

سجاد ادب

محمد جواد ونایی



امیرعلی جان فدا

مجید گراوند

علی مهرارا

ترومبوز

دکتر ترابی

۱۵

پاتولوژی

در این جلسه راجع به اختلالات همودینامیک، thromboembolic و شوک صحبت میکنیم.

هموستاز:

فرآیندی که در آن لخته خونی در محل آسیب رگی ایجاد می شود. در صورت عدم عملکرد صحیح هموستاز، اختلالات وسیعی در بدن شکل می گیرد که به دو دسته تقسیم می شوند: ۱. اختلالات خون ریزی دهنده یا hemorrhagic. ۲. اختلالات thrombotic

اگر هموستاز عملکرد کافی نداشته باشد، لخته خون در محل آسیب رگی تشکیل نمی شود و خون ریزی مکرر اتفاق می افتد که به آن اختلال خون ریزی دهنده یا hemorrhagic گفته می شود.

حال اگر فعالیت هموستاز بیش از حد صورت گیرد، باعث ایجاد لخته در رگ های سالم و ایجاد اختلال thrombotic می شود.

فرآیند هموستاز توسط سه عامل کلی تنظیم می شود: ۱. سلول های endothelial دیواره رگ ۲. پلاکت ها ۳. آبشار انعقادی (coagulation cascade)

آبشار انعقادی:

یک سری از واکنش های آنزیمی که پشت سر هم و به صورت تشدید شونده فعال می شوند و نهایتاً باعث ایجاد یک لخته فیبرینی نا محلول در محل آسیب رگی می شوند.

در هر فاز واکنش آنزیمی که فعال می شود، سه فاکتور اصلی داریم: ۱. سوبسترا یا ماده اولیه که فرم پیش آنزیم (proenzyme) غیر فعال یک فاکتور انعقادی است ۲. آنزیم که محصول نهایی است و فرم فعال شده فاکتور انعقادی است ۳. cofactor یا accelerator که تبدیل سوبسترا به آنزیم را تسریع می کند.

فرآیند تبدیل شدن سوبسترا به آنزیم فعال توسط یک عامل آنزیمی یا پروتئینی هدایت می شود.

نکته: کنار هم قرار گرفتن تمام عوامل یعنی سوبسترا، محصول، cofactor و عامل هدایت کننده واکنش، نیازمند وجود یون کلسیم است.

آبشار انعقادی شامل دو مسیر داخلی (intrinsic) و مسیر خارجی (extrinsic) است.

طبق گفته ی استاد در مورد این دو مسیر دانستن این نکات کافی است:

- شروع کننده مسیر داخلی فاکتور انعقادی ۱۲ (XII) است.
- شروع کننده مسیر خارجی tissue factor است.
- دو مسیر داخلی و خارجی در نهایت در واکنش تبدیل شدن فاکتور انعقادی ۱۰ (X) به فرم فعال آن، به هم می رسند.
- فاکتور ۱۰ فعال، باعث تبدیل prothrombin یا فاکتور ۲ غیر فعال به thrombin یا فاکتور ۲ فعال می شود.
- Thrombin باعث تبدیل فیبرینوژن به رشته های نامحلول فیبرین و تشکیل لخته فیبرینی می شود.

بین فاکتورهای انعقادی ای مهمترین آن ها Thrombin است؛ که فعالیت های زیادی دارد که در ذیل به چهار مورد از آن ها اشاره میکنیم:

۱. نقش آن در آبشار انعقادی که تبدیل فیبرینوژن به فیبرین است.

۲. کمک به فعالیت هموستاز از طریق فعال کردن پلاکت ها. ترومبین با اتصال به گیرنده PAR در سطح پلاکت ها باعث فعال شدن آن ها میشود. به دنبال فعال شدن پلاکت ها تجمع پلاکتی رخ داده و به ایجاد لخته کمک می شود.

نکته: رسپتور های PAR اختصاصی برای اتصال Thrombin است و در سطح بسیاری از سلول ها وجود دارد؛ از جمله بر روی سطح سلول های التهابی و سلول های انوتلیال.

۳. اثرات پیش التهابی از طریق اتصال آن به رسپتور های PAR بر روی سطح سلول های التهابی و کمک به رگ زایی و ترمیم بافت از طریق اتصال به سلول های endothelial.

۴. اثر ضد انعقادی (برعکس دو فعالیت اولش) که از ایجاد بیش از حد لخته و مسدود شدن رگ جلوگیری میکند.

پس از انجام هموستاز و ایجاد لخته در محل آسیب رگی، لخته خون باید در جای خود محدود شود تا از ایجاد اختلالات thrombotic جلوگیری کند.

برای محدود کردن لخته خون یک سری فاکتور ها وجود دارد:

- یکی از این فرآیندها simple dilution است. این فرآیند به این صورت است که رگ خونی پس از ایجاد لخته دچار اتساع می شود و جریان خون در آن ناحیه بیشتر می شود. با افزایش جریان خون، عوامل انعقادی همراه با جریان خون به کبد برده می شوند تا در کبد متابولیزه شوند و از بین بروند.

- سلول های endothelial سالم مجاور محل آسیب نیز فاکتور های ضد انعقادی تولید می کنند و در محدود کردن لخته خونی نقش دارند.
- فرآیند fibrinolysis نیز در محدود کردن لخته خونی نقش دارد. بعد از ترمیم آسیب دیدگی رشته های فیبرین موجود در لخته خون کم کم باید از بین بروند که این کار توسط آنزیم plasmin صورت می گیرد. محصول آنزیم plasmin محصولات شکست فیبرین یا fibrin split products است که در جریان خون وجود دارد و توسط کبد از بدن پاک می شود.
- یکی از مارکر های مهم کلینیکی برای تشخیص اختلالات thrombotic همین fibrin split product ها می باشند.

plasmin:

این آنزیم در فرآیند fibrinolysis نقش دارد و به صورت طبیعی در خون دیده نمی شود. این آنزیم فرم فعال شده plasminogen است که به صورت طبیعی در خون دیده می شود.

دو مسیر برای تبدیل plasminogen به plasmin وجود دارد که مسیر اول توسط فاکتور انعقادی ۱۲ و مسیر دوم توسط plasminogen activator ها صورت می گیرد.

نکته: فاکتور انعقادی ۱۲ میتواند با فعال کردن plasmin نقش ضد انعقادی داشته باشد یعنی یک رفتار دوگانه دارد.

Plasminogen activator ها انواع مختلفی دارند که یک نوع مهم آن tissue plasminogen activator (t-PA) است که توسط سلول های endothelial سالم مجاور محل آسیب تولید می شوند.

پس از انجام فرآیند fibrinolysis توسط plasmin فعالیت آن باید مهار شود. اگر عملکرد آن مهار نشود توسط جریان خون به نقلت مختلف بدن می رود و در صورتی که یک قسمت از بدن در حال تشکیل لخته باشد از تشکیل لخته در آن قسمت جلوگیری می کند و باعث خون ریزی می شود.

یک سری از پروتئین ها به صورت طبیعی در خون وجود دارند که از فعالیت plasmin جلوگیری می کنند. این پروتئین ها alpha ۲ plasmin inhibitor هستند که به plasmin متصل می شوند و از فعالیت آن ممانعت می کنند و این complex غیر فعال به کبد منتقل و متابولیزه می شود.

حال به توضیح نقش سلول های اندوتلیال در تنظیم فرآیند هموستاز می پردازیم. سلول های endothelial می توانند فاکتور هایی از خود ترشح کنند که هم فعالیت ضد انعقادی و هم فعالیت پیش انعقادی داشته باشند.

معمولا سلول های endothelial سالم بیش تر خاصیت ضد انعقادی و سلول های آسیب دیده بیش تر خاصیت پیش انعقادی دارند. خاصیت ضد انعقادی سلول های endothelial با اثر بر روی پلاکت ها، آبشار انعقادی و fibrinolysis می باشد.

سلول های اندوتلیال سالم از سه طریق خاصیت ضد انعقادی خود را پیش میبرند:

۱- اثر مهار روی پلاکت ها: به این صورت که سلول های اندوتلیال سالم مانع عملکرد پلاکت ها میشوند و از تشکیل لخته بی جا در خون جلوگیری میکنند، اثر آنها روی پلاکت ها از سه طریق میباشد؛ اول اینکه خود سلول های اپیتلیال خود مانعی هستند در برابر تماس پلاکت های خونی با فاکتور های وان ویل براند (vWF) و کلاژن های ساب اندوتلیال. (که قبلا توضیح داده شد که فاکتور های vWF و کلاژن های ساب اندوتلیال در تماس با پلاکت ها قرار میگیرند و آنها را فعال میکنند).

دوم اینکه سلول های اندوتلیال یک سری فاکتور هایی را از خودشان ترشح میکنند که منجر به مهار تجمع پلاکت ها میشود (اسم فاکتور ها را لازم نیست بدانیم).

سوم اینکه سلول های اندوتلیال روی سطح خودشان یک سری رسپتور هایی مختص اتصال به ترومبین دارند که با اتصال ترومبین به رسپتور ها عملکرد ترومبین تغییر میکند و مانع از پیشبرد انعقاد میشود.

۲- یکی دیگر از عملکرد های ضد انعقادی سلول های اندوتلیال اثر بر روی فاکتور های آبشار انعقادی است، در واقع این سلول ها یکسری فاکتور هایی را از خودشان بروز میدهند (یا به صورت رسپتور روی سطحشان و یا با ترشح یک سری مواد از خودشان) که این فاکتور ها، فاکتور های انعقادی فعال در خون را غیر فعال میکنند. از جمله مواد مهمی که سلول های اندوتلیال ترشح میکنند، thrombomodulin است که منجر به غیر فعال شدن ترومبین میشود. یک فاکتور دیگر، رسپتور اندوتلیالی پروتئین C است که به پروتئین C میچسبد و کمپلکسی را تشکیل میدهد، در واقع پروتئین سی در حالت طبیعی به صورت غیر فعال در خون است، وقتی که به این رسپتور میچسبد فعال میشود و فعال شدنش منجر به مهار عملکرد یک سری فاکتور های انعقادی فعال شده میشود، مانند ترومبین و غیره.

همچنین سلول های اندوتلیال یکسری مولکول هایی روی سطحشان دارند به نام heparin like molecules که به صورت رسپتور بر روی سطحشان وجود دارند؛ که به آنتی ترومبین ۳ میچسبند (آنتی ترومبین ۳ به صورت یک پروتئین غیر فعال در خون وجود دارد)، این آنتی ترومبین ۳ با چسبیدن به هپارین لایک مولکول ها فعال میشود و با فعال شدنش اثر مهار روی ترومبین و یکسری عوامل انعقادی دیگر دارد. یکی دیگر از موادی که سلول های اندوتلیال تولید میکنند، (TFPI) (tissue factor pasway inhibitor) است، که با ترشح آن فاکتور های بافتی ترشح شده غیر فعال میشوند. درواقع TFPI موجب جلوگیری از مسیر خارجی آبشار انعقادی میشود.

۳- و آخرین اثر ضد انعقادی ای که سلول های اندوتلیال دارند اثر فیبرینولیتیک است، که سلول های اپی تلیال سالم مجاور با محل آسیب دیدگی، یک سری فاکتور هایی را ترشح میکنند به نام Tissue plasminogen activator که

کار آن تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین است. پلاسمین هم در نهایت منجر به حل شدن رشته های فیبرین میشود و فرآیند فیبرینولایز را به جلو میبرد.

Thrombosis:

به طور خلاصه ترومبوز یعنی تشکیل لخته؛ چه در محل آسیب رگی باشد و چه در یک جای غیر عادی باشد و منجر به اختلالات ترومبوتیک در بدن شود.

تشکیل ترومبوز در بدن بستگی به سه عامل دارد که این سه عامل را تحت عنوان virchow triad مطرح میشوند؛ که شامل: آسیب سلول های اندوتلیال، stasis یا جریان آشفته ی خون (turbulent blood flow) و یکسری حالت ها در بدن فرد تحت عنوان حالت های افزایش انعقاد پذیری در خون میباشد؛ که هر یک از این عوامل به تنهایی یا در کنار یکدیگر میتوانند دلیل بروز ترومبوز باشد.

۱. Endotelial injury یا آسیب سلول های اندوتلیال:

همانطور که قبلا گفته شد، هنگام آسیب رگی و سلول های اندوتلیال لخته تشکیل میشود، زیرا پلاکت ها فعال میشوند، تجمع پیدا میکنند و آبشار انعقادی فعال میشود. چرا که با آسیب سلول های اندوتلیال ماتریکس ساب اندوتلیال به پلاσμα وارد میشود و به دنبال اکسپوز شدن فاکتور vWF و ترشح tissue factor فرایند انعقاد پیش می رود، که این مطالب با جزئیات کامل در بحث های قبلی گفته شد.

دقت داشته باشیم که منظور از endothelial injury فقط آسیب فیزیکی نیست و هر آسیبی که منجر شود توازن بین خاصیت پیش انعقادی و خاصیت ضد انعقادی سلول های اندوتلیال بهم بخورد، میتواند موجب ایجاد لخته و ایجاد اختلالات ترومبوتیک شود. از عوامل بر هم زنده این توازن میتوان میکروارگانیزم هایی مثل باکتری ها و دیگر مواد عفونی را مثال زد، که موجب بر هم خوردن تعادل ژن های سلول های اندوتلیال میشوند. حتی یک جریان خونی غیر نرمال در بیماری های خونی و یا یکسری مدیاتور های التهابی و بیماری نیز میتوانند این توازن را برهم بزنند.

پس طبق مطالبی که گفته شد، هر عاملی چه فیزیکی و چه غیر فیزیکی، منجر به بر هم خوردن توازن خاصیت پیش انعقادی و خاصیت ضد انعقادی شود و در نهایت منجر به فعالیت بیش از حد فعالیت پیش انعقادی باشد، میتواند به ایجاد ترومبوز بیانجامد.

در دو حالت این توازن به هم میخورد و به نفع فعالیت پیش انعقادی پیش می رود:

۱- اگر موادی با خاصیت ضد انعقادی که از سلول های اندوتلیال ترشح میشوند و یا رسپتور هایی که روی سطح سلول های اندوتلیال خاصیت ضد انعقادی دارند کمتر از حالت عادی ترشح شوند؛ مثال هایی از مواد با خاصیت ضد انعقادی: ترومبومودولین، پروتئین C و TFPI

۲- اگر موادی که از سلول های اندوتلیال ترشح میشوند و نقش پیش انعقادی دارند بیشتر از حالت عادی ترشح شوند؛ مثال هایی از موادی که خاصیت پیش انعقادی دارند: tissue factor و PAls که فعالیت plasminogen activator را مهار میکند.

۲. Alternations in Normal Blood Flow

یکی دیگر از عوامل Virchow triad، ایجاد جریان خون غیر نرمال است که به صورت جریان خون استاز (stasis) و یا turbulence (آشفته) است. جریان خون نرمال به صورت laminar یا خطی (لایه ای) است.

در جریان خون خطی پلاکت و سایر سلول های خونی در مرکز رگ حرکت می کنند و یک لایه پلاسما که فاقد سلول های خونی است در تماس با سلول های اندوتلیال حرکت می کند (دور سلول های خونی) ولی در جریان خونی آشفته سلول های خونی و پلاسما به صورت گردابی در جای خود شروع به حرکت می کنند.

Stasis یعنی ایستایی خون مثلاً در جایی رگ دچار تغییراتی می شود و بجای اینکه خون در جریان خون حرکت داشته باشد، سر جایش باقی بماند و حرکت نکند.

زمانی که جریان خون از حالت نرمال خود خارج می شود و وارد فاز توربولنس یا استاز می شود، موجب آسیب به سلول های اندوتلیال می شود که خود یکی از عوامل تریاد Virchow است و به ایجاد لخته کمک می کند. از طرفی در جایی که استاز ایجاد شده و یا جریان خون توربولنس وجود دارد، این ایستایی و آشفتگی موجب می شود که رگ تونیسسته طبیعی خودش را از دست بدهد و شل و ول شود و حالت pocket شکل پیدا کند و رگ غیر نرمال به وجود می آید.

جریان خون آشفته موجب می شود که سه اتفاق بیافتد و به دنبال آن ترومبوز ایجاد شود:

اول اینکه این توربولنس یا استاز به سلول های اندوتلیال آسیب می زند و فعالیت های پیش انعقادی را به جلو می برد. دوم اینکه وقتی جریان خون نرمال از بین برود و دچار جریان آشفته یا ایستایی بشود، پلاکت هایی که در مرکز بودند و توسط یک لایه پلاسما از سلول های اندوتلیال دور بودند، اکنون در تماس با سلول های اندوتلیال قرار می گیرند و با چسبیدن به رسپتور های روی سطح سلول های اندوتلیال موجب فعال شدنشان و پیش برد لخته می شوند. (در مکان نامناسب)

سوم اینکه چون جریان خون آشفته یا ایستایی سر جای خودش ثابت است (یا ثابت است و سر جای خودش سکون دارد و یا اینکه ثابت است و به صورت گردبادی حرکت می کند)، باعث می شود که پلاکت ها یا فاکتور های پیش انعقادی (اگر ترشح شده باشند)، توسط جریان خون نرمال شسته نشود و در همان ناحیه باقی بماند.

تمام اینها برای این است که انعقاد را جلو ببرد.

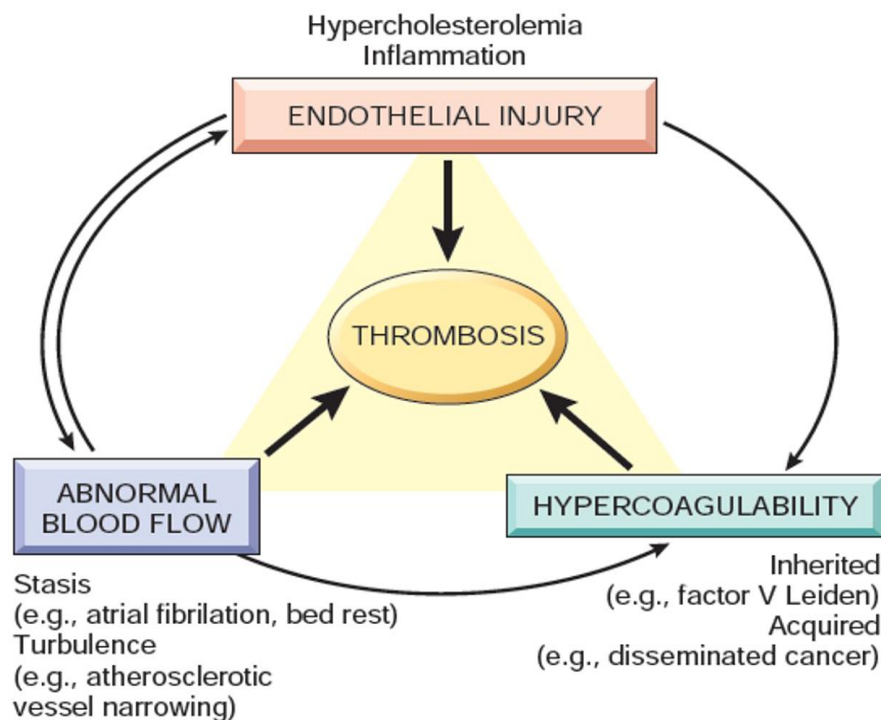
۳. Hypercoagulability

سومین عامل در virchow triad، وضعیت های افزایش انعقادپذیری است که یک سری اختلالات در بدن است که موجب می شود میزان انعقاد پذیری و تشکیل لخته در سیستم جریان خون افزایش پیدا کند که به این حالت ترومبوفیلیا یا وضعیت های افزایش انعقادپذیری می گوئیم،

در واقع هر اختلال در سیستم بدن که استعداد ابتلا به ترومبوز را بالا ببرد به نام وضعیت های افزایش انعقاد پذیری نامیده میشود که خود در دو دسته کلی هستند، اختلالات ارثی یا اولیه و اختلالات اکتسابی یا ثانویه که آنها را در جدول نام بردیم و افرادی که این بیماری ها را دارند، میزان انعقادپذیری در عروق خونی نرمالشان، افزایش پیدا می کند. (نام بیماری ها و مکانیسمشان لازم نیست حفظ شود)

Primary (Genetic)	Secondary (Acquired)
Common	High Risk for Thrombosis
Factor V mutation (Arg to Glu substitution in amino acid residue 506 leading to resistance to activated protein C; factor V Leiden)	Prolonged bed rest or immobilization
Prothrombin mutation (G20210A noncoding sequence variant leading to increased prothrombin levels)	Myocardial infarction
Increased levels of factors VIII, IX, XI, or fibrinogen (genetics unknown)	Atrial fibrillation
Rare	Tissue injury (surgery, fracture, burn)
Antithrombin III deficiency	Cancer
Protein C deficiency	Prosthetic cardiac valves
Protein S deficiency	Disseminated intravascular coagulation
Very Rare	Heparin-induced thrombocytopenia
Fibrinolysis defects	Antiphospholipid antibody syndrome
Homozygous homocystinuria (deficiency of cystathione β -synthetase)	Lower Risk for Thrombosis
	Cardiomyopathy
	Nephrotic syndrome
	Hyperestrogenic states (pregnancy and postpartum)
	Oral contraceptive use
	Sickle cell anemia
	Smoking

در شکل زیر virchow triad به صورت شماتیک نشان داده شده که سه عامل در آن موثر است که میبینیم. آسیب اندوتلیال، جریان خون غیر نرمال و وضعیت های افزایش انعقاد پذیری می توانند موجب ایجاد ترومبوز شوند (هر کدام به صورت تکی یا همراه با هم می توانند منجر به افزایش انعقادپذیری شوند). معمولا آسیب اندوتلیال تقریبا در همه موارد مشترک است و علت آن این است که دو مورد دیگر می توانند منجر به آسیب اندوتلیال شوند. پس تقریبا همیشه آسیب اندوتلیال را داریم و دو عامل دیگر می توانند وجود داشته باشند یا خیر. (نیازی نیست مثال های نام برده در شکل حفظ شوند).



Morphology

ترومبوز می‌تواند در هر کجای سیستم کاردیو وسکولار ایجاد شود. از داخل خود قلب تا شریان‌ها و مویرگ‌ها و سیاهرگ‌ها. بسته به اینکه کجا را درگیر می‌کند و علت ایجادش چه بوده است می‌تواند از نظر سایز و شکل متفاوت باشد.

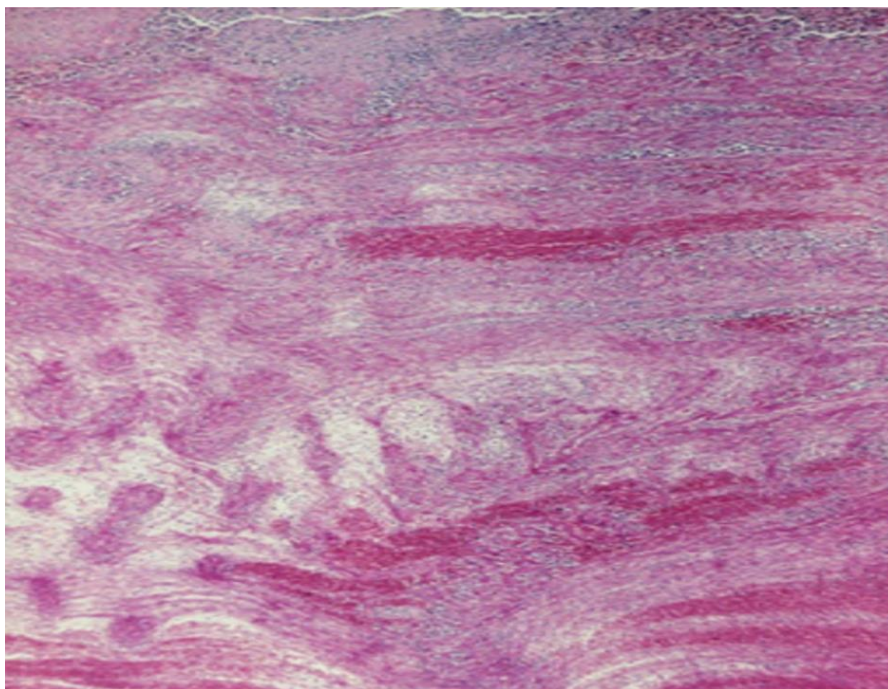
معمولا ترومبوزهایی که در جریان خون سریع اتفاق می‌افتند مثل ترومبوز شریانی و یا ترومبوزهای دیواره قلب (کاردیاک ترومبوزها) اکثرا در virchow triad به علت جریان خون آشفته یا آسیب اندوتلیال ایجاد می‌شوند؛ در حالی که ترومبوزهای درون سیاهرگ‌ها اکثرا در محل استاز و جریان خون ثابت ایجاد می‌شوند.

- البته دقت شود که هر کدام از عوامل Virchow triad، میتواند موجب ایجاد ترومبوزهای یاد شده (در قلب، شریان و ورید) بشود.

ترومبوزها از وقتی که ایجاد می‌شوند به سلول‌های اندوتلیال آن رگ می‌چسبند و از آنجا شروع به پیشرفت می‌کنند و سایزشان بزرگ می‌شود. معمولا ترومبوزهای آرتریال تمایل دارند که در خلاف جریان خون رشد کنند و ترومبوزهای سیاهرگی تمایل دارند در جهت جریان خون رشد کنند پس در واقع رشد هر دو به سمت قلب است. اکثرا از همان جایی که شروع به تشکیل می‌کنند به سلول‌های اندوتلیال زیرین می‌چسبند و در حین پیشرفت امکان دارد کامل به رگ زیرین چسبیده باشند یا اینکه تکه‌هایی از آنها به رگ زیرین متصل نباشد و حتی در جریان خون کنده شود و به جای دیگری برود.

از نظر میکروسکوپی اگر از یک لخته برش بزنی و زیر میکروسکوپ ببینی، نمای تیپیک آن باید به صورت یک سری خطوط تیره و روشن متوالی در کنار هم باشد (line of Zahn یا خطوط ببری شکل (tiger stripes)) که خطوط روشن کمرنگ هستند و به سمت سفید تمایل دارند که به علت وجود پلاکت ها و رشته های فیبرینی است و خطوط تیره به رنگ قرمز تیره دیده میشوند که به علت وجود RBC های خون است.

ما این lamination (خطوط تیره و روشن) را در جاهایی که لخته در جریان خون سریع ایجاد شده می بینیم مثلاً خود قلب یا شریان های اصلی و در لخته هایی که در محل جریان خون ایستا مثل مویرگ ها و سیاهرگ ها تشکیل شده، آن را نمی بینیم زیرا رشته های فیبرینی و پلاکت ها و سلول های خونی با هم مخلوط میشوند.



- نمای میکروسکوپی خطوط زان در جایی که لخته در خون با جریان بالا تشکیل شده است) مثل قلب و یا شریان اصلی مثل آئورت) که RBC ها را به صورت قرمز و WBC، پلاکت و رشته های فیبرینی را به صورت خطوط روشن می بینیم . در بقیه شریان ها که سرعت خون در آنها کم است و یا در مویرگ ها و ورید ها، چنین

خط های واضحی را نمی بینیم و تمامشان با هم ترکیب می شوند.

Mural thrombi

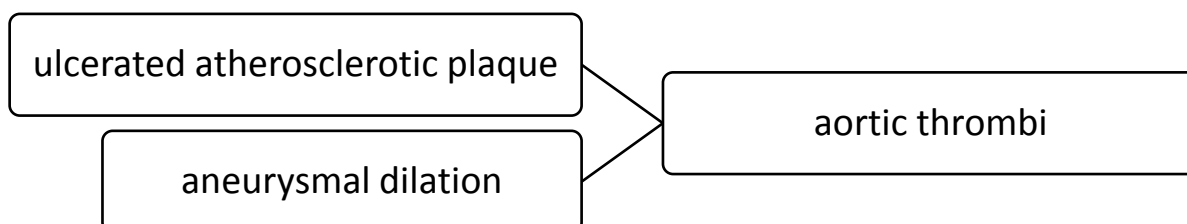
این ترومبوز ها در هر کجای سیستم کاردیو و سکولار می توانند ایجاد شوند که نام گذاری آن بستگی به محل آن ها دارد. مکانیسم ایجاد آنها خیلی تفاوت ندارد است و از مکانیسم virchow triad تبعیت میکند.

ترومبوز های دیواره ای و یا mural به ترومبوز هایی گفته میشود که در خود دیواره قلب (دهلیز ها یا بطن ها) اتفاق میافتد و همچنین ترومبوز هایی که در شریان آئورت ایجاد می شود.

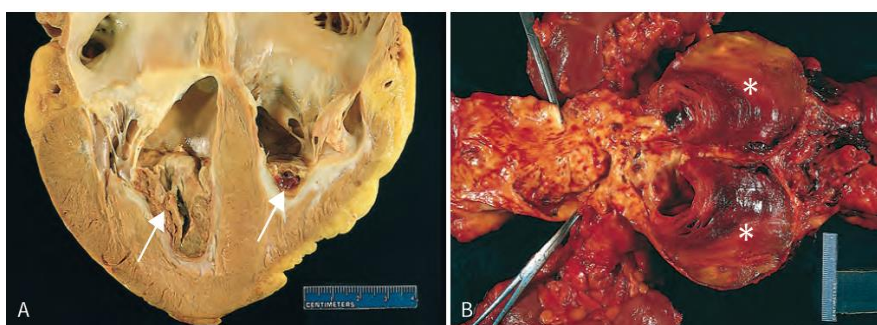
به ترومبوز هایی که در سایر شریان ها ایجاد می شود، مورال گفته نمی شود.

معمولا Cardiac mural thrombi به علت انقباض غیر نرمال عضله مایوکارد قلب است و هر چیزی که باعث انقباض غیر عادی عضلات مایوکارد شود (مانند سکته قلبی MI)، شانس ایجاد ترومبوز را در قلب بالا میبرد. همچنین هر عامل یا بیماری زمینه ای که منجر به آسیب سلول های اندومیوکارد شود (یعنی سلول های پوشاننده حفره داخلی قلب که در تماس مستقیم با خون هستند) (Endomyocardial injury)، میتواند شانس ترومبوز را بالا ببرد که بیماری آن را لازم نیست بدانیم.

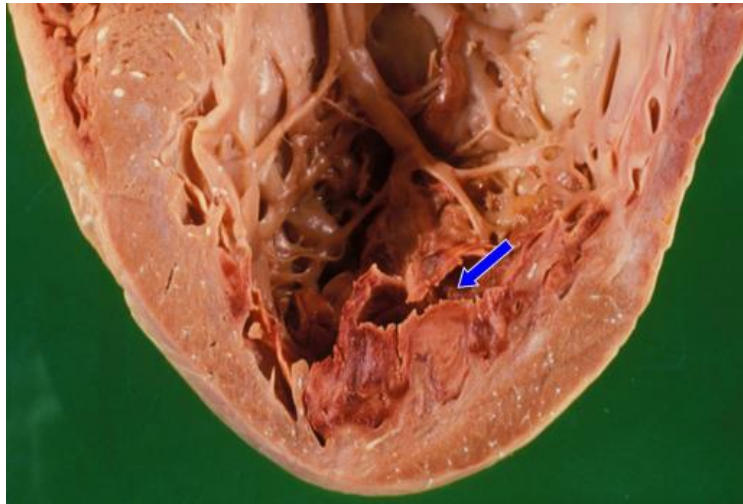
مورال ترومبوز هایی که در آئورت ایجاد می شود معمولا به علت پلاک های atherosclerotic موجود در آئورت است که دچار زخم شده اند (Ulcerated atherosclerotic plaque) و یا نوعی اتساع انوریسمیک (aneurysmal dilation) که در آئورت ممکن است اتفاق بیافتد (در یک سری بیماری ها مثل MI) و شانس مورال ترومبوز را در آئورت بالا می برد.



در تصویر زیر ترومبوز های مورال نشان دادن شده است. در تصویر سمت چپ مورال ترومبوز در دیواره بطن ها و در شکل سمت راست در آئورت نشان داده شده اند.



در تصویر زیر، ترومبوز دیگری در دیواره خود بطن است که علت های مختلفی می تواند داشته باشد (استاد فرمودند که همان دو دلیلی که در قبل گفته شد کافی است).



Arterial thrombi

اگر ترومبوز در هر سرخرگی بجز آئورت صورت بگیرد، به آن ترومبوز سرخرگی می‌گویند. این ترومبوزها معمولا به علت پارگی و زخم پلاک atherosclerotic که در سرخرگ بوده، صورت می‌گیرد (ruptured atherosclerotic plaque) و یا علت دیگر این ترومبوز آسیب به سلول‌های اندوتلیال شریان (اولین عامل Virchow triad) (که به علت trauma و یا بیماری زمینه‌ای vasculitis می‌تواند ایجاد شود)، است. این ترومبوزهای شریانی از نمای میکروسکوپی به صورت یک شبکه درهم از پلاکت‌ها، فیبرین‌ها، گلبول‌های قرمز و سفید دیده می‌شود و دیگر خطوط زان (lines of Zahn) را نمی‌بینیم (این خطوط فقط در ترومبوزهای مورال به دلیل جریان خون بالا دیده می‌شوند و در سایر ترومبوزها این خطوط را نمی‌بینیم). اگر به این ترومبوز با چشم (و نه میکروسکوپ) نگاه کنیم معمولا به رنگ سفید-خاکستری دیده می‌شوند (به دلیل وجود جریان خون مداوم) و قوام شکننده یا fragile دارند.

Venous thrombosis (phlebothrombosis)

معمولا به علت ایستایی جریان خون (stasis) ایجاد می‌شوند (تقریبا همیشه). اگرچه هر سه آن عامل‌ها می‌توانند موجب ایجادشان شوند اما معمولا به دلیل ایستایی جریان خون ایجاد می‌شوند. معمولا چون این ترومبوزها در جریان خون آهسته و محل استاز ایجاد می‌شوند، اکثرا به عنوان red thrombi یا stasis thrombi شناخته می‌شوند. دلیل این امر این است که به دلیل سکون جریان خون و ایستایی آن، گلبول‌های قرمز زیادی درون این ترومبوز گیر می‌افتند و به رنگ قرمز تیره دیده می‌شوند. (برعکس ترومبوزهای شریانی که سفیدخاکستری هستند).

Vegetation

ترومبوز روی خود دریچه‌های قلبی است که به سه دسته کلی تقسیم می‌شود:

۱. Infective endocarditis

اگر اندوکارد دریچه قلبی آسیب ببیند (لایه ای که مستقیم با خون در تماس است) و روی آن عفونت باکتریایی یا قارچی سوار شود، به آن Infective endocarditis می‌گوییم.

این آسیب می‌تواند از قبل ایجاد شده باشد، مانند بیماری روماتیسم قلبی که اندوکارد دریچه آسیب می‌بیند و لخته در آن ایجاد می‌شود و سپس اگر شخص عفونت باکتریایی یا قارچی منتشره داشته باشد، خون آلوده به این دریچه ها می‌رسد و آن‌ها را به صورت ثانویه عفونی می‌کند.

در حالتی دیگر ممکن است فرد بیماری زمینه ای نداشته باشد و دریچه هایش آسیب ندیده باشد و به دلیل عفونت باکتریایی و قارچی منتشره درون خون فرد، اندوتلیال دچار آسیب شود (از جمله دریچه‌های قلبی) و به دنبال این آسیب اندوکارد دریچه‌ها (عامل اول Virchow triad)، vegetation عفونی یا Infective endocarditis ایجاد می‌شود.

۲. Nonbacterial thrombotic endocarditis

این فرم vegetation استریل یا غیرباکتریایی است. در بیمارانی که بیماری افزایش انعقادپذیری (hypercoagulable) را به صورت اکتسابی یا ژنتیکی دارند (عامل سوم در Virchow triad)، این حالت اتفاق می‌افتد. امکان دارد در این افراد ترومبوز در هر قسمت دستگاه cardio-vascular اتفاق بیافتد (از جمله درچه های قلبی)

۳. Libman-Sacks endocarditis

معمولا غیر شایع است. در افرادی که بیماری سیستمیک لوپوس (SLE) دارند، دیده می‌شود. در این افراد کمپلکس انتی ژن-آنتی بادی که به صورت مکرر در خونشان ایجاد می‌شود، روی اندوتلیال سل های سیستم cardio-vascular (از جمله اندوکارد قلب و دریچه‌های قلبی) می‌نشیند و منجر به آسیب اندوکارد و ایجاد vegetation می‌شود.

سرنوشت ترومبوز (fate of the thrombus)

زمانی که لخته تشکیل می‌شود امکان دارد ۴ اتفاق بیوفتد:

۱- **توسعه (propagation):** پلاکت و فیبرین بیشتری روی لخته تجمع پیدا می‌کند که می‌تواند منجر به انسداد رگ شود.

۲- **Embolization:** ممکن است لخته‌ای که در حال تشکیل است، تکه تکه شود و از جای اصلی خودکنده شود و با حرکت در جریان خون، برود به مکان های دیگر گسترش پیدا کند. (آمبولی در جلسه آینده توضیح داده خواهد شد)

۳- **حل شدن یا Dissolution:** ممکن است که ترومبوز ها به علت فرآیندهای فیبرینولیتیک کاملا حل شوند که معمولا این حل شدن در مورد لخته های جدید که تازه تشکیل شده اند صدق می‌کند. در لخته های قدیمی آنقدر

crosslinking و پلیمر شدن رشته های فیبرین ضخیم و محکم است که نسبت به فرایند پروتئولیز و فعالیت آنزیمی پلاسمین مقاوم هستند و معمولا کامل لیز نمی شوند.

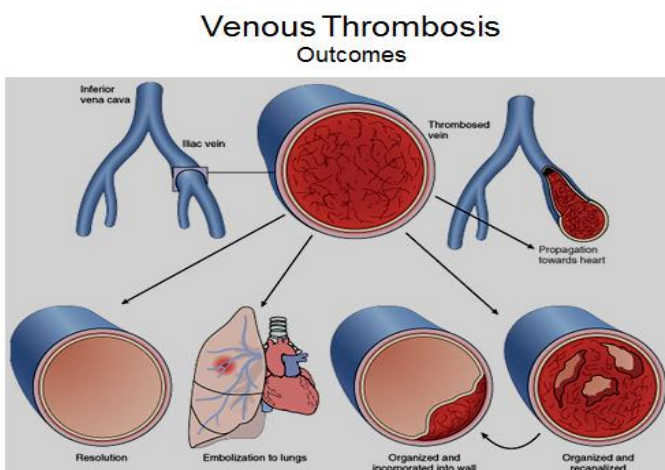
۴- Organization & Recanalization: معمولا برای ترومبوز های قدیمی اتفاق می افتد که نسبت به dissolution مقاوم هستند. در لخته های قدیمی که حاوی رشته های فیبرینی ضخیم و مقاوم به حل شدن هستند، سلول های مجاور رگ خونی در محل آسیب (اندوتلیال سل ها، سلول های عضله صاف پوشاننده دیواره رگ و فیبروبلاست های زیر عضله صاف)، حرکت می کنند و وارد لخته قدیمی می شوند و شروع به رشد و تکثیر می کنند و یک بافت همبندی ایجاد می کنند که این بافت همبندی علاوه بر رشته های فیبرینی لخته، حاوی اندوتلیال سل ها، سلول های عضله ای صاف و سلول های فیبروبلاست هم هست. این بافت همبند چون اندوتلیال سل دارد می تواند با تکثیر آن ها یکسری کانال های کوچک مویرگی در توده اورگانیزه شده ایجاد کند. در نهایت به خاطر وجود سلول های عضله صاف (که قدرت انقباض دارند) و فیبروبلاست ها (که حاوی سایتو اسکلت هایی در سیتوپلاسمشان هستند که قدرت انقباض دارند)، این توده منقبض می شود و به گوشه رگ می رود و تجمع پیدا می کند و مجدداً recanalization اتفاق می افتد و جریان خون گسترش پیدا می کند و برقرار می شود.

این فرآیند را organization و recanalization می گوئیم یعنی یک لخته خونی قدیمی دیگر نمی تواند کامل حل شود بلکه با تکثیر یکسری از اجزای مزانشیمی یا همان سلول های اندوتلیال سل، ماهیچه ای صاف و فیبروبلاست ها

در درون خودش به بافت همبند تبدیل می شود که در نهایت منقبض می شود، به گوشه رگ می رود و دوباره ریکانالیزیشن اتفاق می افتد.

در تصویر رو به رو سرنوشت ترومبوزیس به صورت شماتیک نشان داده شده است.

همانطور که مشاهده می شود وقتی یک لخته درون رگ ایجاد می شود، امکان دارد گسترش پیدا کند و تمام رگ را مسدود کند (شکل وسط بالا)، ممکن است دچار فرایند حل شدن شود و به خصوص در لخته های جدید، کامل



حل شود و از بین برود (پایین سمت چپ)، همچنین ممکن است دچار embolization شود و تکه تکه شود و با جریان خون حرکت کند و به جاهای دیگر برود و در آنجا مشکل ایجاد کند (پایین وسط)؛ و یا ممکن است تحت فرایند organization & recanalization قرار بگیرد و ابتدا ارگانیزه شود (ورود سلول های مزانشیمی) و در نهایت ریکانالایزه شود و توده ارگانیزه شده (حاوی سلول های مزانشیمی و بافت همبند) منقبض شده و به گوشه رگ برود و جریان خون مجدداً برقرار شود. (پایین سمت راست)

اهمیت ایجاد ترومبوز از لحاظ کلینیکی

دو اتفاق مهم ممکن است در ترومبوز اتفاق بیافتد که نگران کننده باشد:

۱- انسداد رگ در اثر توسعه ترومبوز

۲- امبولی و درگیر کردن سایر قسمت‌ها

اگر ترومبوز درون سرخرگ اتفاق بیوفتد هر دو اتفاق بالا ممکن است رخ دهد ولی معمولاً انسداد رگ اهمیت بیشتری دارد چون اگر رگ حیاتی باشد و خون‌رسانی ارگان خاصی را بر عهده داشته باشد، این اتفاق باعث می‌شود به این ارگان خون نرسد و دچار نکروز و انفارکشن شود. البته در سرخرگ‌ها می‌تواند امبولی نیز اتفاق بیوفتد و لخته تکه تکه شود و به ارگان‌های دیگر برود و مشکل ایجاد کند.

در مورد ترومبوزهای سیاهرگی اکثراً، مهمترین عامل که خطرناک است، امبولی است. چون زمانی که لخته دچار امبولی شود وارد ریه می‌شود و می‌تواند به وسطه انسداد عروق ریوی، درون ریه مشکلات اساسی ایجاد کند؛ اگرچه، انسداد سیاهرگی هم می‌توانیم داشته باشیم اما، به خطرناکی انسداد سرخرگ‌ها نیست؛ چون، در نهایت انسداد درون سیاهرگ‌ها می‌تواند منجر به جمع شدن خون و ادم و احتقان در آن ناحیه درون بافت‌ها شود.

- پس می‌بینیم که هر دو اتفاق می‌تواند هم درون سرخرگ و هم سیاهرگ رخ بدهد.

Venous Thrombosis (Phlebothrombosis)

ترومبوز سیاهرگی می‌تواند هر سیاهرگی را درگیر کند ولی عمدتاً در سیاهرگ‌های سطحی و عمقی پا اتفاق می‌افتد (مخصوصاً سطحی‌ها که به دنبال واریس اتفاق می‌افتد).

- Superficial venous thrombi

معمولاً به دنبال واریس اتفاق می‌افتد؛ زمانی که واریس وجود دارد به دلیل جریان خون ایستا و ساکنی که در آن ناحیه به وجود می‌آید، ورید مستعد ترومبوز است.

ترومبوزهای سیاهرگ‌های سطحی هم می‌تواند منجر به انسداد رگ شود و هم منجر به امبولی (معمولاً در این سیاهرگ‌های سطحی اهمیت انسداد بیشتر از امبولی است و بیشتر اتفاق می‌افتد).

اگر انسداد ایجاد شود منجر به متورم شدن ارگان می‌شود و پایین ناحیه مسدود شده متورم و دردناک و حساس می‌شود که می‌تواند آن بافت را مستعد ایجاد زخم کند. پس به طور کلی می‌تواند سبب احتقان و تورم و درد شود و احتمال ایجاد عفونت را افزایش می‌دهد. ولی مشکل جدی مثل امبولی به ندرت در این رگ‌ها اتفاق می‌افتد.

- Deep venous thrombosis

ترومبوزهای سیاهرگ‌های عمقی پا یا deep venous thrombosis که به DVT معروف هستند، می‌تواند هم منجر به انسداد و هم امبولی به ریه شوند که در آن‌ها اهمیت امبولی بیشتر است.

هنگام ایجاد انسداد، فقط در ۵۰ درصد مواقع منجر به ایجاد تورم و درد می‌شود چون در اکثر سیاهرگ‌های عمقی پا جریان دوگانه وجود دارد (دو رگ دارند). و در صورت انسداد یک رگ، دیگری می‌تواند خون آن ناحیه را تخلیه کند. پس ممکن است رگ مسدود شود اما فرد هیچ علائمی نداشته باشد و بعد از امبولی به ریه و ایجاد مشکل تشخیص داده شود. در سیاهرگ‌های عمقی پا اتفاق مهم امبولی به ریه است که در اکثر موارد اتفاق می‌افتد.

پس سیاهرگ‌های عمقی پا باید مکرراً مورد بررسی قرار بگیرند تا در صورت وجود لخته، شناسایی و درمان شوند و از امبولاسیون آن به ریه جلوگیری شود

فاکتورهایی که فرد را مستعد به ابتلا deep venous thrombosis (ترومبوز داخل سیاهرگ‌های عمقی پا) می‌کنند:

- افرادی که این فاکتورها را دارند بهتر است تحت نظر باشند تا اگر DVT رخ داد، برای جلوگیری از امبولی به ریه، درمان شوند.

۱- هر عاملی که منجر به ایستایی جریان خون در وریدهای عمقی پا شود: مهمترین آن chronic heart failure است (CHF) که این نارسایی قلبی باعث ایجاد ایستایی (stasis) در جریان سیاهرگ‌یشان می‌شود و خطر ابتلا به ترومبوز را افزایش می‌دهد.

۲- Hypercoagulable states (بیماری افزایش انعقاد پذیری): همان عامل سوم در Virchow triad که خطر ابتلا به هرگونه ترومبوز (از جمله DVT) را افزایش می‌دهد

۳- افراد بی‌حرکت: کسانی که به علت تصادف یا بیماری و... بستری (bed rest) هستند و بی‌حرکتند یا حرکت کمی دارند

۴- افرادی که سن بالا دارند و حرکت کمی دارند.

- افرادی که حرکت کمی دارند (bed rest) و یا سنشان بالا است، تونیسیتیه و قدرت انقباضی عضلاتشان کاهش پیدا می‌کند و در نتیجه جریان خون در وریدهای اندام‌های تحتانی دچار اختلال می‌شود و منجر به stasis و مستعد شدن آنها به DVT می‌شود. (ماهیچه‌های پا با انقباض خود و تلمبه ماهیچه‌ای منجر به تسهیل عبور جریان خون اندام تحتانی و بازگشت سیاهرگی می‌شوند).

۵- هر سابقه از تروما، جراحی یا سوختگی: چون منجر به آسیب سیستم عروقی می‌شود پس خطر ابتلا به ترومبوز را بالا می‌برد. (مخصوصاً در DVT)

۶- افرادی که سرطان پیشرفته دارند: در سرطان‌های پیشرفته و مهاجم که چندین نقطه از بدن را درگیر می‌کنند، در اکثر موارد در فازهای آخر، خود تومور شروع به ترشح فاکتورهای پیش‌انعقادی و التهابی می‌کند که منجر به ترومبوز در کل سیستم جریان خون می‌شود (از جمله سیاهرگ‌های عمقی پا).

- پس این افراد باید تحت نظر باشند تا در صورت بروز مشکلی سریع درمان شوند.

Arterial & cardiac thrombosis:

هم می‌تواند امبولی و هم انسداد بدهد. در این دسته، انسداد اهمیت بیشتری دارد چون در صورت مسدود شدن شریان یا حفره قلبی، خونرسانی به ارگان مختل می‌شود و ارگان مستعد به انفارکشن و نکروز می‌شود. ترومبوزهای arterial & cardiac اکثراً به دنبال atherosclerotic plaques که زخمی شده اند بوجود می‌آیند (Atherosclerosis). که منجر به آسیب اندوتلیال می‌شود(؟؟؟). ترومبوزهای کاردیاک به دنبال MI (myocardial infraction) و آسیب اندوکارد نیز ایجاد می‌شوند.

Disseminated intravascular coagulation (DIC):

به آن انعقاد داخل‌رگی منتشرگفته می‌شود. به تشکیل گسترده لخته ها یا ترومبوز ها در سیستم Microcirculation (سیستم مویرگی) می‌گویند. پس اگر لخته های زیادی در سیستم مویرگی تشکیل شود می‌گوییم DIC اتفاق افتاده است. DIC بیماری اولیه نیست (یعنی یکدفعه رخ نمی‌دهد) بلکه به دنبال بیماری‌ها و وضعیت‌هایی ایجاد می‌شود که منجر به فعال شدن سیستمیک ترومبین شوند. مثلاً هنگام زایمان و وارد شدن مایع امنیوتیک درون خون، (چون ماده ای است که به شدت منجر به فعال شدن سیستمیک ترومبین می‌شود) و یا خیلی از سرطان‌های پیشرفته با ترشح موادی موجب فعال شدن سیستمیک ترومبین می‌شود و ...

زمانی که ترومبوزهای متعدد در سیستم microcirculation (جریان مویرگی) اتفاق بیافتد (microvascular thrombosis)، منجر به بی‌کفایتی منتشر سیستم عروقی می‌شود (diffuse circulatory insufficiency) که به دنبال این بی‌کفایتی منتشر سیستم عروقی، تعداد زیادی از ارگان‌ها امکان دارد عملکرد خود را از دست بدهند (organ dysfunction). (از جمله ارگان‌های حیاتی و مهم). چیزی که در این بیماری اهمیت دارد این است که ترومبوزهای متعدد که در این سیستم اتفاق می‌افتد، در مرحله اول منجر به ایجاد تعداد زیادی لخته در سیستم عروقی می‌شود و باعث اختلال در خونرسانی به ارگان‌ها و در نتیجه اختلال عملکرد آن‌ها می‌شود.

وقتی که تعداد زیادی لخته تشکیل می‌شود، مقدار زیادی از فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها مصرف می‌شوند و تمام می‌شود. از طرف دیگر بعد از تشکیل لخته مکانیسم‌های فیبرینولیتیک فعال می‌شوند و لخته را سر جای خود محدود می‌کنند و نمی‌گذارند بیش از حد پیشرفت داشته باشد. در DIC هم این اتفاق می‌افتد؛ زمانی که ترومبین فعال می‌شود و تعداد زیادی لخته تشکیل می‌شود پشت سر آن مکانیسم‌های فیبرینولیتیک هم ایجاد می‌شود. این مکانیسم‌های فیبرینولیتیک باعث می‌شوند که این لخته‌ها لیز شوند و اگر این مکانیسم‌ها بیش از حد عمل کنند، منجر به اختلالات خونریزی دهنده می‌شوند

- پس عارضه اولیه ای که برای فرد بوجود می‌آید، ایجاد تعداد زیادی ترومبوز در سیستم مویرگی و اختلال در عملکرد ارگان‌ها است.
- عارضه بعدی که مهم تر است، این است که با فعال شدن و ادامه یافتن مکانیسم‌های فیبرینولیتیک، اختلالات خونریزی دهنده ایجاد می‌شود و فرد حجم زیادی خون از دست می‌دهد که می‌تواند منجر به مرگ شود.