



مقرر: فيزيولوجيا وفيزيواوجيا مرضية Physiology and Pathophysiology	كلية: الصيدلة Faculty of Pharmacy
مدرس المقرر: د. أمل ركاج	الرمز: PHR 319

الإرقاء و تخثر الدم

Hemostasis and Blood Coagulation

✓ تحديد مفهوم الإرقاء وآليته.

✓ تحديد مفهوم زمن النزف.

✓ تحديد مفهوم زمن التخثر.

المحاضرة :

الإرقاء Hemostasis

هو مجموعة الآليات التي يقوم بها الجسم للوقاية من ضياع الدم، فعندما تتمزق الأوعية الدموية يحدث الإرقاء بواسطة تضافر آليات مختلفة تتضمن ثلاث مجموعات متعاونة هي:

- (1) جدار الوعاء الدموي
- (2) الصفائح الدموية
- (3) بروتينات التخثر في البلازما

ويقسم إلى:

أولا : إرقاء أولي ينتهي بتشكيل السدادة الصفيفية

ثانيا : إرقاء ثانوي يتم فيه تدخل آليات التخثر

ثالثا : التحلل الليفي

أولاً: مراحل الإرقاء الأولى Primary heostasis coagulation

تنتهي بتكون الخثرة البيضاء أو الصفحية ويتدخل فيه العوامل التالية :

١-الأوعية الدموية : يحدث فيها تضيق الوعائي Vascular Constriction

حيث يؤدي تمزق الوعاء الدموي أو أذيته، إلى **نقص جريان الدم**، وتقلص الوعاء الدموي ، ينجم هذا التقلص عن:

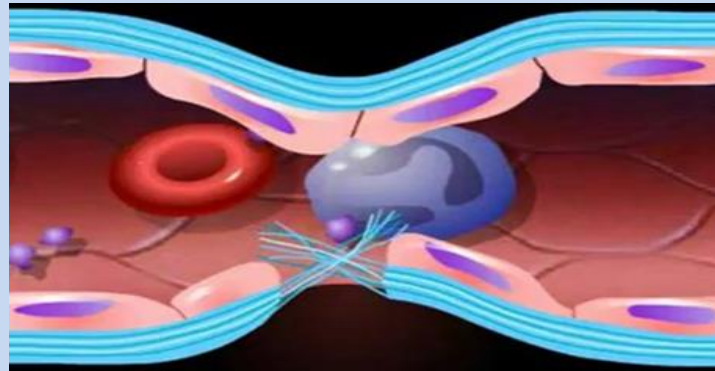
- **المنعكسات العصبية** و يسببها الألم و التنبيهات الحسية الأخرى الصادرة عن الوعاء المتأذي، أو النسيج القريبة منه، وهي التي تحرض على إطلاق هذه المنعكسات.
- **التشنج الموضعي عضلي المنشأ**. ينجم أغلب التضيق الوعائي من التقلص الموضعي عضلي المنشأ.
- **العوامل الخلطية الموضعية**: تنشأ هذه العوامل من الصفائح الدموية مثل **السيروتونين و الترومبوكسان A2** المسببان للتضيق الوعائي

تكون درجة التشنج أكبر كلما كانت درجة الرض أشد، و يستمر هذا التشنج الوعائي عدة دقائق، أو حتى عدة ساعات، بحيث يسمح بالتالي لعمليات تشكيل السدادة الصفحية و تخثر الدم بالحدوث خلال هذا الوقت.

٢-عوامل مصورية: أهمهما مولد الليفين Fibrinogenic الذي يساهم في حدوث التكدس الصفحي

عامل فيليبيراند (جزء من العامل المصوري V111) وهو ضروري من أجل حدوث الإلتصاق الصفحي

٣-الصفائح الدموية : Platelets



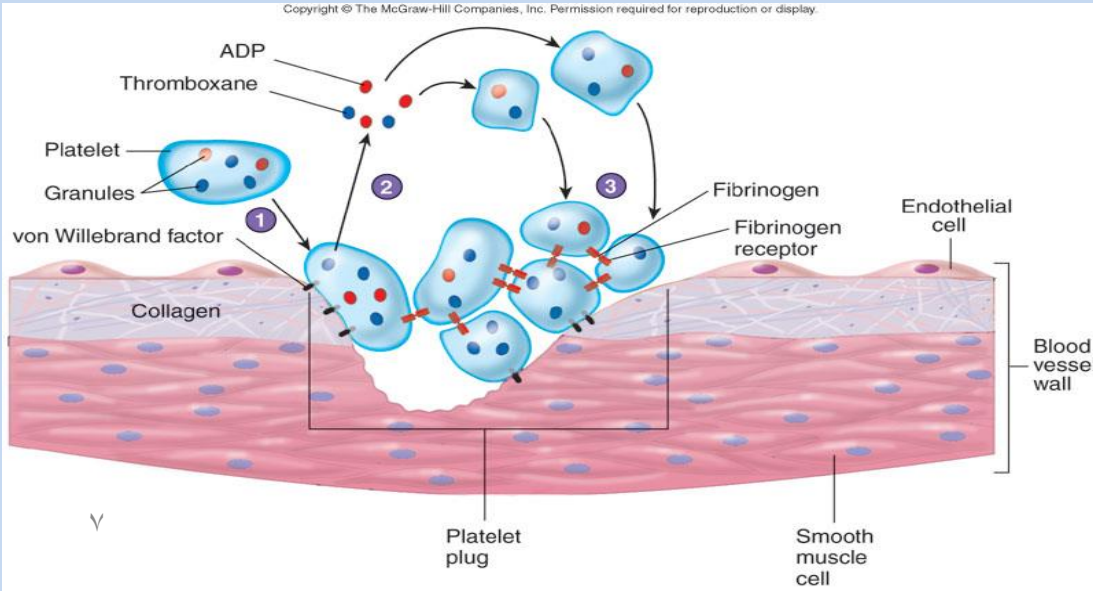
مراحل تشكل السدادة الصفيفية

1-التصاق الصفيفات Platelat adhesion

عندما يتأذى الوعاء الدموي تتجذب الصفيفات ذات الشحنة السالبة من خلال مستقبلات موجودة على الغشاء الخلوي للصفيفات إلى **الكولاجين** ذو الشحنة الموجبة، وتلتصق الصفيفات على مكان الأذية في جدار الوعاء الدموي (يساعد على ذلك التضيق الوعائي) بواسطة عاملين أساسيين:

غلالة البروتينات السكرية الموجودة في الغشاء الخلوي للصفيفات التي تمنع التصاق الصفيفات على البطانة الوعائية السوية بينما يُسمح لها بالالتصاق على المناطق المتأذية من الجدار الوعائي.

عامل فون وليبراند وهو جزء من العامل الثامن لتخثر الدم و المنتج من قبل كل من الصفيفات و جدر الأوعية الدموية.

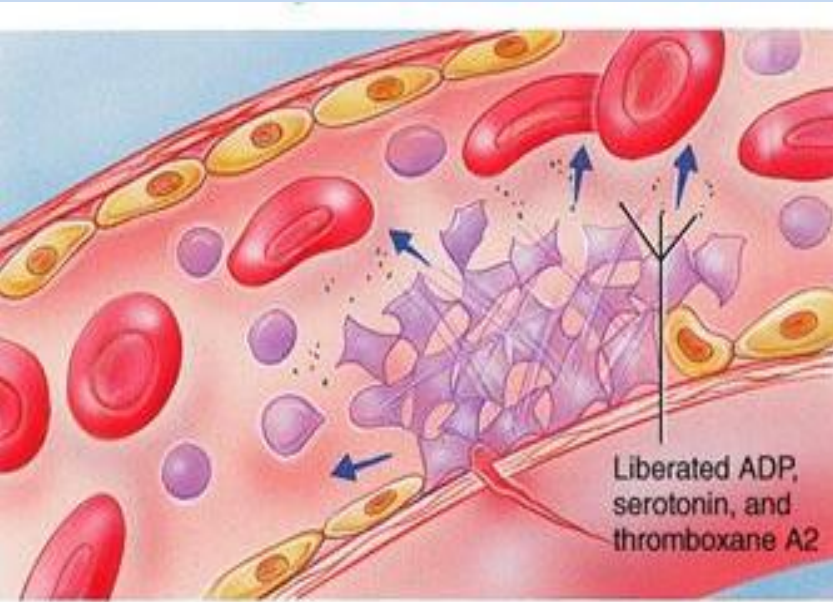


2 - تفعيل الصفائح Platelat activation

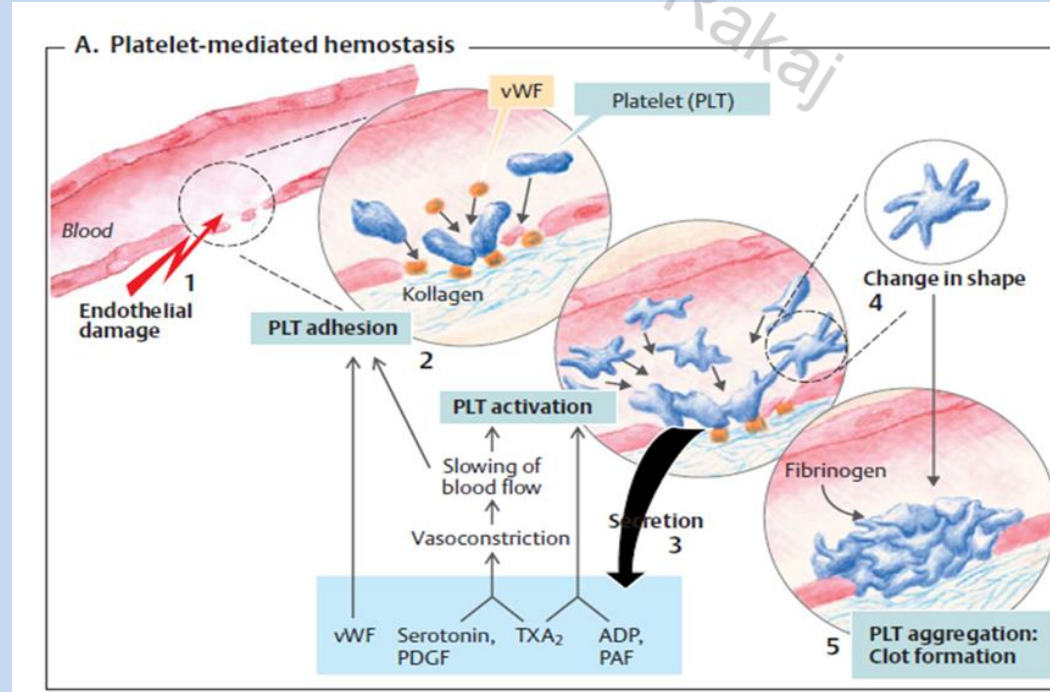
يؤدي تماس الصفائح مع الكولاجين وبمساعدة الترومبين الذي يولده التنشيط المتزامن لجهاز التخثر إلى تفعيل الصفائح وتحرير محتويات حبيباتها و التي تشمل:

(ATP, ADP ، السيروتونين، شوارد الكالسيوم، العامل الصفحي الرابع وهو عامل مضاد للهيبارين ، والعامل الصفحي الثالث وهو من طبيعة فوسفوليبيدية وهو المطلق لعملية تخثر الدم. والثرومبوكسان A2 المتشكل من حمض الأراشيدونيك الموجود في الشحومات الفوسفورية الموجودة في غشاء الصفائح.

يؤدي الثرومبوكسان A2 إلى حدوث تقبض وعائي، كما يساعد على تجمع الصفائح.

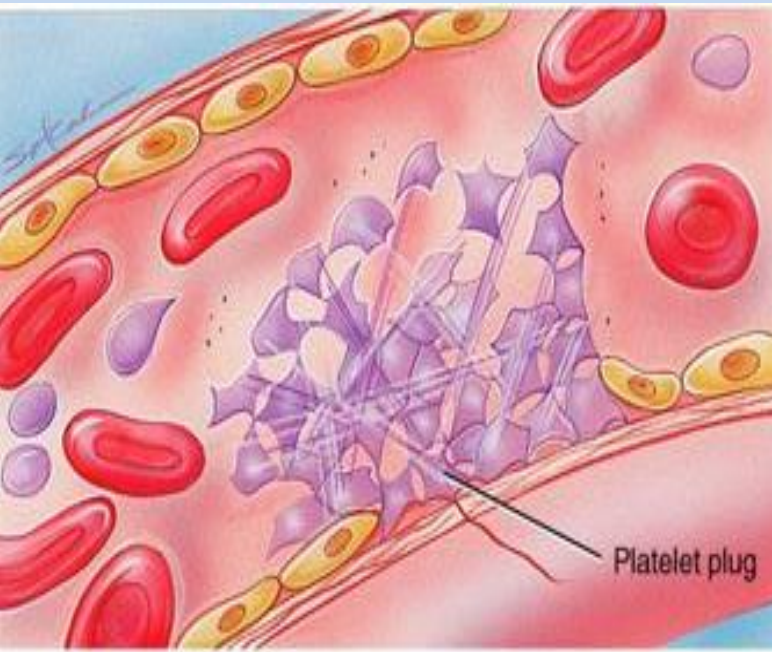


2 Platelet release reaction

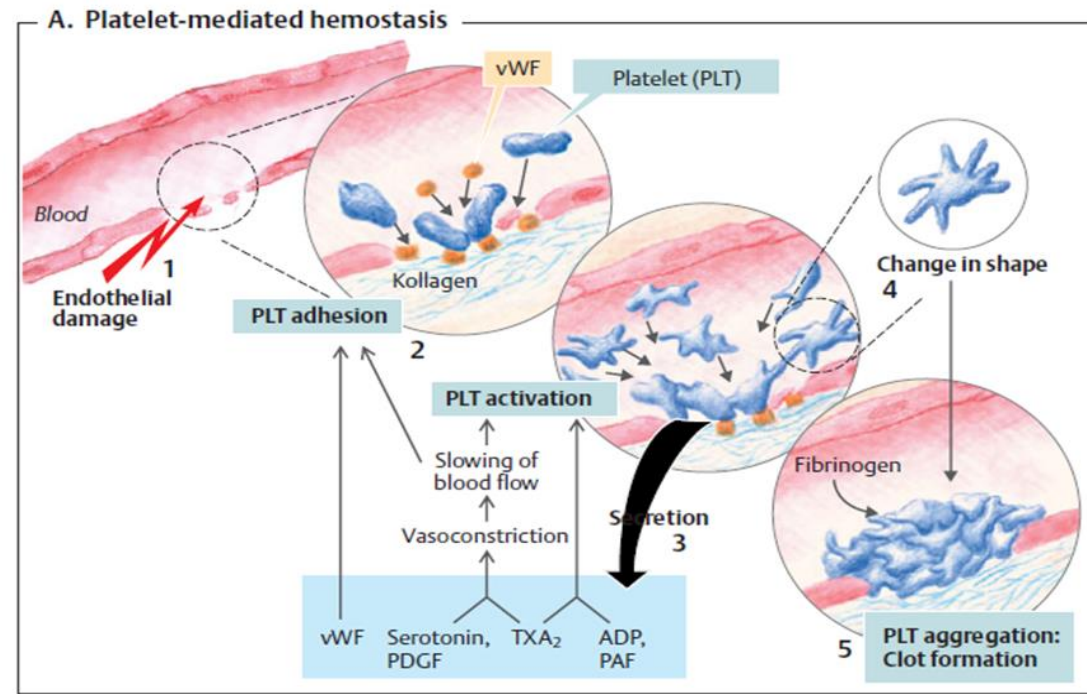


3 - تجمع الصفائح Platelat aggregation

يبدأ تجمع الصفائح و التصاقها مع بعضها لإغلاق الفتحة في الوعاء المتأذي ، حيث تأخذ أشكالا غير نظامية بظهور نتوءات على سطحها و يتعزز ذلك بوساطة الثرومبوكسان A₂ و الـADP، والعامل المصوري الأول (مولد الليفين) Fibrinogen ، ثم تنتفخ هذه الصفائح وتصبح لزجة، و تتقلص بروتيناتها القلوصة و تلتصق مع الصفائح التي سبقتها بالتجمع، في البداية تكون سدادة الصفائح أو الخثرة الصفيفية رخوة ولكنها تنجح في سدّ الثقب، خاصةً إذا كان صغيراً، ويعتمد ثبات الخثرة على توفر الثرومبين والليفين ، وهكذا تنتهي مرحلة الإرقاء الأولي بتشكل السدادة الصفيفية أو الخثرة البيضاء التي يمكنها إيقاف النزف بحال كان الجرح صغيرا



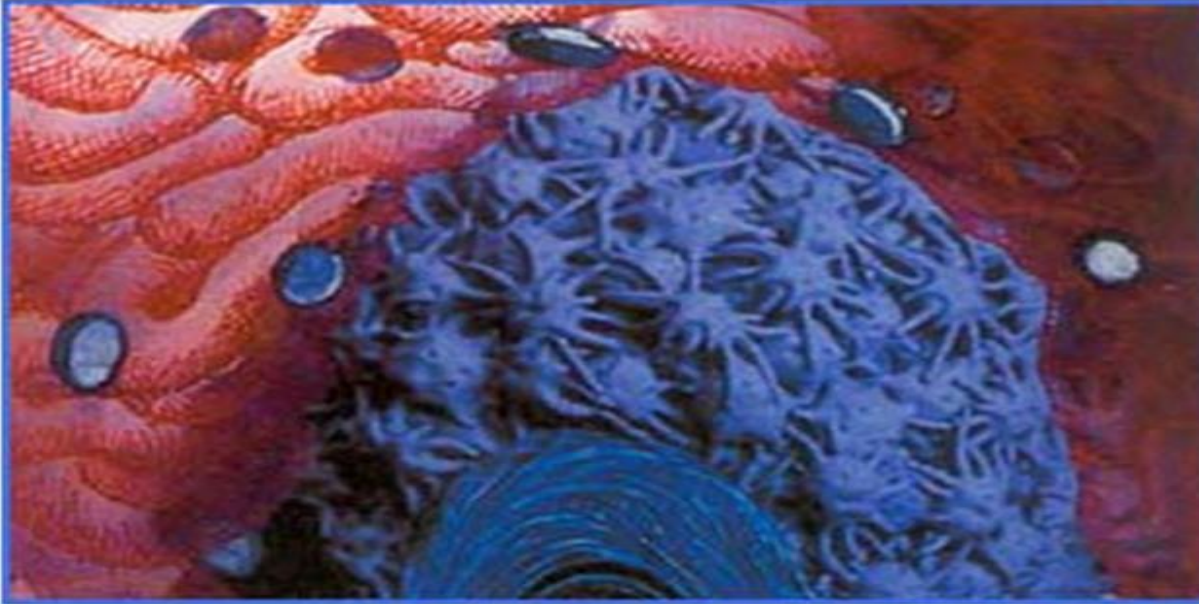
3 Platelet aggregation



تشكيل السدادة الصفيفية Formation of the platelet plug

الوظيفة الأساسية للصفائح هي السّد المحكم للوعاء الدموي المتأذي من خلال تشكيل **السدادة الصفيفية**.
بحالة الوعاء صغير تغلق السدادة الصفيفية الوعاء المتأذي تماماً، و بالتالي يتوقف النزف بالاعتماد على الصفائح فقط. ويدعى الزمن اللازم لوقف النزف الدموي من وعاء دموي صغير دون تدخل آلية التخثر بزمن النزف .
بحالة الوعاء كبير يحتاج النزف حتى يتوقف إلى تفعيل تخثر الدم، إضافة إلى تشكل السدادة الصفيفية.

تشكل الخثرة الصفيفية



تشابك صفائح الدم مع بعضها
بعد أن تتغير أشكالها من الدائري "الأملس"، إلى شكل أخطبوطي
لتكوّن كتلة تسد مكان تلف حائط الأوعية الدموية لتوقف النزف.

أهمية الطريقة التي تقوم بوساطتها الصفائح بإغلاق الثقوب الوعائية.

تستطيع الصفائح بنفسها إيقاف ضياع الدم تماماً إذا كان الشق في الوعاء صغيراً، أما إذا كان الثقب كبيراً فتبرز الحاجة إلى تشكيل الجلطة الدموية (عملية التخثر) بالإضافة إلى تشكيل السدادة الصفيفية لإيقاف النزف.

تظهر أهمية تشكيل السدادة الصفيفية في إغلاقها للعدد الكبير من التمزقات الوعائية الصغيرة التي تحدث يوميا مئات المرات في الأنسجة الحشوية، حيث تغلق الثقوب الصغيرة الموجودة في خلايا البطانة الوعائية بوساطة الصفائح التي تندمج فعليا من خلال البطانة و تشكل غشاء خلويا بطانياً إضافياً، مما يوضح سبب تشكل مئات المناطق النزفية تحت الجلد، و ضمن النسيج الحشوية عند الشخص الذي يعاني من نقص شديد في عدد الصفائح الدموية بينما لا يحدث هذا عند الشخص السوي.

4- تفعيل الصفائح لعملية التخثر.

بعد أن تتجمع الصفائح، و تحرر محتوياتها و منها العامل الصفحي الثالث الذي يطلق عملية التخثر. أو الإرقاء الثانوي

الإرقاء الثانوي أو التخثر Secondary hemostasis coagulation

يتم التخثر وفق ثلاث خطوات أساسية هي:

1- تشكيل منشط طليعة الثرومبين. Prothrombin activator

هو معقد مؤلف من عدة عوامل يتشكل استجابة لتمزق الوعاء، أو نتيجة أذية تصيب الدم نفسه .

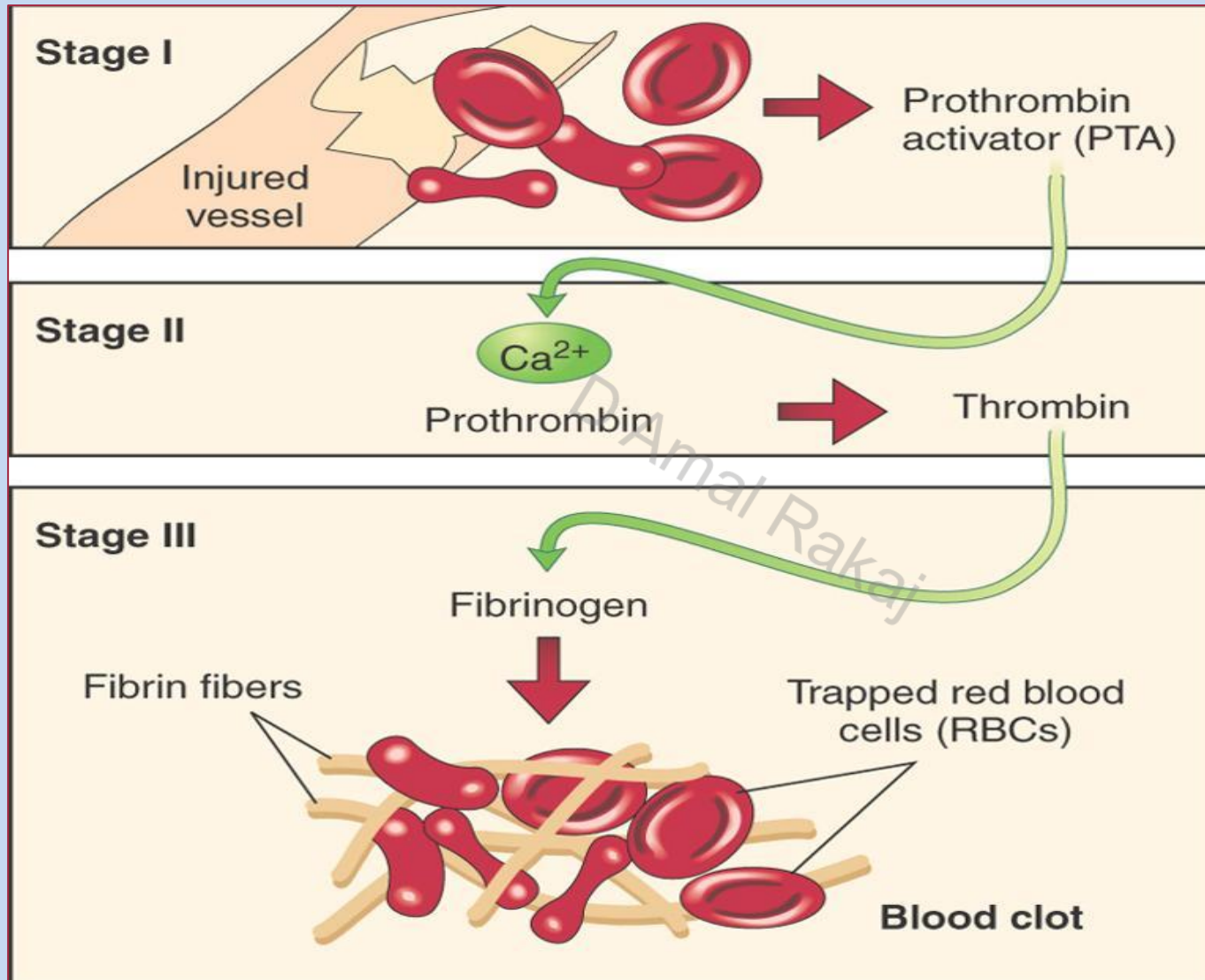
يتدخل في تشكيل هذا المعقد أكثر من ١٢ عامل موجود في الدم و يتم تشكيل هذا المنشط وفق سبيلين : السبيل الداخلي والسبيل الخارجي.

وهو العامل المحدد لتخثر الدم، لأن ما يليه سريع جداً و يحدث خلال ١٠ إلى ١٥ ثانية.

2- تحفيز تشكل الثرومبين Thrombin من طليعته Prothrombin بواسطة منشط طليعة الثرومبين

Prothrombin activator

3- تحويل مولد الليفين Fibrinogen المنحل إلى خيوط الليفين Fibrin غير المنحلة التي تصطاد الصفائح الدموية و خلايا الدم لتشكيل الجلطة بواسطة الثرومبين .



عوامل التخثر

Factor ^a	Names
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Calcium
V	Proaccelerin, labile factor, accelerator globulin
VII	Proconvertin, SPCA, stable factor
VIII	Antihemophilic factor (AHF), antihemophilic factor A, antihemophilic globulin (AHG)
IX	Plasma thromboplastic component (PTC), Christmas factor, antihemophilic factor B
X	Stuart–Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA), antihemophilic factor C
XII	Hageman factor, glass factor
XIII	Fibrin-stabilizing factor, Laki–Lorand factor
HMW-K	High-molecular-weight kininogen, Fitzgerald factor
Pre-K _a	Prekallikrein, Fletcher factor
Ka	Kallikrein
PL	Platelet phospholipid

العوامل التي تدخل في عملية التخثر:

I. **مولد الليفين Fibrinogen**: وهو بروتين مصوري من أصل كبدي منحل ، يتحول إلى ليفين غير منحل تحت تأثير إنزيم الترومبين.

II. **طليعة الترومبين Prothrombin** : وهو ألفا -2 غلوبولين يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K ويتحول إلى ترومبين بواسطة طليعة منشطة الترومبين وبوجود شوارد الكالسيوم.

III. **الترومبوبلاستين Thromboplastin(Tissue factor)**: وهو من أصل نسيجي (وليس مصوري).

IV. **شوارد الكالسيوم**: تمثل شوارد الكالسيوم في المصورة ٦٠% من مجموع كالسيوم الدم، وهي ضرورية جداً لإتمام مراحل التخثر جميعها ولا يمكن الاستغناء عن دورها بتاتاً.

V. **طليعة العامل المسرع Proaccelerin;labile factor**: يدعى أيضاً العامل العطوب، يصنع في الكبد ويدخل في تركيب منشط الترومبين وهو غير موجود في المصل .

VI. **عامل ملغى**

VII. طليعة العمل القالب Proconvertin;stable factor : وهو طليعة أنظيم ، يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K.

VIII. العامل المضاد للناعور آ Antiheophilic factor A
يرتبط هذا العامل ارتباطاً وثيقاً بعامل فيلبراند (وهو بروتين مصوري يتعذر وجوده عند الأشخاص المصابين بمرض فيلبراند وهو مرض وراثي، يمنع حدوث التصاق الكريات الحمراء عند الإصابة الوعائية لديهم) يصنع العامل الثامن في الشبكة البطانية، وهو يشترك في تركيب المركب الإنظيمي المسؤول عن تحويل العامل العاشر إلى شكله الفعال.

IX. العامل المضاد للناعور ب Antiheophilic factor B
يدعى أيضاً عامل كريستماس يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K

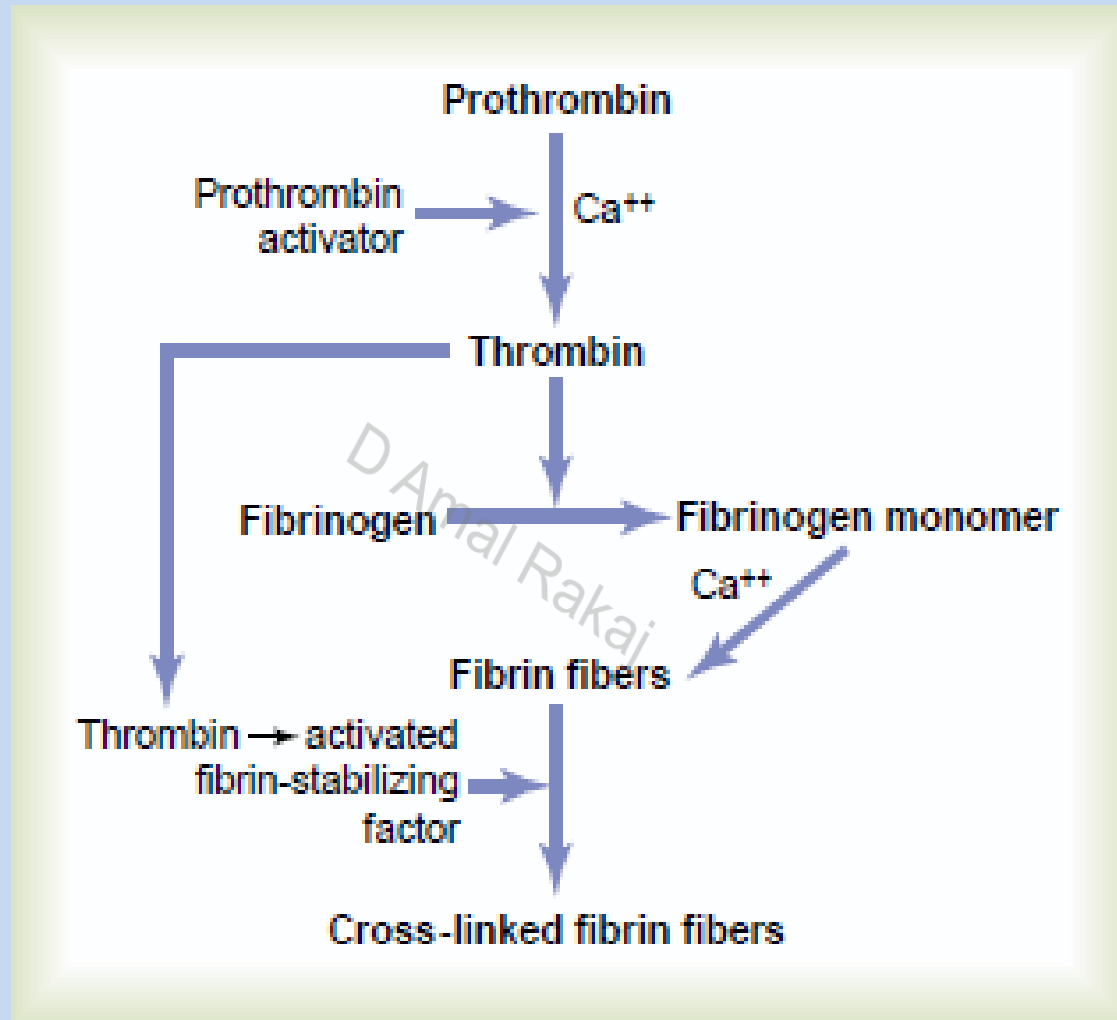
X. عامل ستيوارت Stuart : يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K وهو طليعة إنظيم .

XI. العامل المضاد للناعور ث Antiheophilic factor C
كان يدعى سابقاً الترومبوبلاستين المصوري .

XII. عامل هيغمان Hageman : يدعى هذا العامل مع العامل XI عاملي التماس لأنهما يتفعلان في الزجاج In -vitro عند ملاسة الدم لجسم غريب مما يؤدي لتخثره .

XIII. العامل المثبت لليفين

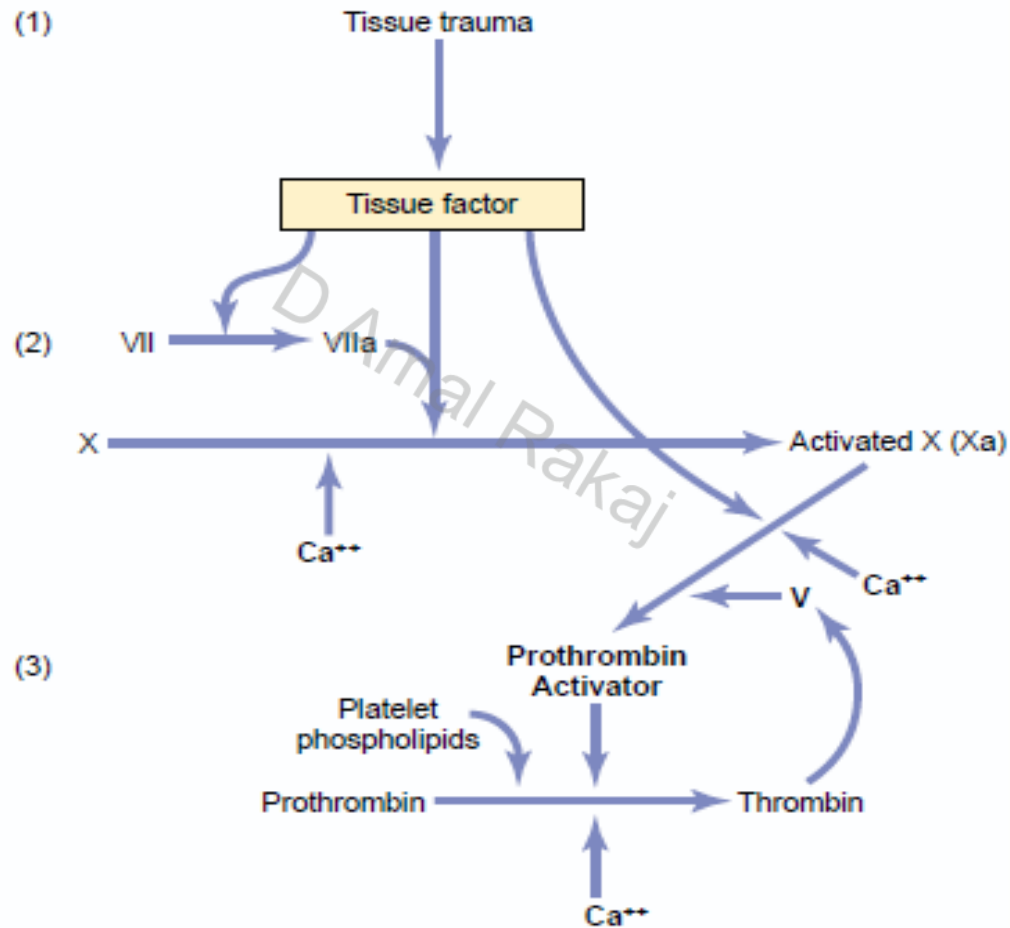
Fibrin-stabilizing factor : وهو طليعة إنظيم يتحول إلى شكله الفعال تحت تأثير الترومبين



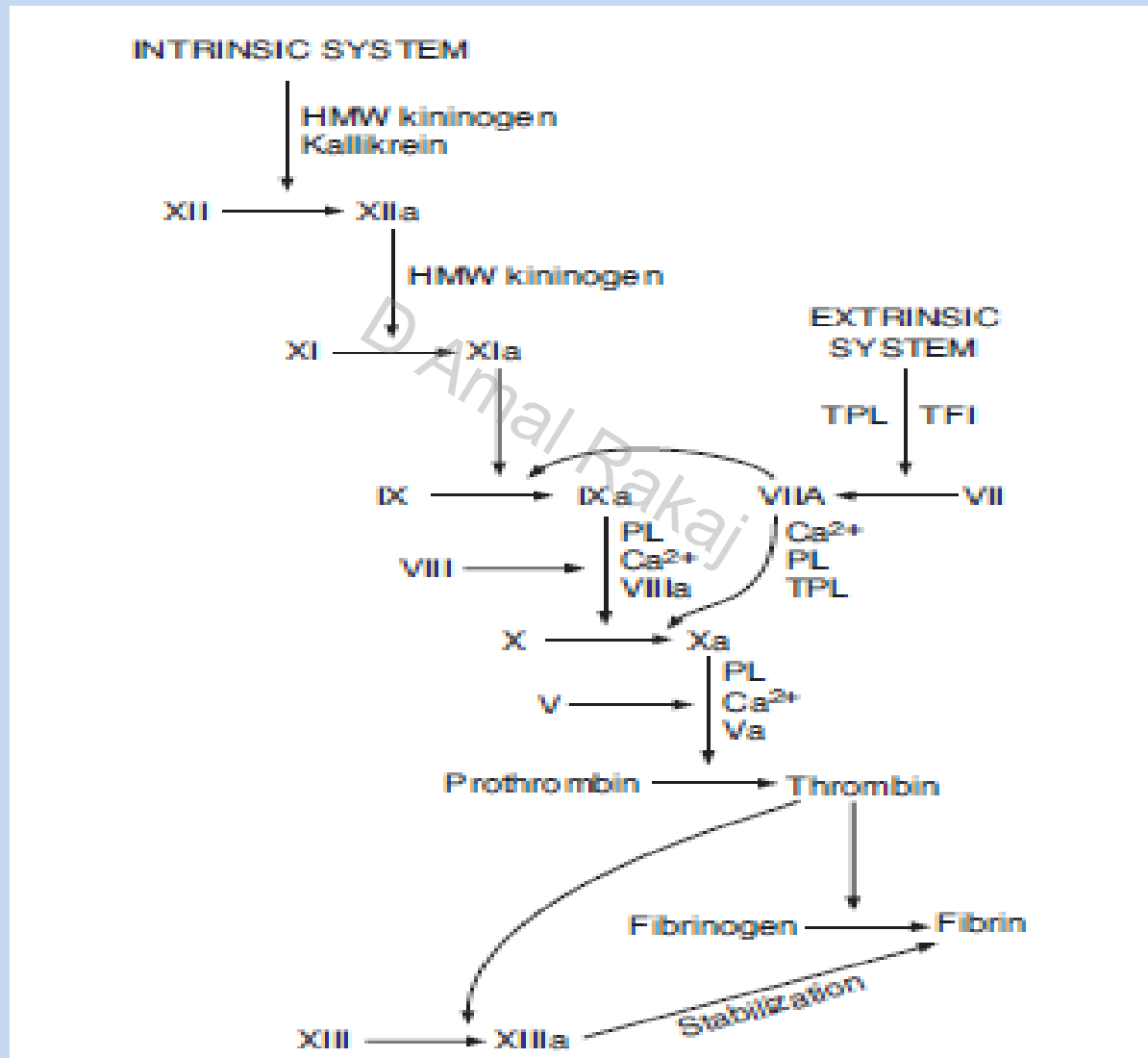
Schema for conversion of prothrombin to thrombin and activation of fibrinogen to form fibrin fibers.

Extrinsic pathway for initiating blood clotting.

تشكل منشط طليعة الترومبين بالسبيل الخارجي



السبيلين الداخلي والخارجي للتخثر



Intrinsic pathway for initiating blood clotting.

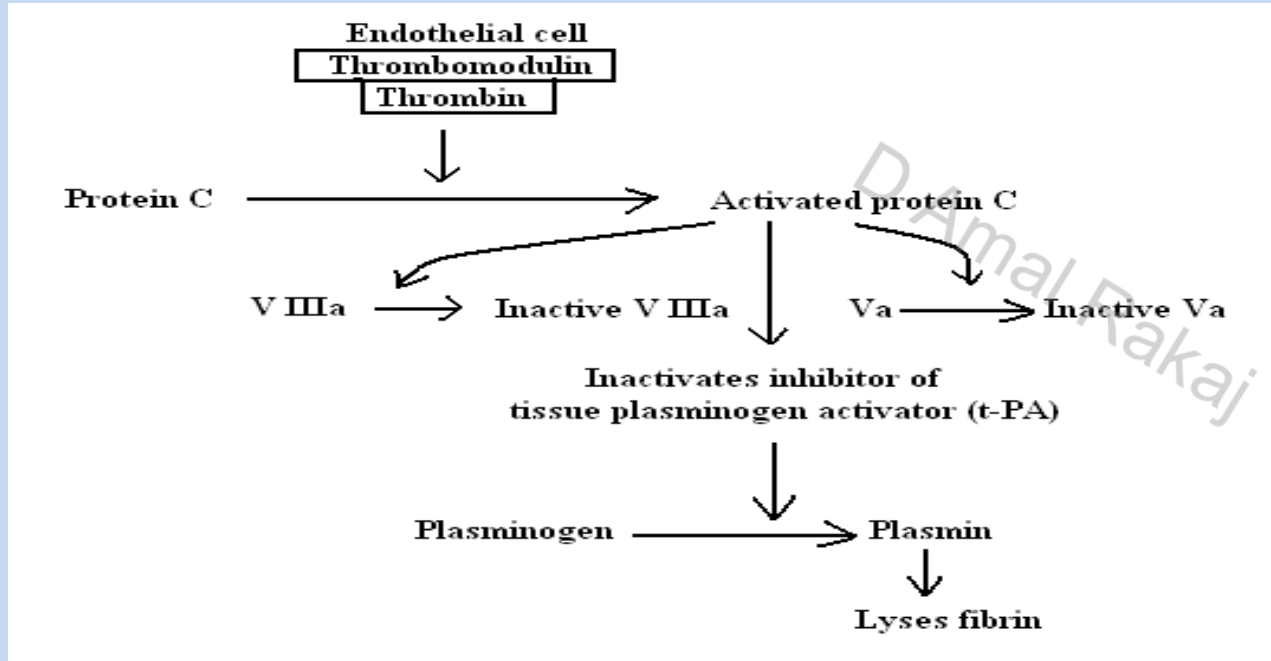
الوقاية من تجلط الدم فى الجهاز الوعائى السوي

A- عوامل السطح البطانى

• **ملوسة البطانة :** و هي تمنع تنشيط السبيل الداخلى لتشكيل منشط طليعة الثرومبين.

• **طبقة الكنان السكري :** Layer of glycocalyx، و هي مكونة من عديد سكريد مخاطي ملتصق بالسطح الداخلى للبطانة ينفر عوامل التجلط و الصفائح.

• **الثرؤمبؤموديؤلين :** هو بروتين مرتبط بالغشاء البطانى للوعاء الدموي، يعمل على ربط الثرومبين، يؤدى هذا الارتباط إلى إزالة فعالية الثرومبين ، بالإضافة إلى ذلك يفعل المعقد الناجم عن هذا الارتباط البروتين C. الذي له دور في منع انتشار التخثر (حيث يثبط عاملي التخثر الخامس والثامن ويثبط منشط طليعة البلازمين (أي بالنتيجة ينشط البلازمين)



B-العوامل التي تعاكس عمل الثرومبين:

1-خيوط الليفين:

تتشكل خيوط الليفين خلال عملية التجلط. فأتثناء تشكل الجلطة يرتبط حوالي 85 – 90 % من الثرومبين (المتشكل من طليعة الثرومبين) مع خيوط الليفين و بالتالي تزول فعاليته و يمنع ذلك بوضوح انتشار الثرومبين بالدم.

2- مضاد الثرومبين III. 111. Antithrombin

3- الهيبارين.

مضاد تخثر قوي يمنع التخثر من خلال عمله كمضاد مباشر للثرومبين بالإضافة لمنعه انقلاب طليعة الثرومبين إلى ثرومبين.

وهو موجود في العديد من الأنسجة خاصة في الكبد والرئتين والخلايا البدينة والأسسات يستعمل الهيبارين بكثرة في الممارسة الطبية لمنع التجلط داخل الأوعية ولحفظ الدم بحالة سائلة أثناء جراحة القلب المفتوح وفي جني الدم في المختبرات

تزداد قدرة الهيبارين كمضاد تخثر بارتباطه مع مضاد الثرومبين 111 نحو ألف ضعف

و يزيل معقد الهيبارين - مضاد الثرومبين III عدة عوامل تخثر مفعلة أخرى بالإضافة إلى الثرومبين، و من هذه العوامل IX, X, XII. مما يؤدي إلى تعزيز تأثيره المضاد للتخثر.

وسائل منع التخثر خارج الجسم

- 1- استخدام مواد متنوعة تعمل على إزاحة شوارد الكالسيوم من العينة الدموية مثل سيترات الصوديوم أو البوتاسيوم واولكزالات الصوديوم والإيتيلين ثنائي الأمين والإيتيلين رباعي الأسيتات .
- 2- تجميع الدم في أوان سطحها مطلي بالبارافين منعا لتفعيل العاملين X1 - X11 اللذين يبدأان عملية التخثر بالسبيل الداخلي
- 3- إضافة الهيبارين من أكثر الوسائل استعمالا (زرقا) تستعمل في جراحة القلب مدة تأثيرها 3-4 ساعات
- 4- الكومارينات أهمها الوارفيرين (تؤخذ عن طريق الفم) تمنع تشكل فيتامين K، تدوم آثارها حتى 48 ساعة

مضادات التخثر الطبيعية

وهي موجودة بشكل طبيعي وبكميات قليلة في البلازما الطبيعية
ويعد مضاد الترومبين 111 والبروتين C الذي يبطل فعالية عاملي التجلط الخامس والثامن من أشهر مضادات التخثر الطبيعية .

وظائف الخثرين (الترومبين) فى مجمل مراحل التخثر

- 1- يفعل العامل الاول
- 2- يحول مولد البلازمين إلى بلازمين
- 3- يفعل العامل الثالث عشر
- 4- يسرع من تفعيل العامل الخامس
- 5- يسرع من تفعيل العامل الثامن
- 6- يحول البروتين C إلى بروتين Ca الفعال الذي له دور فى منع انتشار التخثر

وبما أن للخثرين هذا الدور الهام فى عملية التخثر، ولشكله الفعال هذا الأثر الكبير فى حدوث هذه العملية الحيوية الهامة واستمرارها فلماذا لا ينتشر التخثر فى كامل دم العضوية عند الإصابة بجرح أو أذى للإجابة على هذا السؤال نورد مجموعة من الحقائق

تعليل عدم انتشار التخثر فى كامل دم العضوية الحية اذا ما بدأ فى مكان ما ؟:

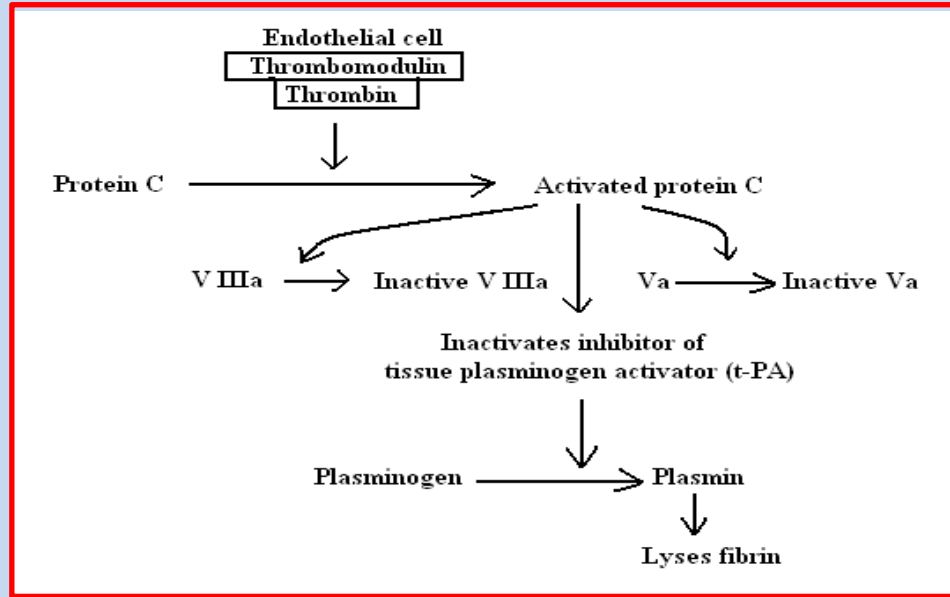
- 1- يكون تركيز العوامل الفعالة ضئيلا فى المناطق البعيدة عن منطقة الإصابة
- 2- امتزاز ٨٥% من الترومبين على الليفين المتشكل مما يمنع من انتشاره عن مكان تشكله
- 3- وجود موانع تخثر جواله فى الدم مثل العامل المضاد للخثرين 111. Antithrombin 111 والهيبارين
- 4- وجود البروتين Ca الذي يثبط العامل الثامن والخامس الفعالين وينشط تحول البلازمينوجين إلى بلازمين -

٣-مرحلة التحلل الليفيني

بعد تشكل الخثرة لوقف النزف تعمل آليات إعادة تأهيل الوعاء وذلك بتحلل الخثرة الدموية أي ألياف الفيبيرين بواسطة أنزيم البلازمين Plasmin في حين تعمل آلية التخثر على تكوين الفيبيرين . يؤدي اختلال أحد أطراف التوازن إلى ظهور إما النزف الدموي عند الهضم الزائد للفيبرين أو إلى تشكل الخثرات التي تسد الأوعية في حال التخثر المفرط .

البلازمين يحل الفيبيرين والذي أي البلازمين يكون على شكل طليعة مكبوة بالظروف السوية بواسطة مثبطات تدعى مثبطات منشط طليعة البلازمين والتي تتشكل في الكبد

يتحول طليعة الأنزيم (البلازمينوجين) إلى بلازمين بواسطة منشطات من الكبد بعد حثها من البطانة الوعائية والنسج المتأذية وبواسطة البروتين Ca المفعّل والذي يتفعل بواسطة المعقد الترومبوموديولين -ترومبين المتشكل بعد حدوث الأذية كما يثبط البروتين Ca الفعّال عاملي التخثر الثامن والخامس.



يعمل البلازمين على
حلّ ألياف الفيبيرين

بعض تجارب الدم

الهيماتوكريت: هو نسبة الكريات الحمر إلى المصورة وتكون القيمة الطبيعية للهيماتوكريت عند البشر

40- 54 عند الرجال

36 – 47 عند النساء

36- 44 عند الاطفال

تنخفض قيمة الهيماتوكريت في حالات فقر الدم

القيمة الخضابية (مقدار الهيموغلوبين)

اي تحديد قيمة الخضاب في عينة دموية وتكون إما بالمقاييس اللونية أو المعايرة الكيميائية أو استنتاجا حيث أن نسبته في الكريات الحمر هو ثلث الهيماتوكريت ، ولذلك لمعرفة القيمة الخضابية يكفي تقسيم قيمة الهيماتوكريت على ثلاثة

سرعة التثفل

عند الرجال = 5- 10 ملم/الساعة

عند النساء = 5- 15 ملم / الساعة

زمن النزف: هو الزمن اللازم لتوقف نزف الدم بعد حدوث جرح من دون الإعتماد على تجلط الدم ، ويعتمد على حالة جدر الأوعية الدموية وعدد الصفائح وعمق الإصابة

يتراوح الزمن الطبيعي لزمن النزف بين 1- 4 دقيقة ، يزداد زمن النزف في أمراض فقر الدم و ابيضاضه ونقص الصفائح

زمن التجلط: هو الزمن اللازم لحدوث تجلط الدم خارج الجسم بالاعتماد على السبيلين الداخلي والخارجي

هناك طريقة الصفاح وطريقة الانابيب

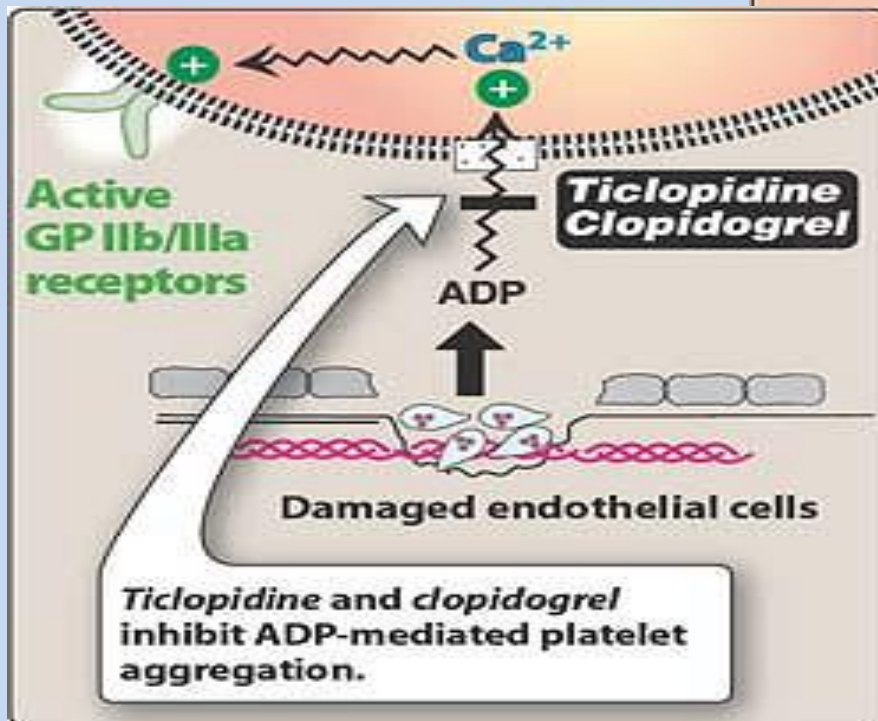
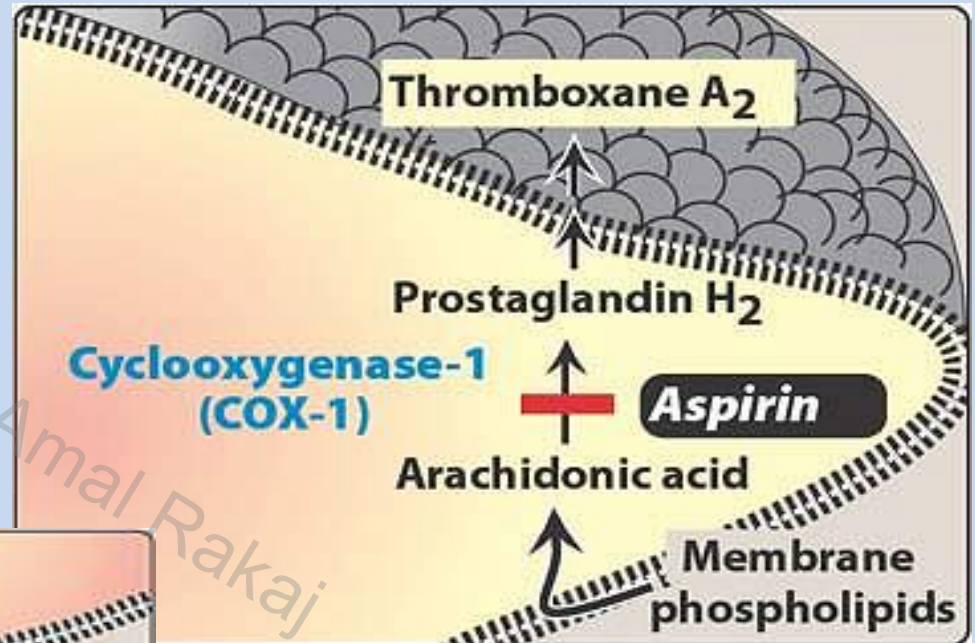
يتراوح الزمن السوي لتجلط الدم بين 7-10 دقائق

تأثير تناول الأسبيرين على تخثر الدم

علمنا أن الصفائح تفرز لدى تفعيلها ADP ، ATP ، السيروتونين ، شوارد الكالسيوم ، العامل المثبت للفيبرين ، العامل الصفحي الثالث والرابع تنطلق هذه المواد لدى تماس الصفائح مع الكولاجين ومساعدة الترومبين مؤديا إلى تشكيل الترومبوكسان A2 من حمض الأراشيدونيك من الغشاء الشحمي الفوسفوري للصفائح ، وهو مقبض وعائي ويساعد على التجمع الصفحي . كما ينتج البروستاسيكلين من نفس الحمض لكن من الغشاء الشحمي الفوسفوري للخلايا البطانية للأوعية ، وتأثيره معاكس تماما للترومبوكسان ، أي هو موسع وعائي ويمنع التجمع الصفحي يحتاج كلاهما إلى وساطة أنزيم السيكلواكسيجيناز . بالحالات السوية هناك توازن بإنتاج كلا العاملين

إن إعطاء الاسبيرين يثبط أنزيم السيكلواكسيجيناز ، وبالتالي فهو يثبط اصطناع كل من البروستاسيكلين والترومبوكسان A2 ، لكن الخلايا البطانية تستطيع تصنيع هذا الأنزيم خلال ساعات مما يؤدي إلى تصنيع البروستاسيكلين ، وبالتالي تثبيط التجمع الصفحي ، بينما لا تستطيع الصفائح الموجودة تصنيعه ، ويحتاج الأمر لأيام لحين دخول صفائح جديدة .

Aspirin irreversibly inhibits platelet cyclooxygenase-1.



Mechanism of action of ticlopidine and clopidogrel. GP = glycoprotein