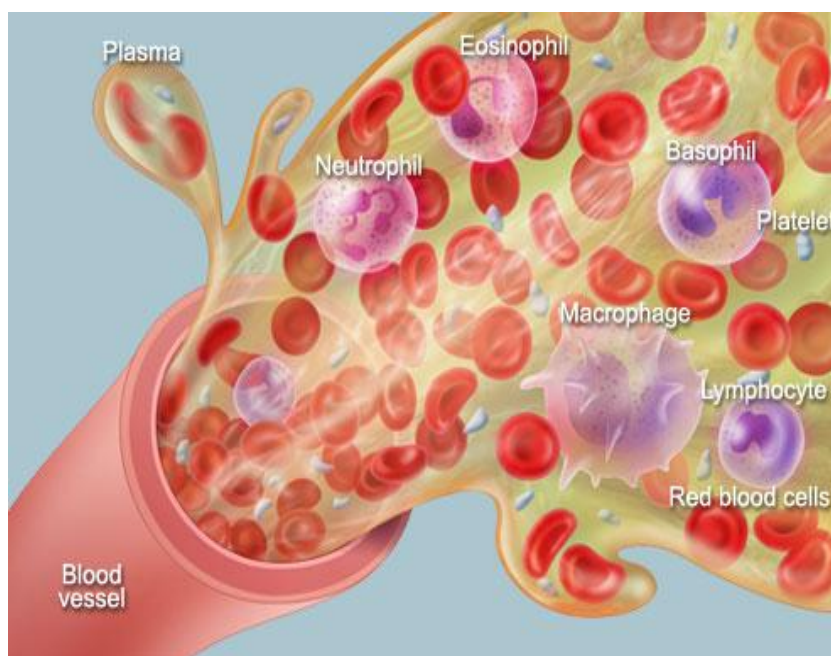


به نام خدا

دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دانشکده پزشکی

درسنامه فیزیولوژی خون



تهیه و تنظیم:

دکتر نرگس کربلایی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شیراز

مهر ۱۳۹۳

فصل اول

گلبول های قرمز خون

پس از فراگیری این فصل، شما باید قادر باشید:

- بافت ، اجزا و عملکرد اصلی خون را بشناسید.
- ویژگی های یک RBC بالغ را توضیح دهید.
- محل و مراحل مختلف تولید RBC گلبولهای قرمز را توضیح دهید.
- محرک های تولید RBC و عملکرد و اهمیت بالینی اریتروپویتین را توضیح دهید.
- مراحل ساخت هموگلوبین و انواع هموگلوبین را توضیح دهید.
- تجزیه هموگلوبین و متابولیسم آهن را توضیح دهید.
- آنمی و پلی سیتمی و اثر آنها را بر عملکرد دستگاه گردش خون توضیح دهید.

برای درک و فهم عملکرد بدن بسیار مهم است که در مورد خون به عنوان جزئی که تک تک سلولها را تحت تاثیر قرار می دهد، اطلاعات داشته باشیم. خون از میان شریانها جریان می یابد و اکسیژن و مواد مغذی را به بخشهای مختلف بدن حمل می کند و دی اکسیدکربن و سایر مواد زائد را به ریه ها، کلیه ها و کبد برای دفع منتقل می کند. خون از طریق یک شبکه مویرگی گسترده با هر سلول ارتباط برقرار می کند، که باعث ثابت نگه داشتن محیط اطراف شامل pH، غلظت نمک، دما، و قند خون می شود. در نتیجه، آزمایشات خونی، یک ابزار تشخیصی رایج برای شناسایی وضعیت عدم تعادل هومئوستاز می باشند. خون همچنین در مبارزه با عفونت نقش دارد.

اعمال (کارکردهای) خون:

خون یک بافت زنده، پویا و پیچیده است که دارای چهار نقش اصلی می باشد: نقل و انتقال مواد، بند آوردن خونریزی (هومئوستاز)، حفظ و ثابت نگه داشتن محیط داخلی بدن (هومئوستاز)، و کمک به مقاومت در برابر عفونت و یا بیماری (ایمنی). اجزا پلاسما و سلولها برای انجام این وظایف باهم کار می کنند.

نقل و انتقال مواد: خون مهمترین ابزار نقل و انتقال برای مسافت های طولانی در بدن است. که مقدار زیادی از مواد مهم از جمله آنتی بادی ها، اسیدها و بازها، یون ها، ویتامین ها، کوفاکتورها، هورمون ها، مواد مغذی، لیپیدها، رنگدانه ها، متابولیت ها، و مواد معدنی را از یک ناحیه از بدن به ناحیه دیگر منتقل می کند. این مواد یا باید به صورت آزاد در محلول حل شده و یا به پروتئین های حامل

و مولکول های دیگر متصل باشند. به عنوان مثال، در حدود نیمی از کلسیم موجود بصورت آزاد بوده، در حالی که نیمه دیگر آن به آلبومین و یون های کوچک قابل انتشار^۱ متصل می باشد. بعضی از مواد هم به طور عمده توسط سلول های خونی منتقل می شوند، مانند O₂ و CO₂ متصل به هموگلوبین (Hb یا Hgb) که در داخل گلبول های قرمز قرار دارند. علاوه بر نقل و انتقال مواد، خون همچنین گرما را نیز منتقل می کنند. سیستم گردش خون با توزیع حرارت در سراسر بدن مسئول هومئوترمی^۲ می باشد.

هموستاز: مکانیسم های پیچیده و کارآمدی برای جلوگیری از، از دست دادن خون از میان یک رگ خونی آسیب دیده تکامل پیدا کرده اند. بند آمدن خونریزی "هموستازیس" نامیده می شود. ناتوانی در متوقف کردن خونریزی به دنبال آسیب، هموراژی^۳ نامیده می شود و می تواند به سرعت به خونریزی منجر به مرگ تبدیل شود.

هومئوستاز (تعادل): هومئوستازیس حالت پایدار و ثابتی^۴ است که یک محیط داخلی مطلوب و بهینه را برای عملکرد سلول فراهم می کند. سیستم خون با حفظ PH، غلظت یونی، اسمولالیتی، درجه حرارت، تامین مواد مغذی، و یکپارچگی عروقی، نقش بسیار مهمی در حفظ تعادل ایفا می کند. هومئوستاز در نتیجه عملکرد طبیعی سیستم های نقل و انتقالی خون، ایمنی و سیستم های هموستاتیک می باشد.

ایمنی: لکوسیت های خون در نبرد بدن در برابر عفونت ایجاد شده توسط میکروارگانیسم ها درگیر هستند. اگر چه پوست و غشاهای مخاطی از لحاظ فیزیکی ورود عوامل عفونی را محدود می کنند، اما میکروب ها به طور مداوم بر این موانع غلبه می کنند و تهدیدی برای ایجاد عفونت هستند. لکوسیت های خون، که به همراه پروتئین ها کار می کنند، به طور مداوم در حال گشت زنی در خون برای شناسایی میکروارگانیسم ها و سایر مواد خارجی هستند. در اغلب موارد، سیستم دفاعی خون برای از بین بردن عوامل پاتوژن و یا برای جلوگیری از گسترش آنها قبل از اینکه بتوانند آسیب جسمی قابل توجهی **ایجاد** کنند، به اندازه کافی کارآمد می باشند.

خون:

خون از لحاظ بافت شناسی به بافت همبند تعلق دارد زیرا، مانند سایر بافت های همبند دیگر، از عناصر تشکیل دهنده و ماده بین سلولی تشکیل شده است. عناصر تشکیل دهنده، گلبول های قرمز، سفید و پلاکت ها می باشد (شکل ۱-۱)، و ماده بین سلولی جزء

¹ Small Diffusible Ions

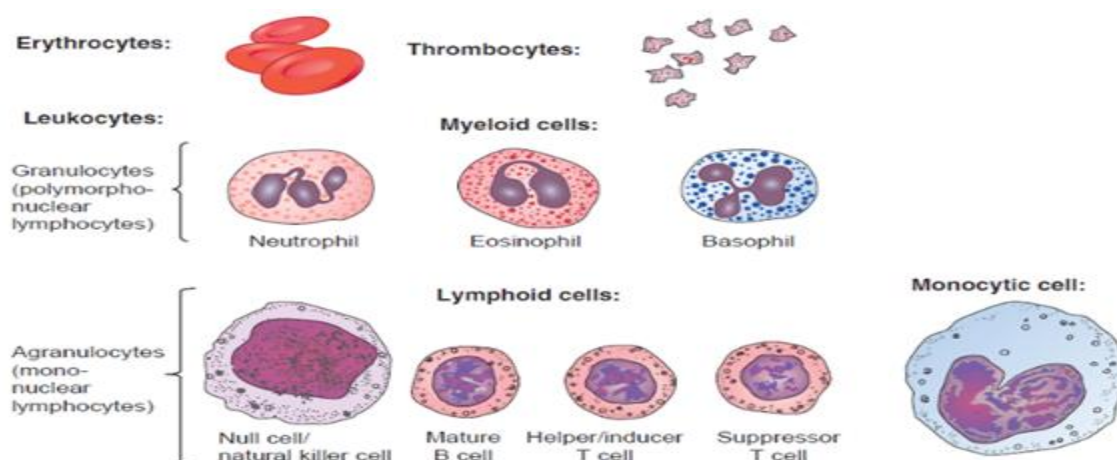
² Homeothermy

³ Hemorrhage

⁴ Steady State

مایع خون (پلاسما) است. رنگ خون، قرمز روشن است، که ناشی از آهن اکسیژنه موجود در هموگلوبین (Hgb) می‌باشد. خون بدون اکسیژن قرمز تیره است، که می‌تواند در نمونه خون وریدی مشاهده شود.

خون به میزان ۶ تا ۸ درصد از وزن بدن یک فرد بالغ سالم است و به طور متوسط حجم کل خون فرد بالغ حدود ۵ لیتر، با میزان ۵ تا ۶ لیتر در مردان و ۴/۵ تا ۵/۵ لیتر در زنان می‌باشد. بخش مایع خون حدود ۲/۷۵ لیتر (۵۵٪) بوده و بقیه آن (۴۵٪) بخش سلول‌های خونی می‌باشد. خون تنها به مقدار کمی سنگین‌تر از آب است و ویسکوزیته خون ۵/۵-۳/۵ برابر آب است و ویسکوزیته پلاسما در حدود ۱/۸ - ۱/۵ برابر آب است.



شکل ۱-۱: عناصر تشکیل‌دهنده خون. این تصویر، اندازه و ظاهر سلول‌ها و قطعات سلولی (ترومبوسیت‌ها) مشاهده شده در جریان خون را نشان می‌دهد.

اجزای محلول در خون:

خون بستر نقل و انتقال بسیاری از مواد آلی و غیر آلی در بدن است. این مواد در پلاسما حل شده و در بسیاری از فرآیندهای سلولی شرکت می‌کنند. پلاسما بخش مایع خون است که عمدتاً شامل آب (۹۱/۵٪) و ۷ درصد، پروتئین‌های اصلی و باقیمانده شامل مواد غذایی، مواد دفعی، هورمون‌ها، گازها و الکترولیت‌ها می‌باشد. عمده الکترولیت‌های پلاسما شامل سدیم و کلر و با مقادیر کمتر بیکربنات، پتاسیم و کلسیم می‌باشد. برخی از عملکردهای این الکترولیت‌ها عبارتند از نقش آنها در تحریک پذیری غشاء، فشار اسمزی، بافر pH و جریان مایع بین مایع میان بافتی و سلول است. علاوه بر این، بخش مایع خون مقادیر زیادی از گرمای درونی^۵ را به سطح پوست منتقل می‌کند. پروتئین‌ها از فراوان‌ترین ترکیبات آلی پلاسما می‌باشند. سایر ترکیبات عبارتند از مواد مغذی (گلوکز، اسیدهای آمینه، لیپیدها و ویتامین‌ها)، که به بافت‌ها منتقل می‌شوند.

⁵ Internal Heat

حدود ۵۵ درصد کل خون از پلاسما (بخش مایع خون) تشکیل شده است. پلاسما حاوی الکترولیت‌های با شارژ منفی (آنیون‌ها) و مثبت (کاتیون‌ها) می‌باشد که قابلیت هدایت الکتریسیته را دارند. به دلیل اصل "خنثی بودن الکترولیتی"^۶ پلاسما می‌باشد، مجموع بارهای مثبت و بارهای منفی با هم برابر می‌باشند. سدیم، کاتیون عمده و کلر و بیکربنات آنیون‌های عمده حاضر در پلاسما می‌باشند. این سه یون، املاح اصلی فعال اسموتیک در مایع خارج سلولی می‌باشند.

نزدیک به ۱۴۰۰ نوع پروتئین پلاسمایی مختلف شناسایی شده، که در مجموع حدود ۶ تا ۸ گرم در دسی‌لیتر می‌باشند. آلبومین، پروتئین پلاسمایی است که از لحاظ اندازه کوچک می‌باشد اما حدود ۶۰ درصد از کل غلظت پروتئین‌های پلاسما را به خود اختصاص می‌دهد. کار اصلی و اولیه آلبومین حفظ فشار انکوتیک است که حدود ۰/۵ درصد از فشار اسمزی کل را تشکیل می‌دهد. فشار انکوتیک نقش مهمی را در تبادل مایع در عرض مویرگ بازی می‌کند، زیرا آلبومین نمی‌تواند براحتی از عرض غشای مویرگی عبور کند. همچنین این فشار، فشار خون اسمزی کلئیدی^۷ نیز نامیده می‌شود، زیرا وقتی با آب، آلبومین و دیگر پروتئین‌های کروی ترکیب می‌شود تشکیل کلئید و یا یک محلول که که همگن به نظر می‌رسد را می‌دهند. عملکرد دوم آلبومین انتقال اسید های چرب، هورمون‌ها، داروها و دیگر مواد در میان خون می‌باشد. آلبومین توسط کبد تولید می‌شود و غلظت کم آن در سرم ممکن است نشان‌دهنده بیماری کبد و یا سوء تغذیه باشد.

گلوبولین‌ها در حدود ۳۶ درصد از کل پروتئین پلاسما را تشکیل می‌دهند. α و β گلوبولین‌ها در کبد سنتز شده و عملکردهای مختلفی را به عنوان ترانسپورتر و یا سوبسترا انجام می‌دهند. به عنوان مثال، ترانسپورتر تیروکسین، α_2 گلوبولین بوده و همچنین پلاسمینوژن (فرم غیر فعال آنزیم پلاسمین)، یک نوع β گلوبولین می‌باشد. گاماگلوبولین‌ها، که توسط بافت‌های لنفوئیدی سنتز می‌شوند، آنتی‌بادی‌های لازم برای دفاع ایمنی بدن هستند. در نهایت، فیبرینوژن‌ها، مولکول‌های بزرگ سنتز شده در کبد هستند که حدود ۴ درصد غلظت کل پروتئین‌های پلاسما را شامل می‌شوند و وقتی که به پروتئین نامحلول فیبرین تبدیل می‌گردند، لخته شدن خون را باعث می‌شوند. در شرایط آزمایشگاهی، پلاسما فاقد فیبرینوژن نمی‌تواند تشکیل لخته بدهد. سطوح بالاتر فیبرینوژن پلاسما با افزایش خطر سکتة مغزی ارتباط دارد.

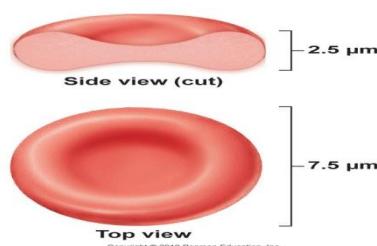
سلول‌های قرمز خون (اریتروسیت‌ها)

بزرگترین جمعیت سلول‌های خونی، اریتروسیت‌ها و یا سلول‌های قرمز خون هستند. اریتروسیت‌ها به شکل دیسک‌های مقعرالطرفین قابل انعطاف، با قطر در حدود ۷ میکرون و حداکثر ضخامت ۲/۵ میکرون می‌باشند (شکل ۱-۲). این فرم (شکل) از

⁶ Electroneutrality

⁷ Colloidal Osmotic Blood Pressure

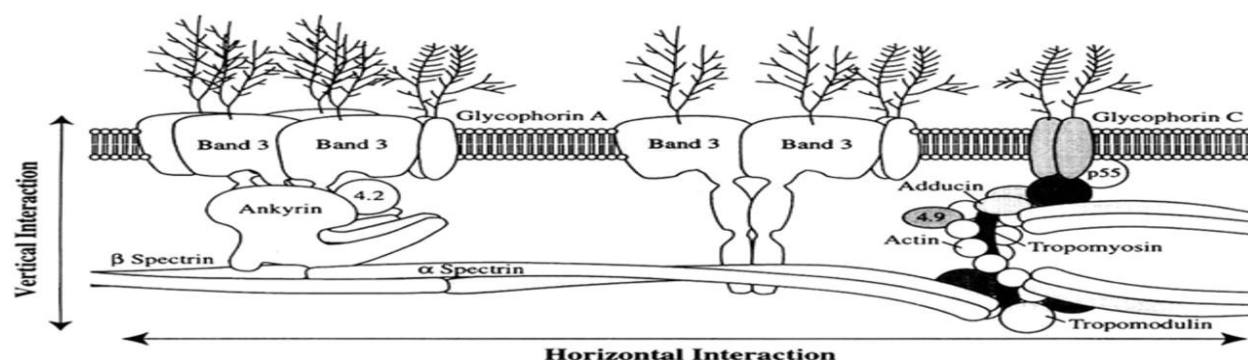
سلول، سطحی از سلول را که برای تبادل گاز بهینه است، فراهم می‌کند. سیتوپلاسم آن سرشار از هموگلوبین می‌باشد. هموگلوبین یک بیومولکول حاوی آهن است که به راحتی با اکسیژن متصل می‌شود و مسئول رنگ قرمز خون نیز هست. اریتروسیت‌ها مسئول تأمین اکسیژن برای بافت‌ها و تا حدی برداشتن دی‌اکسیدکربن به عنوان ماده زائد می‌باشند. اریتروسیت‌ها همچنین نقش مهمی در هومئوستاز PH خون بازی می‌کنند. وقتی که در اریتروسیت‌ها CO_2 به H_2CO_3 تبدیل و سپس یونیزه می‌شود، یونهای هیدروژن (H^+) توسط هموگلوبین بافر می‌شوند. هموگلوبین با یونیزه کردن حلقه ایمیدازول هیستیدین پروتئین‌ها به عنوان بافر عمل می‌کند. گلبول‌های قرمز در مغز استخوان تولید می‌شوند و در حدود ۱۰۰ تا ۱۲۰ روز، قبل از نابودی آنها توسط ماکروفاژها، در خون گردش می‌کنند.



شکل ۱-۲: اریتروسیت‌ها به شکل دیسک‌های مقعر الطرفین، با قطر در حدود ۷ میلی‌متر و حداکثر ضخامت ۲/۵ میلی‌متر می‌باشند.

ساختار غشاء سلول‌های قرمز خون:

غشای سلول‌های قرمز خون از لیپیدها (۴۰٪)، پروتئین‌ها (۵۰٪) و کربوهیدرات (۱۰٪) تشکیل شده است. پروتئین‌های غشایی به یک اسکلت پیچیده‌ای از پروتئین‌های فیبروزی داخل سلولی متصل شده است. این آرایش ساختاری و ارتباطات عمودی و افقی که بین پروتئین‌های غشایی و اسکلت پروتئینی زیر غشایی ایجاد شده باعث ثبات و پایداری سلول شده و نیز قابلیت انعطاف پذیری زیادی به سلول داده تا در هنگام عبور از عروق کوچک و پر پیچ و خم، پیچش و چرخش لازم را داشته باشد (شکل ۱-۳).

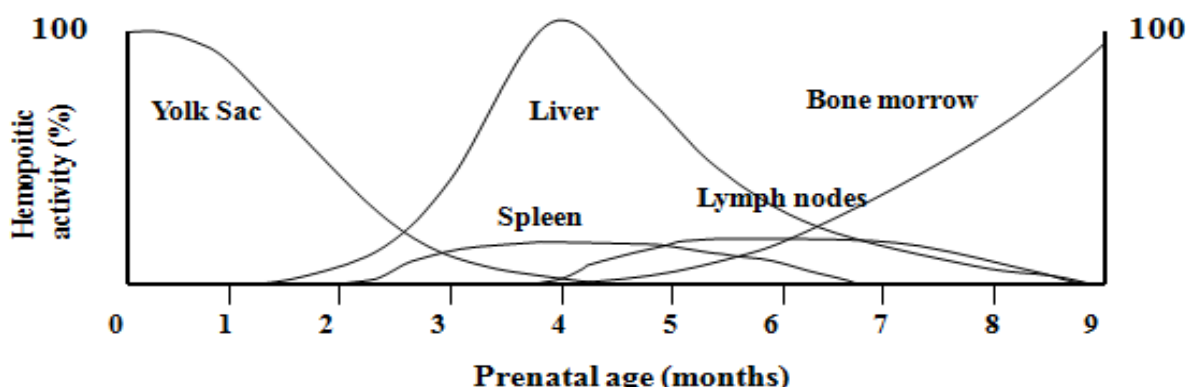


شکل ۱-۳: غشای سلول‌های قرمز خون و آرایش ساختاری و ارتباطات اجزای آن با اسکلت پروتئینی زیر غشا

باند ۳^۸ یکی از پروتئین های سراسری غشا است که به عنوان یک ترانسپورتر آنیونی عمل می کند که در هنگام انتقال گاز CO₂ باعث تبادل کلر و بی کربنات (شیفت کلری) می شود. همچنین این پروتئین در اتصال دادن لایه لیپیدی دولایه با اسکلت پروتئینی زیر غشایی نقش دارد. اسپکتترین مولکول پروتئینی میله ای شکل قابل انعطاف است که تا حدودی مسئول شکل مقعرالطرفین بودن گلبول قرمز است.

تولید گلبول های قرمز خون:

گلبول های قرمز هسته دار و بدوی در هفته های نخست زندگی جنینی در کیسه زرده تولید می شوند و در سه ماهه دوم بارداری، محل اصلی تشکیل گلبول های قرمز در کبد است هر چند تعداد قابل توجهی گلبول قرمز در طحال و گره های لنفاوی تشکیل می گردد. در نهایت در دوران آخر زندگی جنینی (سه ماهه سوم بارداری)، و پس از تولد، تولید سلول های خونی به سمت مغز استخوان شیفت پیدا می کنند (شکل ۴-۱).

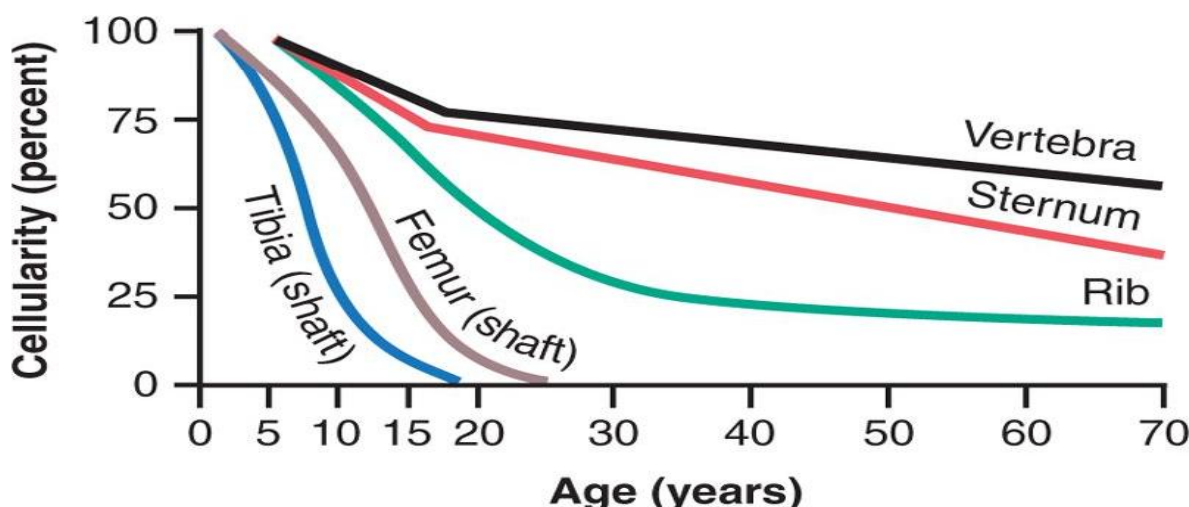


شکل ۴-۱: نواحی تولید گلبول قرمز در دوران جنینی

همانطور که در شکل ۵-۱ نشان داده شده است تا سن ۵ سالگی تقریباً در مغز تمام استخوان ها گلبول های قرمز خون ساخته می شود. مغز تمام استخوان های دراز به غیر از قسمت پروگزیمال استخوان های فمور و تیبیا در سن ۲۰ سالگی غیر فعال می شود و از بافت چربی پوشیده شده است و قادر به ساخت گلبول قرمز نیستند. پس از این سن گلبول های قرمز بیشتر در مغز استخوان های غشایی مانند جناغ، دنده ها و مهره ها ساخته می شود. در داخل استخوان ها، سلول های خونساز در سینوس های خارج عروقی به نام استرومای مغز استخوان^۹ رشد می کنند. مغز استخوان فعال، مغز قرمز استخوان نامیده می شود؛ ولی مغز استخوان غیر فعال که با چربی پر شده است مغز زرد نامیده می شود.

⁸ Band 3

⁹ Marrow Stroma



شکل ۵-۱: میزان نسبی تولید گلبول‌های قرمز در استخوان‌های مختلف و در سنین مختلف.

ساخت سلول‌های خونی:

تمام سلول‌های خونی گردش خون تنها از یک سلول بنیادی در مغز استخوان به نام سلول‌های بنیادی خون‌ساز چند ظرفیتی^{۱۰} مشتق می‌شوند. در طی تقسیم این سلول‌ها، بخشی از سلول‌ها دقیقاً مشابه سلول‌های اولیه چند ظرفیتی است که در مغز استخوان باقی می‌مانند تا منبع این سلول‌ها حفظ شود و با افزایش سن از تعداد آنها کاسته می‌شود. بخش اعظم سلول‌های تکثیر یافته به سلول‌های دیگر تمایز پیدا می‌کنند. اولین نسل سلول‌های تمایز یافته، سلول‌های بنیادی متعهد^{۱۱} نام گرفته‌اند چون در نتیجه رشد این سلول‌ها کلونی‌هایی از انواع خاصی سلول‌های خونی (واحد کلونی ساز^{۱۲}) ایجاد می‌شود که رده خاصی از سلول‌های خونی را ایجاد می‌کنند. به عنوان مثال سلول‌های متعهدی که اریتروسیت‌ها را تولید می‌کنند واحد کلونی ساز اریتروسیت^{۱۳} یا CFU-E گفته می‌شود. رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی تحت تاثیر پروتئین‌هایی به نام فاکتورهای القا کننده رشد و یا فاکتورهای القا کننده تمایز قرار می‌گیرد که می‌توان به اینتر لوکین ۲ که در رشد و تمایز تقریباً تمام سلول‌های مادر متعهد دخالت دارد اشاره کرد. کنترل ساخت القا کننده‌های رشد و القا کننده‌های تمایز تحت تاثیر عوامل خارج از مغز استخوان است، به عنوان مثال کمبود اکسیژن بافتی به مدت طولانی منجر به افزایش تولید گلبول قرمز می‌شود و یا بیماری‌های عفونی به عنوان یک محرک باعث رشد و تمایز و نهایتاً ساخت انواع خاصی از گلبول‌های سفید می‌گردد.

- جهت مطالعه مراحل ساخت و تمایز گلبول‌های قرمز به فصل ۳۲ فیزیولوژی گایتون مراجعه شود.

¹⁰ Pluripotent hematopoietic stem cell

¹¹ Committed stem cells

¹² Colony-forming unit

¹³ Colony-forming unit-erythrocyte

اکسیژیناسیون بافتی یک تنظیم کننده مهم در تولید گلبول قرمز (نقش اریترو پوئیتین) :

تعداد گلبول های قرمز در گردش خون بر اساس نیاز بافت به اکسیژن تعیین شده است. هر وضعیتی که باعث کاهش اکسیژیناسیون بافتی شود منجر به افزایش تولید گلبول قرمز می گردد. بعضی از این عوامل که اکسیژیناسیون بافتی را کاهش می دهند عبارتند از: ۱- کم خونی ناشی از خونریزی یا تخریب بخشی از مغز استخوان به دلیل اشعه ۲- زندگی در مناطق بسیار مرتفع که فشار اکسیژن جو کاهش یافته است ۳- بیماریهای مختلف مانند نارسایی مزمن قلب که باعث کاهش جریان خون در عروق محیطی می شود و یا بیماری های ریوی که جذب اکسیژن را در هنگام عبور از ریه ها کم می کند ۴- کاهش هموگلوبین خون

اریترو پوئیتین^{۱۴}:

در وضعیت کاهش اکسیژن و در پاسخ به هیپوکسی ساخت هورمونی به نام اریتروپوئیتین افزایش می یابد. اریتروپوئیتین یک گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰۰ است که تقریباً ۹۰ درصد آن در کلیه و باقیمانده آن عمدتاً در کبد ساخته می شود. اریتروپوئیتین هماتوپوئیتین^{۱۵} نیز نامیده می شود و عمدتاً توسط سلول های شبه فیبروبلاست بینابینی در کلیه تولید می شود که ارتباط نزدیک با مویرگ دور توبولی^{۱۶} و اپیتلیال توبول های کلیوی دارد. همچنین در سلول های اطراف سینوزوئیدی^{۱۷} در کبد تولید می شود. در حالی که در دوره جنینی و پری ناتال اریتروپوئیتین در کبد تولید می شود اما در بزرگسالی تولید کلیوی آن غالب است. در شرایطی که بافتی دچار هیپوکسی شود این منجر به افزایش سطوح بافتی فاکتوری به نام فاکتور القا شونده توسط هیپوکسی-۱ یا HIF-1^{۱۸} می گردد که این به عنوان فاکتور نسخه برداری برای بسیاری از ژن های القا شونده توسط هیپوکسی از قبیل ژن اریتروپوئیتین عمل می کند و باعث افزایش بیان این ژن و در نتیجه افزایش ساخت هورمون اریتروپوئیتین می شود. فردی که دو کلیه خود را به دلیل بیماری از دست داده به دلیل کمبود اریتروپوئیتین دچار کم خونی شدید می شود که تحت نام کم خونی نوع کلیوی نام گذاری می شود.

¹⁴ Erythropoietin

¹⁵ Hematopoietin

¹⁶ Peritubular

¹⁷ Perisinusoidal cells

¹⁸ Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)

فاکتورهای غذایی که بر روی تولید گلبول قرمز اثر می‌گذارند.

ویتامین B₁₂ و اسید فولیک:

ویتامین B₁₂ (سیانوکوبالامین) ویتامین محلول در آب است و یک نقش کلیدی در عملکرد طبیعی سیستم عصبی و خونسازی دارد است. این ویتامین به طور معمول در متابولیسم هر سلول از بدن انسان به ویژه بر سنتز DNA دخالت دارد. اسید فولیک (فولات) یا ویتامین B₉ برای فعالیتهای متعدد بدن ضروری است. انسان نمی‌تواند به طور خودبخودی آن را سنتز کند بنابراین، اسید فولیک باید از طریق رژیم غذایی به بدن عرضه شود. اسید فولیک از اجزای طبیعی سبزیجات، جگر، گوشت و برخی از میوه‌ها است. در بدن انسان فولات برای سنتز و تعمیر DNA و متیله شدن DNA مورد نیاز است و همچنین به عنوان یک کوفاکتور در واکنش‌های بیولوژیکی خاص عمل می‌کنند. ویتامین B₁₂ و اسید فولیک نقش خاصی در بلوغ گلبول قرمز انسان دارند و برای ساخت تیمیدین تری فسفات یکی از واحدهای سازنده DNA ضروری هستند. این امر به ویژه در کمک به تقسیم سلولی سریع، رشد و تولید سلول های قرمز خون سالم و جلوگیری از کم خونی مورد نیاز است. در نتیجه فقدان هریک از ویتامین‌های فوق منجر به کاهش DNA و ناتوانی هسته سلول در بلوغ و تقسیم و در نتیجه کاهش گلبول‌های قرمز می‌شود که این آنمی ماکروسیت یا مگالوبلاستیک نام دارد چون اریتروبلاستهای مغز استخوان نه تنها نمی‌توانند سریع تکثیر پیدا کنند بلکه دارای گلبول های قرمز بزرگتر از حد معمول یا ماکروسیت هستند.

عدم بلوغ گلبول قرمز به دلیل کمبود ویتامین B₁₂ و اسید فولیک:

یکی از دلایل کمبود ویتامین B₁₂ در بدن به دلیل ناتوانی در جذب این ویتامین در دستگاه گوارش است. برای مصون ماندن ویتامین B₁₂ موجود در غذا از هضم آنزیم‌های گوارشی و همچنین جذب روده‌ای این ویتامین نیاز به ترشح یک گلیکوپروتئین به نام فاکتور داخلی^{۱۹} از سلول‌های جداری معده است. ترشح ناکافی فاکتور داخلی به دلیل آتروفی مخاط معده منجر به جذب ضعیف ویتامین B₁₂ از روده و در نتیجه عدم بلوغ گلبول قرمز و در نتیجه آنمی کشنده‌ای به نام آنمی pernicious می‌شود.

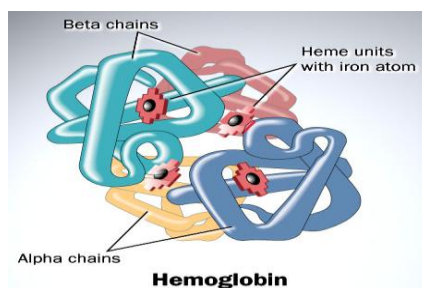
هموگلوبین: پروتئین قرمز رنگ حمل کننده اکسیژن در اریتروسیت‌ها، شامل بخش گلوبین و چهار گروه هم^{۲۰} حاوی آهن می‌باشد. این پروتئین پیچیده‌ی ۶۴۵۰۰ دالتونی دارای چهار زنجیره پلی‌پپتیدی: دو مولکول آلفا گلوبین و دو مولکول از انواع دیگر زنجیره‌ی گلوبین (β، γ، δ یا ε) می‌باشد. هر سلول قرمز خون دارای چند صد مولکول هموگلوبین می‌باشد. (برای مطالعه مراحل ساخت هموگلوبین به فصل ۳۲ کتاب گایتون مراجعه شود)

¹⁹ Intrinsic factor

²⁰ Heme

چهار نوع مولکول هموگلوبین در گلبول‌های قرمز انسان قابل مشاهده است که بر اساس ترکیب بندی پلی‌پپتیدی مربوط به خود طراحی می‌شوند. رایج‌ترین هموگلوبین بزرگسالان یعنی HbA (شکل ۶-۱) از دو زنجیره پلی‌پپتیدی α و دو زنجیره پلی‌پپتیدی β تشکیل شده است ($\alpha_2\beta_2$). هموگلوبین A2، که حدود ۱/۵ تا ۳ درصد هموگلوبین بزرگسالان را شامل می‌شود از زیر واحدهای $\alpha_2\delta_2$ تشکیل شده است. هموگلوبین جنینی^{۲۱} ($\alpha_2\gamma_2$) هموگلوبین اصلی در طول حیات داخل رحمی است که به جای دو زنجیره گلوبینی β دارای دوزنجیره گلوبینی γ هستند. سطح هموگلوبین جنینی در داخل سلول‌های خونی موجود در گردش خون در مراحل ابتدایی دوران شیرخوارگی، به سرعت کاهش پیدا کرده و به غلظت ۰/۵ درصد در بزرگسالان می‌رسد. تفاوت این دو هموگلوبین در این است که در هموگلوبین جنینی میزان تمایل به اکسیژن در فشار کم اکسیژن بیشتر از هموگلوبین بزرگسالی است. هموگلوبین رویانی^{۲۲} در اوایل دوران رشد و نمو مشاهده می‌شود و از دو زنجیره α و دو زنجیره ϵ تشکیل شده است ($\alpha_2\epsilon_2$). تولید زنجیره‌های ϵ از حدود ماه سوم رشد جنین متوقف می‌شود (شکل ۷-۱).

اکسی هموگلوبین (HbO_2)، فرم اشباع شده هموگلوبین از اکسیژن است که اکسیژن را از ریه‌ها به بافت‌ها، جایی که در آن اکسیژن آزاد می‌شود، منتقل می‌کند. هنگامی که اکسیژن آزاد می‌شود، HbO_2 به هموگلوبین احیا شده^{۲۳} (هموگلوبین داکسیژنه) تبدیل می‌گردد.

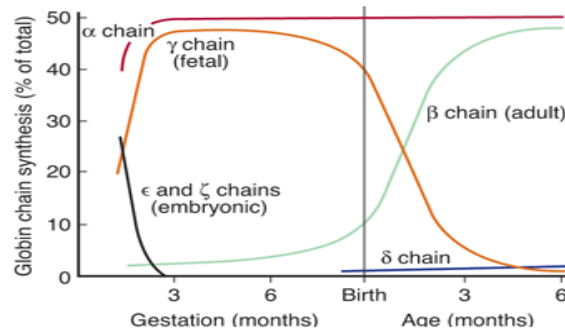


شکل ۶-۱. ساختار هموگلوبین نوع A. اریتروسیت‌ها حاوی چندصد مولکول هموگلوبین بوده که هر یک متشکل از چهار زنجیره پلی‌پپتیدی (دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا) هستند که هر از کدام زنجیره‌ها دارای باندهای آهن با گروه هم مربوط به خود می‌باشند.

²¹ Fetal hemoglobin

²² Embryonic hemoglobi

²³ Reduced Hemoglobin



شکل ۷-۱: تولید انواع زنجیره‌ی گلوبین در طول زندگی جنینی و پس از تولد

تولید هر نوع از زنجیره‌ی گلوبین توسط یک ژن ساختاری با پنج جایگاه مختلف کنترل می‌شود. چهار زنجیره‌ی پروتئینی حاصل، در داخل سلول‌های قرمز به هم می‌پیوندند و در سرتاسر عمر سلول در کنار هم باقی می‌مانند. موتاسیون می‌تواند به شیوه‌های مختلفی در هر نقطه‌ای از جایگاه پنج تا ژن اتفاق بیفتد که منجر به تولید بیش از ۵۵۰ نوع مولکول هموگلوبین غیر طبیعی شده و نهایتاً منجر به هموگلوبینوپاتی گردد. شناخته‌شده‌ترین آنها کم خونی داسی شکل است. این هموگلوبین غیرطبیعی، هموگلوبین داسی شکل (HbS) نامیده می‌شود، که به دلیل جایگزینی یک اسید آمینه در هر یک از دو زنجیره β ، متفاوت از هموگلوبین بالغ نرمال HbA می‌باشد

بیماریهای هموگلوبین

بیماریهای هموگلوبین انسانی به دو گروه عمده: ۱- اختلال در ساختمان زنجیره گلوبین مانند سیکل سل و ۲- اختلال در سنتز زنجیره گلوبین مانند تالاسمی تقسیم می‌شوند.

بیماری سیکل سل^{۲۴} یا کم خونی داسی شکل

بیماری سیکل سل شایعترین اختلال در هموگلوبین است و با علایم مغزی، نارسایی کلیه، پنومونی، نارسایی قلبی، ضعف و خستگی همراه است که در نتیجه موتاسیون در الل اتفاق می‌افتد. Hbs به دلیل جانشینی والین به جای گلوتامیک اسید در زنجیره بتای هموگلوبین ایجاد شده و به بخاطر حلالیت کمتر هموگلوبین از حد نرمال، تمایل به پلیمریزه شدن دارند. این هموگلوبین وقتی در شرایط کمبود اکسیژن قرار می‌گیرد به صورت کریستال‌هایی در گلبول قرمز رسوب می‌کند و باعث می‌شود که گلبول قرمز سفت و سخت شود و شکل غیر طبیعی داس مانند را بگیرد. در صدی از سلولهای به صورت غیر قابل برگشتی تغییر شکل می‌یابند و تخریب RBC منجر به کوتاهی عمر گلبول‌ها و در نهایت آنمی می‌شود. دفورمیت و تغییر شکل RBC قادر به انسداد در عروق کوچک بوده و مشکلاتی به صورت کاهش خونرسانی بافتی ایجاد می‌کند.

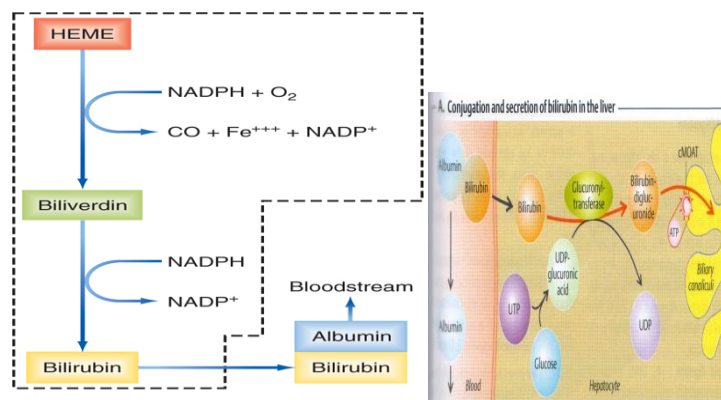
تالاسمی ها:

تالاسمی ها گروهی از ناهنجاریهای هموگلوبین هستند که اختلال در میزان تشکیل هموگلوبین روی می دهد و بسته به نوع زنجیر درگیر به دو دسته اصلی آلفا تالاسمی و بتا تالاسمی تقسیم می شوند. آلفا تالاسمی بعلت تولید کاهش یافته زنجیره α بوجود می آید و با شدت های متفاوتی می تواند بروز نماید در شدیدترین فرم این بیماری، زنجیره α اصلاً تولید نمی شود و در نهایت بعلت ورم شدید جنینی با نارسایی قلبی ناشی از آنمی (هیدروپس فتالیس)^{۲۵}، تجمع مایع و ادم در اندامهای جنین) منجر به مرگ می شود. بتا تالاسمی بعلت کاهش تولید زنجیره بتا گلوبین در هموگلوبین ایجاد شده است. کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور نیازمند دریافت مرتب خون بوده و در صورت ترانسفوزیون ناقص به علت گسترش جبرانی مغز استخوان، تغییرات شکل صورت و جمجمه بروز می کند.

تخریب هموگلوبین و بازیافت آن برای ایجاد محصولات جدید.

RBC ها توسط سیستم گردش خون منتقل می شوند و بعد از رها شدن از مغز استخوان و قبل از تبدیل شدن آنها به سلول های پیر و مردنی، ۱۲۰ روز در خون گردش می کنند. روزانه حدود ۲۰۰ میلیارد سلول قرمز جدید برای جایگزینی سلول های مرده، ساخته می شود. برخی از سلول های قرمز قدیمی در جریان خون شکسته شده و باعث ایجاد همولیز می شوند، اما اغلب آنها توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکولاندوتلیال (RES) مانند سلول های کوپفر کبد یا ماکروفاژهای طحال و مغز استخوان فاگوسیت می شوند. هموگلوبین گلبول های قرمز خون به دو شکل بازیافت می شوند. هموگلوبین آزاد شده از گلبول های قرمز خون که در گردش خون لیز شده اند یا به یک پروتئین پلاسمایی به نام هاپتوگلوبین متصل می شوند و یا به گلوبین و هم شکسته می شوند. هموگلوبین موجود در گلبول های قرمز که توسط ماکروفاژها فاگوسیت شده اند در داخل سلول ها به گلوبین و هم شکسته می شوند. بخش گلوبین توسط پروتئازها به اسیدهای آمینه تشکیل دهنده خود کاتابولیزه شده و برای سنتز پروتئین، مجدداً مورد استفاده قرار می گیرند. هم به آهن آزاد و بیلی وردین؛ ماده ی سبز رنگی که متعاقباً به بیلی روبین تبدیل می شود، شکسته می شود. بیلی روبین توسط آلبومین به کبد منتقل می کند، جایی که در آنجا قبل از دفع به داخل صفرا، از نظر شیمیایی با کلوکورونید کونژوگه می شود (شکل ۸-۱).

²⁵ Hydrops fetalis



شکل ۸-۱: مراحل تجزیه مولکول هم

انتقال و متابولیسم آهن

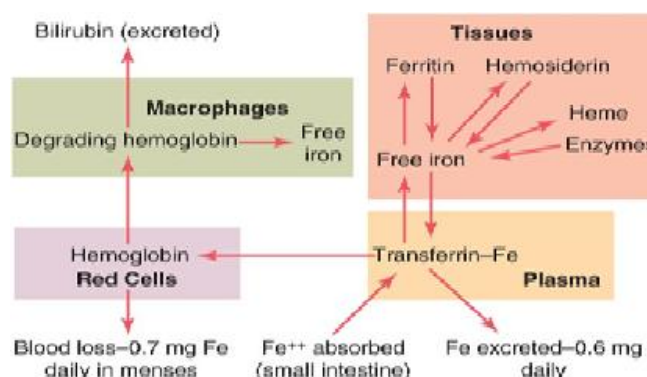
آهن یکی از فاکتورهای مهم در خونسازی جهت ساخت هموگلوبین گلبول قرمز است و کمبود آن در بدن باعث آنمی فقر آهن می‌گردد. اغلب آهن مورد نیاز برای سنتز هموگلوبین جدید از هم سلول‌های قرمز خون پیر که توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکولاندوتلیال متابولیزه شده‌اند، بدست می‌آید. آهن موجود در ماکروفاژها توسط پروتئین سراسری غشای سلول به تام فروپورتین^{۲۶} به داخل پلاسما رها می‌شود و در داخل خون، آهن در حالت فریک (Fe^{3+}) متصل به پروتئین ترانسفرین منتقل می‌شود. سلول‌های که به آهن نیاز دارند دارای گیرنده‌های غشایی هستند که ترانسفرین به آن متصل می‌شود و سپس به داخل سلول منتقل می‌شوند (اینترنالیزه می‌شوند). در داخل سلول، آهن فریک از ترانسفرین جدا شده و به حالت فروس (Fe^{2+}) در می‌آید، که یا در یک هم جدید گنجانیده شده و یا به صورت فریتین؛ کمپلکسی از پروتئین و Fe^{2+} ، ذخیره می‌شود. بخشی از فریتین به هموسیدرین^{۲۷}، یک ترکیب نامحلول متشکل از دانه‌های کریستالی فریتین، کاتابولیزه می‌شود. تجمع مقادیر زیادی از هموسیدرین تشکیل شده در طول دوره همولیز گسترده می‌تواند به صدمه به اندام‌های حیاتی منجر شود. اگر چه بازیافت آهن کارآمد می‌باشد، اما مقداری از آن به طور مداوم از دست می‌رود و باید از طریق رژیم غذایی جایگزین بشود. در زنان، در هنگام خونریزی قاعدگی، از دست رفتن آهن افزایش پیدا می‌کند. عمده‌ی آهن رژیم غذایی از هم موجود در گوشت (آهن آلی) ناشی می‌شود، اما همچنین می‌تواند با جذب آهن غیر آلی (عمدتاً Fe^{2+} ، و اندکی هم Fe^{3+}) توسط سلول‌های اپی تلیال روده فراهم شود. در سلول‌های اپی تلیال روده، آهن متصل به هم آزاد می‌شود و Fe^{3+} توسط فلاوپروتئین‌های^{۲۸} داخل سلولی به Fe^{2+} احیا می‌شود (تبدیل می‌شود). آهن احیا شده (آزاد شده از هم و یا جذب شده به عنوان یون غیر آلی) از طریق سیتوپلاسم متصل به

²⁶ Ferroportin

²⁷ Hemosiderin

²⁸ Flavoprotein

پروتئین منتقل می‌شود. آهن توسط فروپورتین به داخل پلاسما؛ جایی که در آنجا به حالت فریک (Fe^{3+}) اکسید شده و برای استفاده در سنتز هم جدید به ترانسفرین متصل می‌شود، آزاد می‌شود (شکل ۹-۱).



شکل ۹-۱: انتقال و متابولیسم آهن

میزان جذب آهن فوق‌العاده کند است و میزان جذب آهن از دستگاه گوارش به میزان ذخیره آهن بدن بستگی دارد. اگر ذخایر آهن بدن کم باشد میزان جذب افزایش یابد و برعکس بدن از آهن اشباع باشد میزان جذب کاهش می‌یابد، به عبارتی از طریق کنترل بر میزان جذب گوارشی، آهن کل بدن تنظیم می‌شود.

آنمی^{۲۹} (کم‌خونی)

آنمی معمولاً به عنوان کاهش میزان گلبول قرمز یا کاهش مقدار هموگلوبین در خون تعریف می‌شود. علل کم‌خونی ممکن است به دلیل تولید کم سلول‌های قرمز خون (RBC)، افزایش تخریب گلبول قرمز (کم‌خونی همولیتیک)، از دست دادن خون^{۳۰} و افزایش حجم (hypervolemia) است.

آنمی‌هایی که ناشی از کاهش تولید سلول‌های قرمز خون بدلیل کاهش فعالیت مغز استخوان است چنانکه در آنمی آپلاستیک^{۳۱} سلول‌های بنیادی خون‌ساز به دلیل در معرض قرار گرفتن اشعه رادیواکتیو، سموم شیمیایی و یا بیماری‌های خود ایمنی تخریب می‌شوند، یا کاهش تولید به دلیل اختلال در بلوغ و تکثیر گلبول‌های قرمز است که می‌توان به آنمی مگالوبلاستیک ناشی کمبود ویتامین B12 (آنمی Pernicious) یا کمبود اسید فولیک و آنمی ناشی از کمبود اریتروپوئیتین به دلیل نارسایی کلیوی اشاره کرد. آنمی‌هایی که ناشی از افزایش تخریب گلبول قرمز است (آنمی همولیتیک) که می‌تواند جنبه ارثی داشته باشد که انعطاف پذیری گلبول قرمز کاهش یافته و باعث شکنندگی گلبول قرمز می‌شود چنانچه هنگام عبور از مویرگ‌های با قطر کم پاره می‌شوند. در این

²⁹ Anemia

³⁰ Blood Loss Anemia

³¹ Aplastic anemia

نوع آنمی تعداد گلبول‌های قرمز خون ساخته شده طبیعی است ولی سلول‌های خونی طول عمر کمی دارند. آنمی اسفروسیتوز ارثی^{۳۲} که گلبول قرمز به جای دیسک مقعر الطرفین، کروی شکل (اسفروسیتوز) است و این تفاوت در شکل باعث می‌شود که سلول‌های قرمز خون بیشتر در معرض ابتلا به پارگی قرار گیرند.

همانطور که در بالا گفته شد کم خونی داسی شکل سلول (SCA) یک اختلال خونی ارثی است که سلول‌ها حاوی یک هموگلوبین غیر طبیعی به نام هموگلوبین S است که بر اثر اختلال در زنجیره بتای هموگلوبین ایجاد می‌شود.

آنمی ناشی از دست دادن خون: بعد از خونریزی سریع بدن بخش مایع پلاسما را در ۱ تا ۳ روز جایگزین می‌کند، اما این امر باعث کاهش غلظت سلول‌های قرمز خون می‌شود. اگر خونریزی دوم رخ ندهد، غلظت سلول‌های قرمز خون که معمولاً در کمتر از ۳ تا ۶ هفته به حالت عادی بر می‌گردند، ولی در از دست دادن مزمن خون، یک فرد نمی‌تواند برای سنتز هموگلوبین به همان سرعتی که آهن را از دست داده است به اندازه کافی از روده‌ها جذب کند. در این حالت سلول‌های قرمز بسیار کوچکتر از حد طبیعی هستند و هموگلوبین بسیار کم در داخل آنها تولید شده، و کم خونی میکروسیتیک هیپوکروم ایجاد می‌شود.

اثر آنمی بر عملکرد دستگاه گردش خون:

در کم خونی شدید، غلظت و ویسکوزیته خون کاهش می‌یابد و این باعث کاهش مقاومت در برابر جریان خون در عروق خونی محیطی و افزایش بازگشت وریدی خون به قلب، در نتیجه تا حد زیادی افزایش برون ده قلبی می‌شوند. علاوه بر این، کمبود اکسیژن ناشی از کاهش حمل و نقل اکسیژن توسط خون باعث می‌شود که رگ‌های خونی بافت‌های محیطی گشاد شوند. افزایش بیشتر در بازگشت خون به قلب و افزایش برون ده قلبی به یک سطح بالاتر هنوز هم گاهی اوقات سه تا چهار برابر عادی می‌شود. بنابراین، یکی از اثرات عمده کم خونی تا حد زیادی افزایش برون ده قلبی، و همچنین افزایش حجم کار پمپاژ قلب است. افزایش برون ده قلبی در کم خونی تا حدی جبران کاهش اثر حمل اکسیژن ناشی از کم خونی را می‌کند.

پلی سیتمی^{۳۳}:

پلی سیتمی یک بیماری است که در آن نسبت حجم خون که توسط سلولهای قرمز خون اشغال می‌شود افزایش یابد (افزایش هماتوکریت). این می‌تواند به دلیل افزایش در تعداد سلول‌های قرمز خون (پلی سیتمی مطلق) و یا به دلیل کاهش حجم پلاسما (پلی سیتمی نسبی) باشد. پلی سیتمی گاهی اوقات اریتروسیتوز نامیده می‌شود.

³² Hereditary spherocytosis

³³ Polycythaemia

پلی سیتمی ثانویه (پلی سیتمی فیزیولوژیک)

هر گاه بافت‌ها به دلیل اکسیژن کم در هوا تنفسی، مانند زندگی در ارتفاعات بالا، و یا به دلیل عدم تحویل اکسیژن به بافت‌ها در نارسایی قلبی دچار هیپوکسی شوند، اندام‌های تشکیل دهنده خون به طور خودکار مقادیر زیاد سلول‌های قرمز خون را تولید می‌کنند، این وضعیت موسوم به پلی سیتمی ثانوی است و تعداد سلول‌های قرمز معمولاً به حدود ۳۰ درصد بالاتر از طبیعی می‌رسند.

پلی سیتمی ورا^{۳۴} (Erythremia):

علاوه بر پلی سیتمی فیزیولوژیک، یک بیماری پاتولوژیک به عنوان پلی سیتمی ورا شناخته شده که در آن تعداد سلول‌های قرمز خون افزایش می‌یابد و هماتوکریت ممکن است به جای مقادیر نرمال ۴۵-۴۰ درصد به ۶۰ تا ۷۰ درصد افزایش یابد. پلی سیتمی ورا یک اختلال ژنتیکی در سلول‌های هموسیتوبلاست تولید کننده سلول‌های خونی قرمز بوجود می‌آید. این باعث تولید بیش از حد سلول‌های قرمز خون می‌شود. در پلی سیتمی ورا، نه تنها هماتوکریت افزایش می‌یابد، بلکه حجم خون نیز افزایش می‌یابد و در برخی موارد به دو برابر طبیعی می‌رسد. در پلی سیتمی ورا ویسکوزیته خون گاهی اوقات از مقدار طبیعی ۳ برابر آب تا ۱۰ برابر آب افزایش می‌دهد.

اثر پلی سیتمی بر عملکرد سیستم گردش خون :

از آنجا که ویسکوزیته خون در پلی سیتمی تا حد زیادی افزایش یافته، افزایش غلظت خون باعث کاهش بازگشت وریدی به قلب می‌شود. در مقابل، افزایش حجم خون در پلی سیتمی، باعث افزایش بازگشت وریدی می‌شود. در واقع، برون ده قلبی در پلی‌سیتمی خیلی با مقدار نرمال تفاوتی ندارد زیرا این دو عامل کم و بیش اثر یکدیگر را خنثی می‌کنند. فشار خون نیز در بسیاری از افراد با پلی سیتمی، طبیعی است اگر چه حدود یک سوم از آنها دارای فشار خون بالا هستند. این به این معنی است که مکانیسم تنظیم فشار خون معمولاً می‌تواند از افزایش مقاومت محیطی در نتیجه افزایش غلظت و ویسکوزیته خون جلوگیری کند.

³⁴ Polycythemia vera

فصل دوم

گلبول های سفید خون

پس از فراگیری این فصل، شما باید قادر باشید:

- انواع مختلف گلبول های سفید خون را توضیح دهید.
- محل و مراحل مختلف تولید WBC را شرح دهید.
- عملکرد های فیزیولوژیک گلبول های سفید خون را توضیح دهید.
- محل ساخت و نحوه تولید پلاکت ها را توضیح دهید.
- ویژگی های پلاکت ها را توضیح دهید.

سلول های سفید خون (WBC).

سلول های سفید خون، و یا لکوسیت ها ایمنی را در بدن ما تامین می کنند و به عنوان سیستم دفاعی عمل کرده و بدن را در مقابل هجوم عوامل بیگانه حفظ می کنند. آنها توسط خون به محل عفونت و یا بافت صدمه دیده منتقل می شوند، جایی که آنها همراه با آنتی بادی ها و کوفاکتورهای پروتئینی خون، از بدن در برابر ارگانیسم های عفونی و عوامل خارجی دفاع می کنند.

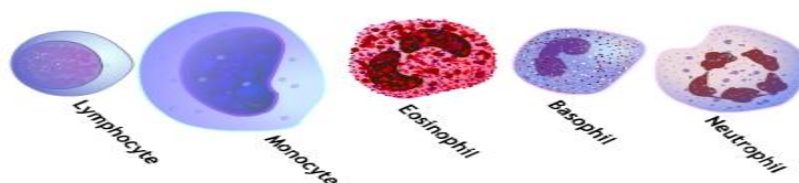
لکوسیت ها شامل پنج نوع سلول گوناگون هستند و بخشی از سیستم ایمنی بدن را تشکیل می دهند.

پنج نوع اصلی از سلول های سفید خون نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها، بازوفیل ها، لنفوسیت ها و مونوسیت ها هستند (شکل ۱-۲ را ببینید). این سلول ها از سه رده سلولی میلوئیدی، لنفوئیدی و مونوسیتیک می باشند که دو گروه اصلی لکوسیت های بالغ: گرانولوسیت ها و آگرانولوسیت ها را تشکیل می دهند.

سلول های بالغ از سری میلوئید (نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها) بر اساس ظاهرشان پس از رنگ آمیزی با رنگ های پلی کروماتیک از جمله رنگ آمیزی رایت؛ گرانولوسیت نامیده می شوند. هسته اغلب گرانولوسیت های بالغ به ۲ تا ۵ لوب بیضی شکل که توسط رشته های نازک کروماتین به هم متصل می شوند تقسیم شده است. این جدایی هسته ای گرانولوسیت ها به آنها ظاهر چند هسته ای می دهد که به همین دلیل نیز به عنوان لکوسیت پلی مورفونوکلئر (چند هسته ای) شناخته می شوند.

از لنفوسیت ها و مونوسیت ها اغلب به عنوان لکوسیت های آگرانولار نام برده می شوند. اگر چه مونوسیت ها و لنفوسیت ها نیز ممکن است دارای دانه های سیتوپلاسمی باشند آنها به طوری معمولی و به طور متمایز در یک اسلاید میکروسکوپی رنگ آمیزی معمولی

نشان داده نمی‌شوند. برای تمایز آنها از لکوسیت پلی مورفونوکلتر، گاهی اوقات اینها لکوسیت‌های مونونوکلتر (تک هسته‌ای) نامیده می‌شوند.



شکل ۱-۲: انواع گلبول‌های سفید خون

غلظت سلول‌های مختلف سفید خون یا WBC در خون:

در انسان بالغ مقدار نرمال گلبول‌های سفید خون بین ۴۰۰۰-۱۱۰۰۰ در هر میکرولیتر خون است (به طور متوسط در حدود ۷۰۰۰ سلول سفید خون در هر میکرولیتر خون) که در هنگام عفونت شدید تعداد آنها به ۲۵۰۰۰ هم می‌رسد. درصد نرمال انواع مختلف سلول‌های سفید خون در جدول ۱-۲ آمده است:

گلبول سفید	درصد تشکیل دهنده سلول‌های سفید خون
نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلتر	٪ ۶۰-۷۰
ائوزینوفیل‌های پلی‌مورفونوکلتر	٪ ۱-۴
بازوفیل‌های پلی‌مورفونوکلتر	٪ ۰-۱
مونوسیت‌ها	٪ ۴-۸
لنفوسیت‌ها	٪ ۲۰-۴۰

جدول ۱-۲: درصد تشکیل دهنده انواع گلبول‌های سفید خون

طول عمر سلول‌های سفید خون:

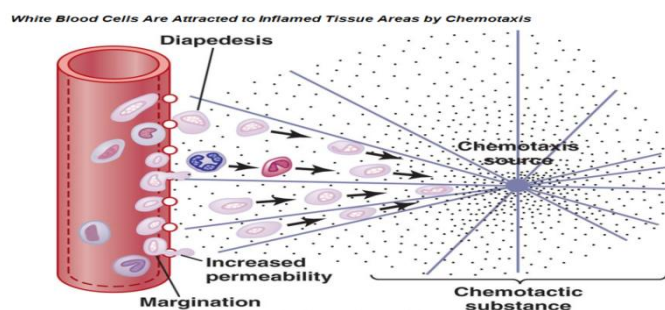
عمر گلبول‌های سفید خون متفاوت است و بسته به شرایط فرق می‌کند. گرانولوسیت‌ها بعد از اینکه از مغز استخوان رها شدند به طور معمول ۴ تا ۸ ساعت در خون گردش می‌کنند و هنگامی وارد بافت می‌شوند عمر آنها به حدود ۴ تا ۵ روز می‌رسد. البته در زمان عفونت بافت‌ها، طول زندگی آنها تا چند ساعت کوتاه‌تر می‌شود. مونوسیت‌ها، قبل از گسیل از غشاء مویرگی به بافت، در گردش خون ۱۰ تا ۲۰ ساعت زندگی می‌کنند. هنگامی که وارد بافت می‌شوند، آنها بسیار بزرگتر شده و به ماکروفاژهای بافت تبدیل می‌گردند، در این صورت، می‌تواند برای ماه‌ها زندگی کنند، مگر اینکه هنگامی آنها عمل فاگوسیتوز انجام می‌دهند از بین بروند.

لنفوسیت به طور مستمر توسط لنف، از غدد لنفاوی و دیگر بافت‌ها وارد سیستم گردش خون می‌گردند. سپس بعد از چند ساعت، آنها توسط عمل دی‌پدز^{۳۵} دوباره وارد بافت لنفاوی می‌گردند و گردش لنفوسیت‌ها از بافت به گردش خون و برعکس چندین بار تکرار می‌شود.، بسته به نیاز بدن به این لنفوسیت‌ها، دارای طول عمری بین هفته‌ها تا ماه‌ها دارند.

- جهت مطالعه مراحل تولید گلبول‌های سفید خون به فصل ۳۳ فیزیولوژی گایتون مراجعه شود.

نوتروفیل‌ها در برابر عفونت‌های باکتریایی از طریق بیگانه خواری دفاع می‌کنند.

نوتروفیل‌ها معمولاً فراوان‌ترین لکوسیت موجود در خون محیطی یک فرد سالم هست (۷۰-۶۰ درصد از کل لکوسیت‌ها). آنها سلول‌های فاگوسیتیک شبه آمیب می‌باشند. نوتروفیل‌ها اولین نوع سلول دفاعی هستند که برای مهاجرت به ناحیه دچار التهاب بکار گرفته می‌شوند. نوتروفیل‌ها می‌توانند از طریق منافذ مویرگ‌های خون توسط دی‌پدز خارج شوند (شکل ۲-۲).



شکل ۲-۲: حرکت نوتروفیل‌های توسط دی‌پدز از طریق لوله‌های مویرگی و کموتاکسی به سمت بافت آسیب دیده

ماموریت اولیه نوتروفیل‌ها، پیدا کردن ویروس‌ها، باکتری‌ها و یا عوامل مهاجم خارجی و خنثی کردن آنها توسط فاگوسیتوز می‌باشد. این فرایند را می‌توان در چهار مرحله (شکل ۲-۳) شرح داد.

مرحله ۱: شناخت مهاجم خارجی. هنگامی که باکتری‌ها و یا محصولات آنها به آنتی بادی‌ها در گردش خون متصل شوند،

باکتری‌ها فاکتورهای کموتاکسیک را آزاد می‌کنند تا نوتروفیل‌ها را جذب کنند. نوتروفیل‌ها با اتصال به آنتی بادی‌ها از طریق

گیرنده‌های FC، باکتری‌ها را بیگانه تشخیص می‌دهند. باکتری‌ها همچنین می‌توانند با سلول‌های بافت‌ها، لنفوسیت‌ها، و پلاکت‌ها

تداخل داشته باشند که پس از آن فاکتورهای آزاد کنند که نوتروفیل‌ها را جذب و فعال می‌کنند.

مرحله ۲: غلاف شدگی^{۳۶} غشای سلولی. در محل عفونت، نوتروفیل‌ها توسط عمل فاگوسیتوز اطراف عامل بیماری‌زای مهاجم را

فرا می‌گیرند. آنها پاهای کاذبی در تمام جهت اطراف این جسم از خود خارج می‌کنند، به نحوی که این پاهای کاذب در طرف

دیگر ذره به یکدیگر رسیده و جوش می‌خورند و یا پس از اتصال نوتروفیل‌ها به عامل خارجی غشای سلولی فرو رفته شده با این

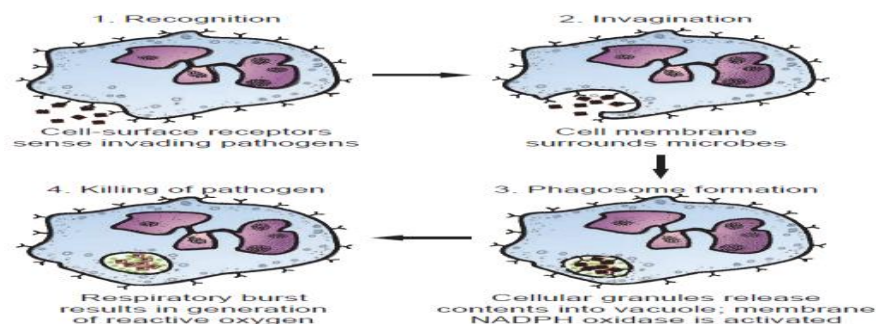
³⁵ Diapedesis

³⁶ Invagination

عمل یک محفظه بسته محتوی جسم بلعیده شده به وجود می آید. بدن از طریق سیستم ایمنی مواد خارجی را شناسایی نموده و علیه آنها آنتی بادی ایجاد می کند که اتصال این آنتی بادی ها به غشای باکتری ها باعث انجام فاگوسیتوز می شود. فاکتور های معین محلول در پلاسما (شامل کمپلمان ها)، پروتئین های پلاسما و موادی مثل استیل کولین روند فاگوسیتوز را تحریک می کنند. بنابراین ذراتی که با ایمنو گلوبین ها یا کمپلمان ها پوشیده می شوند، به سرعت بلعیده شده به این ترتیب عمل فاگوسیتوز را تسریع می کنند.

مرحله ۳: تشکیل فاگوزوم. واکوئل که حاوی ذرات بلعیده شده است از غشای سلولی جدا می گردد و وارد سیتوپلاسم می شود که به آن فاگوزوم می گویند.

مرحله ۴: هضم و کشتن عوامل بیماری زا: آنزیم های متصل به غشاء همراه با آنزیم های مترشح از گرانول های داخل سلولی به واکوئل فاگوسیتیک، باعث نابود شدن عامل بیماریزا می شود.



شکل ۳-۲: مراحل فاگوسیتوز و کشتار داخل سلولی توسط نوتروفیل ها. نوتروفیل ها اولین نوع سلول دفاعی هستند که برای مهاجرت به ناحیه دچار التهاب بکار گرفته می شوند.

گرانول های نوتروفیل ها حاوی موادی هستند که عملکرد باکتری کش^{۳۷} دارند. به عنوان مثال آنها دارای آنزیم نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز^{۳۸} (که همچنین به عنوان NADPH نیز شناخته می شود) هستند. اکسیداز در سلول های در حال استراحت غیرفعال است اما در طی برهم کنش خود با پروتئین G و مولکول های سیتوزولی که در طی فاگوسیتوز تولید شده است فعال می شود. فعال سازی آنزیم منجر به تولید کاتالیزوری یون سوپر اکسید، یک رادیکال آزاد سمی، در فاگوزوم می شود. تولید سوپر اکسید و دیگر عوامل قوی واکنش پذیر در مجموع، انفجار تنفسی^{۳۹} یا انفجار اکسیداتیو^{۴۰} نامیده می شود. عوامل واکنش پذیر به طور مستقیم باکتری را از بین می برند و یا در واکنش های رادیکال آزاد ثانویه برای تولید دیگر عوامل ضد میکروبی قوی مانند

³⁷ Bactericide

³⁸ Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase

³⁹ Respiratory Burst

⁴⁰ Oxidative Burst

پراکسید هیدروژن شرکت می‌کنند. علاوه بر انفجار اکسیداتیو، دیگر عوامل و فرآیندهای باکتری کش در نوتروفیل‌ها برای اطمینان از کشته شدن موثر باکتریایی عمل می‌کنند. به عنوان مثال، دفن‌سین‌ها^{۴۱}، پروتئین‌های کاتیونی داخل سلولی، می‌توانند وارد فاگوزوم شده و با اتصال به باکتری از همانندسازی آنها جلوگیری کنند. عوامل ذخیره شده در رنگدانه‌های نوتروفیل شامل لیزوزیم، یک آنزیم باکتریولیتیک، میلوپراکسیداز، با پراکسید هیدروژن برای تولید اکسیدان قوی کشنده باکتری واکنش نشان می‌دهند و لاکتوفرین که با جدا کردن آهن آزاد (ماده مورد نیاز برای رشد باکتری) و همچنین اتصال به لیپوپلی‌ساکارید دیواره باکتریایی و اکسید کردن آن و تشکیل پراکسید بر نفوذ پذیری غشاء تاثیر گذاشته و در نتیجه باعث تجزیه (لیز) و کشتن باکتری می‌شود. همچنین این ماده فاگوسیتوز را تحریک می‌کند. یکی از این اکسیدان‌ها، اسید هیپوکلریک (HOCl) است. گرانول نیز حاوی انواع آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند کلاژناز الاستاز و سایر پروتئازها می‌باشد.

مونوسیت‌ها از جریان خون مهاجرت کرده و به ماکروفاژها تبدیل می‌شود.

مونوسیت‌ها همراه با لنفوسیت‌ها، به رده لکوسیت‌های تک هسته‌ای (مونونوکلئر) تعلق دارند. مونوسیت‌ها در حدود ۴ تا ۸ درصد کل لکوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند. مونوسیت‌ها سلول‌های فاگوسیتیک کننده می‌باشند و از لنفوسیت‌ها بر اساس سیتوپلاسم به رنگ آبی روشن و یا آبی خاکستری هنگامی که با رنگ آمیزی رایت رنگ آمیزی می‌شوند متمایز می‌گردند. سیتوپلاسم حاوی گرانول‌های ریز آبی- قرمز^{۴۲} متعدد می‌باشد. اگر چه هسته مونوسیت‌ها ممکن است به شکل کلیه، لوبیایی شکل و یا ظاهر نعل اسبی باشد، اما می‌تواند شکل گرد و یا بیضوی (تخم مرغی شکل) هم داشته باشد.

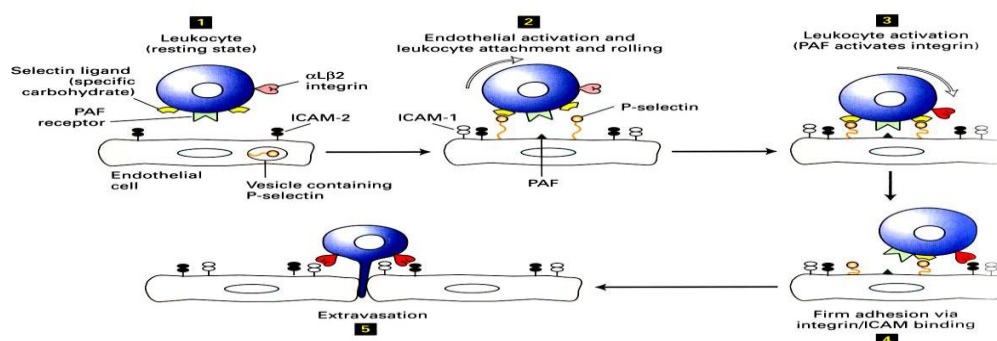
در هنگام فعال شدن، مونوسیت‌ها عروق خونی را ترک نموده و به بافت مهاجرت می‌نمایند و به ماکروفاژها، که فاگوسیت کننده‌های فعال تک‌هسته‌ای و بزرگ هستند تبدیل می‌شوند. ماکروفاژها حاوی گرانول‌هایی بوده که به همراه آنزیم‌ها و مواد شیمیایی که برای هضم و از بین بردن میکروب‌ها، آنتی‌ژن‌ها و سایر مواد خارجی استفاده می‌شوند، بسته‌بندی می‌گردند. علاوه بر فاگوسیتوز، ماکروفاژها همچنین به عنوان سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن به سلول‌های T عمل می‌کنند. ماکروفاژها در فاگوسیتوز از نوتروفیل‌ها قوی‌تر هستند. ماکروفاژها مانند نوتروفیل‌ها حاوی عوامل باکتری کش هستند. اینها شامل عوامل اکسیدکننده که توسط آنزیم‌هایی در غشای فاگوزوم یا ارگانل‌های ویژه به نام پراکسیزوم ایجاد می‌شود. این عوامل اکسید کننده شامل مقدار زیادی سوپر اکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و یونهای (OH^-) است که همه آنها حتی به مقدار کم برای بسیاری از باکتری

⁴¹ Defensins

⁴² Fine, Reddish- Blue Granules

های کشنده هستند. همچنین، یکی از آنزیم‌های لیزوزومی، میلوپراکسیداز است که واکنش بین یون های H_2O_2 و کلرید به شکل هیپوکلریت کاتالیز می‌کند که برای بسیاری از باکتری‌ها کشنده است.

مکانیسم دیپدز: در شرایط عادی نیازی نیست که سلول‌های سفید خون از عروق خارج شوند ولی در هنگامی که بافت مورد تهاجم عوامل بیگانه قرار می‌گیرد نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها از جریان خون خارج شده و به بافت می‌روند. در این هنگام یک سری وزیکول‌هایی در سلول‌های اندوتلیال رگ خونی است که در غشای آنها پروتئینی به نام p-selectin قرار دارد که بلافاصله به سطح غشای سلولی آمده و با بخش کربوهیدرات گلیکوپروتئین‌هایی که در سطح غشای گلبول سفید خون است متصل می‌شوند. پس از اتصال، گلبول‌های سفید خیلی آزاد نیستند. علاوه بر این یک سری مولکول‌های اتصالی دیگر که اصطلاحاً به آنها ICAMs (Intercellular cell adhesion molecules) گویند، وجود دارد که با اینتگرین که در سطح غشای گلبول سفید خون تعامل می‌کنند. همچنین در سطح غشای گلبول سفید رسپتوری برای مولکولی به نام platelet activating factor یا PAF که بر روی غشای اندوتلیال است وجود دارد که باعث اتصال گلبول سفید به غشای سلول اندوتلیال می‌شود. در واقع این PAF و p-selectin -ها در ابتدا باعث اتصال لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال و سپس غلتیدن آنها بر روی غشای سلول اندوتلیال می‌گردند. این غلتیدن باعث تعامل شانس بین انتگرین و ICAMs می‌شود که این اتصال محکم‌تر است و هنگامی که گلبول سفید بین دو سلول اندوتلیال قرار می‌گیرد و تعداد اتصالات بین انتگرین و ICAMs بیشتر می‌شود فرصت تغییر شکل پیدا می‌کند و از فضای بین دو سلول عبور کرده و به فضای بین بافتی می‌رود. در واقع این اتصال integrin با I-CAM با عث فعال شدن سیگنال داخل سلولی یا signal transduction pathway در داخل گلبول سفید خون می‌گردد که این اجازه تغییر شکل و حرکت آمیبی را به گلبول‌های سفید خون می‌دهند که از فضای بین دوسلول عبور کنند (شکل ۴-۲).



شکل ۴-۲: مکانیسم دیپدز

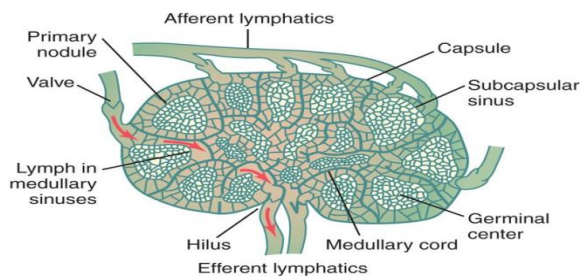
سیستم سلولی مونوسیت - ماکروفاژ (سیستم رتیکولاندوتلیال)

ماکروفاژها عمدتاً به عنوان سلول‌های متحرک هستند که توانایی عبور از بافت را دارند. با این حال، پس از ورود به بافت‌ها و تبدیل شدن به ماکروفاژها، بخش بزرگی از مونوسیت‌ها به بافت‌ها متصل باقی می‌مانند و تا زمانی که جهت انجام عملکرد محافظتی فراخوانده نشوند برای ماه‌ها یا حتی سال متصل باقی می‌مانند. آنها قابلیت‌هایی مشابه ماکروفاژها برای فاگوسیتوز کردن مقدار زیادی از باکتری‌ها، ویروس‌ها، بافت نکروزه، و یا دیگر ذرات خارجی را در بافت دارند. زمانی که به طور مناسب تحریک شوند، آنها می‌توانند از اتصالات خود جدا شده و بار دیگر تبدیل به ماکروفاژها متحرک گردند و به فرایند التهابی پاسخ دهند.

به مجموع مونوسیت‌ها، ماکروفاژها متحرک، ماکروفاژهای ثابت بافت، و چند سلول‌های اندوتلیال تخصصی در مغز استخوان، طحال، غدد لنفاوی سیستم رتیکولاندوتلیال گفته می‌شود. با این حال، همه یا تقریباً همه این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی مونوسیتیک سرچشمه می‌گیرند. بنابراین، سیستم رتیکولاندوتلیال تقریباً مترادف با سیستم مونوسیت - ماکروفاژ است. سلول‌های این سیستم در پاسخ به التهاب از خود فعالیت فاگوسیتی نشان می‌دهند و آنها به عنوان سیستم فاگوسیتوز عمومی شناخته شدند. آنها در تمام بافت‌هایی که در آنها مقدار زیادی از ذرات، سموم و دیگر مواد مضر ناخواسته باید نابود شوند، وجود دارند. گستردگی این سیستم در بافت‌های مختلف بستگی به این دارد که چقدر آن بافت در مواجهه با عوامل خارجی بیگانه قرار بگیرد. به چند ارگان که دارای این سیستم است در قسمت بعد اشاره می‌شود.

پوست: در پوست سلول‌هایی به نام هیستوسیت وجود دارد که ماکروفاژهای موضعی بافت را تشکیل می‌دهند. زمانی که به پوست آسیب برسد و تحت تاثیر عوامل عفونی قرار بگیرد، ماکروفاژهای موضعی بافت می‌توانند در بافت تقسیم شده و ماکروفاژهای بیشتری را تولید کنند و علیه عوامل خارجی دفاع کنند.

گره های لنفاوی: موادی که توسط ماکروفاژهای بافتی نابود نشده‌اند، یا ذراتی که از هضم مواد خارجی در دیگر بافت‌ها حاصل می‌شوند از طریق جریان لنفاوی به غدد لنفاوی وارد می‌گردند. غدد لنفاوی دارای یک سری بافت شبکه‌ای است و تعداد زیادی ماکروفاژ در سطح این شبکه‌ها وجود دارد و ذرات خارجی توسط این ماکروفاژها به دام می‌افتند (شکل ۵-۲).

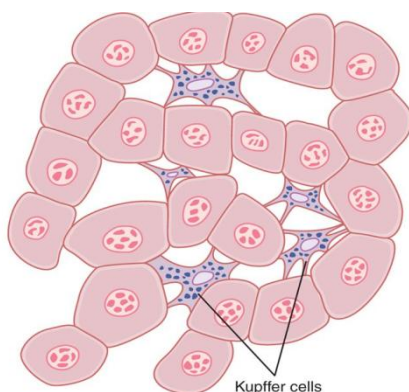


شکل ۵-۲: نمودار عملکردی از گره های لنفاوی

ریه (ماکروفاژهای حبابچه‌ای): مسیر دیگری که توسط آن عوامل مهاجم وارد بدن می‌شوند از طریق ریه‌ها است. تعداد زیادی از ماکروفاژها در دیوار حبابچه‌های ریوی وجود دارد که می‌توانند ذرات در حبابچه را به دام ببندند و با فاگوسیت کردن، آنها را از بین ببرند. اگر ذرات قابل هضم باشند آنها را پس از هضم وارد جریان لنف می‌کنند. اگر ذره قابل هضم نباشد، ماکروفاژها اغلب giant cell ایجاد کرده یعنی کپسولی اطراف ذرات تشکیل می‌دهند تا از تکثیر آن و یا صدمه زدن به بافت‌های دیگر جلوگیری کند و بتدریج آن هضم می‌شود. این کپسول‌ها در اطراف باسیل سل، ذرات گرد و غبار سیلیس، و حتی ذرات کربن تشکیل می‌شود.

ماکروفاژها در سینوزوئیدهای کبد (سلول های Kupffer):

مسیر دیگری که توسط آن باکتری‌ها در بدن حمله می‌کنند از طریق دستگاه گوارش است. تعداد زیادی از باکتری‌ها در مواد غذایی خورده شده به طور مداوم از طریق مخاط دستگاه گوارش به ورید پورتال منتقل می‌شوند. پیش از اینکه وارد گردش خون سیستمیک شوند وارد سینوزوئید کبد می‌گردند و با ماکروفاژهای بافتی به نام سلول کوپفر (Kupffer)، مواجه می‌شوند. این سلول‌ها مانند یک سیستم موثر فیلتراسیون ذرات عمل کرده و سرعت عمل این سلول‌ها زیاد است و تقریباً هیچ یک از باکتری‌هایی که از دستگاه گوارش وارد خون پورتال شدند به دلیل این سیستم سریع ماکروفاژی کبد وارد گردش خون سیستمیک نمی‌شوند (شکل ۶-۲).



شکل ۶-۲: سلول های کوپفر در جدار سینوزوئیدهای کبد

طحال و مغز استخوان:

طحال و مغز استخوان هم بخشی از سیستم رتیکولو اندوتلیال است و اگر یک عامل خارجی و مهاجم وارد گردش خون شد خط دفاعی و سیستم ماکروفاژ بافتی در طحال و مغز استخوان وجود دارند که در هنگام عبور خون از این بافتها توسط این ماکروفاژها فاگوسیت می‌شوند و از بین می‌روند.

التهاب^{۴۳}: نقش نوتروفیل ها و ماکروفاژها:

هنگامی که یک آسیب بافتی توسط باکتری ها، ضربه، مواد شیمیایی، گرما، و یا هر پدیده دیگر ایجاد می شود، مدیاتورها یا واسطه های موضعی توسط بافت مجروح آزاد می گردند که باعث تغییرات ثانویه قابل توجهی در اطراف بافت آسیب دیده می شوند. مجموعه کل تغییرات بافتی التهاب نامیده می شود. وقایعی که در هنگام التهاب اتفاق می افتد شامل ۱- اتساع عروق خونی موضعی، که باعث افزایش جریان خون موضعی در ناحیه آسیب دیده می گردد. ۲- افزایش نفوذپذیری مویرگ ها که اجازه می دهد نشست مقدار زیادی از مایع به داخل فضاهای میان بافتی بیافتد. ۳- لخته شدن مایع در فضاهای میان بافتی به دلیل افزایش مقدار فیبرینوژن و نشست پروتئین های انعقادی دیگر از مویرگ ها ۴- مهاجرت تعداد زیادی از گرانولوسیت و مونوسیت ها به بافت و ۵- تورم سلول های بافت است. برخی از محصولات که باعث این واکنش ها می شوند شامل هیستامین، برادی کینین، سروتونین، پروستاگلاندین، محصولات واکنش های مختلف سیستم کمپلمان، محصولات واکنش درسیستم لخته شدن خون، و مواد متعدد به نام لیمفوکین^{۴۴} (توسط سلول های حساس T بخشی از سیستم ایمنی بدن آزاد می شوند) است. تعدادی از این مواد به شدت سیستم ماکروفاژی را فعال و در عرض چند ساعت ماکروفاژها شروع به بلعیدن بافت آسیب دیده می کنند.

اثر "Walling-Off" یا محصور سازی التهاب:

یکی از اولین اتفاقاتی که در روند التهاب صورت می گیرد این است که نواحی آسیب دیده با تشکیل لخته (clot) محدود و محصور می شوند به طوری که پس از مدتی، مایع به سختی از طریق این فضاهای جریان می یابد. این باعث می شود که از گسترش باکتری ها و یا محصولات سمی به نواحی اطراف جلوگیری شود و این اثر Walling-Off گویند.

پاسخ ماکروفاژ و نوتروفیل در التهاب

ماکروفاژهای بافتی اولین خط دفاعی: هنگامی که عفونت و آسیبی در بافت بوجود می آید ماکروفاژ های بافتی مانند هیستوسیت ها، ماکروفاژهای حبابچه ای میکرو گلیا در مغز و غیره اولین خط دفاعی را در برابر عفونت تشکیل می دهند که در مدت چند دقیقه پس از التهاب فعالیت فاگوسیتی آنها آغاز می شود. این ماکروفاژها قوی تر از نوتروفیلها عمل می کنند و قادرند ذرات بزرگ (حتی RBC) را فاگوسیت کنند و طول عمر آنها به چند ماه می رسد.

حمله نوتروفیل به منطقه ملتهب (دومین خط دفاعی): در چند ساعت بعد از صدمه به بافت و پیدایش التهاب، تعداد زیادی از نوتروفیل ها از خون به منطقه ملتهب حمله می کنند. در طی التهاب و ایجاد سایتوکاین های التهابی (به عنوان مثال، TNF، IL-

⁴³ Inflammation

⁴⁴ Lymphokines

1) و دیگر محصولات بیوشیمیایی تولید شده توسط بافت های ملتهب که عنوان یک chemoattractant عمل می کنند باعث فراخوانی و جذب نوتروفیل ها به بافت های ملتهب (فرایند کموتاکسی⁴⁵) می شوند. آنها توسط روند دیپدز از عروق خونی خارج می شوند. نوتروفیلها بلافاصله پس از وارد شدن به بافت عمل فاگوسیتوز اجسام خارجی و کشتن باکتری را شروع می کنند و قادرند در طی فاگوسیتوز ۳ تا ۲۰ باکتری را ببلعند و گاهی منجر به مرگ نوتروفیل شوند. گاهی اوقات محصولات التهاب که وارد خون می شود به مغز استخوان می روند و روی نوتروفیل های ذخیره شده در مغز استخوان اثر می گذارند و آنها را به سمت خون حرکت می دهند و باعث افزایش حاد نوتروفیل ها در خون یا نوتروفیلی می شوند چنانکه در طی التهاب تعداد نوتروفیل ها در خون به ۴ تا ۵ برابر می رسد.

مونوسیت های خون به عنوان سومین خط دفاعی: همزمان با تهاجم نوتروفیل ها مونوسیت های خون نیز در پاسخ به التهاب از گردش خون خارج و وارد بافت شده و پس از بزرگ شدن تبدیل به ماکروفاژ می گردند. در ناحیه بافت ملتهب ماکروفاژها بسیار آهسته تر از نوتروفیل ها تجمع پیدا می کنند. علاوه بر این، حتی پس از حمله به بافت ملتهب، مونوسیت ها هنوز نابالغ هستند و به ۸ ساعت یا بیشتر زمان نیاز دارند که تا بزرگ شوند و به حداکثر مقدار لیزوزوم برسند و تنها پس از آن ظرفیت کامل ماکروفاژی بافت را برای فاگوسیتوز به دست می آورند. با این حال، پس از چند روز تا چند هفته، ماکروفاژها سلول های فاگوسیت کننده اصلی در ناحیه ملتهب هستند.

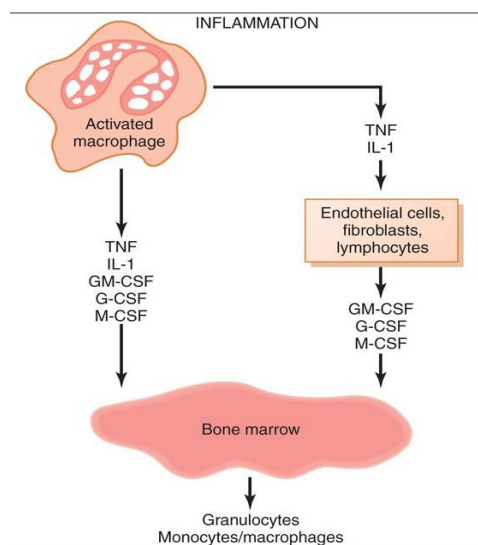
چهارمین خط دفاعی افزایش تولید گرانولوسیت و مونوسیت ها توسط مغز استخوان: در هنگام آسیب بافتی و ایجاد عفونت سیگنال های شیمیایی محرک تولید شده در بافت ملتهب باعث تحریک سلول های پیش ساز گرانولوسیت و مونوسیت در مغز استخوان می شوند. با این حال، ۳ تا ۴ روز طول می کشد تا مونوسیت و گرانولوسیت های تازه شکل گرفته مغز استخوان را ترک کنند. اگر محرک از بافت ملتهب ادامه داشته باشد، مغز استخوان می تواند این سلول ها را به مقدار فوق العاده ای گاهی اوقات ۲۰ تا ۵۰ برابر مقدار طبیعی برای ماه ها و حتی سال ها تولید کند.

کنترل فیدبکی پاسخ ماکروفاژ و نوتروفیل

اگر چه فاکتورهای متعدد و مختلفی در کنترل پاسخ ماکروفاژها به التهاب نقش دارند اما پنج تا از این فاکتورها غالب هستند که اینها شامل فاکتور نکروز تومور (TNF)، اینترلوکین ۱ (L-11) فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت مونوسیت (GM-CSF) فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF)، و فاکتور محرک کلونی مونوسیت (M-CSF) است. این عوامل توسط سلول های ماکروفاژ فعال در بافت های ملتهب و یا در مقادیر کمتر در دیگر سلول های بافت ملتهب تشکیل می شوند و باعث افزایش

⁴⁵ Chemotaxis

تولید گرانولوسیت و مونوسیت ها در مغز استخوان می گردند. این ترکیب TNF، IL-1، و عوامل محرک کلونی ساز GM-CSF، G-CSF و M-CSF که باعث تحریک تولید گرانولوسیت و مونوسیت در مغز استخوان می شوند یک مکانیسم فیدبکی قدرتمند را فراهم می کنند که با التهاب شروع می شود و منجر به تشکیل تعداد زیادی از سلول های سفید خون دفاعی می گردد که کمک به حذف عوامل ایجاد کننده التهاب می کند.



شکل ۷-۲: کنترل تولید گرانولوسیت و مونوسیت ها در مغز استخوان در پاسخ به فاکتورهای رشد متعدد که از ماکروفاژهای فعال شده دریافت ملتهب آزاد می شود.

ائوزینوفیل ها.

ائوزینوفیل ها، ۱ تا ۴ درصد از کل لکوسیت ها را تشکیل می دهند. ائوزینوفیل ها در رنگ آمیزی با ائوزین با رنگ نارنجی قرمز عمیق دیده می شوند. همانند نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها هم در صورت نیاز به ناحیه ملتهب مهاجرت نموده و وقتی که فعال می شوند یک انفجار متابولیکی^{۴۶} را نشان می دهند. ائوزینوفیل ها سلول های التهابی هستند در دفاع در برابر برخی از انگل های چندسلولی مانند کرم های روده ای شرکت می کنند در عفونت های انگلی افزایش پیدا می کنند. یکی از عفونت های شایع انگلی شistosomiasis^{۴۷} است که با افزایش ائوزینوفیل ها همراه است. ائوزینوفیل خود را به انگل از طریق مولکول های سطحی خاص می چسباند و با آزاد کردن موادی منجر به کشتن انگل می شود. گرانولهای ائوزینوفیل ها دارای ترکیباتی مانند پروتئین پایه اصلی^{۴۸} که توکسیک هستند و باعث کشتن لاروهای انگلی می شوند، همچنین حاوی آنزیم های پراکسیداز که منجر به آزاد کردن اشکال بسیار واکنش

⁴⁶ Metabolic Burst

⁴⁷ Schistosomiasis

⁴⁸ Major basic protein

پذیر اکسیژن^{۴۹} و مرگ عوامل انگلی می‌شوند. آنها نقش مهمی در بهبود زخم ایفا می‌کنند و همچنین مواد التهابی آزاد شده توسط بازوفیل‌ها را سمیت زدایی می‌کند. در مقابل ائوزینوفیل‌ها در واکنش‌های آلرژیک درگیر هستند و به احتمال زیاد در التهاب مزمن مشارکت دارند.

بازوفیل‌ها با رهایش هیستامین، باعث التهاب، واکنش‌های حساسیتی و آنتی ژنی می‌شوند.

بازوفیل‌ها حتی نادرتر از ائوزینوفیل‌ها هستند (میزان صفر تا ۱ درصد). بازوفیل‌ها لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلر حاوی گرانول‌های در سراسر سیتوپلاسم خود هستند. این گرانول‌ها حاوی هیپارین و هیستامین که به ترتیب دارای ویژگی‌های ضد انعقادی و گشادکنندگی عروقی می‌باشند. رهایش اینها و سایر میانجی‌ها مانند فاکتورهای کموتاکسیک توسط بازوفیل‌ها، جریان خون ناحیه‌ای را افزایش داده و لکوسیت‌های دیگر، از جمله ائوزینوفیل‌ها را به ناحیه دچار عفونت جذب می‌کنند. علاوه بر رهایش این میانجی‌ها، مواد دیگری مانند پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌های جدید سنتز شده از اسید آراشیدونیک به داخل محل عفونت رها می‌شوند. بازوفیل‌ها قادر به سنتز بسیاری از میانجی‌های مربوط به ماست‌سل‌ها هستند. ولی با این حال به نظر می‌رسد که با وجود شباهت‌های نزدیک بهم، دو نوع سلول مجزا باشند. رهایش میانجی‌هایی شیمیایی می‌تواند باعث علائم مشخصی مانند آلرژی شوند.

لنفوسیت‌ها شامل سه نوع سلول شرکت کننده در سیستم ایمنی بدن می‌باشد.

حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد از لکوسیت‌ها را لنفوسیت‌ها تشکیل می‌دهند. لنفوسیت‌های موجود در گردش خون دارای یک هسته به شدت رنگ‌پذیر است که نسبت به بقیه سلول بزرگ‌تر می‌باشد به طوری که اغلب تنها یک لایه نازک از سیتوپلاسم اطراف هسته دیده می‌شود. لنفوسیت‌ها متشکل از سلول‌های B و چندین زیر گروه از سلول‌های T می‌باشند. اغلب لنفوسیت‌های موجود در گردش خون، سلول‌های T و یا لنفوسیت‌های T (برای لنفوسیت‌های وابسته به غده تیموس) می‌باشند که در دفاع ایمنی با واسطه سلول شرکت می‌کنند و به چند زیر گروه، مانند سلول‌های T کمکی، سلول‌های T سیتوتوکسیک، و سلول‌های کشنده طبیعی تقسیم شده‌اند. حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد لنفوسیت‌های موجود در گردش خون سلول‌های B هستند که سلول‌های مسئول برای تولید آنتی بادی می‌باشند. سلول‌های B، لنفوسیت‌های مشتق شده از مغز استخوان می‌باشند. هنگامی که یک سلول B با آنتی ژن اختصاصی خود مواجه می‌شود، فعال شده و خودش را تکثیر می‌کند. بسیاری از این سلول‌های کلونال B به سلول‌های بالغ

⁴⁹ Reactive oxygen species (ROS)

پلازما^{۵۰} تبدیل می‌شوند. سلول‌های پلاسمایی سلول‌های بسیار تخصصی با توانایی تولید مقادیر زیادی از آنتی‌بادی با هدف اختصاصی می‌باشند. که اینها نسبت به سلول‌های B بزرگتر و دارای لکه‌های تیره‌تر می‌باشند که به دلیل تولید مقدار زیادی پروتئین در داخل سلول است. لنفوسیت‌هایی که ویژگی‌های سلول‌های T یا B را ندارند سلول‌های تهی^{۵۱} نامیده می‌شوند. محدوده کلی عملکرد سلول‌های تهی، که شامل تنها ۱ تا ۵ درصد از لنفوسیت‌های در گردش هستند، ناشناخته است، اما ثابت شده است که سلول‌های تهی قادر به از بین بردن سلول‌های سرطانی و سلول‌های آلوده به ویروس هستند.

لکوپنی^{۵۲}

لکوپنی به کاهش تعداد سلولهای سفید (لکوسیت) در خون گویند. در این شرایط بدن بدون محافظت در مقابل بسیاری از باکتری‌ها و عوامل بیماری‌زایی که ممکن است به بافت حمله کنند قرار می‌گیرد و افراد در معرض خطر ابتلا به عفونت هستند. به طور معمول، بدن انسان در همزیستی با بسیاری از باکتری زندگی می‌کند و تقریباً همه غشاء مخاطی بدن (دستگاه تنفسی، دستگاه گوارش، سطح چشم، دهان، مثانه و واژن)، به طور مداوم در معرض تعداد زیادی از باکتری‌ها قرار می‌گیرند. در صورت کاهش تعداد سلول‌های سفید خون فوراً به باکتری‌ها اجازه داده می‌شود تا به بافت‌های مجاور حمله کنند. تابش اشعه ایکس یا اشعه گاما به بدن و یا قرار گرفتن در معرض داروها و مواد شیمیایی مانند بنزن منجر به تخریب و آپلازی مغز استخوان می‌شود. برخی از داروهای معمول مانند کلرامفنیکل (آنتی بیوتیک)، تیوراسیل (مورد استفاده در درمان پرکاری تیروئید)، و نمک‌های اسید باربیتوریک، در موارد بسیار نادر باعث لکوپنی می‌شوند.

لوسمی^{۵۳}

تولید کنترل نشده سلول‌های سفید خون که در نتیجه جهش سرطانی یک سلول میلوئیدی یا لیمفوژن ایجاد می‌شود. این باعث سرطان خون، که معمولاً با افزایش زیاد تعداد سلول‌های سفید غیر طبیعی در گردش خون مشخص می‌شود.

انواع سرطان خون (لوسمی لنفوسیتی و لوسمی میلوئیدی):

لوسمی به دو نوع کلی تقسیم می‌شود. لوسمی لنفوسیتی توسط تولید سرطانی سلول‌های لنفاوی ایجاد می‌شود، معمولاً در غدد لنفاوی و یا سایر بافت‌های لنفوسیتی شروع و به مناطق دیگر بدن گسترش می‌یابد. نوع دوم لوسمی میلوئیدی که توسط تولید سرطانی سلول‌های میلوئیدی جوان در مغز استخوان آغاز می‌شود و سپس در سراسر بدن گسترش می‌یابد. به طوری که سلول‌های سفید خون در بسیاری از بافت‌های خارج از مغز استخوان به ویژه در گره‌های لنفاوی، طحال، کبد تولید می‌شود.

⁵⁰ Plasma cell

⁵¹ Null Cells

⁵² Leukopenia

⁵³ Leukemia

بسته به اینکه کدامیک از سلولهای سفید سرطانی شوند و تکثیر بی رویه پیداکنند به انواع لوسمی (سرطان خون) نوتروفیلی، لوسمی ائوزینوفیلی، لوسمی بازوفیلیک، یا لوسمی مونوسیتیک تقسیم می شوند.

فصل سوم

گروه‌های خونی، هموستاز و انعقاد خون

پس از فراگیری این فصل، شما باید قادر باشید:

سیستم گروه‌های خونی O-A-B را تعریف کنید

سیستم گروه خون Rh را تعریف کنید.

هموستاز و رویدادهایی که در طی در هموستازیس اتفاق می افتد را توضیح دهید

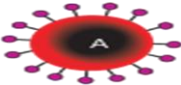
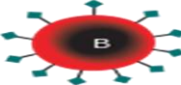
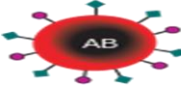
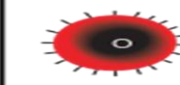
مکانیسم انعقاد خون را توضیح دهید.

شرایطی که باعث خونریزی بیش از حد در انسان می شود را شرح دهید.

گروه‌های خونی

هنگامی که برای اولین بار انتقال خون از شخصی به شخص دیگر انجام شد، مشاهده شد که در بعضی مواقع منجر به فرایندی به نام آگلوتیناسیون فوری یا تاخیری و همولیز سلول های قرمز خون می شود که اغلب باعث مرگ می شود. به زودی مشخص شد که خون افراد مختلف دارای خواص مختلف آنتی ژن و سیستم ایمنی به طوری که آنتی بادی ها در پلاسمای یک خون با آنتی ژن در سطح سلول های قرمز خون دیگر واکنش نشان می دهند .

گروه‌های خونی بر اساس حضور یا عدم حضور آنتی‌ژن‌های (آگلوتینوژن نیز نامیده می‌شود) مشخص و متمایز A و B در سطح سلول‌های قرمز خون به انواع A، B، AB و O تقسیم‌بندی می‌شوند. افرادی که در سطح سلول‌های قرمز خون آنها مولکول‌های آگلوتینوژن A و B قرار دارند، به ترتیب دارای گروه‌های خونی A و B می‌باشند. اگر در سطح سلول‌های قرمز هر دو مولکول آگلوتینوژن A و B وجود داشته باشند، گروه خونی AB خواهد بود و اگر هیچ کدام از مولکول‌های A و B وجود نداشته باشد گروه خونی از نوع O خواهد بود. هنگامی که سلول های قرمز خون فردی فاقد آگلوتینوژن A باشند، آنتی بادی‌هایی به عنوان آگلوتینین آنتی A در پلاسمای خون ایجاد می‌شود . همچنین، هنگامی که آگلوتینوژن نوع B در سلول های قرمز خون وجود نداشته باشد، آنتی بادی‌هایی به عنوان آگلوتینین آنتی B شناخته شده که در پلازما ایجاد می‌شود (جدول ۱-۳). آگلوتینین مانند سایر آنتی‌بادی ها از گاماگلوبولین ها تشکیل شده است و توسط مغز استخوان و گره‌های لنفاوی ساخته می‌شود و اکثر آنها ایمونوگلوبولین‌های IgG و IgM هستند.

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
(Agglutinin) Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
(Agglutininogen) Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

Genotypes	Blood Types	Agglutinogens	Agglutinins
OO	O	-	Anti-A and Anti-B
OA or AA	A	A	Anti-B
OB or BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A and B	-

جدول ۳-۱: گروه‌های خونی با ژنوتیپ و اجزای اصلی آگلوتینین و آگلوتینوژن

دانستن گروه خونی فرد در هنگام ترانسفوزیون (انتقال) خون مهم می‌باشد. ترکیب نامناسب بین گروه‌های خونی فرد گیرنده و فرد دهنده می‌تواند به آگلوتیناسیون بالقوه کشنده منجر شود، چرا که سیستم ایمنی بدن فرد گیرنده، بر علیه سلول‌های قرمز خون فرد دهنده، آنتی‌بادی تولید خواهد کرد. آگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز ممکن است به گردش خون نامناسب، آزادسازی هموگلوبین کریستاله و متبلور، و در نهایت، نارسایی کلیه منجر شود.

همانطور که در جدول ۳-۲ نشان داده شده است فردی با گروه خونی A می‌تواند خون از گروه خونی A و یا O (و نه نوع B و یا AB) دریافت کند، زیرا در خون خود آنتی‌بادی ضد ایمونوگلوبولین B دارد. به طور متناظر، یک فرد با گروه خونی B می‌تواند خون نوع B یا O را دریافت کند. افرادی که دارای گروه خونی AB هستند می‌توانند از هر کسی خون دریافت کنند برای اینکه آنها در پلاسماشان فاقد آگلوتینین آنتی A و آنتی B هستند، در نتیجه آنها گیرنده عمومی هستند. افراد با گروه خونی O به دلیل اینکه در پلاسماشان دارای آگلوتینین آنتی A و آنتی B هستند فقط می‌توانند از یک فرد با گروه خونی O خون دریافت کنند اما می‌توانند به تمام گروه‌های خونی دیگر خون اهدا کنند و در نتیجه آنها دهنده عمومی هستند.

BLOOD GROUP	CAN DONATE BLOOD TO	CAN RECEIVE BLOOD FROM
O	O, A, B, AB	O
A	A, AB	O, A
B	B, AB	O, B
AB	AB	O, A, B, AB

جدول ۳-۲: دهنده‌ها و گیرنده‌های خون

فرآیند آگلوتیناسیون در واکنش انتقال

وقتی خون ناسازگار باشد به طوری که آگلوتینین‌های آنتی A و آنتی B در پلاسما خونی به ترتیب با آگلوتینوژن‌های A و B سلول‌های قرمز خون دیگری واکنش بدهند. از آنجا که آگلوتینین از نوع IgG دو محل اتصال و یا آگلوتینین از نوع IgM ده محل اتصال دارد هر آگلوتینین در یک زمان می‌تواند به دو سلول‌های قرمز خون یا بیشتر وصل شود، در نتیجه باعث اتصال سلول‌های قرمز به همدیگر شوند. این باعث می‌شود که سلول‌ها به صورت خوشه انبوه دور هم جمع شوند که به آن روند آگلوتیناسیون گویند به عبارتی سلول‌های قرمز به دلیل اتصال آگلوتینین‌ها به سلول‌های قرمز خون آگلوتینه می‌شوند. سپس این توده، رگ‌های خونی کوچک را در سراسر سیستم گردش خون مسدود می‌کند و در طی چند ساعت تا چند روز، یا گلبول‌های قرمز تغییر شکل پیدا می‌کنند و یا گلبول‌های قرمز گلوله شده توسط سلول‌های سفید خون فاگوسیت می‌شوند و هموگلوبین به داخل پلاسما آزاد می‌کنند که همولیز گلبول‌های قرمز خون نامیده می‌شوند.

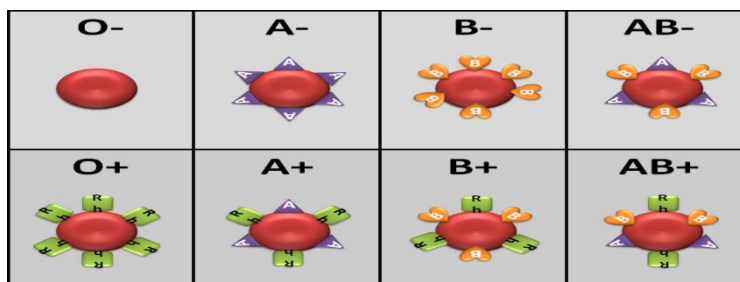
نوع گروه خونی می‌تواند برای شناسایی یک شخص، از جمله در پزشکی قانونی و برای شناسایی روابط خانوادگی در نسب مورد مناقشه مفید باشد. حالت دوم هم امکان‌پذیر است زیرا گروه خونی کودک به والدینش مرتبط می‌باشد. به عنوان مثال، اگر مادر و کودک گروه خونی O دارند، گروه خونی پدر باید A، B و یا O باشد. اگر مادر دارای گروه خونی O است، اما کودک گروه خونی نوع B را نشان می‌دهد، گروه خونی پدر باید B و یا AB باشد.

در ایالات متحده، گروه خونی O شایع‌ترین نوع است و گروه‌های خونی A، B و AB به ترتیب در رتبه‌های بعدی قرار دارند. از آنجا که گروه‌های خونی، به صورت ژنتیکی تعیین می‌شوند، فراوانی گروه‌های خونی ABO در جمعیت‌های سراسر جهان، حتی در داخل گروه‌های مختلف یک کشور متفاوت است. به احتمال زیاد، این تفاوت‌ها به تدریج به دلیل افزایش جابه‌جایی و پذیرش اجتماعی بیشتر ازدواج‌های بین‌نژادی، ناپدید می‌شوند. در ایالات متحده، سفیدپوستان در حال حاضر با داشتن فراوانی بیشتر نوع A و یک فرکانس پایین‌تر از نوع B در مقایسه با آفریقایی و آمریکایی‌های آسیایی تبار شناخته می‌شوند، در حالی که در بین سرخپوستان (هندی‌ها)، فراوانی هر دو نوع A و B پایین می‌باشد. گروه خونی یک فرد ربطی به نوع هموگلوبین فرد ندارد، زیرا آنتی‌ژن‌ها جزء فاکتورهای غشایی می‌باشد، در حالی که هموگلوبین در داخل سیتوپلاسم سلول حل شده است.

سیستم گروه خونی دیگری که اغلب همراه با سیستم ABO گروه‌بندی می‌شوند و شامل فاکتورهای رزوس (Rh)، از میمون رزوس گرفته شده است)^{۵۴} هستند که آنها پروتئین‌های منحصر به فردی هستند که در سطح سلول قرمز خون قرار دارند. سیستم Rh یک سیستم پیچیده می‌باشد، که سه تا ژن، آنتی‌ژن‌های C، D، و E مربوط به Rh را تولید می‌کنند. Rh نوع D، که مهم‌ترین نوع

⁵⁴ Rhesus factors (Rh)

هم است، در خون ۸۵٪ از مردم دیده شده، که به عنوان Rh^+ (رزوس مثبت^{۵۵}) طبقه‌بندی می‌شوند. به ۱۵٪ باقی مانده Rh^- (رزوس منفی^{۵۶}) گفته می‌شود شکل ۳-۱).



شکل ۳-۱: سیستم گروه خونی Rh

آگاهی راجع به فاکتور Rh در زنان باردار مهم است. اریتر و بلاستوز جنینی^{۵۷} (بیماری همولیتیک نوزادان) یک بیماری جنین و نوزاد است که با آگلوتیناسیون و فاگوسیتوز سلول های قرمز خون جنین مشخص می‌شود. در بیشتر موارد از اریتر و بلاستوز جنینی، مادر Rh منفی و پدر Rh مثبت است و اگر کودک آنتی ژن Rh مثبت را از پدر به ارث ببرد ممکن است در اواخر بارداری و یا در حین زایمان، خون نوزاد از میان سیستم خونی مادر عبور کند. در آنجا گلبول های قرمز نوزاد به عنوان جسم بیگانه شناخته شده و بر علیه آنها آنتی بادی یا آگلوتینین های ضد Rh تشکیل می‌شود. این آنتی بادی ها، یک تهدید جدی برای نوزادان Rh مثبت در بارداری های آتی به حساب می آیند و از مادر به جنین از طریق جفت انتشار می یابند و باعث آگلوتیناسیون سلول های قرمز خون در جنین و همولیز آن می گردند. برای پیشگیری از این مشکل، مادر، ایمونوگلوبولین آنتی D را در نزدیکی هفته ۲۸ بارداری و درست بعد از زایمان دریافت می کند. ایمونوگلوبولین ها به سلول های Rh مثبت (که از زایمان قبلی از کودک وارد گردش خون مادر شده است) موجود در جریان خون مادر متصل شده و آنها را از بین می برند و از تحریک سیستم ایمنی بدن مادر برای تولید آنتی بادی آنتی D جلوگیری می کند.

به طور کلی مشکلات مشابه از ناسازگاری خونی بین مادر و کودک برای گروه های خونی ABO وجود ندارد، زیرا آنتی بادی های تشکیل شده، متعلق به کلاس IgM بوده و نمی توانند از جفت عبور کنند. با این حال، در موارد نادر، یک مادر با گروه خونی O همراه با جنین با گروه خونی A، B و یا AB می تواند منجر به تولد یک نوزاد با علائمی از واکنش های دفاعی ایمونولوژیک مانند زردی، کم خونی، و سطح بیلی روبین افزایش یافته شود. به خاطر این عوارض، در هنگام اولین ویزیت به تمام زنان باردار توصیه می شود که وضعیت ABO / Rh خود را تعیین کنند.

⁵⁵ Rhesus Positive

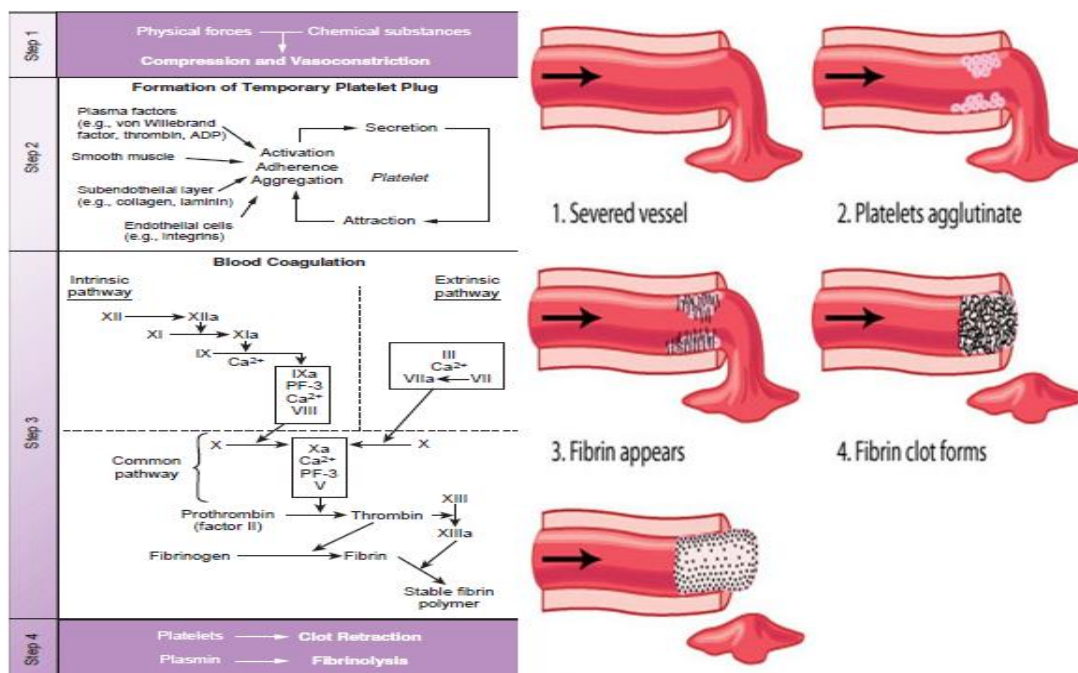
⁵⁶ Rhesus Negative

⁵⁷ Erythroblastosis fetalis

پس از کشف سیستم گروه خونی ABO و Rh در اوایل قرن بیستم، تاکنون بیش از ۶۰۰ آنتیژن دیگر در سطح سلول‌های قرمز پیدا شده است، اما به عنوان آنتیژن‌های مینور در نظر گرفته می‌شوند. آنها ممکن است غربالگری بیمارانی که ترانسفوزیون خون بالایی دارند را شامل شوند. به عنوان مثال، آنتیژن‌های مینور، بخشی از سیستم‌های آنتیژنی Duffy، Kidd، MNS، P و هستند.

هموستاز و انعقاد خون

لخته شدن خون: آسیب عروقی به سرعت منجر به کبودی گسترده و در صورت عدم ترمیم، منجر به از دست دادن شدید خون و نهایتاً از کار افتادن اندام‌ها می‌شود. هموستاز (توقف از دست دادن خون از یک رگ آسیب دیده) را می‌توان در چهار رویداد جداگانه اما مرتبط سازماندهی کرد: ۱- فشرده سازی و انقباض عروق^{۵۸}؛ ۲- تشکیل یک توده یا پلاگین پلاکت^{۵۹} سست موقت (هموستاز اولیه نیز نامیده می‌شود)؛ ۳- تشکیل لخته فیبرینی با ثبات تر (هموستاز ثانویه نیز نامیده می‌شود)، و در نهایت، ۴- جمع شدن لخته و فروپاشی آن (شکل). این چهار مرحله با جزئیات بیشتر در بخش‌های بعدی توضیح داده شده است (شکل ۲-۳).



شکل ۲-۳: هموستاز. پاسخ خون به آسیب رگ‌های خونی می‌تواند در چهار مرحله مرتبط به هم مشاهده شود. اعداد رومی نشان‌دهنده فاکتورهای انعقادی هستند. ADP، آدنوزین دی فسفات؛ PF-3، فاکتور ۳ پلاکتی.

⁵⁸ Vascular constriction

⁵⁹ Platelet plug

مرحله ۱ هموستاز: فشرده سازی و انقباض عروق.

بلافاصله پس از آسیب بافتی، جریان خون توسط تأثیر متقابل عوامل فیزیکی مهم از میان رگ دچار اختلال آهسته می‌شود. این موارد شامل فشار بازگشتی اعمال شده توسط بافت اطراف منطقه آسیب دیده و انقباض عروق است. درجه فشرده سازی در بافت‌های مختلف متفاوت است. به عنوان مثال، خونریزی زیر چشم به آسانی متوقف نمی‌شود زیرا که پوست این ناحیه به راحتی متسع می‌شود. "چشم سیاه"^{۶۰} پیامد این مشکل می‌باشد. هنگامی که خون به خارج از مویرگ آسیب دیده نشت پیدا می‌کند فشار بازگشتی افزایش می‌یابد و خون در بافت اطراف تجمع پیدا می‌کند. گاهی اوقات، انقباض عضلات اطراف باعث فشرده شدن عروق خونی می‌شود. این یکی از اقدامات فیزیولوژیک برای به حداقل رساندن از دست دادن خون از رحم بعد از تولد بچه است. علاوه بر این، در محل بافت آسیب دیده مواد شیمیایی قوی یا اتاکوئیدهایی از سلول‌های آسیب دیده یا پلاکت‌ها آزاد می‌شوند که به طور مستقیم باعث تنگی عروق خونی می‌گردند. این مواد شامل سروتونین، ترومبوکسان A₂، اپی نفرین، و فیبرینوپتید B^{۶۱} می‌باشند. همچنین هرگاه عاملی باعث بریدگی یا آسیب رگی شود آن عامل به عنوان تحریک مکانیکی عمل کرده که منجر به انقباض موضعی میوژنیک می‌گردد.

مرحله ۲ هموستاز: پلاکت‌های گردش خون به صورت یک پلاگین (میخ پلاکتی) به طور موقت فعال می‌شوند.

هدف فوری هموستاز تولید سریع یک مانع فیزیکی است تا رگ‌های خونی باز را ببوشاند. این پلاگین اولیه از پلاکت‌هایی که توسط فیبرینوژن بهم متصل شده‌اند، تشکیل شده است. پلاگین همچنان ضعیف و تا حدودی شکننده است، که از خونروی خون از بافت جلوگیری می‌کند، اما در عوض به آرامی با عمل خشک کنندگی مویرگ آنرا خشک می‌کند. چسبندگی پلاکتی^{۶۲} می‌تواند توسط مواد مختلفی آغاز شود. به عنوان مثال، عوامل رها شده توسط پلاکت‌ها باعث تنظیم افزایشی^{۶۳} پروتئین چسب (اینترگرین) بر روی سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. یک ماده بسیار مهم و حیاتی رها شده توسط سلول‌های سلول‌های اندوتلیال و نیز مگاکاریوسیت‌ها، فاکتور ون ویلبراند^{۶۴} نامیده می‌شود. این فاکتور، چسبندگی پلاکت‌ها به اندوتلیوم را از طریق تشکیل یک پل بین گیرنده‌های سطحی پلاکت و کلاژن ماتریس زیراندوتلیال افزایش می‌دهند. شایعترین اختلال خونریزی وراثتی، بیماری ون ویلبراند است که ناشی از کمبود ارثی این فاکتور می‌باشد. سلول‌های پاره شده در محل آسیب، آدنوزین

⁶⁰ Black Eye

⁶¹ Fibrinopeptide B

⁶² Platelet adherence

⁶³ Upregulation

⁶⁴ von Willebrand

دی فسفات (ADP) را رها می کنند، که باعث تجمع پلاکت های بیشتر شده که به نوبه خود، توسط فیبرینوژن تثبیت می گردد. از نظر بالینی، پنی سیلین در دوزهای بالا می تواند دور پلاکت ها را گرفته و از تشکیل توده جلوگیری کند.

ویژگی های فیزیکی و شیمیایی پلاکت ها:

پلاکت ها (ترومبوسیت نیز نامیده می شوند) قطعاتی دیسکی شکل و نامنظم هستند که از سلول های پیش ساز خود در مغز استخوان، مگاکاریوسیت تشکیل می شوند. اندازه آنها یک چهارم تا یک سوم اندازه اریتروسیت ها می باشد (۱ تا ۴ میکرومتر قطر دارند). غلظت طبیعی پلاکت ها در خون بین ۱۵۰،۰۰۰ و ۳۰۰،۰۰۰ در هر میکرولیتر است. همچنانکه مگاکاریوسیت ها رشد می کنند، در طی فرایند قطعه قطعه شدن منجر به رهایش بیش از ۱۰۰۰ پلاکت از هر سلول می شوند. چندین فاکتور باعث تحریک مگاکاریوسیت ها برای رهایش پلاکت ها به داخل سینوزوئیدهای مغز استخوان می شوند. این عوامل شامل هورمون ترومبوپوئیتین^{۶۵} می باشند که عمدتاً توسط کبد و کلیه ها در پاسخ به تعداد کم پلاکت ها در گردش خون تولید می شوند. پلاکت ها هیچ هسته تعریف شده ای ندارند اما دارای پروتئین های مهمی هستند که در گرانول های داخل سلولی ذخیره شده و هنگامی پلاکت ها در طی انعقاد فعال شوند، ترشح می گردند. پلاکت ها در سیتوپلاسم خود دارای عوامل فعال می باشند که عبارتند از: (۱) مولکول اکترین و میوزین، (مشابه پروتئین های انقباضی در سلول های عضلانی) و همچنین ترومبوستنین^{۶۶} یکی دیگر از پروتئین انقباضی است که می تواند باعث انقباض پلاکت شود. (۲) بقایایی از شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی که آنزیم های مختلف را سنتز می کنند و مقدار زیادی از یونهای کلسیم را ذخیره می کنند. (۳) میتوکندری و سیستم آنزیمی که قادر به تشکیل آدنوزین تری فسفات (ATP) و آدنوزین فسفات (ADP) است (۴) همچنین سیستم های آنزیمی که پروستاگلاندین ها را تولید می کنند آنها به عنوان هورمون های موضعی هستند که باعث بسیاری از واکنش های عروقی و سایر واکنش های موضعی بافتی می شوند. (۵) پروتئین مهمی به نام فاکتور تثبیت کننده فیبرین^{۶۷}، که در ارتباط با انعقاد خون بعد بحث می گردد و (۶) فاکتور رشد که باعث می شود سلول اندوتلیال، سلول های عضلات صاف عروق و سلولهای فیبروبلاست تکثیر و رشد یابند، در نتیجه باعث رشد سلولی و در نهایت به ترمیم دیواره عروق آسیب دیده کمک می کند. غشای سلولی پلاکت ها نیز مهم است. در سطح آن یک پوششی از گلیکوپروتئین است که از اتصال آنها به اندوتلیوم طبیعی و سالم جلوگیری می کند و در عین حال باعث اتصال آنها به نواحی مجروح دیواره عروق، به خصوص سلول های آسیب دیده اندوتلیال و مخصوصاً کلاژنی که در یک عروق آسیب دیده از اعماق دیواره عروق در معرض قرار می گیرد، می شود. علاوه بر این، غشای پلاکتی حاوی مقادیر زیادی فسفولیپید است که چندین مرحله

⁶⁵ Thrombopoietin

⁶⁶ Thrombosthenin

⁶⁷ fibrin-stabilizing factor

از فرآیند لخته شدن خون را فعال می‌کند. بنابراین، پلاکت یک ساختار فعال است. نیمه عمری در خون بین ۸ تا ۱۲ روز تا بیش از چندین هفته برای اجرای فرآیندهای عملکردی خود دارند. سپس از گردش خون به طور عمده توسط سیستم ماکروفاژی بافت حذف می‌شوند. بیش از نیمی از پلاکت‌ها توسط ماکروفاژها در طحال حذف می‌گردند.

ترومبوسیتوپنی، کم بودن تعداد پلاکت‌ها، می‌تواند ناشی از کاهش تولید پلاکت‌ها (به عنوان مثال، در بیماران مبتلا به بیماری شدید مغز استخوان)، عدم دسترسی به پلاکت‌ها (به عنوان مثال، پلاکت‌ها می‌توانند در یک طحال بزرگ شده قطعه قطعه شوند)، و یا تخریب تسریع شده پلاکت‌ها (به عنوان مثال، پوشیده شدن پلاکت‌ها با IgG و حذف شدن آنها توسط فاگوسیتها) باشد. پورپورا ترومبوسیتوپنی^{۶۸} یک اختلال خود ایمنی شایع ناشی از حمله اتوآنتی‌بادی به پلاکت‌ها در طحال و تشکیل توده پلاکت-آنتی بادی است که توسط طحال نابود می‌شوند.

مرحله ۳ هموستاز: ترومبین باعث تبدیل فیبرینوژن به فیبرین و ایجاد یک لخته پایدار می‌شود.

در مرحله بعد، توده‌ی پلاکت- فیبرینوژن نسبتاً ضعیف و محلول شکل گرفته در مرحله ۲، به توده‌ی پلیمر فیبرین نامحلول و قوی تبدیل می‌شود. بازیگر اصلی این فرایند آنزیم ترومبین است. ترومبین چهار پپتید کوچک (فیبرینوپپتید)^{۶۹} را از یک مولکول فیبرینوژن جدا می‌کند، که فیبرینوژن بدون فیبرینوپپتید؛ مونومر فیبرین نامیده می‌شود. مونومرهای فیبرین به طور خود به خودی در آرایه‌های لیفی فیبرین جمع آوری می‌شوند. رشته‌های لیفی فیبرین در نهایت یک شبکه بسیار سازمان یافته و محکم تشکیل می‌دهند که پلاکت‌ها، سلول‌های قرمز خون، و لکوسیت‌های بیشتری در محل آسیب عروقی به دام می‌اندازند و در نتیجه یک لخته خون پایدار را تشکیل می‌دهند. یک آنزیم پلاسمایی به نام فاکتور تثبیت کننده فیبرین (فاکتور XIII)، تشکیل پیوند کووالانسی بین رشته‌های فیبرین پلیمریزه شده را کاتالیز می‌کنند و باعث تثبیت و استحکام لخته خونی می‌شوند.

آبشار انعقاد

تشکیل لخته فیبرینی پایدار، هدف نهایی از مرحله ۳، با فعال کردن متوالی فاکتورهای انعقادی در طی رویدادی به نام آبشار انعقادی تنظیم و انجام می‌شود. آبشار انعقاد با فعال کردن متوالی یک سری از فاکتورهای انعقادی؛ پروتئین‌های سنتز شده در کبد که در پلاسما در حالت غیر فعال هستند، انجام می‌شود. این فاکتورها توسط اعداد رومی در یک توالی و ترتیب خاص بر اساس ترتیب اکتشاف آنها نامگذاری می‌شوند. فاکتورهای انعقادی پلاسما و نام رایج آنها در جدول ۳-۳ ذکر شده است.

⁶⁸ Thrombocytopenia Purpura

⁶⁹ Fibrinopeptides

Scientific Name	Common Names	Pathway
Factor I	Fibrinogen	Both
Factor II	Prothrombin	Both
Factor III	Tissue factor; tissue thromboplastin	Extrinsic
Factor IV	Calcium	Both
Factor V	Proaccelerin; labile factor; accelerator (Ac-) globulin	Both
Factor VI (Va)	Accelerin	
Factor VII	Proconvertin; serum prothrombin conversion accelerator (SPCA); cothromboplastin	Extrinsic
Factor VIII	Antihemophilic factor A; platelet cofactor 1; antihemophilic globulin (AHG)	Intrinsic
Factor IX	Christmas factor; platelet thromboplastin component (PTC); antihemophilic factor B	Intrinsic
Factor X	Prothrombinase; Stuart-Prower factor	Both
Factor XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	Intrinsic
Factor XII	Hageman factor; contact factor	Intrinsic
Factor XIII	Fibrin-stabilizing factor (FSF); protransglutaminase; fibrinolygase	Both

جدول ۳-۳. فاکتورهای آبشار انعقاد

مسیرهای انعقادی داخلی^{۷۰} و خارجی^{۷۱}

شروع انعقاد: تشکیل پروترومبین فعال

مکانیسم های پیچیده تر که باعث تشکیل لخته شدن خون می شوند توسط عواملی مانند (۱) ضربه به دیواره عروق و بافت های مجاور، (۲) آسیب به خون، یا (۳) تماس خون با سلول های اندوتلیال آسیب دیده و یا با کلاژن و بافت های دیگر خارج از رگ های خونی فعال می شوند. هریک از عوامل منجر به تشکیل فعال کننده پروترومبین^{۷۲} می شوند (PT)، که موجب تبدیل پروترومبین به ترومبین و تمام مراحل انعقاد پس از آن می گردد.

دو آبشار انعقادی جداگانه، مسیر انعقاد داخلی و مسیر انعقادی خارجی، منجر به ساخت فعال کننده پروترومبین و لخته شدن خون در شرایط مختلف می شوند و مرحله نهایی تشکیل فیبرین در هر دو مسیر مشترک می باشد.

مسیر داخلی هنگامی که خون در تماس با سطوح با بار منفی قرار گرفته و با فعال شدن فاکتور XII از طریق تماس با سطح در دسترس، مانند کلاژن در ماتریس زیر اندوتلیال آغاز می شود. مسیر داخلی همچنین مسیر فعال سازی تماسی^{۷۳} نامیده می شود. فعال شدن فاکتور XII نیاز به چندین کوفاکتور از جمله کالیکرین^{۷۴} و کینینوژن^{۷۵} با وزن مولکولی بالا دارد.

⁷⁰ Intrinsic

⁷¹ Extrinsic

⁷² Prothrombin activator

⁷³ Contact Activation Pathway

⁷⁴ Kallikrein

⁷⁵ Kininogen

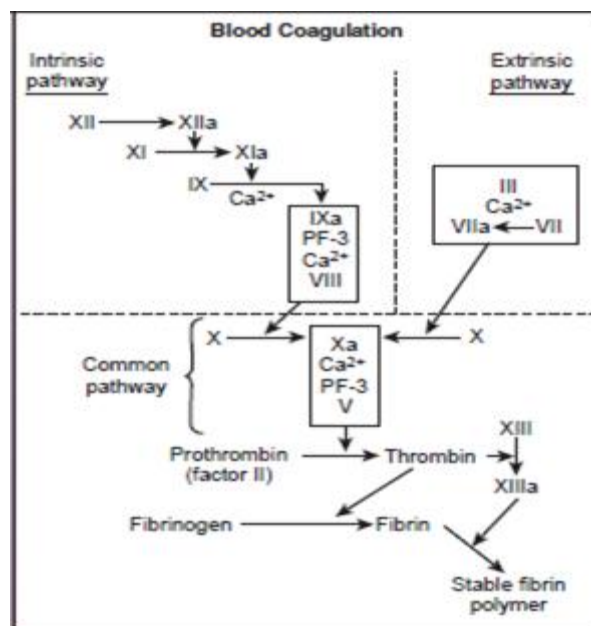
برای شروع مسیر خارجی، یک فاکتور خارج از خون اما آزاد شده از بافت آسیب دیده به نام ترومبوپلاستین بافتی (فاکتور III) یا فاکتور بافتی مورد نیاز است. فسفولیپیدها برای فعال کردن هر دو مسیر انعقادی مورد نیاز می‌باشند. نقاط بسیاری از تعامل بین دو مسیر وجود دارد، ولی هیچ مسیری به تنهایی برای هموستاز به حساب نمی‌آید.

مسیر انعقاد مشترک

وقایع نهایی منجر به تشکیل فیبرین در هر دو مسیر از فعال شدن مسیر مشترک نتیجه می‌شود که با تبدیل پروترومبیناز غیر فعال لخته^{۷۶} (فاکتور X) به فرم فعال آن، فاکتور X آغاز می‌شود. در مسیر خارجی، فاکتور X توسط یک مجموعه متشکل از فاکتور فعال VII، Ca^{2+} و فاکتور III (ترومبوپلاستین بافتی) فعال می‌شود. در مسیر داخلی فاکتور X توسط یک مجموعه متشکل از فاکتور VIII، فاکتور IXa، فاکتور ۳ پلاکتی و Ca^{2+} فعال می‌شود. کلسیم یک جزء ضروری برای فعال کردن هر دو مسیر می‌باشد. بنابراین، حذف کلسیم توسط شلاتورهای کلسیم مانند EDTA به عنوان وسیله‌ای برای مهار انعقاد خون به طور مستقل از مسیر انعقادی استفاده می‌شود. فعال شدن فاکتور X باعث تبدیل پروترومبین به ترومبین می‌شود و در نهایت ترومبین به عنوان یک آنزیم باعث تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می‌گردد که فیبرین تولید شده باعث به دام انداختن پلاکت‌ها و سلول‌های خونی و پلاسما به شکل لخته می‌شوند (شکل ۳-۳). ترومبین همچنین فعالیت فاکتورهای انعقادی V و VIII را افزایش می‌دهد، که وقایع "بالادست"^{۷۷} در مسیر انعقاد را شتاب می‌دهند. در نهایت، ترومبین محرک قوی سلول‌های پلاکت و اندوتلیال، مشارکت این سلول‌ها را در انعقاد در مرحله ۲ هموستاز همانطور که در بالا توضیح داده شد، افزایش می‌دهند. تا حد زیادی، تعامل عوامل انعقادی در سطح پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد. اگر چه در نهایت پلاسما می‌تواند در غیاب تماس سطحی لخته تشکیل دهد، لوکالیزاسیون و اجتماع فاکتورهای انعقادی در سطح سلول سرعت واکنش‌ها را چندین مرتبه تقویت می‌کند.

⁷⁶ Inactive Clotting Prothrombinase

⁷⁷ Upstream



شکل ۳-۳: مسیر انعقاد داخلی و مسیر انعقادی خارجی و مسیر انعقاد مشترک

کمبود و یا حذف هر یک از فاکتورهای موجود در آبشار انعقاد می‌تواند به خونروی زیاد^{۷۸} منجر شود. به عنوان مثال، افراد دچار کمبود در فاکتور VIII (فاکتور آنتی‌هموفیلیک) مبتلا به هموفیلی A یا هموفیلی کلاسیک هستند این بیماری شدید وابسته به جنس (کروموزوم X) است که تقریباً به طور انحصاری در مردان رخ می‌دهد و در نتیجه تاخیر در لخته شدن خون دارای زمان خونریزی طولانی مدت به دنبال آسیب بافتی هستند. فاکتور VIII دو جزء فعال، یک جزء بزرگ با وزن مولکولی حدود یک میلیون و یک جزء کوچک با وزن مولکولی در حدود ۲۳۰۰۰۰، دارد. جزء کوچکتر در مسیر داخلی برای لخته شدن مهم است و کمبود این بخش از فاکتور VIII است که باعث بروز هموفیلی کلاسیک می‌گردد. یکی دیگر از بیماری خونریزی با ویژگی‌های تا حدودی متفاوت، به نام بیماری فون ویلبراند^{۷۹} است، که در نتیجه از دست دادن بخش بزرگ فاکتور VIII بوجود می‌آید. تقریباً تنها درمان هموفیلی کلاسیک با خونریزی شدید و طولانی مدت، تزریق فاکتور VIII خالص است. هموفیلی B در نتیجه کمبود فاکتور IX می‌باشد که ۱۵ درصد بیماران هموفیلی را تشکیل می‌دهد.

یکی دیگر از دلایل کاهش تولید فاکتورهای انعقادی توسط کبد، کمبود ویتامین K است. ویتامین K از عوامل لازم جهت کربوکسیلاز کبدی پروترومبین، فاکتورهای VII، IX، X و پروتئین C است که با اضافه کردن گروه کربوکسیل به اسید گلوتامیک این فاکتورهای انعقادی منجر فعال شدن آنها می‌شوند. با اضافه کردن گروه کربوکسیل به ریشه‌های اسید گلوتامیک در این پنج فاکتور مهم انعقادی نابالغ، ویتامین K اکسیده و غیر فعال می‌شود. آنزیم دیگر، ویتامین K اپوکسید ردوکتاز کمپلکس ۱ (C1)

⁷⁸ Excessive Bleeding

⁷⁹ Von Willebrand's disease

(VKOR) است که با احیای ویتامین K آن را به فرم فعال تبدیل می‌کند. در غیاب ویتامین K فعال، کاهش این عوامل انعقادی در خون می‌تواند به تمایلات خونریزی شدید منجر شود. ویتامین K به طور مداوم در روده توسط باکتری‌های روده‌ای سنتز می‌شود، بنابراین کمبود ویتامین K به ندرت در فرد عادی رخ می‌دهد. با این حال، در بیماری‌های دستگاه گوارش، کمبود ویتامین K که یک ویتامین حلال در چربی است در نتیجه جذب ضعیف چربی از دستگاه گوارش رخ می‌دهد.

یکی از شایع‌ترین علل کمبود ویتامین K اختلال کبدی در ترشح صفرا به داخل دستگاه گوارش می‌باشد (که می‌تواند در نتیجه انسداد مجاری صفراوی و یا بیماری کبدی رخ دهد). نبود صفرا از هضم و جذب کافی چربی جلوگیری می‌کند و در نتیجه، باعث کاهش جذب ویتامین K می‌گردد. بنابراین، بیماری‌های کبدی اغلب باعث کاهش تولید پروترومبین و برخی از فاکتورهای انعقادی دیگر می‌شوند که این می‌تواند هم بدلیل جذب ناکافی ویتامین K و هم بدلیل سلولهای بیمار و مختل شده کبد باشد.

یکی از دلایل خونروی ترومبوسیتوپنی به معنی حضور تعداد بسیار کمی از پلاکت در گردش خون است. افراد مبتلا به ترومبوسیتوپنی مانند هموفیلی تمایل به خونریزی دارند به جز آنکه خونریزی معمولاً در بسیاری از وریدهای کوچک و یا مویرگ‌ها، به جای عروق بزرگتر اتفاق می‌افتد. در نتیجه خونریزی، نقاط کوچک متمایل به رنگ ارغوانی در تمام بافت‌های بدن رخ می‌دهد و بیماری پورپورای ترومبوسیتوپنیک نامیده می‌شود. همانطور که قبلاً گفته شد، پلاکت‌ها به ویژه برای ترمیم نقاط کوچک آسیب دیده در مویرگ‌ها و سایر عروق کوچک مهم است. دادن خون تازه که حاوی تعداد زیادی پلاکت است می‌تواند در درمان یک بیمار مبتلا به ترومبوسیتوپنی موثر باشد. همچنین، برداشتن طحال اغلب کمک کننده است، زیرا طحال به طور معمول تعداد زیادی از پلاکت را از خون حذف می‌کند.

مرحله ۴ هموستاز: پلاسمین، فیبرینولیز را انجام می‌دهد.

فیبرینولیز فرایند شکستن محصول انعقاد یعنی لخته فیبرینی است. آنزیم اصلی در فیبرینولیز، پلاسمین است که شبکه‌های فیبرینی را در مکان‌های مختلف قطع می‌کند و منجر به شکل‌گیری قطعاتی در گردش خون می‌شود که توسط سایر پروتئازها و یا توسط کلیه‌ها و کبد پاک می‌شود. پلاسمین یک سرین پروتئاز است که به صورت پروآنزیم غیرفعال پلاسمینوژن در خون گردش می‌کند. پلاسمینوژن توسط فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (TPA)^{۸۰} که توسط سلول‌های اندوتلیال فعال آزاد می‌شود، به پلاسمین تبدیل می‌شود.

⁸⁰ Tissue Plasminogen Activator (TPA)

جمع شدن لخته^{۸۱} پدیده‌ای است که ممکن است در عرض چند دقیقه یا چند ساعت پس از تشکیل لخته رخ دهد. لخته‌ها دور هم جمع شده، لبه‌های پاره شده از رگ را به هم نزدیک‌تر کرده که این باعث کاهش خونریزی و ایجاد ثبات در محل جراحی می‌شود. جمع شدن نیازمند فعالیت پلاکت‌ها می‌باشد که دارای اکتین و میوزین است. جمع شدن لخته اندازه ناحیه آسیب دیده را کاهش داده و آن را برای سلول‌های فیبروبلاست، سلول‌های عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال برای شروع بهبود زخم آسان‌تر می‌کند. مکانیسم‌های متعدد دیگری وجود دارد که نتیجه نهایی انعقاد را تنظیم و آنرا برای دسترسی به بهبودی کامل معکوس می‌کنند. عملکرد پلاکت‌ها قویا مهار می‌شود، به عنوان مثال، توسط متابولیت سلول‌های اندوتلیال یعنی پروستاگلندین که در طی فعال شدن سلولی از اسید آراشیدونیک تولید شده است. ترومبین متصل به ترومبومودولین موجود در سطح سلول‌های اندوتلیال، پروتئین C را به یک پروتئاز فعال تبدیل می‌کند. پروتئین C فعال شده و کوفاکتور آن یعنی پروتئین S، با پروتئولیز فاکتورهای Va و VIIIa از انعقاد بیشتر جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، پروتئین C فعال شده با مسدود کردن یک مهار کننده TPA، فیبرینولیز را افزایش می‌دهد. در نهایت، آنتی ترومبین III یک مهار کننده قوی اثر ترومبین بر فیبرینوژن است به عبارتی با ترکیب شدن با ترومبین، اثر آن را بر فیبرینوژن مهار می‌کند. فعالیت آنتی ترومبین III با مقادیر کمی از هپارین، موکوپلی ساکارید حاضر در سلول‌های بسیاری از بافت‌ها، تسریع می‌شود.

ناهنجاری‌های مربوط به پروتئین‌هایی که در مرحله چهار دخیل هستند ممکن است منجر به هیپر کواگولیشن^{۸۲} (لخته شدن خون بیش از حد) و یا اختلالات ترومبوتیک شوند، که در آن تشکیل لخته داخل عروقی منجر به مشکلات شدید، از جمله آمبولی و سکنه مغزی شود. شایع ترین اختلال ارثی نقص پروتئین S می‌باشد که در آن حدود دو سوم از بیماران یک رویداد ترومبوتیکی تا ۳۵ سالگی تجربه خواهند کرد. سایر اختلالات شامل اختلال در پروتئین C، آنتی ترومبین III و پلازمینوژن می‌باشد.

پیشگیری از لخته شدن خون در دستگاه عروقی طبیعی (ضد انعقاد‌های داخل عروقی)

فاکتورهای سطحی اندوتلیال: احتمالا از عوامل مهم برای جلوگیری از لخته شدن خون در سیستم عروقی طبیعی عبارتند از (۱) صافی سطح سلولی اندوتلیال که مانع از فعال سازی تماسی مسیر داخلی سیستم انعقادی می‌گردد (۲) وجود یک لایه گلیکوکالیکس^{۸۳} (موکوپلی ساکاریدهای چسبیده به سطوح سلول‌های اندوتلیال) در اندوتلیوم فاکتورهای انعقادی و پلاکت را دفع کرده و در نتیجه از فعال شدن فرایند ایجاد لخته جلوگیری می‌کند. و (۳) یک پروتئین متصل به غشای اندوتلیال، به نام

⁸¹ Clot Retraction

⁸² Hypercoagulation

⁸³ Glycocalyx

ترومبومدولین،^{۸۴} که به ترومبین متصل می شود. نه تنها اتصال ترومبین با ترومبومدولین با از بین بردن ترومبین فرایند انعقاد را کند می کند، بلکه کمپلکس ترومبومدولین - ترومبین نیز یک پروتئین پلاسما، به نام پروتئین C، را فعال کرده که این پروتئین با غیر فعال سازی عوامل انعقادی فعال V و VIII به عنوان یک ماده ضد انعقادی عمل می کند.

از جمله مهم ترین عوامل ضد انعقادی در خون عوامل یا موادی هستند که باعث حذف ترومبین از خون می شوند. یکی از مهمترین آنها رشته های فیبرین است و دیگری آلفا گلوبولینی به نام آنتی ترومبین III و یا کوفاکتور آنتی ترومبین، هپارین است. وقتی که یک لخته تشکیل می شود، حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد ترومبین تشکیل شده از پروترومبین جذب الیاف فیبرین می شود و این از گسترش ترومبین به باقیمانده خون جلوگیری می کند و بنابراین، مانع از گسترش بیش از حد لخته می شود. ترومبینی که جذب رشته فیبرین نشده بلافاصله با آنتی ترومبین III ترکیب شده و بدینوسیله اثر ترومبین را بر فیبرینوژن بلوک می کند و پس از آن ترومبین نیز در طول ۱۲ تا ۲۰ دقیقه غیر فعال می شود.

مولکول هپارین یک پلی ساکارید کنژوگه شده با بار منفی است. هپارین به خودی خود دارای خواص کم و یا بدون ضد انعقاد است، اما زمانی که آن را با آنتی ترومبین III ترکیب می کنند، اثر آنتی ترومبین III را برای حذف ترومبین صد تا هزار برابر افزایش می دهد و بدین ترتیب آن به عنوان ضد انعقاد قوی عمل می کند. علاوه بر این کمپلکس هپارین و آنتی ترومبین III نیز باعث حذف چند سایر فاکتورهای انعقادی فعال دیگر مانند فاکتورهای IX، XI، XII می شود. هپارین به طور گسترده به عنوان یک عامل دارویی در طب در غلظت بسیار بالاتر برای جلوگیری از لخته شدن خون داخل عروقی استفاده می گردد.

هپارین توسط بسیاری از سلول های مختلف بدن تولید می شود، اما ماست سل بازوفیلی واقع در بافت همبند اطراف مویرگ در سراسر بدن به طور مداوم مقادیر کمی هپارین ترشح می کنند که به سیستم گردش خون منتشر می شود. بدلیل جریان خون آرام در مویرگ های ریه و کبد امکان تشکیل لخته های آمبولی در این نواحی زیاد است به همین علت تعداد این سلول ها در بافت اطراف مویرگ های ریه، و به میزان کمتر اطراف مویرگ های کبد فراوان است و ترشح هپارین به درون خون مویرگی این نواحی مانع از رشد بیشتر لخته ها می گردد. سلولهای بازوفیل خون نیز با عملکرد تقریبا مشابه ماست سل، مقادیر کمی هپارین به داخل پلاسما آزاد می کنند.

ترومبوز^{۸۵} و آمبولی^{۸۶}

به لخته غیر طبیعی که در یک رگ خونی تشکیل می‌شود ترومبوز گفته می‌شود. هنگامی که جریان خون مداوم که از کنار لخته می‌گذرد باعث جدا شدن لخته از محل اتصالش می‌گردد به این لخته خون که آزادانه جریان دارد آمبولی گویند. آمبولی که در شریان های بزرگ و یا از سمت چپ قلب سرچشمه می‌گیرد باعث مسدود شدن عروق شریانی عمومی کوچک در مغز، کلیه ها، یا هر جای دیگر می‌شود. آمبولی که در سیستم وریدی و یا از سمت راست قلب سرچشمه می‌گیرد به طور کلی باعث آمبولی شریان ریوی می‌گردد.

دلایل ایجاد ترومبوز آمبولی دو قسم است، (۱) وجود سطح اندوتلیال خشن و ناصاف یک رگ که در نتیجه عفونت، تروما، و یا تصلب شرایین ایجاد شده، شرایطی برای شروع روند لخته شدن خون و انعقاد بوجود می‌آورد و یا (۲) زمانی که جریان بسیار آرامی در رگ های خونی وجود دارد غالباً خون لخته می‌شود زیرا مقادیر کمی ترومبین و سایر پروکواگولانها همیشه در این مناطق ساخته می‌شوند. جهت درمان لخته داخل عروقی از فعال کننده بافتی پلاسمینوژن (t-PA) که در محلی که ترومبوز ایجاد شده به صورت موضعی استفاده می‌گردد، آن با تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین، می‌تواند در حل کردن لخته داخل عروقی موثر باشد.

در برخی از شرایط ترومبوآمبولیک، جهت به تاخیر انداختن روند لخته شدن خون از بعضی ضد انعقادها مانند هپارین و کومارین^{۸۷} در بالین استفاده می‌شود. به عملکرد هپارین به عنوان ماده ضد انعقاد در توضیحات قبلی اشاره شد. هپارین تجاری از چند بافت مختلف حیوانی استخراج و به صورت تقریباً خالص تهیه می‌گردد. تزریق مقادیر نسبتاً کوچک، در حدود ۰/۵ تا ۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، باعث افزایش زمان لخته شدن خون از میزان نرمال ۶ دقیقه به ۳۰ دقیقه یا بیشتر می‌گردد، بدین ترتیب استفاده از این ماده یا از تشدید بیماری ترومبوآمبولی جلوگیری کرده و یا روند آن کند می‌کند. عمل هپارین در حدود ۱/۵ تا ۴ ساعت طول می‌کشد. هپارین تزریقی توسط آنزیم هپاریناز در خون نابود می‌شود.

کومارین، مانند وارفارین ماده ضد انعقادی استفاده شده در بالین است که با کربوکسیلاسیون چند فاکتور انعقادی مانند پروترومبین و فاکتورهای انعقادی VII، IX، X باعث کاهش سطح پلاسمایی فرم فعال آنها می‌شود. وارفارین همچنین با مهار آنزیم ویتامین K اپوکسید ردوکتاز^{۸۸} (VKOR)، فرم فعال ویتامین K کاهش را می‌دهد.

جهت جلوگیری از لخته شدن خون در خارج از بدن، استفاده از ظروف سیلیکونیزه^{۸۹} برای جمع آوری خون موثر است. سطوح ظروف پوشش داده شده با سیلیکون مانع از فعال سازی پلاکت و فاکتور XII، دو عامل اصلی در شروع مکانیسم لخته شدن،

⁸⁵ Thrombi

⁸⁶ Emboli

⁸⁷ Coumarin

⁸⁸ Vitamin K epoxide reductase

می‌گردد. از هپارین می‌توان برای جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن نیز استفاده کرد. همچنین از موادی که باعث کاهش غلظت یون کلسیم در خون می‌شوند می‌توان برای جلوگیری از انعقاد خون در خارج از بدن استفاده کرد. به عنوان مثال، ترکیب اگزالات محلول در مقدار بسیار کم، با نمونه‌ای از خون باعث رسوب اگزالات کلسیم در پلاسما و در نتیجه کاهش سطح یونی کلسیم می‌گردد که بدین وسیله مانع از انعقاد خون می‌شود. همچنین یون سیترات دارای بار منفی است و با یون کلسیم در خون ترکیب می‌گردد و با کاهش فرم یونیزه کلسیم در پلاسما مانع از انعقاد می‌گردد. مزیت سیترات نسبت به سموم ضد انعقادی اگزالات این است که اگزالات برای بدن سمی است، در حالی که مقدار متوسطی از سیترات را می‌توان به صورت داخل وریدی تزریق کرد. پس از تزریق، یون سیترات از خون در عرض چند دقیقه توسط کبد برداشته می‌شود. سیترات معمولاً در شکل‌های سیترات سدیم، پتاسیم و یا آمونیوم است. در صورت نارسایی کبدی یا تزریق میزان زیادی خون سیترا ته با سرعت زیاد ممکن است یون سیترات به سرعت و به اندازه کافی برداشته نشود، و تحت این شرایط، سیترات تا حد زیادی باعث کاهش سطح یون کلسیم در خون می‌گردد، که این می‌تواند منجر به کزاز و مرگ تشنجی شود.

جذب کننده‌های شیمیایی^{۹۰}، میتوژن‌ها و فاکتورهای رشد

هنگامی که لخته خون حل می‌شود، فاکتورهای متعددی در بهبود زخم مشارکت می‌کنند. بهبود بهینه زخم مستلزم بکارگیری و تولید سلول‌های جدید بافت و همچنین عروق خونی جدید برای تغذیه بافت در حال ترمیم می‌باشد. جذب کننده‌های شیمیایی، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف، سلول‌های التهابی و فیبروبلاست‌ها را به محل زخم جذب کرده و میتوژن‌ها آنها را وادار به تکثیر می‌کنند. فاکتورهای رشد؛ یک زیرکلاس از سایتوکاین‌ها، سلول‌های بدوی را وادار به تمایز می‌کنند. فاکتورهای رشد مختلفی از جمله فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) در این مرحله پرولیفراتیو از ترمیم زخم درگیر هستند که انقباض زخم و بازسازی مداوم بافت و کلاژن را در طی مدت طولانی برای بهبود نهایی کنترل می‌کنند.

رخداد مهم در طی بهبود و التیام زخم، رگ‌زایی^{۹۱} یعنی تشکیل عروق خونی جدید می‌باشد. پلاکت‌ها نقش مهمی را در رگ‌زایی بازی می‌کنند زیرا فاکتورهایی را ترشح می‌کنند که موجب تکثیر، مهاجرت و تمایز دو جزء اصلی عروق خونی یعنی سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف می‌شود. به طور طبیعی در بدن حداقل ۲۰ فاکتور رشد رگ‌زایی^{۹۲} و ۳۰ مهارکننده رگ‌زایی یافت می‌شود. اینها اغلب رگ‌های خونی را در یک مرحله خاموش نگه داشته اما پس از آسیب، تعادل را به سمت تشکیل رگ‌های

⁸⁹ siliconized

⁹⁰ Chemoattractants

⁹¹ Angiogenesis

⁹² Angiogenic Growth Factors

خونی جدید پیش می‌برند. مویرگ‌های جدید مواد مغذی را به زخم تحویل می‌دهند و بستر بافتی گرانوله را به عنوان داربستی که در آن بافت همبند تشکیل خواهد شد، حفظ می‌کنند.

درک دقیق از وقایعی که رگ‌زایی را تنظیم می‌کنند دارای پتانسیل درمانی عمیقی هستند. به عنوان مثال، عوامل القاکننده رگ‌زایی خارجی ممکن است در سرعت بخشیدن به ترمیم بافت‌های آسیب دیده مثلاً آسیب ناشی از ترومبوز در ریه، مغز و گردش خون قلبی مفید باشد. علاوه بر این، فاکتورهای رگ‌زایی ممکن است در ترمیم ضایعاتی که به طور معمول به آهستگی ترمیم می‌یابند و یا اصلاً ترمیم نمی‌شوند، از قبیل زخم‌های پوستی در بیماران بستری و یا بیماران دیابتیک کمک‌کننده باشند. از طرف دیگر، مهار رگ‌زایی ممکن است به خصوص در درمان بیماران مبتلا به سرطان مفید باشد، چرا که تومور در حال رشد برای زنده ماندن نیاز به ایجاد عروق خونی جدید دارد.