هموستاز(hemostasis) یا بندآمدن خون روی

هموستاز (hemostasis) طبیعی شامل توازن فیزیولوژیک بین عوامل پیش‌برنده انعقاد و عوامل ضد انعقادی بوده و سبب حفظ جریان مایع خون و انسجام ساختمانی عروق می‌شود. آسیب عروقی سبب شروع انعقاد با هدف تولید توپی (Plug) فیبرینی/ پلاکتی موضعی به منظور جلوگیری از خون‌ریزی می‌شود. پس از آن فرآیندهایی ایجاد می‌شوند که سبب احتباس لخته، التیام زخم، حل لخته و باز تولید (regeneration) و بازسازی بافتی می‌شوند. در افراد سالم تمامی این واکنش‌ها به طور مداوم و به گونه‌ای متوازن روی می‌دهند به طوری که خون‌ریزی بند می‌آید، اما در عین حال عروق خونی باز می‌مانند و خون‌رسانی کافی اعضاء را تأمین می‌کنند. هنگامی که به دلیل نقائص ارثی یا ناهنجاری‌های اکتسابی، یک یا چند فرآیند فوق مختل می‌شود، هموستاز دچار اختلال می‌شود و ممکن است سبب عوارض خون‌ریزی دهنده یا ترومبوآمبولی شود.

کیفیت جریان خون در تشکیلات وریدی و شریانی متفاوت است و همین امر نیازهای متفاوتی را بر سیستم انعقادی تحمیل می‌کند. در شریان‌ها که فشار خون بالا است، آسیب نسبتاً جزئی عروق می‌تواند به سرعت منجر به خون‌ریزی شدید شود؛ به همین دلیل پاسخ انعقادی در شریان‌ها باید قادر به توقف سریع خون‌ریزی باشد. پلاکت‌ها در این پاسخ نقش اساسی دارند؛ پلاکت‌ها ابتدا خون‌ریزی را بند می‌آورند و سپس سطح فعالی به وجود می‌آورند که سبب شروع و تسریع تشکیل فیبرین می‌شود، این امر نهایتاً به هموستاز منجر می‌شود. از سوی دیگر، در گردش خون وریدی، سرعت جریان آهسته‌تر است و خون‌ریزی‌های حاصله سرعت کمتری دارند که این ویژگی سبب می‌شود در وریدها پلاکت‌ها اهمیت کمتری داشته باشند؛ واکنش محوری که توازن هموستاز وریدی را کنترل می‌کند سرعت تولید ترومبین است. این تفاوت‌ها در داروهای ضد انعقادی شریانی و وریدی نیز مشاهده می‌شوند: داروهای ضد پلاکت نظیر آسپیرین و کلوپیدوگرل برای جلوگیری از ترومبوز شریان کرونر، و مداخلات مبتنی بر آنتی‌ترومبین نظیر هپارین و وارفارین برای پیش‌گیری از بروز ترومبوز ورید عمقی به کار می‌روند.

هنگامی که سلول‌های آندوتلیال آسیب می‌بینند یا فعال می‌شوند، تعادل ویژگی‌های انعقادی به سرعت به نفع وضعیت پیش‌برنده انعقاد تغییر می‌کند. این عمل هم از طریق خود سلول‌های آندوتلیال و هم از طریق ماده زمینه‌ای زیر آندوتلیال که بر اثر آسیب رگ نمایان می‌شود فعال می‌گردد.

فیزیولوژی هموستاز پلاکت‌ها

پلاکت‌های موجود در گردش خون، سلول‌های بدون هسته‌ای هستند که قطری بین ۲ تا ۴ میکرومتر دارند و حجم آنها بین ۶ تا fL۱۱ است. پلاکت‌ها پس از سپری شدن دوره بلوغ مگاکاریوسیت‌ها که حدود ۴ روز است، از سیتوپلاسم این سلول‌ها منشأ می‌گیرند. هنگامی که پلاکت‌ها وارد گردش خون می‌شوند ۷ تا ۱۰ روز دوام می‌آورند. تعداد پلاکت‌ها در حالت طبیعی بین ۱۵۰۰۰۰ تا ۴۵۰۰۰۰ در میکرولیتر است. هنگامی که تعداد پلاکت‌ها در محدوده طبیعی و کار آنها طبیعی باشد، زمان سیلان (bleeding time) طبیعی (که مقیاسی از کار پلاکت‌ها است) کمتر از ۸ دقیقه است. ترومبوسیتوپنی به تنهایی موجب طولانی شدن زمان سیلان نمی‌شود؛ مگر این که تعداد پلاکت‌ها به کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر برسد.

پلاکت‌ها به عنوان یک بستر سلولی برای هموستاز عمل می‌کنند. گیرنده‌های غشای پلاکت، واسطه هموستاز اولیه هستند و به پلاکت‌ها امکان می‌دهند بطور مستقیم در نواحی آسیب، به آندوتلیوم و زیر آندوتلیوم متصل شوند. واکنش متقابل پلاکت‌ها با گیرنده‌های سطحی آنها سبب پیام‌دهی بین غشائی می‌شود که منجر به فعال شدن پلاکت و پیش‌برد عملیات انعقاد می‌شود. این کار از طریق جابجایی گیرنده‌ها در سطح غشاء، تغییر ساختمان فضایی گیرنده، آزاد شدن محتویات گرانول‌ها و نمایان شدن فسفولیپید غشاء صورت می‌گردد. سپس ورقه متشکل از پلاکت‌ها به عنوان بستری برای مراحل متوالی آبشار انعقادی و تشکیل ترومبین عمل می‌کند. این سطح دو عمل زیر را انجام می‌دهد: ۱- برای تقویت پاسخ پیش‌برنده انعقاد به پلاکت‌ها و آبشار انعقادی پس خوراند می‌دهد و ۲- برای ایجاد هموستاز ثانویه طولانی، فیبرین تولید می‌کند. سرانجام، پلاکت با آزاد کردن فاکتور XIII و فاکتور پلاکتی ۴ در محیط لخته، به ترتیب سبب تحکیم لخته و محافظت آن در برابر فیبرینولیز می‌شود (جدول زیر).

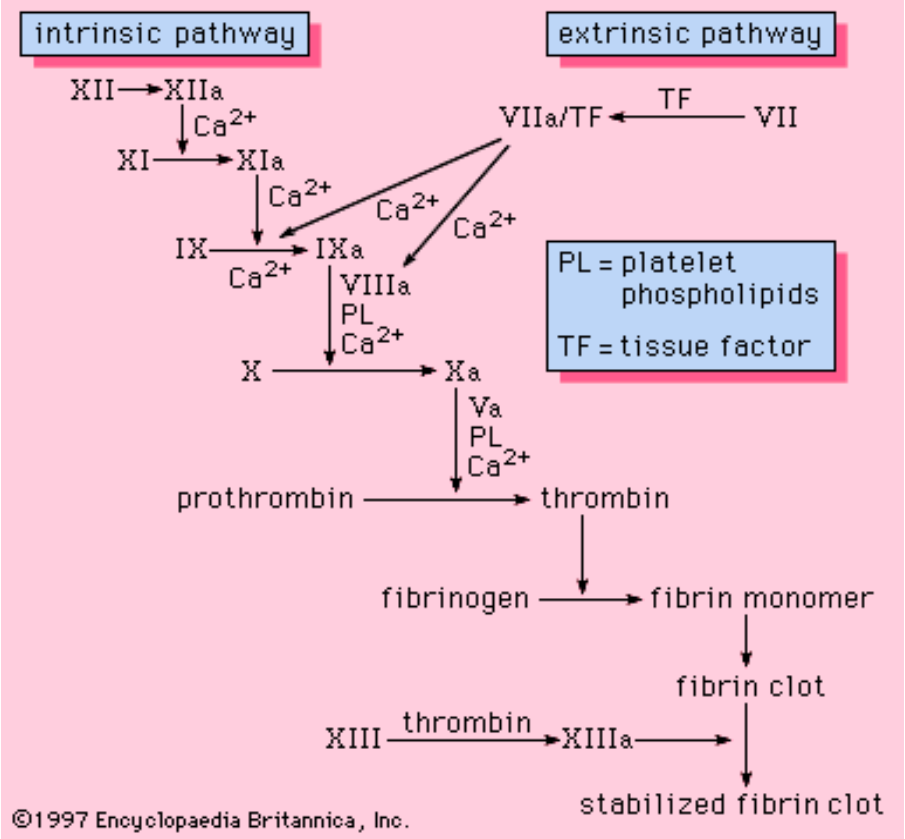
مدل‌های انعقاد

[بخش های زرد رنگ فقط برای مطالعه بیشتر می باشد.]

مدل آبشاری انعقاد محلول (شکل زیر)، که اولین بار بیش از ۴۰ سال پیش توصیف شده دو نقطه آغاز را به نمایش در می‌آورد که به یک مسیر مشترک ختم می‌شوند که منجر به ایجاد ترومبین و فیبرین می‌گردد. این مدل اجازه گام‌های بلندی را در شناسایی واکنش‌های پروتئولیتیک فراهم کرد که منجر به ایجاد لخته فیبرینی می‌شوند و به خوبی با زمان آزمون‌های پروترومبین (PT) و زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال شده (PTT) که به ترتیب تنظیم دوز وارفارین و هپارین را هدایت می‌کنند، در تطابق بود. با وجود آنکه در مورد برخی از سناریوهای بالینی صادق است. خون‌ریزی در برخی از بیماری‌ها همانند هموفیلی، پیش‌بینی این مدل را که هنگامی که یکی از این مسیرها غیرفعال است، فعالیت مسیر دیگر باید برای حفظ تشکیل لخته کافی باشد، نفی می‌کند. مدل‌های تازه‌تر، گام‌های بلندی را در روشن‌سازی پویایی انعقاد برداشته‌اند. تنظیم پروتئین‌های انعقادی توسط فعال‌سازی دائم و اندک فاکتور و سوار شدن کمپلکس‌های آنزیمی به صورت هماهنگ است، که توسط پروتئین‌های مهارکننده‌ای در حال گردش، در جهت منفی تنظیم می‌شوند. این کمپلکس‌های آنزیمی شامل سرین پروتئازها، کوماکتورهای آنها و پیش ماده‌های زیموژن هستند. در غیاب آسیب عروقی آشکار، تشکیل کمپلکس آنزیمی و تولید ترومبین حاصل هر دو اندک و نسبتاً آهسته هستند. ضدانعقادهای در گردش برای غیرفعال کردن این کمپلکس‌های پیش‌برنده انعقاد و جلوگیری از تشکیل لخته کافی هستند. با این حال، هنگامی که یک محرک پیش‌برنده انعقاد رخ می‌دهد، که مقادیر عمده‌ای از فاکتورهای فعال شده را به وجود می‌آورد، تشکیل این کمپلکس‌های آنزیمی به سرعت تقویت می‌شود (بخشی از آن در اثر سردر شدن روی یک سطح غشای مناسب (فسفولیپید)، و منجر به تشکیل شدید ترومبین و در نتیجه فیبرین می‌گردد.

انعقاد در محیط داخل بدن به دنبال مواجهه خون با یک طریق شکافی از دیواره عروقی با خون تماس پیدا می‌کند، ایجاد می‌شود. مسیر داخلی یا تماسی انعقاد نقشی در اولین وقایع لخته‌سازی ندارد. انعقاد آغاز شده توسط TF دو فاز دارد: یک فاز آغاز و یک فاز دوم به نام انتشار (شکل ۲-۵۲ را ببینید). فاز آغاز هنگامی که TF مواجهه شده به فاکتور VIIa متصل می‌شود، شروع می‌گردد، مقادیر پیکومولار فاکتور VIIa در هر زمانی در گردش خون وجود دارد. این کمپلکسی VIIa-TF تبدیل مقادیر کوچکی از فاکتور X به Xa را کاتالیز می‌کند، که به نوبه‌ای خود مقادیر نانو مولار ترومبین را به وجود می‌آورد. این مقادیر به نظر جزئی ترومبین که در

فاز آغاز ایجاد می‌شود، جرقه آغاز فاز انتشار را می‌زد، که تکمیل موفقیت‌آمیز آن منجر به تولید فراوان ترومبین و در نهایت، رسوب فیبرین می‌گردد. بیش از ۹۶٪ کل ترومبین که طی لخته ایجاد می‌شود، در فاز انتشار شکل می‌گردد.



جدول - اجزای انعقادی سلولی آندوتلیال

ضدانعقاد	پیش‌برنده انعقاد
اتساع عروق	کلاژن
ADPase	فاکتورVIII
هپاران سولفات	فیبرونکتین
اکسید نیتریک	اینتگرین‌ها
پروستاسیکلین	مولکول نوع ۱ چسبیدن سلول
ترومبومودولین	آندوتلیال به پلاکت
مهارکننده مسیر فاکتور بافتی	سلکتین‌های E) و P) انقباض عروق
فعال کننده پلاسمینوژن بافتی	فاکتور فون ویلبراند

انتشار لخته

ترومبین تولید شده طی فاز آغاز، یک فعال کننده قوی پلاکتی است، که لخته در حال گسترش را از نظر غشای سطحی فعال پلاکتی و فاکتور V آزاد شده از پلاکت فراوان که فوراً توسط ترومبین به Va فعال می‌شود، تأمین می‌کند. فاکتور VIII نیز به راحتی توسط حامل خود vWF به محل خون‌ریزی آورده شده بود، توسط ترومبین فعال می‌شود، این مرحله سبب آزاد شدن آن از vWF خواهد شد. سپس VIIIa با تصاویر پیکومدلار فاکتور IXa ایجاد شده توسط کمپلکسی TF-VIIIa در طی فاز آغاز واکنش می‌دهد، تا کمپلکس VIIIa-IXa را به وجود بیاورد. تشکیل این کمپلکس بر روی سطح پلاکت پیام تغییر مسیر اولیه ایجاد Xa از کمپلکس TF-VIIa (Xaseخارجی) را بـــه Xase داخـــلی (کمپلکس VIIIa-IXa) می‌دهد. این تغییر بهره کینتیکی قابل توجهی دارد، زیرا کمپلکس Xase داخلی، ۵۰ برابر کارایی بیشتری از کمپلکسی Xase خارجی دارد. استعداد خون‌ریزی مربوط به هموفیلی شاهدی از اهمیت فیزیولوژیک تولید انبوه ترومبین از طریق تغییر Xase خارجی به داخلی است aPTT ، که فاز آغاز لخته‌سازی شروع شده توسط یک محرک مصنوعی در محیط آزمایشگاه را اندازه‌گیری می‌کند، با کمبودهای شدید در VIII یا IX طولانی می‌شود، اما در هموفیلی، تولید ترومبین طی فاز انتشار، یعنی عملکردی که با aPTT اندازه‌گیری نمی‌شود، بیش از همه معیوب است.

پلاکت فعال شده، گیرنده‌هایی را برای VIIIa و IXa بیان می‌کند، و اتصال این پروتئازهای فعال در ترکیب با فسفاتیدیل سرین غشا به اتصال پیش ماده آنزیم، فاکتورX ، را تقویت کرده و کارآیی کینتیک کمپلکسی Xase داخلی را افزایش می‌دهد. سوار شدن کمپلکس پروترومبیاز به طرز مشابهی برای حداکثر فعالیت به سطح غشایی فعال شده پلاکت وابسته است. همانند کمپلکس Xase، کمپلکس پروترومبیناز متصل به غشا نیز پروترومبین را نسبت به Xa آزاد عمل کننده در محلول پروترومبین، ۳۰۰۰۰۰ بار با میزان بالاتری فعال می‌کند.

Xa متصل به پلاکت، آنزیم محدود کننده در برش پروترومبین، در هر دو فاز آغاز و انتشار لخته‌سازی است؛ پیش ماده آن، پروترومبین به GPIIb/IIIa بر روی پلاکت‌های فعال و غیرفعال متصل می‌شود. بهره کینتیکی خالص اعطا شده در اثر اتصال پلاکت به گونه‌ای است که سوار شدن تمامی واکنشی برروی غشای پلاکت، ۱۳ میلیون بار کارآیی کاتالیزگری پروتئاز آزاد در محلول را افزایش می‌دهد.

نقش سایر فاکتورهای مسیر داخلی در انعقاد چیست؟ فاکتور X فاز انتشار انعقاد را تقویت می‌کند. فاکتور Xa به ویژه زمانی که تغییر به xase داخلی انجام شده است، محدود کننده می‌باشد. با وجود آنکه مقادیر کوچک IXa توسط کمپلکسی TF-VIIa ساخته می‌شود. در این حالت تولید IXa توسط TFPI مهار می‌گردد. برای تولید Xa در مقادیر کافی جهت تأمین فاز انتشار، منبع قوی‌تر کنیتیکی IXa مورد نیاز است. فاکتور XI زیموژن دیگری است که توسط مقادیر بسیار اندک ترومبین ساخته شده در فاز آغاز فعال می‌شود، اما این فعال‌سازی محدود به سطوح پلاکت فعال شده است. XIa متصل به پلاکت IX را بر روی سطح پلاکت فعال کرده و به این صورت به سوار شدن کمپلکس Xase داخلی کمک می‌کند. علاوه بر این، اتصال به سطح پلاکت،Xia را از مهارکننده آن، پروتئازنکسین ۲ محافظت می‌کند. بنابراین، تولید XIa بر روی پلاکت فعال شده ابزاری برای فراهم کردن IXa در مقادیر کافی جهت نگهداری حداکثر ساخت Xa از طریق کمپلکس Xase داخلی کارآمد، می‌باشد.

مهار انعقاد محلول

ضد انعقادهای درون‌ساز می‌توانند ترومبین شکل گرفته را مهار کنند و یا از تولید ترومبین جلوگیری کنند. مهم‌ترین ضد انعقادهای درون‌ساز آنتی ترومبین (AT) است. به طور فیزیولوژیک، AT با بیشترین غلظت در محل تشکیل ترومبین حضور دارد. فعالیت AT علیه ترومبین توسط پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات مرتبط با EC درون ساز، ۱۰۰۰ برابر تقویت می‌شود. غشاهای سطح پلاکت، فاکتور ۴ آزاد شده از پلاکت، از غیرفعال شدن ترومبین در لخته جلوگیریی می‌کنند. با این وجود، هر مقدار ترومبینی که به درون گردش خون فرار کند. بلافاصله (کمتر از ۱ دقیقه) توسط AT پلاسما مهار می‌شود. بنابراین، تولید زودرس ترومبین به طور حیاتی به حفاظت توسط غشای پلاکت فعال شده بستگی دارد تا زمان کافی برای انتقال از فاز آغاز به انتشار وجود داشته باشد.

در میان ضدانعقادهای درون‌ساز که ساخت ترومبین را هدف قرار می‌دهند، زود هنگام‌ترین در فاز انعقاد TFPI است، که فاکتور Xa و کمپلکس TF-VIIa را غیرفعال می‌کند TFPI. این ماده به طور ذاتی توسط EC به درون عروق میکروسکوپی آزاد می‌شود. در شرایط طبیعی به TFPI از طریق اتصال به گلیکوز آمینو گلیکان‌های مرتبط باEC ، تا حد زیادی به سطح آندوتلیال محدود است، اما می‌تواند توسط هپارین جابه‌جا شود TFPI . طی فاز آغاز، Xa متصل به پلاکت از غیر فعال‌سازی توسط TFPI و آنتی ترومبین محافظت می‌شود. حفظ مقادیر کوچک Xa که طی این مرحله زودرس انعقاد تولید می‌شوند، برای تشکیل مقادیر نانومولار ترومبین مورد نیاز برای شروع فاز انتشار لخته‌سازی حیاتی است.

پروتئین فعال شده (APC) ویژگی‌های ضدانعقاد، ضد التهاب و فیبرینولیتیک دارد، که آن را به تنظیم کننده‌ای مهم در ترومبوز و التهاب تبدیل می‌کند. همانند TFPI پروتئین C تنها پس اینکه انعقاد نیمه پی راه می‌رسد، فعال می‌شود. ترومبین شکل گرفته به صورت ترمبومدولین، یک پروتئوگلیکان مرتبط با سطوح آندوتلیال و سلول‌های مونوسیت متصل می‌شود. ترومبین متصل به ترومبومدولین، توانایی خود در فعال‌سازی پلاکت‌ها را از دست می‌دهد و به جای آن پروتئین C را فعال می‌کند. در سطحEC ، پروتئین C نوزاد به گیرنده پروتئین C سلول آندوتلیال (EPCR) متصل می‌شود، که آن را در موقعیتی نزدیک به ترومبین متصل شده به ترومبومدولین قرار می‌دهد، تا فعال شود. در واکنشی که توسط EPCR و پروتئین S تقویت می‌شود، APC فاکتورهای VIIIαوVa ، به ترتیب اجزاء کمپلکس‌های Xase و پروترومبیناز، را غیرفعال می‌کند و به این وسیله تقویت پیش‌برنده انعقاد توسط خودش را مهار می‌کند (شکل ۴-۵۲). همانند سایر فاکتورهای انعقاد، غشای فعال شده پلاکتی، VIIIaو Va را از غیرفعال شدن توسط APC محافظت می‌کند. علاوه بر اثرات APC بر ساخت ترومبین، هم چنین مهارکننده‌ای فعال کننده پلاسمینوژن (۱-PAI)را خنثی می‌کند تا بازآرایی لخته را تقویت کند APC . هم چنین اثرات ضدالتهابی دارد؛ APC نوترکیب تولید فاکتور نکروز دهنده تومور α را پس از چالش با اندوتوکسین کاهشی می‌دهد، و سوش‌هایی فاقد پروتئین) C هتروزیگوت) در اندوتوکسمی سیستمیک، سطوح بالاتری از سیتوکین‌های پیش‌برنده التهاب را بروز می‌دهند.

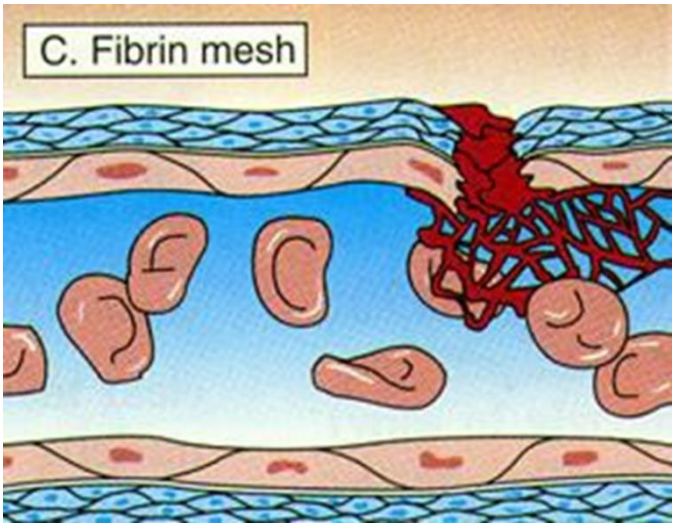
کبد محل عمده ساخت تمامی فاکتورهای انعقادی است. با این وجود، در بیماری کبدی سطوح فاکتور VIII به طور کلی کاهش نمی‌یابند، زیرا VIII توسط EC و سیستم رتیکولو آندوتلیال نیز تولید می‌شود. زیر گروهی از فاکتورهای انعقادی که برای ساخت وابسته به ویتامین K هستند، شامل پروترومبین II)X IX.VII) و ضد انعقادهای پروتئین C و S است، اصلاحات پس از ترجمه (از طریق یک کربوکسیلاز وابسته به ویتامین (K در دومن انتهای آمین این پروتئین‌ها ریشه‌های ۱۰ – ۱۲ کربوکسی گلوتامات را

اضافه می‌کند؛ این ریشه‌ها برای اتصال پروتئین‌ها و جهت‌یابی مناسب اتصال آنها به سطوح غشایی، حیاتی است. وارفارین اپوکسیدردوکتاز ویتامین K را متوقف می‌کند و بنابراین ساخت ویتامین) K از ویتامین K اپوکسید) را دوچرخه ویتامین K کاهش می‌دهد.

آزمون‌های آزمایشگاهی انعقاد

اندازه گیری زمان سیلان خون (BT= Bleeding Time)

هدف از انجام این آزمایش، اندازه گیری زمان هموستاز به روش توپی یا میخ پلاکتی است که در واقع چگونگی عملکرد پلاکت ها یا تعداد آنها را منعکس می کند. برای این آزمایش در روش دوک (Duck method) از نرمه گوش که دارای پوست نازکی است و ضخامت پوست آن تقریبا در همه افراد نیز یکسان است، استفاده می شود. بعلاوه نرمه گوش غنی از مویرگ خونی است. پس از ضدعفونی کردن و تبخیر الکل، با زدن لانست و دیدن خون خارج شده (یا با تماس کاغذ صافی تمیز به محل) زمان را یادداشت می کنیم. سپس هر ۳۰ ثانیه یک بار با تماس مکرر کاغذ صافی به محل خون ریزی اثری از خون بر جا می ماند. این کار را ادامه می دهیم تا زمانی که خون ریزی پایان یابد. بدین ترتیب از حاصل ضرب تعداد لکه های خون بر روی کاغذ در ۳۰ ثانیه (فاصله زمانی بین لکه ها)، BT بر حسب ثانیه گزارش می شود. این زمان بطور طبیعی ۳-۱ دقیقه است که در صورت کاهش تعداد (ترومبوسیتوپنی) یا عملکرد پلاکت ها افزایش می یابد.



اندازه گیری زمان انعقاد خون (CT= Coagulating Time)

در این آزمایش مدت زمان لازم برای انجام روند انعقاد و تشکیل لخته خون را اندازه می گیریم. پس از ضدعفونی کردن نوک انگشت و تبخیر الکل، با زدن لانست ۳ قطره خون را بر روی یک لام با فاصله از هم قرار می دهیم. زمان زدن لانست و خروج خون را یادداشت می کنیم و سپس هر ۳۰ ثانیه یک بار نوک لانست را به آرامی داخل خون می بریم و خارج می کنیم. پس از ۲ دقیقه در قطره خون بعدی این تست را ادامه می دهیم، زیرا تماس فیزیکی و هم زدن خون، خود سبب تسریع در روند انعقاد خون شده و از این رو خطا محسوب می شود. با دیدن رشته های فیبرین زمان انعقاد خون به پایان رسیده و دوباره زمان را یادداشت می کنیم. این زمان بطور طبیعی ۸-۵ دقیقه است که در صورت کاهش فاکتورهای انعقادی در خون (مثلا بدلیل کمبود ویتامین K که برای ساخت آنها در کبد ضروری است) یا ختلال در عملکرد کبد افزایش می یابد.

جهت اهداف آزمون‌های آزمایشگاهی، آبشار انعقاد به طور مصنوعی به **دو مسیر خارجی (PT) و داخلی (PTT)** تقسیم می‌شود، که برای تشکیل یک مسیر مشترک که منجر به ساخت ترومبین و فیبرین می‌گردد، به هم می‌پیوندند (شکل را ببینید). در آزمایشگاه ارزیابی PT به نقص‌های فاکتورهای IX ، V، VII حساس است که همه آنها با خون‌ریزی قابل توجهی همراه‌اند. از آنجایی کهVII ، IIو X نیز وابسته به ویتامین K هستند، و VII کوتاه‌ترین نیمه عمر در گردش را دارد، در حال حاضر PT بهترین تست برای پایش درمان وارفارین (کومادین) می‌باشد .میزان طولانی شدن PT توسط وارفارین را داریم.

اندازه‌گیری PTT بر اساس فعال‌سازی تماسی در محیط آزمایشگاه انجام می‌گردد . نقص‌های فاکتورهای تماسی فاکتور (XII و فاکتورهای انعقادی مسیر داخلی (XI, IX, VIII) و مسیرهای مشترک (پروترومبین (V, X حساس است HMWK, PK .و XII) PTT را طولانی می‌کنند. PTT هم‌چنین به هپارین تجزیه نشده بسیار حساس است و برای پایش اثر ضدانعقاد درمانی هپارین به کار می‌رود.

aPTT, PT برای ردیابی ناهنجاری‌های ژنتیکی در ارتباط با کمبودهای شدید فاکتور (مثلاً هموفیلی) و نیز برای هدایت درمان هپارین و وارفارین بسیار حساس‌اند، با این حال، این آزمون‌ها در فراهم کردن اطلاعات مربوط به تولید ترومبین طی فاز انتشار، که تعیین می‌کنند آیا یک لخته پایدار تشکیل می‌شود و یا ضد انعقادهای درون زاد و تنظیم کننده‌های فیبرینولیتیک از رشد اضافه آن جلوگیری می‌کنند، ناتوان هستند.