

# مروری بر هموستاز (Hemostasis)

● زهرا پور یاسین

کارشناسی ارشد زیست شناسی  
سلولی و مولکولی



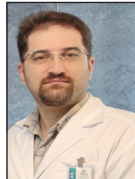
● دکتر عبدالرضا افراسیابی

دکترای علوم آزمایشگاهی و متخصص  
ژنتیک انسانی



● احسان احمدی

کارشناسی ارشد زیست شناسی  
سلولی و مولکولی



● مهسا علی قنبری

کارشناسی ارشد زیست شناسی  
سلولی و مولکولی



● فاطمه جعفری

کارشناسی ارشد زیست شناسی  
سلولی و مولکولی



## چکیده

### نگرش به سیستم هموستاز

هموستاز مراحل بسیار هوشمند در گردش خون می باشد این سیستم با حفظ تعادل فاکتورهای انعقادی خون را در حالت سیال و بدون لخته در عروق سالم هدایت کرده ولی در صورت بروز ضایعه در عروق به صورت ناحیه ای و سریع با ایجاد پلاک اولیه انعقادی از خونریزی جلوگیری و لخته محدود در ناحیه آسیب دیدگی را ایجاد می کند. از علل ایجاد خونریزی بیماری های دیواره عروق ارثی و یا اکتسابی-اختلالات پلاکتی از نظر تعداد و یا عملکرد- کمبود و یا وجود مهارکننده های فاکتورهای انعقادی و ترکیبی از موارد فوق می باشد. سه مرحله در حفظ این تعادل اتفاق می افتد:

### ۱- هموستاز اولیه:

اندوتلیوم عروق که داخلی ترین لایه عروق خون می باشد و همراه پلاکت ها دو بازیگر اصلی این مرحله می باشند. لایه اندوتلیوم به صورت لایه ای شبیه سنگفرش جدار داخلی عروق را می پوشاند از تماس مستقیم خون با دیواره عروق جلوگیری

کرده و باعث نگهداری خون در حالت سیال می باشد. ولی در صورت صدمه به دیواره عروق و لایه اندوتلیوم با رها شدن پروتئین های چسبنده از جمله فاکتور فون ویلبراند (V.W.F) و اتصال آن به گیرنده های سطحی پلاکت طی مراحل پلاک اولیه پلاکتی ایجاد و با فعال شدن پلاکت ها و رها شدن مواد از داخل پلاکت فاز ثانویه آغاز می شود.

### ۲- فاز ثانویه:

غیر از فاکتور فون ویلبراند (V.W.F) که در گرانول های های مگا کاریوسیت و اندوتلیوم عروق ساخته می شود، کلیه فاکتورهای انعقادی دیگر در کبد سنتز می شوند و در جریان خون به صورت فاکتورهای خنثی حرکت می کنند ولی به محض تشکیل پلاک پلاکتی با تأثیر بر روی یکدیگر به صورت آبشاری فعال شده و در نهایت منجر به تشکیل لخته می شوند. فعال شدن این آبشار از دو مسیر داخلی و خارجی آغاز و در نهایت در مسیر مشترک، مرحله تشکیل فیبرین را به سرانجام می رساند.

### الف- در مسیر داخلی



چسبنده (von willebrand factor) در معرض قرار می گیرند. فون ویلبراند (VWF) به عنوان پل ارتباطی بین کلاژن دیواره عروق آسیب دیده و گیرنده های پلاکت عمل کرده و بدین صورت زمینه ایجاد پلاک انعقادی ایجاد می گردد. در واقع هموستاز اولیه در پاسخ به صدمه دیواره عروق و تماس خون با لایه زیر اندوتلیوم آغاز می شود. (Figure 1,2,3)

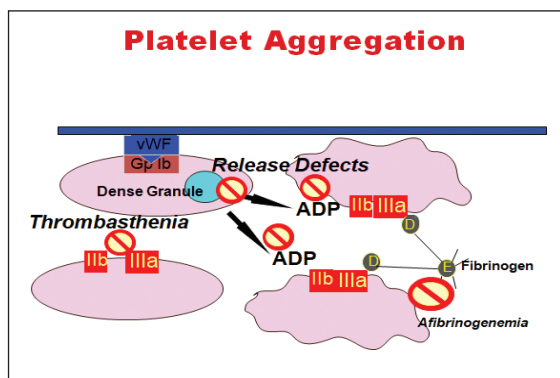


Figure 1

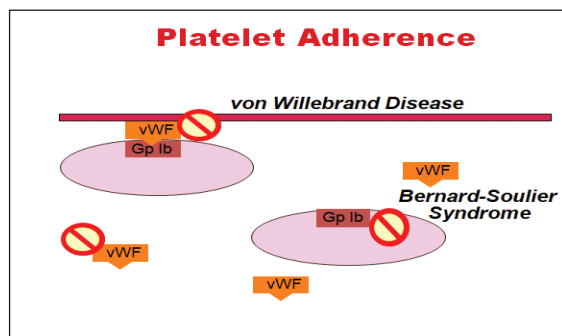


Figure 2

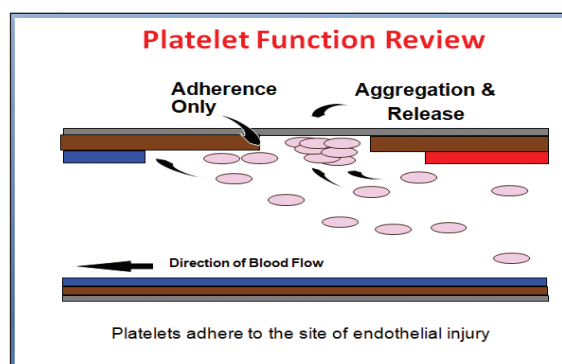


Figure 3

کلیه فاکتورهای این مسیر در جریان خون موجود می باشند و با آزمایش (PT) پروترومبین تایم و در نهایت با پیگیری مسیر مشترک نقص های احتمالی فاکتورهای انعقادی تشخیص داده می شوند.

### ب- در مسیر خارجی

پروتئین هایی دیواره غشای زیر اندوتلیوم (فاکتورهای بافتی) باعث فعال شدن فاکتورهای انعقادی موجود در جریان خون شده و در مسیر مشترک نهایتاً منجر به تشکیل لخته می شود و نقص های احتمالی فاکتورها در این مسیر با آزمایش APTT قابل ردیابی است.

سیستم فیبرینولیتیک مرحله انتهایی می باشد. این سیستم به منظور کنترل سیستم انعقادی و محدود ساختن لخته آغاز می شود. که پلاسمین طی مراحل فعال شده و فیبرین را حل می کند.

**کلید واژه:** پلاک پلاکتی، هموستاز، نقش PT, PTT و پلاسمین

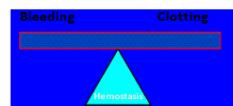
هموستاز مرحله بسیار منظم است که خون به صورت سیال و بدون لخته در عروق سالم حرکت کرده و در صورت بروز ضایعه در عروق، به صورت سریع در محل آسیب دیده لخته ایجاد کند.

در این مراحل دینامیک به منظور جلوگیری از خونریزی و کنترل لخته، سه مرحله هوشمندانه اتفاق می افتد:

هموستاز اولیه، آبشار انعقادی (هموستاز ثانویه) و سیستم فیبرینولیزیس

### Hemostasis

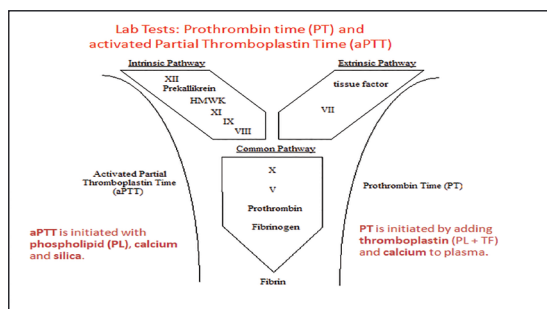
- Maintains blood in a fluid, clot free state in normal blood vessels.
- Ready to form a hemostatic plug (clot) at the site of vascular injury.



### هموستاز اولیه

اندوتلیوم عروق و پلاکت ها دو بازیکن اصلی در این مرحله می باشند. اندوتلیوم عروق به صورت استراتژیک بین بافت عروق و خون قرار گرفته و در صورت آسیب به اندوتلیوم مولکول های

می‌توان بر اساس این الگوریتم پیگیری کرد. آزمایش PT (PROTHROMBIN TIME) فاکتورهای داخلی و مشترک و aPTT (ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME) فاکتورهای موسوم به خارجی و مسیر مشترک را بررسی می‌کند. (Figure 4)



(Figure 4) Classical Coagulation Cascade

در بررسی بیماری‌های خونریزی دهنده و انعقادی مصاحبه و معاینه با بیمار در روند تشخیص اهمیت فراوانی دارد.

#### در بررسی بیماری‌های خونریزی دهنده: (Hemorrhagic-Tendency)

بررسی مواردی چون جنس، سن شروع علائم خونریزی، محل خونریزی (جلدی، عمقی، دهانی)، سابقه تأخیر در خونریزی ناف بعد از تولد، بررسی حجم و زمان خونریزی قاعدگی، سابقه خانوادگی، مصرف دارو، خونریزی مفاصل، گوارشی و مغزی بایستی مد نظر قرار گیرد.

#### در حالات لختگی: (Thrombotic Tendency)

در موارد وجود لخته (ترومبوز) بررسی وضعیت بیمار از نظر موارد زیر بسیار اهمیت دارد:

سن شروع علائم بیماری، نوع لخته (شریانی، وریدی)، محل شروع لخته (عروق مغزی، کبدی یا شکمی)، مصرف داروها (داروهای جلوگیری) در زمان و متعاقب بارداری و بستری بودن طولانی مدت.

#### تست‌های مربوط به هموستاز ثانویه

- 1- Prothrombin Time (PT)
- 2- Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)
- 3- Thrombin Time (TT)
- 4- Fibrinogen

پلاکت‌ها و انقباض دیواره عروق نقش اصلی را در ایجاد هموستاز اولیه و تشکیل پلاک پلاکتی به عهده داشته و در زمان کوتاهی پس از صدمه ایجاد می‌شود و از خونریزی در عروق کوچک و آرتریول‌ها و ونول‌ها جلوگیری می‌کند.

واکنش بین پروتئین‌های پلاسما و گیرنده‌های سطح پلاکت، پوشش اولیه را در سطح دیواره عروق آسیب دیده آغاز می‌کنند و پلاک اولیه پلاکت را ایجاد و بدین وسیله سیستم انعقاد ثانویه را فعال می‌کنند.

آزمایش‌های زیر برای بررسی هموستاز اولیه صورت می‌گیرد:

۱. شمارش پلاکت (CBC) و بررسی اسمیر خونی بیمار
۲. بررسی زمان سیلان خون BT (با روش IVY، PFA100).
۳. آزمایش‌های عملکرد پلاکت (Platet foundation test) با روش‌های در دسترس (lumino aggrigometry، platet aggregation test).

#### هموستاز ثانویه

غیر از فاکتور فون ویلبراند (VWF) که در ارگان‌های مختلف از جمله اندوتلیال و مگاکاریوسایت‌ها ساخته می‌شود، بقیه فاکتورهای انعقادی در سلول‌های کبدی تولید می‌شوند. این پروتئین‌ها در پلاسما به صورت پروآنزیم و پروکوفاکتور حرکت کرده و در صورت نیاز به لخته، فعال می‌شوند. مدل تشکیل انعقاد به صورت آبشار انعقادی ایجاد می‌شود به طوری که هر فاکتور انعقادی به صورت پروآنزیم تبدیل به آنزیم فعال شده و مراحل انعقاد خون با دو مدل مسیر داخلی (intrinsic pathway) که همه پروتئین‌های مؤثر این مسیر، داخل خون می‌باشند و مسیر خارجی (extrinsic pathway) که با پروتئین‌های لایه زیرین اندوتلیوم فاکتورهای بافتی (TISSUE FACTOR) فعال شده و نهایتاً در یک مسیر مشترک منجر به تشکیل لخته می‌شود. در هموستاز ثانویه که با فعال شدن فاکتورهای انعقادی صورت می‌گیرد چند دقیقه برای تشکیل پلاک فیبرینی زمان نیاز است و باعث جلوگیری از خونریزی در عروق بزرگ می‌شود.

این دو مسیر شمای Y-SHAPE ایجاد کرده و از نظر آزمایش‌های بالینی نقص‌های احتمالی فاکتورها را



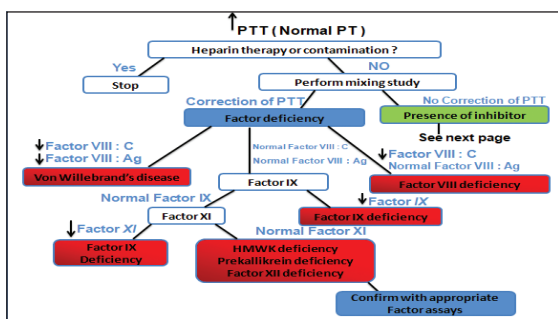


Figure 8

با توجه به نتایج آزمایش‌های بررسی هموستاز ثانویه بر اساس الگوی (Y-Shape) پیگیری احتمالی نقص فاکتورهای انعقادی با پیگیری مسیرهای داخلی و خارجی میسر می‌گردد. که با توجه به الگوریتم‌های پیوست (Figure 5,6,7,8)، نقص فاکتورهای انعقادی و یا وجود مهارکننده‌ها و یا مصرف داروهای ضد انعقاد را می‌توان مورد بررسی قرار داد. در نهایت پلاکت و تولید ترومبین نقش حیاتی را در انعقاد خون ایفا می‌کند.

بهترین تست‌های غربالگری متعاقب بررسی دقیق معاینات بالینی بیمار صورت می‌پذیرد و در حالتی که در بررسی بالینی خونریزی وجود دارد ولی PT, aPTT, BT و پلاکت‌ها نرمال باشند بایستی کمبود فاکتور ۱۳ و Dysfibrinogenemia و اختلالات فیبرینو لایتیک از جمله  $\alpha$ 2-antiphospho lipid deficiency باید در نظر داشت.

### سیستم فیبرینولیز

در این سیستم پلاسمینوژن به عنوان یک پرو آنزیم توسط فعال کننده پلاسمینوژن تبدیل به پلاسمین فعال شده که فیبرین را تخریب می‌کند.

### References:

- 1- Wallach S interpretation, diagnostic tests.
- 2- Margareth castro Ozelo, Roman Zapata Esp, Mohammad Qadura, Roubeh chegeni, Maha Othman. Molecular Genetic Testing of Hemostasis and Thrombosis in Developing Countries: Achievements, hopes, and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34:569-578.
- 3- Pier Mannuccio, Stefano Duga, and Flora Peyvandi Recessively inherited coagulation disorders *Blood*, 1 september 2004, vol.104, no 5, pp.1243-1252.
- 4- Afrasiabi A, Artoni A, Karimi M, Peyvandi F, Ashouri E, Mannucci PM. Glanzmann thrombasthenia and Bernard-soulier syndrome in south of Iran. *Clin Lab Haematol* 2005; 27:324-327.
- 5- Hemker HC, Kahn MJ. Reaction sequence of blood coagulation. *Nature* 1967; 215:1201-2.
- 6- Alemu A, Amuda T and Aregaegn T. Ambo University Collage Medicin and Health Science. approach to bleeding disorders in pediatric patients. *Sep*, 10/2014.
- 7- JR Call Physician Edinb 2014. Y Chee Consistent Hematology national university hospital Singapore.

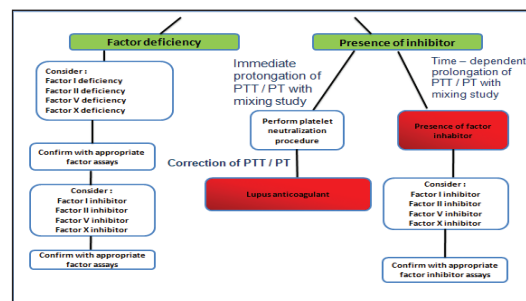


Figure 5

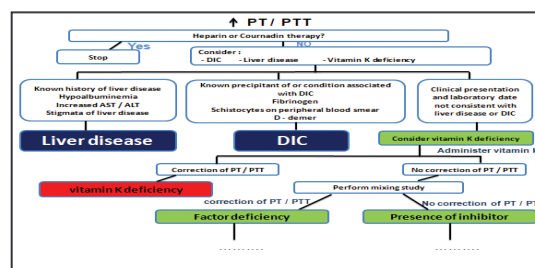


Figure 6

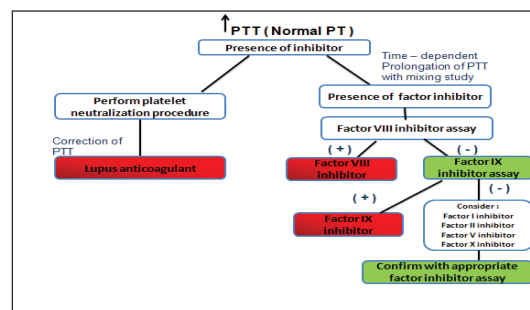


Figure 7