

## فصل سوم بافت شناسی قلب و عروق درس نامه پایه

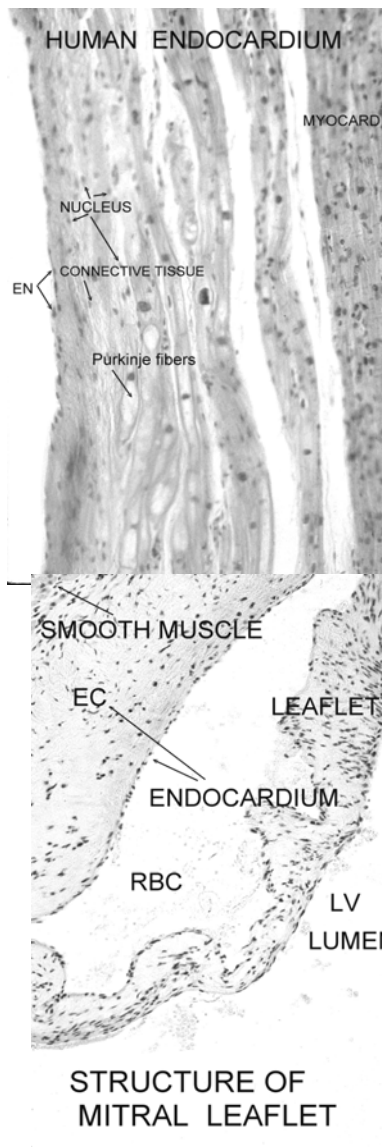
سارکومرهای انتهایی عمل می کنند . در واقع اینها ، نوارهای نیمه Z ( hemi-Z bands ) هستند . لکه های چسبیده ( maculae adherents ) ( دسموزوم ) ، سلولهای قلبی را به یکدیگر متصل کرده و از کشیده شدن و جدا شدن آنها از یکدیگر به هنگام فعالیت انقباضی مداوم ، جلوگیری می کنند . در بخشهای طرفی صفحات ، اتصالات شکاف دار ( gap junctions ) ارتباط یونی بین سلولهای مجاور را برقرار می سازند . اهمیت ارتباط یونی در این است که زنجیره های سلولهای منفرد می توانند مانند یک سنسیتیوم عمل کرده و پیام انقباضی را بصورت موج از یک سلول به سلول دیگر منتقل سازند .

ساختمان و عملکرد پروتئینهای انقباضی در سلولهای قلبی کاملاً شبیه به ساختمان و عملکرد آنها در عضلات اسکلتی است . اما دستگاه لوله های T و شبکه سارکوپلاسمیک قلب ، به طور منظم قرار نگرفته اند . تریاد در سلولهای قلبی متداول نیست ، چون لوله های سارکوپلاسمیک طرفی ، مجاورت دارند . بنابراین وجود دیادها ( diads ) متشکل از یک لوله T و یک حفره شبکه سارکوپلاسمیک در سلول عضلانی ، خاص عضله قلب است .

سلولهای عضلانی قلب حاوی تعداد زیادی میتوکندری هستند که حدود ۴۰٪ یا بیشتر از حجم سیتوپلاسم را اشغال می کنند . این امر بیانگر نیاز عضله قلب به متابولیسم مداوم هوازی است در مقایسه ، تنها ۲٪ حجم رشته عضله اسکلتی بوسیله میتوکندریها اشغال شده است . اسیدهای چرب ، که بوسیله لیپوپروتئین ها به سلول عضله قلبی حمل می شوند . سوخت اصلی قلب می باشند . اسیدهای چرب به صورت تری گلیسیرید در قطرات چربی فراوانی که در سلولهای عضله قلبی دیده می شوند ذخیره می گردند مقدار کمی گلیکوژن نیز وجود دارد که در طی دوره های فشار می تواند به گلوکز تجزیه شده و جهت تولید انرژی بکار رود. اختلالات اندکی بین ساختمان عضله دهلیزی و بطنی وجود دارد . آرایش میوفیلانها در هر دو نوع عضله قلبی یکسان است ، ولی عضله دهلیزی بطور مشخص دارای لوله های T کمتری است و سلولهای آن نسبتاً کوچکترند .

گرانول های غشا دار با قطر در حدود  $0/3 - 0/2$  میکرو متر ، در دو قطب هسته سلول عضله قلبی مشاهده می شوند و با دستگاههای گلژی در این منطقه در ارتباطند . این گرانول ها در سلولهای عضلانی دهلیز راست از همه جا فراوانترند ( در حدود ۶۰۰ عدد در هر سلول ) ولی در دهلیز چپ ، بطن ها و چندین محل دیگر در بدن نیز یافت می شوند . این گرانول های دهلیزی حاوی پیش ساز ( دارای وزن ملکولی زیاد ) یک هورمون می باشد که به عنوان عامل ناتریورتیک دهلیزی factor atrial natriuretic شناخته می شود . عامل ناتریورتیک دهلیزی ، بر روی کلیه ها اثر کرده و سبب دفع سدیم و آب می شود ( ناتریورز و دیورز ) . بنابراین اثر این هورمون ، برعکس اثرات آلدوسترون و هورمون آنتی دیورتیک است . اثر دو هورمون اخیر بر روی کلیه ، سبب حفظ سدیم و آب می شود .

### ۳ - اپی کارد ( Epicardium )



قلب از خارج توسط اپیتلیوم سنگ فرشی ساده ( مزوتلیوم ) پوشیده می شود این اپیتلیوم بوسیله لایه نازکی از بافت همبند پشیتیانی می شود . یک لایه زیر اپی کاردی از بافت همبند سست محتوی وریدها ، اعصاب و عقده های عصبی است . بافت ادیپوزی که عموماً قلب را احاطه می کند ، در این لایه تجمع می یابد . اپی کارد معادل لایه احشائی پری کارد است بین لایه احشائی و لایه جداری پریکارد اندکی مایع قرار دارد که حرکات قلب را تسهیل می کند.

اسکلت فیبری قلب ، از بافت همبند متراکم تشکیل یافته است . اجزاء اصلی آن عبارتند از : دیواره غشائی ( septum membranaceum ) ، مثلث فیبری ( trigoni fibrosa ) و حلقه های فیبری ( annuli fibrosa ) این ساختمانها از بافت همبند متراکم تشکیل شده اند و رشته های کلاژن ضخیمی دارند که در جهات مختلف قرار گرفته اند. برخی نواحی ، حاوی ندولهایی از غضروف فیبری هستند.

دریچه های قلبی از یک قسمت مرکزی از جنس بافت همبند رشته ای متراکم ( که حاوی رشته های کلاژن و الاستیک است ) تشکیل شده و در دو طرف ، توسط یک لایه سلول آندوتلیال پوشیده شده اند. قاعده دریچه ها به حلقه های فیبری اسکلت فیبری متصل گردیده است. ۳

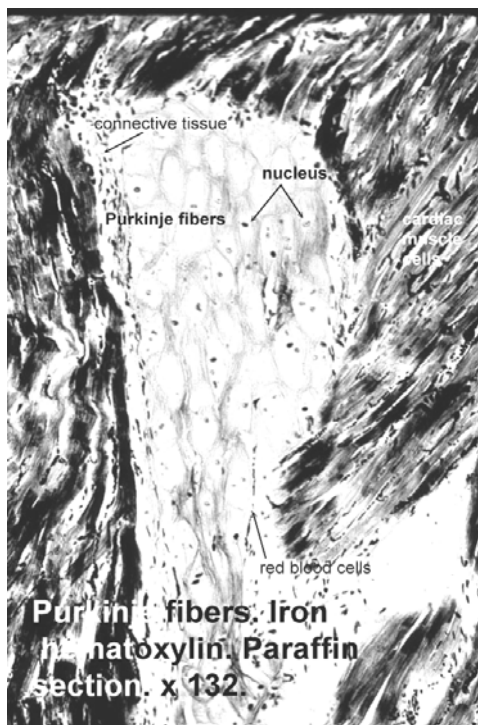
### ضربان سازها ( pacemakers ):

قلب دستگاه تخصصی یافته ای برای تولید یک محرک ریتمیک دارد که به کل

میوکارد گسترش می یابد . این دستگاه متشکل از ۲ گره مستقر در دهلیز ( گره سینوسی - دهلیزی و گره دهلیزی - بطنی ) و دسته دهلیزی - بطنی ۱ است . دسته دهلیزی- بطنی از گره همنام خویش منشا می گیرد و به هر ۲ بطن یک انشعاب می فرستد . سلول های دستگاه هدایت تکانه از نظر کارکردی توسط اتصالات شکاف دار یکپارچه شده اند . گره سینوسی - دهلیزی توده ای از سلول های تغییر یافته عضله قلب است که دوکی شکل و کوچکتر از سلول های عضلانی دهلیز هستند و میوفیبریل های کمتری دارند.

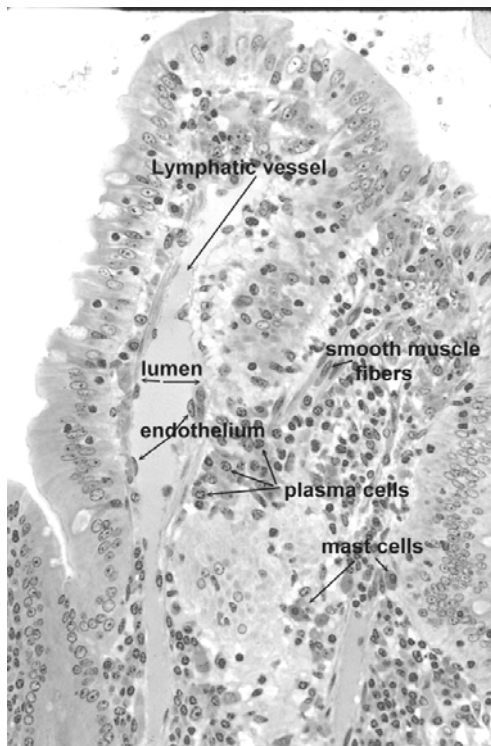
**سلولهای گره دهلیزی - بطنی** شبیه سلول های گره سینوسی - دهلیزی هستند ، اما برآمدگی های سیتوپلاسمی آنها در جهات

مختلف انشعاب می یابند و یک شبکه تشکیل می دهند.



**دسته دهلیزی - بطنی** از سلولهایی شبیه سلول های گره دهلیزی - بطنی تشکیل یافته است . اما ، این سلولها در سمت دیستال بزرگتر از سلولهای عادی عضله قلب می شوند و یک ظاهر مشخص پیدا می کنند که سلول پورکنژ نامیده می شوند. سلولهای پورکنژ یک یا دو هسته مرکزی دارند ، و سیتوپلاسم آنها غنی از میتوکندری و گلیکوژن است میوفیبریل ها پراکنده و محدود به محیط سیتوپلاسم هستند آنها پس از سیر در لایه زیر آندوکاردی ، وارد بطن می شوند و وضعیت داخل میوکاردی پیدا می کنند . این آرایش اهمیت دارد . زیرا این امکان را به محرک می دهد که به داخلی ترین لایه های تشکیلات عضلانی بطن برسد .

هم قسمت پاراسمپاتیك و هم قسمت سمپاتیك دستگاه عصبی خود مختار ، در عصب دهی قلب مشاركت داشته و شبکه های گسترده ای در قاعده قلب تشکیل می دهند و در نواحی نزدیک به گره های سینوسی - دهلیزی و دهلیزی - بطنی ، سلولهای عصبی عقده ای و رشته های عصبی حضور دارند . اگر چه این اعصاب بر ایجاد ضربان قلب اثر نمی گذارند ( فرآیندی که منسوب به گره سینوسی - دهلیزی ضربان ساز pacemaker می باشد) ولی بر ریتم قلب موثرند . در بین رشته های عضلانی میوکارد تعداد زیادی پایانه عصبی آزاد آوران وجود دارند که با حساسیت و درد در ارتباط هستند. انسداد نا کامل شریانهای کرونر اکسیژن رسانی به میوکارد را کاهش می دهد و موجب درد می شود ( آنژین صدری ) . همین وضعیت عصبی حسی در حین یک حمله قلبی روی می دهد ، که به دلیل آن که بسیاری از رشته های عضلانی در نتیجه پایین بودن میزان اکسیژن می میرند بسیار دردناک است.



### سیستم رگهای لنفاوی

سیستم رگهای لنفاوی مایع خارج سلولی را به جریان خون بر می گرداند. علاوه بر رگهای خونی ، بدن انسان سیستمی از مجاری با دیواره نازک پوشیده از آندوتلیوم دارد که مایعات را از فضاهای بافتی جمع آوری کرده و به خون باز می گردانند. این مایع را لنف ( lymph ) می نامند . لنف بر خلاف خون ، تنها در یک جهت ( یعنی بطرف قلب ) گردش می کند . مویرگهای لنفاوی از بافتهای مختلف ، به شکل رگهای نازکی که یک طرفشان بن بست است ، منشاء می گیرند . این رگها حاوی لایه واحدی از آندوتلیوم و یک لایه قاعده ای نا کامل هستند . این مویرگها توسط میکروفیبریلهای متعددی از سیستم رشته های الاستیک ، باز نگهدارنده شده و توسط آنها به بافتهای همبند اطراف ، محکم متصل می شوند.

رگهای لنفاوی نازک سرانجام متقارب شده و بصورت ۲ تنه بزرگ یعنی مجرای توراسیک یا مجرای سینه ای ( thoracic duct ) و مجرای لنفاوی راست خاتمه می یابند . این دو ، در محل اتصال ورید ژوگولر داخلی و ورید ساب کلاوین راست و چپ بجز دستگاه عصبی مرکزی و مغز استخوان ، سیستم لنفاوی تقریباً در تمامی اعضاء یافت می شود.

رگهای لنفاوی بزرگتر ساختمانی شبیه ورید دارند ، به استثنا اینکه دیواره های نازکتری داشته و ۳ لایه آنها ( لایه داخلی ، میانی و آدوانتیس ) بطور مشخص از هم مجزا نشده اند . این رگها همچنین دارای دریچه های داخلی زیادتری هستند . رگهای لنفاوی متسع بوده و بین دریچه ها، شکلی گره ای یا شبیه دانه تسبیح بخود می گیرند.

مجاری لنفاوی با اندازه بزرگتر ( مجرای توراسیک و مجرای لنفاوی راست ) ، ساختمانی مشابه ورید ها دارند . ولی عضله صاف در لایه میانی افزایش یافته است . در این لایه دسته های عضلانی بطور طولی و حلقوی قرار گرفته اند و دسته های طولی حائز اکثریتند . آدوانتیس نسبتاً نمو نیافته است . مجاری لنفاوی بزرگ نظیر شریانها و ورید ها ، حاوی رگهای رگ و یک شبکه عصبی غنی هستند . کار دستگاه لنفاوی آن است که مایع فضاهای بافتی را به خون برگرداند . این مایع با ورود به مویرگهای لنفاوی ، در تشکیل بخش مایع لنف و با عبور از درون اندامهای لنفونید ، در گردش لنفوسیت ها و سایر عوامل ایمنولوژیک شرکت می کند.

# فصل چهارم

## بیوشیمی قلب و عروق

## فصل چهارم

### بیوشیمی

#### رادیکالهای آزاد

هدف از این فصل قادر ساختن دانشجو است به :

- ۱- تعریف رادیکالهای آزاد
- ۲- منابع اصلی رادیکالهای آزاد و انواع آن
- ۳- نحوه تشکیل رادیکالهای آزاد
- ۴- تشریح استرس اکسیداتیو و صدمات ناشی از رادیکالهای آزاد
- ۵- فهرست آنتی اکسیدانها و توضیح روندهای مقابله با رادیکالهای آزاد
- ۶- ANP ، BNP و NO

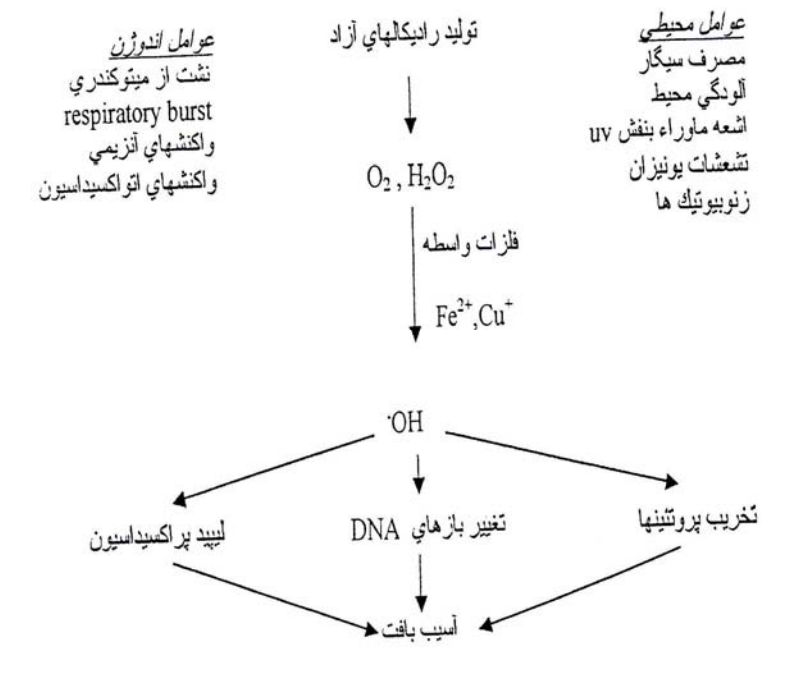
با توجه به اینکه رادیکال های آزاد یکی از عوامل مهم و اصلی آسیب به سلولها، بافتها و ارگان های مختلف موجودات زنده بویژه انسان هستند و نقش آنها در بسیاری از امراض چون دیابت، آلزایمر، آسیب های وارده به DNA و بالطبع سرطانهای مختلف، آرتريت روماتوئید، پارکینسون ..... و بالاخره آترواسکلروز و امراض قلبی عروقی ثابت شده است، در اینجا بطور اختصار به شرح چگونگی تشکیل و نحوه مقابله با آن می پردازیم.

رادیکالهای آزاد به اتم یا ملکولی گفته می شود که دارای یک یا چند الکترون جفت نشده باشد و می تواند زنجیره واکنشها را با خروج یک الکترون از یک ملکول یا اتم همسایه برای تکامل اوربیتال خود شروع کند. رادیکالهای آزاد در تمام ارگانهای سلولی بخصوص میتوکندری، پراکسیزوم ها، غشای هسته، شبکه اندوپلاسمیک و غشای سلولی یافت می شوند.

رادیکالهای آزاد بیولوژیک دارای هسته هائی از کربن، نیتروژن، گوگرد یا اکسیژن هستند و در این میان رادیکالهای مشتق از اکسیژن در موجودات هوازی سر سلسله تشکیل انواع رادیکالهای دیگر و از جمله رادیکالهای آلی (Organic Radical) می باشند. نحوه ایجاد رادیکالهای آزاد : تولید رادیکالهای آزاد در بدن از طریق مکانیسم های متفاوت انجام می پذیرد که شامل فاکتورهای داخلی و محیطی هستند (شکل ۱)

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

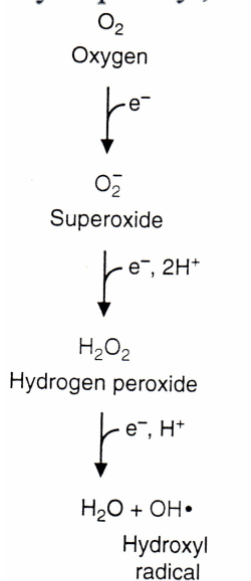
شکل ۱: عوامل اصلی موثر در تولید رادیکالهای آزاد در بدن و نتیجه تخریب ناشی از این رادیکالهای آزاد



**جدول ۱-۱: انواع مشتقات واکنشگر اکسیژن**

Reactive Oxygen Radicals	Nonradicals
--------------------------	-------------

Reactive Oxygen Radicals	Nonradicals
Superoxide, O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Hydrogen peroxide, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Hydroxyl, OH <sup>·</sup>	Hypochlorous acid, HOCl
Peroxy, RO <sub>2</sub> <sup>·</sup>	Hypobromous acid, HOBr
Alkoxy, RO <sup>·</sup>	Ozone, O <sub>3</sub>
Hydroperoxyl, HO <sub>2</sub> <sup>·</sup>	Singlet oxygen,



شکل ۲: انتقال مرحله ای الکترون به اکسیژن: انتقال چهار مرحله ای یک الکترون به اکسیژن تولید سوپر اکسید، پراکسید، پراکسید هیدروژن، رادیکال هیدروکسیل و آب را می نماید.

مشتقات واکنش گر اکسیژن یا reactive oxygen species که به اختصار ROS نامیده می شوند ترکیباتی اکسیژن دار با منشاء رادیکالی یا غیر رادیکالی هستند که از واکنش پذیری فوق العاده برخوردار بوده و می توانند با مولکولهای متفاوت ترکیب شوند (جدول ۱-۱).

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

انتقال مرحله ای الکترون به  $O_2$  منجر به تشکیل میانجی های سوپر اکسید ( $O_2^-$ )، پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) و رادیکال آزاد هیدروکسیل ( $O^*H$ ) که در شکل ۲ نشان داده شده است.

رادیکال سوپر اکسید ( $O_2^-$ ): هنگامیکه یک الکترون به یکی از اربیتال های 2P اکسیژن وارد شود رادیکال سوپر اکسید تولید می شود. این رادیکال در جریان نشت الکترون از زنجیر انتقال الکترون در میتوکندری و در جریان متابولیسم مواد خارجی دفعی یا xenobiotic و همچنین طی عمل بیگانه خواری توسط سلول های فاگوسیت کننده تولید می شود. معمولاً احیای اکسیژن حتی تحت شرایط نرمال کامل نبوده و یکسری حد واسطه های شیمیائی فعال تولید می شوند. تقریباً حدود ۳% تا ۵% اکسیژن مصرفی جهت تولید سوپر اکسید مصرف می شوند.

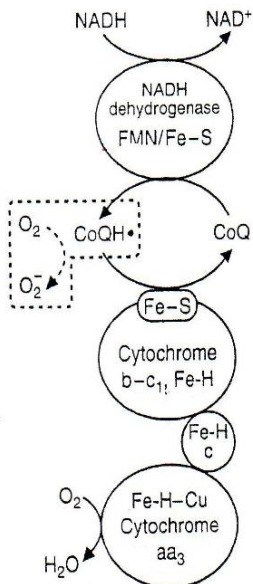
**رادیکال هیدروکسیل ( $O^*H$ ):** این رادیکال محصول اصلی یونیزاسیون پر انرژی آب می باشد و بدون شک یکی از مضر ترین رادیکال های آزاد است که در پر اکسیداسیون لیپیدها و تولید رادیکال های سمی دیگر شرکت می نماید. تشعشعات الکترومغناطیسی با طول موج پائین (مثل اشعه ۷) می تواند آب موجود در بدن را تجزیه کرده و رادیکال هیدروکسیل تولید کند. این رادیکال میانجی نهائی بیشتر رادیکالهای آزاد در تخریب بافت است و اغلب ROS ها اثر پاتولوژیک خود را از طریق تولید رادیکال هیدروکسیل اعمال می کنند. گفته می شود که  $\frac{2}{3}$  آسیب های وارد شده به DNA سلولی ناشی از همین رادیکال OH است.

پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ): برخلاف سوپر اکسید که بخاطر داشتن بار الکتریکی تنها از غشاهائی رد می شود که دارای کانال آنیونی باشند،  $H_2O_2$  می تواند براحتی می تواند از غشاهای بیولوژیک عبور کند و آثار سمی خود را برجای بگذارد. پراکسید هیدروژن رادیکال آزاد نیست اما می تواند توسط واکنش فنتون (Fenton Reaction) و هابر-ویس (Haber-Weiss) تبدیل به رادیکال هیدروکسیل شود (شکل ۳) بسیاری از واکنش های آنزیمی نظیر واکنشهای کاتالیز شده توسط گلوکز اکسیداز، D آمینو اسید اکسیداز و اورات اکسیداز می توانند  $H_2O_2$  تولید کنند.

**اکسید های نیتروژن:** از دیگر رادیکالهای حاوی اکسیژن RNOS می باشد که علاوه بر اکسیژن حاوی ازت نیز هستند. این مواد بطور عمده از اکسید نیتریک مشتق می شوند. اکسید نیتریک توسط آنزیم نیتریک اکسید سنتاز از اسید آمینه آرژینین حاصل می شود. منابع گونه های فعال اکسیژن در سلول: منبع عمده داخل سلولی رادیکال های اکسیژن در زنجیر انتقال الکترون و در میتوکندری می باشد محلی که سوپر اکسید تولید می شود. شکل احیاء شده یک الکترون کوآنزیم Q ( $CoQH^*$ ) در داخل غشاء آزاد است و می تواند بطور اتفاقی الکترون خود را به اکسیژن منتقل نموده و ایجاد سوپر اکسید بنماید (شکل ۴). رادیکال های اکسیژنی که در میتوکندری ایجاد می شوند شامل سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل می باشند.



## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم



شکل ۴: تولید سوپراکسید توسط 30Q در زنجیر انتقال الکترون: در واکنش تصادفی  $\text{CoQH}^{\bullet}$  اکسیژن بعضی از الکترونها را شده و با انتقال به  $\text{O}_2$  محلول سوپراکسید را ایجاد می نمایند.

گونه های اکسیژن سمی همچنین توسط پراکسی زوم ایجاد می شوند. آنها اسیدهای چرب و مواد دیگر را اکسیده می نمایند و از طریق انتقال الکترون از  $\text{FADH}_2$  به اکسیژن تولید پراکسید هیدروژن می نمایند که می تواند به راحتی به رادیکال هیدروکسیل تبدیل شود. بسیتوکروم P450 در شبکه اندوپلاسمیک نیز می تواند موجب تولید رادیکال های آزاد شود.

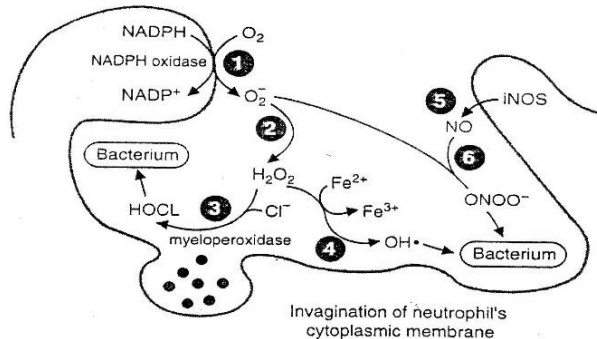
رادیکالهای آزاد همچنین در طی التهاب بعلت عفونت توسط باکتریها و یا در سلول ها ایجاد می شوند. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است در طی روند بیگانه خواری،  $\text{NADH}$  اکسیداز واقع در غشاء خارجی پلازما منجر به تشکیل سوپراکسید (۱) می شود که بداخل فضای واکوئل

آزاد شده و بطور خودبخود و یا توسط سوپراکسید دسموتاز تبدیل به  $\text{H}_2\text{O}_2$  می شود (۲)  $\text{H}_2\text{O}_2$  سپس می تواند توسط میلوپراکسیداز ترشح شده توسط نوتروفیل تبدیل به  $\text{HOCl}$  شود (۳) و یا توسط واکنش فنتون رادیکال هیدروکسیل را ایجاد نماید (۴) نیتریک اکسید سنتاز القایی نیز ممکن است فعال شود و تولید  $\text{NO}$  را بنماید (۵) اکسید نیتریک سپس در ترکیب با سوپراکسید تشکیل پراکسی نیتريت را مینماید (۶). نتیجه حمله بر روی غشاء و دیگر

عناصر سلول باکتری و انهدام آن می باشد. کل روند بنام انفجار تنفسی گفته می شود چون فقط ۳۰ تا

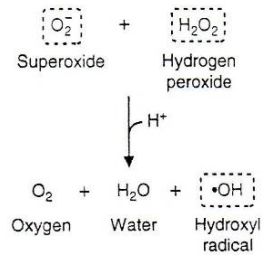
۶۰ دقیقه طول کشیده و اکسیژن مصرف می شود. بعلاوه تشعشعات کیهانی، مصرف بعضی داروها و مواد شیمیایی می توانند گونه های فعال اکسیژن را تولید نمایند.

صدمه بافتی توسط گونه های فعال اکسیژن اغلب در طی پرفیورن بافتها با محلول های حاوی غلظت بالای اکسیژن ایجاد می شود، این روند در بیماری رخ می دهد که از ایسکمی رنج می برند و سطح اکسیژن محلی بعلت مسدود شدن سرخ رگ پائین است.

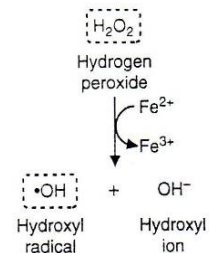


شکل ۵: تولید گونه های واکنش گر اکسیژن در طی انفجار تنفسی توسط نوتروفیل های فعال شده

### The Haber-Weiss reaction



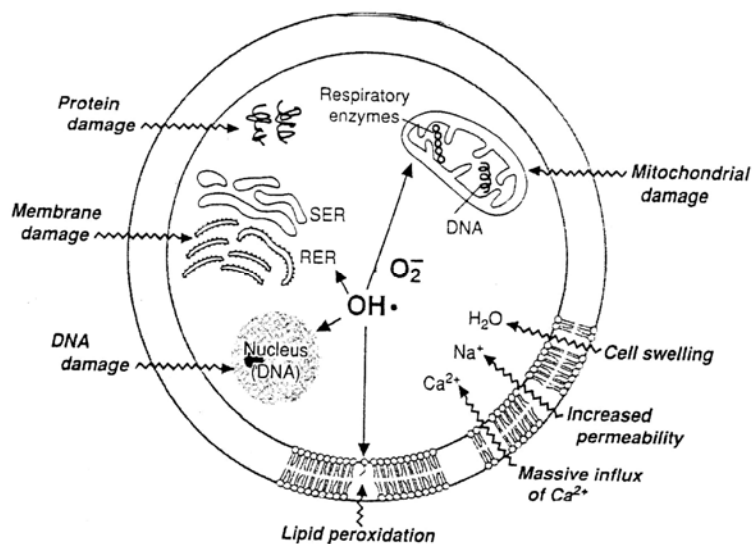
### The Fenton reaction



شکل ۳: تولید رادیکال هیدروکسیل توسط واکنش های Fenton و Haber-Weiss  
شرح ساده این واکنش ها انتقال الکترون منفرد است که ایجاد رادیکال هیدروکسیل را نموده است. علاوه بر  $\text{Fe}^{2+}$  و  $\text{Cu}^+$  تعداد زیادی دیگر از فلزات می توانند در واکنش فنتون بعنوان دهنده الکترون منفرد عمل نمایند.

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

واکنش رادیکال های آزاد با ترکیبات سلولی: رادیکال های آزاد توسط واکنش نمودن با لیپیدها، پروتئین ها، کربوهیدراتها و DNA جهت استخراج الکترون ها موجب نقص عمل در سلول ها می شوند. همانطور که در شکل ۶ نشان داده شده است سوپر اکسید و رادیکال هیدروکسیل پر اکسیداسیون لیپید را در میتوکندری، هسته و غشاء شبکه اندوپلاسمیک سلول آغاز می نماید. افزایش نفوذ پذیری سلول منجر به ریزش درونی کلسیم شده و موجب صدمات بیشتر به میتوکندری می شود. گروه های سولفیدریل سیستئین و باقی مانده های دیگر اسیدهای آمینه بر روی پروتئین ها اکسیده و شکسته می شوند. DNA هسته و میتوکندری می تواند اکسیده شده و منجر به شکسته شدن زنجیر و انواع دیگر صدمات شوند. RNOS (NO, NO<sub>2</sub>) و پراکسی نیتریت (دارای اثرات مشابه هستند).



شکل ۶: صدمات سلولی میانجی شده توسط رادیکال های آزاد

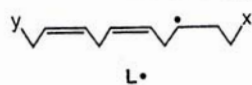
**پراکسیداسیون لیپیدها:** واکنش های زنجیری که تشکیل رادیکال های آزاد لیپید و لیپید پراکسیدها را در غشاء می دهد در صدمات القاء شده توسط ROS مشارکت عمده را دارد. فسفو لیپیدهای موجود در غشاء پلازما و اندامکها تحت پراکسیداسیون لیپید قرار گرفته و واکنش های زنجیری رادیکال های آزاد را توسط برداشت هیدروژن از اسیدهای چرب دارای چند پیوند غیر اشباع آغاز می نمایند. نتیجه رادیکال های لیپید با اکسیژن وارد واکنش شده و رادیکال های لیپید پراکسی و لیپید پراکسید تشکیل می شود. بالاخره شکسته شدن لیپید صورت می گیرد و مالون دی آلدئید، اتان و پنتان تشکیل می شود. مالون دی آلدئید محلول در آب بوده و می توان آنرا در خون یافت. مالون دی آلدئید معمولاً شاخص صدمات رادیکال های آزاد محسوب می شود (شکل ۷).

**تاثیر رادیکال های آزاد بر پروتئین ها و پپتیدها:** اسیدهای آمینه موجود در پروتئین ها منجمله اسیدهای آمینه پرولین، هیستیدین، آرژینین، سیستئین و متیونین توسط حملات هیدروکسیل و صدمات اکسیداتیو آسیب پذیر هستند. در نتیجه صدمات اکسیداتیو پروتئین

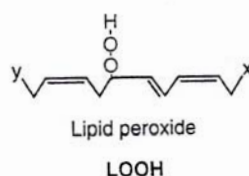
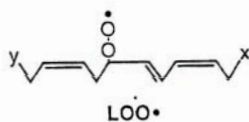
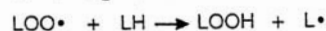
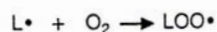
## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

ممکن است قطعه شود و یا باقی مانده های آن توسط پل های عرضی به دیگر باقی مانده ها متصل شود. حملات رادیکال های آزاد بر

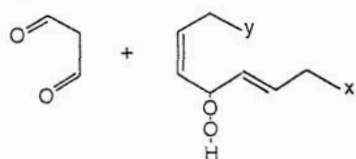
### A. Initiation



### B. Propagation



### C. Degradation

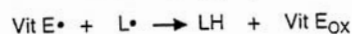


Malondialdehyde    Degraded lipid peroxide

### D. Termination



or



روی پروتئین با باقی مانده سیستمین می تواند منجر به تشکیل پل عرضی و تجمع آنها شود که از شکسته شدن آنها جلوگیری می کند. با این حال صدمات اکسیداتیو آسیب پذیری پروتئین های دیگر را به هضم توسط پروتئولیتیک افزایش می دهد. رادیکال های آزاد ممکن است با فاکتور های رونویسی واکنش داده و بیان ژن را دستخوش تغییر نمایند. رادیکال های آزاد همچنین می توانند سبب تغییر اسیدهای آمینه و تشکیل گروه های کربونیل شوند. سنجش میزان گروه های کربونیل بعنوان یک شاخص اساسی جهت بررسی میزان اکسیداسیون پروتئین ها مورد نائید اکثر محققین قرار گرفته است.

**تاثیر رادیکال های آزاد بر DNA:** رادیکال های آزاد مشتق از اکسیژن منبع عمده صدمات به DNA هستند. تاکنون بیش از ۱۰۰ نوع تغییر اکسیداتیو در DNA شناسایی و بررسی شده است ولی فقط چند تغییر خاص ساختمانی در باز های آلی بعنوان شاخص صدمه اکسیداتیو به DNA مطرح است. مهم ترین تغییر اکسیداسیون کربن شماره ۸ در گوانین است. ۸-اکسوگوانین، آدنین محسوب شده و باعث موتاسیون می شود. اتصال غیر اختصاصی  $Fe^{2+}$  به DNA ممکن است منجر به تشکیل رادیکال هیدروکسیل محلی شود که می تواند موجب تغییر باز ها در DNA گردد. همچنین حمله به اسکلت دی اکسی ریبوز موجب

شکسته شدن زنجیر می شود. از آنجا که زنجیر انتقال الکترون منبع اصلی رادیکال های سمی اکسیژن می باشند، DNA میتوکندریایی به صدمات رادیکال های اکسیژن آسیب پذیرتر هستند. DNA هسته توسط پوشش حفاظتی هیستون ها و نیز مکانیسم های فعال ترمیم DNA از صدمات دائمی حفاظت می شوند. صدمه به DNA میتوکندری بطور عموم منجر به موتاسیون هائی می شود که بر روی تولید انرژی اثر می گذارد.

شکل ۷: پراکسیداسیون لیپید: واکنش های زنجیری رادیکال آزاد:

**A:** پراکسیداسیون لیپید توسط رادیکال هیدروکسیل و یا دیگر رادیکال ها توسط استخراج اتم هیدروژن از لیپید های غیر اشباع با چند باند مضاعف (LH) آغاز می شود و تشکیل رادیکال لیپید ( $L^0$ ) را می دهد.

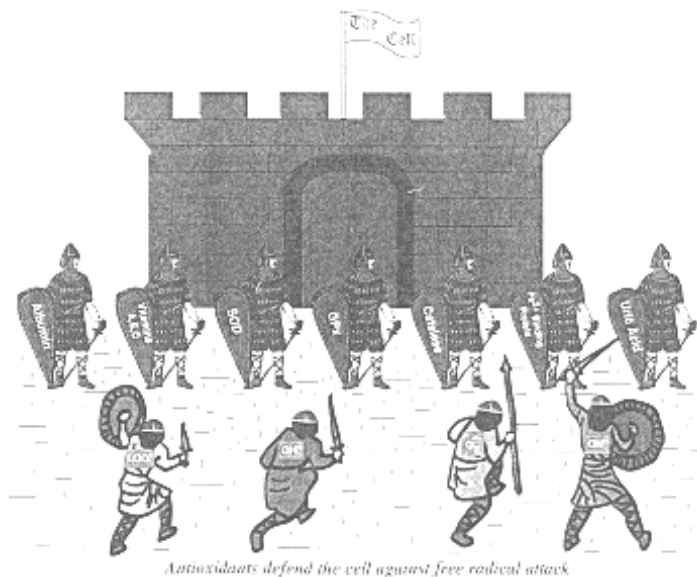
**B:** واکنش زنجیری رادیکال آزاد توسط  $O_2$  توسعه می یابد و تشکیل رادیکال های لیپید پر اکسی و لیپید پراکسید را می دهد.

**C:** باز آرای الکترون منجر به انهدام لیپید می شود. مالون دی آلدنید یکی از ترکیبات تشکیل شده محلول بوده و در خون ظاهر می شود.

**D:** واکنش زنجیری میتواند توسط ویتامین E و دیگر آنتی اکسیدانهای محلول در چربی که میتواند یک الکترون منفرد را بدهند خاتمه می یابد.

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

**استرس اکسیداتیو :** در شرایط فیزیولوژیک، تعادل بین پرواکسیدانها و آنتی اکسیدانها برقرار است (شکل ۸). هنگامیکه تعادل بطرف پرواکسیدانها تمایل پیدا نماید گفته می شود که ارگانیزم و یا سلول تحت استرس اکسیداتیو قرار دارد. استرس اکسیداتیو سبب آشفته‌گی در متابولیسم سلول، شکستن زنجیره DNA، افزایش  $Ca^{+2}$  آزاد داخل سلولی، تخریب ناقلین غشاء و سایر پروتئین های ویژه و نیز پراکسیداسیون لیپیدها می شود. افزایش یون کلسیم سبب فعال شدن پروتئازها می شود که به اسکلت سلول حمله می کند و یا نوکلئازها را فعال می نماید که باعث تخریب DNA می شود. استرس اکسیداتیو علاوه بر اینکه می تواند منجر به تخریب بافتی شود، در نتیجه تخریب بافت موجب بروز استرس اکسیداتیو نیز می شود. در حقیقت آسیب بافت (به هر دلیلی که ایجاد شود) به طرق مختلف سبب ایجاد استرس اکسیداتیو می شود. صدمات حاصل از رادیکال های آزاد در بیش از یکصد بیماری توصیف شده اند. در بعضی از این بیماریها صدمات رادیکال های آزاد علت اولیه بیماری بوده و در بقیه موجب افزایش عوارض ثانویه بیماری می شوند.



شکل ۸: دفاع آنتی اکسیدانی سلول در مقابل حملات رادیکال های آزاد

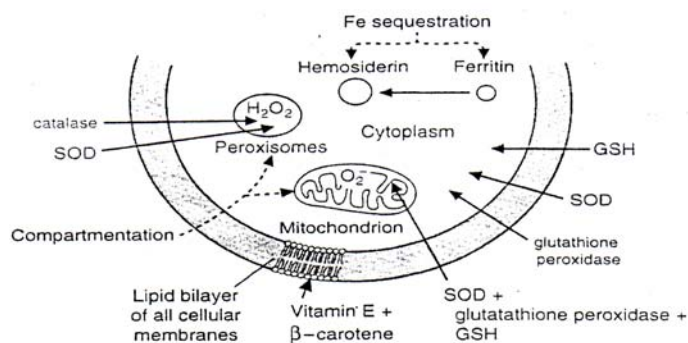
### آنتی اکسیدانها

طبق تعریف اصطلاح آنتی اکسیدان به ماده ای اطلاق می شود که چنانچه در غلظتهایی پایین نسبت به سوبسترای اکسید شونده موجود باشد قادر است بطور قابل توجه ای از اکسیداسیون سوبسترا جلوگیری کرده و یا آنرا به تعویق بیندازد. تعریف دیگر که بیشتر به عنوان آنتی اکسیدان متابولیکی از آن یاد می شود، بدین شرح است: آنتی اکسیدان ترکیبی است که بافتهای بیولوژیکی را در برابر اثر مخرب رادیکالهای آزاد محافظت می نماید و بوسیله احیا کننده بیولوژیکی مجدداً باز یافت می شود. آنتی اکسیدانهای متعددی با منشا داخلی و خارجی وجود دارند که اجزای سلول را در برابر رادیکالهای آزاد محافظت می کنند.

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

دفاع ما در مقابل سمیت اکسیژن در گروههای آنتی اکسیدان های داخلی و تغذیه ای ، آنزیم های دفاعی آنتی اکسیدانی، حجره بندی سلولی ، جداسازی فلزی و عناصر ترمیم صدمات سلولی قرار می گیرند (شکل ۹) دفاع از طریق حجره بندی به جدایی انواع و محل های دخیل در تولید ROS از بقیه سلول مربوط می شود. برای مثال بسیاری از آنزیم هائی که تولید پراکسید هیدرژن را می نمایند در پراکسی زوم محبوس شده با محتویات بالای آنزیم های آنتی اکسیدان و فلزات به دسته وسیعی از پروتئین ها در خون و در سلول متصل شده و از شرکت آنها در واکنش فنتون جلوگیری می شود.

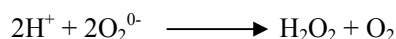
همانطور که در شکل ۹ نشان داده شده است محل آنزیم های دفاعی رادیکال های آزاد (گلوکوتاتیون پراکسیداز، کاتاز و سوپراکسید دسموتاز) همسو است با نوع و مقدار ROS تولید شده در هر یک از حجره های زیرسلولی . بالاترین فعالیت برای این آنزیم ها در کبد، غده فوق کلیوی و کلیه بافت می شود، محل هائی که میتوکندری و پراکسی زوم بالا بوده و آنزیم سیتوکروم P450 بفراوانی در شبکه اندوپلاسمیک صاف بافت می شود. آنزیم های سوپراکسید دسموتاز (SOD) و گلوکوتاتیون پراکسیداز در حجره های مختلف بصورت ایزوآنزیم حضور دارند. شکل دیگری از حجره بندی شامل جداسازی Fe می باشد که ذخیره شده است در فرتین (Ferritin) و هموسیدرین (Hemosiderin) . گلوکوتاتیون (GSH) یک آنتی اکسیدان غیر آنزیمی است. سه گروه عمده از آنتی اکسیدان ها سیستم آنتی اکسیدانی را تشکیل می دهد.



شکل ۹: حجره بندی دفاعی رادیکال های آزاد

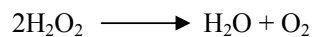
۱- آنتی اکسیدان های اصلی (Primary antioxidant) : این گروه از آنتی اکسیدان ها از تشکیل گونه های رادیکال آزاد جدید جلوگیری می نمایند و موجب تبدیل رادیکال های آزاد موجود به ملکول های کمتر مضر می شوند قبل از آنکه آنها فرصت واکنش نمودن را پیدا نمایند و یا از تشکیل شدن رادیکال های آزاد از ملکول های دیگر جلوگیری می نمایند. این گروه از آنتی اکسیدان ها شامل گروههای ذکر شده زیر می باشند.

**سوپراکسیددسموتاز:** این آنزیم تبدیل سوپراکسید به پراکسید هیدرژن را کاتالیز می نماید و اغلب آنزیم دفاعی اولیه نامیده می شود چون سوپراکسید یک آغاز کننده قوی واکنش های زنجیری می باشد.

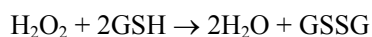


## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

آنزیمی که حاوی روی و مس است از آنزیم های سیتوزولیک بوده و آنزیمی که حاوی منگنز است در میتوکندری وجود دارد.  
**کاتالاز** : پراکسید هیدروژن که توسط سوپر اکسید دسموتاز ایجاد شده است توسط کاتالاز که در پراکسی زوم وجود دارد برداشت می شود.



**گلوکوتاتیون پراکسیداز**: احیای پراکسید هیدروژن و نیز لیپید پراکسید ها را با استفاده از گلوکوتاتیون (GSH) به عنوان ماده احیاء کننده کاتالیز می نماید.

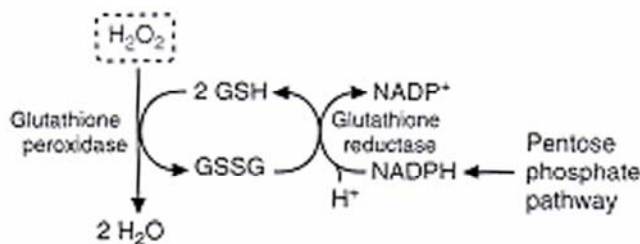


گلوکوتاتیون پراکسیداز برای عمل خود به سلنیوم نیاز دارد.

**گلوکوتاتیون ردوکتاز**: تولید مجدد گلوکوتاتیون احیاء توسط آنزیم گلوکوتاتیون ردوکتاز صورت می گیرد که NADPH بعنوان دهنده هیدروژن بکار برده می شود.



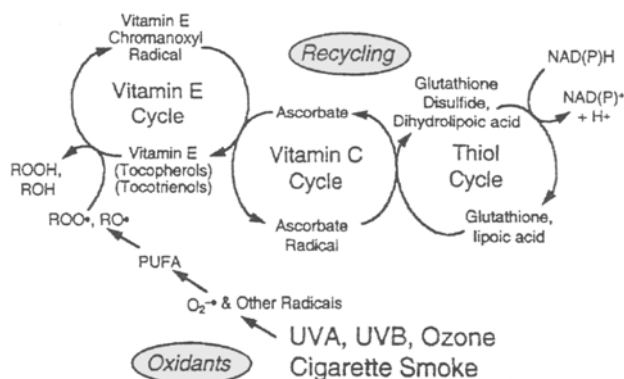
**NADPH**: لازم برای این واکنش از طریق مسیر پنتوز فسفات تامین می شود.



**آنتی اکسیدان های پروتئینی**: شامل پروتئین های متصل شونده به فلزات هستند مانند ترانسفرین، فریتین، سرولوپلاسمین، متالوتیونین، لاکتوفرین و آلبومین .

۲- آنتی اکسیدانت های رده دوم (Secondary Antioxidant): این گروه از آنتی اکسیدانت ها از واکنش های زنجیری جلوگیری نموده و موجب ختم آنها می شود که خود به دو دسته آنتی اکسیدانهای عمل کننده در فاز لیپیدی شامل ویتامین E، کاروتنوئیدها، فلاوونوئیدها و کوآنزیم Q و آنتی اکسیدانهای عمل کننده در فاز آبی شامل ویتامین C، اسید اوریک، بیلروبین متصل به آلبومین و گلوکوتاتیون تقسیم می شوند.

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم



### ۳- آنتی اکسیدانت های رده سوم ( Tertiary )

**Antioxidant** : این گروه ملکول های حیاتی صدمه

دیده توسط رادیکال های آزاد را ترمیم می نماید مانند

آنزیم های ترمیم کننده DNA . آنتی اکسیدان ها را نیز

می توان به آنتی اکسیدان های داخل سلولی، غشائی و

خارج سلولی نیز تقسیم نمود (جداول ۲، ۳ و ۴).

عملکردها	جدول ۲: آنتی اکسیدانهای داخل سلولی Intracellular antioxidant
	سوپراکسیدسموتاز* (Cu,Mn,Zn) رادیکال سوپراکسید را بطور کاتالیتیکی از میان بر می دارد
	کاتالاز حاوی چهار مولکول NADPH (Fe) زمانی که H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> در غلظتهای بالا وجود داشته باشد آنرا از میان بر می دارد
	گلوکوتائین پراکسیداز (Se) زمانی که H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> در وضعیت ثابت (Steady State) و غلظت پایین وجود داشته باشد می تواند آنرا از میان بردارد، قادر به واکنش با هیدروپراکسیدهای آلی نیز می باشد.
	* علائم موجود در پرانتزها نشاندهنده فلز موجود در مرکز فعال آنزیم است.

عملکردها	جدول ۳: آنتی اکسیدانهای غشائی membrane antioxidant
	ویتامین E محلول در چربی ، آنتی اکسیدان متوقف کننده واکنشهای زنجیره ای
	$\beta$ کاروتن جمع کننده رادیکالهای آزاد
	کوآنزیم Q علاوه برداشتن نقش اصلی در متابولیسم انرژی، می تواند به صورت یک آنتی اکسیدان نیز عمل نماید.
	ساختار و سازمان بندی غشاء فسفولیپید: کلسترول، انواع فسفولیپیدها و اسیدهای چرب برای حفظ تمامیت غشاء اهمیت دارند

عملکرد	جدول ۴: آنتی اکسیدانهای خارج سلولی Extracellular antioxidant
به یونهای فریک متصل می شود ( دو یون به ازای هر مولکول پروتئین)	ترانسفرین
در PH پایین به یونهای فریک متصل می شود ( دو یون به ازای هر مولکول)	لاکتوفرین
به هموگلوبین متصل می شود	هپتوگلوبین
به «هم» متصل می شود	هموپکسین
به مس و هم متصل می شود و HOC1 را جمع آوری می کند	آلبومین
دارای خاصیت فرواکسیدازی است؛ بطور استوکیومتری O <sub>2</sub> را جمع آوری می کند، به یونهای مس (بطور غیر اختصاصی) متصل می شود، از پراکسید هیدروژن برای اکسیداسیون مجدد مس استفاده می کند.	سرولولوپلاسمین
O <sub>2</sub> را بطور کاتالیتیکی از میان بر می دارد	سوپراکسید دسموتاز خارج سلولی
بطور کاتالیتیکی H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> و هیدروپراکسیدها را از بین می برد.	گلوکاتایون پراکسیداز خارج سلولی
رادیکالهای پراکسیل را جمع آوری می کند (<math>0.09 \mu\text{mol/L}</math>)	بیلروبین
رادیکالهای هیدروکسیل را جمع آوری می کند	موکوس
رادیکالها را جمع آوری کرده و به فلزات متصل می شود (<math>0.08 \mu\text{mol/L}</math>)	اورات
جمع آوری کننده رادیکالهای هیدروکسیل (<math>4-6 \mu\text{mol/L}</math>)	گلوکز
جمع آوری کننده رادیکالهای هیدروکسیل (<math>65 \mu\text{mol/L}</math>)	اسید اوریک
	آنتی اکسیدانهای لیپوپروتئینها ویتامین E $\beta$ کاروتن رتینیل استنارت لیکوپین
انتشار H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> به داخل سلول و عبور O <sub>2</sub> از میان کانال آنیونی (اریتروسیت ها دارای کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز هستند)	اریتروسیت ها
	* مقادیر نوشته شده در پرانتزها، غظت نرمال در پلاسما هستند



## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

### پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP) ، مغزی (BNP) و اکسید نیتریک (NO)

آتریوپپتین ها فامیلی از پپتید ها هستند که در بافت دهلیزی قلب تولید شده و موجب ناتریورزیس ، دیورز و اتساع عروقی می شوند . پیشگام ANP انسان دارای ۱۵۱ اسید آمینه است که با شکسته شدن ریف هیدروفوبیکی آن تبدیل به ANP -  $\gamma$  می شود با ۱۲۶ اسید آمینه که در گرانول های میوسیت دهلیزی ذخیره می شوند و در پاسخ به افزایش فشار دهلیزی ANP - Pro ( 1-126 ) تبدیل می شوند به پپتیدی با ۲۸ اسید آمینه که فرم آلفا  $\alpha$  نامیده می شود و بشکل فعال خود در داخل خون ترشح می شود . گیرنده ای که بطور اختصاصی متصل به ANP می شود پروتئین با وزن مولکولی 130 کیلوالتون است که ناحیه خارج سلولی آن متصل به ANP شده و قسمت سیتوزولیک آن با فعالیت گوانیلیل سیکلازی جفت شده است که می تواند GTP را تبدیل به cGMP نماید . در کلیه ها ANP موجب فعال شدن گوانیلیل سیکاز شده و غلظت cGMP افزایش می آید .

افزایش غلظت cGMP سبب افزایش دفع ادراری  $Na^+$  و در نتیجه آب می شود . از دست رفتن آب ، حجم خون را کاهش داده و محرک اولیه ترشح ANP حذف می شود . عضله صاف عروق نیز دارای گیرنده گوانیلیل سیکلازی بوده و اتصال ANP با آن موجب شل شدن عروق ( اتساع عروق ) و کاهش فشار خون می شود . گوانیلیل سیکلاز اصلی عضلات صاف عروق از آنزیم های محلول سیتوپلاسمیک است . گوانیلیل سیکلاز محلول سیتوپلاسمی توسط ANP فعال نمی شود بلکه توسط اکسید نیتریک (NO) فعال می شود ، در سلول های اندوتلیال NO از اسید آمینه آرژنین و توسط فعالیت آنزیم NO سنتاز سنتز می شود . NO غیر قطبی بوده و بدون ناقل می تواند از عرض غشاء عبور نماید . در سلول هدف متصل به گروه هم گوانیلیل سیکلاز شده و با فعال شدن آن cGMP تولید می شود . ختم روند عمل cGMP توسط آنزیم فسفودی استراز 5 (PDE5) انجام می گیرد و فعالیت این آنزیم توسط (Viagra) Sildenafil منع می شود . NO سنتاز اندوتلیال توسط کلسیم - کالمودولین فعال می شود . بنابراین سنتز NO توسط موادی که موجب بالا رفتن غلظت کلسیم سیتوزولیک سلول های اندوتلیال می شود افزایش می یابد . معرف های فیزیولوژیک مانند هیستامین ، استیل کولین ، برادی کینین و ترومبین توسط افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی و تحریک سنتز NO در سلول های اندوتلیال موجب شل شدن عضلات صاف عروق می شوند .

پپتید های ناتریورتیک دیگری از مغز با ۲۶ اسید آمینه و نیز ۳۲ اسید آمینه نیز تعیین هویت شده اند که بصورت BNP-26 و

BNP-32 نشان داده می شوند .

## متابولیسم میوکارد در سلامت و بیماری

هدف از این فصل قادر ساختن دانشجو است به

- ۱- دانستن سوخت اصلی قلب
- ۲- دانستن تغییرات متابولیسم در ایسکمی میوکارد
- ۳- چگونگی تبدیل زانتین دهیدرژناز (نوع D) به زانتین اکسیداز (نوع O)
- ۴- دانستن مکانیسم تنظیم سرعت قلب توسط پروتئین G
- ۵- دانستن متابولیسم هموسیستین و اثرات آن بر بیماری های قلبی
- ۶- دانستن نقش تریپونین

### متابولیسم عضله قلب

قلب یک عضو عضلانی است که باید فعالیت مداوم خود را حفظ نماید و فعالیت متناوب ندارد. بنا بر این متابولیسم عضله قلب باستثنای دوره کوتاهی که فعالیت زیاد دارد تماماً وابسته به متابولیسم هوازی است. قلب می تواند اسید های چرب، اجسام کتونی، گلوکز، پیرووات لاکتات را مورد استفاده قرار دهد. گلوکز در قلب بطور غیر هوازی و یا هوازی اکسیده می شود، اما هنگامیکه گلوکز و اسید های چرب هر دو حضور دارند قلب ترجیحاً اسید های چرب را جهت رفع نیاز خود به انرژی بکار میبرد. سوخت اختصاصی قلب در حالت استراحت اسید های چرب هستند. قلب مقداری گلیکوژن را ذخیره می نماید که ظاهراً فقط هنگامی مصرف می شود که انسداد شریان کرونری موجب منع متابولیسم هوازی شود و یا قلب تحت کار سنگین قرار گیرد.

منابع عمده انرژی قلب اسیدهای چرب (60-80%) و لاکتات و گلوکز (20-40%) می باشند. نود و هشت درصد ATP قلب از طریق اکسیداتیو تامین می شود و 2% دیگر از طریق گلیکولیز، هنگامیکه لاکتات توسط قلب بکار گرفته می شود، لاکتات به پیرووات، پیرووات به استیل کو آنزیم A، اکسید شدن استیل کوآنزیم A توسط سیکل TCA و سنتز ATP از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو تبدیل به CO<sub>2</sub> و آب می شود. انتقال گلوکز بداخل سلول قلب هر دو از طریق ناقلین GLUT<sub>1</sub> و GLUT<sub>4</sub> صورت می گیرد که 90% ناقلین GLUT<sub>4</sub> می باشند. انسولین موجب افزایش تعداد ناقلین GLUT<sub>4</sub> در غشاء سلول قلب می شود. قلب ایسکیمیک نیز موجب القاء این ناقل می شود. ایزوآنزیم فسفوفروکتوکیناز-2 (PFK-2) در قلب توسط کینازی که آبشار آن توسط انسولین آغاز می شود فسفوریله و فعال می شود. این روند اجازه فعال شدن گلیکولیز در قلب و بکار بردن گلوکز را می دهد هنگامیکه سطح گلوکز خون بالا می رود. برداشت اسیدهای چرب بداخل عضلات قلب مشابه عضلات دیگر است و برای انتقال آن بداخل میتوکندری نیاز به پروتئین های متصل شونده به اسیدهای چرب، کارنتین پالمیتونیل ترانسفراز دارند. اکسیداسیون اسیدهای چرب در سلول های عضلات قلب توسط تغییر در فعالیت مالونیل کوآنزیم A دی کربوکسیلاز و استیل کو آنزیم A کربوکسیلاز (ACC-2) کنترل می شود.

### نیاز متابولیک عضله قلب

نیازمندی میوکارد به اکسیژن بستگی به میزان انقباض و کارایی قلب دارد. برای مثال کاتکولامین ها و داروهای گلیکوزیدی قدرت انقباض میوکارد را افزایش در حالیکه اسیدوز و ایسکمی، قدرت انقباضی آنرا کاهش می دهند. برخلاف اندام های دیگر استخراج اکسیژن از خونی که به عضله قلب می رسد حداکثر است و بعبارت دیگر تنها راهی که انتقال اکسیژن را افزایش می دهد، افزودن خون رسانی است. یکی از بازکننده های قوی عروق کرونری آدنوزین است. بنظر می رسد که آدنوزین نقش عمده ای در افزایش خون رسانی به قلب دارد. این ماده بعنوان کنترل کننده ضربان قلب نیز عمل می نماید: در تاقیکاردی فوق بطنی (Supraventricular tachycardia) که ضربان قلب تند شده تزریق وریدی آدنوزین موجب قطع زود گذر چرخه سریع انقباض شده و ضربان قلب را به حالت طبیعی باز می گرداند.

**ایسکمی** حالت کاهش جریان خون به بافت است که در عضلات قلب و در طی حملات قلبی ایجاد می شود. یکی از روشها جهت حداقل رساندن صدمه به بافت در طی حملات قلبی و یا در فاصله کوتاه بدنبال آن مداخله جهت تغییر در متابولیسم قلب است. منبع انرژی اولیه برای عضلات قلب بطور طبیعی اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیر بلند است و متابولیسم کربوهیدرات بجز در طی دوره های فعالیت شدید از اهمیت نسبتاً کمتری برخوردار است. مطالعه بر روی مدل حیوانی نشان داده است که فعال نمودن پیرووات دهیدروژناز در عضلات قلب جریان کربن را از پیرووات (و بنابراین از گلوکز) بداخل سیکل کربس (TCA) افزایش می دهد. این برای قلب ایسکمیک (که اکسیژن محدود است) مزیت است، چون ATP ایجاد شده با توجه به مصرف اکسیژن برای گلوکز بیشتر از اکسیداسیون اسیدهای چرب می باشد.

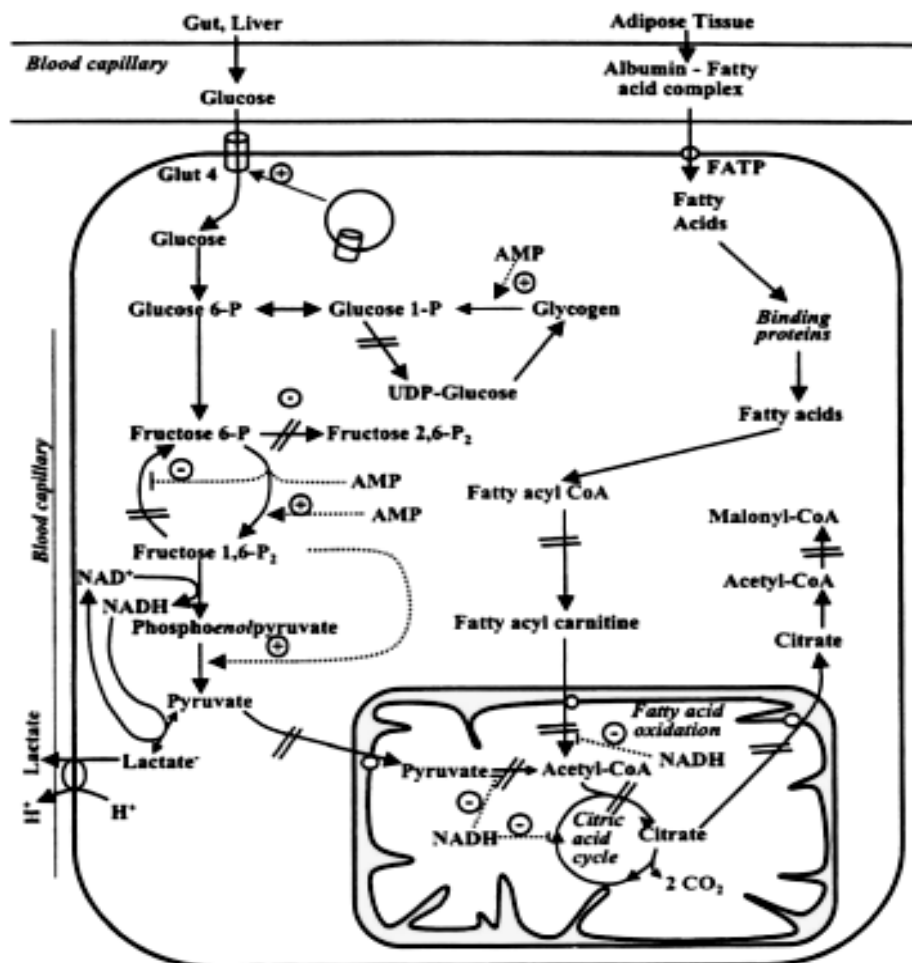
بررسی های دیگر نیز نشان داده است که کارایی قلب ایسکمیک با اکسیداسیون گلوکز بهبودی می یابد و منع اکسیداسیون اسید های چرب در مدت ایسکمی و بعد از آن سودمند است. بنابراین بنظر میرسد که افزایش عملکرد استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز (ACC) در بهبودی بیماریهای ایسکمیک سودمند باشد.

### نقش رادیکال های آزاد در ایسکمی و پرفیوژن مجدد

ایسکمی بعنوان محدودیت جریان خون به بافت و ارگان ها تعریف می شود. در طی ایسکمی تحویل اکسیژن، انتقال سوبسترا توسط خون و نیز برداشت مواد زائد توسط آن مختل می شود. آسیب پذیری ارگان های معین به محروم ماندن از خون حاوی اکسیژن فراوان بیشتر از ارگان های دیگر است. برای مثال ایسکمی کوتاه موجب برگشت ناپذیر مغز می شود، در حالیکه در عضلات اسکلتی برای مدت طولانی تر می تواند تحمل شود. شدت صدمه به میوکارد متناسب است با مدت ایسکمی که می تواند کاهش دهنده قدرت انقباضی و نهایتاً مهلك باشد. فقدان اکسیژن انتخاب سوخت را برای عضلات محدود می نماید. گلیکولیز غیر هوازی تنها راه تولید ATP می شود. بدون اکسیژن زنجیر انتقال الکترون مهار می شود و نمی تواند NADH را تبدیل به  $NAD^+$  نماید و در نتیجه کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، اکسید آسیون اسید های چرب و سیکل کربس نیز بعلت نیازمندی آنها به  $NAD^+$  مهار می شوند.

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

از دست دادن ظرفیت تولید ATP توسط فسفریلاسیون اکسیداتیو منجر به کاهش غلظت ATP و افزایش غلظت AMP می شود. احتمالاً از طریق فراخانی GLUT<sub>4</sub> موجب افزایش برداشت گلوکز می شود و نیز با افزایش فعالیت گلیکوژن فسفریلاز شکسته شدن گلیکوژن را افزایش داده و همچنین با اثر الوستریک مثبت بر روی ۶- فسفوفروکتوز - ۱- کیناز گلیکولیز را افزایش می دهد. (شکل ۱۰). در فقدان اکسیژن چون NADH در میتوکندری نمی تواند تبدیل به NAD<sup>+</sup> شود، سارکوپلاسم توسط گلیکولیز نمی تواند توسط شاتل گلیسرول فسفات و یا مالات، اکسید و تبدیل به NAD<sup>+</sup> شود.



شکل ۱۰: انتخاب سوخت توسط عضلات در طی هیپوکسی و ایسکمی

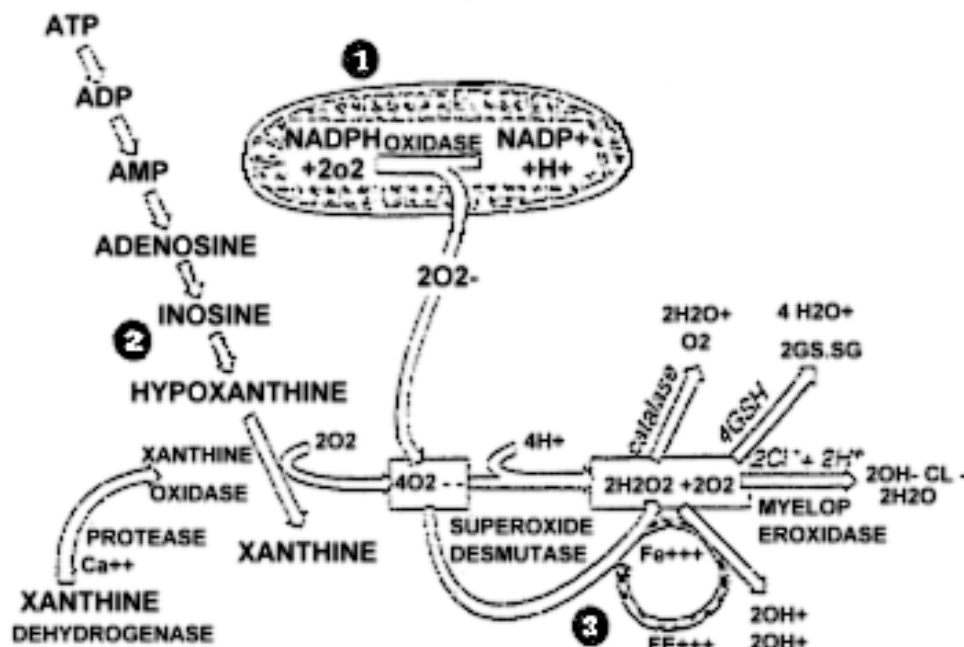
در نتیجه تولید دوباره NAD<sup>+</sup> محدود به واکنش لاکتات دهیدروژناز شده و کاتابولیسم سوخت در عضلات محدود به تولید لاکتات می شود. همانطور که تولید لاکتات افزایش می یابد PH درون سلولی قلب کاهش یافته و حفظ گرادیان یونی دو سوی غشاء مشکل تر می شود. هیدرولیز ATP برای ترمیم این گرادیان مورد نیاز است و برای عمل قلب نیز ضروری است. ATP جهت ترمیم گرادیان بکار رفته و ATP موجود برای انقباض قلب کاهش می یابد که به نوبت موجب اشکال در عملکرد قلب بدناله ایسکمی میشود. رادیکال های آزاد به مقدار کم در عضله قلب ایسکمیک حضور دارند، اما در برقراری جریان خون افزایش تولید رادیکال

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

های آزاد وجود دارد و منجر به اثرات نامطلوبی می‌گردد. تشدید صدمه بافتی بدن‌باله این مسئله بنام صدمه پرفیوژن مجدد (Reperfusion injury) خوانده می‌شود. اکنون روشن شده است که صدمات پرفیوژن مجدد باعث تولید اضافی ROS است در بین منابع فیزیولوژیک ROS، زنجیر تنفسی میتوکندری از بیشترین اهمیت برخوردار است و تخمین زده شده است که ۱ تا ۴٪ اکسیژن مصرفی توسط میتوکندری تبدیل به ROS می‌شود. در طی پدیده ایسکمی زنجیر تنفسی در حالت رکود قرار گرفته و کمبود یا فقدان اکسیژن وجود دارد که بتواند توسط سیتوکروم اکسیداز تبدیل به آب شود. در طی پرفیوژن مجدد ریزش سریع اکسیژن به بافت ایسکمیک موجب افزایش تولید ROS و صدمه به عناصر سلول می‌شود. فشار اکسیژن بالا در طی اکسیژن دهی با زنجیر تنفسی کاملاً احیاء شده وارد واکنش شده و منجر به افزایش تشکیل رادیکال سوپراکسید و پراکسید هیدروژن می‌شود. تولید ROS میتوکندریایی در طی پرفیوژن مجدد می‌تواند بیش از توان دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلول باشد و موجب صدمه به ماکرومولکول‌ها منجمله DNA، پروتئینی و لیپیدهای غشاء شود. بعلاوه پس از ایسکمی، پراکسیداسیون شبکه اندوپلاسمیک موجب افزایش بیشتر غلظت کلسیم سیتوپلاسمیک می‌شود که می‌تواند منجر به فعالیت غیر کنترل شده فسفولیپازها و پروتئازها شود. نیتریک اکسید سنتاز فعال شده توسط کلسیم نیز موجب افزایش تشکیل NO و در نتیجه ONOO<sup>-</sup> می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده است که در طی پرفیوژن مجدد قلب ایسکمیک رادیکال‌های اکسیژن منجمله پراکسی نیتريت (ONOO<sup>-</sup>) تشکیل می‌شود، و معلوم شده است که پراکسی نیتريت بهبودی در عمل مکانیکی قلب ایسکمیک را ضعیف می‌نماید، در حالیکه آنتی‌اکسیدان‌ها نئ مانند گلوکاتینون که شکارچی رادیکال‌های پراکسی نیتريت است محافظی در مقابل صدمات به عمل مکانیکی می‌باشد. ایسکمی همچنین سطح اسیدهای چرب در خون را افزایش می‌دهد و بطور شگفت‌آور هنگامیکه اکسیژن دوباره به قلب وارد شود میزان بالای اکسیداسیون اسیدهای چرب در قلب برای بهبودی سلولهای صدمه دیده، زیان‌آور است. اکسیداسیون اسیدهای چرب این چنین به سرعت صورت می‌گیرد که NADH در میتوکندری تجمع می‌یابد و منجر به کاهش میزان فعالیت شاتل NADH، افزایش سطح NADH سیتوزولیک و لاکتات و تولید بیشتر پروتون می‌شود. بعلاوه اکسیداسیون اسیدهای چرب سطح استیل-کوآ در میتوکندری را افزایش می‌دهد که با مهار فعالیت پیرووات دهیدروژناز، منجر به تجمع پیرووات سیتوپلاسمیک و تشکیل لاکتات می‌شود. پرفیوژن مجدد قلب نیز ممکن است که سبب فعال شدن لوکوسیت‌ها شود که بعنوان واسطه در روندهای التهابی شرکت می‌نمایند و منجر به صدمات بافتی بیشتر می‌شوند. از منابع دیگر ROS در بافت‌ها پس از ایسکمی زانتین اکسیداز است. زانتین اکسیداز از نوع (O) برای اولین بار در روده و کبد مشاهده گردید. شکل اصلی آنزیم زانتین دهیدروژناز (نوع D) بود که تولید کننده رادیکال‌های سوپراکسید نمی‌باشد اما تحت تاثیر واکنش‌های پروتئولیتیک می‌تواند تبدیل به زانتین اکسیداز (نوع O) شود. در ایسکمی ATP تولید شده تا ۹۰٪ کاهش می‌یابد، سلول قادر به نگهداری گرادیان یون کاتیون نبوده، غلظت کلسیم سیتوزولتیک افزایش یافته و منجر به فعال شدن پروتئازهای وابسته به کلسیم می‌شود که می‌توانند زانتین دهیدروژناز را تبدیل به زانتین اکسیداز نمایند. در طی ایسکمی شکسته شدن ATP موجب تجمع هیپوزانتین و زانتین می‌شود که هر دو سوبسترای زانتین اکسیداز می‌باشد، هنگامیکه اکسیژن در طی پرفیوژن مجدد وارد می‌شود زانتین اکسیداز قادر است که هیپوزانتین را به رادیکال‌های سوپراکسید تبدیل نماید (شکل ۱۱). فعالیت آنزیم زانتین اکسیداز در قلب انسان قابل ملاحظه نمی‌باشد. جالب توجه است که صدمات حاصل از پرفیوژن

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

مجدد در حیوانات آزمایشگاهی مشاهده نمی شود اگر مایع پرفیوژن بکار گرفته شده فاقد اکسیژن باشد . ( اگر چه این نوع پرفیوژن عمل ارگان را باز نمی گرداند ) . چندین مطالعه نیز نشان داده اند که اضافه نمودن آنتی اکسیدان ها به محلول پرفیوژن می توانند اثرات مفیدی در مقابل پرفیوژن مجدد در قلب ، کلیه و مغز داشته باشند.



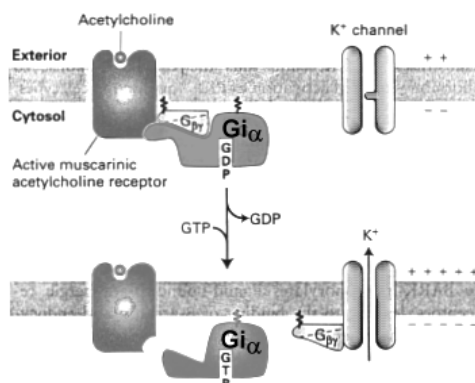
شکل ۱۱

### نقش پروتئین G و فسفریلاسیون در تنظیم سرعت ضربان قلب

تنظیم سلولهای ضربان (pace maker) توسط اعصاب خودکار نمونه ای از تنظیم گسترده کانالها توسط فسفریلاسیون و پروتئین G می باشد. ناقلین عصبی دو قسمت مختلف سیستم اعصاب خودکار اثرات مخالف بر روی میزان وقوع انقباض قلب دارند. استیل کولین آزاد شده از اعصاب پاراسمپاتیک ضربان قلب را کند می کند در حالیکه نوراپی نفرین ناشی از اعصاب سمپاتیک سرعت قلب را زیاد و قدرت انقباض آن را افزایش می دهد. این دو ناقل به طور غیر مستقیم از طریق فعال نمودن دو گیرنده مختلف مارپیچ هفت تایی کانالهای هدف خود را تعدیل می نمایند. نوراپی نفرین تعداد ضربان قلب را از طریق گشودن کانالهای کلسیم نوع L افزایش می دهد. بدین صورت که این ناقل با اتصال به گیرنده های بتا آدرنژیک غشاء سلول G پروتئین تحریکی (Gs) را فعال و در نتیجه با تغییر فعالیت آدنیلیل سیکلاز (AC)، آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) تولید می کند. سپس پروتئین کیناز وابسته به cAMP فعال و منجر به فسفریلاسیون نوع L کانالهای کلسیم در غشاء سلول می شود. به این نحو امکان باز شدن کانالها در شکل فسفریله شده بیشتر است. فسفریلاسیون میزان پتانسیل غشاء را به پتانسیل آستانه نزدیک کرده و این امر موجب افزایش ضربان قلب می شود. در مقابل استیل کولین که توسط اعصاب پاراسمپاتیک آزاد می شود کانالهای پتاسیم را فعال و ضربان قلب را آهسته می نماید.

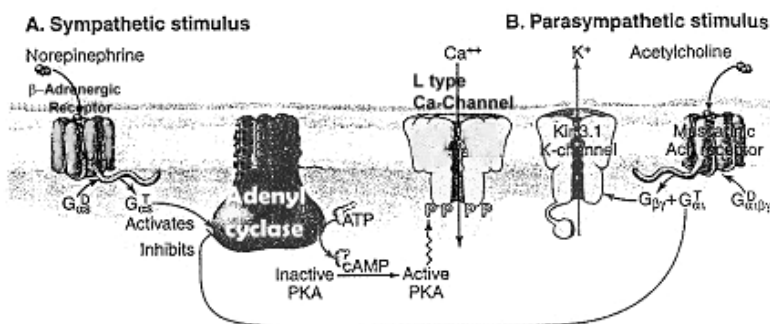
## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

این ناقل با اتصال به گیرنده‌های ماریپیچ هفت تایی که به نام گیرنده موسکارینی استیل‌کولین (M2) موسوم است سبب فعال شدن پروتئین G از نوع مهاری (Gi) می‌گردد. دو زیر واحد پروتئین G که از کمپلکس‌های  $G\beta\gamma$  تشکیل شده است از زیر واحد Gi جدا شده و کانال  $K^+$  را فعال می‌کند. باز شدن کانال  $K^+$  با خروج پتاسیم از سلول شتاب رانش پتانسیل غشاء بطرف آستانه را کاهش می‌دهد. به علاوه زیر واحد  $G\alpha_i$  تولید cAMP را مهار و فسفوریلاسیون کانال کلسیم را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش سرعت قلب می‌گردد (شکل‌های ۱۲ و ۱۳)



شکل ۱۲: نمونه اثر گیرنده استیل کولین موسکارینی در غشاء پلاسمایی عضلات قلب

این گیرنده‌ها از طریق پروتئین تری مریک G به کانال‌های  $K^+$  مربوط می‌شوند. اتصال استیل کولین منجر به فعال شدن زیر واحد  $G\alpha_i$  و جدا شدن آن از زیر واحد  $G\beta\gamma$  می‌شود. در این مورد زیر واحد  $G\beta\gamma$  آزاد شده متصل به کانال  $K^+$  شده و آنرا باز می‌نماید. افزایش نفوذ پذیری  $K^+$  غشاء را هیپرپلاریزه می‌نماید که موجب کاهش تعداد ضربان قلب می‌شود.



شکل ۱۳: تنظیم سلول‌های ضربان ساز قلب توسط اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک

## هوموسیستئین (Homocysteine)

اهداف :

شناخت متابولیسم اسید آمینه هوموسیستئین و اختلالات متابولیکی آن

### مقدمه

هوموسیستئین یک اسید آمینه می باشد ، اما در ساختمان پروتئینهای طبیعی بدن دیده نمی شود . بنابراین هوموسیستئین یک اسید آمینه غیر استاندارد است ( کد ژنتیکی ندارد) . ولی در متابولیسم اسید های آمینه سولفوردار نقش دارد .

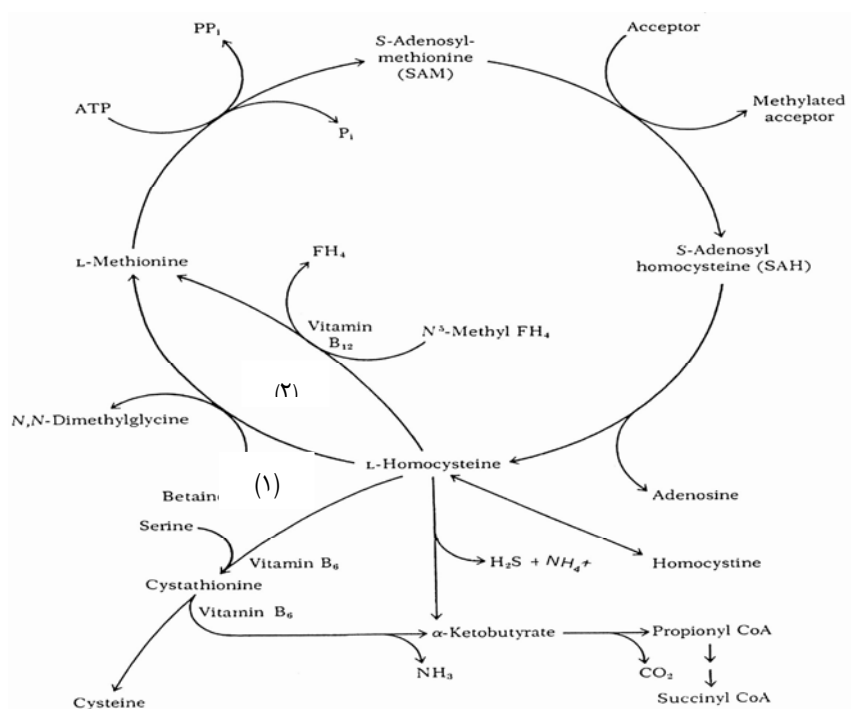
### متابولیسم اسید آمینه هوموسیستئین

۱- اسید آمینه هوموسیستئین از اسید آمینه متیونین سنتز می شود .

۲- از دو راه متفاوت به اسید آمینه متیونین تبدیل می گردد .

۳- برای سنتز اسید آمینه سیستئین لازم است .

خلاصه متابولیسم اسید آمینه هوموسیستئین در شکل (۱) آورده شده است :



شکل ۱: سنتز اسید آمینه هوموسیستئین از اسید آمینه متیونین و تبدیل اسید آمینه هوموسیستئین به متیونین از دو راه متفاوت

(۱) آنزیم سیستاتیونین بتا - سنتاز (Cystathionine  $\beta$ -Synthase)

(۲) آنزیم هوموسیستئین متیل تترا هیدرو فولات متیل ترانسفراز (Homocysteine:-Methyltetrahydrofolate Methyltransferase)



### اختلالات متابولیکی هموسیستین

اختلالات متابولیکی که در مسیر سنتز اسید های آمینه سیستئین و متیونین از اسید آمینه هموسیستئین اتفاق می افتد ، می توانند باعث افزایش کل غلظت هموسیستئین و هموسیستین (Hyperhomocysteinemia) و هموسیستین در ادرار (Homocystinuria) شوند این اختلالات می توانند دلایل مختلفی داشته باشند که عبارتند از

۱- کمبود آنزیم سیستاتینو نین  $\beta$ - سنتاز (Cystathionine  $\beta$ -Synthase) که این آنزیم برای تبدیل اسید آمینه متیونین به سیستئین لازم است. شکل : ۱

۲- کمبود این آنزیم از یک طرف باعث کاهش سنتز سیستئین و سیستین و از طرف دیگر باعث افزایش غلظت اسیدهای آمینه متیونین و هموسیستین در سلولها و مایعات بدن می شود.

۳- اختلال در تبدیل اسید آمینه هموسیستئین به اسید آمینه متیونین که آنزیم این واکنش هموسیستین- متیل تتراهیدروفولات متیل ترانسفراز (Homocysteine:-Methyltetrahydrofolate Methyltransferase) و دو کوآنزیم آن کوبال آمین ( $B_{12}$ ) و  $N^5$  متیل تتراهیدروفولات است . شکل ۱ : ( این دو کوآنزیم نقش اساسی دارند و کمبود آنها باعث کم خونی ماکروسیتیک می گردد . )

۴- حداقل ۵ نوع اختلالات دیگر هموسیستینوری هم وجود دارند که به دلیل اختلال در سنتز کوآنزیم متیل کوبال آمین است. که در نهایت اشکال در هر کدام از سیستم های بالا منجر به بالا رفتن غلظت هموسیستین می گردد که متابولیت های آن بمقدار فراوان از طریق ادرار دفع می گردد.

### چرا غلظت بالای هموسیستین می تواند اختلالات زیادی را بوجود آورد ؟

۱- هموسیستین با گروه لیزیل آلدئید پروتئین کلاژن ترکیب شده و آنرا مسدود می کند این واکنش باعث مشکلات زیادی منجمله غیر طبیعی شدن قرنیه چشم، در رفتگی عدسی چشم بعد از سن سه سالگی ، پوکی استخوان در دوران طفولیت و عقب افتادگی ذهنی میگردد . در درمان سعی در کم کردن مقدار متیونین خوراکی ، دادن بتائین یا پیش ساز آن کولین ، و در بعضی از بیماران تجویز ( ویتامین  $B_6$  ) میباشد.

۲- هموسیستین می تواند تبدیل به هموسیستین تیولاکتون شود ، که این ماده ، واسطه ای بسیار فعال است و می تواند گروه های R آزاد اسیدهای آمینه موجود در قسمت پروتئینی لیپوپروتئین LDL (Low density lipoprotein) را تیوله کرده و باعث تجمع آنها شود . ماکروفاژها با عمل آندوسیتوز LDL های تجمع یافته را برداشت کرده و باعث ته نشین شدن آنها و تولید آترم (atheroma) میشوند .

۳- هموسیستین می تواند باعث اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجمع پلاکت ها گردد ، که خود باعث فیبروز و کلسیفیکاسیون و پلاک آترواسکلروز (atherosclerotic plaque) می گردد .

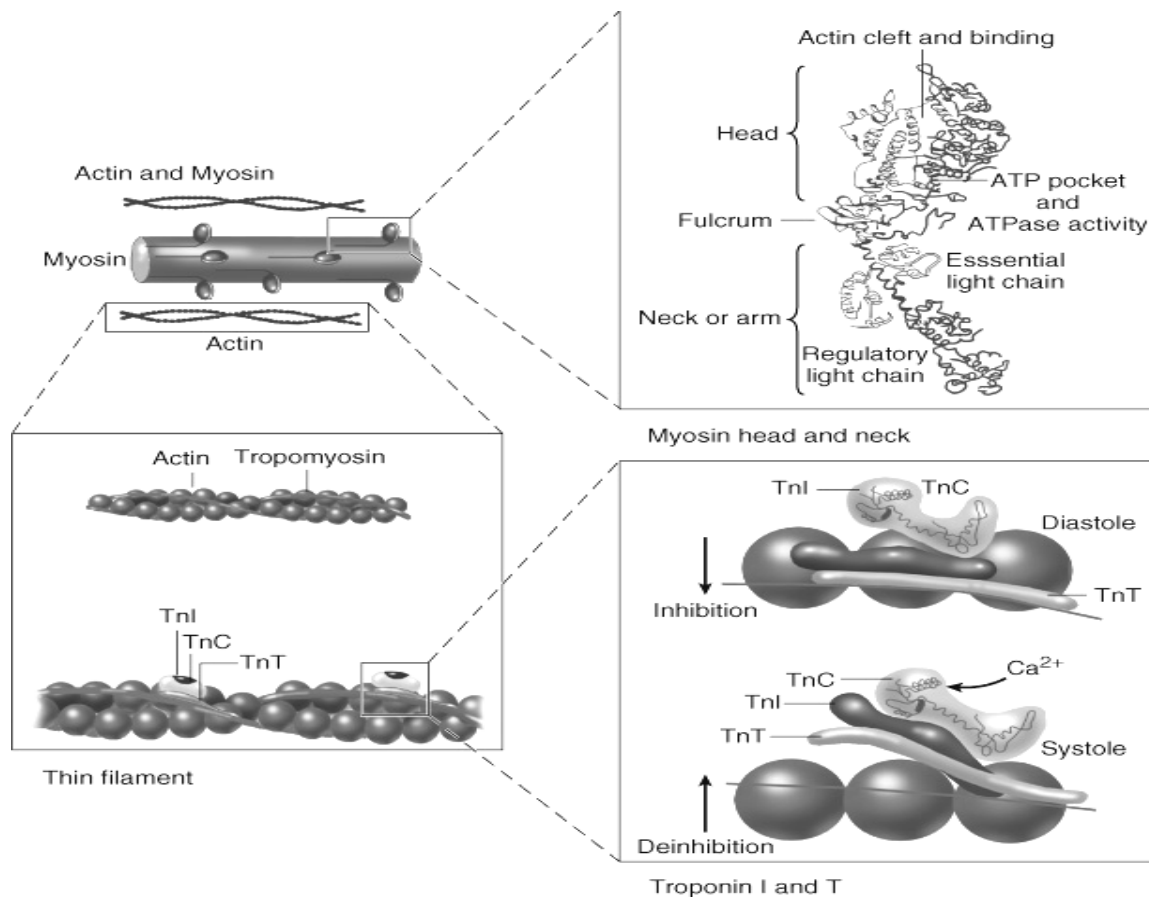
خلاصه

۱- نقاط هدف برای صدمات غلظت بالای هموسیستئین، بافتهای همبند، سلولهای آندوتلیال، سلولهای عضلات صاف، LDL، کلسترول، فاکتورهای انعقادی و متابولیسم No (نیتریک اکسید) می باشند.

۲- اندازه گیری روتین هموسیستئین خون برای بیماران ضروری نمی باشد مگر در گروه پر خطر که از نظر متابولیک دچار مشکل هستند مثل بیماران کلیوی یا افرادی که دچار سوتغذیه و اشکال در جذب ویتامین هستند و یا در افرادی مبتلا به بیماری عروقی که اصولاً عامل خطر شناخته شده آترواسکلروتیک در ایشان را پیدا نمی کنیم. درمان با ویتامین های گروه B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, Folate در بعضی از این بیماران موثر و قابل توصیه میباشد.

**تروپونین (Troponin)**

تروپونین یک پروتئین کمپلکس هترومر است و نقش مهمی در کنترل انقباض ماهیچه اسکلتی و قلبی ایفا می کند. دارای سه زنجیره متفاوت می باشد. Tn-C, Tn-I, Tn-T که هر زنجیره آن مسئول یک نوع عمل در کمپلکس تروپونین است.



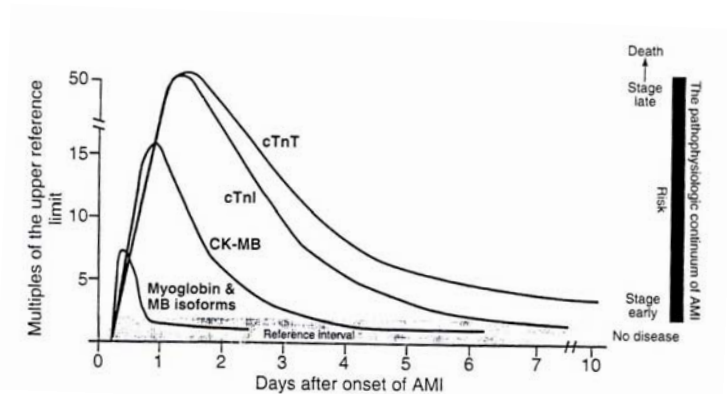
شکل ۱: زنجیره های متفاوت تروپونین و عملکرد آنها

- زنجیره Tn-T متصل به تروپومیوزین می شود.

- زنجیره Tn-I در غیبت Ca<sup>++</sup> باعث مهار اتصال اکتین به میوزین می شود

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

- زنجیره Tn-C شبیه پروتئین کالمودولین است و به  $Ca^{++}$  متصل شده و باعث تغییر در تشکیل ساختمان Tn-I و تروپومیوزین می شود که خود سبب نمایان شدن محل اتصال اکتین و میوزین می شود. سه زنجیره تروپونین توسط ژنهای متفاوتی بیان شده اند (شکل ۱).



شکل ۳: مارکرهای شایع قلبی

ژن Tn-I قلب اختصاصی برای بافت قلب است و در انسان زنجیره Tn-I قلب ، ۳۱ اسید آمینه بیشتر از زنجیره Tn-I ماهیچه دارد. نام دیگر زنجیره Tn-I مخصوص قلب بصورت cTn-I (Cardiac-Specific) هم نشان داده می شود .

Tn-I بطور طبیعی در خون دیده نمی شود و مقدار بالای آن حتی تا حدود ۲ برابر طبیعی نشان دهنده انفارکتوس (Myocardial Infarction) است در حدود ۶۸٪ از بیماران که دچار انفارکتوس می شدند مقدار Tn-I در حدود ۴ ساعت بعد از انفارکتوس مقدارش بالا رفته و در حدود ۳۰-۱۶ ساعت به حداکثر می رسد و ۵-۸ روز هم بالا باقی می ماند .

چون فقط در ۶۸٪ از بیماران Tn-I بالا می رود خیلی حساس نیست. Tn-T دارای دوایزوفرم بنامهای Tn-T1, Tn-T2 است که در بافت قلب انسان بالغ وجود دارد. بعد از Acute Myocardial Infarction مقدار Tn-T2 در عرض ۴ ساعت بالا می رود و تا ۱۴ روز بالا باقی می ماند. شکل ۲

TnT2 در سرم دارای ۱۰۰٪ حساسیت (Sensitivity) و ۹۵٪ اختصاص (specificity) برای Myocardial Infarction می باشد.

### میوگلوبین

چند ساعت بعد از شروع انفارکتوس در خون بالا می رود و از مارکرهای اولیه است ولی برای قلب اختصاصی نیست و خیلی زود از طریق ادرار دفع می شود و به طوری که ۲۴ ساعت بعد از انفارکتوس مقدارش به حد طبیعی بر می گردد.

هموستاز و انعقاد خون

اهداف

- ۱- آشنائی با مکانیسم های هموستاز
- ۲- آشنائی با عملکرد پلاکت ها
- ۳- شناخت نحوه تشکیل لخته /مسیرهای داخلی و خارجی انعقاد خون
- ۴- شناخت مکانیسم های حل کننده لخته (سیستم فیبرینولیز)
- ۵- شناخت مکانیزم مهار سیستم فیبرینولیز
- ۶- آشنائی اولیه با داروهای موثر روی مراحل مختلف انعقاد

در جریان کارهای معمول خانگی دچار بریدگی در یکی از انگشتان دست میشوید خونریزی از ناحیه آسیب دیده شروع ولی بعد از مدتی قطع میگردد آیا میتوانید واکنش هائی را که نهایتا موجب بند آمدن خونریزی میشوند لیست کنید

با آسیب دیدگی یک رگ برای جلوگیری از خونریزی مکانیسمهای متعددی فعال میشوند که به مجموعه آنها هموستاز

(Hemostasis) اطلاق میگردد و شامل چندین مرحله است

- ۱- اسپاسم رگ صدمه دیده
- ۲- ساخته شدن هموستاز موقتی یا اولیه (Platelet plug)
- ۳- ساخته شدن لخته خون (هموستاز قطعی و یا ثانویه)

اسپاسم عروقی

اولین مکانیسمی که بدن برای قطع خونریزی فعال میکند اسپاسم در رگ صدمه دیده است این عمل منجر به کاهش قطر رگ شده و میزان خونریزی را کاهش میدهد اسپاسم عضلات صاف جداره رگ به واسطه عوامل زیر رخ میدهد:

- ۱- رفلکسهای ناشی از تخریب بافتی و درد
- ۲- ترشح هورمونهای موضعی مثل اندوتلین از سلول اندوتلیالی پوشش داخلی رگ
- ۳- اسپاسم میوژنیک

در رگهای کوچکتر که عضلات صاف کمتری وجود دارند با ترشح سرو تونین و ترومبوکسان ( $TXA_2$ ) از پلاکتها رگ تنگ میشود و جلوی خونریزی گرفته میشود

ساخته شدن platelet plug (هموستاز موقتی یا اولیه)

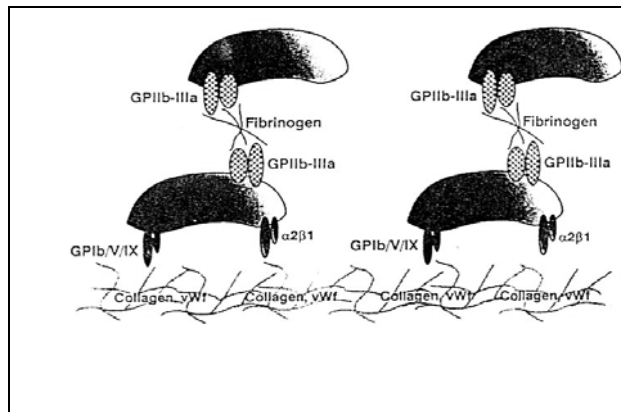
پلاکت ها نقش اساسی در انعقاد خون دارند. بصورت غیرفعال در خون گردش می کنند. فرم فعال پلاکت ها با پروسه هموستاز و تولید لخته همکاری تنگاتنگ دارند. تشکیل plug در چند مرحله رخ می دهد:

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

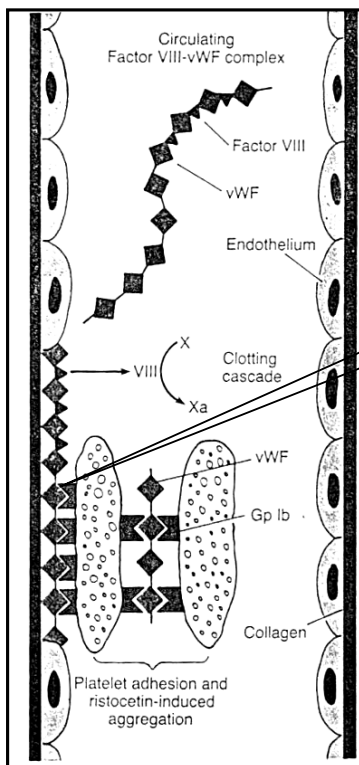
چسبیدن پلاکت ها به پروتئینهای ماتریکس خارج سلولی ، رهاسازی محتویات گرانول های داخل پلاکت ها و فعال شدن پلاکت های بیشتر و بالاخره تجمع آنها در دیواره صدمه دیده رگ.

### فعال شدن و چسبندگی پلاکتها به همدیگر (Adhesion & Activation)

در هنگام تماس پلاکت با فیبرهای کلاژن در جداره رگ آسیب دیده در عرض چند ثانیه شکل ظاهری پلاکت تغییر کرده و متورم شده ، پاهای کاذب متعدد از آن خارج میگردد که باعث چسبندگی پلاکت میگردد . پلاکت فعال شده از طریق گیرنده های گلیکوپروتئینی ( glycoprotein=GP ) مانند (GP,I,VII,IX) به فیبرهای کلاژن می چسبند این اتصال توسط فاکتور فون ویل براند ( Von Willebrands factor = VWF ) تثبیت میگردد . شکل ۱ A B ,



شکل ۱ A : تجمع پلاکتها و چسبندگی آنها به بافت های هم بند مانند کلاژن

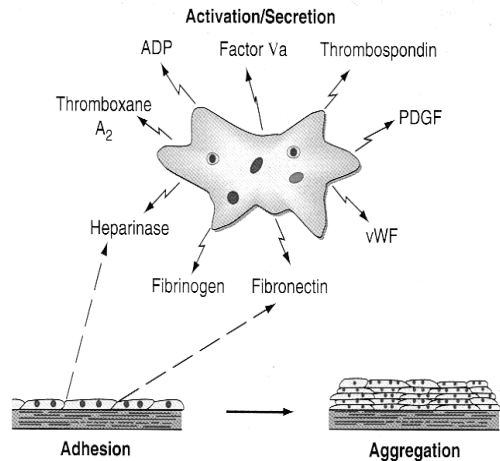


نحوه تداخل اثر فاکتورهای VIII/VWF / اندوتلیوم عروقی و گیرندهای پلاکتی

شکل ۱ B : تجمع و چسبندگی پلاکتها و بافت همبند مانند کلاژن

Secretion

در این مرحله پروتئینهای انقباضی(اکتین و میوزین) پلاکت با نیروی زیاد منقبض شده و موجب آزاد شدن عوامل فعال از گرانول های درون پلاکت میگردد .



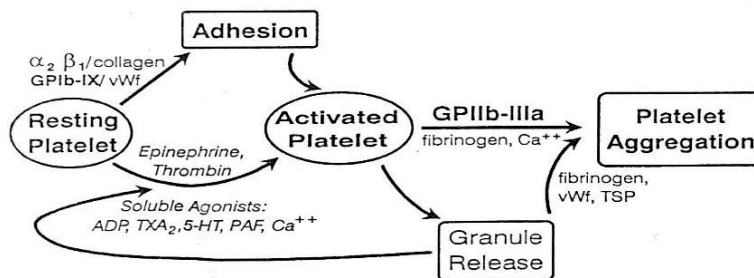
شکل ۱ C

مراحل مختلف فعال شدن و ترشح مواد مختلف از پلاکت که در نهایت منجر به تشکیل توده پلاکتی برای جلوگیری از خونریزی میگردد

تجمع پلاکتی (Platelet Aggregation)

ADP و ترومبوکسان A<sub>2</sub> آزاد شده از پلاکت ها روی پلاکت های مجاور اثر کرده و آنها را نیز فعال می سازند و باعث تجمع آنها میشوند .

اتصال پلاکت ها به یکدیگر از طریق گیرنده GPIIb/IIIa مستقر در سطح پلاکت انجام میشود و به این ترتیب یک توده بهم چسبیده پلاکتی Platelet Plug تشکیل میشود که با وجود سستی نسبی توانائی مسدود کردن سوراخ های کوچک رگ را بطور موثر دارد این فرایند برای صدمات روزمره رگی که گاهی در طی روز به بیش از صدها مورد میرسد بسیار مهم است و اگر نقصان در عمل پلاکت شخص بوجود آید خونریزی های کوچک و متعدد در زیر پوست پورپورا و سایر اندام های داخلی ایجاد میشود . شکل ۱:



شکل ۱ D: خلاصه چسبندگی و تجمع پلاکتها

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

### ساخته شدن لخته خون (هموستاز قطعی و یا ثانویه)

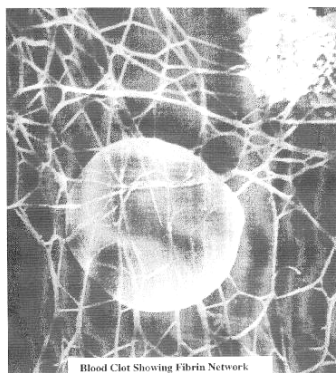
#### مکانیزم انعقاد خون

انعقاد خون در ۳ مرحله اساسی صورت میگیرد

۱- در پاسخ به پاره شدن رگ و برخورد خون به جدار آسیب دیده، مجموعه پیچیده ای از واکنشهای شیمیایی بدنبال هم با دخالت فاکتورهای انعقاد خون اتفاق می افتد که در انتها منجر به ماده فعال کننده پروترومبین میگردد (جدول شماره ۱ و ۲).

۲- ماده فعال کننده پروترومبین، تبدیل پروترومبین به ترومبین را تسهیل میکند.

۳- ترومبین به عنوان یک آنزیم عمل کرده و فیبرینوژن را به رشته های نامحلول فیبرین تبدیل میکند. در این رشته ها پلاکت و گلبول قرمز و پلاسما بدام افتاده و لخته خون را تشکیل میدهند شکل ۲.



شکل ۲: لخته خون که شامل رشته های فیبرین، است و پلاکت، گلبول قرمز در آن بدام افتاده اند.

Some of the Factors Involved in Blood Coagulation, Control, and Clot Dissolution

Factor	Name	PATHWAY	CHARACTERISTIC	Concentration
I	Fibrinogen	Both		9.1
II	Prothrombin	Both	Contains N-terminal Gla residues	1.4
III	Tissue factor	Extrinsic	Transmembrane protein	—
IV	Calcium ions	Both		—
V	Proaccelerin	Both	Protein cofactor	0.03 <sup>b</sup>
VII	Proconvertin	Extrinsic	Endopeptidase with Gla residues	0.01 <sup>c</sup>
VIII	Antihemophilic	Intrinsic	Protein cofactor	0.0003 <sup>b</sup>
IX	Christmas factor	Intrinsic	Endopeptidase with Gla residues	0.089
X	Stuart factor	Both	Endopeptidase with Gla residues	0.136
XI	Thromboplastin antecedent	Intrinsic	Endopeptidase	0.031
XII	Hageman factor	Intrinsic	Endopeptidase	0.375
XIII	Proglutamidase	Both	Transpeptidase	0.031 <sup>b</sup>
	$\alpha_2$ -Antiplasmin		Plasmin inhibitor	0.953
	Antithrombin III	Both	Thrombin inhibitor	3.0
	Heparin Co-II	Both	Thrombin inhibitor	1.364
	HMWK <sup>d</sup>	Intrinsic	Receptor protein	0.636
	$\alpha_2$ -Macroglobulin		Proteinase inhibitor	2.9
	Plasminogen		Zymogen/clot dissolution	2.4
	Prekallikrein	Intrinsic	Zymogen/activator of factor XII	0.581
	Protein C	(Both)	Endopeptidase with Gla residues	0.065
	Protein C inhibitor		Protein C inhibitor	0.070
	Protein S	(Both)	Cofactor with Gla residues	0.030
	Protein Z	Both	Gla-containing cofactor for protein Z inhibitor	0.08
	Protein Z inhibitor	Both	Inhibitor of factor Xa	0.018
	TFPI <sup>e</sup>		Tissue factor pathway inhibitor	0.003

<sup>a</sup>Concentrations are approximate and shown as micromolar.

<sup>b</sup>These values approximate solution concentrations since some are complexed with other proteins in platelets.

<sup>c</sup>This factor probably circulates as both FVII and FVIIa.

<sup>d</sup>HMWK is high molecular weight kininogen.

<sup>e</sup>TFPI is tissue factor pathway inhibitor, formerly known as lipoprotein-associated coagulation factor (LAC1).

### شروع انعقاد

علاوه بر چسبندگی و تجمع پلاکت ها و تشکیل platelet plugs ، پروتئینهای انعقادی (فاکتورهای انعقادی) فعال شده و مرحله لخته شدن خون شروع می شود تعدادی از فاکتورهای انعقادی پرو آنزیم هستند و بصورت آبشاری فعال می شوند (درس نامه بیوشیمی علوم پایه بخش آنزیم ها). آنزیمهای فعال شده بکمک تعدادی کو آنزیم و کو فاکتور تشکیل کمپلکس فعال کننده پروترومبین را می دهند.

### فعال کننده پروترومبین از دو راه ایجاد می گردد:

#### مسیر خارجی : Extrinsic Pathway

در اثر آسیب بافتی و صدمه غشا فسفولیپیدی ، فاکتور بافتی (Tissue Factor) یا ترومبوپلاستین III که یک لیپوپروتئین است ترشح شده در برابر خون قرار گرفته و فاکتور VII را به فرم فعال VIIa تبدیل می کند و این مسیر فعال میشود (اسم گذاری Extrinsic بر این مبنا استوار است که برای ایجاد لخته درون لوله آزمایشگاه در این مسیر باید عاملی که معمولا در خون وجود ندارد یا همان فاکتور بافتی به لوله اضافه شود) شکل ۳.

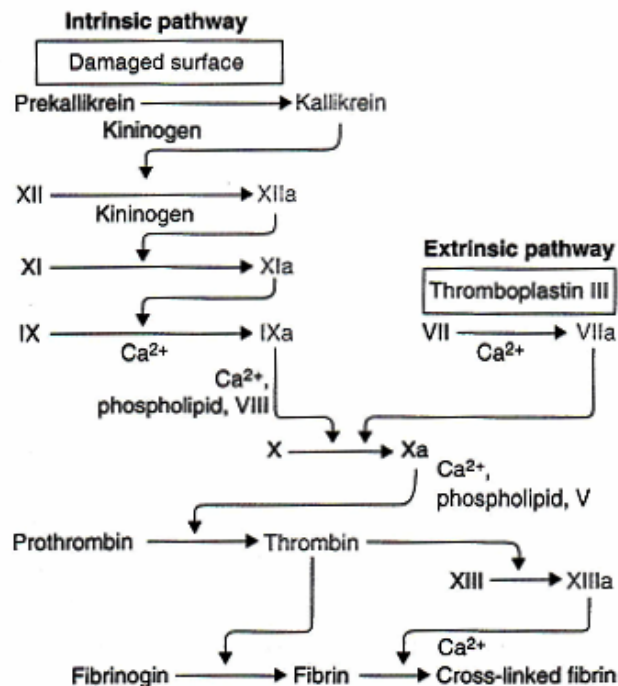
این نامگذاری تا حدودی قدیمی است و این دو مسیر در بسیاری از موارد با هم تداخل و ارتباط دارند



### مسیر داخلی یا Intrinsic Pathway

در اثر تماس با کلاژن ناشی از جداره رگ فعال میشود ( علت نامگذاری ایجاد روند لخته سازی در این مسیر بدون احتیاج به عامل خارجی در لوله آزمایشگاه است)

بیشتر فاکتورهای انعقادی موجود در خون بصورت پروآنزیم (شکل غیر فعال آنزیم پروتئو لیتیک دارند) و برای نشان دادن انواع فعال از نشانه "a" بعد از نام فاکتور استفاده میکنیم



شکل ۳: مسیر داخلی و خارجی انعقاد خون

### مسیر خارجی: Extrinsic Pathway

#### ۱- آزاد شدن فاکتور بافتی : فاکتور III (TF= Tissue Factor)

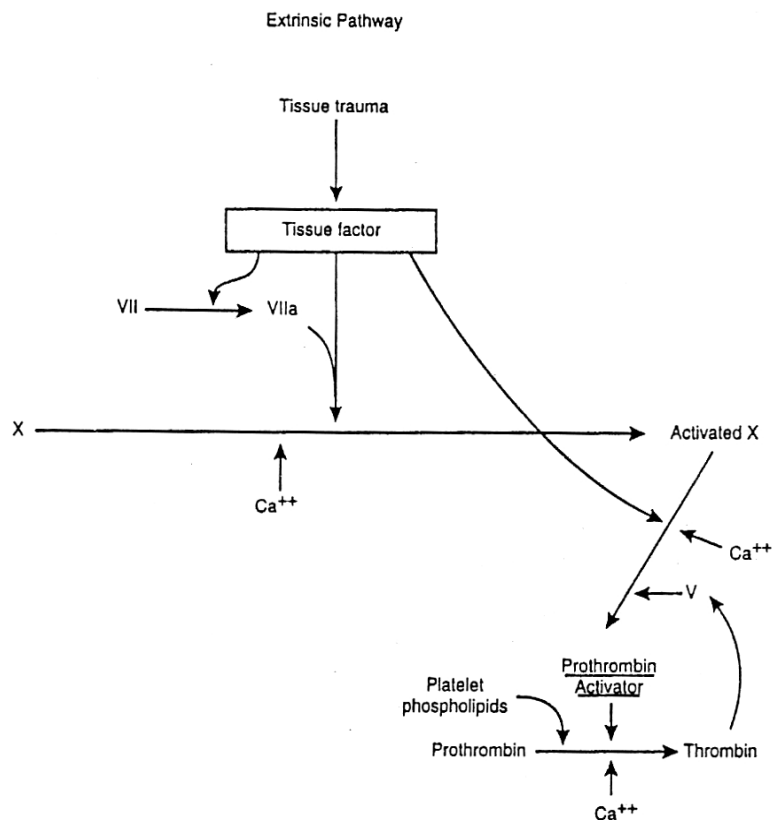
فاکتور بافتی خاص مسیر خارجی است و یک پروتئین متصل به غشا می باشد که در سرتاسر قطر غشاء سلولی قرار گرفته است و یک سر این پروتئین در خارج سطح سلولی قرار دارد. در اثر صدمه قسمت خارجی فاکتور بافتی نمایان شده و به صورت گیرنده برای فاکتور VII انعقادی در حضور یون کلسیم عمل می کندو باعث فعال شدن آن به صورت VIIa می شود. کمپلکس (TF, FVIIa, Ca<sup>2+</sup>) برای شروع انعقاد خون از مسیر خارجی لازم است. فاکتور VIIa درحضور یون کلسیم Ca<sup>2+</sup> به روش آنزیمی فاکتور X را به فاکتور Xa تبدیل میکند

۲- فاکتور Xa بلافاصله با فسفولیپیدهای بافتی و یا فسفولیپیدهای رها شده از پلاکت و فاکتور V ترکیب شده و کمپلکس موسوم به فعال کننده پروترومبین را تشکیل میدهند این کمپلکس در ظرف چند ثانیه پروترومبین را به ترومبین تجزیه کرده و روند تشکیل لخته را ادامه میدهد در این سلسله واکنش ها پروتئاز اصلی فاکتور Xa است که موجب تجزیه پروترومبین به ترومبین میگردد

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

فاکتور Va فعالیت این فاکتور را تسریع کرده و فسفولیپدها نیز تسریع بیشتر این روند را باعث میشوند. با ایجاد ترومبین تمامی

روندهای فوق الذکر تشدید میشوند "Positive Feed Back" شکل ۴.



شکل ۴: مسیر خارجی انعقاد خون

### مسیر داخلی (Intrinsic Pathway)

فاکتورهای X، VIII، IX، XI، XII و X جهت مسیر خارجی لازم هستند (بجز فاکتور VIII همگی آندوپیتیداز می باشند) علاوه بر فاکتورهای انعقادی ذکر شده پره کالیکرین (Prekallekerin) که یک گلیکوپروتئین است و کینینوژن با وزن مولکولی بالا (High Moleccular weight kininogen= HMWK)، فسفولیپید پلاکتی و Ca<sup>2+</sup> برای تولید Xa لازم هستند. (تماس خون با کلاژن جداره رگ دو عامل مهم در انعقاد را تغییر میدهد فاکتور XII و پلاکتها).

#### ۱- فعال شدن فاکتور XII

صدمه به بافت‌های اندوتلیال رگها باعث نمایان شدن سطوحی از غشاء با بار منفی می شود. فاکتور XII مستقیماً به قسمتی از این سطوح با بار منفی مانند کلاژن، HMK و پره کالیکرین متصل می شود. زمانی که در سطح بافت صدمه دیده کمپلکس FXII، HMK و پره کالیکرین تشکیل شد پره کالیکرین به کالیکرین تبدیل می شود که حال این کالیکرین فاکتور XII را فعال (XIIa) تبدیل

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

می کند. همزمان با این مسئله پلاکتها به علت تماس با کلاژن آسیب میبینند و از خود فسفولیپید پلاکتی آزاد میکنند این فسفولیپید

حاوی لیپو پروتئینی بنام فاکتور III پلاکتی است

### ۲- فعال شدن فاکتور XI

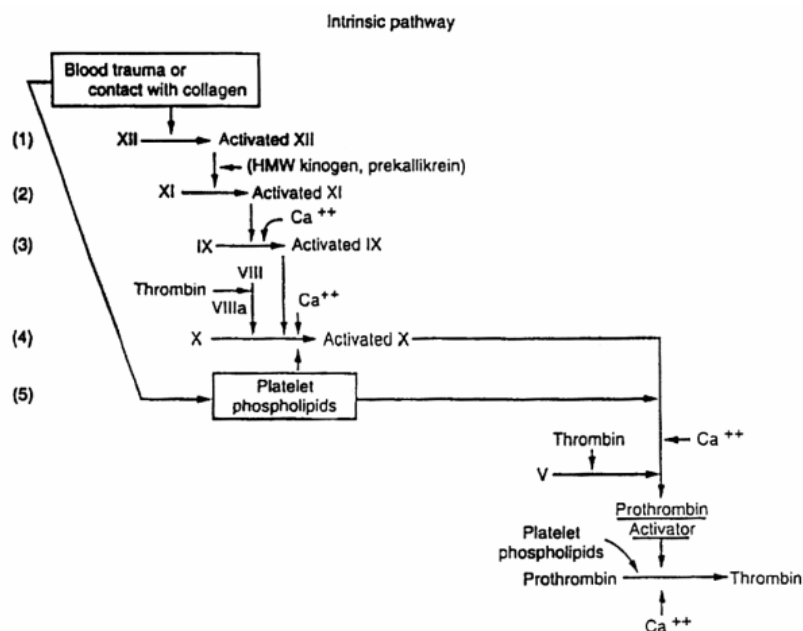
فاکتور XIIa به روش آنزیمی روی فاکتور XI تاثیر کرده و آنرا تبدیل به XIa میکند این واکنش نیاز به ملکول کینینوژن با وزن ملکولی زیاد و کالیکرین دارد.

### ۳- فعال شدن فاکتور IX

۴- فاکتور XIa بر فاکتور IX تاثیر کرده و آنرا فعال IXa میسازد

۵- **فعال شدن فاکتور X**: فاکتور IXa با همکاری فاکتور VIIIa و فسفولیپیدهای پلاکتی و فاکتور ۴ پلاکتی فاکتور X را تبدیل

به Xa میکند بقیه روند مثل مرحله سوم مسیر خارجی پیش میرود شکل ۵



شکل ۵: مسیر داخلی برای شروع لخته شدن خون.

با کاهش فاکتور VIII و یا پلاکت این مرحله از کفایت لازم برخوردار نمیشود

فاکتور VIII یا فاکتور ضد هموفیلی در اشخاص مبتلا به هموفیلی کلاسیک وجود ندارد و یا مقدار آن کم است به همین جهت این افراد مستعد خونریزی هستند. پلاکتها نیز در شرایطی که ترومبوسیتوپنی ایجاد شود یعنی تعدادشان کاهش یابد و موجب اختلال انعقادی جدی می شوند.

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

فاکتورهای II/VII/IX/X برای فعالیت بیولوژیک خود نیاز به ویتامین K دارند بنابراین هر عاملی که ساخت ویتامین K را دچار اختلال کند روند انعقاد را مختل میسازد (مثل داروهای تیپ کومارین). فیبرینوژن و پروتئین C و S در کبد ساخته میشوند لذا در جریان بیماریهای کبدی نیز اختلال انعقادی رخ میدهد

به استثنای دو مرحله اول در مسیر داخلی یون کلسیم برای پیشبرد یا تسریع تمامی واکنشها ضروری میباشد. در شرایط بالینی ندرتا کاهش کلسیم خون مشکلی برای انعقاد محسوب میشود ولی در جریان ذخیره سازی خون در بانک خون از ترکیبات سیترات و یا اکسالات برای کاهش یون کلسیم برای جلوگیری از لخته شدن خون استفاده میشود

ایجاد لخته در هر دو مسیر داخلی و خارجی بصورت همزمان شروع شده و مسیر خارجی با سرعت بسیار بیشتری ایجاد لخته میکند (در ۱۵ ثانیه) اما به علت محدودیت میزان Tissue Factor و وجود ماده ای بنام Tissue factor pathway Inhibitor این مسیر پس از مدتی متوقف و انعقاد خون از طریق مسیر داخلی ادامه مییابد این مسئله اهمیت حیاتی وجود دو سیستم را نشان میدهد

**برای سنجش انعقاد از طریق مسیر خارجی در آزمایشگاه از آزمایش Prothrombin Time (PT) و برای سنجش انعقاد از مسیر داخلی از آزمایش Partial thromboplastin time (PTT) استفاده میکنیم**

فاکتورهای وابسته به ویتامین K در هر دو مسیر داخلی و خارجی وجود دارند بنابراین کمبود ویتامین K و مصرف داروهای ضد انعقادی تیپ کومارین روی هر دو مسیر موثرند ولی بخاطر نیمه عمر کوتاه فاکتور VII مسیر خارجی زودتر تحت تاثیر قرار گرفته و prothrombin time (PT) طولانی میشود این مسئله در بیماریهای کبدی نیز صدق میکند. هپارین نیز که از داروهای ضد انعقادی است اتصال آنتی ترومبین ۳ به ترومبین را فعال و منجر به اختلال در مسیر داخلی میگردد.

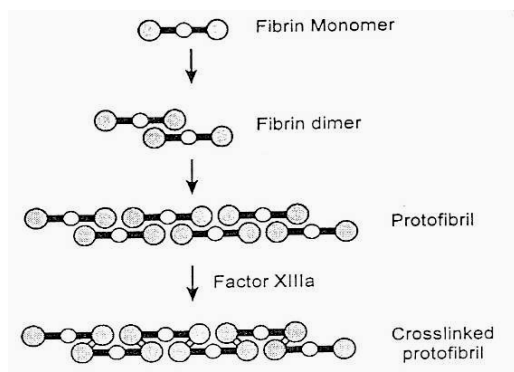
### مرحله پایانی مشترک

هر دو مسیر داخلی و خارجی نهایتاً منجر به تبدیل پروترومبین به ترومبین میگردد. با تشکیل ترومبین ۲ واکنش رخ میدهد

۱- تبدیل فیبرینوژن به فیبرین که این لخته پایدار نمیباشد

۲- فعال شدن فاکتور XIII توسط ترومبین و ایجاد XIIIa که باعث ایجاد پیوندهای کووالانته بین پلیمرهای فیبرین شده و لخته

متراکم و غیر محلول را ایجاد میکند شکل ۶



شکل ۶: تشکیل فیبرین متراکم و غیر محلول

مرحله دوم هموستاز

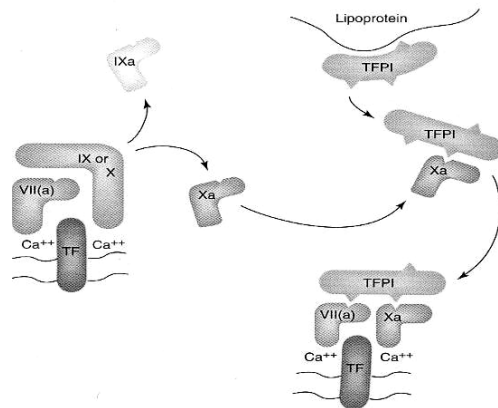
مکانیسم های جلوگیری کننده از ایجاد لخته در بدن و مهار افزایش اندازه لخته

در حالت طبیعی تعادلی بین تولید دائم لخته فیبرین و تجزیه آن وجود دارد. پس از صدمه دیدن رگ و تشکیل لخته، باید لخته تجزیه شده و از بین برود و در ضمن باید از تشکیل لخته فیبری در اطراف محل آسیب دیده عروقی نیز جلوگیری شود سیستم هائی وجود دارند که اولاً از لخته شدن خون در رگها جلوگیری می کنند ، ثانیاً اگر لخته تولید شد آنرا از بین میبرند. مهار فاکتورهای انعقادی تقریباً همزمان با شروع عمل انعقاد خون اتفاق میافتد ولی در مراحل ابتدائی بدلیل میزان زیاد انزیم های فعال شده انعقادی اثر زیادی نشان نمیدهد ولی تدریجاً به مکانیسم های انعقادی غلبه کرده و موجبات توقف روند تولید لخته را فراهم میسازد .

مهار مسیر خارجی

۱- توسط Tissue factor pathway Inhibitor (TFPI) :

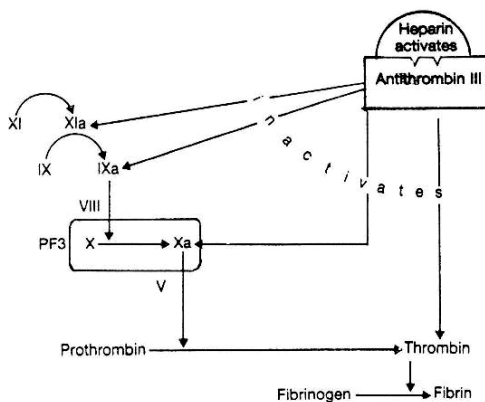
نامهای دیگر TFPI ، Lipoprotein associated Coagulation inhibitor(LACI) یا anticonvertin . IFPI پروتئینی است که بطور اختصاصی کمپلکس  $Ca^{2+}$ -Xa-TF VIIa را مهار می کند.



شکل ۷: مهار مسیر خارجی توسط (TFPI)

۲- آنتی ترومبین III ، (ATIII = Antithrombin III)

آنتی ترومبین III ترومبین را مهار می کند و علاوه بر آن فاکتورهای انعقادی Xa ، IXa ، XIa ، را نیز مهار می کند. حضور هپارین باعث تشدید مهار ترومبین و فاکتورهای انعقادی ذکر شده در بالا توسط آنتی ترومبین می شود شکل ۸.

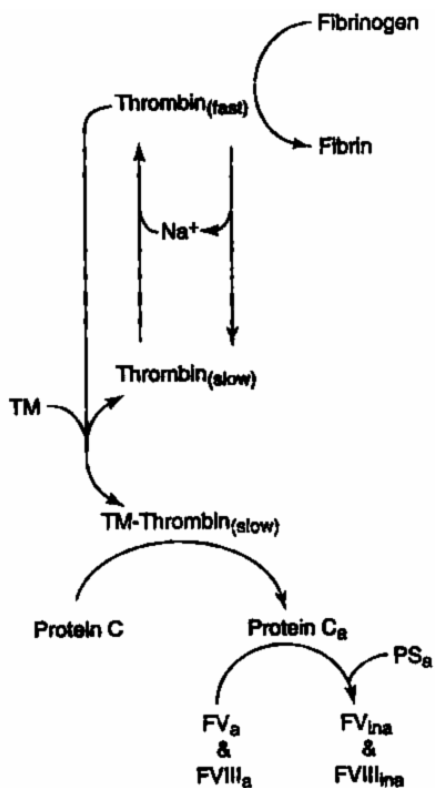


شکل ۸: اثر مهار آنتی ترومبین III بر روی فاکتورهای انعقادی و جلوگیری از لخته شدن خون

۳- مهار فاکتورهای Va و VIIIa

یکی دیگر از پروتئین‌هایی که در مهار تشکیل لخته دخالت دارد پروتئین C (PC) می باشد. این پروتئین توسط مجموعه ترومبین / ترومبومادولین (Thrombomodulin) (که بخش گلیکوپروتئینی ثابت در غشا سلول اندوتلیالی است) و یون کلسیم فعال شده و در حضور پروتئین دیگری بنام پروتئین S (PS) باعث غیر فعال شدن فاکتورهای Va و VIIIa می‌گردد (پروتئین C و S برای فعالیت بیولوژیکی خود نیاز به ویتامین K دارد) شکل ۹.

در صورتیکه ساخت پروتئینهای C و S کاهش یابد و یا در ژن سازنده آنها جهشی رخ دهد که منجر به ساخت پروتئین ناقص منجر گردد، شخص مستعد تشکیل لخته غیر عادی در بدن و یا ترومبوز می‌گردد



شکل ۹: نحوه تأثیر پروتئین C و پروتئین S ، ترومبومادولین: TM جهت مهار فاکتورهای Va و VIIIa

مرحله سوم هموستاز ترومبولیز و یا حل شدن لخته (Fibrinolysis)

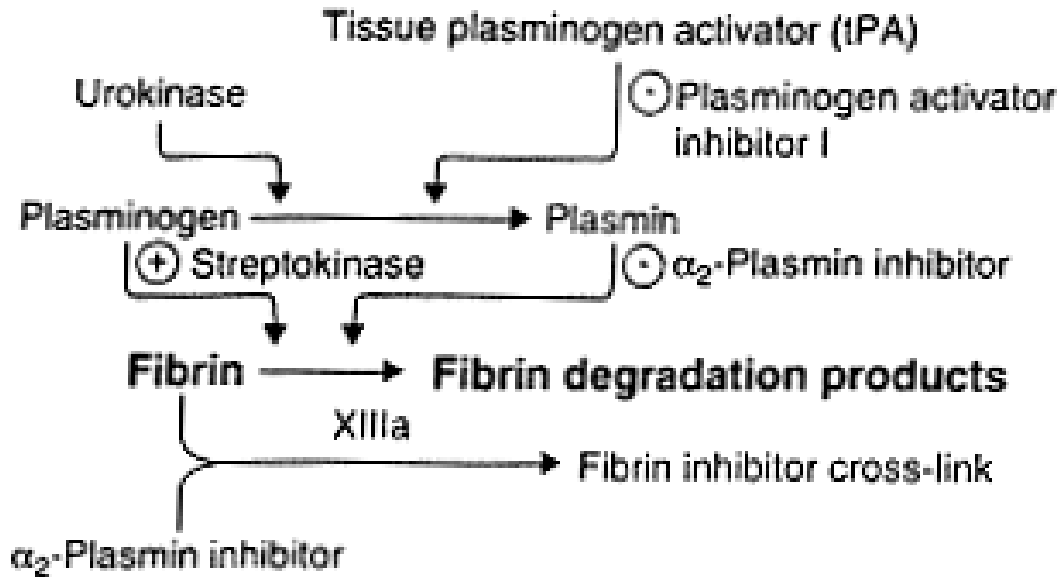
لخته خون پس از تشکیل یکی از دو مسیر زیر را طی میکند

۱. مورد تهاجم فیبروبلاست ها قرار گرفته و بافت همبندی و ترمیمی در آن تشکیل میشود . هورمون رشد ناشی از پلاکت در این

مسئله نقش دارد، این پدیده اغلب در لخته های کوچک رخ میدهد

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

۲. با تشکیل لخته مقادیر زیادی پلاسمینوژن پلاسمائی درون لخته بدام میافتد ، بافت‌های آسیب دیده و اندوتلیوم رگ تدریجا ماده ای بنام Tissue plasminogen activator (t-PA) ترشح میکنند که پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل میکند این ماده توانائی در هم شکستن توده فیبرینی را دارد و در نتیجه ساختار لخته را در هم میشکند (شکل 10)

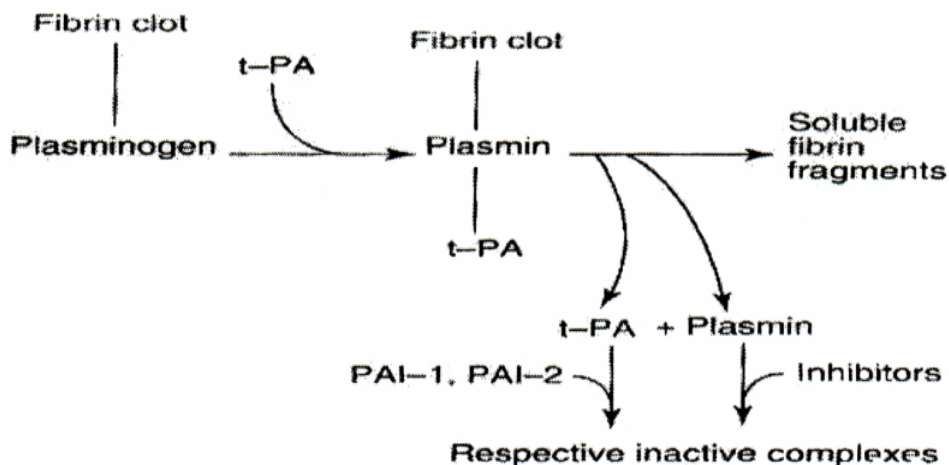


شکل ۱۰: تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و لیز شدن لخته توسط پلاسمین

اگرچه سیستم فیبرینولیز برای پاک سازی فیبرین لازم است ، اما روی فیبرینوژن، فاکتورهای دیگر انعقادی مانند فاکتور V و VIII نیز اثر دارد. بنابراین نیاز به مهار شدن و جلوگیری از فعالیت بی اندازه آن می باشد.

### مهار سیستم فیبرینولیز

مهار سیستم فیبرینولیز توسط پروتئینهای خاصی صورت می گیرد. برای مثال آنتی پلاسمین (Anti plasmin) و یا پروتئین مهار کننده ماده فعال پلاسمینوژن (1, 2 plasminogen activated inhibitor) (شکل ۱۱).



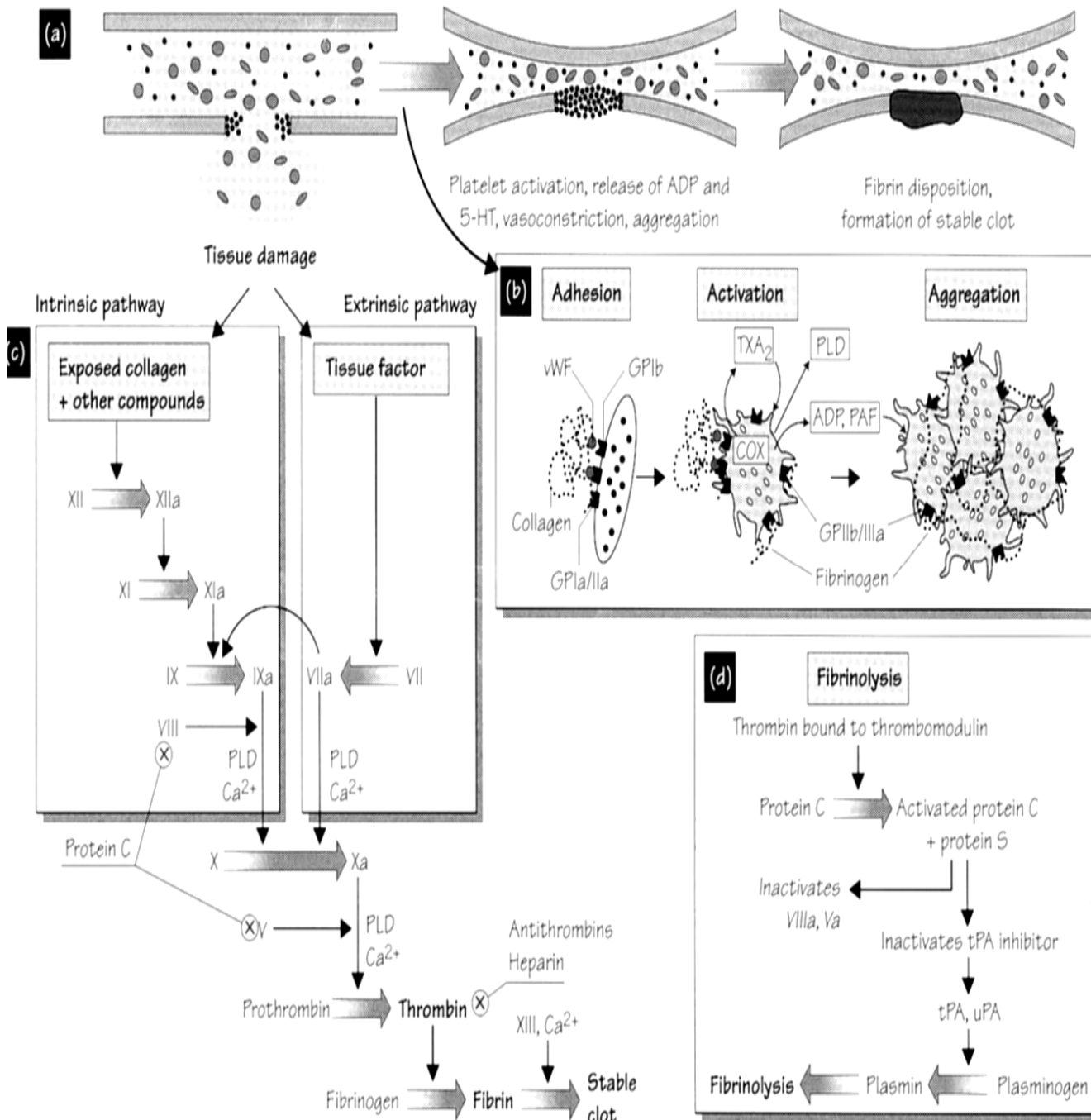
شکل ۱۱: مکانیزم های مختلف در لیز

لخته و متوقف ساختن لیز لخته

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

مکانیزم های هموستاز همگی واکنش های آنزیمی و غیر آنزیمی یکسویه هستند و بعد از تاثیر روی عوامل مختلف تنها راه بازیابی آنها ساخت مجدد آنها می باشد.

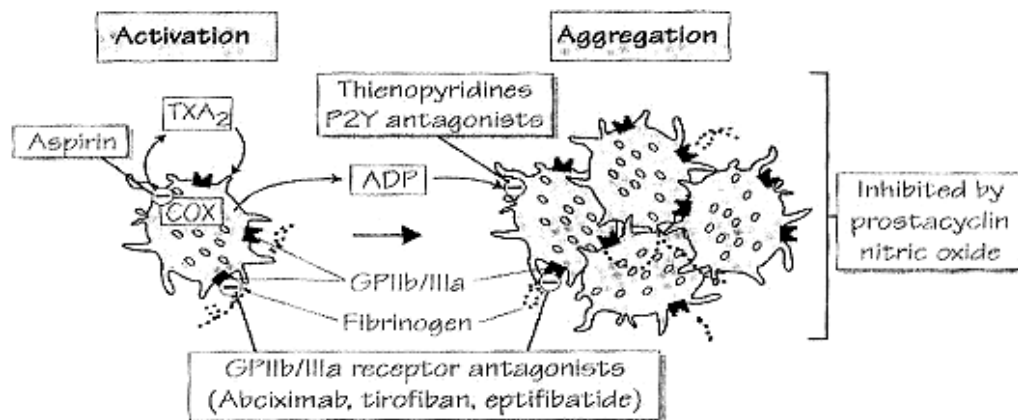
### خلاصه شماتیک هموستاز

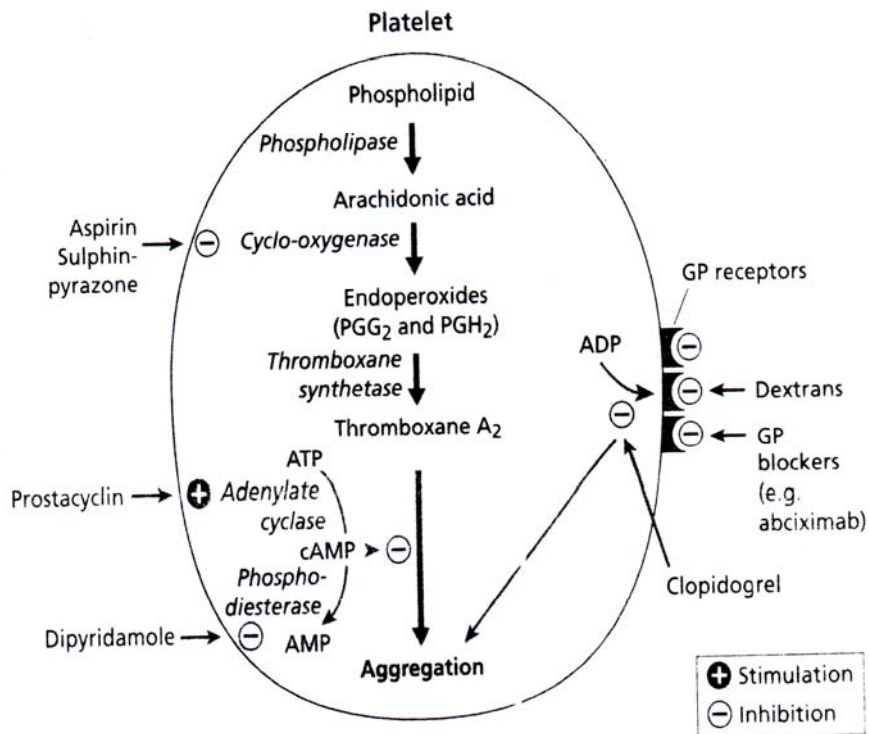




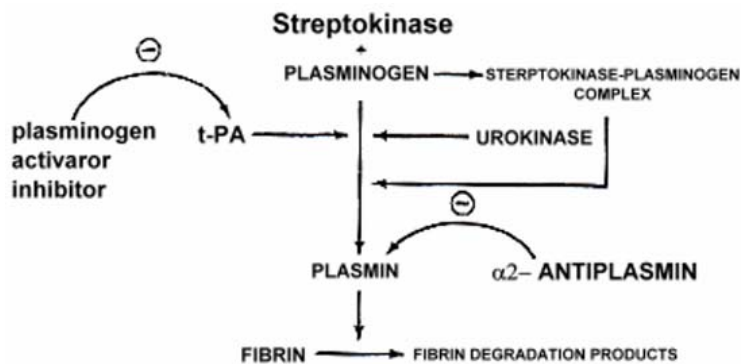
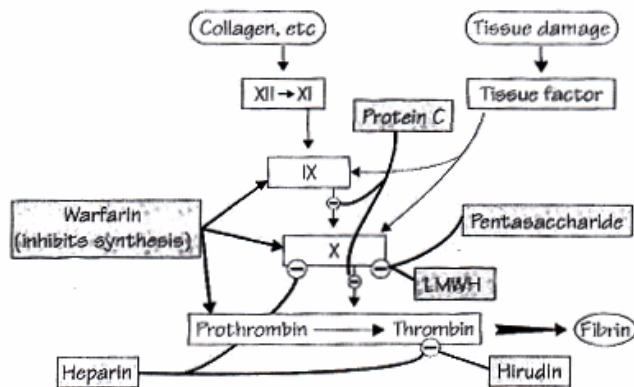
در طب بالینی گاهی مجبور به تداخل در روند هموستاز میشویم فرضاً در جریان ترومبوز حاد درون شریانین مهم مثل کرونری روی سیستم هموستاز تاثیر گذاشته و جلوی فعالیت پلاکت، فاکتورهای انعقادی را گرفته و سعی در حل ترومبوز میکنیم تصویر زیر خلاصه ای از انواع این داروها و مکانیسم اثر هر یک را در چرخه هموستاز نشان میدهد

Antiplatelet drugs: action on platelet activation and aggregation





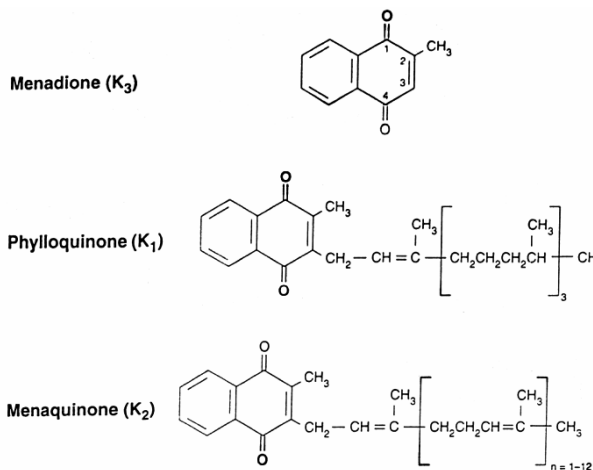
(b) Anticoagulant drugs: action on clotting cascade



## ویتامین K

ویتامین K یک ویتامین محلول در چربی است و انواع

مختلف دارد. شکل ۱:



۱- ویتامین K<sub>3</sub> = Menadione = منادیون

فرم صنعتی و تا حدودی محلول در آب.

۲- ویتامین K<sub>1</sub> = Phylloquinone = فیلوکوئینون

در سبزیجات

۳- ویتامین K<sub>2</sub> = Menaquinone = مناکوئینون

از باکتریهای روده

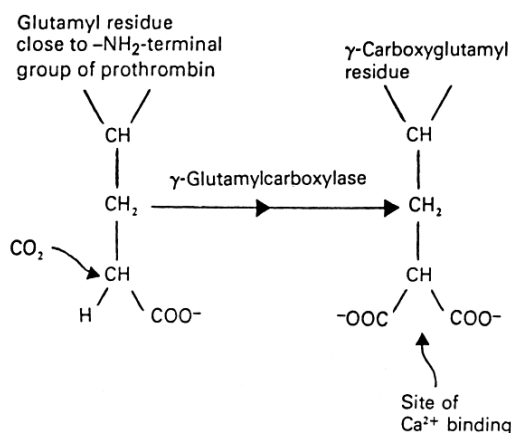
شکل ۱: انواع ویتامین K (K<sub>1</sub> و K<sub>2</sub> و K<sub>3</sub>)

ویتامین K، کوفاکتور، آنزیم  $\gamma$  گلوتامیل کربوکسیلاز است. برای کربوکسیلاسیون اسید آمینه گلوتامات در پروتئینهای خاصی لازم

است. گلوتامات پس از دریافت یک گروه کربوکسیل ( $COO^-$ ) به  $\gamma$  کربوکسی گلوتامات (Gal) تبدیل می گردد. نقش مهم -  $\gamma$

کربوکسی گلوتامات، شلاته (Chelate) کردن یون کلسیم ( $Ca^{2+}$ ) می باشد که کمک به متصل شدن به فسفو لیپیدهای سطحی می کند.

شکل ۲.



شکل ۲: کربوکسیلاسیون گلوتامیک اسید در زنجیره پروتئین پروترومبین

پروتئینهاییکه احتیاج به ویتامین K جهت کربوکسیله شدن (به فرم فعال در آمدن) دارند عبارتند از:

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

- ۱- فاکتورهای انعقادی مانند فاکتورهای II (پروترومبین I، VII، IX و X).
  - ۲- فاکتورهای ضد انعقاد و کنترل کننده سیستم انعقادی مانند پروتئینهای C و S.
  - ۳- پروتئین های استخوانی مانند اوسیتوکلسین، پروتئین - G - ماتریکس.
- کمبود ویتامین K باعث می شودکه پیش ساخته های غیر طبیعی و غیر فعال این پروتئینها وارد گردش خون شوند.

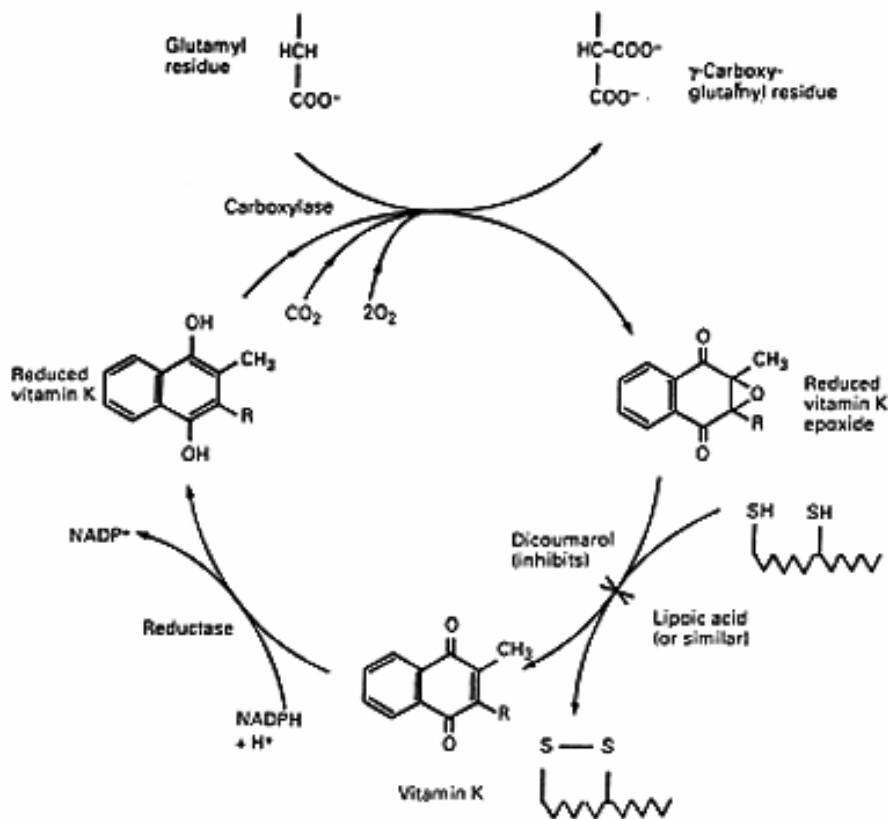
### چرخه کربوکسیلاسیون گلوتامیک اسید و نقش ویتامین K بعنوان کوفاکتور

ویتامین K برای آنکه به فرم فعال کوآنزیمی در بیاید، اول باید دو هیدروژن گرفته و احیاء شود



در واکنش کربوکسیله شدن گلوتامیک اسید، ویتامین K احیاء شده به فرم اپکسید در می آید و پس از اتمام واکنش کربوکسیلاسیون

فرم، ویتامین K اپکسید دوباره توسط آنزیم ردوکتاز به فرم ویتامین K در می آید و چرخه دوباره تکرار می شود. شکل ۳:



شکل ۳: مراحل کربوکسیلاسیون گلوتامیک اسید و نقش ویتامین K بعنوان کوفاکتور

آنتاگونیستهای ویتامین K مانند ۴-هیدروکسی کومارین (4-Hydroxy coumarin) یا دی کومارول مهار کننده تبدیل فرم ویتامین K

اپکسید به فرم ویتامین K می باشند. شکل ۳.

لیپوپروتئین های پلاسمائی

اهداف این فصل

- ۱- شناخت اهمیت بالینی لیپوپروتئینها در پزشکی بالینی
- ۲- شناخت انواع لیپیدها و لیپو پروتئین های پلاسمائی
- ۳- نحوه انتقال لیپو پروتئین ها و راههای متابولیسم *Intrinsic* و *Extrinsic*
- ۴- شناخت آپو لیپو پروتئین ها و اهمیت آنها از نظر متابولیسم لیپو پروتئین ها
- ۵- بررسی اجمالی تغییرات مرضی در متابولیسم لیپو پروتئین ها

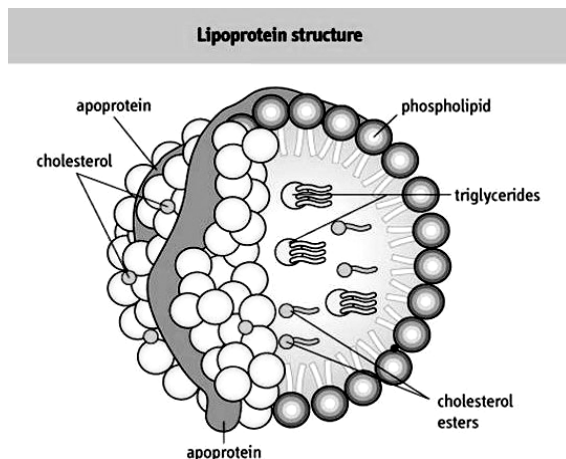
۱- اهمیت بالینی لیپو پروتئین ها

بیماری های ناشی از آترواسکلروز از نظر آماری بیشترین میزان مرگ و میر را در جوامع انسانی ایجاد میکند برای بروز آترواسکلروزیس چند عامل تسهیل کننده مهم وجود دارد که از مهمترین آنها افزایش کلسترول خون میباشد . در جوامع غربی در افراد بالای ۴۵ سال بیش از ۵۰٪ دچار هیپرکلسترولمی هستند و در نتیجه در معرض بروز آترواسکلروزیس در عروق مختلف منجمله قلب و مغز میباشند . با کاهش ۱٪ در میزان کلسترول، ۲٪ کاهش در میزان بروز بیماری شرایین کرونری رخ میدهد . پس شناخت لیپو پروتئین ها و عوامل وابسته به متابولیسم آنها از اهمیت بالینی فوق العاده ای برخوردار است .

۲- تعاریف

چربیهای موجود در خون یا از طریق جذب گوارشی از روده باریک بصورت شیلو میکرون وارد خون میشوند و یا بتوسط کبد ساخته و در جریان خون وارد میشوند و چون در آب نا محلول هستند با تشکیل مجموعه لیپوپروتئینی ، قابلیت شناوری در پلاسما را پیدا کرده و به بافتها برای مصرف بعنوان سوخت و یا ذخیره (اغلب در بافت چربی ) منتقل میشوند ضمنا انتقال ویتامینهای محلول در چربی را نیز به عهده دارند . بنابراین لیپو پروتئین ها نقش واسطه را در این انتقال ایفا میکنند(از روده بصورت شیلومیکرون و از

کبد بصورت VLDL) . تصویر مجموعه لیپو پروتئینی را



در شکل مجاور می بینید. همانگونه که در شکل دیده میشود هسته اصلی لیپو پروتئین از تری گلسیرید و استرهای کلسترول تشکیل شده است و در بخش خارجی آن ملکولهای هیدروفیل شامل فسفو لیپیدها و مقدار کمی کلسترول وجود دارد آپو لیپو پروتئین موجود در سطح ملکول عملا سر نوشت نهائی لیپوپروتئین را در اتصال به گیرنده بافت هدف مشخص میکند برخی از آپو لیپو پروتئین ها جز لاینفک ملکول و برخی دیگر

قابل تبادل هستند

لیپیدهای موجود در پلاسما

انواع لیپو پروتئین های پلاسمائی و تقسیم بندی آنها

وزن مخصوص چربی از پروتئین کمتر است و با افزایش پروتئین میزان چگالی و یا دانسیته کمپلکس لیپوپروتئینی افزایش می یابد

چهار گروه اصلی لیپوپروتئینها از نظر بالینی عبارتند از

۱. شیلو میکرون: Chylomicrons که از جذب تری گلیسیرید و سایر لیپیدها در روده ایجاد میشود
۲. لیپو پروتئینهای با چگالی بسیار کم VLDL (یا پره بتا از نظر جایگاه در الکتروفورزیس) که از کبد منشأ می گیرند
۳. لیپو پروتئینهای با چگالی کم LDL (لیپو پروتئینهای بتا) که مرحله نهائی ناشی از کاتابولیسم VLDL هستند
۴. لیپو پروتئینهای پر چگال HDL (یا لیپو پروتئینهای الفا) که در متابولیسم شیلو میکرون و VLDL و انتقال کلسترول مداخله دارند

میزان تری گلیسیرید نرمال و تقسیم بندی آن براساس مطالعه ATP III

Triglyceride Category	ATP III Levels
<b>Normal</b>	<150 mg/dL
<b>Borderline-high</b>	150–199 mg/dL
<b>High</b>	200–499 mg/dL
<b>Very high</b>	≥500 mg/dL

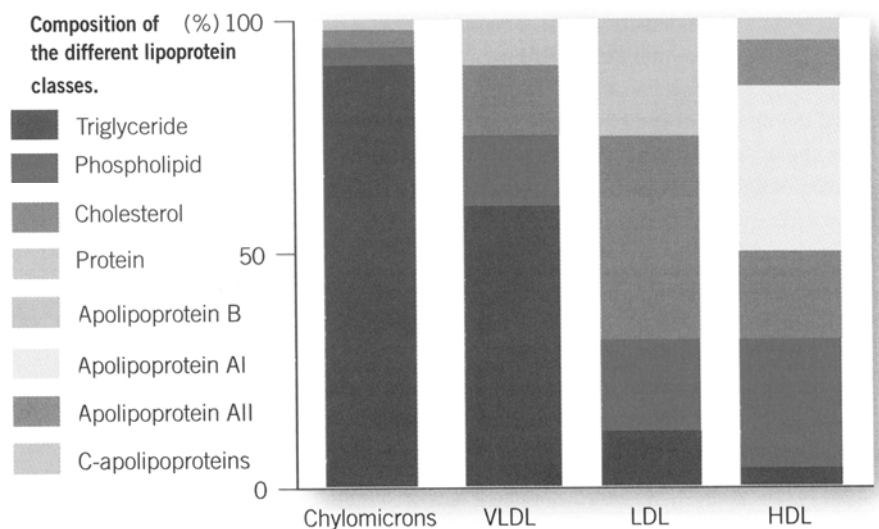
میزان کلسترول تام و LDL, HDL بر اساس ATP III

**LDL Cholesterol – Primary Target of Therapy**

<100	Optimal
100-129	Near optimal/above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high

**Total Cholesterol**

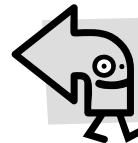
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High



The lipoprotein classes

Particle	Density (kg/L)	Main component	Apoproteins	Diameter ( $\mu\text{m}$ )
chylomicrons	<0.95	TG	B48 (A, C, E)	75–1200
VLDL	0.95–1.006	TG	B100 (A, C, E)	30–80
IDL	1.006–1.019	TG & cholesterol	B100, E	25–35
LDL	1.019–1.063	Cholesterol	B100	18–25
HDL	1.063–1.210	Protein	AI, AII (C, E)	5–12

نکته بالینی: نقش HDL در ارتباط با پیش گیری از آترواسکلروزیس بسیار مهم است و هر چه میزان آن بیشتر باشد احتمال بروز ضایعه عروقی کمتر خواهد بود بنابراین چربی خوب و یا کلسترول خوب به ان اطلاق میشود ضمنا کاهش آن شخص را در معرض خطر بیماری کرونری قرار میدهد. ورزش و اسید نیکوتینیک میزان HDL را افزایش ، سیگار و بی تحرکی و دیابت میزان آنرا کاهش میدهند



هر ملکول لیپوپروتئینی دارای یک یا چند اپو پروتئین میباشد آپو لیپوپروتئین اصلی در HDL از نوع A است، در شیلو میکرون نوع B<sub>48</sub> و در VLDL نوع B<sub>100</sub> است آپو E در VLDL و HDL و شیلو میکرون یافت میشوند و ۵-۱۰٪ آپو لیپوپروتئین VLDL در فرد سالم را میسازد دیگر آپوپروتئینها انواع C1/CII/CIII هستند که کوچکتر بوده و توانائی انتقال بین لیپوپروتئین های مختلف را دارند

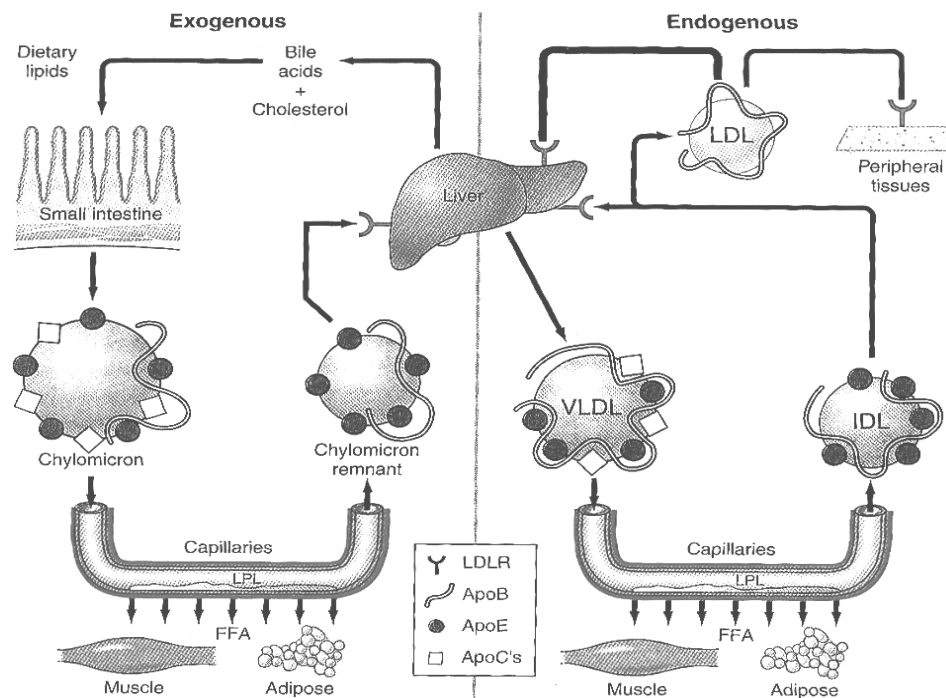
Apoproteins			
Apoprotein	Structural function	Receptor	Effect on enzyme activity
AI	HDL	scavenger receptor B1 (SRB1) putative HDL receptor	LCAT activator
AII	HDL	HDL receptor?	LCAT cofactor
(a)	lp(a)	plasminogen receptor?	probably interferes with fibrinolysis
B <sub>48</sub>	chylomicrons	LRP	HTGL?
B <sub>100</sub>	VLDL, IDL, LDL	LDL receptor	-
CI, CII	-	-	LPL activation
CIII	-	-	LPL inhibition
E	remnant particles	LDL receptor	-

#### وظایف آپولیپو پروتئین ها

- بخشی از ساختمان لیپو پروتئین را تشکیل میدهند ( آپو B )
- نقش کو فاکتور را ایفا میکنند مثل C-II برای لیپوپروتئین لیپاز و A-I برای لسیتین کلسترول اسیل ترانسفر از (LCAT) و یا بعنوان بازدارنده آنزیم عمل میکنند مثل Apo AII و Apo CIII برای مهار لیپو پروتئین لیپاز و Apo CI برای مهار پروتئین انتقال دهنده کلستریل استر
- نقش متصل کننده ذره لیپوپروتئینی به گیرنده های خاص خود را ایفا میکنند مثل Apo E و Apo B<sub>100</sub> برای گیرنده LDL و Apo A-I برای گیرنده HDL هنوز نقش Apo A-IV و Apo D کاملا شناخته نمیشود



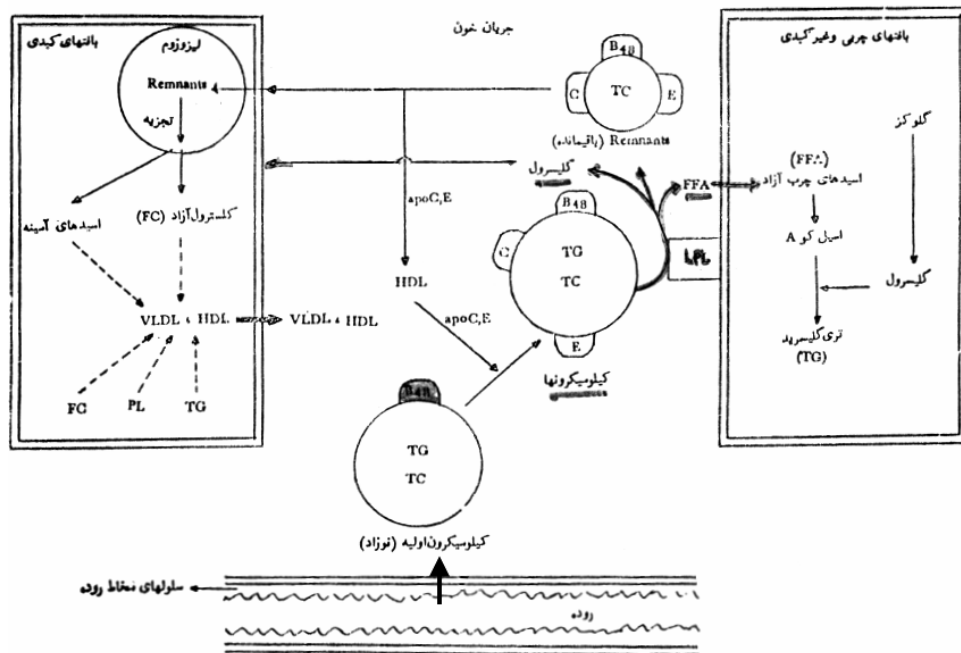
(EXOGENOUS PATHWAY) متابولیسم لیپیدهای موجود در رژیم غذایی



در این مسیر تری گلیسیرید موجود در غذای خورده شده توسط لیپاز پانکراس که در سیستم گوارشی وجود دارد هیدرولیز شده و توسط اسیدهای صفراوی مترشحه از کبد به حالت امولسیون درآمده و دانه های شناور (Micelles) چربی را تشکیل میدهد. کلسترول موجود در رژیم غذایی نیز همراه رتینول در سلول انتروسیت روده با اضافه شدن اسید چرب آزاد استریفیه شده و تبدیل به کلستریل استر و رتینیل استر میشوند. اسیدهای چرب بلندتر (بیش از ۱۲ کربن) به تری گلیسیرید متصل شده و با ApoB<sub>48</sub>، کلستریل استر، رتینیل استر، فسفو لیپید و کلسترول تبدیل به شیلو میکرون می شوند این ملکول تازه تولید شده شیلو میکرون (Nascent) به سیستم لنفاوی روده باریک وارد شده و از آن طریق وارد جریان خون میگردد و در بافتهائی مثل بافت چربی، قلب، عضله اسکلتی تحت تاثیر آنزیم لیپو پروتئین لیپاز متصل به اندوتلیوم موئینه ای تغییرات چشم گیری کرده و نهایتاً تحویل کبد می شوند در این روند تری گلیسیرید موجود در ساختمان شیلو میکرون توسط لیپوپروتئین لیپاز (و با کمک Apo C-II که به شیلو میکرون منتقل شده است) هیدرولیز شده و اسید چرب آزاد ایجاد میشود. اسید چرب آزاد توسط بافت عضلانی و یا چربی برداشته شده و در عضله بعنوان سوخت استفاده میشود و در بافت چربی مجدداً تبدیل به تری گلیسیرید شده و در سلول ذخیره میگردد. قسمتی از اسیدهای چرب آزاد نیز به آلبومین پلاسما متصل یافته و به سایر بافتها بخصوص کبد انتقال مییابند. ملکول بزرگ شیلو میکرون در این روند بندریج کوچکتر شده و بخش درونی آن که بیشتر تری گلیسیرید بوده هیدرولیز و بخش سطحی آن یعنی فسفو لیپیدها و کلسترول آزاد به HDL انتقال مییابد و بخش باقی مانده آن Chylomicrons Remnants که مملو از کلستریل استر است به سرعت توسط کبد با

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

کمک Apo E برداشته و معمولا بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن (عدم صرف غذا) اثری از شیلو میکرون در خون ندارد  
 بااستثناء (کسانی که اختلال متابولیسم شیلو میکرون دارند).



متابولیسم شیلو میکرون

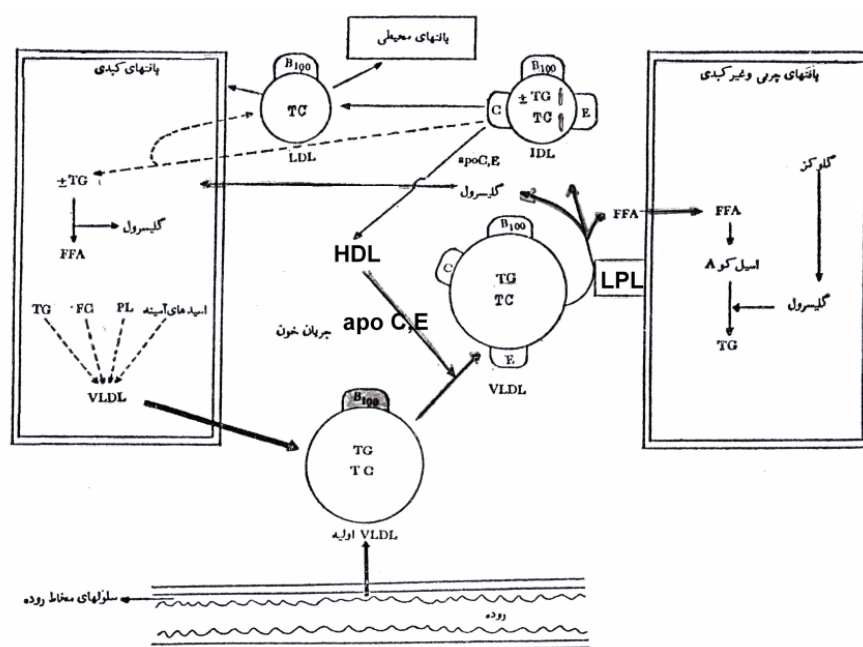
### انتقال کبوی لیپیدها Endogenous Pathway

این بخش متابولیسم در کبد رخ میدهد و شامل ترشح VLDL و متابولیسم آن به IDL و LDL است. ملکول های VLDL از نظر ساختمانی شبیه شیلو میکرون هستند ولی تفاوت آنها در وجود ApoB-100 بجای ApoB<sub>48</sub> و افزایش نسبت کلسترول/تری گلیسیرید میباشد (۱ میلیگرم کلسترول در ازاء هر ۵ میلیگرم تری گلیسیرید  $\frac{1}{5}$ ). تری گلیسیرید VLDL بیشتر از استریفیه شدن اسیدهای چرب آزاد زنجیره بلند بدست می آید. تری گلیسیرید تولیدی کبد برای ادغام با سایر مواد موجود در VLDL مثل Apo B-100، کلستریل استر، فسفو لیپید و ویتامین E نیازمند آنزیم Microsomal Transfer Protein (MTP) میباشد. پس از ترشح به داخل خون، VLDL انواع مختلفی از Apo E و Apo C را از ذرات HDL دریافت میکند و تری گلیسیرید آن توسط لیپوپروتئین لیپاز عضله و بافت چربی هیدرولیز میگردد و تبدیل به VLDL Remnants میگردد. با ادامه هیدرولیز این ملکول کوچکتر شده و نهایتا تبدیل به IDL میگردد (این ملکول حاوی مقادیر مساوی کلسترول و تری گلیسیرید است  $\frac{1}{1}$ ). کبد تقریبا ۴۰ تا ۶۰٪ باقی مانده VLDL و IDL را با اتصال ApoE موجود در آنها به گیرنده های LDL به روش اندوسیتوزیس جذب میکند

## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

و بقیه توسط لیپوپروتئین لیپاز به LDL تبدیل میگردد. در این روند تمامی آپولیپوپروتئین‌های موجود در VLDL به غیر از Apo B-100 به سایر لیپوپروتئین‌ها انتقال مییابد و بخش اعظم تری گلیسیرید آن نیز هیدرولیز میگردد. بطور تقریب حدود ۷۰٪ کلسترول موجود در خون انسان از LDL است و حدود ۷۰٪ LDL توسط گیرنده های LDL در کبد بروش اندوسیتوزیس برداشته میشود. وظیفه مهم دیگر ذرات LDL تامین کلسترول مورد نیاز سلولهای بافتها است. بافتهای پریفرال با داشتن رستپورهای LDL و از طریق اتصال به ApoE, B<sub>100</sub> موجود در ذرات LDL نیاز خود را مرتفع می سازند.

**لیپوپروتئین Lp(a) ، لیپو پروتئینی شبیه LDL از نظر ترکیب لیپید و پروتئین است ولی حاوی آپولیپوپروتئین a است این ماده در کبد ساخته شده و با اتصال دی سولفیدی به Apo B-100 متصل میگردد روش برداشت Lp(a) از خون مشخص نمیباشد**



### متابولیسم VLDL

### متابولیسم HDL و انتقال معکوس کلسترول از بافتها به کبد (Reverse Cholesterol transport)

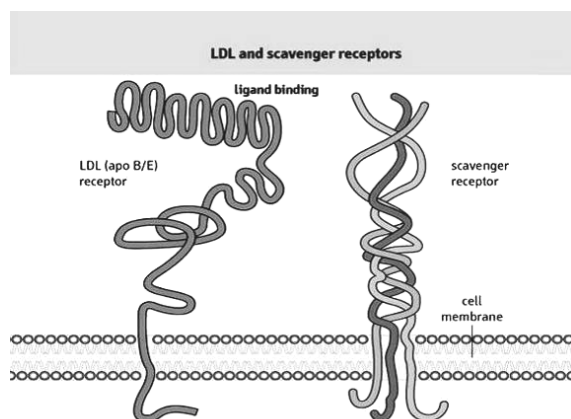
تمامی سلولهای هسته دار بدن توانایی سنتز کلسترول را دارند ولی در این بین فقط سلولهای کبدی قادر به متابولیزه نمودن و دفع کلسترول از بدن هستند. راه اصلی دفع کلسترول از بدن از طریق مسیر صفراوی بصورت ترشح مستقیم درون صفرا و یا بصورت اسیدهای صفراوی میباشد. کلسترول از غشاء پلاسمائی سلولهای سایر بافتها بتوسط HDL به کبد میرسد این مکانیسم به نام Reverse Cholesterol Transport خوانده میشود

HDL توسط روده و کبد ساخته میشود و در ابتدا حاوی Apo A<sub>I</sub> و فسفو لیپید (بیشتر از نوع لسیتین) است ولی تدریجا کلسترول غیر استریفیه و فسفو لیپید بیشتری را از سلولهای محیطی جذب میکند این عمل توسط پروتئین غشائی وابسته به ATP بنام ABCA1 (Binding Cassette Protein A<sub>1</sub>) انجام میشود.

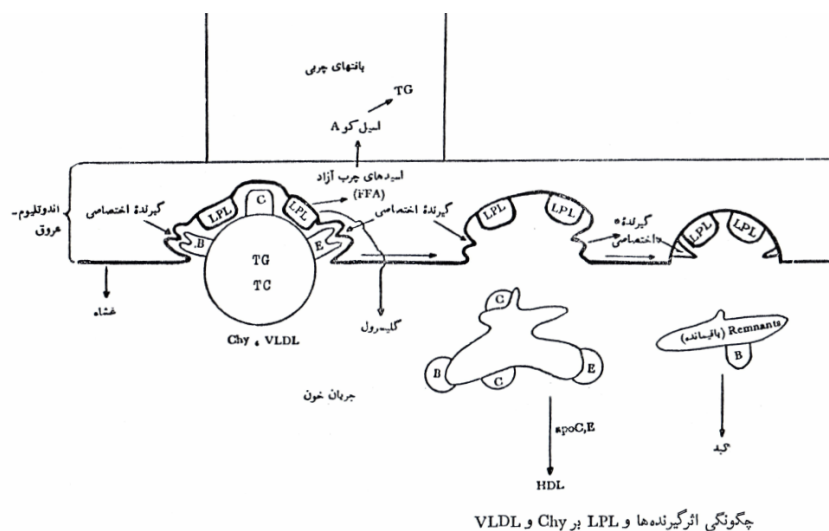


## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

متابولیسم کلسترول غیر استریفیه بعد از وارد شدن به ساختار HDL توسط آنزیم پلاسمائی همراه HDL بنام Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) استریفیه میگردد بتدریج ملکول HDL از طریق جذب مقادیر بیشتر کلستریل استر شکل بشقابی خود را از دست داده و بتدریج کروی میگردد و ضمناً از شیلو میکرون ها و VLDL نیز مقادیر بیشتری آپو لیپوپروتئین و لیپید جذب میکند HDL کلسترول بطور مستقیم و غیرمستقیم به سلول کبدی راه مییابد. در راه غیر مستقیم کلستریل استر موجود در آن با تری گلیسیرید لیپوپروتئین های حاوی ApoB- بتوسط پروتئین (Cholesteryl Ester Transfer Protein) CETP مبادله میگردد و نهایتاً توسط گیرنده های LDL موجود در سطح سلول کبدی از جریان خون برداشته میشود در مسیر مستقیم HDL کلسترول توسط سلول های کبدی از طریق گیرنده های مخصوص انتقال لیپید به درون سلول کبدی بنام SR-BI (Scavenger Receptor Class BI) از جریان خون برداشته میشوند



گیرنده های LDL و گیرنده های Scavenger سطح سلول کبدی

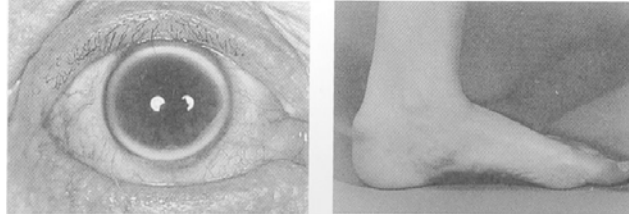


## بیوشیمی قلب و عروق درس نامه پایه فصل چهارم

نکته بالینی: مهمترین نوع بیماریزای لیپوپروتئین ها در انسان *LDL* است و رابطه سهمی و نزدیکی با بروز بیماری آترواسکلروز عروقی دارد ضمناً انواع کوچکتر *LDL* خاصیت بیماریزائی بیشتری دارند

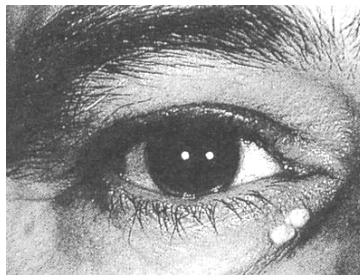
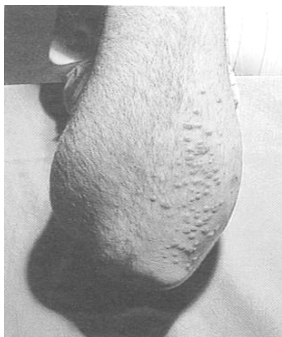


نشانه بالینی افزایش کلسترول در چشم بروز قوس *Presenile* و *Tendon Xanthoma* میباشد در افزایش تری گلیسرید علائم تورم پانکراس و *Eruptive Xanthoma* وجود دارد اگرچه این تغییرات در همه بیماران دیده نمیشود



قوس *Presenile* در سن کمتر از ۴۰ سال نشانه ای بر احتمال وجود هیپرکلسترولمی است

**Tendon Xanthoma**



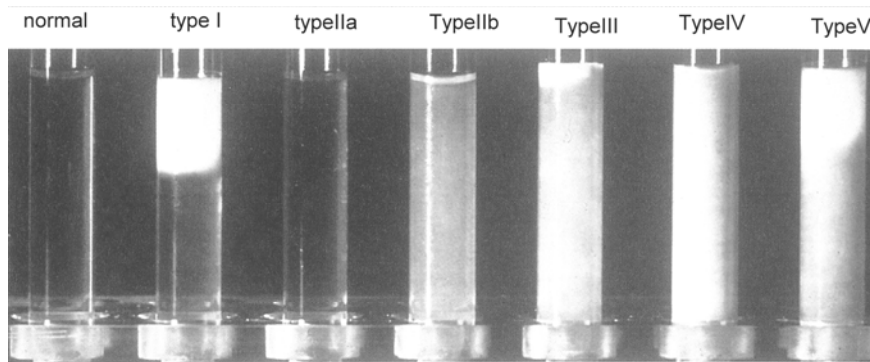
Xanthelasma

Eruptive Xanthoma

تقسیم بندی اختلالات لیپیدی شایع در انسان

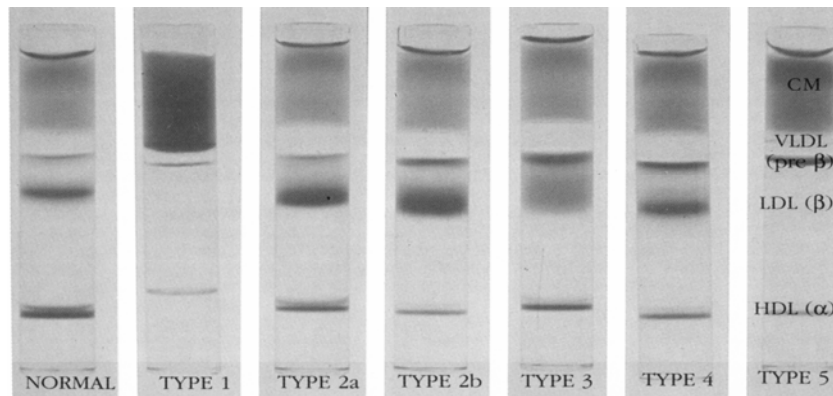
تقسیم بندی فردیکسون برای اختلالات لیپیدی شایع در انسان (در جدول صفحه بعد آورده شده است)

FREDRICKSON CLASSIFICATION OF THE HYPERLIPIDEMIAS					
Phenotype	Lipoprotein(s) elevated	Result	Atherogenicity	Associated with genetic disorders	Selected conditions associated with secondary hyperlipidemia
I	Chylomicrons	Very high TG	?	Familial chylomicronemia (familial LPL deficiency, apoC-II deficiency)	Dysglobulinemia, pancreatitis, poorly controlled diabetes mellitus
IIa	LDL	Elevated cholesterol	+++	FH FCH Polygenic hypercholesterolemia Familial defective apoB	Hypothyroidism, acute intermittent porphyria, nephrosis, idiopathic globulinemia, anorexia nervosa
IIb	LDL and VLDL	Elevated cholesterol and TG	+++	FH FCH	Hypothyroidism, acute intermittent porphyria, nephrosis, idiopathic globulinemia, anorexia nervosa
III	IDL	Elevated cholesterol and TG	+++	Familial dysbetalipoproteinemia	Diabetes mellitus, hypothyroidism, dysglobulinemia
IV	VLDL	Elevated TG and normal to slightly elevated cholesterol	+	Familial endogenous hypertriglyceridemia FCH	Glycogen storage disease, hypothyroidism, disseminated lupus erythematosus, diabetes mellitus, nephrotic syndrome, renal failure, ethanol abuse
V	VLDL and chylomicrons	Very high TG and normal to slightly elevated cholesterol	+	Familial mixed hypertriglyceridemia	Poorly controlled diabetes mellitus, glycogen storage disease, hypothyroidism, nephrotic syndrome, dysglobulinemia, pregnancy



The Fredrickson classification of hyperlipidaemia according to the appearances of the plasma

نمای سرم فرد سالم و افراد دچار انواع دیس لیپیدمی بر اساس طبقه بندی فردریکسون



Polyacrylamide electrophoresis (PAGE) of plasma lipoproteins.

الکتروفورز لیپوپروتئین های سرم بر اساس تقسیم بندی فردریکسون

سوالات

خانم ۳۲ ساله بواسطه انفارکتوس میوکارد در بخش بستری میشود در بررسی ها کلسترول تام وی ۴۲۰ میلی گرم در صد میلی لیتر و تری گلیسیرید نرمال داشت LDL کمی افزایش نشان میداد آنژیوگرافی بیماری هر سه رگ کرونری را باز نسبتاً مسدود نشان داد بررسی سایر افراد خانواده نیز وجود هیپرکلسترولمی را در دو تن از خواهران وی مشخص کرد

- ۱- LDL چگونه ساخته میشود
- ۲- ساختمان LDL چگونه است
- ۳- آپو پروتئین LDL چه نام دارد
- ۴- عملکرد LDL چیست
- ۵- چگونه LDL از پلاسما برداشته میشود
- ۶- آپو پروتئین ها چه هستند
- ۷- آپو لیپو پروتئین C-II بیشتر در کدام لیپو پروتئین دیده میشود
- ۸- عملکرد آپو C-II چیست
- ۹- Chylomicrons remnants چیست و چگونه متابولیزه میشود
- ۱۰- نقش APO-E در Chylomicrons remnants چیست

برای مطالعه بیشتر به

- ۱- کتاب بیوشیمی هار پر آخرین چاپ
- ۲- بیوشیمی بالینی Devlin آخرین چاپ
- ۳- کتاب بیماریهای داخلی هاریسون
- ۴- E medicine سایت رایگان
- ۵- New England journal of Medicine وب سایت رایگان
- ۶- مجله نوین پزشکی
- ۷- بیوشیمی با تفسیر در پزشکی تألیف دکتر محمود دوستی ، جلد اول، فصل ۱۴، انتشارات دانشگاه تهران ۱۳۶۸ مراجعه

بفرمائید



References:

1. Pollard T D, Earnshaw WC. Cell Biology. New Your: Saunders; 2002.
2. Smith C, Marks A D, Lieberman M. Mark's Basic Medical Biochemistry. 2nd ed. Philadelphia, New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Bhagavon NV. Medical Biochemistry .4th edition. San Francisco, New York: Harcourt/Academic press; 2002.
4. Voet D, Voet J G, Praat CW. Fundamental of Biochemistry. Chichester, New York : John Wiley & Sons; 1999.
5. Garrett R H, Gresham CM. Principle of Biochemistry. Philadelphia, New York: Harcourt college publisher; 2002
6. Chon R M, Roth KS. Biochemistry and disease. Baltimore, London. Williams & Wilkins; 1996.
7. Gillham B, Papachristodoulov DK, Thomas J. H. Will's Biochemical Basis of medicine. Third edition. Oxford; Butter worth-Heinemann; 1999.
8. Baynes J, Dominiczak MH. Medical Biochemistry. London, New York: Mosby; 1999.
9. Bronk J R, Human Metabolism. Essex, England: Addison Wesley Longman Limited; 1999.
10. Nelson DL, Con MM, Lehninger Principles of Biochemistry. Fourth edition. New York: W.H. Freeman and company; 2005.
11. Lodish H, et al. Molecular cell Biology. Fifth edition New York: W.H. Freeman and company; 2004.
12. Mathews CK, Van Holde KE. Ahern KG. Biochemistry. Third edition. New York, Benjamin/Cumming; 2000.
13. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. Baltimore, New York Lippincott Williams & Wilkins: 2005.
14. Gary DL. Alteration in fatty acid oxidation during reperfusion of the heart after myocardial ischemia: Am. J. Cardiol. 1999; 80(3A):11-16.
15. Carroll EC. et al. Oxygen radical and human disease: Annals of internal medicine. 1989; 107: 526- 545.
16. Bartelds B. & et al: Prenatal changes in myocardial supply and flux of fatty acid carbohydrates and keton bodies in lambs: Am. J. Physiology 1998. 249: 962-969.
17. Young, IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J. Clin. Pathol. 2001; 54:176-186.

# فصل پنجم

## فیزیولوژی

### همودینامیک

در این فصل دانشجو باید:

- ارتباط و تفاوت سرعت و جریان خون را توضیح دهد.

- فشار لترال و فشار دینامیک را بشناسد.

- عوامل مؤثر بر روی جریان خون را توضیح دهد.

قلب پمپ پیچیده‌ای است و بسیاری از عوامل فیزیکی و شیمیایی، رفتار آن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. عروق خونی، دارای شاخه‌های متعدد بوده و الاستیسیته آنها، اجازه می‌دهد تا تغییرات مداوم در ابعاد آنها پدید آید. خون یک محلول هموزن ساده نبوده، بلکه یک سوسپانسیون پیچیده از گلبولهای قرمز، سفید و پلاکتها است و در محلول کلونیدی پروتئینی مولکولهای لیپید پراکنده است. علی‌رغم این پیچیدگی این امکان وجود دارد تا دینامیک سیستم قلبی - عروقی را، توسط بکارگیری اصول اولیه مکانیک سیالات بررسی نمود. این اصول در اینجا توضیح داده می‌شود تا بتوان راحت‌تر ارتباط بین ویسکوزیته خون، فشارخون، ابعاد و ترکیبات و اجزاء مختلف سیستم عروقی را توضیح داده و آنها را درک نمود.

#### جریان و سرعت خون:

در عروق مختلف، زمانی که جریان خون توصیف می‌شود باید متغیرهای متعددی بررسی گردد. در ابتدا باید مفهوم جریان خون (flow ; Q) و سرعت خون (velocity ; V) را درک نمود.

سرعت خون، مسافتی است که خون در واحد زمان طی می‌نماید. بنابراین واحد آن مسافت بر زمان مثل cm / sec می‌باشد. جریان خون، حجم خونی است که در واحد زمان، رگ را طی می‌نماید و واحد آن حجم بر زمان مثل ml / sec می‌باشد. ارتباط بین جریان و سرعت خون از روی رابطه زیر مشخص می‌گردد:

$$V = \frac{Q}{A} \quad (1)$$

که V، سرعت خون، Q، جریان خون، و A، سطح مقطع است.

چنانکه می‌دانید خروجی خون از بطن چپ به داخل آنورت برابر با ورودی خون از وریدهای بزرگ فوقانی و تحتانی بدخل بطن راست می‌باشد. بدین ترتیب، در طول مسیر حرکت خون از آنورت تا انتهای وریدهای بزرگ فوقانی و تحتانی، به ازاء اختلاف فشار معینی که بین دو نقطه آنورت و وریدهای بزرگ برقرار است، میزان جریان خون ثابت است. اما در طول این مسیر، از آنورت به سمت مویرگ‌ها، سطح مقطع افزایش می‌یابد. در حالیکه در طی مسیر از انتهای مویرگ‌ها به سمت وریدهای بزرگ، سطح مقطع کاهش

## فصل ۵/۱ فیزیولوژی قلب و عروق

می‌یابد، به این ترتیب، طبق فرمول فوق، سرعت خون از آنورت تا انتهای مویرگها بتدریج و متناسب با افزایش سطح، کاهش یافته و از انتهای مویرگها به سمت وریدهای بزرگ فوقانی و تحتانی بتدریج و متناسب با کاهش سطح، افزایش می‌یابد.

ارتباط سرعت خون و فشار:

Case study: در بیمارانی با تنگی شدید دریچه آنورت (aortic stenosis)، معمولاً بدلیل نرسیدن جریان خون کافی به عضله قلبی، بیمار درد شدید قفسه سینه را تجربه می‌نماید، علت را در انتهای این مبحث بررسی نمایید.

برطبق قانون اول ترمودینامیک، انرژی نمی‌تواند بوجود آید و یا از بین برود، بلکه از شکلی به شکل دیگر تبدیل می‌گردد. بنابراین، تغییرات سرعت خون را می‌توان بصورت تغییرات در فشار اندازه‌گیری کرد. فشار، نیروی وارد بر واحد سطح ( $\text{dyne/cm}^2$ ) می‌باشد که واحدهای معمول آن میلی‌متر جیوه ( $\text{mmHg}$ ) و سانتی‌متر آب ( $\text{CmH}_2\text{O}$ ) می‌باشد. اختلاف انرژی کل (یا فشار) بین دو ناحیه در داخل یک سیستم سبب ایجاد گرادیان فشار ( $\Delta P$ ) می‌گردد و مایع همیشه از ناحیه‌ای با فشار بالا به سمت ناحیه‌ای با فشار پایین حرکت می‌نماید. انرژی کل در هر نقطه برابر با جمع انرژی پتانسیل (فشار) و انرژی کینیتیک است. انرژی کینیتیک نیز مومنومی است که خون بدلیل جرم ( $m$ ) و سرعت ( $V$ ) بدست می‌آورد. طبیعی است که هر چه سرعت خون بیشتر باشد انرژی کینیتیک آن بزرگتر است

$$\left( \text{انرژی کینیتیک} = \frac{mv^2}{2} \right) \quad (2)$$

انرژی پتانسیل در سیستم عروقی شامل فشارهای لترال و هیدروستاتیک است. فشار هیدروستاتیک ( $P_h$ ) توسط اثرات نیروی ثقل روی یک سیستم پر شده از مایع، حاصل می‌گردد. بدلیل نیروی ثقل، مایع، وزنی دارد که نیرو تولید می‌نماید. این نیرو متناسب با ارتفاع عمودی ستون مایعی است که در معرض شرایط ثقلی قرار دارد (مانند فشار در قعر دریا که بیشتر از فشار در سطح است). بنابراین:

$$P_h = \delta \times h \times g \quad (3)$$

$\delta$ : دانسیته مایع،  $h$ : ارتفاع ستون مایع در بالا و زیر سطح رفرانس؛  $g$  = ثابت گراویتالسیون. در خصوص فشار هیدروستاتیک، دانستن نکات زیر مهم است:

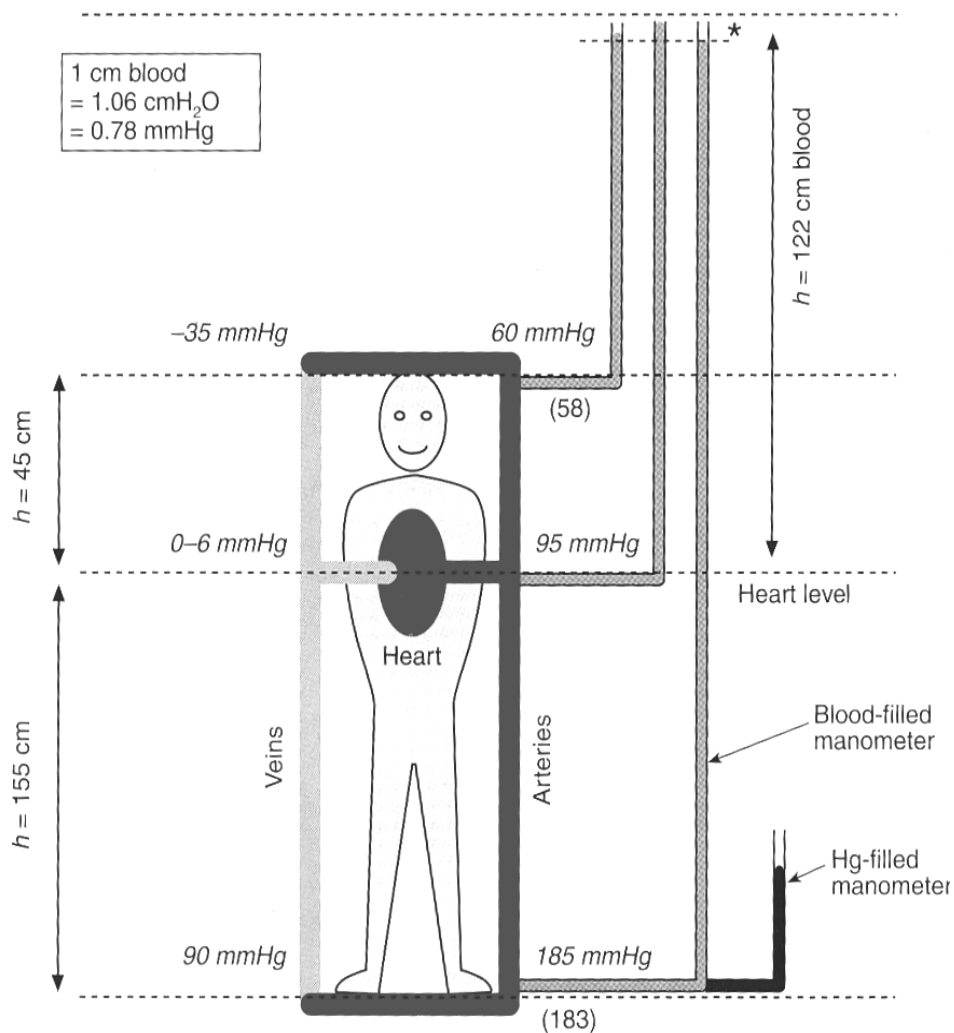
الف - در سیستم عروقی انسان، فشار هیدروستاتیک ناشی از وزن خون در عروق است. فرض کنید در یک شخص ایستاده، مچ پا، ۱۵۰ سانتی‌متر زیر قلب قرار داشته باشد، فشار در عروق پا  $150 \text{ CmH}_2\text{O}$  یا  $110 \text{ mmHg}$  بیشتر از فشار در آنورت در سطح قلب است. وقتی فرد در وضعیت خوابیده (Supine) قرار گیرد، اثر فشار هیدروستاتیک حذف می‌شود زیرا کل سیستم قلبی - عروقی در یک

## فصل ۵/۱ فیزیولوژی قلب و عروق

سطح یکسان افقی قرار می‌گیرد. بنابراین مهم است تا اثر فشار هیدروستاتیک در اندازه‌گیری فشارهای عروقی حذف گردد بنابراین فشار در (phlebostatic) zero reference level که برابر با سطح دهلیز راست می‌باشد، اندازه‌گیری گردد.

ب - شریانها و وریدها، بطور یکسان توسط ستون هیدروستاتیکی خون تحت تأثیر قرار می‌گیرند. به نحوی که گرادین فشار بین شریانها و وریدها تغییر نخواهد کرد (شکل ۱-۱). اما باید دانست، فشار هیدروستاتیک می‌تواند سبب اتساع عروق خونی وابسته (به عبارتی، عروقی که زیر سطح قلب قرار دارند) گردد و این مسئله منجر به تغییر جریان خون بطور غیرمستقیم خواهد شد. این اتساع، بطور کاملاً واضح در بسترهای عروقی بسیار کمپلیاننت مشاهده می‌شود (مثل وریدها یا عروق ریوی).

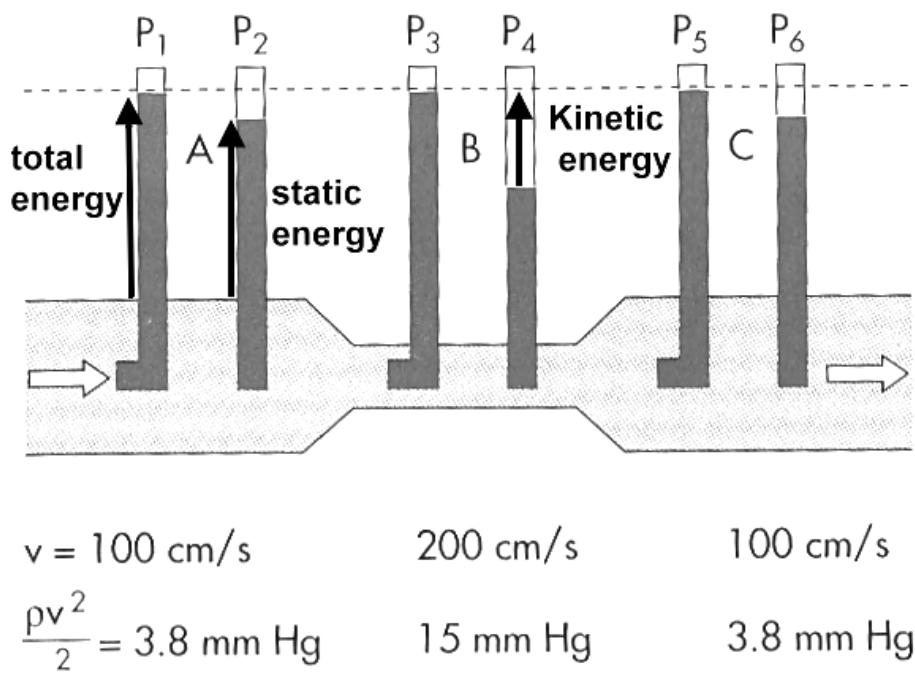
**فشار لترال (استاتیک)** نشاندهنده فشار در سیستم قلبی عروقی است که معمولاً با یک مبدل (gauge) بعد از حذف اثر فشار هیدروستاتیک اندازه‌گیری می‌شود. این فشار شامل فشار کینیتیک نمی‌باشد.



شکل ۱-۱: اثر ستون هیدروستاتیک خون روی فشارهای شریانی و وریدی

## فصل ۵/۱ فیزیولوژی قلب و عروق

**تبدیل انرژی:** انرژی می‌تواند بین انرژی پتانسیلی و کینتیکی تبدیل می‌شود. شکل ۱-۲ سیستم لوله‌های pitot و standpipe را نشان می‌دهد. یک لوله pitot با سر باز در طرف upstream هم فشار لترال (انرژی پتانسیل) و هم فشار کینتیکی را اندازه می‌گیرد، در صورتی که یک standpipe تنها فشار لترال را اندازه می‌گیرد. اختلاف در فشار کل بین هر دو نقطه در سیستم، نشان‌دهنده گرادیان فشاری است که سبب جریان خون می‌شود (اگر هیچ جریانی نباشد، آنگاه، فشار در تمام عروق به تعادل خواهد رسید). همانطور که مایع در داخل لوله یا رگ جریان می‌یابد، بطور پیشرونده‌ای کاهش در انرژی کل آن مشاهده می‌شود. علت این از دست رفتن انرژی، اصطکاک و یا فاکتورهای مقاومتی (resistive) مثل ویسکوزیته و هماتوکریت می‌باشد.



شکل ۱-۲: سیستم لوله‌های Pitot و تغییر در انرژی پتانسیل و انرژی کینتیکی

حال با توجه به مطالب فوق، جهت حل مشکل بیماری که در ابتدای این مبحث مطرح شد، مطلب فشارهای لترال و دینامیک را بیشتر بحث می‌نمایم. همانطور که ذکر شد با حذف اثر فشار هیدروستاتیک، فشار کل در لوله‌های pitot، حاصل فشارهای لترال و دینامیک خواهد بود. لوله‌های pitot که با  $P_1$ ,  $P_r$  و  $P_o$  مشخص شده‌اند، دارای فشار کل یکسانی هستند اما بدلیل اینکه، سطح مقطع عرضی در طول سیستم تغییر می‌نماید، سرعت خون نیز تغییر می‌کند و جزء دینامیک در فشار کل، تغییر می‌یابد. برای مثال در قسمت‌های A و

## فصل ۵/۱ فیزیولوژی قلب و عروق

C، فرضاً دانسیته مایع ( $\rho$ ) برابر با یک گرم بر سانتی‌متر مکعب، و سرعت خون (V) برابر با صد سانتی‌متر بر ثانیه است پس مقدار فشار دینامیک ( $P_d$ ) خواهد شد:

$$P_d = \frac{\rho V^2}{2} = 0.000 \text{ dynes/cm}^2 = 3/8 \text{ mmHg}$$

در قسمت B، سرعت خون دو برابر قسمتهای A و C است پس در قسمت C، مقدار فشار دینامیک برابر با ۵ mmHg خواهد شد. پس در قسمتهایی از لوله با سطح مقطع بیشتر (مانند قسمتهای A و C) فشارهای لترال ( $P_1$  و  $P_2$ ) تنها ۳/۸ mmHg کمتر از فشار کل  $P_1$  و  $P_2$  است. در صورتی که در قسمتی با سطح مقطع کمتر (مانند قسمت B)، فشار لترال ( $P_3$ ) ۱۰ mmHg کمتر از کل فشار ( $P_2$ ) است. در اینجا دو نکته را ذکر کرده و نتیجه‌گیری می‌کنیم:

- ۱- زمانی که سرعت خون کاهش می‌یابد، جزء دینامیک که توسط انرژی جنبشی مایع در حال جریان تحت تأثیر قرار می‌گیرد بطور معنی‌داری بعنوان یک جزء از فشار کل کاهش می‌یابد و در نتیجه، فشار لترال مطابق با آن افزایش می‌یابد.
- ۲- در قسمتهای باریک از رگ، جزء دینامیک بطور معنی‌داری افزایش یافته زیرا سرعت خون، در ارتباط با یک انرژی جنبشی بزرگ است و در اینحالت بطور متناسب با آن، فشار کاهش می‌یابد. حال با توجه به اینکه، فشار لترال و فشار دینامیک و اهمیت هر یک را می‌شناسید علت درد قفسه سینه بیماری معرفی شده در ابتدای مبحث را چگونه بحث می‌نمائید؟

### ارتباط جریان خون و فشار

سؤال: آیا بعد از این مبحث می‌توانید ارتباط بین مقاومت کل محیطی (TPR) که در بستر عروق سیستمیک وجود دارد را با مقاومت یکی از اجزاء آن مثل عروق کلیه مقایسه و علت آن را توضیح دهید. فشار متوسط در عروق ۱۰۰ mmHg، فشار وریدی 0mmHg، برون‌ده قلبی ۵۰۰۰ ml / min و جریان خون کلیوی ۶۰۰ ml / min است.

همانطور که قبلاً ذکر شد جریان خون، حجم خون طی شده در رگ در واحد زمان (ml/sec یا L/min) است. همچنین می‌توان این جریان را بصورت حاصلضرب متوسط سرعت خون (V ; cm / sec) در سطح مقطع ( $A ; \text{cm}^2$ ) رگ نشان داد ( $Q = V \times A$ ). اصل تداوم (Continuity principle) بیان می‌نماید در هر سیستمی که بطور سری، منظم شده باشند جریان از درون هر جزء عروقی (برای مثال، بطن‌های چپ و راست، آئورت، شریانها، مویرگها و وریدها) باید برابر جریان خون از درون جزء دیگر باشد، مگر اینکه قسمتی از این اجزاء نسبت به دیگری، بطور معنی‌داری اتساع یافته باشد. نکات زیر را جهت درک بهتر مطلب باید در ذهن سپرد:

الف - سطح مقطع سگمنتهای مختلف عروقی در بدن تغییر می‌یابد.

ب - به منظور حفظ جریان خون در قطعات مختلف، باید سرعت خون بطور معکوس با سطح مقطع برای هر قطعه عروقی تغییر

نماید (شکل ۳ - ۱).

## فصل ۵/۱ فیزیولوژی قلب و عروق

ج - همانطور که گفته شده، قطعات عروقی باریک دلیل کاهش سطح مقطع آنها، سرعت خون بالاتری دارند. افزایش سرعت منجر به اثر برنولی (Bernoulli effect) می‌شود [یعنی تبدیل انرژی پتانسیلی (فشار) به انرژی کینتیکی (سرعت خون)].

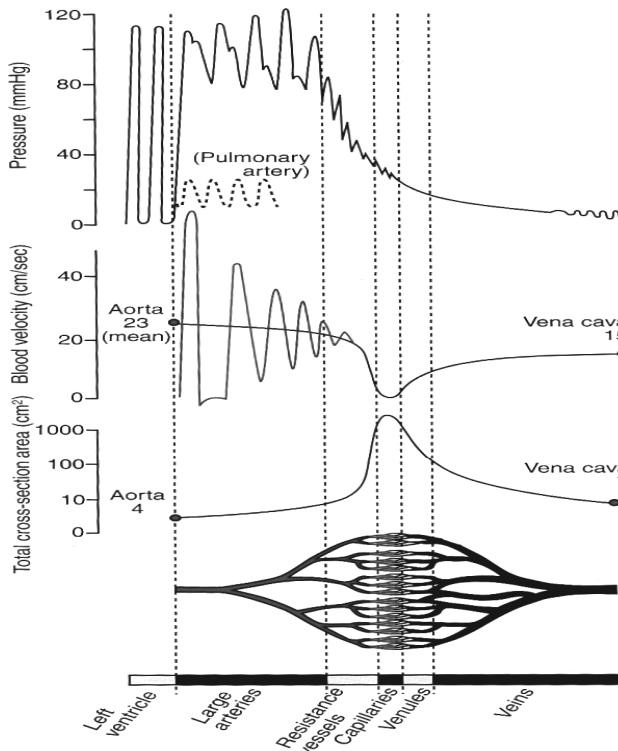
**قانون پوازوی (Poiseuille's law):** قانون پوازوی برای جریان لامینار بصورت زیر بیان می‌شود:

$$Q = \frac{(P_i - P_o) \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \quad (۴)$$

که  $P_i - P_o$ : گرادیان فشار بین فشار ورودی ( $P_i$ ) و فشار خروجی ( $P_o$ ),  $r$ : شعاع رگ،  $\eta$ : ویسکوزیته مایع و  $l$ : طول لوله می‌باشد. قانون پوازوی برای لوله‌های سخت و استوانه‌ای که محتوی مایعی با جریان و سرعت ثابت می‌باشد صادق است. بنابراین، بطور کامل و دقیق در ارتباط با سیستم عروقی صحیح نمی‌باشد. معهذاً از آنجایی که اصول مهم در سیستم عروقی یعنی جریان، گرادیان فشار و مقاومت را به یکدیگر مرتبط می‌نماید قابل استفاده و دارای کاربرد است. اگر مقاومت ( $R$ ) را بصورت  $\frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$  تعریف نمایم، آنگاه قانون پوازوی در رابطه‌ای مشابه با قانون اهم ساده می‌گردد (قانون اهم:  $\frac{\text{اختلاف ولتاژ}}{\text{مقاومت}} = \text{جریان}$ ). به عبارت دیگر،

جریان خون برابر با اختلاف فشار بین دو نقطه در سیستم عروقی تقسیم بر مقاومت موجود در سراسر راه جریان خون است یعنی:

$$Q = \frac{P_i - P_o}{R} \quad (۵)$$



شکل ۳-۱: ارتباط بین سرعت، سطح مقطع، و فشار در قطعات مختلف سیستم قلبی عروقی بعنوان تابعی از حجم خون

Profile of pressure and blood velocity in systemic circulation of a resting human. The same volume of blood passes each minute, namely the cardiac output. The mean blood velocity (black line) is the flow divided by the cross-sectional area of the vascular bed. The red line shows the pulsation of velocity. The large fall in pressure across terminal arteries and arterioles (diameter 30–500  $\mu\text{m}$ ) proves that they are the main resistance vessels.



## فصل ۵/۱ فیزیولوژی قلب و عروق

نکات زیر را باید به خاطر سپرد:

الف - در بدن معمولاً افزایش گرادیان فشار توسط بالا رفتن فشار شریانی حاصل می‌شود

ب - افزایش گرادیان فشار، سبب افزایش جریان خون می‌گردد. در حالیکه افزایش مقاومت سبب کاهش جریان خون می‌شود.

مقاومت کل محیطی (total peripheral resistance; TPR) معمولاً بصورت نسبت گرادیان فشار به جریان بیان می‌شود یعنی:

$$TPR \text{ (mmHg/l/min)} = \frac{P_i - P_o}{Q} \quad (6)$$

واحد آلترناتیو آن، واحد مقاومت محیطی (Peripheral Resistance Unit; PRU) است که برابر با 1 mmHg/ml/sec است.

مقاومت گردش خون سیستمیک در شرایط نرمال تقریباً 1 PRU است در حالیکه میزان آن در گردش خون ریوی، 0.2 - 0.1 PRU می‌باشد.

شعاع عروق و ویسکوزیتی خون، فاکتورهای اصلی می‌باشند که مقاومت در برابر جریان خون را تعیین می‌نمایند. اگر چه

افزایش طول عروق خونی سبب افزایش متناسب با آن در مقاومت خواهد شد اما عروق در شرایط فیزیولوژیک دارای طول ثابتی

هستند.

۱- شعاع عروق: از آنجایی که در عروق توان چهارم شعاع ( $r$ ) اعمال اثر می‌نماید، هر تغییری در شعاع، تغییری در مقاومت بوجود

می‌آورد که بطور مشخص و معنی‌داری، جریان خون را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای مثال، در زمانی که گرادیان فشار

( $P_i - P_o$ ) ثابت باشد، اگر شعاع به نصف کاهش یابد، در اینحالت جریان خون، به یک شانزدهم مقدار قبلی خود خواهد رسید.

در درجه اول، کنترل جریان خون به ارگانها یا بافتها، توسط تغییر شعاع آرتریولها صورت می‌گیرد. از آنجایی که آرتریولها، جریان

خون را به بسترهای متعدد عروقی کنترل می‌نمایند، بعنوان Stopcock گردش خون بررسی می‌شوند. شعاع آرتریولها، توسط تغییر

تعداد ایمپالسهای سمپاتیك به عروق خونی، همچنین توسط داروها و هورمونهای متعدد، و یا توسط آزادسازی مواد شیمیایی مختلف از

بافتها (مثل هیستامین، پروستوگلاندینها،  $CO_2$ ، هیدروژن) کنترل می‌شود.

باید توجه داشت، علی‌رغم اینکه مویرگها، دارای کوچکترین شعاع می‌باشند اما بیشترین مقاومت در آرتریولها مشاهده می‌شود که یکی

از دلایل اصلی آن، نحوه شاخه‌دار شدن مویرگها و آرتریولهاست که بصورت مدار موازی، شاخه‌دار می‌شوند و در نتیجه چون

مویرگها دارای تعداد شاخه‌های بیشتری هستند، مقاومت کل آنها پائین‌تر است.

باید به خاطر سپرد عروق خونی بدن، سخت نمی‌باشند بلکه دارای قابلیت اتساع هستند. قطر عروق بعنوان تابعی از فشارهای داخلی و

خارجی تغییر می‌یابد. بنابراین، فشار شریانی، عروق را متسع می‌نماید و نیروی محرکه برای جریان خون را افزایش می‌دهد. نتیجه

این افزایش شعاع عروقی، کاهش مقاومت عروق است به نحوی که جریان خون بدن به مقدار بیشتر از آن چیزی که از افزایش فشار

شریانی انتظار می‌رود افزایش می‌یابد.

۲- ویسکوزیته: ویسکوزیته، مقاومتی است که در برابر جریان داشتن وجود دارد. به عبارت دیگر، ویسکوزیته یک مقاومت یا

اصطکاک داخلی است که بین حرکت لایه‌های خون روی یکدیگر وجود دارد و سبب کاهش جریان خون می‌شود. اگر بطور قراردادی،

## فصل ۵/۱ فیزیولوژی قلب و عروق

ویسکوزیته آب را يك در نظر بگیریم، در اینحال، ویسکوزیته خون طبیعی ۴-۳ برابر آب است. به عبارت دیگر، فشاری معادل ۴-۳ برابر فشاری که برای به حرکت در آوردن آب در يك لوله لازم است برای به جلو راندن خون از همان لوله موردنیاز است. واحد ویسکوزیته، پواز (poise) یا dynes. sec/cm می‌باشد.

ویسکوزیته خون تابعی از سرعت خون و اندازه عروق است. عواملی که روی ویسکوزیته مؤثر هستند شامل:

۱- هماتوکریته: هماتوکریته (Hct) درصدی از حجم خون است که توسط گلبولهای قرمز اشغال می‌گردد. هماتوکریته، مهمترین فاکتوری است که ویسکوزیته خون را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر چه میزان هماتوکریته بیشتر شود، میزان برخورد گلبولهای قرمز و به عبارتی اصطکاک داخلی یا ویسکوزیته بیشتر خواهد شد. در خصوص هماتوکریته، نکات زیر را باید به خاطر سپرد:

الف - هماتوکریته طبیعی در مردان، ۴۵-۴۰ می‌باشد در صورتی که مقدار طبیعی آن برای زنان در زنان قبل از یابستگی برابر با ۴۰-۳۵ است.

ب - خونی با هماتوکریته ۴۰ دارای ویسکوزیته است که تقریباً سه برابر ویسکوزیته آب است. خون با هماتوکریته ۶۰، تقریباً ویسکوزیته ۶ برابر آب دارد.

ج - افزایش در هماتوکریته، با افزایش در ویسکوزیته سبب می‌گردد تا فشار بیشتری برای جریان مشخصی از مایع نیاز باشد.

۲- پروتئین‌های خون: فاکتور دیگری که روی ویسکوزیته اثر دارد نوع پروتئین‌ها و غلظت آنها در پلاسما است. اما اثر آن در شرایط فیزیولوژیک ارزش خیلی زیادی ندارد.

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

### سیستم شریانی

در انتهای این فصل دانشجو باید:

- کمپلانس و قابلیت اتساع را بشناسد.
- اهمیت نقش شریان را بحث نماید.
- فشار متوسط شریانی را توضیح دهد.
- اثر ضربان قلب، مقاومت محیطی، حجم ضربه‌ای و الاستیسیته را روی فشار خون بحث نماید.
- فشار نبض و عوامل مؤثر بر روی آن را شرح دهد.

مرد ۶۵ ساله‌ای توسط دخترش به کلینیک آورده می‌شود. وی در مورد زخمی که در پای پدرش ایجاد شده و بهبود نمی‌یابد نگران است. پدر بیان می‌دارد که در زمان راه رفتن، پس از طی مسافت کوتاهی در عضلات پشت ساق پای چپش، احساس گرفتگی و درد می‌نماید (کلودیکاسیون). او اظهار می‌کند که این علائم از دو سال گذشته شروع و بطور پیش‌رونده‌ای شدت یافته است. در معاینه، زخم  $1 \times 1/5$  سانتی‌متر در پشت انگشت سوم پای چپ با تورمی روی پا و زانو مشاهده می‌شود. نبض شریانی بعضی از رگهای اصلی بیمار در مقیاس اندازه‌گیری ۰ تا ۴ (۰ = بدون ضربان و ۴ = ضربان خیلی شدید) بصورت زیر تقسیم‌بندی می‌گردند:

۳+	شریانه‌های رادیال و برونکیال راست و چپ
۱+	فمورالهای راست و چپ
۰	پوپلیتال چپ (left popliteal)
۰+	درسالیس پدیس راست (right dorsalis pedis)
۰	درسالیس پدیس چپ (left dorsalis pedis)
۰+	تی بیاس خلفی راست (right posterior tibias)
۰	تی بیاس خلفی چپ (left posterior tibias)

عمل اصلی سیستم‌های شریانی در گردش خون سیستمیک و ریوی، توزیع جریان خون به بسترهای مویرگی سراسر بدن است. آرتریولها، اجزاء انتهایی این سیستم می‌باشند که عروقی با مقاومت بالا هستند و توزیع جریان خون را به مویرگها تنظیم و هدایت می‌نمایند.

شریانها را می‌توان در دو گروه تقسیم‌بندی نمود:

I - شریانه‌های الاستیک: شریانه‌های الاستیک شامل آئورت، کاروتید، ایلیاک و آگزیلاری می‌باشند. از نظر ساختمان، این شریانها در لایه ضخیم میانی دیواره خود محتوی مقادیر زیاد الاستین و مقدار نسبتاً کمتری از سلولهای عضله صاف می‌باشند.

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

از نظر عمل، این شریانها دارای دو عمل زیر میباشند:

۱- Wind Kessel: قابلیت اتساع (کمپلیانس) شریانهای الاستیک به آنها این اجازه را میدهد تا حجم ضربه‌ای قلب را تنها با افزایش متوسط فشار بپذیرند.

۲- Elastic recoil: این عروق، در طول دیاستول، elastic recoil ایجاد می‌نمایند الاستیک ری‌کوئل، انرژی پتانسیلی (فشار) را بوجود می‌آورد که کمک به حفظ جریان خون در طول فاز دیاستولیک سیکل قلبی می‌نماید (بعداً بیشتر بحث خواهد شد).

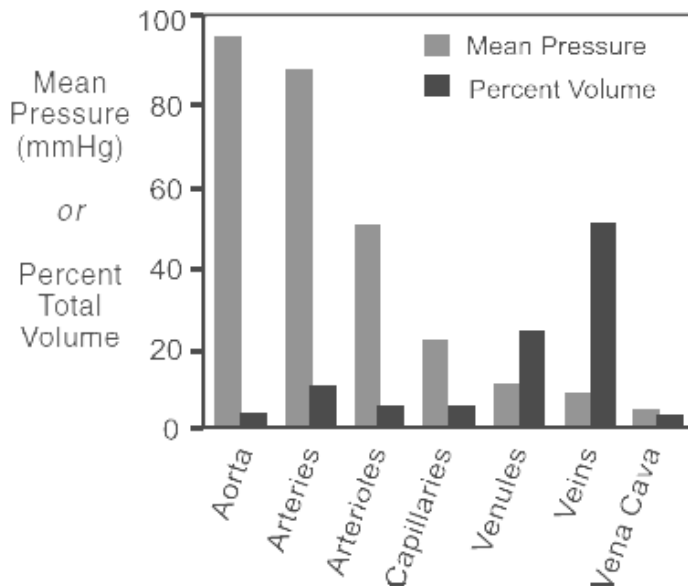
II - شریانهای عضلانی: شریانهای عضلانی، بیشتر شریانهای بدن را تشکیل می‌دهند.

از نظر ساختمان، این شریانها در لایه میانی دیواره خود دارای عضله صاف فراوانی هستند که میزان عضله در این عروق با فاصله گرفتن از قلب، افزایش می‌یابد.

از نظر عمل باید ذکر کرد که شریانهای عضلانی بصورت کانالهای توزیع کننده خون به ارگانها عمل می‌نمایند و نسبت قطر مجرای رگ به ضخامت دیواره نسبتاً زیاد است. قطر زیاد مجرای این شریانها سبب می‌گردد افت فشار که حاصل مقاومت در برابر جریان خون است به حداقل مقدار برسد.

آرتریولها، نقطه اصلی افت فشار در سیستم قلبی عروقی هستند. از نظر ساختمان، آرتریولها، دارای لایه ضخیم عضله صاف در دیواره میانی بوده و مجرای نسبتاً باریکی دارند عمل آرتریولها در فصل تنظیم موضعی جریان خون بحث خواهد شد.

شکل ۱-۲ درصد حجم و فشار متوسط عروق در گردش خون سیستمیک نشان می‌دهد.



شکل ۱-۲. درصد حجم کل و فشار متوسط شریانی در عروق مختلف گردش خون سیستمیک

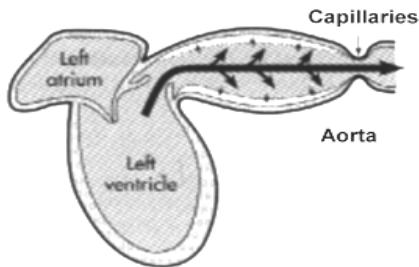
Distribution of pressures and volumes in the systemic circulation. The greatest pressure drop occurs across small arteries and arterioles; most of the blood volume is found within the veins and venules.

مزیت سیستم‌های شریانی بدلیل خاصیت الاستیکی آنها در این است که جریان متناوب را به جریان یکنواخت تبدیل می‌نمایند (شکل ۲-۱). کل حجم ضربه‌ای قلب در زمان سیستول وارد رگ می‌شود. یک سوم زمان سیکل قلبی را سیستول تشکیل می‌دهد و قسمت اعظم

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

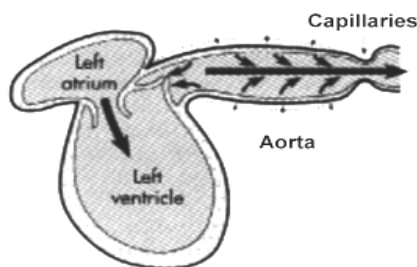
حجم ضربه‌ای در مرحله دفع سریع خون (rapid ejection) که یک دوم زمان سیستول را تشکیل می‌دهد وارد آنورت می‌گردد. قسمت کمی از انرژی انقباضی قلب صرف به جلو بردن خون در مویرگها در طول سیستول می‌شود و قسمت اعظم انرژی بصورت انرژی پتانسیل (فشار) در دیواره رگ ذخیره می‌شود (شکلهاي A, B, ۲-۲). در زمان دیاستول خاصیت elastic recoil دیواره‌های شریانی، این انرژی پتانسیلی را به جریان خون مویرگها تبدیل می‌نماید. اگر دیواره رگ سخت (rigid) شود جریان خون مویرگی در طول دیاستول صورت نمی‌گیرد (شکلهاي C, D, ۲-۲). بطور کل خاصیت الاستیکی رگ، سبب کاهش کار قلبی می‌گردد.

systole arterial blood flows through the capillaries throughout systole



A. when the arteries are normally compliant a substantial fraction of the stroke volume is stored in the arteries during ventricular ejection. the arterial walls are stretched.

diastole arterial blood continues to flow through the capillaries throughout diastole



B. During Ventricular diastole the previously stretched arteries recoil. The volume of blood that is displaced by the recoil furnishes capillary flow throughout diastole

شکل ۲-۲: نمایشی از جریان

یکنواخت (A و B) و

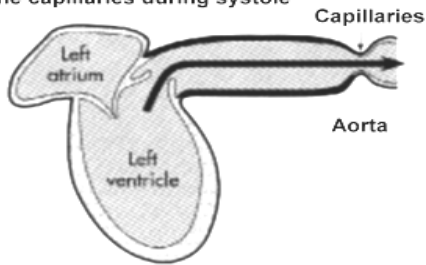
متناوب (C و D) به ترتیب

در عروق الاستیک و در

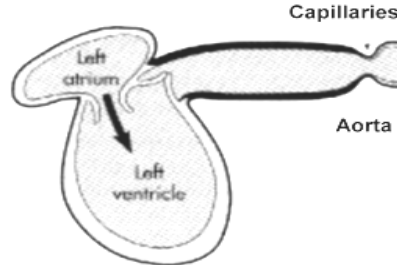
سیستم‌های سخت

### Rigid Arteries

systole A volume of blood equal to the entire stroke volume must flow through the capillaries during systole



Diastole Flow through the capillaries ceases during diastole



کار قلبی:

برای بررسی کار قلبی (W)، حالتی را در نظر می‌گیریم که خون با سرعت 100 ml / sec در داخل سیستم شریانی با مقاومت 1 mmHg/ml/sec جریان دارد. این جریان و مقاومت منجر به ایجاد فشاری برابر با 100 mmHg می‌گردد (شکل ۲-۳). در چنین شرایطی، کار قلبی برابر است با:

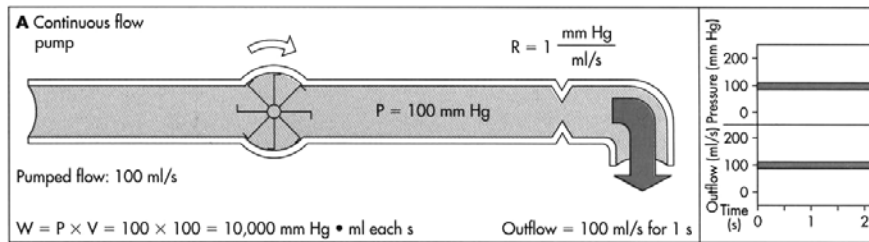
$$(کار انجام شده در یک ثانیه) = P \cdot V = 100 \text{ ( mmHg ) } \times 100 \text{ ( ml )}$$

$$10000 \text{ mmHg.ml/sec} = 33/1 \times 10^7 \text{ Dynes.cm}$$

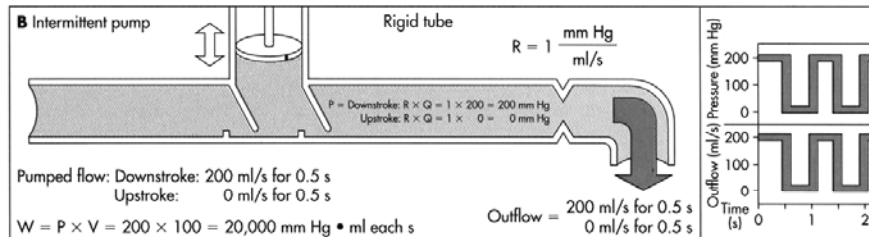
## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

حالتی را در نظر می‌گیریم که همان حجم خون ( ۱۰۰ ml ) به جای یک ثانیه در ۰/۵ ثانیه پمپ شود حالتی مانند یک سیکل قلبی که فرضاً در ۰/۵ ثانیه سیستول، خون پمپ می‌شود و در ۰/۵ ثانیه دیاستول، خون پمپ نمی‌شود. در چنین شرایطی، باید سرعت پمپ ۲۰۰ ml/sec باشد تا قادر باشد ۱۰۰ ml را در نیم ثانیه پمپ نماید ( شکل C , B , ۲-۳ ). در شکل B، دیواره مجرا، سخت (rigid) بوده و مانند لوله فلزی است، اما مقاومت در این سیستم، همان مقاومت سیستم قلبی است. اگر شریان مشابه چنین لوله‌ای باشد، در طول فاز پمپ کردن قلبی (سیستول)، جریان معادل ۲۰۰ ml/sec و مقاومت ۱ mmHg/ml/sec، فشاری برابر با ۲۰۰ mmHg را تولید می‌نماید. در این سیستم rigid، در طول فاز پر شدن قلب (دیاستول)، فشار داخل رگ صفر خواهد بود. در چنین شرایطی، کاری که در طول سیستول صورت می‌گیرد ۲۰۰۰۰ mmHg.ml/sec است که دو برابر میزان کار در حالت اول است. وقتی سیستم قابلیت اتساع داشته باشد، سیستم مؤثرتر خواهد بود. زیرا، سیستمی که قابلیت اتساع بیشتری داشته باشد.

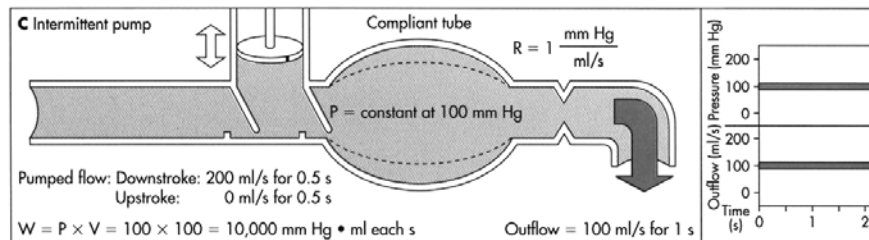
حقیقتاً، فشار در سراسر سیکل، ثابت باقی میماند. ( شکل C ۲-۳ ) در این سیستم از صد میلی‌لیتر مایع که در طول ۰/۵ ثانیه سیستول پمپ زده می‌شود. تنها ۵۰ میلی‌لیتر آن در طول سیستول از سیستم با مقاومت بالا (از داخل عروق) خارج می‌شود.



**A**, The pump flow is steady, and pressure will remain constant regardless of the distensibility of the conduit.



**B**, The flow (Q) produced by the pump is intermittent; it is steady for half the cycle and ceases for the remainder of the cycle. The conduit is rigid, and therefore the flow produced by the pump during its downstroke must exit through the resistance during the same 0.5 second that elapses during the downstroke. The pump must do twice as much work as the pump in **A**.



**C**, The pump operates as in **B**, but the conduit is infinitely distensible. This results in perfect filtering of the pressure; that is, the pressure is steady, and the outflow through the resistance is also steady. The work equals that in **A**.

شکل ۲-۳: مقایسه تغییرات فشار و کار در سیستم‌های یکنواخت و متناوب و سیستم مشابه قلب

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

۵۰ میلی‌لیتر باقیمانده آن در سیستمی که قابلیت اتساع دارد (آنورت) در طول سیستول، ذخیره می‌شود و در طول دیاستول جریان می‌یابد. پس، فشار در سراسر سیکل در ۱۰۰ mmHg ثابت باقی می‌ماند. مایع پمپ شده در طول سیستول، تنها در نیمی از فشار که در شکل B ۲-۳ نشان داده شده است وارد رگ می‌گردد و بنابراین، کار تنها نیمی از آن می‌باشد و مشابه کار حالت اول (شکل A ۲-۳) خواهد بود. در واقع، شریانهای سیستمیک و ریوی، بین حالت B ۲-۳ و C ۲-۳ عمل می‌نمایند.

### الاستیسیته (کمپلیانس) یا قابلیت پذیرش:

کمپلیانس، بیان کننده توانایی رگ در قبول حجم خونی است که در زمان معین به ازاء اختلاف فشار معین به یک رگ وارد می‌شود. به عبارتی:

$$(۱) \quad C = \frac{V_2 - V_1}{P_2 - P_1} = \frac{\Delta V}{\Delta P} = \frac{\text{تغییر حجم}}{\text{تغییر فشار}}$$

می‌دانیم که مقاومت (R) برابر است با  $\frac{\Delta P}{Q}$  و کمپلیانس برابر است با  $\frac{\Delta V}{\Delta P}$ . بنابراین کمپلیانس، عکس مقاومت است. باید به خاطر سپرد با افزایش سن برای هر فشاری بالاتر از فشار ۸۰ mmHg، میزان کمپلیانس کاهش خواهد یافت. این تغییر کمپلیانس، ظهور سختی افزایش یافته در سیستم عروقی را نشان می‌دهد (بیماری آترواسکلروز)، که در ارتباط با تغییرات پیشرونده در میزان کلاژن و الاستین دیواره عروقی است.

### قابلیت اتساع شریانی (distensibility):

قطر رگهای خونی با افزایش فشار داخل رگ زیاد می‌شود، این افزایش قطر رگ مربوط به خصوصیت الاستیکی دیواره رگ یا قابلیت اتساع رگ است. قابلیت اتساع بصورت نسبت افزایش حجم به ازاء هر میلی‌متر جیوه افزایش فشار تعریف می‌شود:

$$(۲) \quad \text{قابلیت اتساع} = \frac{\Delta V}{\Delta P} \times \frac{1}{V_0}$$

که  $V_0$  همان حجم اولیه رگ است.

ارتباط قابلیت اتساع و کمپلیانس بصورت زیر بیان می‌شود:

$$\text{کمپلیانس} = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad \text{می‌دانیم:}$$

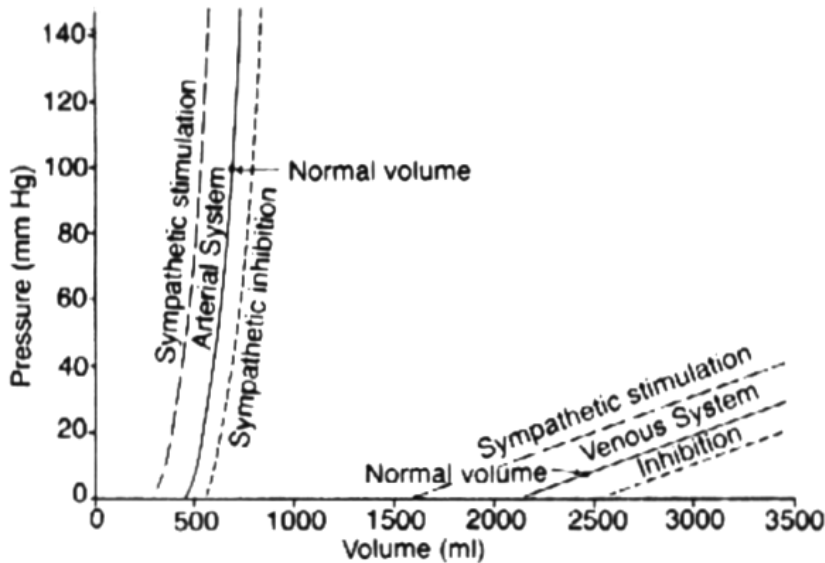
اگر صورت و مخرج کمپلیانس را در یک  $V_0$  ضرب نمایم خواهیم یافت که:

$$(۳) \quad \text{حجم اولیه عروق} \times \text{قابلیت اتساع} = \frac{\Delta V}{\Delta P} \times \frac{V_0}{V_0} = \text{کمپلیانس}$$

بنابراین، علاوه بر اتساع عروقی، حجم عروق نیز بر روی قابلیت پذیرش رگ اثر می‌گذارد. به عبارت دیگر، رگی با قابلیت اتساع فوق‌العاده بالا که دارای حجم بسیار کمی است ممکن است کمپلیانس بسیار کمتری از یک رگ دیگر با قابلیت اتساع بسیار کمتر، اما حجم

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

بزرگتر داشته باشد. اگر منحنی فشار-حجم را در مورد سیستم شریانی و وریدی، بررسی نمایم مشاهده خواهیم کرد که تغییرات مختصر در حجم داخل عروق شریانی سبب افزایش شدید فشار خواهد شد. در صورتی که تغییرات زیاد در حجم عروق وریدی،



شکل ۲-۴: منحنی فشار-حجم سیستم

شریانی و وریدی و اثر تحریک و

مهاری سمپاتیکی بر روی آن

تغییرات مختصری را در فشار بوجود می‌آورد (شکل ۲-۴). آیا: علت آن را می‌دانید؟ نکته دیگری که در شکل نمایان است اثر تحریک سمپاتیکی است که سبب انتقال نمودارهای مربوط به شریان و ورید به سمت چپ گردد در حالیکه، مهاری سمپاتیکی، سبب انتقال نمودارها به سمت راست میشود. اثر سمپاتیکی را بر روی این دو نمودار چگونه بحث می‌نمایید؟

### اثر فشار بر مقاومت و میزان جریان خون

معرفی بیمار: در بیماری abdominal aneurysm که توسط دژنراسیون آترواسکلروتیک در دیواره شریان آئورت پیش می‌آید، احتمال پارگی دیواره آئورت در ناحیه صدمه دیده، بشدت بالا است علت را در پایان این مبحث جستجو کنید.

در لوله‌های سخت، ارتباط بین فشار و جریان مایع، بصورت خطی می‌باشد. اما این ارتباط خطی در عروق خونی وجود ندارد. علت آن را بصورت زیر می‌توان بررسی کرد: طبق رابطه  $Q = \frac{\Delta P}{R}$  ملاحظه می‌شود که افزایش فشار سبب افزایش نیروی جلو برنده خون

در رگها می‌شود و همزمان با آن رگها را گشاد می‌کند و چون  $R \propto \frac{1}{r^4}$  است، در نتیجه، میزان مقاومت کاهش می‌یابد. پس افزایش

فشار از دو راه، میزان جریان خون را بالا می‌برد:

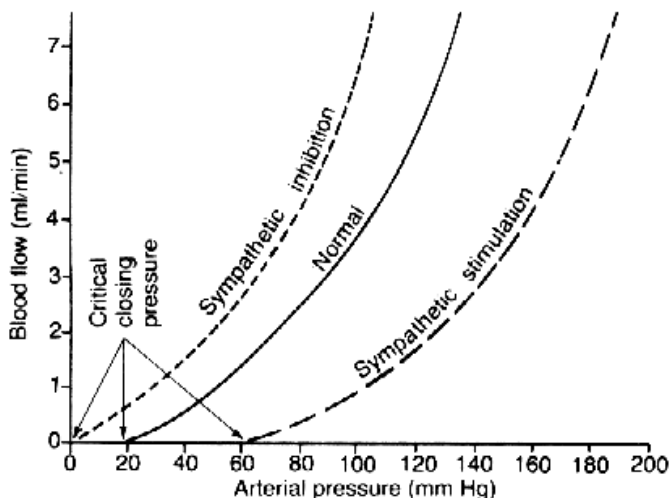


## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

۱- افزایش نیروی جلو برنده خون

۲- کاهش مقاومت

همچنانکه منحنی جریان - فشار ( شکل ۲-۵ ) نشان می‌دهد، افزایش فشار به میزان دو برابر، میزان جریان را بیش از دو برابر افزایش می‌دهد. نکته دیگری را که شکل نشان می‌دهد حضور گرادیان فشاری معادل ۲۰ میلی‌متر جیوه است که در این فشار میزان جریان خون به صفر می‌رسد. این فشار، بنام فشار انسداد بحرانی (critical closing pressure) اطلاق می‌گردد. برای بررسی فشار انسداد بحرانی، باید تنش (tension) دیواره رگ را شناخت.



شکل ۲-۵: نمایشی از منحنی جریان - فشار و

فشار انسداد بحرانی

تنش دیواره رگ عبارت است از نیرویی که بر واحد طول دیواره، بطور مماس وارد می‌شود. برای محاسبه تنش می‌توان براساس قانون لاپلاس عمل کرد. این قانون بیان می‌نماید که اگر در هر نقطه از غشای رگ، شکافی داده شود، دو لبه شکاف با نیروی معادل  $T$  (dynes) تمایل دارند که از هم دور شوند یا به عبارتی، اگر بخواهیم دو لبه را مجدداً به یکدیگر وصل نمایم نیروی معادل  $T$  برای این کار لازم است. اما در حالت طبیعی چرا با وجود این نیرو، رگ بسته نمی‌شود؟ نیرویی برابر با  $P \times r$  یعنی فشار ترانس‌مورال (فشار داخل جدار رگ - فشار خارج رگ) در شعاع رگ وجود دارد که با نیروی  $T$  مخالفت می‌نماید. بنابراین خواهیم داشت:

$$T = P \cdot r \quad (۴)$$

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

بر طبق رابطه لاپلاس، مویرگها با قطر بسیار کوچکی که دارند تنش بسیار کمتری را در مقایسه با عروق بزرگ که دارای شعاع بزرگی هستند، تحمل می‌نمایند. این امر سبب می‌گردد که مویرگها بتوانند فشار نسبتاً بالایی را بدون پاره شدن تحمل نمایند.

باید به خاطر سپرد، قانون لاپلاس برای مویرگها که جدار نازک دارند بکار می‌رود اما برای عروق بزرگ که جدارشان ضخیم است باید ضخامت غشا را هم در نظر گرفت. در اینحالت، رابطه لاپلاس برای این عروق بصورت زیر در خواهد آمد:

$$\sigma = \frac{P \times r}{W} \quad (5)$$

که  $W$ ، ضخامت جدار رگ می‌باشد

این رابطه نشان می‌دهد که دیواره رگ هر چه ضخیم‌تر باشد میزان  $Pr$  کوچکتر خواهد شد و رگ بیشتر تحت تأثیر نیروی  $T$  یا  $\sigma$  قرار خواهد گرفت.

حال برمی‌گردیم به این مسئله که چرا با وجود گرادیان فشاری حدود  $20 \text{ mmHg}$ ، جریان خون به صفر می‌رسد. علت آنرا می‌توان بصورت زیر خلاصه کرد:

۱- بدلیل کاهش فشار، میزان  $Pr$  کاهش می‌یابد و در نتیجه تمایل رگ به بسته شدن بیشتر می‌شود.

۲- کاهش فشار، سبب کاهش قطر رگ و آن نیز به نوبه خود منجر به کاهش حاصلضرب  $P.r$  می‌شود بنابراین رگ تحت تأثیر نیروی  $T$  شروع به تنگ شدن می‌نماید. این تنگ شدن رگ آنقدر ادامه می‌یابد که گلبولهای قرمز قادر به عبور از رگ (بویژه در نقاطی که هسته سلولهای اندوتلیال بداخل رگ برآمدگی پیدا کرده‌اند) نخواهند بود و سبب قطع جریان خون می‌شوند.

سؤال: آیا می‌توانید اثر تحریک و مهار سیستم عصبی سمپاتیك را بر روی فشار انسداد بحرانی بحث نمایند؟

**فشار متوسط شریانی و عوامل مؤثر بر آن:**

فشار متوسط شریانی (mean arterial pressure)، متوسط فشار در طول يك سيكل قلبي است که این فشار در آنورت و شاخه‌های

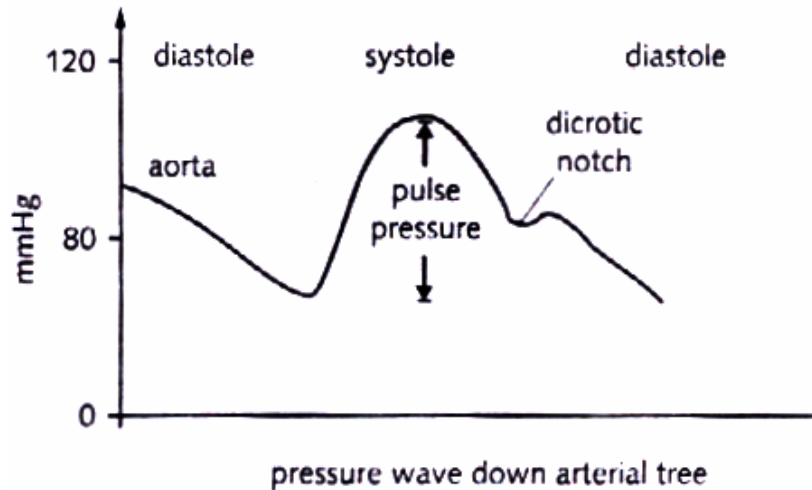
اصلی آن حضور دارد. همانطور که در شکل ۶-۲ مشخص است در طول يك سيكل قلبي، يك فشار پائین بنام فشار دیاستوليك (

$P_d = 80 \text{ mmHg}$ ) و يك فشار بالا بنام فشار سیستوليك ( $P_s = 120 \text{ mmHg}$ ) وجود دارد که متوسط فشار در این فاصله ( $P_a$ ) را

می‌توان از روی رابطه بدست آورد.

$$P_a = \frac{2P_d + P_s}{3} \quad (6)$$

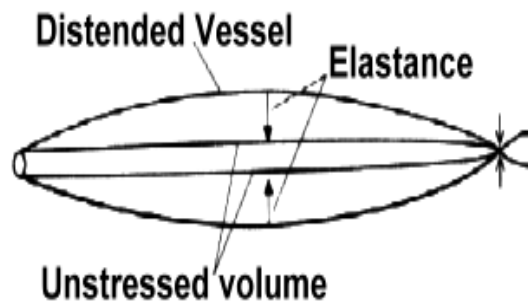
فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق



شکل ۲-۶: منحنی تغییرات فشار شریان آئورت در طول سیکل قلبی

عوامل مؤثر بر فشار متوسط شریانی:

عوامل فیزیکی که فشار خون را تحت تأثیر قرار می‌دهند، حجم خون شریانی و کمپلیانس شریانی است و عوامل فیزیولوژیک که منجر به تغییر فاکتورهای فیزیکی می‌شوند، برون‌ده قلبی و مقاومت کل محیطی می‌باشند. حجم خون شریانی، به مقدار خون داخل رگهای شریانی اطلاق می‌شود که مقدار طبیعی آن، ۱۰ - ۱۵ درصد حجم کل خون بدن است. حجم خون شریانی یکی از عوامل تعیین کننده فشار شریانی است زیرا خون داخل شریانها، دیواره عروق را تحت کشش قرار می‌دهد و سپس برگشت دیواره به حالت اول (خاصیت elastic recoil) روی خون داخل رگ، نیرو وارد کرده و باعث تولید فشار می‌گردد (شکل ۲-۷).

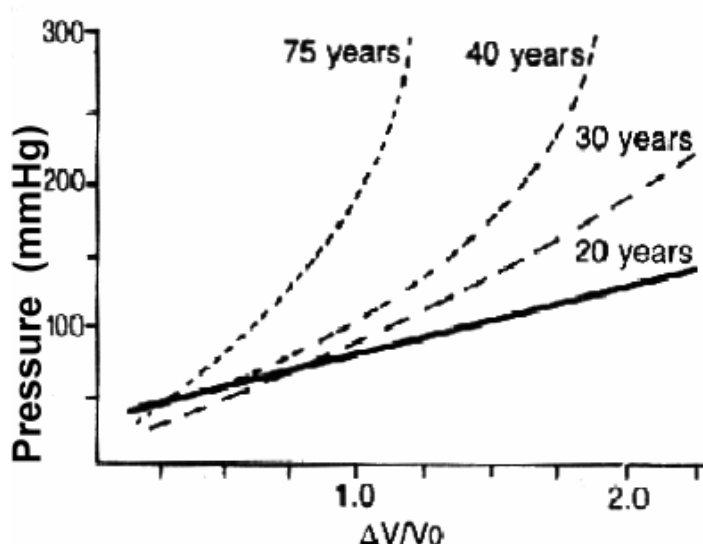


شکل ۲-۷: خواص الاستیکی سیستم عروقی

این نیروی بازگشتی بنام elastance اطلاق می‌گردد. حجم شاخه‌های شریانی که تحت کشش قرار نگرفته‌اند (unstressed volume)، همان حجم خون در شریانها در زمانی است که اختلاف فشار داخلی رگ از فشار خارج آن یعنی فشار ترانس‌مورال برابر با صفر باشد. Elastance شریانی، نسبت تغییرات فشار به تغییرات حجم را نشان می‌دهد. به عبارت دیگر

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

الاستنس عکس قابلیت اتساع یا کمپلیانس است. شکل ۲-۸ که بیانگر تغییرات فشار بعنوان تابعی از حجم در سنین مختلف می‌باشد نشان می‌دهد با افزایش سن، الاستنس، افزایش می‌یابد.



شکل ۲-۸: ارتباط فشار حجم سیستم‌های شریانی در افرادی با سن ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۷۵

بنابراین، تغییرات در حجم خون شریانی که توسط تغییر در ضربان قلب، مقاومت محیطی و حجم ضربه‌ای حاصل می‌شود سبب تغییرات حاد در فشار شریانی خواهد شد. در حالیکه تغییرات در unstressed volume یا در الاستنس سیستم شریانی که با افزایش سن پدید می‌آید سبب تغییرات درازمدت در فشار شریانی می‌گردد.

### عواملی که سبب افزایش فشار خون می‌گردند شامل:

۱- افزایش ضربان قلب: افزایش ضربان قلب اولاً سبب افزایش حجم خون و فشار شریانی می‌گردد زیرا زمانی را که خون باید شاخه‌های شریانی را ترک نماید کاهش یافته (به عبارتی، طول سیکل قلبی، کاهش می‌یابد) و برون‌ده قلبی نیز افزایش می‌یابد. دوماً، بعد از یک افزایش در ضربان قلب، فشار شریانی تا حدی بالا می‌رود که مقدار خون خارج شده از سیستم شریانی برابر با مقدار خون وارد به آن گردد. به بیان دیگر، سیستم گردش خون یک سیستم دینامیک و بسته است و خون دائماً در آن، جریان دارد. در نتیجه، حجم خون شریانی بستگی به سرعت ورود خون ( $Q_i$ ) از قلب به شریان و سرعت خروج آن از شریانها به سمت قلب ( $Q_o$ ) دارد بنابراین، سرعت تغییر حجم خون ( $dv / dt$ ) در داخل شریانها برابر است با:

$$\frac{dv}{dt} = Q_i - Q_o \quad (۷)$$

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

همانطور که از رابطه ۷ مشخص است زمانی که سرعت ورود خون به داخل شریان بیشتر از سرعت خروج آن باشد (یعنی  $Q_i > Q_o$ ) سبب کشیده شدن دیواره رگ (الاستنس) و افزایش فشار خون شده و زمانی که سرعت خروج خون بیشتر از سرعت ورود آن باشد (یعنی  $Q_i < Q_o$ ) رگ به دلیل خاصیت elastic recoil شروع به بسته شدن می‌کند و فشار کاهش می‌یابد و زمانی که سرعت ورودی و خروجی خون یکسان باشد (یعنی  $Q_i = Q_o$ ) در اینحالت فشار ثابت می‌ماند و وضعیت تعادل وجود دارد. باید به خاطر سپرد، انتقال خون از وریدها به بستر شریانی، سبب افزایش فشار شریانی و پائین آمدن فشار وریدی می‌گردد.

۲- **افزایش مقاومت محیطی:** زمانی که در فرمول کلی جریان خون ( $Q = \frac{\Delta P}{R}$ )، میزان جریان خون (Q) برابر با برون‌ده قلبی

(CO) و میزان مقاومت (R) برابر با مقاومت کل محیطی (TPR) باشد در اینحالت اختلاف فشار ( $\Delta P$ ) برابر با اختلاف فشار ابتدای شریان آئورت از وریدهای بزرگ در سطح قلب خواهد شد ( $100 - 0 = 100$  mmHg) = **آئورت P - وریدی P** (به عبارت دیگر، میزان فشار حاصل از این اختلاف برابر با فشار شریانی سیستمیک (SAP) systemic arterial pressure می‌باشد. در چنین شرایطی:

$$SAP = CO \times TPR \quad (۸)$$

همچنانکه رابطه ۸ نشان می‌دهد، افزایش مقاومت می‌تواند سبب افزایش فشار گردد. مقاومت محیطی زمانی افزایش می‌یابد که عضله صاف جدار آرتیولها منقبض گردند، در چنین حالتی، لومن رگ تنگ شده و سبب می‌شود مقدار خونی که در واحد زمان، سیستم شریانی را ترک می‌نماید کاهش یافته و این امر به نوبه خود منجر به بالا رفتن حجم شریانی می‌گردد. فشار شریانی تا آنجا افزایش می‌یابد که قادر به غلبه بر مقاومت موجود در سر راه جریان خون باشد و دوباره بتواند سبب مساوی شدن ورودی و خروجی خون از رگ گردد. تا زمانی که حجم خون در شریانها، بالا باشد فشار شریانی نیز بالا باقی خواهد ماند.

**سؤال:** اگر در یک سیستم عروقی که میزان برون‌ده قلبی  $5$  l/min و  $\Delta P = 100$  mmHg و  $R = 20$  PRU می‌باشد میزان

مقاومت دو برابر شود اما برون‌ده قلبی ثابت باشد چه اتفاقی صورت می‌گیرد؟ چرا؟

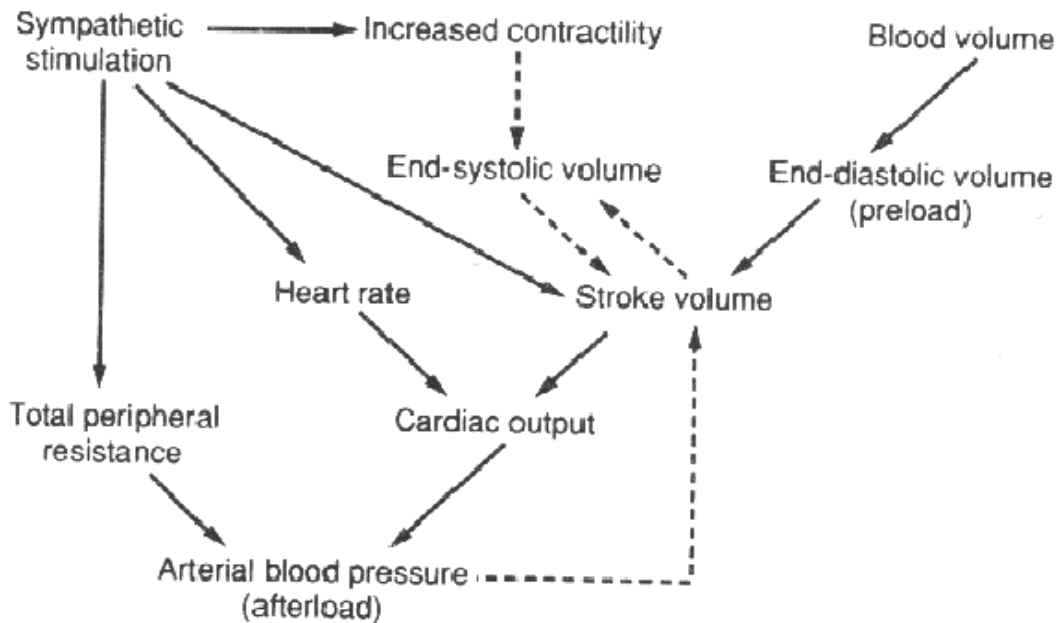
۳- **افزایش حجم ضربه‌ای:** افزایش حجم ضربه‌ای سبب افزایش برون‌ده قلبی می‌گردد. افزایش برون‌ده قلبی نیز به نوبه خود سبب افزایش فشار می‌گردد (همانند اثر افزایش ضربان قلب که قبلاً بحث گردید). فشار شریانی تا حدی بالا می‌رود که ورودی و خروجی خون از رگ، برابر شوند. در اینحالت، فشار خون تثبیت می‌گردد.

۴- **افزایش ثابت الاستیک:** ثابت الاستیک به سختی (stiffness) سیستم شریانی ارجاع می‌گردد. این سختی از زمان تولد تا زمان مرگ بطور پیشرونده‌ای افزایش می‌یابد. همانطور که منحنی فشار حجم (شکل ۸-۲) نشان می‌دهد شیب این منحنی که نمایشی از ثابت الاستیک است، برای گروه‌های سنی، متفاوت می‌باشد. افزایش الاستنس سیستم شریانی، برای هر افزایشی در حجم شریانی سبب افزایش در فشار خون خواهد شد.

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

فاکتورهایی که فشارخون را کاهش می‌دهند شامل موارد زیر می‌باشند:

کاهش در ضربان قلب، کاهش مقاومت محیطی، کاهش حجم ضربه‌ای، و کاهش ضریب الاستیسیته فشار خون را کاهش می‌دهند. خونریزی و کاهش حجم خون نیز فشار شریانی را بعلاوه کاهش حجم خون داخل عروق می‌دهد. باید به خاطر سپرد، نیروی جاذبه و اتساع عروق بدلیل عوامل شیمیایی، نورونی، و یا مکانیکی می‌توانند باعث خارج شدن خون در نواحی از بدن بشوند که جریان خون آنها وابسته به این عوامل باشد. عوامل مؤثر در تغییر فشارخون شریانی در شکل ۹-۲ خلاصه شده است.



شکل ۹-۲: ارتباط بین فاکتورهایی که برون‌ده قلبی و فشار شریانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. فلش‌های توپر، نشان‌دهنده افزایش و نقطه‌چین‌ها نشان‌دهنده کاهش می‌باشند.

### اندازه‌گیری فشار شریانی:

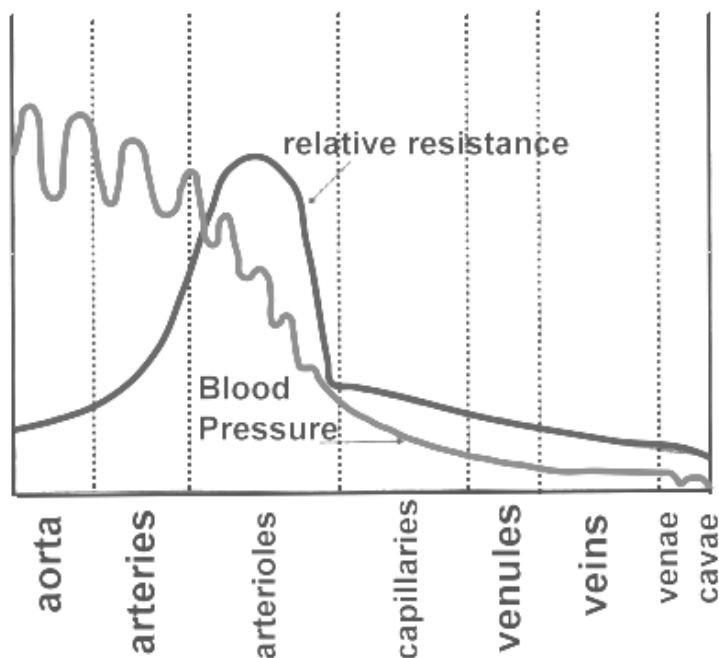
فشارخون را در بیماران می‌توان بطور غیرمستقیم توسط Sphygmomanometer اندازه‌گیری کرد. فشارخون طبیعی

۱۲۰/۸۰ mmHg است. اما باید دانست این مقدار می‌تواند بواسطه عوامل متعددی تغییر نماید. تعدادی از این فاکتورها شامل:

- افزایش سن بدلیل کاهش کمپلیانس شریانی بدنبال بروز آترواسکلروز، باعث افزایش فشار خون می‌گردد.
- در طول خواب، فشار خون با کاهش نیاز متابولیکی بدن، پائین می‌آید.
- ورزش‌های سنگین دینامیک، فشارخون را بدلیل افزایش برون‌ده قلبی، زیاد خواهد کرد. اما باید دانست، این افزایش درحد کمتر از ۳۰٪ است زیرا مقاومت عروق محیطی کاهش می‌یابد.
- عصبانیت و استرس، فشارخون را بدلیل پاسخ‌های ناشی از فعالیت سمپاتیك افزایش می‌دهد.

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

باید بخاطر سپرد که فشار خون از شریانهای اصلی تا سراسر درخت عروقی بطور فیزیولوژیک کاهش تدریجی خواهند داشت. بیشترین کاهش فشار در سطح آرتیولها بدلیل مقاومت بالای آنها، مشاهده می‌شود (شکل ۱۰-۲).



شکل ۱۰-۲: چگونگی تغییر فشار خون و مقاومت در سیستم عروقی

### فشار نبض ( pulse pressure ) و عوامل مؤثر بر روی آن:

بدلیل آنکه قلب بطور متناوب خون را بداخل شریانها پمپ می‌نماید اما خون بطور پیوسته از طریق مویرگها به وریدها جریان می‌یابد، فشار شریانی بطور پیوسته تغییر می‌یابد. در طول دفع خون از بطن به شریان، فشار سیستولیک که بالاترین فشار سیستم شریانی است حاصل می‌شود که مقدار آن حدوداً ۱۲۰ mmHg است در حالیکه دقیقاً قبل از شروع دفع خون از بطن، فشار دیاستولیک، در داخل شریان وجود دارد که کمترین فشار در سیستم شریانی است و مقدار طبیعی آن حدوداً ۸۰ mmHg است.

فشار نبض، اختلاف ریاضی بین فشارهای سیستولیک و دیاستولیک است (مقدار فشار نبض بطور طبیعی برابر با ۴۰ mmHg است).

### فاکتورهایی که فشار نبض را تحت تأثیر قرار می‌دهند شامل:

فاکتور حجم ضربه‌ای به همراه دو فاکتور الاستیسیته و مقاومت عروق، فشار نبض را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

## فصل ۵/۲ فیزیولوژی قلب و عروق

● **حجم ضربه‌ای:** فشار نبض در درجه اول تابع فاکتور فیزیکی حجم ضربه‌ای است که به نوبه خود، حجم خون شریانی را در طول سیستول بطنی تعیین می‌نماید. در صورتی که حجم ضربه‌ای افزایش یابد فشار ناشی از ورود این حجم خون بدخل رگ (فشار سیستولی) بالا رفته و همچنین در پایان دیاستول نیز حجم خون بیشتری داخل رگ وجود دارد بنابراین فشار نبض بالاتر بوجود خواهد آمد.

● **الاستیسیته یا قابلیت پذیرش شریانی:** در صورتی که برون‌ده قلبی و مقاومت، ثابت باشند، کاهش الاستیسیته سبب افزایش فشار نبض می‌گردند زیرا کاهش الاستیسیته سبب می‌گردد تا کار قلبی افزایش یابد و فشار سیستول بالاتر و فشار دیاستولیک کمی کمتر خواهد شد و بنابراین فشار نبض بزرگتری را بوجود می‌آورد. **سؤال:** آیا با توجه به شناختی که در مورد فشار دینامیک و فشار لترال دارید می‌توانید علت آنرا توضیح دهید؟

● **اثر مقاومت کل محیطی:** مطالعات نشان داده است که در فشار خون‌های مزمن که مقاومت کل محیطی بطور مزمن بالا می‌باشد، میزان کمپلانس شریانی در مقایسه با شریان‌هایی که دارای فشار کمتری هستند کاهش می‌یابد. بنابراین، افزایش مقاومت سبب افزایش فشار سیستول و دیاستول می‌گردد اما افزایش فشار سیستولیک بدلیل کاهش الاستیسیته بیشتر از افزایش فشار دیاستولیک است. در نتیجه، فشار نبض در چنین شرایطی بزرگتر خواهد بود.



## تنظیم جریان خون بافتي

در انتهاي اين فصل دانشجو بايد بتواند:

- عوامل تعيين کننده تون عروقي را طبقه‌بندي نمايد.

- نقش سيستم سمپاتيک را روي عروق بحث نمايد.

- مرکز وازوموتور را بشناسد و مسيرهاي آن را توضيح دهد.

- تنظيم موضعي جريان خون را بشناسد.

- خودتنظيمي جريان خون را شرح دهد.

- مکانيزم‌هاي راکتيو و متابولیک هايپيرمي را درک نمايد.

- بر هم کنش فاکتورهاي تنظيم کننده موضعي و عصبي را بر تنظيم جريان خون، بحث نمايد.

مورد معرفي شده در فصل قبل (فصل ۲) با اطلاعات بيشتري در اين فصل نيز، معرفي مي‌گردد. همانطور که قبلاً گفته شد بيمار در پاي چپ خود احساس سختي و cramp را بعد از چند دقيقه قدم زدن احساس مي‌کرد. معاینات پزشکی، نبض ضعيف و يا غايب را در شريانهاي اصلي پاهاي بيمار نشان مي‌داد. بيمار اظهار مي‌دارد که گاهي در طول شب با درد پاي چپ از خواب بيدار مي‌شود اما وقتی که بيمار مي‌ايستاد و کمي قدم مي‌زد درد کاهش مي‌يابد. معاینه بيمار نشان مي‌دهد که کمي ورم در پاي چپ و dependent rubor در پائين پاي چپ وجود دارد. در تاريخچه بيمار، ۵۰ سال اعتياد به سيگار و ۲۰ سال ديابت وجود دارد.

### جريان خون کوچک :

عمل اصلي عروق، آزادسازي مواد موردنياز به بافتهاي بدن است. بعضي از بافتها براساس عملشان در زمان مشخص، نسبت به ساير بافتها نياز بيشتري به جريان خون دارند (جدول ۱-۳) برای انجام اين عمل، جريان خون کوچک (microcirculation) داراي اهميت است. اصطلاح جريان خون کوچک به تقسيمات میکروسکوپي از رگها اطلاق مي‌گردد که در داخل بافت قرار داشته و در معرض مایع میان‌بافتي است. در کنار هم قرار گرفتن عروق کوچک بامایع مبان بافتي، جريان خون و تبادل خوني - بافتي را با نيازهاي متابوليکي بافت همراه و هماهنگ مينمايد بطورکلی، تمام عروقي با قطرا کمتر از ۱ mm در جريان خون کوچک شرکت دارند که شامل کوچکترین شريانها، آرتریولها، مویرگها، ونولها و کوچکترين وریدهاست.

**BLOOD FLOW IN MAJOR ORGANS OF THE BODY**

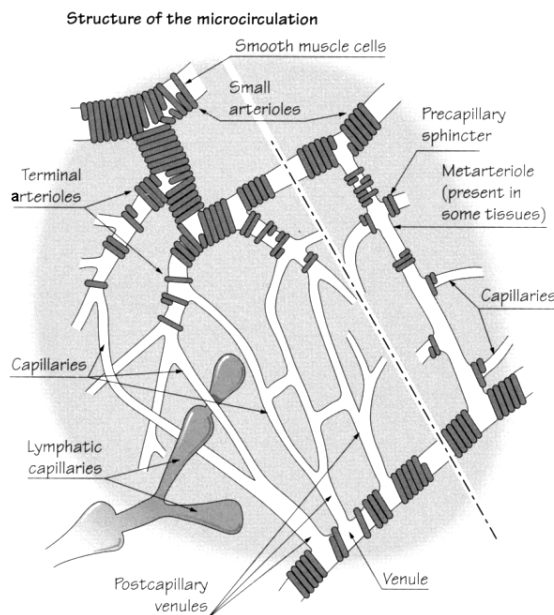
ORGAN	PERCENT BODY WEIGHT	PERCENT CARDIAC OUTPUT AT REST	NORMAL FLOW (ML/MIN PER 100 G)	MAXIMAL FLOW (ML/MIN PER 100 G)
Heart	0.4	5	80	400
Brain	2	14	55	150
Skeletal muscle	40	18	3	60
Skin	3	4	10	150
Stomach, intestine, liver, spleen, pancreas	6	23	30	250
Kidneys	0.4	20	400	600
Other	48	16	-	-

Normal and maximal flows are approximate values for the whole organ. Many organs (e.g., brain, muscle, kidney, and intestine) have considerable heterogeneity of flow within the organ depending on the type of tissue or region of organ being perfused. The liver receives blood flow from the gastrointestinal venous drainage as well as from the hepatic artery (only hepatic artery flow is included in this table). "Other" includes reproductive organs, bone, fat, and connective tissue.

جدول ۳-۱: توزیع برون‌ده قلبی به سیستم‌های مختلف بدن

آرتریولها، بیشترین مقاومت را در برابر جریان خون دارند. بنابراین، عمدتاً نام عروق مقاومتی را به خود اختصاص داده‌اند. تنظیم جریان خون در درجه اول توسط تنظیم‌هایی در تون (tone) عضله صاف عروقی آرتریولها صورت می‌گیرد.

آرتریول‌ها، شاخه عروقی از یک شریان کوچک هستند و دارای لایه‌های فشرده از عضله صاف بوده که قطر آنها در درجه اول توسط تقسیمات سمپاتیکی سیستم عصبی اتونوم (autonomic nervous system, ANS) تنظیم می‌گردد. انشعابات آرتریولی تحت نام آرتریولهای انتهایی (terminal arterioli) اطلاق می‌گردد که عروق مادر مویرگی هستند. آرتریولهای انتهایی نیز دارای عضله صاف بوده و این عضله در مدخل ورودی به مویرگ، بنام اسفنکتر پیش مویرگی (precapillary sphincter) اطلاق می‌شود. باید دانست، تمام مویرگها در نقطه شروع از آرتریولها، دارای عضله صاف نیستند (شکل ۳-۱).



شکل ۳-۱: ساختار میکروسیرکولاسیون

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

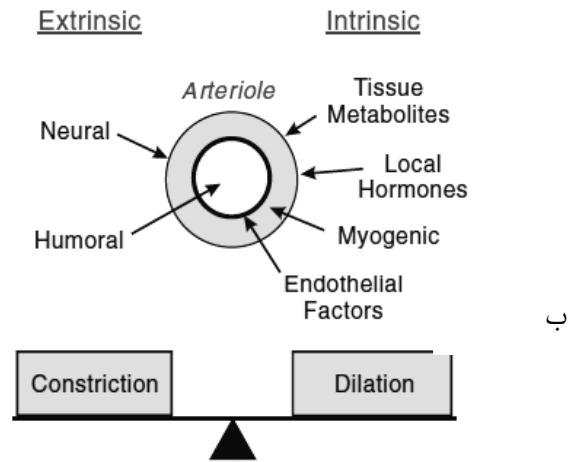
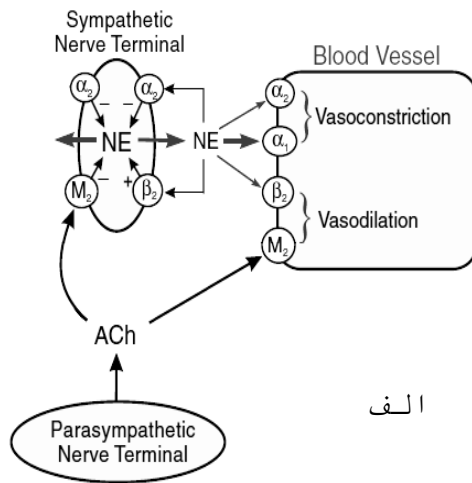
### تنظیم جریان خون

در تنظیم جریان خون، مکانیزم‌های نورونی و مکانیزم‌های موضعی توسط تغییر دادن تون عروقی عمل می‌نمایند. فعالیت سیستم عصبی سمپاتیك نقش مهمی در کنترل تون عروقی و حفظ فشارخون شریانی دارد. اما مکانیزم‌های موضعی که در داخل خود عروق و محیط اطراف آن قرار دارند در درجه اول در تنظیم جریان خون، درگیر می‌باشند. تنظیم جریان خون در ارگانهایی که نیاز به جریان خون ثابت دارند و یا باید در زمانی که نیازهای متابولیکی آنها بالا می‌رود افزایش یابند (مانند قلب، مغز، کلیه‌ها، عضلات اسکلتی) دارای اهمیت بسیار زیادی است.

قبل از پرداختن به بررسی مکانیزم‌های نورونی و موضعی تنظیم جریان خون، نگاهی اجمالی به عوامل تعیین کننده تون عروقی خواهیم داشت.

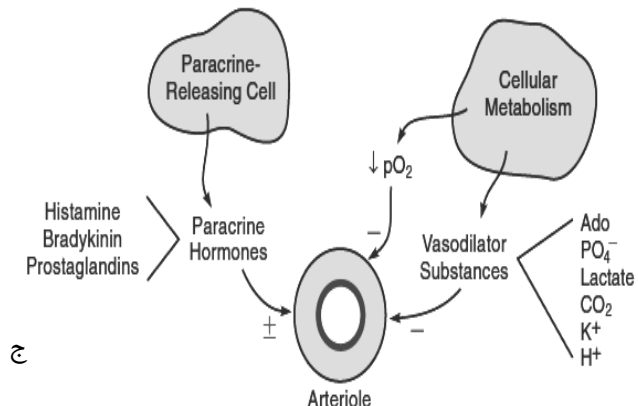
### عوامل تعیین کننده تون عروقی

تنظیم جریان خون در درجه اول توسط تنظیم‌هایی در تون عضله صاف آرتریولی انجام می‌شود. تون عضله صاف به سطحی از نیروی انقباضی اطلاق می‌گردد که میزان این انقباض توسط مجموع اثرات انقباضی و اتساعی عوامل تعیین کننده خون مشخص می‌شود. شکل ۲-۳ نظری اجمالی بر روی فاکتورهایی دارد که قطر عروق را تعیین می‌کنند.



Vascular tone. The state of vessel tone is determined by the balance between constrictor and dilator influences.

شکل ۲-۳: نمایشی از اثر الف: عوامل نورونی سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی، ب: عوامل متابولیکی بافتی، هورمونی، بیورژنیک و فاکتورهای اندوتلیال، ج: عوامل متابولیکی سلولی و پاراکرین‌ها،  $\alpha_2, \alpha_1, \beta_2$ : رسپتورهای آدرژنیک  $M_2$  و  $M_3$  رسپتورهای موسکارینی پاراسمپاتیکی، ACh، استیل کولین، NE، نوراپی نفرین،  $PO_2$ ، فشار سمي اکسیژن و Ado آدنوزین



Vasoactive substances derived from tissue cells around arterioles. Increased tissue metabolism leads to formation of metabolites that dilate (-) nearby arterioles. Increased oxygen consumption decreases the tissue partial pressure of oxygen ( $pO_2$ ), which dilates arterioles. Some cells release locally acting, paracrine hormones (or their precursors), which can either constrict (+) or dilate (-) arterioles. Ado, adenosine;  $PO_4^-$ , inorganic phosphate;  $CO_2$ , carbon dioxide;  $K^+$ , potassium ion;  $H^+$ , hydrogen ion.

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

همانطور که شکل نشان می‌دهد، چندین فاکتور وجود دارد که تون عروقی یا به عبارتی قطر عروق را تنظیم می‌نماید که شامل:

**۱- تنظیم نورونی:** شکل الف-۲، ۳، سهم نوروزنیک را در تون عروقی نشان می‌دهد. عضله صاف عروقی در درجه اول توسط سیستم اعصاب سمپاتیکی (SNS) عصب‌گیری می‌شود. تون نوروزنیک به مجموعه اثرات فعالیت نورونی سمپاتیکی روی قطر عروق اطلاق می‌گردد. اثر فعالیت سمپاتیکی می‌تواند بصورت انقباض و یا اتساع عروقی بسته به نوع و غلظت رسپتورهای روی عضله صاف عروقی ظاهر شود. رسپتور غالب در سیستم گردش خون، رسپتورهای  $\alpha$  - آدرنژیکی است که در پاسخ به کاتکول‌آمینها، سبب انقباض عضله صاف می‌گردد. در مقابل رسپتورهای  $\alpha$ ، رسپتورهای  $\beta_2$  با درصد بسیار پائین‌تری در سطح عضله صاف عروق وجود دارد که سبب اتساع عروق می‌گردد. حضور رسپتورهای  $\beta_2$  آدرنژیکی تنها اختصاص به بافت‌های خاص مثل عروق عضله مخطط اسکلتی دارد. اثر سیستم پاراسمپاتیکی بر روی تون عروقی چندان موثر نمی‌باشد.

**۲- تنظیم هورمونی:** هورمون‌های متعددی از طریق اتساع و انقباض عروق در تعیین جریان خون و مقاومت عروق نقش دارند. برای مثال هورمون ضدادراری (ADH) و آنژیوتانسین II (Ang II) و کورتیزول دارای اثر انقباض عروقی می‌باشند.

**۳- تنظیم میوزنیک:** فشارخون سبب کشیده شدن دیواره عروق می‌گردد و بدنبال کشیده شدن دیواره، پاسخ انقباضی عروق ظاهر می‌شود تصور می‌شود این عمل یک خاصیت ذاتی عضله صاف عروقی باشد.

**۴- تنظیم پاراکرین:** پاراکرینها مواد هورمونی هستند که توسط یک نوع سلول ترشح شده و سلول‌های همسایه را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هیستامین یکی از پاراکرین‌هایی است که سبب اتساع عروق می‌گردد. سلول‌های اندوتلیال عروقی، توسط ترشح پاراکرین‌های منقبض و متسع کننده دارای ارزش زیادی هستند. در بین این مواد، پروستوگلاندینها دارای نقش مهمی هستند. این مواد بسته به ماهیت شیمیایی، دارای اثرات اتساع و یا انقباض عروقی هستند. برای مثال، پروستاگلندین یک متسع کننده عروقی و ترومبوکسان یک منقبض کننده عروقی است.

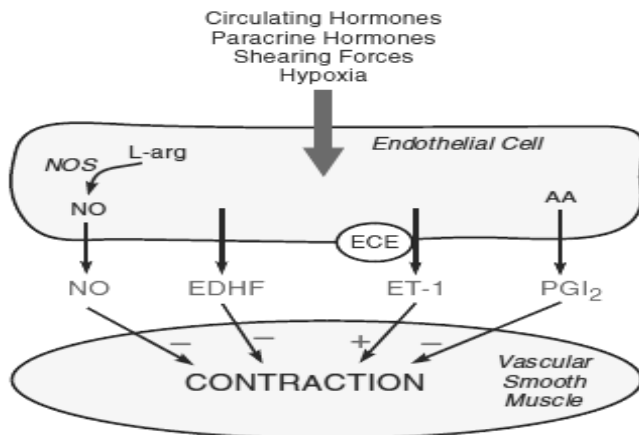
**۵- تنظیم متابولیک:** چندین محصول متابولیسم بافتی سبب اتساع عروقی می‌گردد. از آنجایی که سلول‌های پارانشیمی این محصولات را متناسب با فعالیت متابولیکی بافتی تولید می‌کنند، کمک به مزوج کردن جریان خون بافتی به نیازهای متابولیکی موضعی می‌نمایند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که اکسیژن یک منقبض کننده عروقی است اما باید دانست مشخص نیست که آیا خود اکسیژن یک اثر منقبض کنندگی مستقیم دارد یا از طریق یک پاراکرین موضعی عمل می‌نماید.

**۶- تنظیم تون عروق توسط اندوتلیوم:** سلول‌های اندوتلیال عروقی دارای نقش مهمی در تنظیم تون عروقی است. زمانی که سلول‌های اندوتلیال توسط مواد موجود در خون یا توسط اصطکاک حاصل از عبور خون روی دیواره آنها تحریک شوند می‌توانند مواد منقبض کننده و یا متسع کننده آزاد نمایند، فاکتورهای متسع کننده ناشی از اندوتلیال به (endothelium-derived relaxing factor;EDRF) معروف هستند که از معروفترین آنها:

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

نیتریک اکساید (NO) پروستاگلاندین (PGI<sub>2</sub>)، و EDHF (endothelium-derived hyperpolarization factor) است. بیشترین منقبض کننده‌های عروقی اندوتلیالی (Endothelial-derived contracting factors; EDCF) شامل: L-، اندوتلین، ترومبوکسان A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) و پروستاگلاندین H<sub>2</sub> می‌باشند (شکل ۳-۳).

**نیتریک اکساید (NO):** مهمترین متسع کننده عروقی است که توسط سلولهای اندوتلیال آزاد می‌شود. NO از اسید آمینه L- آرژنین و اکسیژن مولکولی توسط نیتریک اکساید سینتاز (NOS) ساخته می‌شود. مهمترین شکل NOS در سیستم قلبی - عروقی، NOS اندوتلیالی (eNOS) است. این آنزیم مسئول تولید و آزادسازی مداوم NO توسط سلولهای اندوتلیال (همچنین توسط پلاکتها و قلب) می‌باشد. eNOS زمانی فعال می‌شود که کلسیم داخل سلولی ( [Ca<sub>i</sub>] ) اندوتلیالی، افزایش یابد، این امر منجر به افزایش کمپلکس کلسیم - کالمدولین می‌شود که این کمپلکس نیز، آنزیم را تحریک می‌نماید. موادی که از این مسیر، منجر به اتساع عروقی می‌شوند شامل برادی‌کینین، آدنین، آدنوزین نوکلئوئیدها، هیستامین، سروتونین و نوروترانسمیتر ماده P است. شواهدی نیز نشان می‌دهد که اپی‌نفرین و سایر آگونیستهای β - آدرنوسپتور سبب آزادسازی NO می‌گردد که احتمالاً از طریق مکانیزم وابسته به c-AMP که مستقل از بالارفتن [Ca<sub>i</sub>] است عمل می‌نماید. NO آزاد شده از اندوتلیوم، از طریق دیواره عروقی بداخل سلولهای عضله صاف دیفوزیون یافته و سبب فعال کردن آنزیم گوانیلات سیکلاز می‌گردد. این امر منجر به بالارفتن سطح cGMP و بدنبال آن پروتئین کیناز G می‌شود فعال شدن پروتئین کیناز G نیز سبب فسفریلاسیون پمپهای Ca-ATPase و خروج Ca از سلول عضله صاف می‌شود. inducible NOS (iNOS) در ماکروفاژها، لنفوسیتها، عضله صاف عروق و بسیاری از انواع دیگر سلولها در طول التهاب بیان می‌شود. iNOS قادر به تولید مقادیر بسیار زیاد NO بوده و احتمالاً در تخریب ارگان‌های خارجی توسط سیستم ایمنی سهیم هستند. تصور می‌شود تولید بالای NO توسط iNOS در شوک سپتیک در کاهش فشارخون که از ویژگیهای این شوک است سهم به سزایی دارد.



شکل ۳-۳: نمایشی از فاکتورهای متسع کننده و منقبض کننده عروقی. NO: نیتریک اکساید، EDHF: فاکتورهای هیپریولاریزه کننده ناشی از

اندوتلیال، PGI<sub>2</sub>: پروستاگلاندین I<sub>2</sub>، ET-1، L-اندوتلین

**Endothelial-derived vasoactive factors.**  
Nitric oxide (NO) formed by nitric oxide synthase (NOS) acting on L-arginine (L-arg), endothelial-derived hyperpolarizing factor (EDHF), and prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) derived from arachidonic acid (AA) inhibit (-) smooth muscle contraction and cause vasodilation. Endothelin-1 (ET-1) formed by endothelin-converting enzyme (ECE) causes smooth muscle contraction (+). The formation and release of these substances are influenced by circulating and paracrine hormones, shearing forces acting on the endothelium, hypoxia, and many different drugs.

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

فاکتورهای دیگر متسع کننده عروقی ناشی از اندوتلیال : Prostacyclin از اندوتلیوم توسط فاکتورهای آزاد می‌شود که سبب آزاد کردن NO نیز می‌شوند. این ماده اتساع عروقی را توسط بالابردن سطح c-AMP ایجاد می‌کنند، اما مهمترین نقش آن در محدود کردن تجمع پلاکتی است. دلایل زیادی نیز نشان می‌دهند که اندوتلیوم، ماده‌ای آزاد می‌نماید که در شل شدن عروق توسط بازکردن کانالهای پتاسیمی سلولهای عضله صاف عروقی نقش دارد. بنابراین، این ماده سبب هیپرپولاریزه شدن سلول می‌گردد. ماهیت این ماده هنوز معلوم نیست و بنام EDHF معروف است.

**فاکتورهای منقبض کننده عروقی ناشی از اندوتلیوم (EDCF):** این فاکتورها شامل:

۱- **Endothelin** از سلولهای اندوتلیال در پاسخ به حضور بسیاری از منقبض کننده‌های عروقی مثل آنژیوتنسن، وازوپرسین، ترومبین، و اپی‌نفرین آزاد می‌شود. اندوتلین که عامل منقبض کننده قوی بویژه در وریدها و آرتریولها است و دارای دو رسیپتور  $ET_A$  و  $ET_B$  روی سلولهای عضله صاف عروقی است. اندوتلین سبب انقباض عروقی از طریق مکانیزم‌های وابسته به G پروتئین مشابه با نوراپی‌نفرین است.

سلولهای اندوتلیال همچنین قادر به آزادسازی مواد منقبض کننده عروقی دیگری است مثل prostanoids (پروستاگلاندین  $H_2$  و ترومبوکسان  $A_2$ ) و آنیونهای سوپراکسید که احتمالاً توسط شکستن NO، انقباض عروقی را افزایش می‌دهند.

### اندوتلیوم در بیماری قلبی - عروقی

بسیاری از بیماریها که با اختلال عمل عروقی همراه است در ارتباط با اختلال در اندوتلیوم می‌باشند. تصور می‌شود که عدم کارکرد طبیعی اندوتلیوم در مراحل اولیه آترواسکلروز، درگیر باشد در حالیکه تخریب اندوتلیوم یک فاکتور اساسی است که منجر به تشکیل ترومبوز در صدمات آترواسکلروتیک پیشرفته می‌شود. همچنین پلاسمای بیمارانی که دارای دیابت ملیتوس می‌باشند حاوی سطوح بالای غیرطبیعی از مارکرهای بیوشیمیایی است که نشاندهنده تخریب اندوتلیال است.

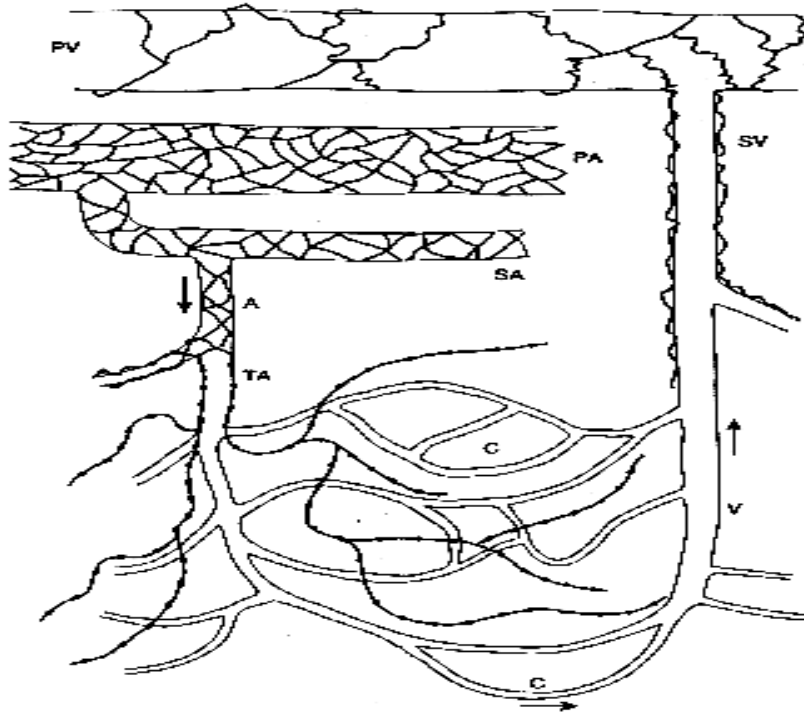
علاوه بر این، عدم کارایی اندوتلیال ممکن است در ایجاد pre-eclampsia (اختلالی در زمان حاملگی است که توسط هیپرتانسیون و افزایش لخته‌های خون مشخص می‌شود) مهم باشد. تصور می‌شود اندوتلیوم در ایجاد افت فشارخون جنین که بطور طبیعی در طول حاملگی اتفاق می‌افتد نقش مهمی داشته باشد. این عمل حفاظتی ممکن است در بیمارانی که از pre-eclampsia رنج می‌برند از بین برود. احتمالاً موادی که از جفت آزاد می‌شود موجب تخریب سلولهای اندوتلیال می‌گردد.

### عصبدهی سمپاتیکی و کنترل نورونی جریان خون

**الگوی عصبدهی:** عروق عمدتاً از سیستم عصبی سمپاتیکی، عصبگیر می‌نمایند. شکل ۴-۳، الگوی عمومی عصبگیر سمپاتیکی را در گردش خون داخل بافت نشان می‌دهد. نورونهای سمپاتیکی از طریق adventitia، شریانها را عصب می‌دهند. اما وقتی به شریانهای کوچک و آرتریولها می‌رسند و ریکوزیته‌های نورونی مشاهده می‌شود که حاوی نوروترانسمیتر می‌باشند. در آرتریولهای انتهایی، ریکوزیته‌ها یا وجود ندارند و یا بسیار پراکنده هستند. این الگوی توزیع نشان می‌دهد که شریانهای کوچک و آرتریولها

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

مکانهای اصلی فعالیت سمپاتیک هستند و کمک به نیازهای سیستمیک می‌نمایند. آرتریولهای انتهایی به شدت به پاراکرینهای موضعی و متابولیتها پاسخ می‌دهند و بنابراین جهت کمک به نیازهای بافتی کمک می‌کنند.



شکل ۳-۴: الگوی عمومی عصب‌گیری سمپاتیکی در عروق خونی

PA: principal artery

SA: small artery; A: arteriole; TA: Terminal arteriole; C: capillary; V: venule

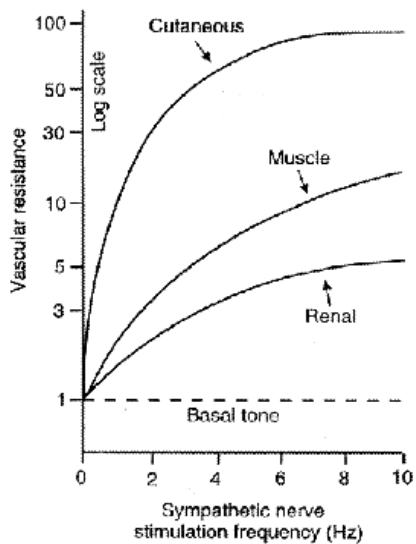
SV: small vein; PV: principal vein

در مقایسه با عصب‌گیری شریانی، عصب‌گیری وریدی، کاملاً پراکنده است و اثر فعالیت انقباضی عروقی روی عروق وریدی، کاهش کمپلایانس به جای افزایش مقاومت عروقی است.

**ترانسسمیترهای سمپاتیک:** نورونهای آدرنرژیک سمپاتیکی پس‌عقدی، حداقل دو ترانسسمیتر آزاد می‌نمایند که شامل نوراپی‌نفرین و نورپپتید Y (NPY) می‌باشند. نوراپی‌نفرین، با اتصال به گیرنده  $\alpha$  سبب انقباض و با اتصال به گیرنده  $\beta_2$  سبب اتساع عروق می‌گردند، در حالی که NPY تنها دارای اثر انقباض عروقی است.

گردش خون بافتهای مختلف، بطور متفاوت به فعالیت سمپاتیک پاسخ می‌دهند. شکل ۳-۵ یک گراف لگاریتمیک از پاسخ عروقی در بافتهای مختلف به تحریک سمپاتیک را نشان می‌دهد.

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق



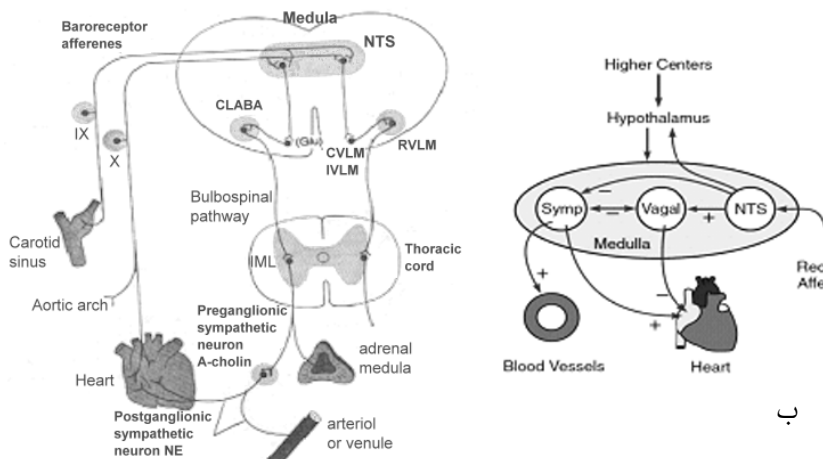
شکل ۳-۵: اثر تحریک سمپاتیکی روی عروق بافت‌های مختلف

همانطور که شکل نشان می‌دهد، حتی زمانی که تحریک سمپاتیکی وجود ندارد، گردش خون یک سطح معینی از تون پایه را نشان می‌دهد که حاصل بر هم کنش هورمون‌های گردش خون و مکانیزم‌های خود تنظیمی است. در زمانی که فعالیت سمپاتیکی بصورت ۶-۲۰ تحریک در ثانیه باشد، ترانسمیتر اصلی، نوراپی‌نفرین می‌باشد و در سطوح بالاتری از فعالیت سمپاتیکی، به همراه نوراپی‌نفرین، NPY هم آزاد می‌گردد. حتی در محدوده ۶-۲۰ سیگنال در ثانیه، تغییرات قابل توجهی در حساسیت گردش خون‌های ویژه نشان داده شده است. حساسیت این بافت‌ها به فعالیت سمپاتیکی، نسبت عکس با فعالیت متابولیکی پایه دارد. برای مثال همانطور که در شکل نشان داده شده است، بافت پوستی دارای حداقل سرعت متابولیسم پایه و بالاترین حساسیت به فعالیت سمپاتیکی است. به عکس، کلیه دارای سرعت متابولیکی پایه بالا و پاسخ نسبتاً ضعیف به تحریک سمپاتیکی دارند. گردش خون عضله تا حدودی بین بافت‌های پوست و کلیوی است.

### مرکز وازوموتور (Vasomotor center)

در یک سوم تحتانی پل مغزی و دو سوم فوقانی بصل‌النخاع بطور دو طرفه، ناحیه‌ای موسوم به مرکز وازوموتور وجود دارد.

نواحی مهم مرکز در شکل ۳-۶ نمایش داده شده است که شامل:



شکل ۳-۶ الف: نمایشی از مرکز

وازوموتور و نورون‌های ورودی

و خروجی به مرکز

ب) ارسال پیام از مراکز بالاتر

به مرکز وازوموتور

ب



## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

۱- ناحیه C1: این ناحیه شامل نورونهای تنگ کننده رگی در قسمت فوقانی بخش و نترال بصل النخاع است این نورونها بطور مستقیم با نورونهای پیش عقده‌ای سمپاتیکی intermediolateral gray column نخاع شوکی در قطعات T<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> سیناپس می‌دهد. از انتهای این نورونها، گلوتامات آزاد می‌شود. نورونهای پیش عقده‌ای سمپاتیکی به گانگلیونهای سمپاتیکی و غده فوق کلیوی می‌رود و با نورونهای پس عقده‌ای سمپاتیکی سیناپس می‌دهند. نوروترانسمیتر نورونهای پیش عقده‌ای استیل‌کولین (Ach) است. نورونهای پس عقده‌ای سمپاتیکی به آرتریولهای بدن و قلب ختم شده و نوروترانسمیتر آنها، نوراپی‌نفرین و NPY است.

۲- ناحیه A1: این ناحیه، شامل نورونهای گشادکننده رگی است که بطور دو طرفه در قسمت تحتانی بخش آنترولترال بصل النخاع قرار دارد. این نورونها، بسوی ناحیه C<sub>1</sub> رفته و با نورونهای تنگ کننده رگی C<sub>1</sub> سیناپس می‌دهند. از انتهای آنها، نوروترانسمیتر نوراپی‌نفرین آزاد می‌شود که سبب مهار نورونهای C<sub>1</sub> می‌گردد و موجب گشاد شدن عروق می‌شود.

۳- ناحیه ای که که بطور دو طرفه در (Nucleus of Tractus Solitarius) NTS در بخش‌های پشتی - جانبی بصل النخاع و پل مغزی قرار دارد. نورونهای موجود در NTS، سیگنالهای عصبی را توسط عصب X یا واگ از قوس آنورت و عصب IX یا زبانی - حلقی از جسم کاروتید دریافت می‌نماید و نوروترانسمیترهایی که توسط آورانه‌ها در NTS آزاد می‌شوند، گلوتامات است. خروجیهای NTS، نورونهای واسطی هستند که از انتهای آنها گلوتامات آزاد شده و سبب تحریک نورونهای مهاری می‌شود که با نورونهای C<sub>1</sub> سیناپس شده و آنها را مهار می‌نماید از انتهای این نورونها، گاما آمینو بوتیریک اسید آزاد می‌شود.

در شرایط طبیعی، نورونهای ناحیه C<sub>1</sub> سیگنالهای خود را بطور مداوم به نخاع و از آنجا به نورونهای تنگ کننده سمپاتیکی می‌فرستند و موجب صدور آهسته و مداوم ایمپالسها می‌شوند که به تونوس تنگ کننده رگی سمپاتیکی معروف است این ایمپالسها حالت انقباضی نسبی موسوم به تونوس وازوموتور را در رگها حفظ می‌نماید.

آورانهایی که به مرکز وازوموتور وارد شده و این مرکز را تحت تأثیر قرار می‌دهند شامل آورانهایی تحریک از کورتکس به هیپوتالاموس، از مسیرهای درد، از کمورسپتورهای آنورت و کاروتید و آورانهایی مهاری از کورتکس به هیپوتالاموس، از ریه‌ها، از بارورسپتورهای کاروتیدی و آنورتی و وریدی است (شکل ۶-۳).

### تنظیم موضعی جریان خون (local regulation)

مکانیزم‌های موضعی، دو عمل اصلی دارند، اول تحت شرایط پایه، مقاومت عروق موضعی را تنظیم می‌نمایند تا جریان خون در انواع مختلف بسترهای عروقی در محدوده‌ای وسیع از فشار (۱۷۰ - ۵۰ mmHg)، تقریباً در سطح ثابتی، باقی بمانند. این تمایل جهت حفظ جریان ثابت در طول تغییر فشار، بنام خودتنظیمی (autoregulation) اطلاق می‌گردد. خودتنظیمی، از نوسانات بزرگ فشار مویرگی که منجر به حرکت غیرقابل کنترل مایع بداخل بافت می‌شود ممانعت می‌کند.

دوم، زمانی که بافت نیاز بیشتری به جریان خون دارد، مکانیزم‌های موضعی، سبب اتساع عروق مقاومتی (عروق آرتریولی) شده و جریان خون را افزایش می‌دهد. خودتنظیمی تحت این شرایط نیز می‌تواند وارد عمل شود اما جریان خون را در سطح جدید حفظ می‌نماید.

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

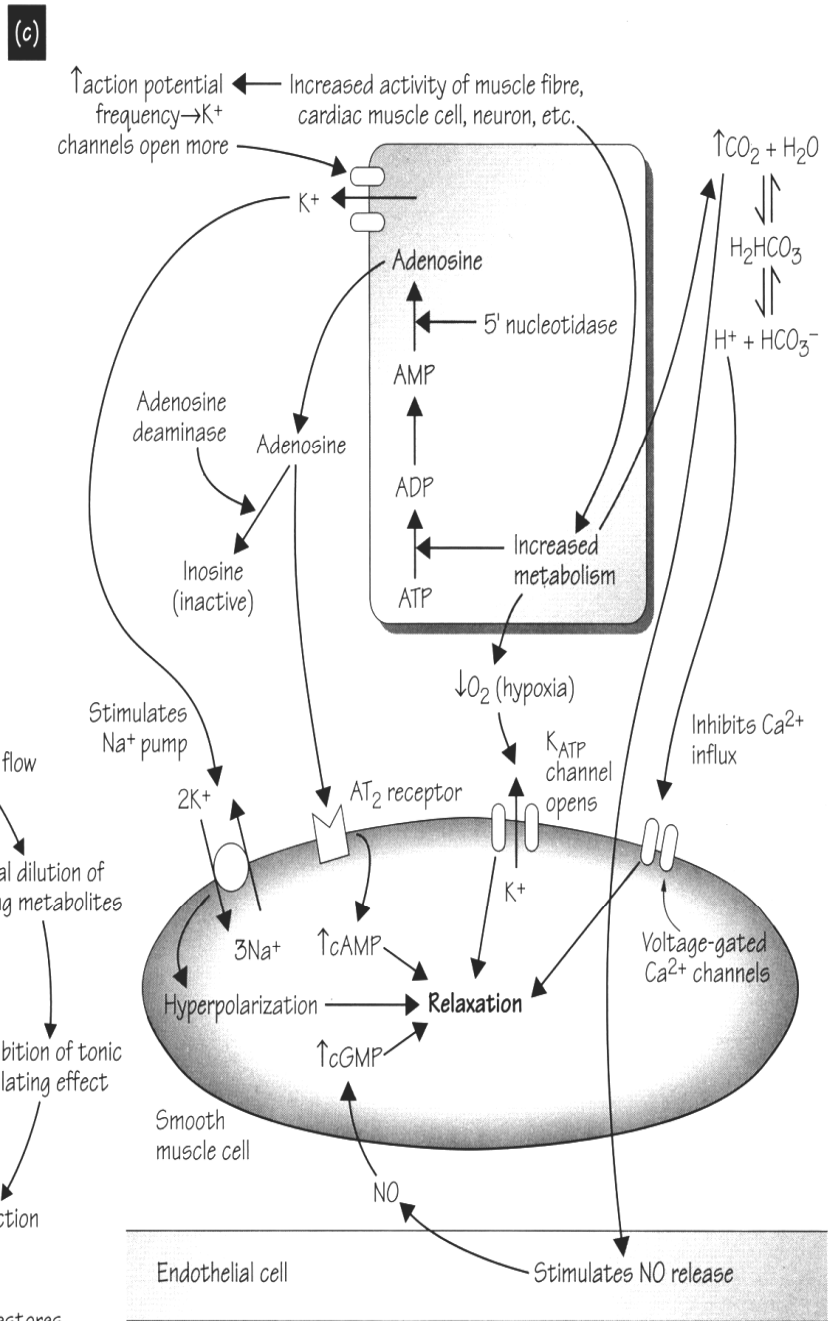
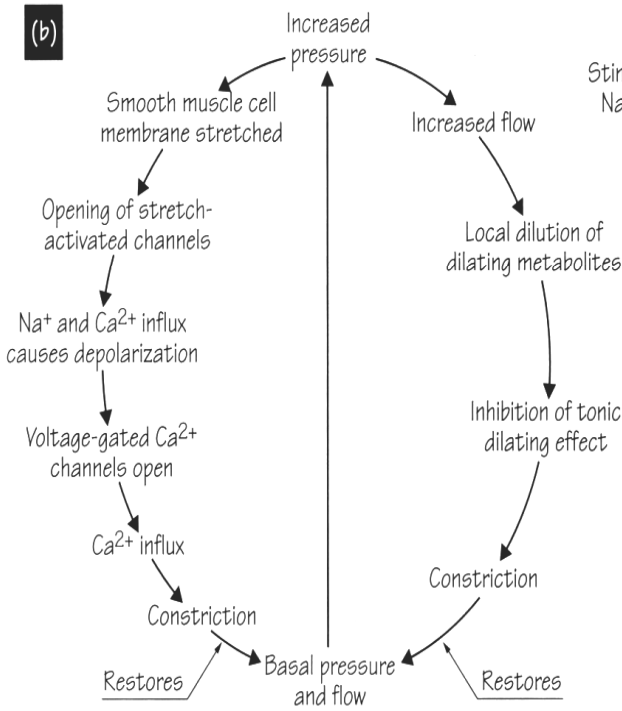
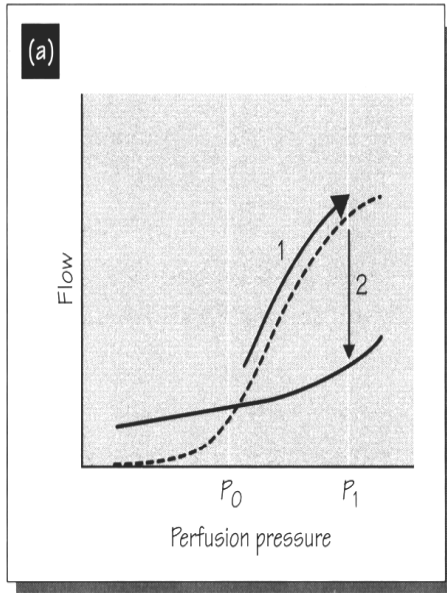
### خودتنظیمی جریان

شکل ۳-۷a، پدیده خودتنظیمی را نشان می‌دهد. زمانی که فشار محرکه خون در داخل یک شریان مقاومتی بطور ناگهانی از نقطه  $P_0$  به  $P_1$  افزایش یابد، شریان بطور غیر فعال متسع شده و جریان خون فوراً براساس قانون پوازوی، افزایش می‌یابد (فلش ۱). در محدوده یک دقیقه، شریان مقاومتی توسط عوامل فعال تنگ کننده (فلش ۲) به فشار افزایش یافته پاسخ می‌دهد و نتیجه این عمل، برگشتن جریان خون به سطح اولیه (خط توپر) خواهد بود. در حالت عکس نیز، کاهش فشار، سبب اتساع‌های سریع جیرانی جهت حفظ جریان خواهد شد. مکانیزم‌های خودتنظیمی باعث میشوند که تحت شرایط پایه، جریان خون در محدوده وسیعی از فشار، تقریباً ثابت بماند و این مکانیزم‌ها بویژه در قلب و مغز و کلیه از اهمیت زیادی برخوردار هستند.

دو مکانیزم فیدبک منفی در این پدیده درگیر است که شامل پاسخ میوژنیک (myogenic response) و اثر متابولیت‌های متسع کننده عروقی (vasodilating metabolites) می‌باشد (شکل ۳-۷ - b).

تصور می‌شود که پاسخ میوژنیک در درجه اول توسط حسگرهایی که در غشاء پلاسمایی سلولهای عضله صاف وجود دارند و به تغییرات فشار و یا کشش، واکنش نشان می‌دهند کنترل می‌گردد. این حسگرها شامل کانالهای یونی می‌باشند که با کشش، فعال می‌گردند. افزایش فشار و یا کشش سبب باز شدن این کانالها و جریان رو به داخل سدیم و کلسیم می‌گردد. دیپولاریزاسیون حاصله در سلول، سبب باز شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ گشته و جریان رو به داخل کلسیم سبب انقباض عروق می‌شود. فرایند مخالفی (به عبارتی هیپرپولاریزاسیون و بسته شدن کانالهای کلسیمی) می‌تواند در زمان کاهش فشار صورت گرفته و سبب اتساع عروقی گردد. متابولیسم سلولی منجر به تولید متابولیتها و یا فاکتورهای متسع کننده عروقی می‌شود (شکل ۳-۷ - c) که بداخل فضاها بافتی، انتشار یافته و آرتریولهای مجاور را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگر جریان خون افزایش یابد، سبب خارج کردن این مواد از بافتها می‌گردد و این امر منجر به مهار اتساع عروقی و کاهش جریان خون خواهد شد. به عکس، زمانی که جریان خون کاهش یابد سبب تجمع این مواد و اتساع عروقی هوموئوستاتیکی خواهد شد.

باید توجه داشت که احتمالاً مکانیزم دیگری نیز در اتساع عروقی دخالت داشته که اتساع عروقی وابسته به جریان (flow-dependent vasodilation) نامیده می‌شوند. همانطور که در فصل اول بیان شد، حرکت خون در داخل عروق بصورت لامینار است حرکت لایه‌هایی از خون که در مجاورت اندوتلیال عروقی هستند سبب ایجاد اصطکاک می‌شوند که تصور می‌شود سبب آزاد سازی فاکتورهای متسع کننده عروقی (مثل EDRF) گشته و این مواد منجر به اتساع عضله صاف عروقی می‌گردند. به نظر می‌آید که این پدیده در عروق کوچک صورت می‌گیرد و ممکن است مکانیزمی در ارتباط با reactive hyperemia باشد.



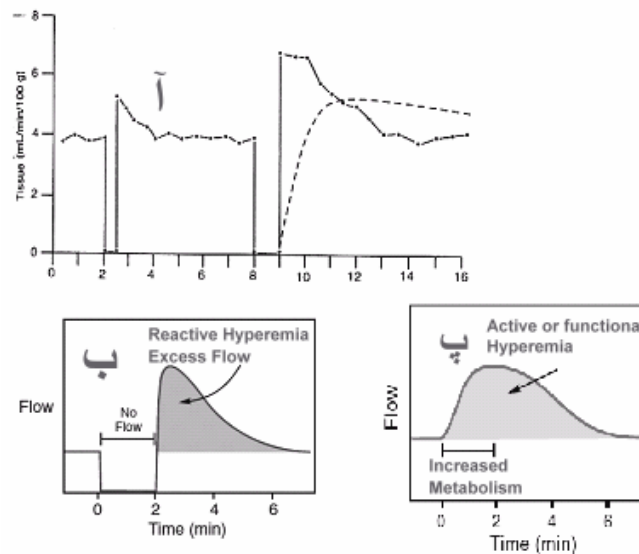
شکل ۷-۳: نمایشی از چگونگی انجام مکانیزم‌های خود تنظیمی

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

### هایپرمی متابولیک و راکتیو

وقتی فعالیت متابولیکی در عضله اسکلتی و قلبی در طول ورزش افزایش یابد، غلظت بافتی متابولیت‌های متسع‌کننده عروقی، بطور مشخصی افزایش می‌یابد. بطور مشابه، تغییرات موضعی در متابولیسم مغزی که بدن‌بال انواع مختلف فعالیت‌های ذهنی پیش می‌آید، سبب افزایش تولید موضعی متابولیت‌ها می‌گردد. افزایش این مواد در فضای میان‌بافتی سبب یک اتساع عروقی قوی خواهد شد که metabolic یا functional hyperemia با metabolic hyperemia اطلاق می‌گردد. این پدیده سبب افزایش جریان خون متناسب با نیاز متابولیکی بافت خواهد شد. تجمع متابولیت‌های متسع‌کننده عروقی در طول انسداد جریان خون نیز صورت می‌گیرد مثل حالتی که توسط ترومبوز بوجود می‌آید. بعد از برداشته شدن انسداد، reactive hyperemia صورت می‌گیرد، این پدیده منجر به افزایش بسیار زیاد در جریان خون می‌شود که آن نیز به نوبه خود منجر به دوباره پر شدن ذخایر انرژی سلولی می‌گردد. این پاسخ گذراست و تا زمانی ادامه می‌یابد که سطح متابولیت‌ها به سطح نرمال برسد.

تست‌های reactive hyperemia، اغلب در حالت‌های کلینیکی بکار می‌رود تا توانایی گردش خون محیطی در پاسخ به محرک‌های متسع‌کننده عروقی، اندازه‌گیری شود. شکل ۸ - ۳، نشان‌دهنده پاسخ reactive hyperemia براساس مدت زمان انسداد است. همانطور که شکل نشان می‌دهد، هر چه مدت زمان انسداد بیشتر باشد، این پاسخ نیز بعد از رفع انسداد، بزرگتر خواهد بود.



(شکل ۸ - ۳): (الف و ب) پاسخ Reactive Hyperemia و (پ) Metabolic Hypemia

خطوط نقطه‌چین در شکل آ، نشان‌دهنده پاسخ reactive hyperemia بعد از رفع یک انسداد یک دقیقه‌ای در بیماران با بیماری obstructive شریانی مثل اسکروز اتفاق می‌افتد. همچنانکه، مشاهده می‌شود، حداکثر پاسخ بطور مشخصی کاهش یافته است و الگوی

## فصل ۵/۳ فیزیولوژی قلب و عروق

کلی پاسخ دارای تأخیر می‌باشد این پاسخ بک پاسخ تیبیک از یک بافتی است که در آن آرتریولها بیشتر توانائیشان را در اتساع عروقی از دست داده‌اند یا تقریباً بدلیل مکانیزم جبرانی در پاسخ به کاهش مزمن در فشار، متسع شده‌اند.

### فاکتورهای متابولیکی

فاکتورهای زیادی در اتساع عروقی متابولیکی نقش دارند. تصور می‌شود که مهمترین فاکتورها، آدنوزین، یونهای پتاسیم و افزایش  $P_{CO_2}$  (hypercapnia) باشند. هیپوکسی ( $P_{O_2}$  کاهش یافته) موضعی نیز می‌تواند سلولهای عضله صاف عروقی را تا حدودی توسط باز کردن کانالهای پتاسیمی حساس به ATP متسع نماید. فسفات غیرآلی، هیپراسمولاریتی و اسیدلاکتیک نیز ممکن است بعنوان متسع‌کننده‌های متابولیکی عمل نمایند.

آدنوزین یک متسع کننده عروقی قوی است که از قلب، عضلات اسکلتی و مغز در طول متابولیسم افزایش یافته و هیپوکسی آزاد می‌گردد. تصور می‌شود که آدنوزین در کنترل متابولیکی جریان خون در این ارگانها، سهم مهمی داشته باشد. زمانی که شکسته شدن ATP افزایش یابد منجر به تجمع AMP (آدنوزین مونوفسفات حلقوی) می‌شود و دفسفریله شدن AMP توسط آنزیم ۵'- نوکلئوتیداز منجر به تولید آدنوزین می‌شود. آدنوزین وارد فضای خارج سلولی شده و قبل از شکسته شدن به inosine توسط آدنوزین دامیناز، سبب اتساع آرتریولهای مجاور می‌شود. آدنوزین با اتصال به گیرنده‌های  $A_2$  و افزایش سطح c-AMP (AMP حلقوی) در میوسیت‌های عروقی سبب اتساع عروق می‌گردد. آدنوزین اعمال دیگری نیز در بدن دارد (برای مثال، مهار هدایت در گره دهلیزی - بطنی). بعضی از این اعمال توسط گیرنده‌های  $A_1$  (که سطح c-AMP را پائین می‌آورد) بروز می‌نماید.

ایسکمی یا فعالیت افزایش یافته عضلات و اعصاب سبب حرکت یون پتاسیم به خارج سلول می‌گردد. افزایش غلظت خارج سلولی پتاسیم (۱۰-۱۵ mM)، آرتریولها را متسع می‌کند که این عمل قسمتی توسط تحریک شدن پمپ  $Na^+, K^+-ATP_{ase}$  در طول hyperemia در عضله اسکلتی و بافت مغزی است. hypercopia که در ارتباط با اسیدوز می‌باشد در بافت مغزی در طول تحریک متابولیسم موضعی و در طول ایسکمی مغزی اتفاق می‌افتد. تصور می‌شود این عوامل، یک محرک قوی اتساع عروقی را توسط آزادسازی نیتریک اکساید از سلولهای اندوتلیال و توسط مهار مستقیم جریان رو به داخل کلسیم در سلولهای آرتریولی تولید می‌نماید.

### مکانیزم‌های دیگر موضعی

تعداد دیگری از مکانیزم‌ها وجود دارند که بطور موضعی در بسترهای عروقی انتخاب شده، تحت شرایط خاص عمل می‌نمایند. برای مثال، واکنش التهابی، عفونت موضعی یا trauma سبب آزادسازی autocoids (هورمونهای موضعی) شامل هیستامین، پروستوگلاندین  $E_2$ ، برادی‌کینین، فاکتور فعال کننده پلاکتی (platelet activating factor) می‌شود. این مواد از متسع کننده‌های آرتریولی بوده و سبب افزایش جریان خون و افزایش نفوذپذیری و نولها می‌گردد. نتیجه این اعمال، افزایش دسترسی لکوسیتها و آنتی‌بادی‌ها به بافت‌های عفونی و تخریب شده است تولید برادی‌کینین توسط غدد عرق در طول تعریق سبب اتساع عروق پوستی خواهد شد. پروستاگلاندین  $I_2$  (prostacyclin),  $PGI_2$  تحت شرایطی که جریان خون کلیوی توسط منقبض کننده‌های عروقی کاهش یابد در