



در این جلسه راجع به بیماری های **Hemodynamic** صحبت می کنیم.

بیماری های hemodynamic به صورت زیر طبقه بندی میشوند: (در این جلسه ۴ مورد اول بررسی می شوند)

- Edema
- پر خونی و احتقان (hyperemia and congestion)
- خونریزی (Hemorrhage)
- Hemostasis and Thrombosis
- Embolism
- Infraction
- Shock

سلامتی سلول و اعضا علاوه بر جریان خون مداوم (رساندن اکسیژن و مواد غذایی ، برداشت محصولات زائد) نیازمند یک تعادل فیزیولوژیک مایعات^۱ نیز هست.

عوامل ایجاد کننده نقص های فشار خون و بر هم زنده هموستاز : (در این جلسه فقط دو مورد اول بررسی می شود)

1. Hemorrhage (rupture of vessel)
2. Edema (excess interstitial fluid)
3. Hemophilia (diminished clotting capacity)
4. Thrombosis (vessel blockage from local clot)
5. Embolism (vessel blockage from something upstream)
6. Ischemia (diminished local blood flow)
7. Infarction (complete blockage of local blood flow)
8. Shock (generalized lack of tissue perfusion)

^۱ تعادل فیزیولوژیک خون به معنای یکپارچگی دیواره و حفظ محدوده طبیعی اسموتیک و محدوده طبیعی فشار خون است (خارج از تدریس)

Edema یا خیز:

۶۰ درصد از وزن بدون چربی بدن، از آب تشکیل شده است که ۲/۳ (دو سوم) آن داخل سلولی و ۱/۳ (یک سوم) آن خارج سلولی است. آب خارج سلولی شامل آب میان بافتی و پلاسماست. فقط ۵ درصد کل آب بدن به شکل پلاسما است.

خروج بیش از حد طبیعی پلاسما به درون فضای مایع بافتی را ادم میگویند. (تعریف دیگر: افزایش مایع در فضای بین بافتی و تجمع در حفرات بدن) این تجمع مایع در حفرات مختلف بدن بسته به محل آن نامگذاری میشود، مثلاً:

- Hydrothorax تجمع در قفسه سینه یا توراکس
- Hydroperitoneum (Ascitis) بخونین آسیت، تجمع در محدوده پریتونیم یا حفره صفاقی
- Hydropericardium تجمع در پریکارد
- Anasarca بخونین آنازارک (خیز گسترده و شدید همراه با ورم شدید بافت های زیرجلدی است).

ساز و کارهای مختلفی میتوانند باعث خیز شوند

۱. مکانیزم آماسی^۲ عمدتاً مربوط به افزایش موضعی نفوذپذیری رگ ها هستند؛ نوعی Exudate غنی از پروتئین خارج میشود
۲. در اختلالات همودینامیک با مکانیزم های غیر آماسی: نوعی Transudate کم پروتئین با وزن مخصوص کمتر از ۱/۰۱۲ خارج میشود.

دلایل خیز: (در همین حد خلاصه گفتن...)

۱. افزایش فشار هیدروستاتیک:

- اختلال بازگشت سیاهرگی
- نارسایی احتقانی قلب
- آسیب کبدی
- انسداد و یا بهم فشردگی سیاهرگی
- ترومبوز

۲. کاهش فشار محیط پلاسما (فشار اسمزی)

- سیروز کبدی
- سوء تغذیه
- gastro enteropathy از دست دهنده پروتئین

۳. انسداد مجاری لنفاوی

- ثانویه به آماس
- neoplasm های مختلف
- بعد از جراحی و یا پرتو درمانی

۴. احتباس سدیم (sodium retention)

- دریافت مقادیر اضافی نمک
- افزایش بازجذب توبولی سدیم
- کاهش خونرسانی کلیوی
- افزایش در فعالیت محور کلیوی renin angiotensin aldosterone

۵. آماس

- التهاب حاد و مزمن
- التهاب در اثر رگسازي یا انژیوزنز

^۲ استاد اصرار دارن بگن آماس، شما بخونین التهاب ☺

در شکل زیر نشان داده میشود که نیروهای هیدرواستاتیک خون (در جهت خروج مایع از عروق) و اسموتیک پلاسما (در جهت بازگردانی مایع) در حالت طبیعی در حال تعادل هستند و با کمک عروق لنفاوی (که مقادیر اندک مایع بازگردانی نشده را جمع اوری می کنند) هیچگونه ورود و یا خروج خالص مایع از بستر مویرگی صورت نمیگیرد و هرگونه افزایش فشار هیدرو استاتیک و کاهش فشار اسموتیک پلاسما منجر به خیز و یا تجمع مایع خارج رگی میشود.

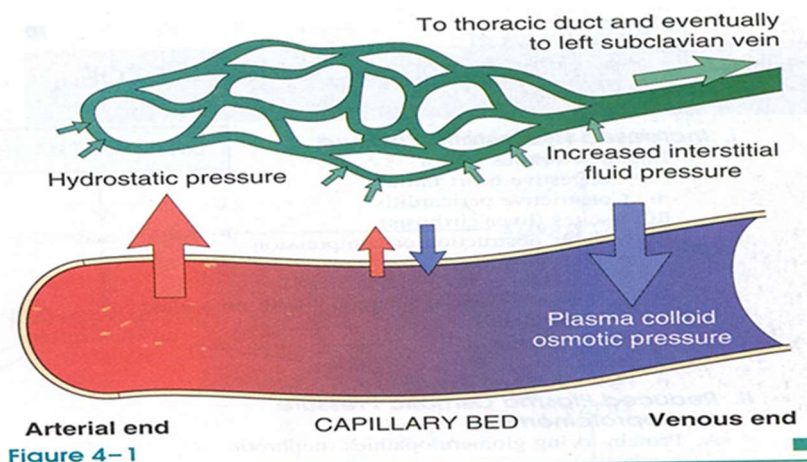
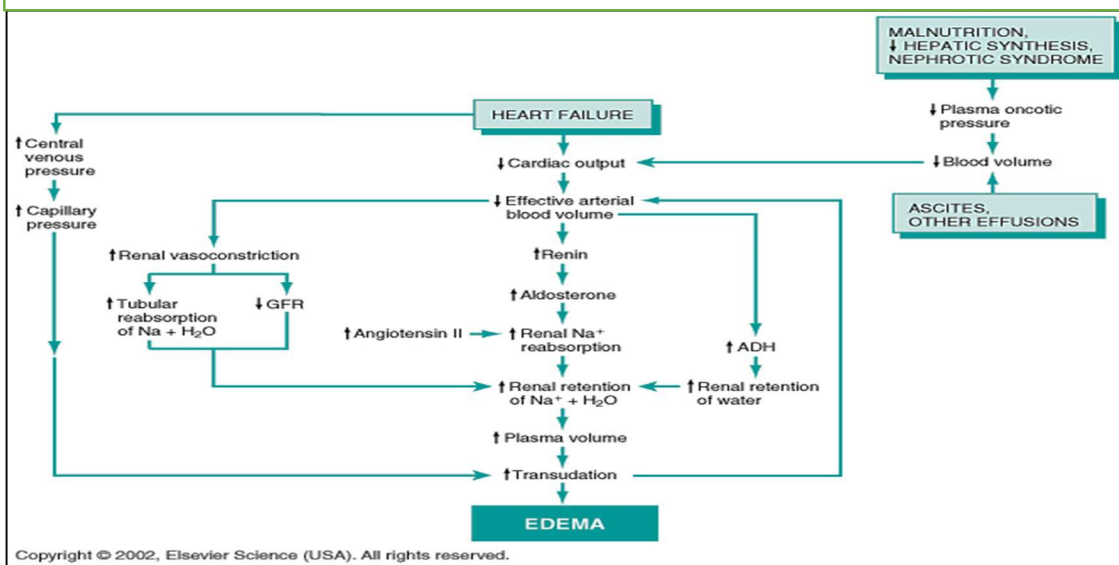


Figure 4-1

در نمودار زیر توالی حوادثی که منجر به ایجاد خیز سیستمیک در نتیجه نارسایی اولیه قلبی و نارسایی اولیه کلیوی و یا کاهش فشار اسموتیک پلاسما بوجود می آید را بصورت شکل ترسیم کرده است.



انسداد مجاری لنفاوی (lymphedema) معمولاً موضعی است که میتواند ناشی از انسداد آماسی یا neoplastic (بر اثر تومور) باشد؛ برای مثال

۱- عفونت انگلی مثل filariasis غالباً سبب فیروز گسترده رگ ها و گره های لنفاوی میشود و خیز در دستگاه تناسلی خارجی و اندام تحتانی بقدری شدید است که به آن elephantiasis و یا پا فیلی میگویند.

۲- در سرطان پستان که با برداشت و یا پرتو درمانی پستان و گره های لنفاوی زیر بغلی درمان میشود، خارج کردن مجاری لنفاوی با جراحی و scar ناشی از جراحی و پرتو درمانی میتواند باعث ایجاد خیز شدید در بازو بشود.

۳- در کارسینوما (سرطان) پستان انسداد رگ های لنفاوی سطحی میتواند سبب خیز در پوست روی ناحیه مبتلا شده بشود و منجر به ظاهر پوست پرتغالی (peau d-orange) شود.

مورفولوژی ادم: خیز در مناطق مختلفی از بدن ایجاد می شود که بهترین راه تشخیص مشاهده gross یا ظاهر ارگان است

۱- ادم زیر جلدی: بر حسب اینکه علت آن چیست دو نوع است:

الف) منتشره^۳: حتی درین نوع ادم هم در نقاطی که فشار هیدرواستاتیک بالاتری دارند، خیز مشخص تر است

ب) موضعی: فقط در نقاطی که فشار هیدرواستاتیک بالاتری دارند

در خیز زیر جلدی با فشار انگشت بر روی بافت ادماتوز (دارای خیز) جابه جایی مایع بینابینی یا نوعی فرورفتگی به نام خیز گوده گذار یا pitting edema ایجاد میشود.

نکته: اگر خیز در نقاط تحت جاذبه^۴ یا همان تکیه گاه های بدن بیشتر مشخص باشد، خیز تکیه گاهی یا dependent edema نامیده می شود. این خیز در نارسایی احتقانی قلب بخصوص نارسایی احتقانی بطن راست دیده شده است.

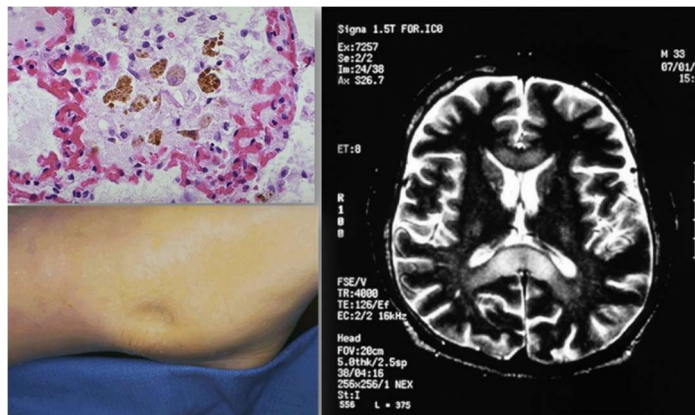
۲- ادم مغزی:

الف) خیز مغزی موضعی: ناشی از آبسه یا نئوپلازم ها

ب) خیز مغزی منتشره: ناشی از بحران های فشار خون، انسداد جریان خروجی سیاهرگی مغز

• تشخیص خیز مغزی منتشره:

ظاهر متورم مغز: شکنج های باریک و چین های متسع، علت این تورم جمجمه است که غیر قابل انعطاف میباشد.



ادم مغزی (سمت راست) خیز گوده گذار (سمت چپ پایین)

خونریزی یا hemorrhage:

به معنای خروج خون از رگ ها به فضای خارج عروقی^۵

دلایل خونریزی از مویرگ ها:

الف) احتقان مزمن

ب) پارگی دیواره: در انواع گسترده ای از اختلالات بالینی که مجموعاً زمینه های خونریزی دهنده یا hemorrhagic diathesis نامیده می شوند، افزایش میل به خونریزی مویرگی در اثر آسیب های ناچیز به دیواره ایجاد می شود. اما در عروق بزرگ همواره دلیل خونریزی پارگی عروق است (خارج از تدریس)

خونریزی ممکن است خارجی و قابل مشاهده باشد و یا محصور در بافت باشد که این تجمع در بافت هماتوم نامیده می شود. هماتوم می تواند کشنده، کوچک یا بزرگ باشد.

^۳ منتشر یا سیستمیک یعنی در کل بدن ادم دیده میشه، سراسری طور

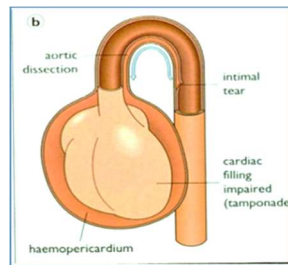
^۴ نواحی تحت جاذبه در حالت ایستاده: ساق پا؛ در حالت دراز کشیده: ساکروم (خارج از تدریس)

^۵ تعریف ادم خروج زیادی از گزودا یا ترنسودا بودا، هموراژ ولی خروج خون هست!

^۶ همان خونمردگی

تجمع خون در حفرات بزرگ بدن به صورت زیر نام گذاری می شود:

Term	Description	Main Cause(s)
Hematoma	Blood in tissues	Trauma, vessel disease
Hemopericardium	Blood in pericardium	Rupture of aorta, heart
Hemothorax	Blood in pleural cavity	Trauma, aortic rupture
Hemoperitoneum	Blood in peritoneal cavity	Rupture of aorta, spleen, liver
Hemarthrosis	Blood in joint space	Bleeding disorder, trauma



Hemopericardium



Post-Anesthetic Hematoma

اهمیت بالینی خونریزی بستگی به حجم و سرعت خونریزی دارد: از دست دادن سریع خون تا حجم ۲۰٪ یا از دست دادن خون یا سرعت آهسته حتی در مقادیر بیش ازین ، تاثیر کمی در بالغین سالم می گذارد.

✓ به از دست دادن مقدار بسیار زیاد خون که باعث آسیب های جدی میشود شوک هموراژیک میگویند.

نکته: محل خونریزی نیز دارای اهمیت به سزایی است ،مثلا در بافت های زیر جلدی کم اهمیت است ولی در مغز منجر به مرگ می شود.

Term	Description	Main Cause(s)
Petechiae (1-2 mm) خونریزی مغلوب (کوچک)	Focal hemorrhage (submucosal, etc.) زیر جلدی	Increased pressure, small vessel disease, abnormal clotting disease افزایش فشار داخل رگی موضعی کاهش تعداد پلاکت یا اختلال در عملکرد آن ها کمبود عوامل انعقادی
Purpura (2-10mm)	Focal hemorrhage (submucosal, etc.) زیر جلدی	Vessel fragility ثانویه به ضربه افزایش شکنندگی رگ ها عوامل پتشی
Ecchymosis 1-2cm	Widespread surface petechiae	Same as above پس از ضربه

خونریزی ها بر اساس سایز طبقه بندی می شوند:

بخوانید: پتشی، پورپورا و اکیموز

در همه هماتوم ها ی موضعی انواع RBC ها تخریب شده و توسط ماکروفاژ ها فاگوسیتوز می شوند. هموگلوبین که به رنگ قرمز- آبی است توسط آنزیم ها به بیلی روبی سبز-آبی تخریب شده و سپس به هموسیدرین طلایی-قهوه ای تبدیل می شود این تغییر رنگ که مشخصه هماتوم است در بافت به صورت زیر جلدی ایجاد می شود.

نکته : کمبود آهن فقط در خونریزی های خارجی (زخم گوارشی، قاعدگی و...) پیش میاد و بدن از خونریزی های داخل حفرات، آهن رو بازیافت میکنه

در تالار گفت و گو به این سوال پاسخ دهید:

The gross appearance of the skin shown here in a 56-year-old female undergoing chemotherapy would be most typical for:

Thrombocytopenia

Gangrene

Congestive heart failure

Metastatic breast carcinoma



Excess Blood:

افزایش موضعی حجم خون در یک بافت خاص، در دو نوع آسیب، دیده می شود: پر خونی و احتقان:

✓ پر خونی یا Hyperemia: نوعی فرایند فعال افزایش جریان ورودی خون بافتی در اثر اتساع سرخچه ها است. عموماً بر اثر ورزش و در ماهیچه های اسکلتی و یا در محل آماس ایجاد می شود که بافت درگیر قرمز تر به نظر می رسد که علت آن، پر شدن رگ ها با خون اکسیژن دار است

✓ احتقان یا congestion: نوعی فرایند غیر فعال در اثر اختلال در بازگشت سیاهرگی از یک بافت ناشی می شود. بافت دران ناحیه رنگ ابی-قرمز دارد: احتقان منجر به تجمع هموگلوبین بدون اکسیژن در بافت های اطراف میشود دو نوع دارد:

(a) سیستمیک: مثل آنچه در نارسایی های قلبی دیده می شود. روی کل بدن اثر میگذارد

(b) موضعی: در اثر انسداد یک سیاهرگ منفرد ایجاد می شود.

احتقان در اندام ها: (ریه و کبد)

○ احتقان در ریه: دو نوع حاد و مزمن با خصوصیات مختلفی در ریه دیده می شود:

احتقان حاد ریوی: آلوئول ها پر از خون اند، خون ریزی های کانونی الوئول ها و خیز دیواره ی آن دیده می شود.

احتقان مزمن ریوی: دیواره های آلوئول ها ضخیم و فیبروتیک اند، در فضا های الوئولی ماکروفاژ هایی که هموسیدرین را بلع کرده اند (heart failure cell نامیده می شوند). دیده می شوند.

^۷سرخچه همون ارتریول خودمون هستش؛ توجه کنین که سرخچه یه بیماریه!!!! (خارج از تدریس)

^۸arterial dilation during exercise

^۹excess oxygenated blood; erythema

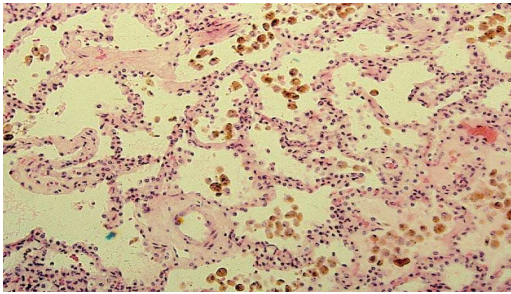
^{۱۰}poorly oxygenated blood; cyanosis

الف) احتقان حاد کبدی :

سیاهرگ مرکزی و سینوزوئیدها توسط خون متسع (distend) شده اند و ممکن است regeneration هپاتوسایت های مرکزی دیده شود ولی هپاتوسیت های peripheral به دلیل نزدیکی به سرخچه های کبدی، دسترسی بیشتری به اکسیژن دارند و کمتر دچار هایپوکسی می شوند، ممکن است این سلول های peripheral دچار تغییر چربی بشوند.

ب) احتقان غیر فعال مزمن کبدی: (Chronic passive hepatic congestion)

نواحی مرکزی لوبول های کبدی، در نمای ظاهری قرمز-قهوه ای شده و تا حدودی فرورفته هستند چون سلول هایشان را از دست داده اند. نواحی اطراف غیر محتقن و زرد و برجسته تر هستند. یعنی نواحی مرکزی و اطراف متفاوت اند (مرکزی=نکروز شدیدتر از اطراف) به این نوع کبد، کبد جوز هندی (nutmeg) می گویند. در این کبد شواهدی از نکروز مرکز لوبولی داریم به همراه تخریب هپاتوسیت ها و خونریزی، ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین هم ممکن است دیده شوند.



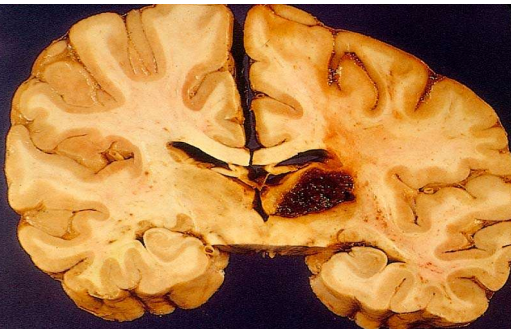
در تصویر زیر نمای میکروسکوپی احتقان ریوی که در آن heart failure cells ها ((که ماکروفاژهای مملو از هموسیدرین بودن)) را مشاهده می کنید.

In chronic pulmonary congestion the septa are much thickened and fibrotic and the alveolar spaces contain numerous hemosiderin laden macrophages due breakdown of red blood cells that extravasated into the alveolar spaces.



در این تصویر کبد مبتلا به پرخونی و احتقان و دارای سطح خونریزی و مرطوب دیده می شود.

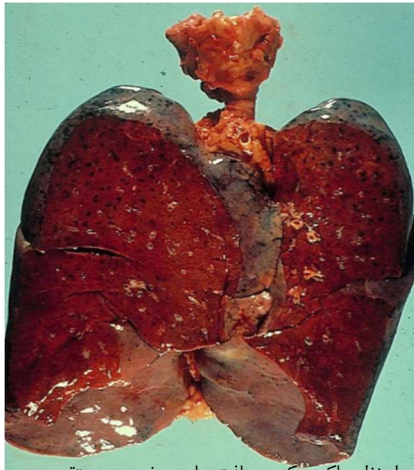
When blood cannot easily pass in the liver blood remains in the spleen. In this case the diminished outflow leads to a capillary bed swollen with deoxygenated venous blood and cyanosis.



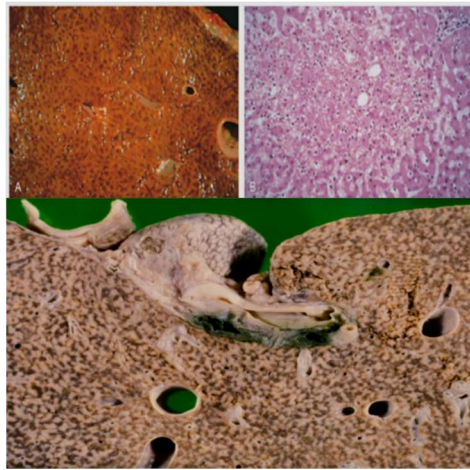
در برش مغزی زیر هموراژ (Intracerebral Hemorrhage) دیده می شود.

This is a fatal intracerebral bleed. Even if the volumes of hemorrhage are small if they occur in a critical location or in a closed space like the brain it can have a fatal outcome.

^{۱۱} یادآوری: خون به نواحی اطراف کبد وارد میشد و در نهایت به مرکز میرسید... (خارج از تدریس)



از نظر ماکروسکوپی: بافت های پر خون و محتقن خونریزی دهنده و مرطوب به نظر می رسند



Congested Liver (Passive) = Nutmeg Liver

Hemostasis and Thrombosis

- ✓ هموستاز طبیعی نتیجه مجموعه فرآیندهایی است که به خوبی تنظیم شده اند. در نتیجه ی هموستاز:
 - در وضعیت طبیعی خون را در رگ ها به صورت مایع و عاری از لخته نگه می دارند.
 - در محل صدمه به رگ به صورت سریع، لحظه ای و موضعی hemostatic plod یا توپ هموستاتیک به وجود می آورند.
 - ✓ ترومبوز یک فرآیند پاتولوژیک و حالت عکس هموستاز است. در نتیجه ترومبوز موارد زیر دیده می شوند:
 - تشکیل لخته خون در رگ آسیب ندیده
 - انسداد ترومبوتیک یک رگ پس از یک آسیب نسبتا جزئی
- هم هموستاز و هم ترومبوز توسط ۳ جزء عمومی شامل دیواره رگی، پلاکت ها و آبشار انعقادی تنظیم می شوند.

برای اینکه متوجه بشین ازینجا به بعد تیرایی که پشت سر هم ردیف شدن چی میگن و چه خبره، تو ذهنتون داشته باشین که بعد از آسیب به رگ این اتفاقا قراره بیفته:

- ۱- انقباض موقت رگ
- ۲- هموستاز اولیه
- ۳- هموستاز ثانویه
- ۴- مکانیزم های تنظیمی در جهت مخالف مراحل بالا (یعنی دیگه جمع کنین! لخته بسه! زندگی شیرین می شود)

○ آسیب اولیه

۱- شکل گیری یک انقباض کوتاه مدت در آرتریول ها : اثری موقتی است که پس از آن خونریزی ادامه می یابد چون روی فعال شدن پلاکت ها و سیستم انعقادی بی تاثیر است؛ این انقباض را ناشی از دو عامل می دانند:

- A. ساز و کارهای رفلکس نوروژنیک
- B. تشدید عامل اول با اندوتلین که یک منقبض کننده قوی رگ است و از اندوتلیوم آزاد شده

^{۱۲} نکته بدیهی و صد البته خارج از تدریس: ((لخته = ترومبوس، اختلالات مربوط به تولید لخته = ترومبوز یا همون ترومبوزیس))

روند هموستاز طبیعی: اولیه و ثانویه

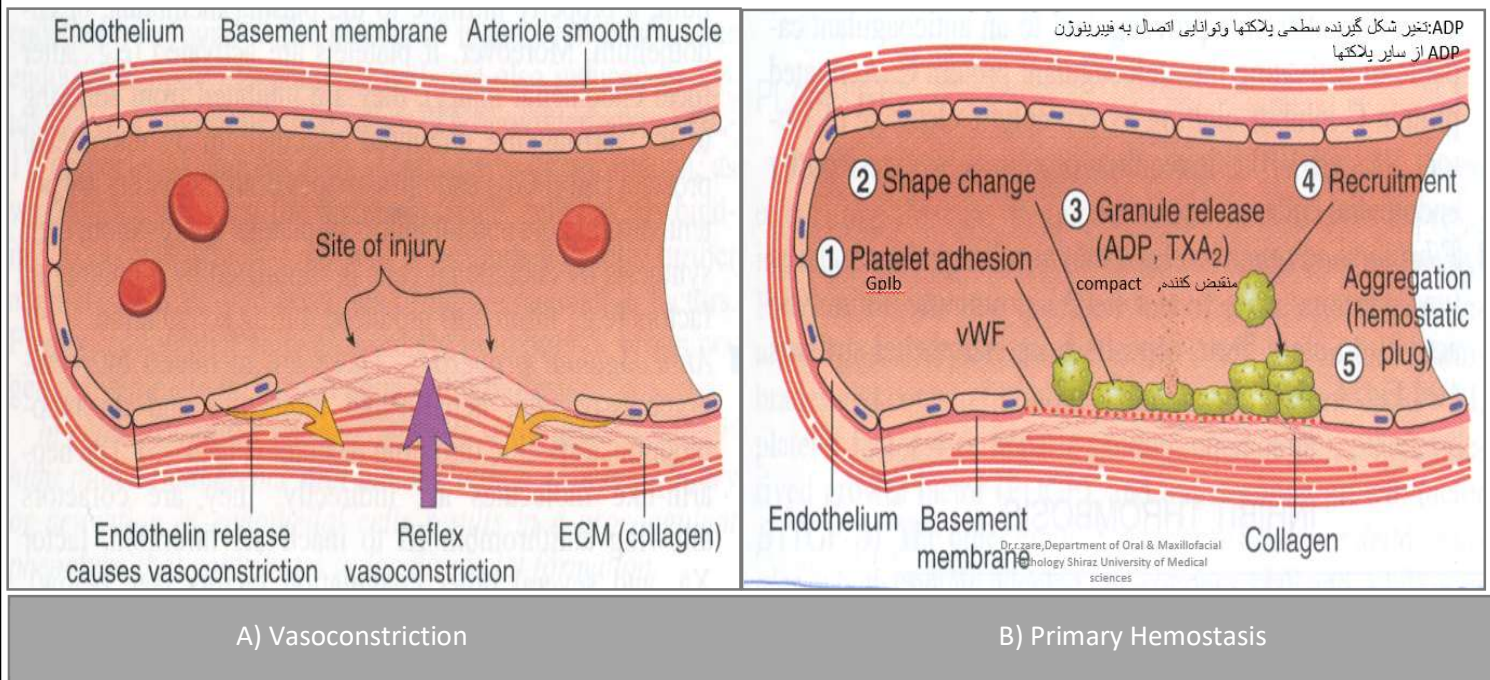
۲- هموستاز اولیه:

- نمایان شدن بستر سلولی زیر اندوتلیوم یا ECM به خاطر آسیب اندوتلیوم
- این بستر خارج سلولی به شدت ترومبوژنیک است (باعث ایجاد ترومبوز میشود) و باعث به هم چسبیدن پلاکتها و فعال شدن آن ها می شود
- پلاکت ها توسط فاکتور ون-ویلبراند^۳ یا VWF به ECM نمایان شده می چسبند و فعال می شوند.
- فعال شدن پلاکت ها: تغییر شکل واضح پلاکت ها > آزاد شدن گرانول های ترشحی آنها > فراخوانی سایر پلاکت ها > توپ هموستاتیک اولیه ایجاد می شود

*نکته: عمده ترین و شایع ترین این گرانول ها **ترومبوکسان $TXA_2 = A_2$** است که هم منقبض کننده و هم باعث فراخوانی دیگر پلاکت ها خواهد شد.
نوع دیگر **گرانول ADP = آدنوزین دی فسفات** است که باعث می شود گیرنده های سطحی پلاکت ها توانایی اتصال به فیبرینوژن را پیدا کنند و هم باعث ترشح ADP از دیگر پلاکت ها خواهد شد.

*نکته: فاکتوری به نام عامل ون ویلبراند vWF توسط سلول های اندوتلیال سالم ترشح می شود، این عامل نوعی سورفکتانت برای اتصال پلاکت ها به کلاژن یا extra cellular membrane عروق آسیب دیده است

- این توپ هموستاتیک اولیه مقاومت کمی در برابر جریان خون دارد.
- تحت تاثیر فاکتورهای بعدی (عوامل اندوتلیالی، فاکتورهای پلاکتی و آبشار انعقادی)، توپ هموستاز ثانویه تشکیل می گردد. این توپ هموستاتیک ثانویه در مقایسه با توپ هموستاتیک اولیه از مقاومت بیشتری برخوردار است.

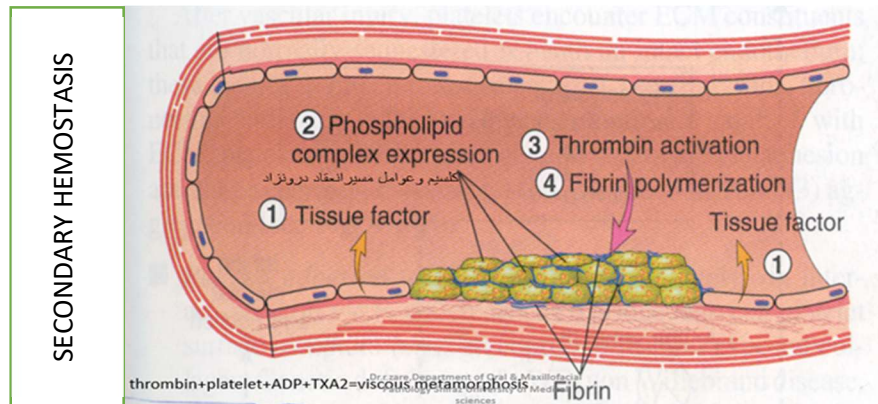


۳- هموستاز ثانویه:

همانطور که گفته شد هموستاز اولیه ناپایدار و برگشت پذیر است. با هموستاز ثانویه که فرایندی طولانی تر است توپ هموستاز ثانویه ایجاد می شود که از هرگونه خونریزی بیشتر جلوگیری می کند.

روند هموستاز ثانویه :

- فعال شدن موضعی آبشار پیش انعقادی توسط دو عامل :
 - فاکتور بافتی: سلول های اندوتلیوم یک فاکتور به نام^{۱۴} tissue factor (متصل به غشاء) است را به ترشح می کنند. فاکتور بافتی، یک فاکتور پیش انعقادی است. این فاکتور در فعال سازی مسیر خارجی لخته نقش دارد.
 - فسفولیپیدهای پلاکتی: پلاکت ها مجموعه های فسفولیپیدی را بر سطح خود وارد می کنند که در مسیر درون زاد انعقاد تاثیر دارد.
 - تولید ترومبین: فعال شدن آبشار انعقادی به تولید ترومبین خواهد انجامید.
 - ترومبین باعث تبدیل فیبرینوژن محلول و در گردش خون را به فیبرین غیر محلول می شکند و شبکه ای از رسوب فیبرین تشکیل می شود، فیبرین غیر محلول بین پلاکت ها قرار می گیرد و آن ها را به هم متصل می کند و باعث شکل گیری توپ هموستاز ثانویه خواهد شد.
- *نکته: اثر دیگر ترومبین: القای فراخوانی بیشتر پلاکت ها و آزاد سازی گرانولها
- *نکته: در کتاب viscose metamorphosis ذکر شده است که در واقع همان هموستاز ثانویه است که از ترومبین، پلاکت ها، ADP و ترومبوکسان A2 تشکیل شده است. (عین صحبت استاد!)



۴- اثر ضد ترومبوزی

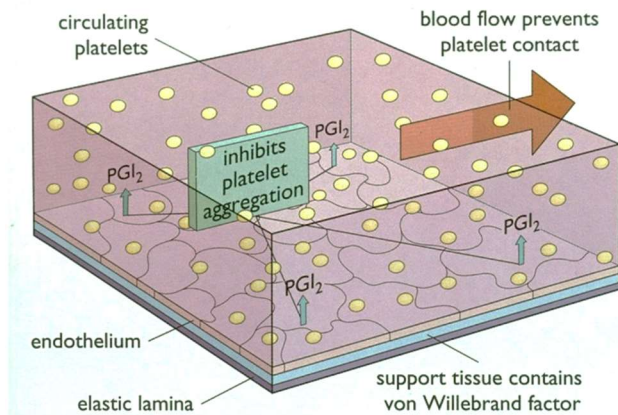
دیگه از اینجا به بعد / که تشکیل لخته متوقف نشه، لخته یا همون ترومبوس فراتر از اون موضع آسیب دیده پیش میره و همه عروق رو مسدود میکنه و ...

هموستاز و ترومبوز باید با هم در تعادل باشند. اندوتلیوم هم فعالیت پروترومبوتیک (ایجاد کننده لخته) دارد و هم نقش ضد ترومبوزی (پایان دهی به فرایند ایجاد لخته و حذف لخته) را بر عهده دارد. اندوتلیوم می تواند نقش ضد ترومبوزی خود را با عوامل پلاکتی، عوامل ضد انعقادی و عوامل فیبرینولیتیک اعمال کند. هنگامی که لخته تشکیل شد، عوامل ضد ترومبوزی فعال می شوند تا در مناطق دیگر لخته تشکیل نشود و همچنین لخته بیش از حد بزرگ نشود تا عروق مسدود شوند.

در عروق آسیب دیده: عوامل ضد ترومبوزی که اندوتلیوم در پایان ترومبوز و برای مهار ترومبوز به عنوان مداخله گر اعمال می کند شامل موارد زیر است:

۱. t-PA (فعال کننده ی بافتی پلاسمینوژن)
۲. Thrombomodulin که در ابشار انعقادی مداخله میکند. گیرنده ی ترومبین است و وقتی با آن ادغام می شود ترومبین را به یک عامل ضد انعقادی تبدیل می کند و آن هم protein C را فعال می کند.

^{۱۴} نام های دیگر: فاکتور بافتی، فاکتور III و ترومبوپلاستین (خارج از تدریس)



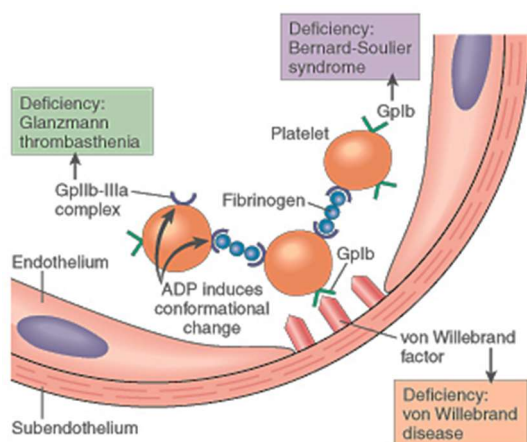
در وضعیت عروق سالم: در شکل رو به رو، به صورت شماتیک می بینیم که سلول های اندوتلیال چگونه اثر ضدانعقادی (انتهی ترومبوتیک) خود را اعمال می کنند. در شرایط اندوتلیوم سالم هموستاز به معنای حفظ خون در حالت مایع و عدم تشکیل نابجای لخته بود)

- اندوتلیوم سالم از تماس پلاکت ها و عوامل ضد انعقادی پلاسما و بستر خارج سلولی که شدیداً ترومبوژن است، جلوگیری می کند.
- پلاکت های غیرفعال به اندوتلیوم نمی چسبند.

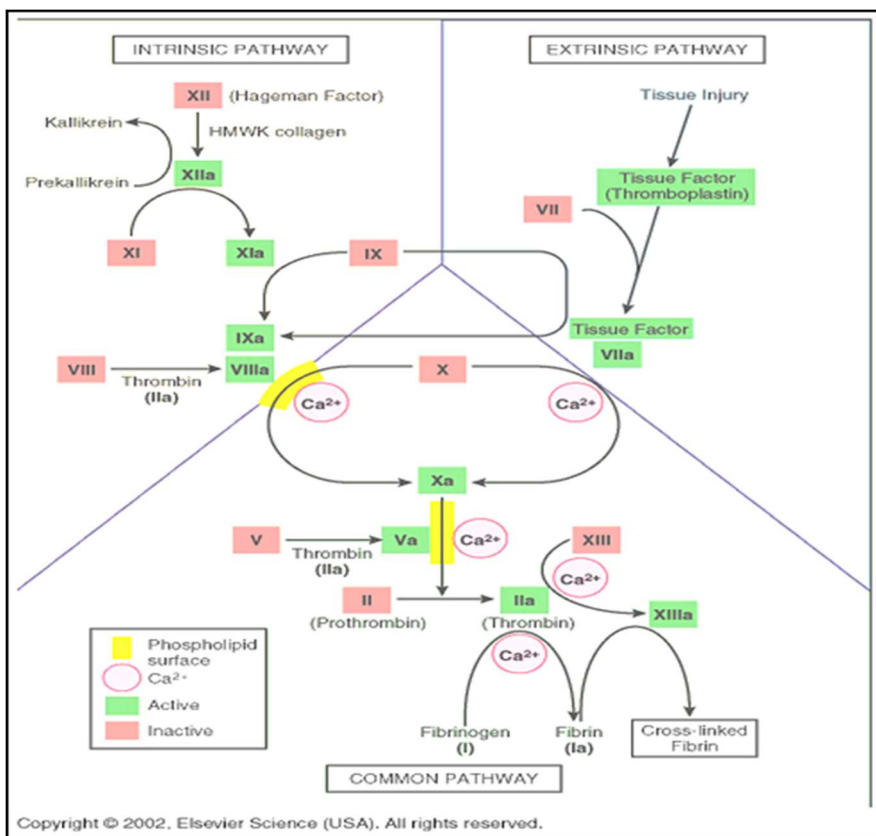
اگر به صورت تصادفی پلاکت ها در نقاطی فعال شوند و بخواهند به اندوتلیوم بچسبند، اندوتلیوم با ترشح PGI2 و اکسید نیتریک مانع از این اتفاق می شود. این دو فاکتور متسع کننده ی رگی و مهارکننده ی تجمع پلاکتی هستند.

اختلال در هر یک از فاکتورها باعث بروز سندرم می شود؛ مثلاً

- اختلال در گیرنده ی سطحی پلاکت ها باعث ایجاد سندرم Bernard می شود.
- اگر فاکتور von Willebrand به خوبی ترشح نشود و اتصال پلاکت و کلاژن به درستی صورت نگیرد، بیماری von Willebrand شکل می گیرد.



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.



در شکل عوامل مختلف چرخه ی پروترومبوتیک را می بینیم که از دو مسیر داخلی و خارجی اثر می کنند و هدف هر دو چرخه تبدیل فیبرینوژن محلول به فیبرین نامحلول است.

این شکل و جمله ای که استاد راجع بهش گفته یه مبحث مفصل هست به اسم ایشار انعقادی، حالا چرا اینجا گفتن؟ ما هم نمیدونیم

اندوتلیوم در هموستاز-ترومبوز

همانطور که اشاره شد، سلول‌های اندوتلیال هم اثرات ترومبوزی دارند و هم اثرات ضد ترومبوزی و هر دوی این اثرها توسط فاکتورهای پلاکتی، انعقادی و فیبرینولیتیک اعمال می‌شود.

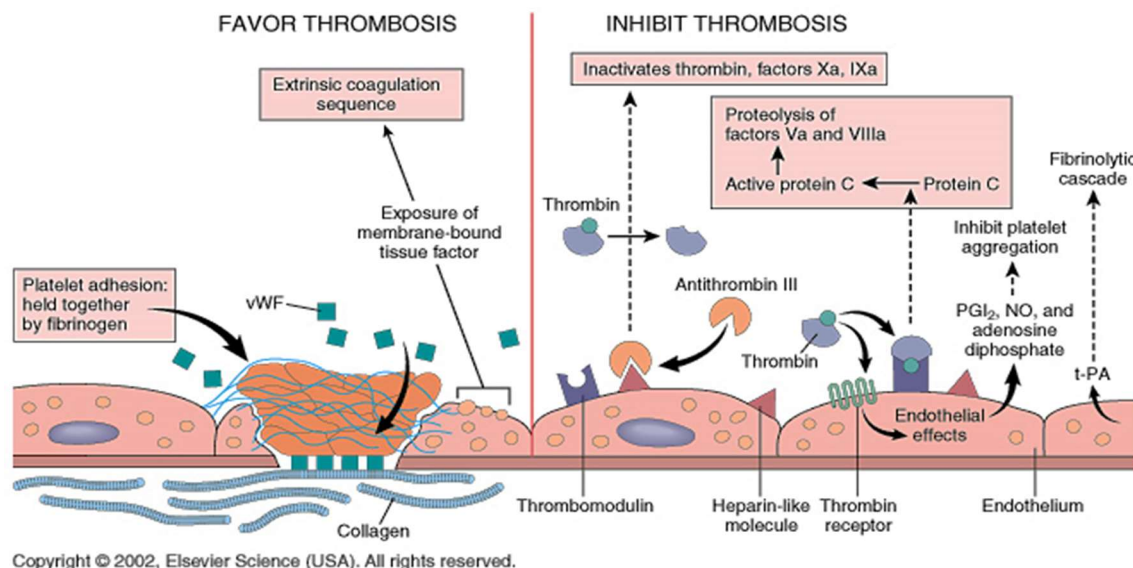
A. اثر ضد ترومبوزی (شکل سمت راست) در جهت تشکیل نشدن لخته

۱. اثر ضد پلاکتی: همانطور که اشاره شد سلول‌های اندوتلیال مانع اتصال پلاکت غیرفعال می‌شوند و PGI_2 و اکسید نیتریک ترشح می‌کنند تا پلاکت‌های فعال به سلول اندوتلیال سالم نچسبند. همچنین بروز آدنوزین فسفاتاز باعث تخریب ADP و مهار تجمع پلاکتی می‌شود.
۲. اثر ضد انعقادی: سلول‌های اندوتلیال منبع اصلی **tissue factor pathway inhibitor** هستند؛ یعنی با ترشح مهارکننده **tissue factor** باعث مهار فاکتور بافتی می‌شوند و در نهایت باعث مهار فاکتورهای Xa و $VIIIa$ می‌شود. عامل دیگر موثر در اثر ضد انعقادی، مولکول‌های شبه هیپارینی وابسته به غشا هستند که به صورت غیر مستقیم عمل می‌کنند. این‌ها کوفاکتورهایی هستند که با همکاری آنتی ترومبین III، عامل Xa و چندین عامل انعقادی دیگر را غیرفعال می‌کنند. عامل دیگر ضد انعقادی **Thrombomodulin** است که به ترومبین متصل می‌شود و آن را به یک عامل ضد انعقادی تبدیل می‌کند که می‌تواند پروتئین C را فعال کند. پروتئین C با **proteolysis** عوامل Va و $VIIIa$ باعث مهار لخته می‌شود.

۳. اثر فیبرینولیتیک: سلول‌های اندوتلیال باعث ساخت فعال کننده‌ی بافتی پلازمینوژن می‌شوند.

B. اثر پروترومبوتیک (شکل سمت چپ) در جهت تشکیل لخته

۱. اثر پلاکتی: همان عامل **von Willebrand** است که محصول اندوتلیوم سالم است و باعث چسبندگی پلاکت‌ها می‌شود.
۲. اثر پیش انعقادی: اندوتوکسین باکتری‌ها یا سایر سایتوکاین‌ها باعث فعال سازی عامل بافتی اندوتلیوم می‌شوند که مسیر خارجی لخته را فعال می‌کند.
۳. اثر ضد فیبرینولیتیک: این اثر با ترشح مهارکننده‌ی فعال کننده‌ی فیبرینوژن اعمال می‌شود که باعث کاهش فیبرینولیز می‌شود.



پلاکت‌ها در هموستاز-ترومبوز

پلاکت‌ها نقش مرکزی در هموستاز دارند. وقتی غیر فعال و درحال گردش در خون اند به صورت قرص صاف می‌باشند و غشا ان‌ها گیرنده‌های گلیکوپروتئینی از خانواده اینتگرین را بروز می‌دهد.

یک سری گرانول‌های داخلی دارند :

- ✓ گرانول‌های آلفا: عامل بروز سلکتین P^{۱۵} روی غشا هستند و حاوی فیبرینوژن، فیبرونکتین، عامل V، عامل VIII و فاکتور ۴ پلاکتی^{۱۶} هستند.

^{۱۵} مولکول‌های چسبندگی (خارج از تدریس)

^{۱۶} کموکاین متصل شونده به هیپارین (خارج از تدریس)

✓ اجسام متراکم: حاوی ATP, ADP, کلسیم یونیزه, هیستامین, سرتونین و اپی نفرین می باشد.
در صورت آسیب، پلاکتها با اجزای (ECM) extra cellular membrane روبه رو می شوند. این اجزا شامل کلاژن، پروتئوگلیکان، فیبرینکتین و سایر گلیکوپروتئین های چسبنده میباشند.

ازینجا به بعد استاد سعی داره بگه (!) که پلاکت بعد از تماس با فاکتورهای ECM به سری اتفاق براش میفته:

۱. چسبندگی و تغییر شکل
۲. آزاد سازی
۳. تجمع.... بعد ازین هم هموستاز اولیه رو داریم و ادامه ماجرا

گیرنده سطحی پلاکتها که شایع ترین آن گلیکوپروتئین Gp1b^{19} (Gp1b) است با واسطه ی VWF به کلاژن می چسبد. این اتصال برای غلبه بر نیروهای جدا کننده جریان خون به اندازه کافی قوی است ولی فیبرونکتین اگر به عنوان جزو اتصال دهنده ECM و پلاکت باشد، ضعیف عمل می کند. اختلال در هر کدام از گیرنده ها و یا عامل ون ویلبراند باعث سندروم های مختلف می شود. بعد از اتصال پلاکت به ECM در آن تغییر شکل ایجاد و باعث ترشح گرانولها و تجمع پلاکت ها می شود که در آخر باعث ایجاد هموستاز اولیه می شود. عامل مهم اتصال پلاکت به ECM الیاف کلاژن می باشد.

اگونیست های مختلفی به گیرنده های تخصصی پلاکت ها متصل شده و هر یک باعث آزاد شدن محتویات گرانول خاصی می شود که این محتویات اکثراً ترومبوکسان A_2 و ADP هستند.

آزاد شدن اجسام متراکم: این گرانول ها حاوی مواد زیرند:

✓ کلسیم: که باعث فعال شدن آبشار انعقادی می شود

✓ ADP: باعث ترشح ADP از سایر پلاکتها می شود و یک واسطه قوی تجمع سایر پلاکت هاست.

سرانجام مجموعه فسفولیپیدی در سطح پلاکت بروز میکند که جایگاه اتصال به فیبرینوژن و فاکتور های انعقادی مسیر درون زاد انعقاد است. (جلسه بعد با این مسیر آشنا میشیم)

ADP و TXA_2 محرک ایجاد تجمع پلاکتهای دیگر می شود و توپ اولیه تشکیل می شود.

آنچه در جلسه بعد خواهیم دید: با فعال شدن آبشار انعقادی، ترومبین با گیرنده سطحی پلاکت ادغام می شود و تجمع بیشتر می شود؛ انقباض پلاکتی شکل می گیرد و Viscous Metamorphosis یا همان پلاگ ثانویه تشکیل می شود که باعث می شود ترومبین فعال شود که در نتیجه فیبرینوژن به فیبرین بین محلول تبدیل بشود و داخل و اطراف پلاگ شبیه سیمان عمل کند و پلاگی مقاوم ایجاد شود.
خلاصه توالی ایجاد پلاگ ها: توپی پلاکت ها:

پلاکت ها به ECM در محل آسیب اندوتلیال متصل شده و فعال می شوند → به دنبال فعال شدن پلاکت ها محصولات گرانولهای خودشان مانند ADP را آزاد می کنند و TXA_2 را می سازند → پلاکت ها همچنین مجموعه های فسفولیپیدی را در سطح خودشان وارد می کنند → که مسیر درون زاد انعقاد، نقش می گیرد → سلولهای اندوتلیال آسیب دیده یا فعال شده، عامل بافتی را بروز می دهند → که مسیر برون زاد انعقاد، را فعال میکند → ADP رها شده تشکیل توپ هموستاتیک اولیه را تحریک می کند → و در نهایت به واسطه ADP، ترومبین و TXA_2 ، تبدیل به یک توپ بزرگتر و قطور و ثانویه و مستحکم تر می شود → در آخر رسوب فیبرین تجمعات پلاکتی را پایدار و مستحکم می کند.

¹⁷ نام دیگر: گرانول های دلتا (خارج از تدریس)

¹⁸ این اجزا در حالت طبیعی زیر اندوتلیوم پنهان شدن و پلاکت ها رو فعال نمیکند

¹⁹ با PGI_2 که فاکتور متسع کننده ی رگی و مهارکننده ی تجمع پلاکتی بود (ص ۱۱) اشتباه نکنین

²⁰ استاد میگه که کلاژن و VWF هم گیرنده های پلاکت هستن!!!!

²¹ (توپ هموستاز اولیه و ثانویه رو پلاگ ۱ و ۲ هم میگن)