

این زمان زنجیرهای پلیمری ضعیف بوده و می‌توان آنها را به آسانی از هم جدا کرد. اما بلافالسله پس از آن، یک فاکتور گلوبولینی پلاسمائی دیگر موسوم به فاکتور ثبیت کننده فیبرین fibrin stabilizing factor بعنوان یک آنزیم عمل کرده و موجب برقراری پیوندهای کووالان covalent بین زنجیرهای پلیمری مجاور می‌گردد. این موضوع بطور فوق العاده عظیمی به قدرت سه بعدی تورینه فیبرین می‌افزاید.

لخته خون Blood clot – لخته از تورینه‌ای از رشته‌های فیبرین تشکیل شده که در تمام جهات سیر می‌کند و گویچه‌های خون، پلاکتها و پلاسمارا بدام می‌اندازند. رشته‌های فیبرین به سطوح آسیب دیده جدار رگ می‌چسبند و بنابراین لخته خون به هر سوراخ رگ می‌چسبد و از این راه از خروج خون جلوگیری می‌کند.

فسرده شدن لخته - سوم – در ظرف چند ثانیه بعد از آنکه لخته تشکیل شد شروع به فشرده شدن و انقباض می‌کند و معمولاً در ظرف ۰-۳ تا ۰-۶ دقیقه قسمت اعظم مایع را از لخته خارج می‌سازد. مایع خارج شده سرم serum نامیده می‌شود زیرا تمام فیبرینوزن و بیشتر فاکتورهای انعقادی دیگر خود را ازدست داده است. به این ترتیب سرم با پلاسما تفاوت دارد. آشکار است که سرم بعلت فقدان این فاکتورها نمی‌تواند لخته شود.

پلاکتها برای فشرده شدن لخته مورد نیاز هستند. بنابراین، فشرده نشدن لخته نشانه‌ای از کم بودن تعداد پلاکتها می‌باشد در گردن خون است. عکسها میکروسکوپ الکترونی از پلاکتها در لخته‌های خون نشان می‌دهند که پلاکتها چنان به رشته‌های فیبرین می‌چسبند که عملاً رشته‌های مختلف را پیکدیگر می‌چسبانند. علاوه بر آن، پلاکتها بدام افتاده در لخته خون به آزاد کردن مواد انعقادی ادامه می‌دهند که یکی از آنها فاکتور ثبیت کننده فیبرین است که موجب پیوندهای اتصالی بیشتر و بیشتری بین رشته‌های فیبرین مجاور می‌شود. این امکان وجود دارد که سایر فاکتورهای انعقادی آزاد شده از پلاکتها نیز موجب اتصالات قویتری بین خود رشته‌های فیبرین شده و بدینوسیله موجب منقبض شدن آنها می‌گردند. بتدریج که لخته فشرده می‌شود، لبه‌های رگ پاره شده بطرف پیکدیگر کشیده می‌شوند و به این ترتیب این عمل احتمالاً به برقراری حالت نهائی هموستاز کمک می‌کند.

حلقه معیوب تشکیل لخته

همینکه یک لخته خون شروع به تشکیل شدن کرد، بطور طبیعی در ظرف چند دقیقه به خون اطراف گسترش می‌یابد یعنی خود لخته موجب شروع یک حلقة معیوب برای تولید لخته بیشتر می‌شود. یکی از مهمترین علل این موضوع این حقیقت است که عمل پروتولیتیک ترومبین به آن اجازه می‌دهد که علاوه بر فیبرینوزن بروزی بسیاری از فاکتورهای انعقادی

دیگر خون تأثیر کند. بعنوان مثال، ترومبین دارای یک اثر پروتئولیتیک مستقیم بر روی خود پروتومبین است که تمایل دارد آن را به ترومبین بیشتری تبدیل کند و همچنین بر روی بعضی از عوامل انعقادی خون که مسئول تشکیل ماده فعال کننده پروتومبین هستند عمل می کند. (این اثرات که در پاراگرافهای بعدی شرح داده خواهند شد عبارتنداز (الف) تسریع عمل فاکتورهای VIII، IX، X، XI و XII و (ب) مجتمع کردن پلاکتها). همینکه یک مقدار بحرانی ترومبین تشکیل شد یک حلقه معیوب برقرار می شود که موجب لخته شدن بیشتر خون و تشکیل ترومبین زیادتر می گردد. به این ترتیب لخته خون به رشد خود ادامه می دهد تا اینکه چیزی رشد آن را متوقف نماید.

توقف رشد لخته بوسیله جریان خون

خوشبختانه، هنگامیکه لخته خون تشکیل می شود، حلقه معیوب تشکیل مداوم لخته فقط در محلی بوجود می آید که خون جریان ندارد زیرا جریان خون ترومبین و سایر مواد انعقادی آزاد شده در جریان روند تشکیل لخته را چنان به سرعت خارج می کند که غلظت آنها به اندازه کافی برای تشکیل لخته بیشتر، بالا نمی رود. به این ترتیب، گسترش لخته تقریباً همیشه در محلی که با خونی که سریعتر از یک حد معین جریان دارد تماس پیدا می کند متوقف می شود.

علاوه بر آن، خوشبختانه تا زمانیکه غلظت مواد انعقادی از یک حد بحرانی بالاتر نرود، روند لخته شدن نمی تواند بطور مداوم انجام شود. دز غلظت های کمتر، تعداد زیادی مواد وقه دهنده در خون که بعضی از آنها بعداً در این فصل شرح داده خواهند شد، بطور مداوم عمل مواد انعقادی را مسدود کرده و با آنها را منهدم می کنند. علاوه بر آن، سیستم رتیکولوآندوتلیال، بخصوص در کبد و مغز استخوان، در ظرف چند دقیقه، قسمت اعظم مواد انعقادی موجود در گردش خون را خارج می سازد.

شروع انعقاد، تشکیل ماده فعال کننده پروتومبین

اکنون که روند انعقاد را که با تبدیل پروتومبین به ترومبین شروع می شود شرح دادیم به مکانیسمهای بیجیده تری نمایم. موجب فعال شدن پروتومبین می شوند باز می گردیم. این مکانیسمها را می توان با اینجاد آسیب در بافتها، با آسیب رساندن به خون، یا تماس خون با مواد مخصوص از قبل کلرین موجود در خارج آندوتلیوم رگهای خونی وارد عمل کرد. این عوامل در هر مورد، منجر به تشکیل ماده فعال کننده پروتومبین است. prothrombin activator می شوند که شروع کننده فوری فعال شدن پروتومبین

دو روش اساسی برای شروع تشکیل ماده فعال کننده پروترومبین ولذا شروع لخته شدن وجود دارد: (۱) از راه مسیر خارجی که با وارد شدن آسیب به بانتهاي موجود در خارج رگهاي خونی شروع می شود، يا (۲) از راه مسیر داخلی که در خود خون شروع می شود.

هم در مسیر داخلی و هم در مسیر خارجی، يكسری از پروتروپینهاي مختلف پلاسمائي و مخصوصاً بتا گلوبولينها نقش عمده اي بازي می کنند. اين پروتروپینها، همراه با عوامل ديگري که وارد روند تشکيل لخته می شوند و قبل از شرح داده شدند، روبيهم فاكتورهاي انعقادي خون ناميده می شوند و همانطور که در جدول ۹-۱ آورده شده‌اند بيشتر بوسيله اعهادرومی نامگذاري و مشخص می گردند. در قسمت مربوط به توصيف مسیرهاي داخلی و خارجی، ما مخصوصاً فاكتور انعقادي VII و فاكتورهاي VII تا XII را مورد بحث قرار خواهيم داد.

مکانیسم خارجی برای شروع لخته شدن

مکانیسم خارجی برای شروع تشکیل ماده فعال کننده پروترومبین با تماش پیدا کردن خون با بانتهاي آسیب دیده شروع می شود و بر طبق سه مرحله اساسی زير همانطور که در شکل ۳-۹ نشان داده شده پيش می رود.

(۱) آزاد شدن فاكتور بافتی و فسفولیپیدهاي بافتی - بافت آسیب دیده دو فاكتور آزاد می کند که روند لخته شدن را براه می اندازند، اين فاكتورها عبارتنداز:
(الف) فاكتور بافتی که يك آنزيم پروتئوليتیک است و (ب) فسفولیپیدهاي بافتی که بطور عده فسفولیپیدهاي غشاء سلولهای بافت هستند.

(۲) فعال شدن فاكتور X و تشکیل فاكتور X فعال شده - نقش فاكتور VII و فاكتور بافتی - آنزيم پروتئوليتیک فاكتور بافتی با فاكتور آنفاكتور انعقادي خونی VII بصورت يك مجموعه درآمده و اين كمپلکس در حضور فسفولیپیدهاي بافتی برواي فاكتور X عمل کرده و فاكتور X فعال شده را تشکيل می ذهد.

(۳) اثر فاكتور X فعال شده در تشکیل ماده فعال کننده پروترومبین، نقش فاكتور V فاكتور X فعال شده بالفاصله با فسفولیپیدهاي بافتی آزاد شده از بافت آسیب دیده و همچنین با فاكتور V بصورت يك مجموعه درآمده و اين كمپلکس، ماده فعال کننده پروترومبین ناميده می شود. اين ماده در ظرف ۰-۱۵ ثانية پروترومبین راتجزيه و بهتر و مبين تبدیل می کند و روند لخته شدن همانطور که قبل از شرح داده شد پيش می رود.

مکانیسم داخلی برای شروع لخته شدن

مکانیسم دوم برای شروع تشکیل ماده فعال کننده پروترومبین و بنابراین شروع

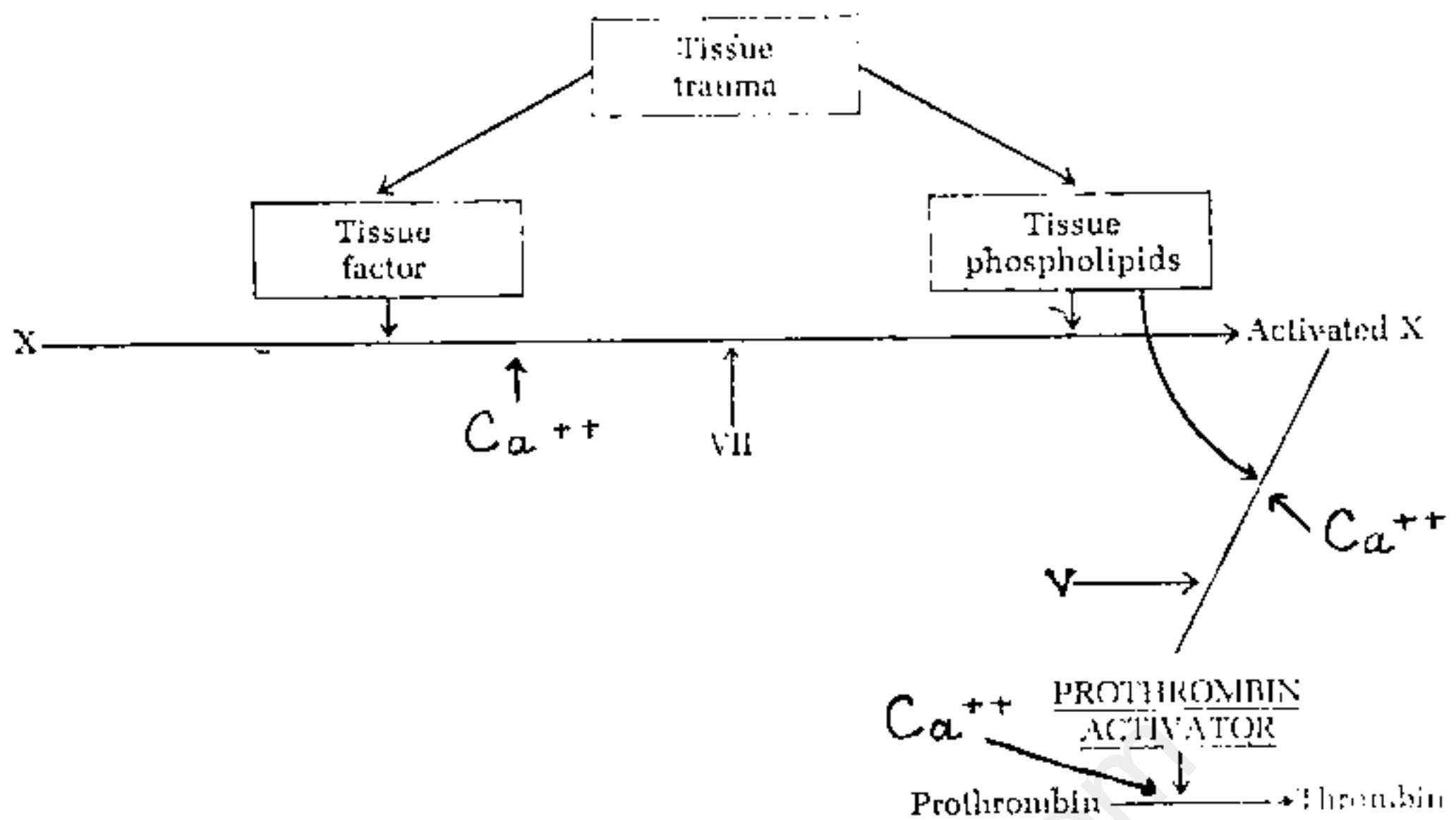
لخته شدن، با آسیب خود خون شروع شده و همانطور که در شکل ۴-۹ نشان داده شده بوسیله سری واکنشهای متوالی زیر ادامه می‌باید.

جدول ۱-۹ - فاکتورهای انعقادی در خون و اسمی مترادف آنها.

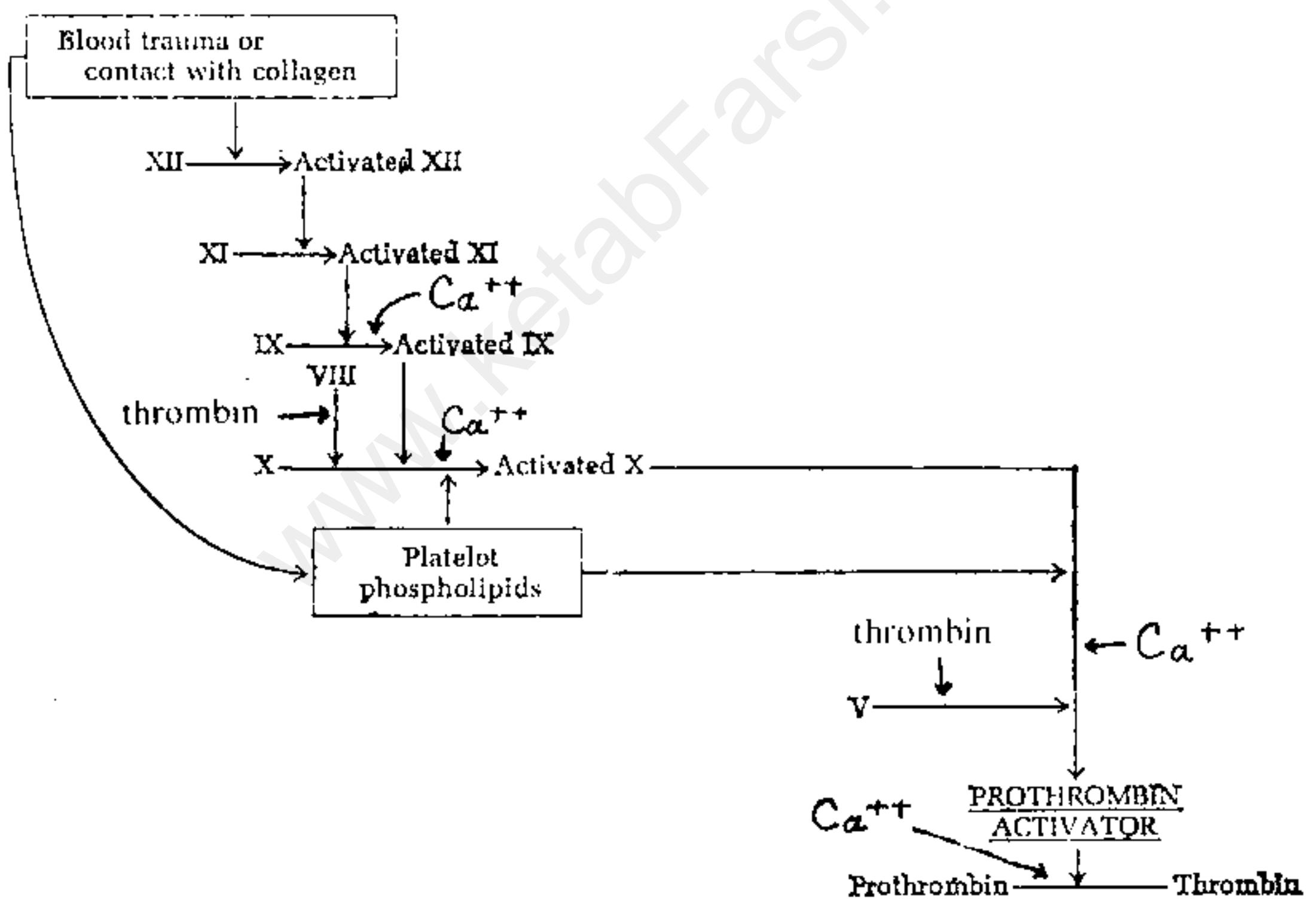
<i>Clotting Factor</i>	<i>Synonym</i>
Fibrinogen	Factor I
Prothrombin	Factor II
Tissue thromboplastin	Factor III
Calcium	Factor IV
Factor V	Proaccelerin; labile factor; Ac-globulin; Ac-G
Factor VII	Serum prothrombin conversion accelerator; SPCA; convertin; stable factor
Factor VIII	Antihemophilic factor; AHF; antihemophilic globulin; AHG; antihemophilic factor A
Factor IX	Plasma thromboplastin component; PTC; Christmas factor; antihemophilic factor B
Factor X	Stuart factor; Stuart-Prower factor; antihemophilic factor C
Factor XI	Plasma thromboplastin antecedent; PTA; antihemophilic factor C
Factor XII	Hageman factor; antihemophilic factor D
Factor XIII	Fibrin stabilizing factor
Prothrombin activator	Thrombokinase; complete thromboplastin

(۱) فعال شدن فاکتور XII و آزاد شدن فسفولیپیدهای پلاکتی بوسیله آسیب خون - آسیب خون دو عامل انعقادی مهم در خون را تغییر می‌دهد یکی فاکتور XII و دیگری پلاکتها. هنگامیکه فاکتور XII مثلاً بر اثر تماس پیدا کردن با کلارن یا یک سطح تر شونده از قبیل شیشه آسیب می‌بیند یک شکل جدید بخود می‌گیرد که آن را به یک آنزیم پروتولیتیک موسوم به «فاکتور XII فعال شده» تبدیل می‌کند. همزمان با آن، آسیب واردہ به خون، پلاکتها را نیز یا بعلت چسبیدن به کلارن یا به سطح تر شونده (یا بعلت آسیب بدروشهای دیگر) آسیب می‌رساند و این موضوع فسفولیپید پلاکتی را آزاد می‌کند که غالباً فاکتور پلاکتی III نامیده شده و در واکنشهای انعقادی بعدی نقشی بازی می‌کند.

(۲) فعال شدن فاکتور XI - فاکتور XII فعال شده بر روی فاکتور XI عمل کرده و آن را نیز فعال می‌کند و این عمل مرحله دوم در مسیر داخلی را تشکیل می‌دهد.



شکل ۳ - ۹ - مسیر خارجی برای شروع لخته شدن خون



شکل ۳ - ۹ - مسیر داخلی برای شروع لخته شدن خون

(۳) فعال شدن فاکتور IX بوسیله فاکتور XI فعال شده - فاکتور XI فعال شده بر روی فاکتور IX عمل کرده و این فاکتور را نیز فعال می‌سازد.

(۴) فعال شدن فاکتور X ، نقش فاکتور VIII - فاکتور IX فعال شده با همکاری فاکتور VIII و فسفولیپیدهای پلاکتی ناشی از پلاکتها آسیب دیده، فاکتور X را فعال می‌کنند. آشکار است که هرگاه فاکتور VIII یا پلاکتها کم باشند این مرحله انجام نمی‌شود. فاکتور VIII فاکتوری است که در اشخاص مبتلا به هموفیلی کلاسیک وجود ندارد و به این دلیل فاکتور ضد هموفیلی نامیده می‌شود. پلاکتها فاکتور انعقادی هستند که در بیماری خونریزی دهنده موسوم به ترومبوسیتوپنی وجود ندارند.

(۵) عمل فاکتور X فعال شده برای تشکیل ماده فعال کننده پروترومبین-نقش فاکتور V - این مرحله از مسیر داخلی عملاً مشابه مرحله آخر در مسیر خارجی است به این معنی که فاکتور X فعال شده با فاکتور V و فسفولیپیدهای پلاکتی ترکیب شده و کمپلکسی موسوم به ماده فعال کننده پروترومبین تشکیل می‌دهد. تنها اختلاف آن است که فسفولیپیدها در این مورد بعای بافت‌های آسیب دیده، از پلاکتها آسیب دیده مشتق می‌شوند. ماده فعال کننده پروترومبین بنویه خود در ظرف چند ثانیه تعزیه مولکول پروترومبین و تشکیل ترومبوسی را برقرار می‌سازد و از این راه روند نهائی لخته شدن را همانطور که قبل اشاره داده شد بجزیران می‌اندازد.

نقش بونهای کلسیم در مسیرهای داخلی و خارجی

به استثنای دو مرحله اول در مسیر داخلی، بونهای کلسیم برای پیشبرد تمام واکنشها ضروری هستند. بنابراین، در غیاب بونهای کلسیم، لخته شدن خون انجام نخواهد شد.

خوبی‌خستانه، در انسان زنده غلظت یون کلسیم هیچگاه آنقدر کم نمی‌شود که اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی روندهای لخته شدن خون داشته باشد. دلیل این موضوع آن است که قبل از اینکه غلظت یون کلسیم تا این حد کم شود، کاهش غلظت بونهای کلسیم شخص را با ایجاد تنانی عضلانی در سوراپر بدن و بخصوص در عضلات تنفسی خواهد کشت.

از طرف دیگر، هنگامیکه از شخص خون گرفته می‌شود، می‌توان با کاهش دادن غلظت یون کلسیم به کمتر از آستانه انعقاد، یا بوسیله غیر یونیزه کردن کلسیم با موادی از قبیل سیترات، یا بوسیله رسوب دادن کلسیم با موادی از قبیل یون اکسالات، از لخته شدن آن جلوگیری کرد.

خلاصه شروع لخته شدن خون

از شماهای بالا برای سیستم‌های داخلی و خارجی شروع کننده لخته شدن خون آشکار است که لخته شدن خون بعد از پاره شدن رگ توسط هردو مسیر شروع می‌شود. فاکتور بافتی و فسفولیپیدهای بافتی مسیر خارجی را شروع می‌کنند در حالی که تماس فاکتور XII و پلاکتها با کلائز موجود در جدار رگ مسیر داخلی را شروع می‌کند. بر عکس، هنگامیکه خون از بدن گرفته شده و در بک لوله آزمایش نگاهداری شود مسیر داخلی به تنهائی است که باید موجب شروع لخته شدن گردد. این موضوع معمولاً از تماس فاکتور XII و پلاکتها با جدار ظرفناشی می‌شود که این دو را فعال کرده و مکانیسم داخلی را بکار می‌اندازد. در صورتیکه سطح محفظه خون بسیار «غیرقابل ترشدن» و مثلایک سطح پوشیده از سیلیکون باشد، می‌توان گاهی از لخته شدن خون برای مدت یک ساعت یا بیشتر جلوگیری کرد.

مرانجام، لخته شدن داخل رگی گاهی از فاکتورهای مختلفی ناشی می‌شود که مسیر داخلی را فعال می‌کنند. بعنوان مثال، واکنشهای آنتی زن - آنتی کور گاهی باعث شروع روند لخته شدن می‌گردند و همین موضوع نیز در مورد داروها یا بقایای سلولی صادق است که ممکن است وارد گردش خون شده باشند.

یک اختلاف مخصوصاً مهم بین مسیرهای خارجی و داخلی آن است که مسیر خارجی یک ماهیت انفعاری دارد و همینکه شروع شد، سرعت پیشرفت آن فقط بوسیله مقدار فاکتور بافتی و فسفولیپیدهای بافتی آزاد شده از بافت‌های آسیب دیده، و همچنین بوسیله مقدار فاکتورهای X، VII، و V در خون محدود می‌شود. در آسیب شدید بافتی، لخته شدن می‌تواند در زمانی به کوتاهی ۱۵ ثانیه حادث گردد. از طرف دیگر، مسیر داخلی دارای پیشرفت بسیار آهسته‌تری است و نیاز به یک تا سه دقیقه زمان برای ایجاد لخته شدن دارد. همچنین، مواد و قوه دهنده مختلف موجود در خون موانعی بر سر راه مسیر داخلی ایجاد می‌کنند. گاهی این مواد و قوه دهنده می‌توانند مسیر داخلی را کاملاً مسدود کنند و بعضی از این مواد بعداً با تفصیل بیشتر در این فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

جلوگیری از لخته شدن خون در سیستم رگی طبیعی - مواد ضد انعقادی داخل رگی

فاکتورهای سطح آندوتلیال - احتمالاً مهمترین دو فاکتور برای جلوگیری از لخته شدن در سیستم رگی طبیعی عبارتند از اولاً، صاف بودن سطح آندوتلیوم رگها که از فعال شدن تماسی سیستم انعقادی داخلی جلوگیری می‌کند و ثانیاً، یک لایه تک

مولکولی از پروتئین با بار منفی که جذب سطح داخلی آندوتلیوم شده و فاکتورهای انعقادی و پلاکتها را دفع می‌کند و از این راه مانع از فعل شدن روند انعقاد می‌گردد. هنگامیکه جدار آندوتلیال آسیب می‌بیند هم صاف بودن و هم بار الکتریکی منفی آن از دست می‌رود و تصور می‌شود که این موضوع به فعل کردن XII و شروع مسیر داخلی انعقاد کمک می‌کند. در صورتیکه فاکتور XII با کلارن زیر آندوتلیال تماس حاصل کند اثر اختصاصی این واکنش، یک عامل شروع کننده پرقدرت روند انعقاد است.

آنتی ترومین و عمل ضد ترومین فیبرین - در میان مهمترین مواد ضدانعقادی در خود خون موادی هستند که ترومین را از خون خارج می‌کنند. قویترین دوماده در میان این مواد عبارتند از رشته‌های فیبرین که در جریان روند لخته شدن تشکیل می‌شوند و یک آلفا گلو بو لین موسوم به آنتی ترومین anti tromobin یا همچنین کوفاکتور آنتی ترومین - هپارین.

در جریان تشکیل لخته، تقریباً ۸۵ تا ۹۰ درصد ترومین تشکیل شده از پروترومین جذب رشته‌های فیبرینی می‌گردد که در حال تشکیل هستند. آشکار است که این امر به جلوگیری از گسترش ترومین بداخل باقیمانده خون و بنابراین به جلوگیری از گسترش بیش از حد لخته کمک می‌کند.

ترومینی که جذب رشته‌های فیبرین نمی‌شود با کوفاکتور آنتی ترومین - هپارین ترکیب می‌گردد و بوسیله روند چسبیدن، اثر ترومین را بر روی فیبرینوژن مسدود کرده و سپس ترومین چسبیده را در جریان ۱۲ تا ۲۰ دقیقه یعدغیرفعال می‌سازد.

هپارین Heparin - هپارین، یک ماده ضدانعقادی قوی، یک پلی‌ساکارید مزدوج شده conjugated است که در سیتوپلاسم انواع متعددی از سلولها و حتی سیتوپلاسم حیوانات تک سلولی یافت می‌شود. بنابراین، هپارین احتمالاً در بسیاری از سلولهای مختلف بدن انسان تولید می‌شود اگر چه مقادیر مخصوصاً زیاد آن بوسیله ماستوپیتیهای بازویل که در بافت همبندی دور مویرگی در سراسر بدن قرار گرفته‌اند تشکیل می‌شود. این ماستوپیتیها بطور مداوم مقادیر اندکی هپارین ترشح می‌کنند و سپس هپارین بداخل خون انتشار می‌یابد. گویچه‌های سفید بازویل خون که به نظر می‌رسد از نظر عملی مشابه با ماستوپیتیها باشند مقادیر فوق العاده اندکی هپارین بداخل پلاسم آزاد می‌کنند. ماستوپیتیها در بافت‌های احاطه کننده مویرگهای ریوی و تاعدود کمتری مویرگهای کبدی فوق العاده فراوان هستند. درک این موضوع که مقادیر زیاد هپارین در این نواحی مورد نیاز است آسان است زیرا مویرگهای ریه و کبد لخته‌های آمبولی متعددی را که در جریان آهسته خون وریدی تشکیل می‌شوند دریافت می‌کنند و تولید کافی هپارین

می‌تواند از رشد بیشتر لخته‌ها جلوگیری کند.

غلظت هپارین در خون طبیعی حدود ۱٪ میلیگرم در هر صد میلی‌لیتر خون تخمین زده شده است. اگرچه این غلظت دستاً صدبار کمتر از مقداری است که غالباً بطور کلینیکی برای جلوگیری از انعقاد خون بکار می‌رود احتمالاً برای کمک به جلوگیری از انعقاد خون در سیستم گردش خون طبیعی کافی است زیرا فقط مقادیر بسیار جزئی از مواد انعقادی بطور طبیعی تشکیل می‌شوند و بنابراین فقط مقادیر جزئی هپارین برای جلوگیری از لخته‌شدن مورد نیاز است.

mekanism عمل هپارین — هپارین تقریباً بطور کامل بر اثر ترکیب شدن با کوفاکتور آنتی ترومیین — هپارین از منعکد شدن خون جلوگیری می‌کند و این امر سبب می‌شود که این فاکتور با سرعتی هزار برابر طبیعی با ترومیین ترکیب گردد. بنابراین، در حضور مقدار بیش از اندازه هپارین، حذف ترومیین از خون در گردش تقریباً آنی است.

این کمپلکس هپارین و کوفاکتور آنتی ترومیین — هپارین همچنین به روش مشابهی با چندین عدد از سایر فاکتورهای انعقادی فعال شده متعلق به مسیر داخلی وهم مسیر خارجی ترکیب شده و با این ترتیب اعمال پروتولیتیک (ولخته کننده خون) آنها را از کار می‌اندازد. فاکتورهایی که بویژه بداین روش غیرفعال می‌شوند عبارتند از اشکال فعال شده فاکتورهای XII، XI و X که در تمام موارد سرعت انعقاد خون را کاهش بیشتری می‌بخشند.

آلفا دو - ماکرو گلوبولین — آلفا دو - ماکرو گلوبولین یک مولکول گلوبولین بسیار بزرگ با وزن مولکولی ۳۰۰۰۰۰۰ است و از این نظر با کوفاکتور آنتی ترومیین — هپارین مشابهت دارد که با فاکتورهای انعقادی پروتولیتیک ترکیب می‌شود. اما باید دانست که فعالیت آن بوسیله هپارین تسریع نمی‌شود. عمل عمده آن بعنوان یک عامل گیرنده فاکتورهای انعقادی تا زمانی است که این فاکتورها بتوانند منهدم شوند. احتمالاً این ماده از این راه نقش مهمی حتی در حال طبیعی از نظر جلوگیری از لخته شدن خون بازی می‌کند.

حل شدن لخته‌های خون — پلاسمین

بروتئینهای پلاسمانی محتوی یک او گلوبولین **Euglobulin** موسوم به پلاسمینوزن plasminogen یا هروفیرینولیزین profibrinolysin هستند که پس از فعال شدن به ماده‌ای موسوم به پلاسمین یا فیرینولیزین تبدیل می‌گردد. پلاسمین یک آنزیم هروتولیتیک شبیه تریپسین یعنی مهمترین آنزیم گوارشی شیره لوزالمعده است. پلاسمین، رشته‌های فیبرین و همچنین مواد دیگر موجود در خون اطراف لخته از قبیل فیبرینوزن،

فاکتور VII، فاکتور VIII، پروترومبین و فاکتور XII را هضم می‌کند. بنابراین، هرگاه که پلاسمین در خون تشکیل شود می‌تواند موجب حل شدن لخته وهمچنین تخریب بسیاری از فاکتورهای انعقادی شده واز این راه باعث کم شدن قابلیت انعقاد خون گردد.

فعال شدن پلاسمین و حل شدن لخته هنگامیکه لخته تشکیل می‌شود مقدار زیادی پلاسمینوژن همراه با سایر پروتئینهای پلامادر داخل لخته گنجانده می‌شوند. اما پلاسمینوژن تا زمانی که فعال نشود به پلاسمین تبدیل نشده ولخته خون را حل نخواهد کرد. خوشبختانه بافتها محتوی موادی هستند که می‌توانند پلاسمینوژن را فعال و به پلاسمین تبدیل کنند. این مواد عبارتند از (۱) ترومین (۲) فاکتور XII فعال شده (۳) آنزیمهای لیزوژومی بافتی‌ای آسیب دیده و (۴) فاکتورهای آزاد شده از آندوتلیرم عروقی. در ظرف یک با دو روز بعد از آنکه خون بداخل بافت نشت کرده و لخته شد، این مواد فعال کننده موجب تشکیل مقدار کافی پلاسمین می‌شوند که بنویه خود لخته خون را حل می‌کنند.

لخته‌هایی که در داخل رگهای خونی بوجود می‌آیند نیز می‌توانند حل شوند اگر چه این امر به نسبت کمتری از حل شدن لخته‌های بافتی انجام می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که سیستمهای فعال کننده در داخل خود خون نیز بوجود می‌آیند.

یک ماده فعال کننده موسوم به اوروکیناز uROKINASE در ادرار یافت می‌شود و عقیده براین است که در حل کردن لخته‌هایی که در داخل توبولهای کلیوی ایجاد می‌شوند اهمیت دارد. این امکان نیز وجود دارد که او روکیناز قبل از آنکه بوسیله کلیه‌ها از راه ادرار دفع شود نقشی بعنوان یک فعال کننده داخل رگی بازی می‌کند.

بعضی از باکتریهای آنزیمهای فعال کننده آزاد می‌کنند. بعنوان مثال، استرپتوکوکها ماده‌ای موسوم به استرپتوکیناز آزاد می‌کنند که بر روی پلاسمینوژن عمل کرده و پلاسمین را تشکیل می‌دهد. هنگامیکه عفونت استرپتوکوکی در بافتها ایجاد می‌شود، پلاسمین تشکیل شده در جواب به استرپتوکیناز، لف لخته شده و مایعات بافتی لخته شده را حل می‌کند و به استرپتوکوکها اجازه می‌دهد که بجای متوقف شدن براثر روند «دیوارکشی» بدنه که در فصل ۶ شرح داده شد، بطور سریع در مراسر بافتها گسترش یابند.

اهمیت سیستم فیبرینولیزین - حل شدن لخته خون موجب می‌شود که لخته‌های خارجی خون در بافتها به آهستگی (در طی چندین روز) پاک شوند و در موارد محدود حتی اجازه می‌دهد که رگهای خونی بسته، مجددآ باز شوند. متأسفانه بازشدن مجدد رگهای بزرگ فقط به ندرت حادث می‌شود، اما یک عمل مهم سیستم فیبرینولیزین خارج کردن لخته‌های بسیار زیز از میلیونها رگهای محیطی کوچک است که اگر چنین وسیله‌ای برای پاک کردن

آنها وجود نداشت همگی مسدود می شدند.

حالاتی که موجب خونریزی بیش از حد در انسان می شوند

خونریزی بیش از حد می تواند از کمبود هریک از عوامل انعقادی مختلف خون ناشی شود. سه نوع خاص تعاویل به خونریزی که بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته اند در اینجا شرح داده خواهند شد: (۱) خونریزی ناشی از کمبود ویتامین K، (۲) هموفیلی، و (۳) ترومبوسیتوپنی (کمبود پلاکتها).

کاهش پروتومبین، فاکتور VII، فاکتور IX و فاکتور X - کمبود ویتامین K

هپاتیت، سیروز، آتروفی زردحاد، و سایر بیماریهای کبدی همگی می توانند تشکیل پروتومبین و فاکتورهای VII، IX، و X را آنقدر کاهش دهند که در بیمار یک تمايز شدید به خونریزی ایجاد شود.

علت دیگر کاهش غلظت این مواد کمبود ویتامین K است. ویتامین K برای بعضی از مراحل واسطه‌ای در تشکیل تمام این مواد ضروری است. خوشبختانه، ویتامین K بطور مداوم در لوله گوارش بوسیله باکتریهای تولید می شود و بنابراین کمبود آن به ندرت بر اثر فقدان ویتامین K در رژیم غذائی بوجود می آید. اما کمبود ویتامین K غالباً در نتیجه جذب ناچیز چربیها از لوله گوارش ایجاد می شود زیرا ویتامین K محلول در چربی بوده و در حال عادی همراه با چربیها جذب خون می شود.

یکی از شایعترین علل کمبود ویتامین K عدم قدرت کبد برای ترشح صفراء به داخل لوله گوارش (که یا در نتیجه انسداد مجاری صفراء یا در نتیجه بیماریهای کبدی تولید می شود) است زیرا فتدان صفراء از هضم وجذب کافی چربیها جلوگیری می کند. بنابراین، بیماریهای کبدی غالباً موجب کاهش تولید پروتومبین و دیگر فاکتورها هم بعلت جذب ناچیز ویتامین K و هم بعلت اختلال عمل سلولهای کبدی، می شوند. به عنده این موضوع، ویتامین K قبل از انجام هر گونه عمل جراحی به بیماران مبتلا به بیماریهای کبدی یا انسداد مجاری صفراء تزریق می شود. در حال عادی هرگاه ویتامین K چهار تا هشت ساعت قبل از عمل به بیمار مبتلا به کمبود آن تزریق شود و لااقل نیمی از سلولهای پارانشیم کبد از نظر عمل طبیعی باشند، مقدار کافی فاکتورهای انعقادی برای جلوگیری از خونریزی بیش از حد در جریان عمل جراحی تولید خواهد شد.

Hemophilia

واژه هموفیلی بطور عادی به چندین اختلال ارثی مختلف انعقاد خون اطلاق

می شود که همکنی موجب تمايل به خونریزی می شوند که بسختی قابل تشخیص از یکدیگر هستند، سه نوع شایعتر سندروم هموفیلیک عبارتنداز (۱) کمبود فاکتور VIII (هموفیلی کلاسیک) که حدود ۸۳ درصد موارد را تشکیل می دهد، (۲) کمبود فاکتور IX که حدود ۱۵ درصد موارد را تشکیل می دهد و (۳) کمبود فاکتور XI که حدود ۲ درصد موارد را تشکیل می دهد.

بسیاری از افراد مبتلا به هموفیلی در اوان زندگی میمیرند اگرچه بسیاری دیگر که تمايل به خونریزی در آنها کمتر است عمر طبیعی می کنند. مفاصل شخص بطور شایع بعلت خونریزیهای مکرر مفصلی متعاقب فعالیت یا ضربه، دچار آسیب شدید می شود. صرف نظر از نوع دقیق هموفیلی، ترانسفوزیون پلاسمای طبیعی تازه با عامل انعقادی خالص شده مناسب - مثلا فاکتور VIII برای هموفیلی کلاسیک - به شخص هموفیلیک معمولاً تمايل به خونریزی او را برای چند روز رفع می کند.

تروومبوستیوپنی

تروومبوستیوپنی بمعنی وجود تعداد بسیار اندک پلاکتها در گردش خون است. اشخاص مبتلا به تروومبوستیوپنی همانند اشخاص مبتلا به هموفیلی، تمايل به خونریزی دارند به استثنای اینکه بجای خونریزی از رگهای بزرگ که در هموفیلی دیده می شود خونریزی از مویرگهای کوچک متعدد انجام می شود. در نتیجه، خونریزیهای کوچک نقطه‌ای شکل در سر امر بدن ایجاد می شوند. پوست چنین شخصی تعداد زیادی لکه‌های کوچک مایل به بنشش نشان می دهد و از این‌رو این بیماری را پورپورای تروومبوستیوپنیک نامیده‌اند. بعاظتر آورید که پلاکتها مخصوصاً برای ترمیم سوراخهای کوچک در مویرگها، و رگهای دیگر اهمیت دارند. در واقع، پلاکتها می‌توانند به یکدیگر چسبیده و این سوراخها را عملانه بدون ایجاد لخته، پر کنند.

در حال عادی، تا زمانیکه تعداد پلاکتها در خون از میزان طبیعی ۲۰۰،۰۰۰ تا ۴۰۰،۰۰۰ به کمتر از ۵،۰۰۰ در هر میلی‌متر مکعب خون نرسیده باشد خونریزی ایجاد نمی شود. مقادیری بداند کی ۱۰۰،۰۰۰ پلاک در هر میلی‌متر مکعب خون غالباً کشنده هستند.

حتی بدون انجام شمارش تعداد پلاکتها در خون، می‌توان گاهی وجود تروومبوستیوپنی را فقط با مشاهده فشرده شدن لخته خون حدس زد زیرا همانطور که قبل اینکه فشرده شدن لخته بطور طبیعی بستگی به وجود تعداد زیاد پلاکهایی دارد که در تورینه فیبرینی لخته بهدام می‌افتد.

بیشتر افراد مبتلا به تروومبوستیوپنی دارای بیماری مسوم به تروومبوستیوپنی ایدیوپاتیک idiopathic هستند که معنی آن صرفاً «تروومبوستیوپنی با علت نامعلوم»

است، اما در طی چند سال گذشته کشف شده که در بیشتر این اشخاص، آنتیکورهای اختصاصی پلاکتها را از بین می‌برند. ندرتاً این آنثیکورها در نتیجه ترانسفوزیون از شخص دیگری تولید شده‌اند اما معمولاً ناشی از ایجاد خود اینست نسبت به پلاکتها خود شخص هستند که علت آن هنوز ناشناخته است.

علاوه بر ترموبوستوپنی ایدیوپاتیک، تعداد ترموبوستهای (پلاکتها) در خون ممکن است بعلت هر نوع ناهنجاری که موجب آپلازی مغز استخوان شود فوق العاده کاهش یابد. یعنوان مثال، آسیب مغز استخوان بر اثر تشعشع، آپلازی مغز استخوان ناشی از حساسیت بداروها و حتی آنست پرنیسیوز می‌تواند موجب کاهش کافی در تعداد کل پلاکتها و در نتیجه خونریزی ناشی از ترموبوستوپنی گردد.

خونریزی در یک شخص ترموبوستوپاتیک را برای مدت یک تا چهار روز غالباً می‌توان با ترانسفوزیون خون کامل تازه بینبود بخشید. برای انجام این کار بهترین راه آن است که خون شخص دهنده در داخل یک محفظه بوشیده از سیلیکون جمع آوری شده و سپس بسرعت به شخص گیرنده تزریق شود تا به این ترتیب پلاکتها چارکمترین آسیب ممکن گردد. کورتیزون، که واکنشهای اینست را تضعیف می‌کند غالباً در نوع ایدیوپاتیک ترموبوستوپنی مفید است. خارج کردن طحال از بدن splenectomy نیز غالباً کمک می‌کند زیرا طحال تعداد زیادی پلاک و بخصوص پلاکتها آسیب دیده را از خون خارج می‌سازد.

حالات ترموبوآمبولیک در انسان

ترومبوسها و آمبولوسها - یک لخته غیرطبیعی که در رگهای خونی تشکیل می‌شود یک ترمبوس thrombus نامیده می‌شود. همینکه لخته خون تشکیل شد، جریان مداوم خون از کنار لخته ممکن است آن را از محل اتصالش جدا کند، و این قبیل لخته‌های آزاد در گردش خون آمبولوس embolus نامیده می‌شوند. آمبولوسها معمولاً تا زمانیکه به یک محل تنگ در سیستم خون نرسیده باشند از حرکت باز نمی‌ایستند. به این ترتیب، آمبولوسهایی که در شریانهای بزرگ یا در طرف چپ قلب تشکیل می‌شوند مزانجام شریانهای کوچک یا آرتریولها را مسدود می‌کنند. از طرف دیگر، آمبولوسهایی که در سیستم وریدی یا در طرف راست قلب ایجاد می‌شوند بداخل وریدهای ریه جریان پیدا کرده و موجب آمبولی ریوی می‌شوند.

علل پیدایش حالات ترموبوآمبولیک - علل پیدایش حالات ترموبوآمبولیک در انسان معمولاً دو جانبه هستند: اولاً، هر سطح آندوتلیال ناهموار یک رگ - که ممکن است بر اثر تصلب شرائین، عفونت یا ضربه ایجاد شده باشد - می‌تواند روند انعقاد را شروع کند. ثانیاً، خون غالباً هنگامی که بسیار به آهستگی در رگها جریان دارد لخته

می شود زیرا مقادیر کم تر و مبین وسایر مواد انعقادی همیشه در حال تشکیل هستند. این مواد معمولاً بوسیله سلولهای رتیکولوآندوتیال و بخصوص سلولهای کوپفر کبد از خون کرفته می شوند. هرگاه جریان خون بسیار آهسته باشد، غلظت مواد انعقادی در نواحی موضعی غالباً آنقدر بالا می رود که برای شروع انعقاد کافی است، اما هنگامیکه جریان خون سریع است، این مواد بسرعت با مقادیر زیادی خون مخلوط شده و در هنگام عبور از کبد از خون گرفته می شوند.

ترومبوز رانی و آمبولی حجیم ریوی

از آنجائیکه انعقاد خون تقریباً همیشه هنگامی بوجود می آید که جریان خون در زگ متوقف می شود، لذا بیعرکت بودن بیماران بستری باضافه بالا آوردن زانو با قرار دادن بالش در زیر آن، غالباً موجب انعقاد داخل رگی بعلت رکود خون حتی به مدت یک ساعت در یک یا چند ورید ماق پا می گردد. سپس لخته در تمام جهات و مخصوصاً در جهت حرکت آهسته خون رشد می کند و گاهی صراسر طول وریدهای پا و ندرتاً حتی وزید خاصرهای مشترک و ورید اجوف تحتانی را در بر میگیرد. آنگاه، حدود یکبار از هر ۱۰ بار، قسمت بزرگی از لخته از محل چسبندگی خود به جدار رگ جدا شده و به آزادی همراه با خون وریدی بداخل طرف راست قلب و از آنجا بداخل شریانهای ریوی جریان می یابد و موجب آمبولی حجیم ریوی می گردد. هرگاه لخته آنقدر بزرگ باشد که هردو شریان ریوی را مسدود کند مرگ فوری فرا می رسد. هرگاه یک شریان ریوی یا شاخه کوچکی از آن مسدود شود، مرگ محکن است حادث نشود یا آمبولی محکن است در ظرف چند ساعت تا چندین روز بعد بعلت رشد بیشتر لخته در داخل رگهای ریوی، منجر به مرگ گردد.

انعقاد داخل رگی منتشر

ندرتاً، مکانیسم انعقادی در مناطق گستردگی از گردش خون فعال شده و حالتی موسوم به انعقاد داخل رگی منتشر بوجود می آورد. غالباً لخته ها کوچک اما متعددند و قسمت زیادی از رگهای کوچک خونی محیطی را مسدود می کنند. این حالت بخصوص در شوک سپتیسمیک بوجود می آید که در آن باکتریها یا سموم باکتریال موجود در گردش خون و مخصوصاً آندوتوكسینها، مکانیسمهای انعقادی رافعه می کنند. انسداد رگهای کوچک محیطی به میزان زیادی حمل اکسیژن وسایر مواد غذائی را به بافتها کاهش می دهد و این حالت است که شوک را تشدید می کند. تاحدودی به این دلیل است که شوک سپتیسمیک شدید در ۸۵ درصد یا بیشتر بیماران کشنده است.

یک اثر غیرعادی انعقاد داخل رگی منتشر آن است که بیماران غالباً شروع به خونریزی می کنند. دلیل این امر آن است که تعداد زیادی از فاکتورهای انعقادی بوسیله

لخته شدن متشر از خون گرفته می‌شوند و در نتیجه مواد انعقادی معدودی در خون باقی می‌مانند و نمی‌توانند موجب هموستاز طبیعی خون باقیمانده گردند.

مواد ضد انعقادی برای مصارف بالینی

در بعضی حالات ترومبوآمبولیک بهتر آن است که روند انعقاد تا حدودی به تأخیر انداخته شود. بنابراین، مواد ضد انعقادی مختلفی برای درمان این حالات تهیه شده است. موادی که از نظر کلینیکی مفیدتر از همه هستند عبارتند از هپارین و کومارینها.

هپارین بعنوان یک ماده ضد انعقادی داخل رگی

هپارین تجارتی از چندین اندام حیوانات استخراج می‌گردد و تقریباً به شکل خالص تهیه می‌شود. تزریق مقادیر نسبتاً کم یعنی تقریباً ۵/ تا ۱ میلیگرم برای گرگ گرم وزن بدن موجب می‌شود که زمان انعقاد خون از مقدار طبیعی حدود ۶ دقیقه به ۳۰ دقیقه یا بیشتر افزایش یابد. علاوه بر آن، این تغییر انعقادی بطور آنسی انجام می‌شود و بنابراین بلافتاصله از توسعه بیشتر حالت ترومبوآمبولیک جلوگیری می‌کند.

عمل هپارین تقریباً سه تا چهار ساعت طول می‌کشد. تصور می‌شود که هپارین تزریق شده بوسیله آنزیمی در خون موسوم به هپاریناز خراب می‌شود. همچنین، قسم زیادی از هپارین تزریق شده در سلولهای رنیکولوآندوتلیمال بدام می‌افتد، با بداخل مایعات بین سلولی انتشار می‌یابد و بنابراین دیگر بصورت یک ماده ضد انعقادی در دسترس خون قرار نمی‌گیرد.

گاهی برای درمان بیماران، مقدار زیادی هپارین تجویز می‌شود و بحرانهای شدید خونریزی بوجود می‌آید. در این موارد، پروتامین بطور اختصاصی بعنوان یک ماده ضد هپارین عمل می‌کند و مکنیسم انعقاد را می‌توان با تجویز این ماده بحال طبیعی برگرداند. این ماده با هپارین ترکیب شده و آنرا غیرفعال می‌کند زیرا حامل بارهای الکتریکی مشتب است در حالیکه هپارین بارهای منفی دارد.

کومارینها Coumarins بعنوان مواد ضد انعقادی

هنگامیکه یک کومارین از قبل وارفارین بسیاری داده می‌شود غلظت پلاسمائی ترومبوپلین و ناشورخای VII، IX، و X که عمکی بوسیله کبد تشکیل می‌شوند شروع به کاهش می‌کند و این موضوع نشان می‌دهد که دیکومارول یک اثر تضعیف کننده قوی بر روی تشکیل این مواد بوسیله کبد دارد. دیکومارول احتمالاً بوسیله رقابت با و بتامین K برای محلهای واکنشی در روندهای واسطه‌ای تشکیل پروتومین و سه‌فاکتور انعقادی دیگر، موجب این اثر می‌شود و از این راه عمل و بتامین K را وقفه می‌دهد.

بعداز تعویز مقدار مؤثر دیکومارول، فعالیت انعقادی خون در پایان ۱۲ ساعت به ۰۵ درصد طبیعی و در پایان ۲۴ ساعت به ۰۴ درصد طبیعی می‌رسد. به عبارت دیگر، روند انعقاد بلا فاصله دچار وقفه نمی‌شود بلکه باید منتظر بمصرف رسیدن پروترومبین و سایر فاکتورهایی که از قبل در خون وجود داشتند بماند. یکتا سه روز بعداز قطع درمان، انعقاد خون بحال طبیعی بازمی‌گردد.

جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن

اگرچه خونی که از بدن خارج می‌شود بطور طبیعی در حدود ۶ دقیقه لخته می‌شود، خون جمع شده در یک محفظه پوشیده از سیلیکون siliconized مغایلباً تا یک ساعت یا بیشتر منعقد نمی‌گردد. دلیل این تأخیر در منعقد شدن خون آن است که پوشاندن سطوح محفظه با سیلیکون از فعال شدن تماسی فاکتور XII که باعث شروع مکانیسم داخلی انعقاد خون می‌شود جلوگیری می‌کند. از طرف دیگر محفظه شیشه‌ای ساده موجب فعال شدن تماسی و تولید سریع لخته می‌گردد.

هپارین را می‌توان برای جلوگیری از لخته شدن خون هم در خارج بدن و عم در داخل بدن بکاربرد و هپارین گاهی بعنوان یک ماده ضدانعقادی هنگام گرفتن خون از یک شخص دهنده و سپس ترانسفوزیون آن برای مدتی بعد به یک شخص گیرنده بکار می‌رود. همچنین، هپارین در تمام اعمال جراحی که در آنها خون بعداز عبور از یک ماشین قلب و ریه مصنوعی به بدن شخص بر می‌گردد بکار می‌رود.

مواد مختلفی که غلظت یون کلسیم در خون را کاهش می‌دهند می‌توانند برای جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن مورد استفاده قرار گیرند. بعنوان مثال، ترکیبات محلول در آب اکسالات که به مقدار بسیار کم با نمونه‌ای از خون مخلوط شوند موجب رسوب اکسالات کلسیم از پلاسما شده و از اینراه غلظت یون کلسیم را آنقدر کاهش می‌دهند که انعقاد خون دچار وقفه می‌شود.

ماده دومی که کلسیم را غیریونیزد می‌کند و برای جلوگیری از انعقاد خون بکار می‌رود سیترات سدیم، آمونیوم، یا پتاسیم است. یون سیترات با یون کلسیم در خون ترکب شده و سیترات کلسیم غیریونیزه تشکیل می‌دهد و فقدان یون کلسیم از انعقاد خون جلوگیری می‌کند. مواد ضدانعقادی سیتراتی مزیت بسیار مهمی نسبت به مواد ضدانعقادی اکسالاتی دارند زیرا اکسالات برای بدن سعی امت در حالیکه مقادیر متوسط سیترات را می‌توان بطور داخل وریدی تزریق کرد. بعداز تزریق، یون سیترات در ظرف چند دقیقه بوسیله کبد از خون گرفته شده و با پلیمریزاسیون به گلوكز تبدیل می‌گردد و سپس به روش عادی متابولیزه می‌شود. در نتیجه، ۵۰۰ میلی لیتر خونی را که بوسیله سیترات سدیم غیرقابل انعقاد شده، می‌توان بدون پیداپیش هرگونه اثرات نامطلوبی، در ظرف چند دقیقه

به یک شخص گیرنده تزریق کرد. در صورتیکه کبد معیوب باشد یا مقادیر زیادی خون یا پلاسمای سیتراته بسرعت تزریق شوند، یون سیترات ممکن است با سرعت کافی از خون گرفته نشود و در اینحال یون سیترات می‌تواند غلظت کلسیم را در خون به مقدار زیادی کاهش دهد و این امر منجر به تانی و مرگ براثر تشنج می‌گردد.

آزمایش‌های انعقاد خون

زمان خونروش Bleeding Time

هر گاه یک تیغه تیز برای سوراخ کردن نولکانکشت با لاله‌گوش بکار رود، خونریزی معمولاً سه تا شش دقیقه طول می‌کشد. اما باید دانست که این زمان بستگی زیادی به عمق زخم و میزان پرخونی در انگشت قبل از شروع آزمایش دارد.

فقدان چندین عدد از فاکتورهای انعقادی می‌تواند زمان خونروشی را طولانی کند اما این زمان بویژه براثر فقدان پلاکتتها طولانی نمی‌شود.

زمان انعقاد Clotting Time

روشهای متعددی برای تعیین زمان انعقاد طرح شده‌اند. روشی که بیشتر از همه بکار می‌رود ریختن خون در یک لوله آزمایش شیشه‌ای تمیز و سپس خم کردن لوله هر ۳۰ ثانیه یک بار است تا زمانیکه خون لخته شود. در این روش، زمان طبیعی انعقاد بین پنج تا هشت دقیقه است.

روشهایی با استفاده از چندین لوله آزمایش برای تعیین دقیقتراز زمان انعقاد ابداع شده‌اند. اما باید دانست که زمان انعقاد همچنین بستگی زیادی به شرایط خود شیشه و حتی قطر لوله دارد. بنابراین برای بدست آوردن نتایج دقیق باید همه چیز استاندارد باشد.

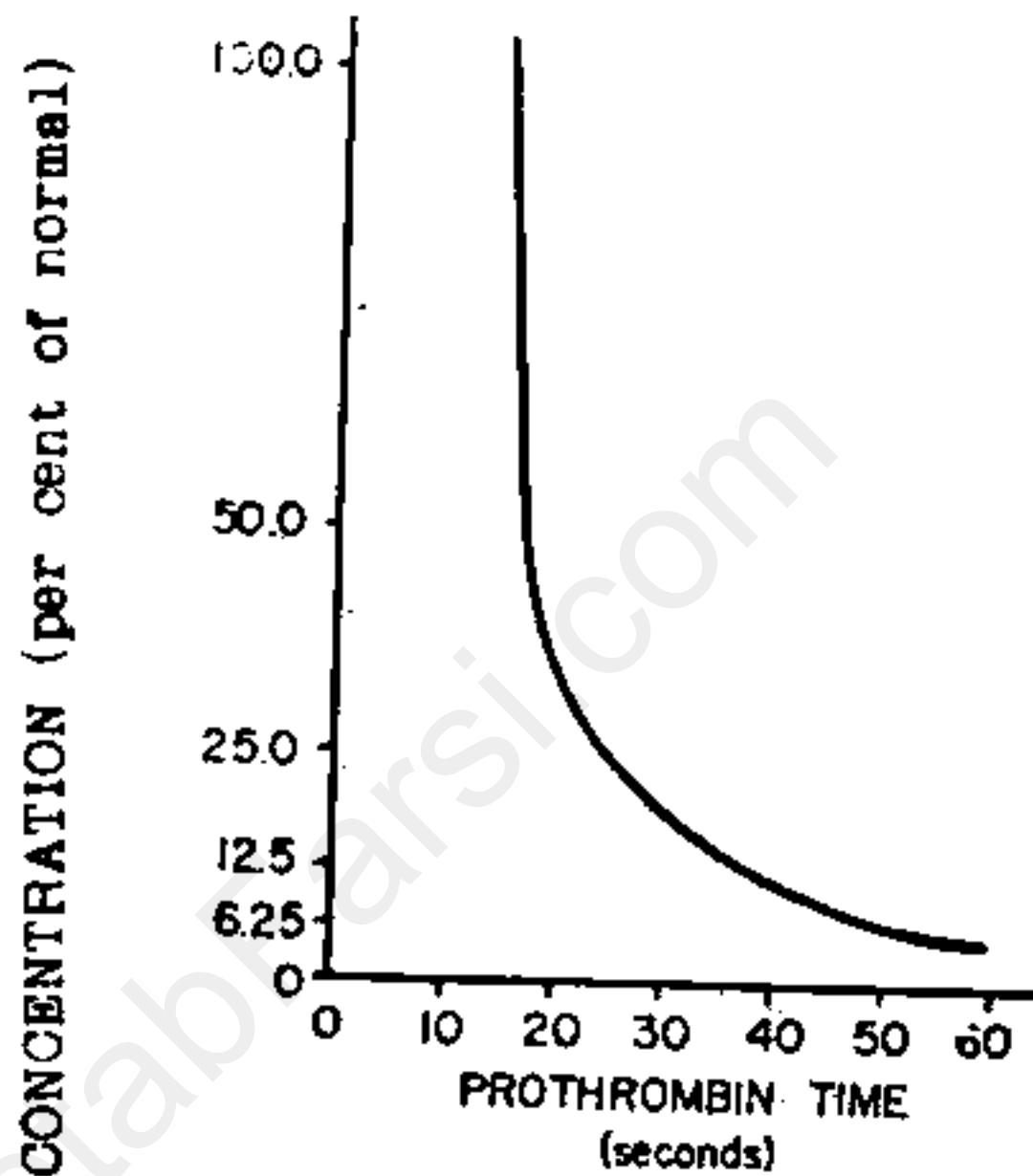
زمان پروترومبین Prothrombin Time

زمان پروترومبین نموداری از مقدار کل پروترومبین در خون بدست می‌دهد. شکل ۹-۵ رابطه غلظت پروترومبین را با زمان پروترومبین نشان می‌دهد. روش تعیین زمان پروترومبین بقرار زیر است :

خونی که از بیمار گرفته می‌شود بالا فاصله اکسالاته می‌شود تا پروترومبین آن نتواند به ترومبین تبدیل شود. سپس در یک مرحله بعد، مقدار زیادی یون کلسیم و عصاره یافته بطور ناگهانی با خون اکسالاته مخلوط می‌شود. یون کلسیم اثر اکسالات را خنثی می‌کند و عصاره یافته، واکنش تبدیل پروترومبین به ترومبین را از راه مسیر خارجی انعقاد

فعال می‌کند. زمان لازم برای انجام انعقاد موسوم به «زمان پروترومبین» است. زمان پروترومبین طبیعی تقریباً ۱۲ ثانیه است اگرچه این زمان تا حدودی بستگی به روش مورد استفاده دارد. در هر آزمایشگاه، یک معنی مربوطکننده غلظت پروترومبین با زمان پروترومبین، نظیر معنی نشان داده شده در شکل ۹-۵، برای روش مورد استفاده در آن آزمایشگاه رسم می‌گردد تابه‌این ترتیب بتوان ارزش زمان پروترومبین را ارزیابی کرد.

شکل ۹-۵ - رابطه غلظت پروترومبین در خون با زمان پروترومبین.



آزمایشها نظیر آزمایش تعیین زمان پروترومبین برای تعیین مقادیر نسبی سایر فاکتورهای انعقادی در بدن طرح شده‌اند. برای انجام این آزمایشها مقادیر بیش از اندازه‌ای از کلیه فاکتورها بداستثنای فاکتور مورد آزمایش بطور همزمان به خون اکسالات‌داده شده می‌شوند و سپس زمان انعقاد بهمان روش زمان پروترومبین معمولی تعیین می‌گردد. اگر این فاکتور دچار کمبود باشد، زمان انعقاد بطور قابل ملاحظه‌ای طولانی تر خواهد شد. در تعیین زمان پروترومبین به روش معمولی، کمبود بعضی از این فاکتورها نیز می‌تواند زمان اندازه گیری شده را طولانی کند. بنابراین، افزایش زمان پروترومبین به روشه که معمولاً در آزمایشگاه‌های بیمارستانها انجام می‌شود همیشه به معنی کاهش مقدار پروترومبین نیست بلکه ممکن است به معنی کاهش مقدار فاکتور دیگری از قبل فیرینوژن نیز باشد.

بخش سوم

عصب و عضله

فصل ۱۰

پتانسیلهای غشاء، پتانسیلهای عمل،

اکسیتاسیون، و ریتمیسیته

پتانسیلهای الکتریکی بین دو سوی غشاء عمل در تمام سلولهای بدن وجود دارند و بعضی سلولهای عصبی و عضلانی، قابل تحریک یا اکسیتابل excitable یعنی قادر به ارسال ایمپالس‌های الکتروشیمیائی در طول غشاء خود هستند. در بعضی از انواع دیگر سلولها از قبیل سلولهای غده‌ای، ماکروفاژها و سلولهای مژکدار، تغییرات پتانسیل غشاء احتمالاً نقش مهمی در کنترول بسیاری از اعمال محاولی بازی می‌کنند. فصل حاضر با پتانسیلهای غشاء که در زمان استراحت و در جریان فعالیت بویله سلولهای عصبی و عضلانی تولید می‌شوند سروکار دارد.

اصول فیزیکی پتانسیلهای غشاء

قبل از شروع این بحث بخاطر بیاورید که مایعات داخل و خارج سلولی، محلولهای الکترولیتی محتوی ۱۵۰ تا ۱۶۰ میلی اکسیلاتیون در لیتروهمیون مقدار آنها است. عموماً، مقدار فوق العاده اندکی یونهای منفی اضافی بلا فاصله در داخل غشاء سلول در طول سطح داخلی آن و مقدار برابری یونهای مثبت (کاتیونها) بلا فاصله در خارج غشاء تجمع می‌باشد. از راین موضوع برقراری يك پتانسیل غشاء بین داخل و خارج سلول است. دو مکانیسم پایه که توسط آنها پتانسیل غشاء می‌تواند بوجود آید عبارتند از:

(۱) انتقال فعال یونها از غشاء که يك عدم تعادل از نظر بارهای مثبت و منفی بین دو سوی غشاء تولید می‌کند، و (۲) انتشار یونها از غشاء در نتیجه يك اختلاف غلظت بین دو سوی غشاء، که آن نیز يك عدم تعادل از نظر بارها تولید می‌کند.

پتانسیلهای غشاء ناشی از انتقال فعال - پمپ الکترووژنیک

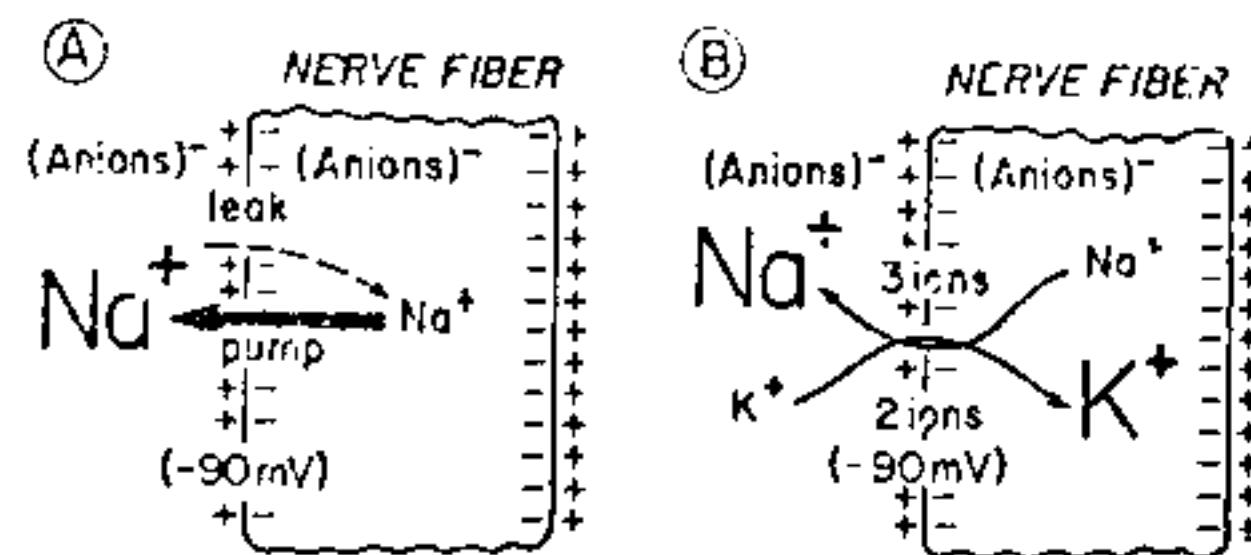
شکل ۱۰-۱A نشان می‌دهد که چگونه روند انتقال می‌تواند یک پتانسیل غشاء تولید کند. در این شکل غلظتها مساوی از آنیونها که حامل بار منفی هستند هم در داخل و هم در خارج فیبر عصبی وجود دارند، اما پمپ سدیم که در فصل ۴ شرح داده شد مقداری از یونهای سدیم حامل بار مثبت را بخارج از فیبر انتقال داده است. به این ترتیب، آنیونهای منفی بیشتری از یونهای مثبت سدیم در داخل فیبر عصبی باقی می‌مانند و موجب منفی شدن داخل فیبر می‌شوند. از طرف دیگر، در خارج فیبر یونهای سدیم مثبت بیشتری از آنیونهای منفی وجود دارند و موجب مثبت شدن خارج فیبر می‌گردند. پمپی از این قبیل که موجب پیدایش یک پتانسیل غشاء می‌شود پمپ الکترووژنیک نامیده می‌شود.

در فصل ۴ خاطرنشان شد که پمپ سدیم یک پمپ پتانسیم نیز هست یعنی همان آدنوزین تری فسفات‌تازی که بعنوان یک حامل برای انتقال سدیم بخارج از سلول عمل می‌کند پتانسیم را نیز در همان زمان بداخل انتقال می‌دهد. اما باید دانست که این پمپ بطور طبیعی در برابر انتقال سه یون سدیم بخارج، دو یون پتانسیم را بداخل انتقال میدهد. با این ترتیب همیشه انتقال یونهای مثبت بخارج بیشتر از انتقال آنها بداخل است. بعلت این عدم تعادل، پمپ کماکان الکترووژنیک است. هنابراین، همان‌طور که در شکل ۱۰-۱B نشان داده شده، این پمپ می‌تواند باعث خود کماکان یک الکتروونگاتیویته در داخل غشاء فیبر عصبی تولید کند. در قسمتهای بعدی این فصل خواهیم دید که این پمپ الکترووژنیک در برقراری پتانسیل غشاء احتمالاً در کلیه سلولهای بدن اهمیت دارد.

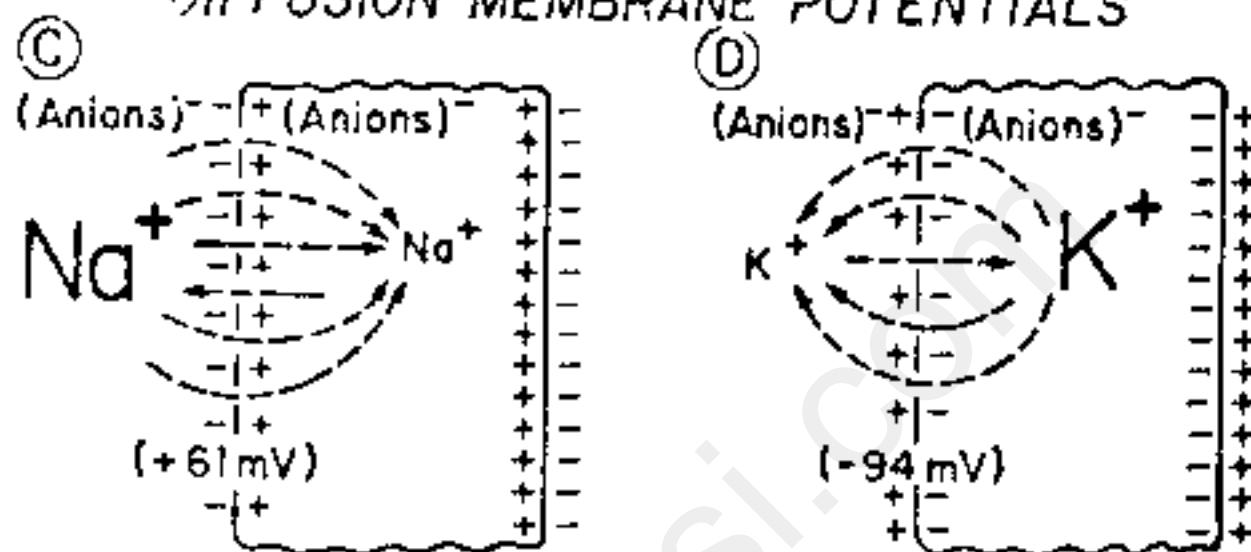
پتانسیلهای غشاء ناشی از دیفوزیون

شکل ۱۰-۱C و ۱۰-۱D فیبر عصبی را در حالت نشان میدهد که هیچ‌گونه انتقال فعال سدیم یا پتانسیم وجود ندارد. در شکل ۱۰-۱C غلظت سدیم در خارج غشاء بسیار زیاد و در داخل غشاء بسیار پائین است. علاوه بر آن، غشاء نسبت به یونهای سدیم بسیار نفوذپذیر و نسبت به آنیونها نفوذ ناپذیر است. بعلت گرادیان غلظتی زیاد سدیم از خارج بداخل، یونهای سدیم تمايل شدیدی برای انتشار بطرف داخل دارند و هنگام انجام این عمل بارهای مثبت را بداخل حمل می‌کنند و با این ترتیب بعلت آنیونهای منفی که عقب می‌مانند و همراه با سدیم بطرف داخل انتشار نمی‌یابند، یک حالت الکتروپوزیویته در داخل غشاء و یک الکتروونگاتیویته در خارج غشاء ایجاد می‌کنند. این اختلاف پتانسیل بین دو سوی غشاء تمايل دارد که یونهای سدیم را درجهت معکوس از داخل بسوی خارج دفع کند و در ظرف حدود یک میلی‌سکنند، پتانسیل بعدی میرسد که می‌تواند انتشار یونهای

ELECTROGENIC MEMBRANE POTENTIALS



DIFFUSION MEMBRANE POTENTIALS



شکل ۱-۱۰-۱- A ، برقراری یک پتانسیل در غشاء در نتیجه انتقال فعال یونهای سدیم بخارج از فیبر عصبی. B ، برقراری یک پتانسیل در غشاء در نتیجه پمپ زدن سدیم و پتانسیم بین دو سوی غشاء عصبی بوسیله همپ الکتروژنیک سدیم - پتانسیم که در ازای هر دو یون پتانسیمی که بداخل می برد سه یون سدیم را بخارج انتقال می دهد. C ، برقراری یک پتانسیل انتشاری در غشاء ناشی از نفوذ پذیری غشاء فقط به یونهای سدیم در حالیکه غشاء نسبت به کلیه یونهای دیگر نفوذناپذیر است. D ، برقراری یک پتانسیل انتشاری در غشاء بر اثر نفوذ پذیری غشاء فقط به یون پتانسیم در حالیکه غشاء به کلیه یونهای دیگر نفوذ ناپذیر است. توجه کنید که پتانسیل داخل غشاء در مورد نفوذ پذیری به یون سدیم ، مثبت ، و در مورد نفوذ پذیری به یون پتانسیم ، پعلت گر ادیانهای غلظتی متضاد ، منفی است.

سدیم را بداخل سلول بلو که کند. پتانسیل در این هنگام موسوم به پتانسیل نرنست Nernst است که در زیر شرح داده خواهد شد.

شکل ۱-۱۰-۱ همان اثر شکل ۱-۱۰-۱ C اما با غلظت زیاد پتانسیم در داخل غشاء و غلظت پائین پتانسیم در خارج را نشان می دهد. این یونها تیز دارای بار الکتریکی مثبت هستند. همچنین غشاء نسبت به یونهای پتانسیم فوق العاده نفوذ پذیر است به آن یونها نفوذ ناپذیر است. انتشار یونهای پتانسیم بخارج یک پتانسیل غشاء با پولاریته معکوس یعنی نگاتیویته در داخل و پوزیتیویته در خارج ایجاد میکند و بهمان ترتیب پتانسیل غشاء در ظرف

چند میلی سکندر آنقدر بالا می‌رود که دیفوژیون خالص یونهای پتانسیم را بخارج بلوکه می‌کند.

پداین ترتیب در شکل ۱-۱۰ هم در قسمت C و هم در قسمت D دیده می‌شود که اختلاف غلظت یونها بین دوسوی یک غشاء نیمه تراوا در تحت شرایط مناسب می‌تواند موجب ایجاد یک پتانسیل غشاء شود. در قسمتهای بعدی این فصل، خواهیم دید که بسیاری از تغییرات پتانسیل غشاء که در جریان انتقال ایمپالس‌های عصبی و عضلانی بوجود می‌آید ناشی از بروز پتانسیل‌های انتشاری با سرعت تغییر زیاد در غشاء است.

رابطه پتانسیل دیفوژیونی با اختلاف غلظت - رابطه فرنست - هنگامیکه پک اختلاف غلظت یونی بین دو سوی غشاء موجب دیفوژیون یونها از غشاء شده و یک پتانسیل غشاء ایجاد می‌کند قدر مطلق پتانسیل در داخل غشاء نسبت به خارج آن بوسیله نسبت تمايل یونها برای انتشار در یک جهت نسبت به جهت مخالف تعیین می‌گردد و برای یونهای مشیت از فرمول زیر (در درجه حرارت بدن یعنی ۳۸ درجه سانتی گراد) بدست می‌آید:

$$\frac{\text{غلظت در داخل}}{\text{غلظت در خارج}} = \text{نیروی حرکت الکتریکی (میلی ولت)} \log \frac{1}{10}$$

باین ترتیب هنگامیکه غلظت یونهای مشیت در داخل غشائی ۱۰ برابر خارج آن باشد چون لگاریتم ۱۰ برابر یک است لذا اختلاف پتانسیل ۱۰ - میلی ولت می‌شود. این تساوی موسوم به تساوی فرنست است.

اما باید دانست که دوشرط برای برقراری پتانسیل فرنست در نتیجه دیفوژیون لازم است: (۱) غشاء بایستی نیمه تراوا باشد باین معنی که به یک دسته از یونها اجازه انتشار دهد اما به یونهای حامل بار مخالف اجازه انتشار ندهد. (۲) غلظت یونهای قابل انتشار بایستی در یک طرف غشاء بیشتر از طرف دیگر باشد.

حال با استفاده از فرمول بالا پتانسیل فرنست را بین دوسوی غشاء در دو حالت محاسبه می‌کنیم اول هنگامیکه غشاء فقط به یونهای سدیم نفوذپذیر است و دوم هنگامیکه غشاء فقط به یونهای پتانسیم قابل نفوذ است:

غلظت طبیعی یونهای سدیم در داخل غشاء فیبر عصبی تقریباً ۱۴ میلی اکی وAlan در لیتر و در خارج آن تقریباً ۱۴۲ میلی اکی و Alan در لیتر است. بنابراین، نسبت بین این دو غلظت از لگاریتم ۱/۰ برابر با ۱/۰۰۰ است. از ضرب کردن ۱/۰۰۰ در ۱۰ - میلی ولت، پتانسیل فرنست برای سدیم به میزان ۱۶۱ میلی ولت در داخل غشاء فیبر عصبی بدست می‌آید.

غلظت طبیعی یونهای پتاسیم در داخل فیبر عصبی ۱۴۰ میلی اکسی والان در لیتر و در خارج آن ۴ میلی اکسی والان در لیتر است. نسبت بین این دو برابر با ۳۵ میشود. حاصل ضرب لگاریتم ۳۵ یعنی $1/54$ و ۱۶ - میلی ولت برابر با پتانسیل نرنسن برای پتاسیم به میزان ۹۴ - میلی ولت در داخل غشاء میشود.

بنا بر این اگر هیچگونه پمپ زدن یونها از غشاء وجود نداشت و اگر غشاء فقط به یون سدیم نفوذپذیر بود و ابداً بساخیر یونها نفوذ پذیری نداشت پتانسیل در داخل فیبر عصبی 161 میلی ولت میشد. بر عکس، اگر غشاء فقط به یون پتاسیم نفوذپذیر بود و به یونهای دیگر ابداً نفوذپذیری نداشت پتانسیل غشاء 94 - میلی ولت میشد. بعداً خواهیم دید که در شرایط استراحت، پتانسیل غشاء بطور متوسط حدود 90 - میلی ولت بوده یعنی به 94 - میلی ولت پتانسیل نرنسن پتانسیم بسیار نزدیک است. علت این امر آن است که در حال استراحت، غشاء به یونهای پتاسیم بسیار نفوذ پذیر بوده اما به یونهای سدیم نفوذپذیری مختصه دارد. از طرف دیگر، هنگامیکه یک ایمپالس عصبی انتقال می‌یابد غشاء برای جزء بسیار اندکی از یک ثانیه نفوذپذیری بسیار بیشتری به سدیم در مقایسه با پتانسیم پیدا میکند. بنا بر این، در جریان این زمان اندک، پتانسیل غشاء تا تقریباً $45 + 6$ میلی ولت بالا میرود که به پتانسیل نرنسن سدیم در مقایسه با پتانسیل نرنسن پتانسیم بسیار نزدیکتر است.

محاسبه پتانسیل غشاء هنگامیکه غشاء به چندین یون مختلف نفوذپذیر است هنگامیکه غشاء به چندین یون مختلف نفوذپذیر باشد پتانسیل انتشاری که تولید خواهد شد بدهد عامل بستگی دارد: (۱) پولاریته بار الکترونیکی هر یون، (۲) نفوذپذیری غشاء (P) به هر یک از یونها، و (۳) غلظت هر یک از یونها در دو طرف غشاء. با این ترتیب، فرمول زیر موسوم به تساوی بامیدان ثابت *constant field equation* یا تساوی گلدمان Goldman پتانسیل غشاء را هنگامیکه دو یون یک ظرفیتی مثبت (کاتیون C) و دو یون یک

ظرفیتی منفی (آنیون A) وجود دارند بدست میدهد:

$$EMF \text{ (in millivolts)} = -61 \log \frac{C_{1,i}^+ P_1 + C_{2,i}^+ P_2 + A_{3,i}^- P_3 + A_{4,i}^- P_4}{C_{1,o}^+ P_1 + C_{2,o}^+ P_2 + A_{3,o}^- P_3 + A_{4,o}^- P_4} \quad (2)$$

توجه کنیدیک گرادیان کاتیونی از داخل(i) به خارج (o) غشاء موجب الکترونگا- تیویته در داخل غشاء و یک گرادیان آنیونی درجهت مخالف نیز موجب الکترونگاتیویته در داخل غشاء میشود.

غشاء سلولی بعنوان یک خازن - در شکل A-۱۰ توجه کنید که بارهای مثبت و منفی، چسبیده به غشاء صفت کشیده‌اند. دلیل این موضوع آن است که بارهای منفی داخل غشاء و بارهای مثبت خارج غشاء یکدیگر را جذب می‌کنند و به این ترتیب یک پتانسیل الکتریکی بین دو سوی غشاء بوجود می‌آورند.

قرار گرفتن بارهای الکتریکی بر روی دو طرف غشاء دقیقاً همان روندی است که هنگام پرشدن یک خازن از الکتریسیته ایجاد می‌شود. قالب لیپیدی غشاء سلول مانند میکا که غالباً بعنوان عایق در خازنهای الکتریکی بکارمی‌رود نقش عایق را بازی می‌کند. ظرفیت خازن برای نگاهداری بارهای الکتریکی نسبت معکوس با خgam مت غشاء دارد. بعلت نازکی فوق العاده غشاء سلولی (۰.۷۰ تا ۰.۱۰ آنگستروم)، ظرفیت یا کاپاسیتانس برق اسانتیمتر مربع است اگرچه این رقم در فیبرهای درشت عصبی هنگامیکه از غلاف میلیون پوشیده می‌شوند فقط یک هزارم این مقدار است. اگرچه شکلهای این فصل تعداد زیادی پونهای (یا بارهای) منفی یا مثبت را نشان می‌دهند که چسبیده به غشاء صفت کشیده‌اند، در عالم واقعیت، تعداد بسیار کمی پونهای مثبت یا منفی در دو طرف غشاء برای ایجاد پتانسیل عادی غشاء اعصاب کافی است. در مورد یک فیبر عصبی عادی، فقط کافی است حدود یک پنجاه هزارم تا یک پانصد هزارم بارهای مثبت داخل فیبر عصبی، بخارج فیبر انتقال داده شود تا پتانسیل طبیعی -۹۰ میلی ولت را در داخل فیبر ایجاد کند.

منشاء پتانسیل غشاء سلول عصبی

تفایز بین پیدایش ابتدائی یک پتانسیل غشاء و برقراری مجدد آنی پتانسیل غشاء

بعد از انتقال ایمپالس عصبی - فرض کنیم که در شروع، غلظت کلیه پونها در داخل و خارج فیبر عصبی یکی باشد. در این شرایط هیچگونه پتانسیلی در غشاء وجود نخواهد داشت. اما باید دانست که سلول طبیعی بطور اتوماتیک یک پتانسیل غشاء تولید می‌کند. این امر چگونه با انجام میرسد؟ جواب این سؤال در عمل پمپ سدیم - پتانسیم و در الکتروژنیک بودن این پمپ تهافت است با این معنی که پمپ زدن مداوم پونهای مثبت بیشتر بخارج غشاء نسبت به پمپ زدن مداوم پونهای مثبت بداخل آن (پمپ زدن سه یون سدیم بخارج بدأزای پمپ زدن دو یون پتانسیم بداخل) سرانجام منجر به یک پتانسیل غشائی منفی در داخل سلول می‌گردد. بداین ترتیب پیدایش ابتدائی پتانسیل غشاء ناشی از این الکتروژنیک بودن پمپ سدیم - پتانسیم است.

حال بیاورد سه نازیمی دیگری بتویسیم: اولاً فرض کنید که پمپ سدیم - پتانسیم کار