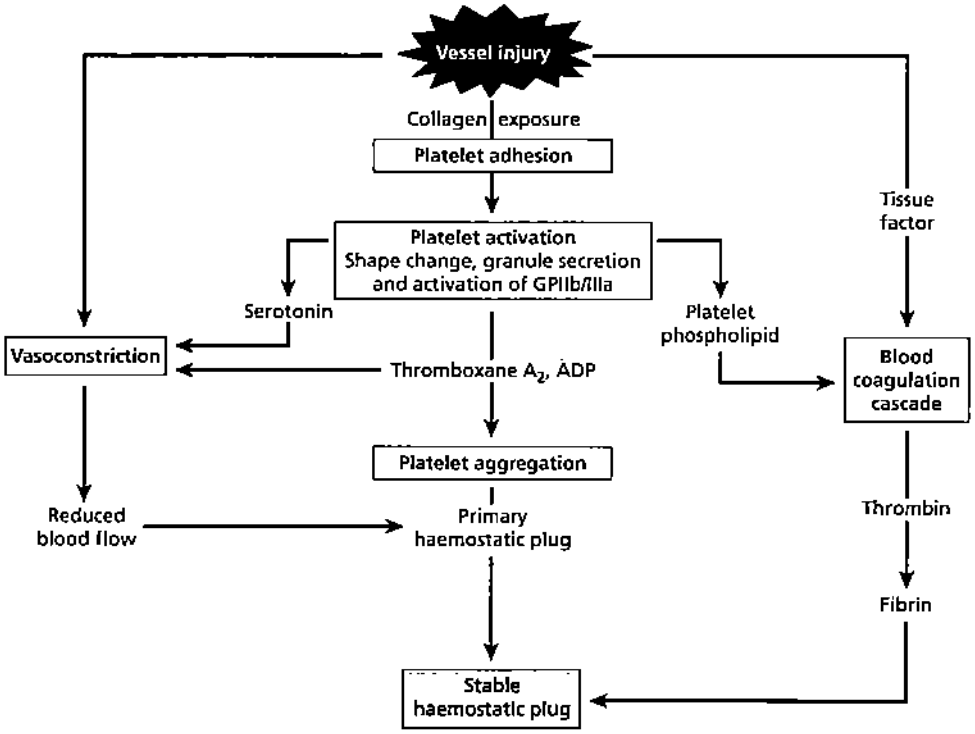
فصل ۵

پلاکت‌ها، انعقاد خون و هموستاز

پاسخ هموستاتیک طبیعی به آسیب عروقی بستگی به ارتباط متقابل بسیار نزدیک بین دیواره عروق خونی، پلاکت‌های گردش خون و فاکتورهای انعقادی دارد (شکل ۱-۵). برای ادامه زندگی وجود یک مکانسیم سریع و کارآمد برای توقف خونریزی از محل آسیب عروقی ضروری است. با این وجود چنین پاسخی نیازمند کنترل دقیقی است تا از ایجاد شدن لخته‌های بزرگ و بی مورد در عروق سالم جلوگیری نموده و پس از ترمیم آسیب عروقی نیز لخته ایجاد شده را تجزیه و تخریب نماید. بنابراین سیستم هموستاز تعادل دقیقی بین مکانسیم‌های انعقادی یا پروکوآگولان و ضد انعقادی یا آنتی کوآگولان برقرار ساخته است که توسط سیستم فیبرینولایز تکمیل می‌شود. پنج *عامل مهم شرکت کننده در روند هموستاز عبارتند از پلاکت‌ها، فاکتورهای انعقادی، مهار کننده‌های انعقادی، سیستم فیبرینولایز و عروق خونی.*



شکل ۱-۵. ارتباطات بین جدار عروق، پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی در روند هموستاز

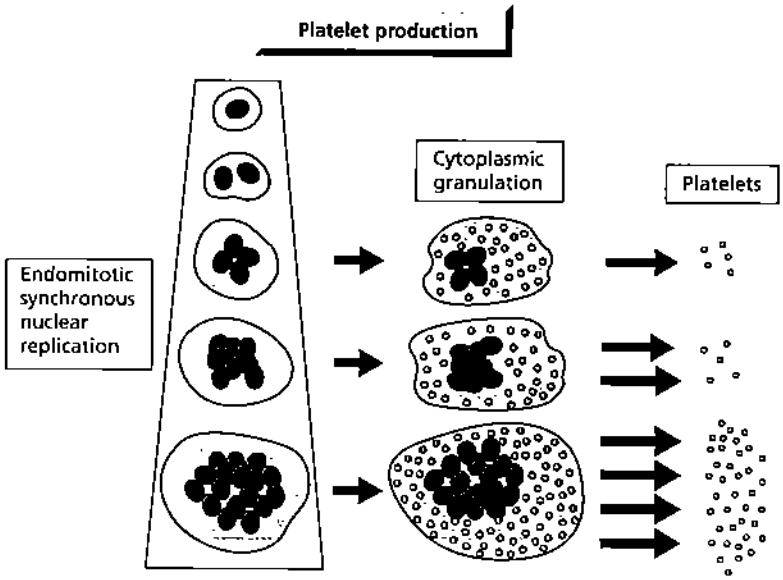
اجزای تشکیل‌دهنده پاسخ هموستاتیک

پلاکت‌ها

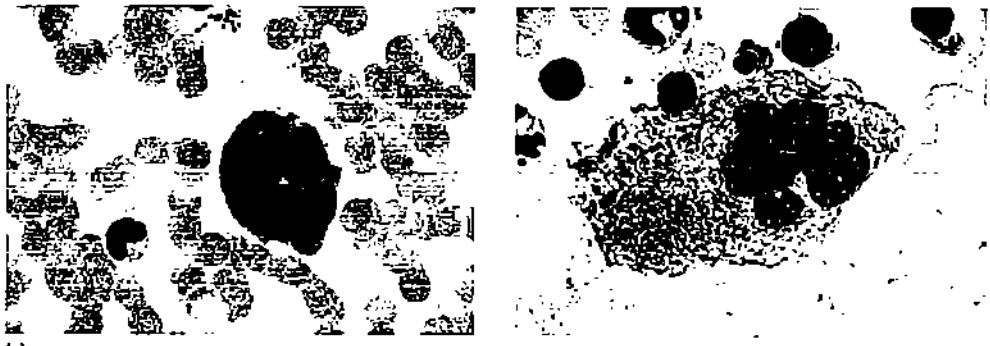
تولید پلاکت‌ها

پلاکت‌ها در مغز استخوان و در اثر قطعه قطعه شدن سایتوپلاسم مگاکاریوسایت‌ها که یکی از بزرگ‌ترین سلول‌های بدن هستند، تولید می‌شوند. پیش‌ساز مگاکاریوسایت، مگاکاریوبلاست نام دارد که در یک روند تمایزی از سلول اوّلیه خون‌ساز تولید می‌شود. مگاکاریوسایت‌ها با تقسیم‌های متوالی و هم زمان هسته در روندی موسوم به اندومیتوزیس (Endomitosis) بالغ می‌شوند. در این روند حجم سایتوپلاسم همراه با تعداد لب‌های هسته افزایش دوبرابری می‌یابند بدون آن‌که هسته‌ها و سایتوپلاسم تقسیم شوند. بدین ترتیب با افزایش لب‌های هسته، سایتوپلاسم نیز حجیم‌تر خواهد گشت (شکل ۲-۵).

متعاقب پایان یافتن روند اندومیتوزیس، شاهد تقسیم سایتوپلاسم مگاکاریوسایت در روندی خواهیم بود که به نام سیستم تعیین‌کننده حدود غشایی (Demarcation membrane system = DMS) موسوم بوده و در نهایت آن‌را به یک سلول به شدت تقسیم شده و دارای یک شبکه پیچیده داخل سایتوپلاسمی تبدیل می‌نماید. در ساختار شبکه درون سایتوپلاسمی، فسفولیپیدی به نام PL-4-5-P (2) نقش دارد. از آن‌جایی‌که PL-4-5-P (2) فسفولیپیدی منحصر به غشای پلاسمایی است، امروزه محققان بر این باورند که در شکل‌گیری روند DMS، علاوه بر اندوپلاسمیک رتیکولوم و محتویات وزیکول‌های آزاد شده از دستگاه‌های گلژی، غشای پلاسمایی نیز نقش دارند.در مراحل متغیری از روند تکاملی که در اغلب موارد مرحله هشت هسته‌ای است، سایتوپلاسم مگاکاریوسایت گرانولار می‌گردد. مگاکاریوسایت‌های بالغ بسیار بزرگ بوده، هسته‌ای واحد ولی لوبوله و کناری داشته و نسبت هسته به سایتوپلاسم آن‌ها کم است (شکل ۳-۵). مگاکاریوسایت‌های بالغ درپشت دیواره سینوس‌های مغراستخوان قرار گرفته، سایتوپلاسم خود را وارد مجاری وریدی می‌نمایند. با قطعه قطعه شدن رأس قسمت گسترش یافته سایتوپلاسم در مجاری وریدی، پلاکت‌ها شکل می‌گیرند.هر مگاکاریوسایت تولید حدود ۱۰۰۰ الی ۵۰۰۰ پلاکت می‌نماید (شکل ۳-۵). حد فاصل زمانی بین تمایز سلول بنیادی تا تولید پلاکت در انسان، به‌طور متوسط حدود ۱۰ روز است.



شکل ۲-۵. نمای ساده شده از نحوه ساخته شدن پلاکت توسط مگاکاریوسایت



شکل ۳-۵. مگاکاریوسایت‌های نابالغ (a) و بالغ (b)

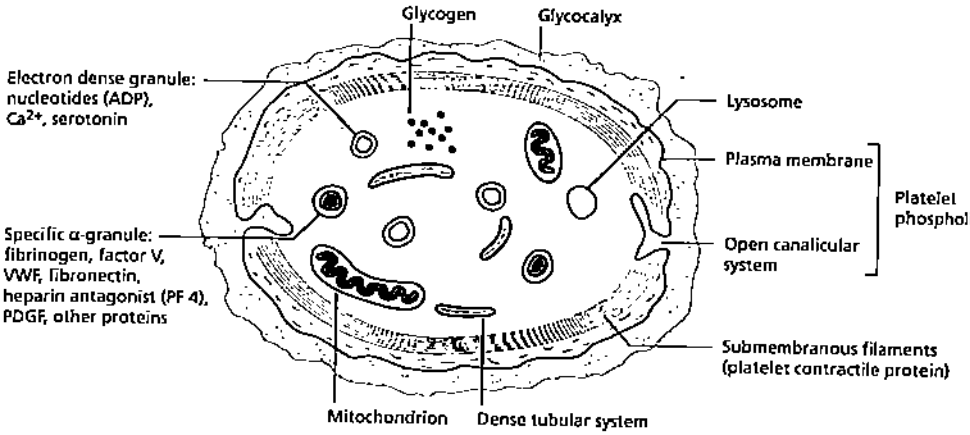
ترومبوپوئیتین اصلی‌ترین تنظیم کننده تولید پلاکت بوده، به‌طور مرتب توسط کبد و کلیه‌ها تولید می‌گردد. ترومبوپوئیتین موجب افزایش تعداد و سرعت بلوغ مگاکاریوسایت‌ها از طریق گیرنده خود موسوم به cMpl می‌شود. ۶ روز بعد از آغاز ترومبوپوئیتین‌درمانی، تعداد پلاکت‌ها افزایش یافته و برای مدت ۷ الی ۱۰ روز بالا باقی می‌ماند. گرچه خود ترومبوپوئیتین جهت مصارف بالینی در دسترس نمی‌باشد ولی امروزه ترکیبات تقلید کننده آن وجود دارند که قادرند به cMpl متصل گشته و تعداد پلاکت‌ها را افزایش دهند. پلاکت‌ها نیز دارای گیرنده‌های cMpl برای ترومبوپوئیتین بوده، با برداشت آن از جریان خون مقادیر ترومبوپوئیتین را کاهش داده و بدین ترتیب ساخت خود را کنترل می‌نمایند. بنابراین سطح پلاسمایی ترومبوپوئیتین در موارد ترومبوسایتوپنی ناشی از آپلازی مغز استخوان بالا بوده و برعکس در ترومبوسایتوزیس کاهش دارد. مقادیر هموسیدرین درون سلول‌های کبدی و کلیوی و درنتیجه سطح پلاسمایی فریتین بر روی تولید ترومبوپوئیتین اثر مهاری داشته و به‌همین علت نیز هموسیدروزیس و هموکروماتوزیس ازجمله دلائل ترومبوسایتوپنی مزمن ولی خفیف محسوب می‌شوند.

تعداد طبیعی پلاکت‌ها در دامنه $150-400\times10^{9}$/L قرار داشته و میانگین آن‌ها حدود 250×10^{9}/L می‌باشد. طول عمر پلاکت‌ها توسط نسبت درون سلولی پروتئین آپوپتوتیک BAX به پروتئین ضد آپوپتوزیس BCL-2 تعیین گشته و به‌طور طبیعی حدود ۷ تا ۱۰ روز است. به‌طور طبیعی در هرلحظه تا یک سوم برون‌ده پلاکتی مغز استخوان در طحال به دام افتاده، این رقم در اسپلینومگالی‌های شدید به ۹۰٪ نیز می‌رسد.

ساختمان پلاکت

پلاکت‌ها محدب‌الطرفین و بسیار کوچک بوده، ۰٫۵ ± ۳٫۰ میکرومتر قطر داشته و حجم آن‌ها ۷ الی ۱۲ فمتولیتر است. شکل ۴-۵ نشان‌گر فراساختمان پلاکت‌ها است. گلیکوپروتئین‌های سطح غشایی از اهمیت خاصی به‌خصوص در واکنش‌های اتصال (چسبندگی) و تجمع پلاکتی برخوردار هستند. این دو واکنش موجب پیدایش لخته اوّلیه پلاکتی در جریان هموستاز می‌شوند. اتصال پلاکت‌ها به کلاژن توسط گلیکوپروتئین I_a (GPI_a) تسهیل می‌گردد.

در اتصال پلاکت‌ها به فاکتور فون ویل‌براند (VWF) و درنتیجه اتصال آن‌ها به‌سطوح زیر اندوتلیالی و آغاز فعل و انفعالات علامت و خبردهی، گلیکوپروتئینIb (که دارای عملکرد معیوبی در سندروم برنارد- سولیر است) و همچنین مجموعه IIb/IIIa (که به نام اینتگرین αIIbβ3 نیز موسوم بوده و در ترومباستنیای گلانزمان عملکرد مختلی دارد) موثر هستند (شکل‌های ۵-۵ و ۶-۵). در عین حال مجموعه IIb/IIIa به‌عنوان گیرنده فیبرینوژن نیز عمل نموده و در واکنش تجمع و تراکم پلاکتی حائز اهمیت می‌باشد. غشای پلاسمایی پلاکت به داخل سایتوپلاسمش امتداد یافته و ایجاد یک سیستم غشایی را می‌نماید که به سطح پلاکت راه داشته (سیستم کانالیکولی باز)، تأمین کننده سطح وسیع فعالی جهت جذب انتخابی پروتئین‌های انعقادی از پلاسما است.



شکل ۴-۵. فراساختمان یک پلاکت. ADP: آدنوزین دای‌فسفات، PDGF: فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت، VWF: فاکتور فون ویل‌براند

فسفولیپیدهای غشایی که در سابق موسوم به فاکتور۳ پلاکتی بوده‌اند، نقش مهمی را در تبدیل فاکتور انعقادی X به X_a و پروترومبین (فاکتور II انعقادی) به ترومبین (فاکتور II_a) ایفاء می‌نمایند (شکل ۷-۵).

پلاکت‌ها دارای سه نوع گرانول ذخیره‌ای هستند که عبارتند از گرانول‌های متراکم، α و لیزوزومال (شکل ۴-۵). گرانول‌های اختصاصی فراوان‌تر α حاوی فاکتورهای انعقادی به‌خصوص فیبرینوژن، VWF، فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF)، آنتاگونیست هپارین موسوم به فاکتور ۴ پلاکتی (PF4)، β- ترومبوگلبولین و دیگر پروتئین‌ها هستند. گرانول‌های متراکم فراوانی کم‌تری داشته، حاوی آدنوزین دای‌فسفات (ADP)، آدنوزین تری‌فسفات (ATP)، سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین = 5-HT) و یون کلسیم می‌باشند. لیزوزوم‌ها حاوی آنزیم‌های هیدرولایتیک و پراوکسی‌زوم‌ها دارای کاتالاز می‌باشند. پلاکت‌ها همچنین غنی از پروتئین‌های انتقال دهنده پیام و انکلت سلولی هستند که آن‌ها را قادر به تغییر حالت سریع از خاموش و غیرفعال به فعال متعاقب آسیب عروقی می‌سازند. در طی مرحله رهاسازی که بعداً توضیح داده می‌شود، مواد درون گرانول‌ها به‌داخل سیستم کانالیکولی باز تخلیه گشته و از این طریق در محیط آزاد می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های پلاکتی

تعداد متعددی پروتئین‌های آنتی‌ژنیک در سطح پلاکت‌ها شناسایی شده‌اند که در واکنش‌های خودایمن اختصاصی علیه آن‌ها نقش داشته و به نام آنتی‌ژن‌های پلاکت انسانی (HPA) خوانده می‌شوند. در اغلب موارد دو آلل مختلف وجود دارند که به نام‌های a و b شناخته می‌شوند (مانند HPA-1a). همچنین گرچه پلاکت‌ها در سطح خود آنتی‌ژن‌های سیستم ABO و کلاس I آنتی‌ژن‌های لکوسایت انسانی (HLA) را نیز بیان می‌نمایند، امّا قادر به بیان آنتی ژن‌های کلاس HLA- II (II) این سیستم نمی‌باشند. در عین حال، پلاکت‌ها فاقد آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی Rh در سطح خود هستند.

عملکرد پلاکت

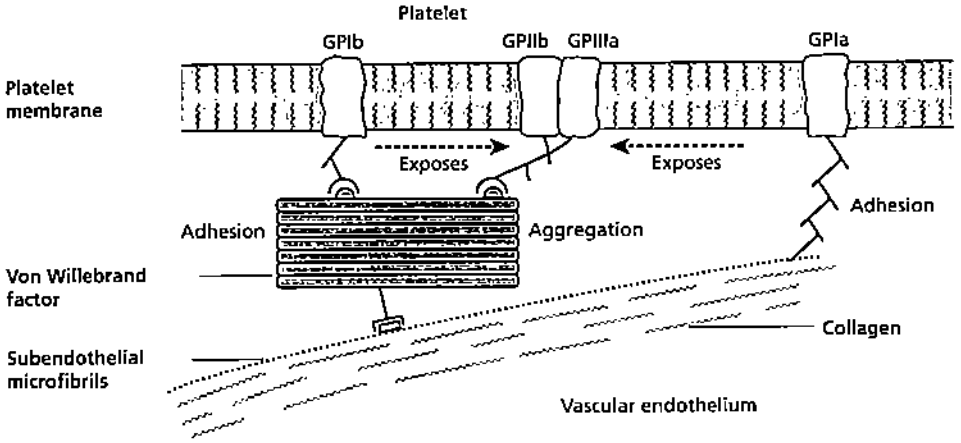
اصلی‌ترین عملکرد پلاکت‌ها تشکیل توده‌ها یا پلاک‌های مکانیکی در روند پاسخ هموستاتیک طبیعی نسبت به آسیب عروقی است. درصورت فقدان پلاکت‌ها نشت خود به خودی خون از عروق کوچک رخ می‌دهد عملکرد پلاکت‌ها را می‌توان در ۳ گروه طبقه‌بندی نمود که عبارتند از اتصال یا چسبیدن (Adhesion)، تجمع یا اگریگاسیون (Aggregation) و واکنش‌های ترشحی یا رهاسازی (Release actions) که منجر به تقویت روند

انعقاد (Ampilification) خواهد شد. بی‌حرکت شدن پلاکت‌ها در محل‌های آسیب عروقی نیاز به واکنش‌های متقابل اختصاصی بین پلاکت‌ها با دیواره عروق (اتصال یا چسبیدن) از یک‌سو و پلاکت‌ها با یک‌دیگر (تجمع یا اگریگاسیون) از سویی دیگر دارد که هر دو آن‌ها تا حد زیادی از طریق فاکتور فون ویل‌براند (VWF) صورت می‌پذیرند.

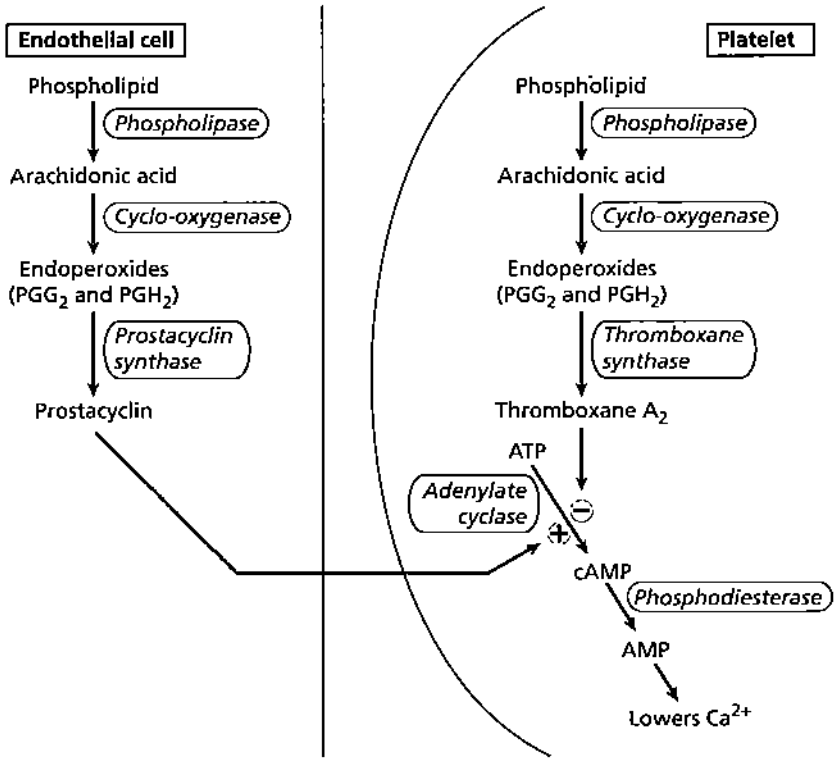
فاکتور فون ویل‌براند (VWF)

فاکتور فون ویل‌براند (VWF) در اتصال پلاکت‌ها به دیواره آسیب دیده عروقی و همچنین در اتصال آن‌ها به یک‌دیگر و شکل‌گیری توده پلاکتی یا اگریگاسیون نقش دارد (شکل ۵-۵). VWF همچنین حمل و نقل کننده فاکتور VIII انعقادی در جریان خون بوده و در گذشته به آنتی‌ژن مرتبط با فاکتور VIII (VIII-Rag) موسوم بوده است. VWF گلیکوپروتئینی غنی از سیستئین و مولتی‌مری بزرگ بوده، وزن مولکولی آن در دامنه $۰٫۸ \times ۱۰^{۶}$ - ۲۰ دالتون قرار دارد. از ۲ الی ۵۰ زیرجزء دایمریک تشکیل شده که با پیوندهای دی‌سولفیدی به‌هم متصل شده‌اند. VWF توسط ژنی بر روی کروموزوم شماره ۱۲ کد گشته، توسط سلول‌های اندوتلیال و مگاکاریوسایت‌ها ساخته شده و به‌ترتیب در اجسام Weibel-palade سلول‌های اندوتلیال و گرانول‌های α مگاکاریوسایت‌ها و پلاکت‌ها ذخیره می‌شود.

تقریباً تمام VWF موجود در پلاسما از سلول‌های اندوتلیال ریشه گرفته، ترشح و آزاد شدن آن در پلاسما با دو مکانسیم یا مسیر مجزا صورت می‌پذیرد. اکثر VWF تولید شده در اثر ترشح مداوم سلول اندوتلیال وارد پلاسما گشته و مقدار کم‌تری در اجسام Weibel-palade ذخیره می‌شود. VWF ذخیره شده قادر است، تحت تأثیر پاره‌ای از مواد و شرایط همچون استرس، فعالیت شدید بدنی، تزریق آدرنالین و یا دسموپرسین (۱- دی آمینو- ۸- D- آرژنین وازوپرسین= DDAVP) آزاد گشته و سطح پلاسمایی خود را افزایش دهد. VWF آزاد شده از اجسام Weibel-palade به‌شکل مولتی‌مرهای بزرگ و یا بسیار بزرگ بوده، فعال‌ترین و چسبنده‌ترین شکل آن‌را تشکیل می‌دهند. این ملکول‌های غول‌پیکر در پلاسما شکسته شده، تبدیل به انواع مونومر و مولتی‌مرهای کوچک‌تر می‌شود. این عمل توسط متالوپروتئاز اختصاصی پلاسمایی موسوم به ADAMTS-13 صورت می‌پذیرد.



شکل ۵-۵. نحوه اتصال (چسبندگی) پلاکت به سطوح زیر اندوتلیالی. اتصال مجموعه گلیکوپروتئینی Ib (GPIb) متشکل از GPIbα، GPIbβ، GPIX و GPV به فاکتور فون ویل‌براند منجر به چسبندگی پلاکت به سطوح زیر اندوتلیالی گشته، به فعال شدن پلاکت و گیرنده‌های IIb/IIIa (اینتگرین αIIbβ3) سطح آن می‌انجامد. گیرنده‌های IIb/IIIa نیز به نوبه خود محل اتصالی برای فیبرینوژن و فاکتور فون ویل‌براند بوده، تظاهر آن‌ها در نهایت منجر به تجمع (اگریگاسیون = Aggregation) پلاکتی خواهد شد. گیرنده‌های GPIa نیز به‌طور هم‌زمان اجازه اتصال مستقیم پلاکت به رشته‌های کلاژن را داده. با این اتصال نیز پلاکت و گیرنده‌های IIb/IIIa سطح آن فعال خواهند شد.



شکل ۶-۵. نحوه سنتز پروستاسایکلین و ترومبوکسان A_2. اثرات متناقض این دو ماده بر روی فعالیت پلاکت‌ها با واسطه تغییر در مقادیر درون پلاکتی آدنوزین موتوفسفات حلقوی (cAMP) القاء می‌گردد. سطح درون پلاکتی cAMP تابع میزان فعالیت آنزیمی به نام آدنیلات سایکلاز است. از طریق تحریک فعالیت این آنزیم، پروستاسایکلین فعال شدن پلاکت‌ها را مهار نموده و برعکس با مهار فعالیت آن، ترومبوکسان A_2 موجبات فعال شدن پلاکت‌ها را فراهم می‌سازد. در روند اتصال و تجمع پلاکتی، بالا بودن سطح یون‌های آزاد کلسیم درون سایتوپلاسمی اهمیت زیادی دارد. cAMP کنترل کننده و کاهش دهنده سطح یون‌های آزاد کلسیم درون پلاکتی است. به‌همین علت نیز بالا بودن مقادیر cAMP درون سایتوپلاسمی، منجر به کاهش یون کلسیم آزاد شده از اتصال و تجمع پلاکتی ممانعت به‌عمل می‌آید. ATP: آدنوزین تری‌فسفات، PG: پروستاگلاندین، Ca^{++}: یون کلسیم.

تجمع (اگریگاسیون) پلاکتی

از ویژگی‌های این مرحله، اتصال متقابل بین پلاکت‌ها از طریق گیرنده‌های IIb/IIIa سطح پلاکت‌های فعال شده و به‌کمک پل‌های فیبرینوژنی می‌باشد. گرچه هر پلاکت غیرفعال دارای حدود $۵۰-۸۰ \times ۱۰^۳$ گیرنده GPIIb/IIIa در سطح خود می‌باشد امّا به فیبرینوژن، VWF و یا سایر لیگاندها متصل نگشته و غیرفعال هستند. تحریک پلاکت‌ها موجب افزایش تعداد و فعال شدن مولکول‌های این گیرنده در سطح آن‌ها شده و پلاکت‌ها را قادر می‌سازد تا از طریق پل‌های فیبرینوژنی به یکدیگر متصل شوند.

واکنش ترشحی پلاکت‌ها و تقویت روند

فعال شدن اوّلیه پلاکت‌ها توسط آگونیست‌های مختلف، القاءکننده پیام‌رسانی درون سلولی بوده و منجر به ترشح مواد درون گرانول‌های α و δ می‌گردد. رها شدن محتویات درون گرانول‌های α نقش مهمی را در شکل‌گیری آگریگاسیون و پایداری توده پلاکتی ایفاء می‌نماید. به‌علاوه آزاد شدن ADP از گرانول‌های متراکم یا δ نیز، نقش مهمی در بازخورد (فیدبک) مثبت و فعال شدن پلاکت‌های جدیدالورود دارد.

ترومبوکسان A_2 (TXA_2) یکی از دو حلقه اصلی بازخورد مثبت پلاکتی بوده، در تقویت ثانویه فعال شدن

پلاکتی و شکل‌گیری اگریگه‌های پایدار نقش دارد. TXA_2 به‌صورت علی‌الرأس و در اثر فعال شدن فسفولیپاز A_2 (PLA_2) سایتوپلاسمی ایجاد می‌گردد. TXA_2 ماده ناپایداری است که موجب کاهش آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) در داخل پلاکت گشته و بدین‌ترتیب آغازگر واکنش ترشحی می‌باشد (شکل ۶-۵). ترومبوکسان A_2 نه‌تنها موجب تقویت اگریگاسیون پلاکتی می‌شود بلکه دارای فعالیت انقباضی بسیار قدرت‌مندی بر روی جدار عروق نیز می‌باشد. فعالیت ترشحی پلاکت‌ها به‌وسیله موادی که موجب افزایش سطح cAMP درون پلاکتی می‌شوند، مهار می‌گردد. یکی از این مواد پروستاگلاندین I_2 (PGI_2) یا پروستاسایکلین نام دارد که توسط سلول‌های اندوتلیال جدار عروق ساخته می‌شود. PGI_2 مهارکننده قوی اگریگاسیون پلاکتی بوده و از قرارگیری آن‌ها در سطح سلول‌های اندوتلیال طبیعی جدار عروق ممانعت به‌عمل می‌آورد.

فعالیت پروکوآگولانی پلاکت‌ها

سطح خارجی غشای دو لایه پلاکت‌های در حالت استراحت، مملو از فسفولیپیدهای بدون بار الکتریکی همچون اسفینگومیلین و فسفاتیدیل کولین است. انتقال پیام‌های تحریک به داخل پلاکت موجب فعال شدن آنزیمی غشایی موسوم به اسکرمبلاز (آمینو فسفولیپید ترانس‌لوکاز) خواهد شد که وظیفه آن جابه‌جا نمودن فسفولیپیدهای غشای دو لایه است. فعالیت وابسته به انرژی اسکرمبلاز موجب تغییر مکان فسفاتیدیل سرین از لایه داخلی غشا به لایه بیرونی شده، به جای آن فسفاتیدیل کولین از لایه خارجی به لایه داخلی آمده و جایگزین خواهد شد. فسفاتیدیل سرین غنی از بارهای الکتریکی منفی بوده، بنابراین ورود آن به لایه خارجی غشا باعث منفی شدن بار الکتریکی سطح پلاکت‌های فعال شده خواهد شد که به نام فاکتور ۳ پلاکتی موسوم است. یون‌های کلسیم (Ca^{++}) موجود در پلاسما از یک‌طرف به سطح دارای بار منفی پلاکت‌های فعال شده متصل شده و ازطرف دیگر به فاکتورهای انعقادی فعال شده‌ای متصل می‌گردند که آن‌ها نیز دارای بار الکتریکی منفی هستند (فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K). این روند برای محدود شدن انعقاد ثانویه در پشت لخته پلاکتی ضروری است. در واقع بعد از اعمال ترشح و تجمع، غشای فسفولیپیدی پلاکت‌های فعال شده (فاکتور ۳ پلاکتی) در معرض تماس با فاکتورهای انعقادی قرار گرفته و شرایطی را برای انجام دو واکنش در آبشار انعقادی مهیا می‌سازد که هر دو آن‌ها وابسته به حضور یون کلسیم می‌باشند. در واکنش اوّل که به tenase موسوم است، فاکتورهای VIIIa، IXa و X شرکت داشته و نتیجه آن شکل‌گیری فاکتور Xa می‌باشد (شکل ۷-۵).

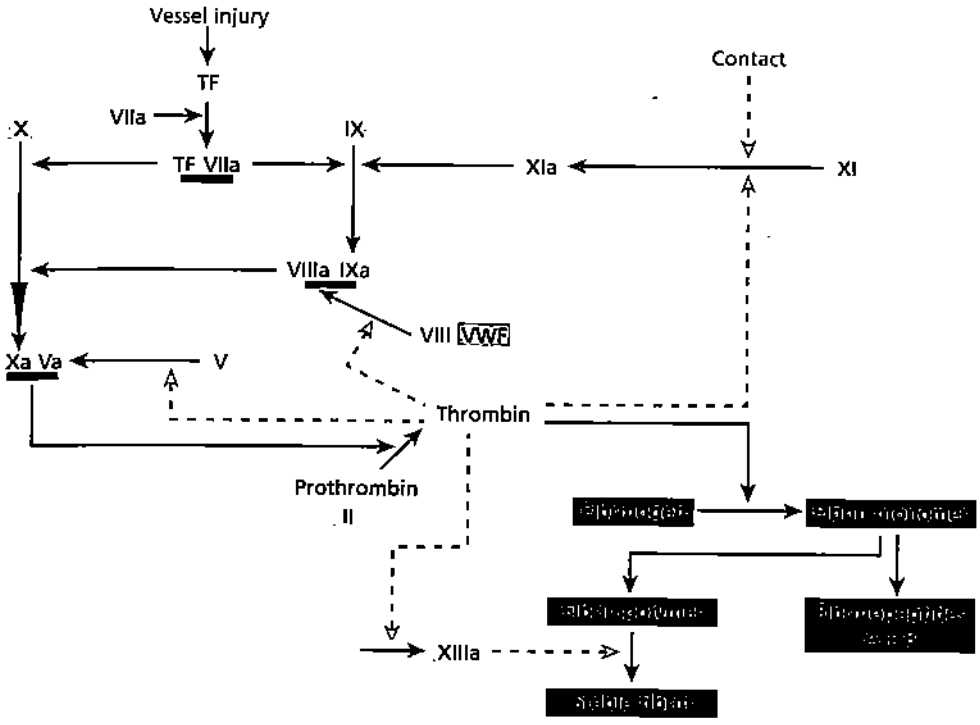
مسیر دوم پروترومبیناز نام داشته، موجب تولید شدن ترومبین توسط فاکتورهای X_a، V_a و پروترومبین (II) می‌شود. فسفولیپیدهای سطح پلاکتی فضای ایده‌آلی را جهت حضور غلظت‌های مناسب پروتئین‌های انعقادی و جهت‌دهی به واکنش‌های آن‌ها فراهم می‌سازند.

فاکتور رشد

فاکتور رشد منشاء گرفته از پلاکت (PDGF) در گرانول‌های اختصاصی α پلاکت‌ها قرار داشته، سلول‌های عضله صاف جدار عروق را تحریک و وادار به تکثیر نموده، این روند می‌تواند به بهبود دیواره عروقی آسیب دیده کمک کرده و آن را سرعت بخشد.

مهارکنندگان طبیعی عملکرد پلاکت‌ها

سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها و پلاکت‌ها تولید و ترشح کننده دائمی اکسید نیتریک (NO) هستند (شکل ۸-۵). نیمه‌عمر NO کوتاه و حدود ۳ الی ۵ ثانیه است. این ماده مهارکننده فعال شدن پلاکت‌ها بوده، تسهیل کننده گشاد شدن عروق می‌باشد. پروستاسیکلین سنتز شده به‌وسیله سلول‌های اندوتلیال نیز، با افزایش مقادیر گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) درون سایتوپلاسمی، فعالیت پلاکت‌ها را مهار نموده (شکل ۸-۵) و موجب گشادی عروق خواهد شد. در دیواره عروق سالم اکتونوکلئوتیدازی وجود دارد (CD39) که قادر است به‌عنوان یک ADPase عمل نموده و بدین ترتیب از اگریگاسیون پلاکتی ممانعت به‌عمل آورد.



شکل ۷-۵ آغاز مسیر فعال شدن روند انعقاد ثانویه خون توسط فاکتور بافتی (Tissue factor = TF)، متعاقب تماس پلاسما با سطوح زیر اندوتلیالی، فاکتور VII انعقادی به فاکتور بافتی (TF) برخورد نموده، فعال گشته (VII_a) و به آن متصل می‌گردد. مجموعه VII_a/TF قادر است تا به‌طور هم‌زمان فاکتورهای انعقادی IX و X را فعال سازد. مهار کننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) بازدارنده بسیار مهم مجموعه VII_a/TF محسوب می‌شود. مجموعه $VIII_a/IX_a$ تقویت کننده بسیار قوی X_a بوده، موجبات تبدیل شدن بیش‌تر فاکتور انعقادی X به X_a را فراهم می‌سازد. مجموعه X_a/V_a موجب شکسته شدن ملکول‌های پروترومبین و شکل‌گیری ترومبین می‌شود. ترومبین نیز به نوبه خود باعث شکسته شدن ملکول‌های فیبرینوژن و تبدیل آن‌ها به مونومرهای فیبرینی خواهد شد. با پلی‌مریزه شدن مونومرهای فیبرین، رشته‌های فیبرینی شکل می‌گیرند. ترومبین همچنین قادر است تا فاکتورها V، VIII، XI و XIII را فعال نماید (خطوط خط‌چین). با جدا نمودن فاکتور VIII از حمل و نقل کننده آن (فاکتور فون ویل‌براند - VWF)، ترومبین موجبات شکل‌گیری مجموعه‌های $VIII_a/IX_a$ و X_a/V_a را فراهم می‌سازد. در حالی که فاکتورهای انعقادی فعال نشان داده شده با رنگ سبز کم‌رنگ دارای فعالیت سرین پروتئازی هستند، فاکتورهای انعقادی فعال نشان داده شده با رنگ زرد، به‌عنوان کوفاکتور عمل می‌نمایند.

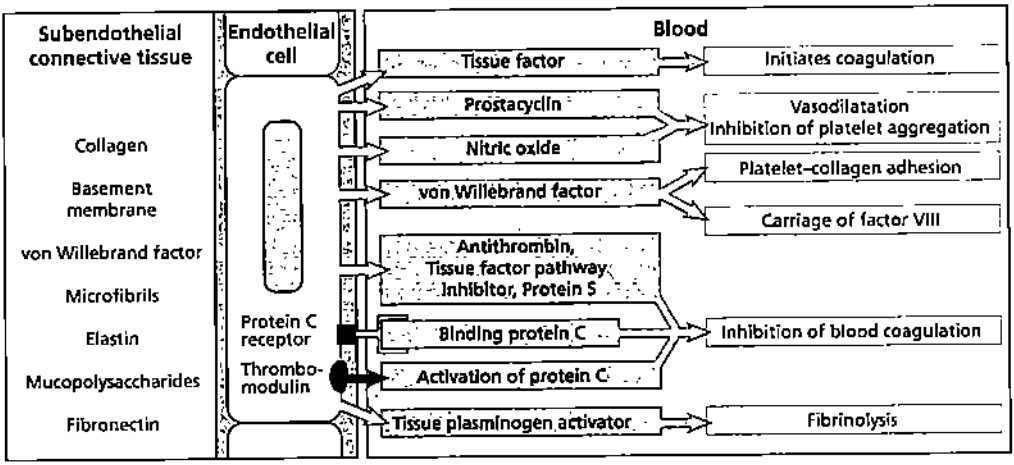
انعقاد خون

آبشار انعقادی

انعقاد خون از یک سیستم بیولوژیک تصاعدی تشکیل می‌شود که در طی آن تعداد نسبتاً اندکی مواد آغازگر، به‌صورت مرحله‌ای و با عمل پروتئولیز خود، آبشاری را فعال می‌سازند که در نهایت، مجموعه پروتئین‌های پیش‌ساز گردش خون موسوم به فاکتورهای انعقادی به‌شکل آنزیماتیک تولید ماده‌ای موسوم به ترومبین را می‌نمایند. ترومبین نیز به‌نوبه خود، ملکول‌های فیبرینوژن محلول پلاسمایی را تبدیل به مونومرهای نامحلول فیبرینی می‌کند (شکل ۷-۵). مونومرهای فیبرینی پلی‌مریزه گشته، رشته‌های ناپایدار فیبرینی شکل می‌گیرند. توسط فاکتور XIII فعال شده توسط ترومبین که به نام فاکتور پایدار کننده رشته فیبرینی موسوم است، رشته‌های فیبرینی پایدار خواهند شد. رشته‌های پایدار فیبرینی چون توری پلاکت‌های اگریگه شده در محل آسیب عروقی را به دام انداخته و لخته ناپایدار پلاکتی اولیه را، تبدیل به لخته هموستاتیک قطعی و پایدار

می‌نمایند. فهرست فاکتورهای انعقادی در جدول ۱-۵ آمده است. عملکرد آبشار آنزیمی نیازمند تغلیظ موضعی فاکتورهای انعقادی جریان‌خون در محل ضایعه می‌باشد.

واکنش‌های انعقادی در سطوح ظاهر و عرضه شده رشته‌های کلاژن، فسفولیپید پلاکت‌های فعال شده و فاکتور بافتی، رخ می‌دهند. به‌استثناء فیبرینوژن که زیر واحد تولید کننده رشته‌های فیبرینی می‌باشد، بقیه فاکتورهای انعقادی پیش‌سازهای آنزیم‌ها و یا کوفاکتورهای فعال هستند (جدول ۱-۵). به‌جز فاکتور $XIII_s$ که یک ترانس آمیدآز است، کلیه دیگر آنزیم‌های انعقادی سرین پروتئاز بوده و به‌عبارت بهتر توانایی آن‌ها در هیدرولایز اتصالات پپتیدی بستگی به اسیدآمینه سرین موجود در مرکز فعالیت‌شان دارد (شکل ۹-۵).

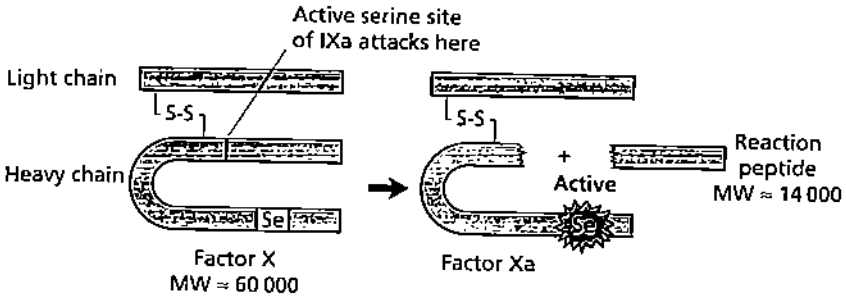


شکل ۸-۵. یاخته‌های اندوتلیال جدار عروق ایجاد کننده سدی فیزیکی هستند که از برخورد پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی درون پلاسمایی به اجزای زیر اندوتلیالی جدار عروق و بالاخص رشته‌های کلاژن ممانعت به‌عمل می‌آورد. در عین حال سلول‌های اندوتلیال تولید کننده مواد متنوعی هستند که بارهای از آن‌ها آغازگر روند انعقاد خون بوده ولی گروهی دیگر برعکس، گشاد کننده عروق، بازدارنده تجمع پلاکتی و روند انعقاد و فعال کننده مسیر فیبرینولایز می‌باشند.

جدول ۱-۵. شماره و اسامی مترادف فاکتورهای انعقادی، به‌همراه نحوه فعالیت شکل فعال آن‌ها

Factor number	Descriptive name	Active form
I	Fibrinogen	Fibrin subunit
II	Prothrombin	Serine protease
III	Tissue factor	Receptor/cofactor*
V	Labile factor	Cofactor
VII	Proconvertin	Serine protease
VIII	Antihaemophilic factor	Cofactor
IX	Christmas factor	Serine protease
X	Stuart–Prower factor	Serine protease
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Serine protease
XII	Hagemam (contact) factor	Serine protease
XIII	Fibrin-stabilizing factor Prekallikrein (Fletcher factor) HMWK (Fitzgerald factor)	Transglutaminase Serine protease Cofactor*

HMWK, high molecular weight kininogen.
* Active without proteolytic modification.



شکل ۹-۵. چگونگی فعالی شدن آنزیم‌های گروه سرین پروتئاز. در این تصویر نحوه فعال شدن ناحیه دارای اسید آمینه سرین فاکتور انعقادی شماره X توسط فاکتور IX_a نشان داده شده است.

شدت تقویت این سیستم فوق‌العاده بوده و فی‌المثل ۱ مولکول فاکتور XI فعال قادر است، درطی روند فعال‌سازی متناوب فاکتورهای IX، X و پروترومبین، تولید ۲×۱۰^{۸} مولکول فیبرین نماید.

روند انعقاد در بدن (In vivo)

روند شکل‌گیری ترومبین در بدن شبکه پیچیده‌ای از مسیرهای تقویتی به‌همراه حلقه‌های بازخورد (فیدبک) منفی می‌باشد تا از تولید مقادیر محدود و کانونی آن اطمینان حاصل گردد. تولید ترومبین بستگی به سه مجموعه آنزیمی دارد که همه آن‌ها از یک پروتئاز، یک کوفاکتور، فسفولیپید سطح پلاکت‌های فعال شده (PL) و یون کلسیم تشکیل شده‌اند. این سه مجموعه عبارتند از کمپلکس Xase مسیر خارجی یا خارج عروقی (Extrinsic Xase) شامل فاکتورهای Ca^{2+}، PL، TF و VII_a، مجموعه Xase مسیر داخلی یا داخل عروقی (Intrinsic Xase) شامل فاکتورهای Ca^{2+}، PL و $VIII_a$ و IX_a (این دو مجموعه تولید فاکتور X_a را می‌نمایند که به FX_a نیز آن‌را نشان می‌دهند) و بالاخره مجموعه پروترومبیناز مشتمل بر فاکتورهای Ca^{2+}، PL، V_a و X_a که تولید ترومبین می‌کند. تولید بعد از آسیب عروقی ترومبین، به‌وسیله دو موج رخ می‌دهد که هر کدام عملکردی مختلف و قدرتی بسیار متفاوت دارند. گرچه درطول مرحله ابتدایی تنها تولید مقادیر ناچیز و در حد پیکومولار ترومبین خواهد شد ولی این مقدار کم جهت آماده‌سازی مقدمات مرحله دوم آبشار انعقادی که انفجاری بوده و تولید مقادیر بسیار بالاتر و در حد میکرومولار ترومبین را می‌نماید، ضروری است. به‌عبارت دیگر مقادیر ترومبین تولید شده در مرحله ثانویه، یک میلیون برابر بیشتر از مقدار ترومبینی است که درطی مرحله ابتدایی ایجاد می‌شود.

آغاز روند انعقاد

فاکتور بافتی (TF) تنها آغازگر تولید شدن ترومبین و در نتیجه شکل‌گیری فیبرین بوده، در سطح فیبروبلاست‌های لایه خارجی جدار عروق (Adventitia)، عضلات کوچک دیواره رگ‌ها، میکروذرات موجود در مایعات فیزیولوژیک خارج عروقی و بر روی سطح دیگر یاخته‌های غیرخونی و غیرعروقی وجود دارد. بعد از آسیب عروقی فاکتور بافتی توسط آنزیمی پروتئینی موسوم به دای‌سولفید ایزومرآز فعال گشته و در معرض برخورد با فاکتور VII_a پلاسمایی قرار می‌گیرد. هرچند همواره یک الی دو درصد از کل فاکتور VII به‌شکل فعال در خون گردش می‌نماید امّا، تا هنگامی که به فاکتور بافتی (TF) متصل نشده باشد، فعالیت پروتئولیتیک خود را ظاهر نمی‌نماید. کمپلکس VII_a-TF (فاکتور Xase مسیر خارجی) فعال کننده هر دو فاکتور IX و X می‌باشد. در فقدان کوفاکتور V_a، فاکتور X_a تنها قادر است مقدار کمی پروترومبین را تبدیل به ترومبین نماید. گرچه این مقدار ترومبین جهت آغاز روند قابل قبول پلی‌مریزاسیون فیبرین ناکافی است امّا، برای فعال نمودن کوفاکتورها (فاکتورهای V و VIII)، فاکتورIX، پلاکت‌ها و در نتیجه تقویت روند انعقاد کفایت دارد.

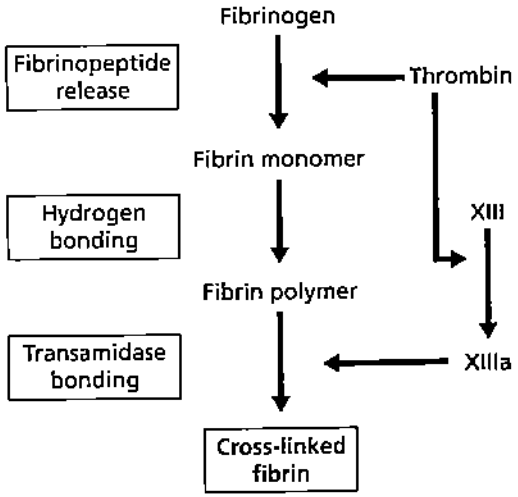
تقویت روند انعقاد

مسیر آغازین یا کمپلکس Xase مسیر خارجی به‌سرعت توسط مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) با ایجاد شدن کمپلکس چهارتائی TFPI، X_a، TF و VII_a مهار می‌گردد. از این زمان به بعد تولید ترومبین وابسته و متکی به مسیر سنتی داخلی (داخل عروقی) خواهد بود. توسط مقادیر ناچیز ترومبین تولید شده در طول مرحله ابتدایی، فاکتورهای V و VIII فعال گشته و به‌ترتیب تبدیل به V_a و $VIII_a$ خواهند شد. در این مرحله از تقویت روند انعقاد، کمپلکس Xase مسیر داخلی که توسط فاکتورهای IX_a و $VIII_a$ در سطح فسفولیپیدهای غشای پلاکت‌های فعال شده هدایت می‌گردد، در حضور یون Ca^{2+} موجب فعال گشتن مقادیر کافی فاکتور X_a می‌شود که به‌همراه فاکتورهای V_a، PL و یون Ca^{2+} ایجاد کمپلکس پروترومبیناز را می‌نماید. ماحصل تولید شدن مقادیر بسیار زیاد ترومبین می‌باشد که بر روی فیبرینوژن اثر نموده، آن را تبدیل به لخته فیبرینی می‌کند.

به‌نظر نمی‌رسد که فاکتور XI نقشی را در آغاز فیزیولوژیک روند انعقاد ایفاء نماید. بیش‌تر چنین به‌نظر می‌رسد که این فاکتور دارای یک نقش تکمیلی در فعال نمودن فاکتور IX داشته و عمدتاً تنها می‌تواند در محل آسیب‌های جدی عروقی و یا اعمال جراحی مؤثر باشد چرا که تجارب گذشته به‌دست آمده از افراد گرفتار فقر این فاکتور نیز نشان داده‌اند که آن‌ها تنها هنگامی گرفتار خون‌ریزی بیش از حد می‌شوند که یا گرفتار ترومای جدی عروقی شده و یا بر روی آن‌ها اعمال جراحی صورت گرفته باشد.

ترومبین با هیدرولایز نمودن فیبرینوژن موجب آزاد شدن فیبرینوپپتیدهای A و B و شکل گرفتن مونومرهای فیبرینی می‌شود (شکل ۱۰-۵). به‌وسیله شکل گرفتن پیوندهای هیدروژنی، مونومرهای فیبرینی به‌سرعت به‌یک‌دیگر متصل شده و ایجاد پلی‌مرهای فیبرینی غیرمحلول ولی ناپایداری را می‌کنند. فاکتور XIII نیز به‌طور هم‌زمان به‌وسیله ترومبین و در حضور یون Ca^{2+} فعال می‌گردد. توسط ایجاد نمودن اتصالات کووالانتی که بین پلی‌مرهای فیبرینی برقرار می‌نماید، فاکتور XIII فعال شده موجبات پایداری آن‌ها را فراهم می‌آورد.

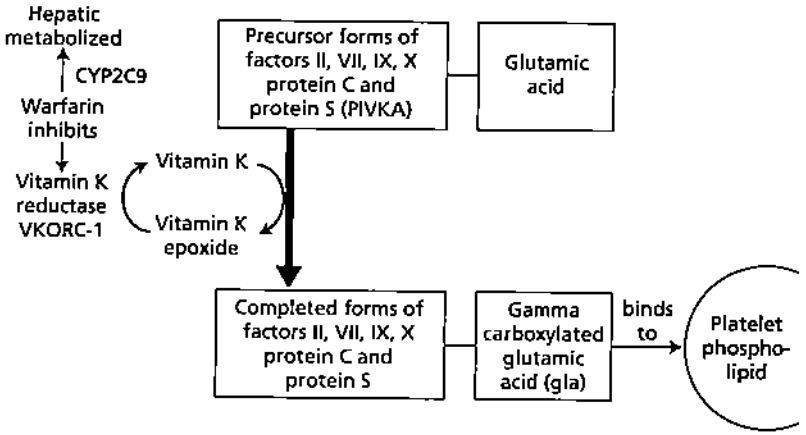
فیبرینوژن دارای وزن مولکولی حدود ۳۴۰۰۰۰ دالتون بوده و از دو زیر واحد یکسان تشکیل یافته است. هر زیر واحد نیز به نوبه خود از ۳ زنجیره پلی‌پپتیدی غیرمشابه ساخته شده است که عبارتند از Aα، Bβ و γ. زنجیره‌ها توسط پیوندهای دای‌سولفیدی به‌یک‌دیگر متصل می‌باشند. بعد از جدا شدن فیبرینوپپتیدهای کوچک A و B از زنجیره‌های α و β که توسط ترومبین صورت می‌پذیرد، مونومرهای فیبرین از ۳ جفت زنجیره α و β و γ تشکیل یافته و به‌سرعت پلی‌مریزه می‌شوند.



شکل ۱۰-۵. نحوه شکل‌گیری و پایدار شدن پلی‌مرهای فیبرینی

جدول ۲-۵. نیمه عمر، مقادیر پلاسمایی و تکاتی در مورد بعضی از فاکتورهای انعقادی

Factor	Plasma half-life (h)	Plasma concentration (mg/L)	Comments
II	65	100	Prothrombin group: vitamin K needed for synthesis; require Ca2+ for activation
VII	5	0.5	
IX	25	5	
X	40	10	
I	90	3000	Thrombin interacts with them; increase in inflammation, pregnancy, oral contraceptives
V	15	10	
VIII	10	0.1	
XI	45	5	
XIII	200	30	



شکل ۱۱-۵. نحوه اثر ویتامین K بر روی روند γ - کربوکسیلاسیون گلوتامیک اسیدهای موجود در ساختار بعضی از فاکتورهای انعقادی. با γ- کربوکسیله شدن گلوتامیک اسیدها، این دسته از فاکتورهای انعقادی که وظیفه آن‌ها محدود سازی آبشار انعقادی به پشت ناحیه آسیب دیده عروقی است، بهتر می‌توانند به یون کلسیم و سطوح فسفولیپیدی پلاکت‌های از قبل فعال شده متصل گردند. داروی ضد انعقادی به نام وارفارین (Warfarin)، مهار کننده آنزیم احیاء کننده ویتامین K (Vitamin K reductase = VKORC-1) می‌باشد. این دارو در کبد و توسط آنزیم سایتوکروم CYP2C9 متابولیزه می‌شود. دامنه شدت حساسیت افراد مختلف به داروی وارفارین بسیار وسیع بوده و بستگی به آلل‌های ژنتیکی به ارث رسیده در لوکوس‌های VKORC-1 و CYP2C9 دارد.

برخی از مشخصات فاکتورهای انعقادی در جدول ۲-۵ آمده است. فعالیت فاکتورهای II، VII، IX و X وابسته به ویتامین K می‌باشد. این ویتامین مسئول کربوکسیله‌کردن تعدادی‌از زنجیره‌های انتهایی گلوتامیک‌اسیدی هرکدام از این فاکتورها می‌باشد (شکل ۱۱-۵).

گرچه کوفاکتورهای $VIII_a$ و V_a فاقد فعالیت پروتئازی هستند امّا به‌شکل پیش‌ساز در جریان خون گردش نموده و برای تظاهر فعالیت کامل کوفاکتوری خود نیاز به شکسته شدن محدود توسط ترومبین دارند.

سلول‌های اندوتلیال

سلول‌های اندوتلیال نقش فعالی را در جهت تأمین سلامت جدار عروق ایفاء می‌کنند. این سلول‌ها دارای غشای پایه‌ای هستند که به‌طور طبیعی جریان خون را از اجزای بافت پیوندی زیراندوتلیالی همچون کلاژن، لامینین و فیبرونکتین جدا می‌سازد (شکل ۸-۵). از بین رفتن یا تخریب سلول‌های اندوتلیال موجب خونریزی به‌همراه فعال شدن سیستم هموستاز می‌شود. سلول‌های اندوتلیال همچنین نقش مهمی را در مهار پاسخ

هموستاتیک ایفاء نموده و با تولید پروستاسایکلین (PGI_2)، NO (اکسید نیتریک) و اکتونوکلئوتیدآز CD39 که متسع کننده عروق می‌باشند، از تجمع پلاکت‌ها نیز جلوگیری می‌کنند.

سنتز فاکتور بافتی که آغازکننده پروسه هموستاز می‌باشد تنها زمانی توسط سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد که این سلول‌ها فعال گشته باشند. در ضمن مهار کننده طبیعی فاکتور بافتی (TFPI) نیز در همین سلول‌ها سنتز می‌شود. ساخت موادی چون پروستاسایکلین، فاکتور فون ویل‌براند یا VWF، فعال کننده پلاسمینوژن، آنتی ترومبین و ترومبومودولین (پروتئین سطحی مسئول فعال شدن پروتئین C) که از عوامل ضروری جهت واکنش‌های پلاکتی، انعقادی، ضدانعقادی و فیبرینولایتیک هستند نیز توسط سلول‌های اندوتلیال صورت می‌پذیرد (شکل ۸-۵).

پاسخ هموستاتیک

انقباض عروقی

انقباض بسیار سریع رگ آسیب دیده به‌همراه انقباض عکس‌العملی و غیرارادی سرخرگ‌ها و سرخچه‌های کوچک مجاور، مسئول کاهش اولیه سرعت جریان خون به منطقه آسیب دیده می‌باشند. زمانی که ضایعه وسیع باشد این واکنش عروقی از هدر رفتن شدید و ناگهانی خون جلوگیری می‌کند. کاهش سرعت جریان خون فرصت فعال شدن تماسی را به پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی می‌دهد. ترومبوکسان A_2 آزاد شده از پلاکت‌ها (شکل ۶-۵)، آمین‌های فعال عروق (Vasoactive amines) و همچنین فیبرینوپپتیدهای رها گشته در طی پروسه شکل‌گیری فیبرین (شکل ۱۰-۵) نیز دارای فعالیت انقباض عروقی می‌باشند.

واکنش‌های پلاکتی و تشکیل لخته هموستاتیک اولیه

متعاقب پارگی و یا ایجاد شدن شکافی مابین سلول‌های اندوتلیال پوشاننده جدار عروق، پلاکت‌ها از طریق گیرنده‌های GPIa و GPIb به بافت پیوندی عرضه شده به آن‌ها متصل می‌شوند. اتصال گیرنده GPIb در این روند، با واسطه VWF صورت می‌پذیرد. در تحت شرایطی که شدت خون‌ریزی همچون پارگی شریان‌چه‌ها زیاد است، ابتدا بافت زمینه‌ای زیراندوتلیالی عرضه شده به‌وسیله VWF پوشیده می‌شود. تماس پلاکت‌ها با کلاژن و تولید شدن ترومبین از طریق فعال شدن فاکتور بافتی، موجب می‌گردند تا پلاکت‌های چسبیده به محل ضایعه، محتویات درون گرانول‌های خود را رها ساخته و با فعال شدن مسیر سنتز پروستاگلاندین پلاکتی، ترومبوکسان A_2 نیز ساخته شود. ADP آزاد شده موجب تورم و تجمع پلاکت‌ها می‌گردد. چرخش و حرکت پلاکت‌ها در مسیر جریان خون موجب برخورد بیش‌تر آن‌ها با VWF همراه با فعال شدن گیرنده‌های GPIIb/IIIa و در نتیجه اتصال سفت و سخت‌تر آن‌ها به یکدیگر خواهد شد. پلاکت‌های تازه وارد شده بیش‌تری از طریق جریان خون به سوی ناحیه آسیب دیده جذب می‌شوند. ادامه تجمع پلاکتی، شکل‌گیری، توسعه و تکمیل لخته هموستاتیک اولیه را تسهیل می‌نماید. بدین ترتیب بعد از مدت کوتاهی سطح بافت پیوندی عرضه شده به‌طور کامل توسط درپوش هموستاتیک پلاکتی پوشیده و مستور خواهد شد. به‌طور معمول لخته هموستاتیک اولیه ناپایداری که توسط واکنش‌های بین پلاکت‌های فعال و در همان دقایق نخستین آسیب عروقی شکل می‌گیرد، برای کنترل موقتی خونریزی کافی می‌باشد. افزایش فعال شدن کانونی پلاکت‌ها توسط ADP و TXA_2 موجب می‌شود که توده پلاکتی آن‌قدر بزرگ گردد که بتواند سطح آسیب دیده اندوتلیالی را پوشش دهد. به‌نظر محتمل می‌آید که پروستاسایکلین تولیدی توسط سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف دیواره عروقی سالم مجاور ناحیه آسیب دیده، نقش مهمی را در محدودسازی اندازه و وسعت لخته پلاکتی اولیه ایفاء نماید.

استحکام لخته پلاکتی توسط فیبرین

هموستاز قطعی زمانی به‌دست می‌آید که فیبرین تولید شده در طی پروسه انعقاد خون به توده پلاکتی اضافه شده و توسط اثر القائی پلاکت‌ها، لخته منقبض و فشرده شود. ایجاد شدن Xase مسیر خارجی (Ca^{2+}، PL، TF و VII_a) موجب آغاز آبشار انعقادی

متعاقب آسیب عروقی می‌شود. با مهیا ساختن مقادیر زیاد فسفولیپید غشایی، تجمع پلاکتی به‌همراه واکنش رهاسازی موجبات تسریع پروسه انعقادی را فراهم می‌آورد. ترومبین تولید شده در ناحیه ضایعه موجب تبدیل شدن فیبرینوژن محلول پلاسمایی به فیبرین گشته، درضمن موجب تقویت تجمع و ترشح پلاکت‌ها و همچنین فعال شدن فاکتورهای XI و XIII و کوفاکتورهای V و VIII نیز می‌شود. با دگرانوله شدن کامل پلاکت‌های به‌هم متصل گشته و اتولایز آن‌ها، جزء فیبرینی لخته هموستاتیک افزایش یافته و تنها بعد از چند ساعت تمام درپوش هموستاتیک، به یک توده جامد فیبرینی به‌هم متصل شده، تبدیل می‌شود. از طریق گیرنده‌های GPIIb/IIIa که از یک سو به رشته‌های اکتین سایتوپلاسمی متصل بوده و از سویی دیگر به پلی‌مرهای فیبرینی وصل هستند، انقباض لخته به‌وقوع می‌پیوندد (شکل ۱۰-۵). با این‌حال به‌دلیل دخول هم‌زمان پلاسمینوژن و TPA به‌داخل لخته، تجزیه خودبه‌خود لخته در همان زمان که در حال شکل‌گیری است، آغاز خواهد شد.

محدودیت‌های فیزیولوژیک انعقاد خون

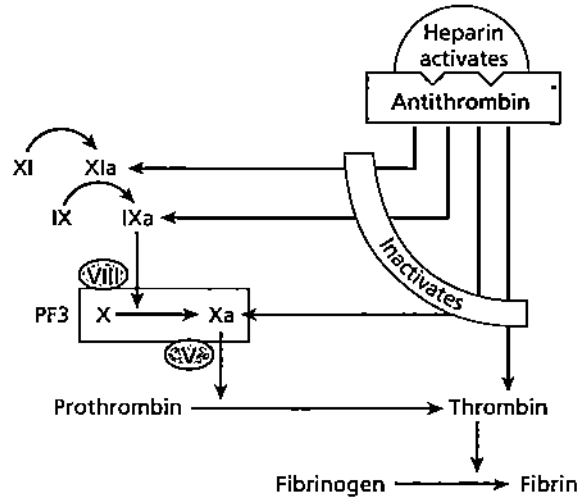
درصورتی‌که مکانیسم‌های حفاظتی چون مهارکنندگان فاکتورهای انعقادی، جریان‌خون و سیستم فیبرینولایز به‌وظایف خود عمل نکنند، انعقاد کنترل نشده خون می‌تواند منجر به انسداد خطرناک عروق خونی (ترومبوز) شود.

مهارکننده‌های فاکتورهای انعقادی

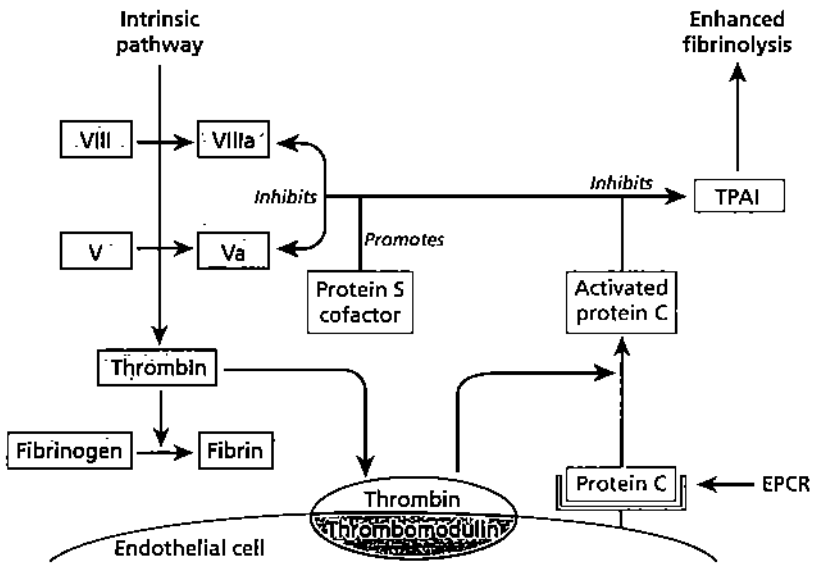
محدودیت اثر ترومبین به ناحیه آسیب دیده، امری مهم است. اوّلین باز دارنده عمل‌کننده، بازدارنده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) است که توسط سلول‌های اندوتلیال ساخته شده، در پلاسما و پلاکت‌ها موجود بوده و در اثر فعال شدن موضعی پلاکت‌ها غلظت آن در ناحیه آسیب دیده افزایش می‌یابد. TFPI موجب مهار فاکتورهای X_a، VII_a و فاکتور بافتی شده، در نهایت مسیر اصلی انعقاد در بدن را با ایجاد نمودن کمپلکس چهارتائی TFPI، X_a، TF و VII_a مهار می‌نماید. مهار کننده‌های متعدد دیگری نیز در جریان خون حضور دارند که غیرفعال‌کننده مستقیم ترومبین و سایر سرین پروتئازهای انعقادی بوده و از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به آنتی‌ترومبین اشاره نمود. آنتی‌ترومبین غیرفعال‌کننده کلیه سرین پروتئازها به استثناء VII_a می‌باشد (شکل ۱۲-۵). هپارین به صورت شاخصی عمل‌کرد آنتی‌ترومبین را تقویت می‌کند. هپارین یک گلیکو آمینوگلیکان است که در داخل گرانول‌های بازوفیل‌ها و پاره‌ای از مَست سل‌ها وجود داشته و توسط بسیاری از دیگر سلول‌های بدن ساخته می‌شود. فعالیت آنتی‌ترومبین در حضور هپارین و ملکول‌های مشابه آن هزاران برابر می‌گردد. پروتئین دیگری به نام کوفاکتور II هپارین نیز موجب مهار فعالیت ترومبین می‌شود. α_2 - ماکروگلبولین‌ها، α_2 - آنتی‌پلاسمین، مهارکننده C_1 استراز و α_1 - آنتی‌تریپسین نیز دارای اثرات بازدارندگی بر روی سرین پروتئازهای گردش‌خون هستند.

پروتئین C و پروتئین S

این پروتئین‌ها مهارکنندگان کوفاکتورهای انعقادی V و VIII هستند. ترومبین به گیرنده‌ای در سطح سلول‌های اپیتلیال به نام ترومبومودولین متصل شده و تشکیل مجموعه‌ای را می‌دهد که باعث فعال شدن نوعی سرین پروتئاز وابسته به ویتامین K به نام پروتئین C می‌شود. پروتئین C فعال با تخریب فاکتورهای فعال V و VIII موجب توقف تولید بیش‌تر ترومبین می‌گردد. عمل‌کرد پروتئین C توسط پروتئین وابسته به ویتامین K دیگری به نام S تقویت می‌شود. پروتئین S موجب اتصال پروتئین C به‌سطح پلاکت می‌شود. گیرنده اندوتلیالی پروتئین C موجب تجمع این پروتئین در سطح سلول اندوتلیال گشته، فعال شدن آن توسط مجموعه ترومبین - ترومبومودولین را تسهیل می‌نماید. به‌علاوه پروتئین C فعال شده، تسهیل کننده روند فیبرینولایز نیز می‌باشد (شکل ۱۳-۵). پروتئین C فعال شده نیز همانند دیگر سرین پروتئازها، مستعد غیرفعال شدن توسط مهار کنندگان سرین پروتئازهای پلاسمایی (سرپین‌ها = Serpins) همچون آنتی‌ترومبین است.



شکل ۱۲-۵. نحوه اثر هپارین بر روی آنتی‌ترومبین. متعاقب اتصال یک ملکول هپارین با یک ملکول آنتی‌ترومبین و شکل‌گیری مجموعه هپارین / آنتی‌ترومبین، ساختار فضایی آنتی‌ترومبین به‌نحوی تغییر می‌نماید که محل‌های فعال آرژنینی آن بهتر در معرض تماس و برخورد با اجزای سرینی ترومبین و دیگر سرین پروتئازها قرار خواهند گرفت. در واقع اسید آمینه آرژنین آنتی‌ترومبین به‌نحوی با اسید آمینه سرین ترومبین و دیگر سرین پروتئازها ترکیب می‌شود که فعالیت آنزیمی آن‌ها را به صفر می‌رساند. فاکتور VII_a نسبت به عملکرد آنتی‌ترومبین مقاوم است که احتمالاً ناشی از اتصالش به فاکتور بافتی می‌باشد.



شکل ۱۳-۵. نحوه فعال شدن پروتئین C توسط ملکول‌های ترومبین متصل گشته به ملکول‌های ترومبومودولین در سطح سلول‌های اندوتلیال جدار عروق. پروتئین S کوفاکتور پروتئین C بوده و وظیفه آن تسهیل اتصال پروتئین C فعال شده به سطح پلاکت‌های تشکیل‌دهنده درپوش هموستاتیک اولیه است. غیرفعال شدن کوفاکتورهای $VIII_a$ و V_a موجب مهار روند انعقاد می‌شود. در عین حال غیرفعال شدن مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (TPAI) موجبات تسهیل روند فیبرینولایز را فراهم می‌سازد. EPCR: مخفف گیرنده اندوتلیالی پروتئین C است.

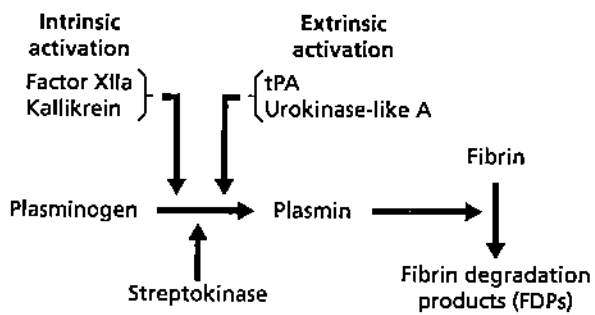
جریان خون

جریان طبیعی خون در عروق سالم موجب رقیق و پراکنده شدن سریع فاکتورهای بی‌دلیل فعال شده، قبل از شکل‌گیری رشته‌های فیبرینی می‌گردد. فاکتورهای فعال در گردش خون توسط سلول‌های پارانشیم کبد (هپاتوسایت‌ها) برداشت و تخریب گشته و ذرات جامد بزرگ‌تر نیز توسط سلول‌های کوپفر کبدی و ماکروفاژهای دیگر سیستم‌های رتیکولواندوتلیال از جریان‌خون برداشت می‌شوند.

سیستم فیبرینولایز

روند فیبرینولایز نیز مانند انعقاد یک پاسخ هموستاتیک طبیعی نسبت به ضایعه عروقی است. پلاسمینوژن یک پروآنزیم β-گلبولینی خون و مایعات میان‌بافتی است که توسط فعال کننده‌هایش تبدیل به سرین پروتئازی موسوم به پلاسمین می‌شود. فعال کننده‌های پلاسمینوژن یا از دیواره عروق آزاد گشته (فعال کننده‌های داخلی) و یا از بافت‌ها آزاد می‌شوند (فعال کننده‌های خارجی) (شکل ۱۴-۵). مهم‌ترین مسیر فعال شدن پلاسمینوژن، متعاقب آزاد شدن فعال کننده بافتی پلاسمینوژن یا TPA از سلول‌های اندوتلیال آغاز می‌شود. TPA سرین پروتئازی است که به فیبرین متصل می‌شود. اتصال به فیبرین موجب افزایش قابلیت TPA در تبدیل پلاسمینوژن متصل به لخته به پلاسمین می‌شود. این فعالیت وابسته به فیبرین TPA به‌شدت موجب متمرکز شدن تولید پلاسمین در لخته فیبرینی می‌گردد. آزادسازی TPA متعاقب تحریکاتی چون ترومبا، تمرینات بدنی یا استرس روانی صورت می‌گیرد. پروتئین C فعال شده با تخریب مهار کننده‌های پلاسمایی TPA، موجب تحریک روند فیبرینولایز می‌گردد (شکل ۱۴-۵). با وجود این ترومبین با فعال کردن مهار کننده وابسته به ترومبین فیبرینولایز (TAFI) و در نتیجه ممانعت از اتصال پلاسمینوژن به لخته فیبرینی موجب مهار این روند می‌شود. تولید شدن پلاسمین در محل آسیب عروقی شدت شکل‌گیری لخته را کاهش می‌دهد. محصولات حاصل از روند فیبرینولایز نیز مهار کننده‌های رقابتی ترومبین و پلی‌مریزاسیون فیبرین هستند. به‌طور طبیعی α_2- آنتی‌پلاسمین مهار کننده پلاسمین آزاد گشته در محل است.

ترکیبات فیبرینولایتیک به‌طور گسترده‌ای در تجربیات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. امروزه با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب قادر به‌ساخت TPA هستیم. استرپتوکیناز پپتیدی باکتریائی است که توسط استرپتوکوک β همولایتیک ساخته شده، با پلاسمینوژن ایجاد کمپلکس نموده و موجب تبدیل دیگر مولکول‌های پلاسمینوژن به پلاسمین می‌شود. اوروکیناز نوعی TPA می‌باشد که برای اولین بار از ادرار جدا شده است.



شکل ۱۴-۵. نحوه فعال شدن و فعال کننده‌های سیستم فیبرینولایز. tPA: مخفف فعال کننده بافتی پلاسمینوژن است.

پلاسمین قادر به تجزیه فیبرینوژن، فیبرین، فاکتورهای V و VIII و بسیاری از دیگر پروتئین‌ها می‌باشد. تجزیه پیوندهای پپتیدی فیبرین و فیبرینوژن موجب شکل‌گیری محصولات متنوع شکسته شده می‌شود. در پلاسمای مبتلایان به انعقاد منتشره داخل عروقی یا DIC شاهد حضور مقادیر زیادی از کوچک‌ترین قطعات حاصل از تجزیه فیبرینوژن موسوم به قطعات D و E می‌باشیم.

غیرفعال شدن پلاسمین

فعال کننده بافتی پلاسمینوژن (TPA) توسط مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن یا PAI مهار می‌شود. پلاسمین در گردش‌خون نیز توسط مهار کننده‌های قدرت‌مندی چون α_2 - آنتی‌پلاسمین و α_2 - ماکروگلبولین‌ها غیرفعال می‌شود.

آزمایشات بررسی‌کننده نحوه عمل‌کرد هموستاتیک

هموستاز معیوب خون‌ریزی دهنده می‌تواند نتیجه یکی از موارد زیر باشد:

۱. ناهنجاری عروقی
۲. ترومبوسایتوپنیا یا ناهنجاری در عمل‌کرد پلاکت‌ها
۳. اختلالات کمّی و یا کیفی در فاکتورهای انعقادی

آزمایشات ساده متعددی وجود دارند که از آن‌ها می‌توان جهت ارزیابی نحوه عمل‌کرد پلاکت‌ها، دیواره عروق و اجزای انعقادی هموستاز استفاده نمود.

شمارش سلول‌های خونی و بررسی گسترش رنگ‌آمیزی شده خون‌محیطی

از آن‌جایی‌که ترومبوسایتوپنیا یکی از علل شایع خون‌ریزی‌های غیرطبیعی می‌باشد، بیماران مشکوک به اختلالات خون‌ریزی دهنده باید ابتدا مورد آزمایش شمارش سلولی شامل شمارش پلاکت‌ها و بررسی گسترش رنگ‌آمیزی شده خون‌محیطی قرار گیرند. با این آزمایشات نه‌تنها می‌توان وجود ترومبوسایتوپنیا را اثبات نمود بلکه ممکن است به‌علت آن (ماندلوسمی حاد) نیز واقف گشت.

آزمایشات غربال‌گر انعقادخون

آزمایش‌های غربال‌گر تأمین کننده امکان ارزیابی مسیرهای خارجی (خارج عروقی) و داخلی (داخل عروقی) انعقاد و همچنین مرحله محوری تبدیل فیبرینوژن به فیبرین هستند (جدول ۳-۵). آزمایش زمان پروترومبین (PT)، ارزیابی کننده فاکتورهای VII، V، X، پروترومبین و فیبرینوژن می‌باشد. در این آزمایش ترومبوپلاستین بافتی تهیه شده از عصاره مغز یکی از جوندگان و یا فاکتور بافتی چربی‌دار سنتتیک را به‌همراه یون کلسیم به پلاسمای سیتراته اضافه می‌نمایند. زمان طبیعی جهت ایجاد شدن لخته بین ۱۰ الی ۱۴ ثانیه است. این زمان را می‌توان به‌صورت نسبت طبیعی شده بین المللی (INR) نیز گزارش نمود.

جدول ۳-۵. آزمایشات غربال‌گر جهت ردیابی اختلالات خون‌ریزی دهنده

Screening test	Abnormalities indicated by prolongation	Most common cause of coagulation disorder
Thrombin time (TT)	Deficiency or abnormality of fibrinogen or inhibition of thrombin by heparin or FDPs	DIC Heparin therapy
Prothrombin time (PT)	Deficiency or inhibition of one or more of the following coagulation factors: VII, X, V, II, fibrinogen	Liver disease Warfarin therapy DIC
Activated partial thromboplastin time (APTT or PTTK)	Deficiency or inhibition of one or more of the following coagulation factors: XII, XI, IX (Christmas disease), VIII (haemophilia), X, V, II, fibrinogen	Haemophilia, Christmas disease (+ conditions above)
Fibrinogen quantitation	Fibrinogen deficiency	DIC, liver disease

DIC, disseminated intravascular coagulation; FDPs, fibrin degradation products.
NB. Platelet count and the tests of platelet function are also used in screening patients with a bleeding disorder (p. 328).

آزمایش زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال شده یا APTT فاکتورهای VIII، IX، XI، XII و همچنین فاکتورهای X، V، پروترومبین و فیبرینوژن را ارزیابی می‌کند. در این آزمایش ۳ ماده فسفولیپید، فعال کننده سطحی (مانند کائولین) و کلسیم را به پلاسمای سیتراته اضافه می‌نمایند. زمان طبیعی برای ایجاد شدن لخته حدود ۳۰ الی ۴۰ ثانیه است. طولانی بودن زمان آزمایشات PT و APTT به‌علت کمبود فاکتورهای انعقادی را می‌توان با اضافه کردن هم حجم پلاسمای طبیعی به پلاسمای بیمار (به‌نسبت ۵۰: ۵۰)، تصحیح نمود. در صورت عدم تغییر و یا اصلاح ناقص، باید به‌وجود نوعی مهارکننده انعقادی در پلاسمای بیمار شک نمود.

آزمایش زمان ترومبین (TT) نسبت به فقر فیبرینوژن و مهار ترومبین حساس می‌باشد. در این آزمایش غلظت خاصی از ترومبین رقیق شده گاوی را به پلاسمای سیتراته به‌نحوی اضافه می‌کنند که زمان طبیعی ایجاد شدن لخته حدود ۱۴ تا ۱۶ ثانیه گردد.

آزمایشات اختصاصی فاکتورهای انعقادی

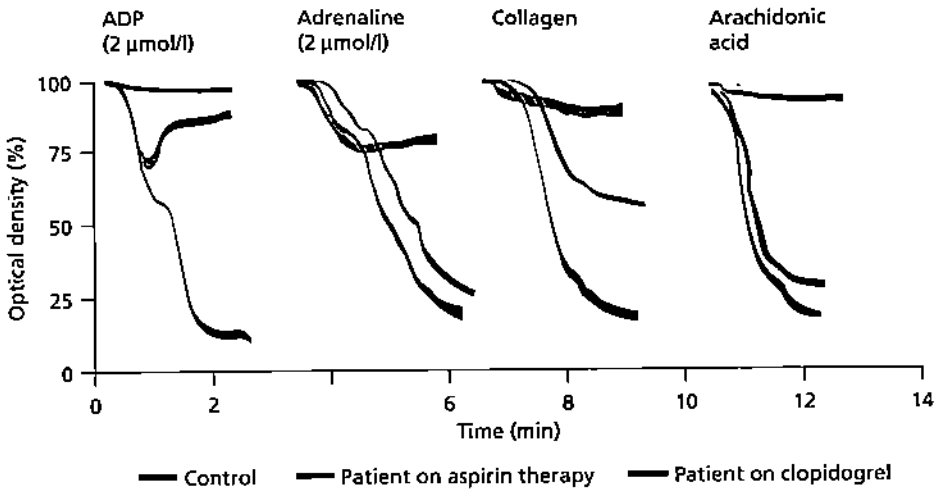
اکثر روش‌های تعیین درصد فعالیت یکی از فاکتورهای انعقادی برپایه آزمایشات PT یا APTT بنیان شده‌اند. به‌جز فاکتور مورد نظر بقیه فاکتورهای انعقادی که با این دو آزمایش اندازه‌گیری می‌شوند طبیعی بوده و در بستری پلاسمایی بیمار وجود دارند. جهت تعیین میزان فعالیت فاکتور مجهول یا نیاز به پلاسمای بیمارانی داریم که به‌طور ارثی گرفتار فقر همان فاکتور انعقادی هستند و یا نیاز به پلاسمایی داریم که با حذف آن فاکتور از پلاسمای طبیعی، به‌صورت مصنوعی تهیه گشته است. اثر اصلاحی پلاسمای بیمار بر روی پلاسمای فاقد فاکتور با اثر اصلاحی پلاسمای طبیعی بر روی همان پلاسما، با یک‌دیگر مقایسه و سپس نتیجه به‌صورت درصدی از فعالیت طبیعی گزارش می‌گردد. شماری از روش‌های بیوشیمیایی، کروموژنیک و ایمونولوژیک جهت اندازه گیری کمی دیگر پروتئین‌های انعقادی همچون فیبرینوژن، VWF، فاکتور X_a و فاکتور VIII در دسترس هستند. فعالیت فاکتور XIII توسط آزمایش حل شدن لخته در محلول ۵ مولار اوره و یا محلول ۱ درصد منوکلرو استیک‌اسید قابل ارزیابی است.

زمان خون‌ریزی (BT)

در گذشته BT آزمایش مفیدی جهت بررسی نحوه عملکرد پلاکت‌ها و همچنین تشخیص کمبود فاکتور فون ویل‌براند محسوب می‌شد. در این آزمایش جهت پرخون شدن مویرگ‌ها، از بازوبند دستگاه فشار خون و وارد کردن فشار بر بالای بازوی بیمار استفاده می‌شود.سپس برش‌های کوچکی در سطح خم‌شونده ساعد بیمار ایجاد می‌شود. به‌طور طبیعی خون‌ریزی باید در عرض مدت ۳ الی ۸ دقیقه قطع گردد. امروزه این آزمایش تا حد زیادی جای خود را به آزمایشات حساس و اختصاصی‌تری چون اگریگاسیون پلاکتی، چسبندگی پلاکتی و آنالیز عمل‌کرد پلاکتی - ۱۰۰ (۱۰۰- PFA) داده است. گرچه زمان BT در ترومبوسایتوپنیا افزایش دارد امّا در ناهنجاری‌های عروقی خون‌ریزی دهنده طبیعی می‌باشد.

آزمایشات بررسی کننده نحوه عمل کرد پلاکت

یکی از با ارزش‌ترین آزمایشات بررسی‌کننده نحوه عملکرد پلاکت‌ها، اگریگومتری می‌باشد که براساس اندازه‌گیری شدت کاهش جذب نوری پلاسمای غنی از پلاکت به‌علت تجمع پلاکتی پایه گذاری شده است. گرچه تجمع اوّلیه پلاکتی توسط یک عامل خارجی ایجاد می‌شود امّا، پاسخ ثانویه به‌وسیله عوامل اگریگه کننده‌ای شکل می‌پذیرد که توسط خود پلاکت‌ها آزاد شده‌اند. پنج عامل اگریگه کننده خارجی که به‌صورت عمده استفاده می‌شوند عبارتند از ADP، کلاژن، ریستوستین، اسید آراشیدونیک و آدرنالین. الگوی پاسخ پلاکت‌ها نسبت به هرکدام از این عوامل به‌تشخیص کمک می‌کند (شکل ۱۵-۵). امروزه به‌طور روز افزونی از فلوسایتومتری در تشخیص نقص گلیکوپروتئین‌های سطح پلاکت‌ها استفاده می‌شود.



شکل ۱۵-۵. منحنی‌های اگریگومتری با آگونیست‌های ADP، آدرنالین، کلاژن و اسید آراشیدونیک در افراد طبیعی (خط آبی)، بیماران دریافت کننده آسپیرین (خط زرد) و بیماران دریافت کننده داروی کلوپیدوگریل (خط قرمز).

در آزمایش PFA-۱۰۰، خون سیتراته بیمار به لوله موئینه‌ای وارد می‌شود که سطح درونی آن به‌وسیله مخلوطی از کلاژن و ADP یا کلاژن و آدرنالین پوشیده شده است. سپس جریان خون در لوله برقرار می‌گردد. در حالت طبیعی پلاکت‌ها عمدتاً از طریق واکنش متقابل بین VWF با GpIb و GpIIb/IIIa به جدار داخلی لوله موئینه متصل و سپس اگریگه گشته، موجبات انسداد لوله موئینه را فراهم می‌سازند.

نتیجه آزمایش PFA-۱۰۰ می‌تواند در برخی از اختلالات نسبتاً شایع پلاکتی بطور کاذب منفی باشد. جهت منتفی نمودن عملکرد غیرطبیعی پلاکت‌ها ممکن است نیاز به آزمایش‌های کامل بررسی‌کننده نحوه عملکرد پلاکتی و غربال‌گری VWF، حتی درصورت طبیعی بودن آزمایش PFA-۱۰۰ باشد.

آزمایشات سیستم فیبرینولایز

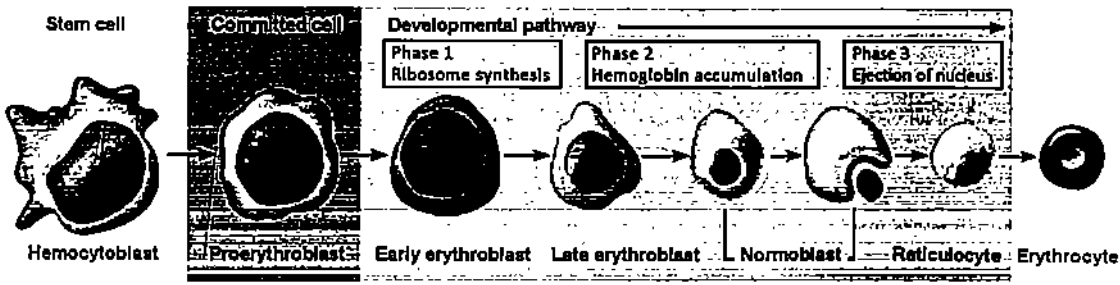
با مشخص ساختن کوتاه بودن زمان تخریب لخته گلبولینی (Euglobulin clot lysis time)، افزایش مقادیرفعال‌کننده پلاسمینوژن در گردش‌خون را می‌توان اثبات نمود. شماری از روش‌های ایمونولوژیک جهت ردیابی محصولات ناشی از تجزیه فیبرینوژن و فیبرین در سرم یا پلاسما (من‌جمله FDP و D-Dimers) در دسترس هستند. در مبتلایان به فیبرینولایز شدید، کم بودن مقادیر پلاسمینوژن گردش‌خون قابل ردیابی بوده و ارزش تشخیصی دارد.

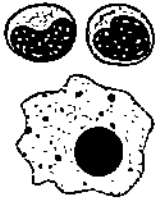
Bone marrow
Multipotential hematopoietic stem cell (Hemocytoblast)
Common myeloid progenitor
Common lymphoid progenitor
Myeloblast
Lymphoblast
Monoblast
Promonocyte
Monocyte
Macrophage
Monocytopoiesis
Myeloid dendritic cell (3)
Granulopoiesis
B. myeloblast
B. promyelocyte
B. myelocyte
B. metamyelocyte
B band
Basophil
N. promyelocyte
N. myelocyte
N. metamyelocyte
N band
Neutrophil
E. promyelocyte
E. myelocyte
E. metamyelocyte
E band
Eosinophil
Mast cell
Megakaryoblast
Promegakaryocyte
Megakaryocyte
Thrombocytes
Thrombopoiesis
Proerythroblast (Pronormoblast)
Basophilic erythroblast
Polychromatic erythroblast
Orthochromatic erythroblast (Normoblast)
Polychromatic erythrocyte (Reticulocyte)
Erythrocyte (2)
Erythropoiesis
Prolymphocyte
Natural killer cell (Large granular lymphocyte)
Lymphocytopoiesis
Small lymphocyte (4)
B lymphocyte
T lymphocyte
Plasma cell
Lymphoid dendritic cell (3)
Mature cell
Committed progenitor
Stem cell

جدول خلاصه اطلاعات رده های خونی

Name and Appearance	Number	Characteristic *	Functions
Red Blood Cells (RBCs) or Erythrocytes	4.8 million/ L in females; 5.4 million/ L in males.	7–8 m diameter, biconcave discs, without a nucleus; live for about 120 days.	Hemoglobin within RBCs transports most of the oxygen and part of the carbon dioxide in the blood.
White Blood Cells (WBCs) or Leukocytes	5000–10,000/ L	Most live for a few hours to a few days.†	Combat pathogens and other foreign substances that enter the body.
Granular Leukocytes			
Neutrophils	60–70% of all WBCs.	10–12 m diameter; nucleus has 2–5 lobes connected by thin strands of chromatin; cytoplasm has very fine, pale lilac granules.	Phagocytosis. Destruction of bacteria with lysozyme, defensins, and strong oxidants, such as superoxide anion, hydrogen peroxide, and hypochlorite anion.
Eosinophils	2–4% of all WBCs.	10–12 m diameter; nucleus has 2 or 3 lobes; large, red-orange granules fill the cytoplasm.	Combat the effects of histamine in allergic reactions, phagocytize antigen–antibody complexes, and destroy certain parasitic worms.
Basophils	0.5–1% of all WBCs.	8–10 m diameter; nucleus has 2 lobes; large cytoplasmic granules appear deep blue-purple.	Liberate heparin, histamine, and serotonin in allergic reactions that intensify the overall inflammatory response.
Agranular Leukocytes			
Lymphocytes (T cells, B cells, and natural killer cells)	20–25% of all WBCs.	Small lymphocytes are 6–9 m in diameter; large lymphocytes are 10–14 m in diameter; nucleus is round or slightly indented; cytoplasm forms a rim around the nucleus that looks sky blue; the larger the cell, the more cytoplasm is visible.	Mediate immune responses, including antigen–antibody reactions. B cells develop into plasma cells, which secrete antibodies. T cells attack invading viruses, cancer cells, and transplanted tissue cells. Natural killer cells attack a wide variety of infectious microbes and certain spontaneously arising tumor cells.
Monocytes	3–8% of all WBCs.	12–20 m diameter; nucleus is kidney shaped or horseshoe shaped; cytoplasm is blue-gray and has foamy appearance.	Phagocytosis (after transforming into fixed or wandering macrophages).
Platelets (thrombocytes)	150,000–400,000/ L	2–4 m diameter cell fragments that live for 5–9 days; contain many vesicles but no nucleus.	Form platelet plug in hemostasis; release chemicals that promote vascular spasm and blood clotting.

*Colors are those seen when using Wright's stain.
†Some lymphocytes, called T and B memory cells, can live for many years once they are established



	Basophils & Mast Cells	Neutrophils	Eosinophils	Monocytes & Macrophages	Lymphocytes & Plasma Cells	Dendritic cells
						
% of WBCs in blood	Rare	50-70%	1-3%	1-6%	20-35%	N/A
Diameter (mm)	12-15	10-12	10-12	Monocytes ~8-10 Macrophage ~21 & sometimes 60-80	Small: 7-8 Large: 12-15	
Primary function	Release chemicals that mediate inflammation & allergic responses	Ingest & destroy invaders	Destroy invaders, particularly antibody-coated parasites	Ingest & destroy invaders Antigen presentation	Specific responses to invaders, including antibody production	Recognize pathogens & activate other immune cells by antigen presentation
Lifetime	A few hrs – a few days	6hr-few days	8-12 days (circulate 4-5 hrs.)	Monocytes: hrs –days Macrophage: activated, days; immune, mths-yrs	Years for memory, weeks for all else	Similar to macrophages
Class		Granulocytes[2]	Phagocytes[1] Cytotoxic cells[3]		Granulocyte (NK cells)[2] Cytotoxic [3] (some types) Antigen-presenting cells[3]	

1. Phagocytes ingest materials by engulfing them.
2. Granulocytes have granules in their cytoplasm; these granules have chemicals and other molecules that when released mediate inflammation and allergic responses.
3. Cytotoxic cells kill other cells or pathogens directly.
4. Antigen-presenting cells (APCs) contain surface proteins (called antigens) that are recognized and bound by other proteins or molecules, which in turn causes something to happen in the cell.