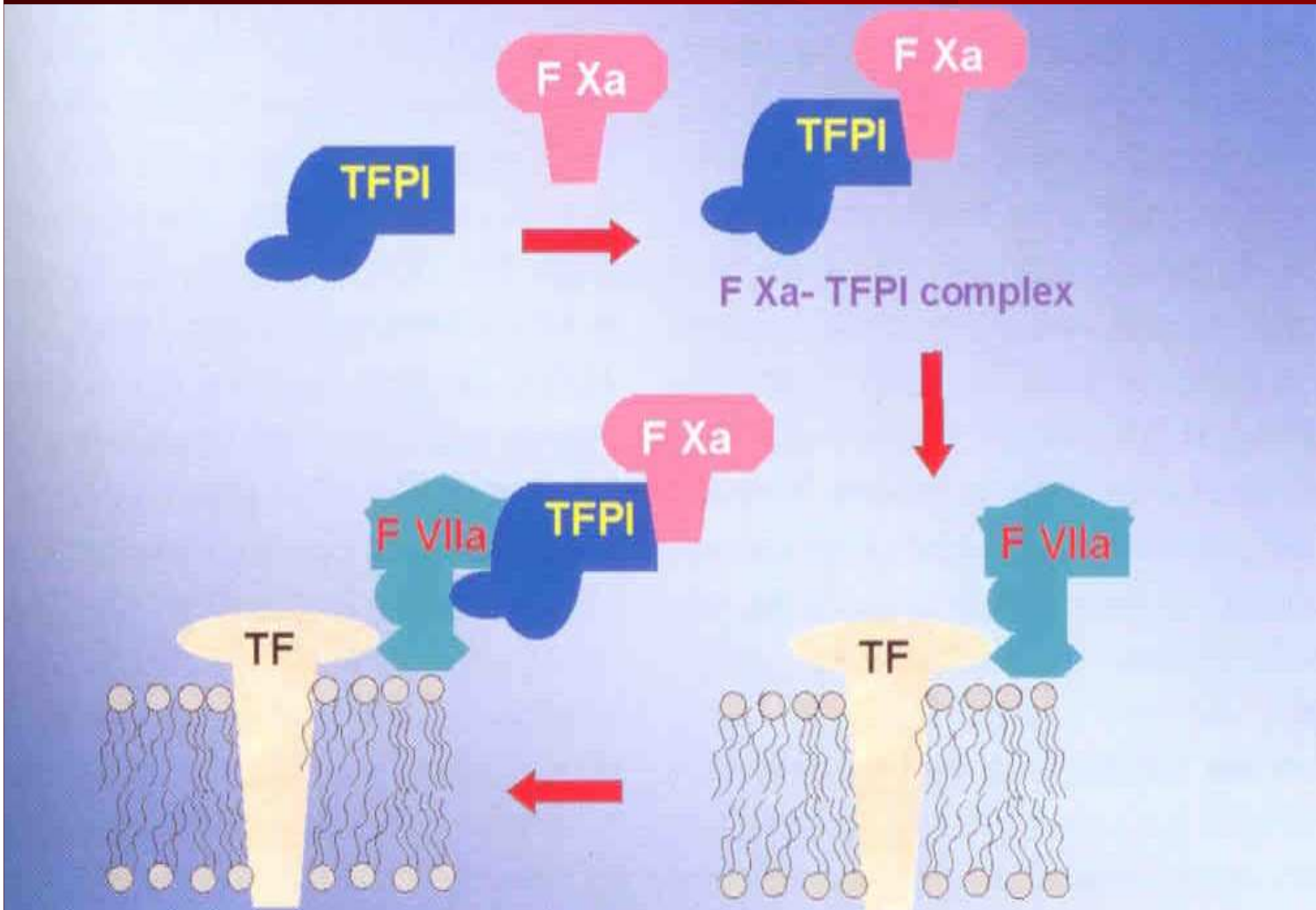
- regulační protein cesty komplementu
- multimerní protein složený několika řetězců s nebo bez beta řetězce
- pouze forma s beta řetězcem **váže PS**
- **vazba je reverzibilní**



# TFPI - inhibitor zevní koagulační cesty

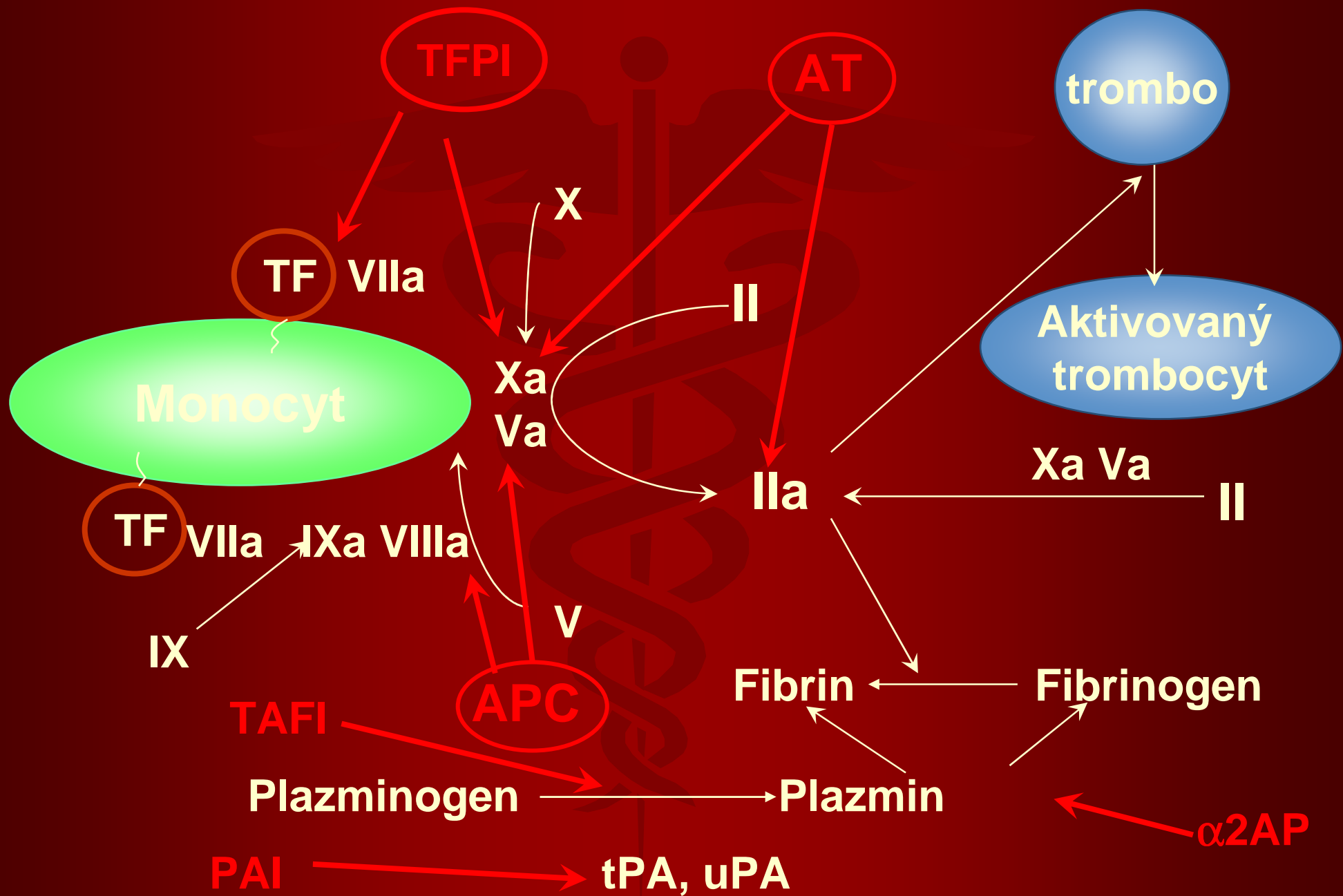
V iniciační fázi koagulace inhibuje:

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

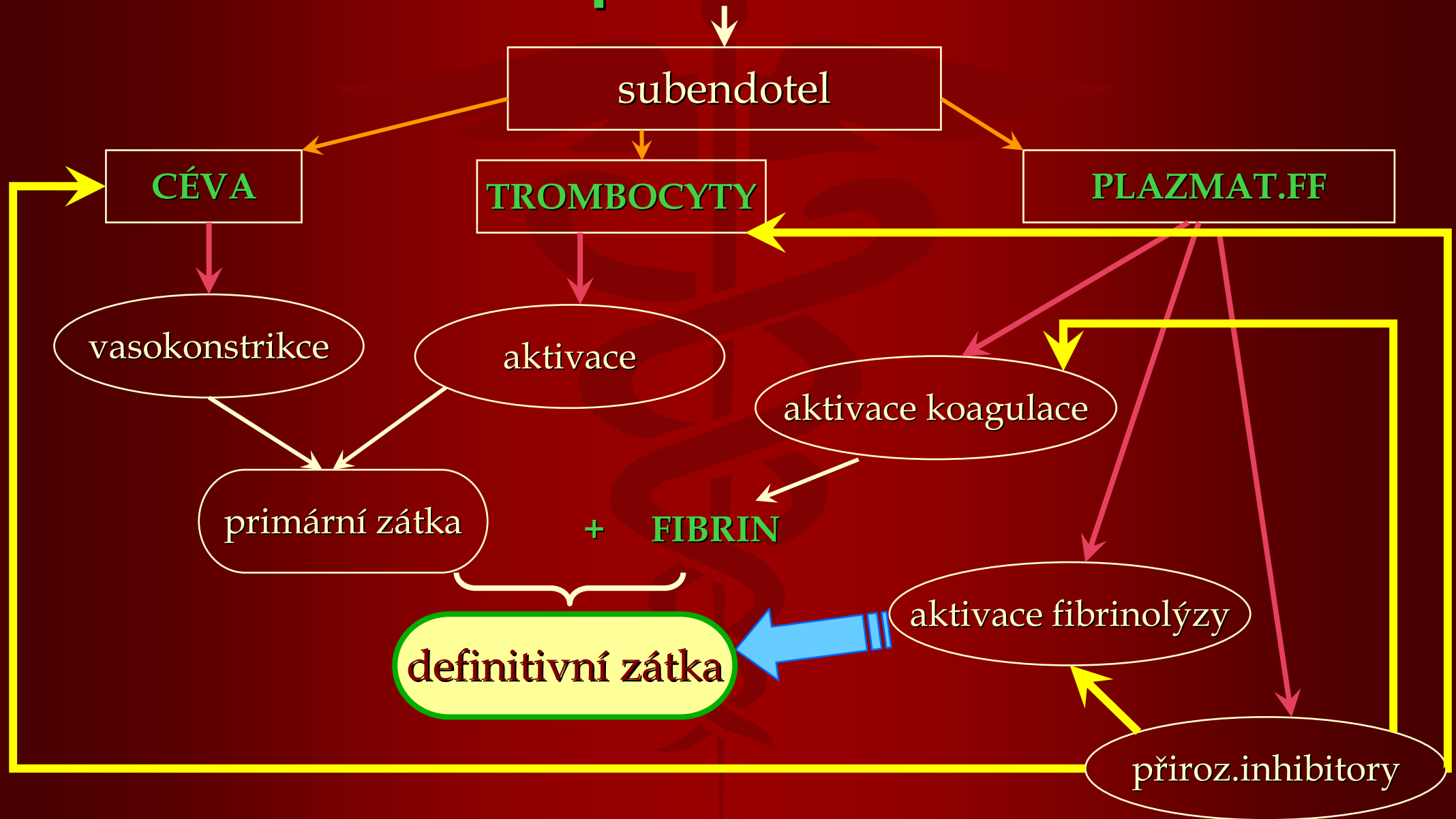


**Je tvořen:**  
- v endotelu

**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