

جامعة الشام الخاصة

Al-Sham Private University



مقرر: فيزيولوجيا وفيزيولوجيا مرضية

Physiology and
Pathophysiology

مدرس المقرر: د. أمل ركاج

كلية: الصيدلة

Faculty of Pharmacy

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 بوساطة تضافر آليات مختلفة تتضمن ثلاثة مجموعات متعاونة هي:

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

ويقسم إلى:

أولاً : إرقاء أولي ينتهي بتشكل السدادات الصفائحية

ثانياً : إرقاء ثانوي يتم فيه تدخل آليات التخثر

ثالثاً : التحلل الليفيني

أولاً : مراحل الإرقاء الأولى Primary heostasis coagulation

تنتهي بتكون الخثرة البيضاء أو الصفيحية ويتدخل فيه العوامل التالية :

١- الأوعية الدموية : يحدث فيها تضيق الوعاء Vascular Constriction

حيث يؤدي تمزق الوعاء الدموي أو أذيته، إلى **نقص جريان الدم**، وتقلص الوعاء الدموي ، ينجم هذا التقلص عن:
• المنعكفات العصبية و يسببها الألم و التنبيهات الحسية الأخرى الصادرة عن الوعاء المتأذى، أو النسج القريبة منه، وهي التي تحرض على إطلاق هذه المنعكفات.

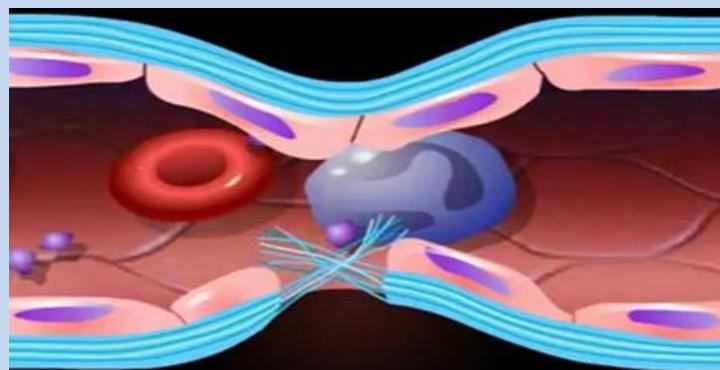
• التشنج الموضعي عضلي المنشأ. ينجم أغلب التضيق الوعائي من التقلص الموضعي عضلي المنشأ.

• العوامل الخلطية الموضعية: تنشأ هذه العوامل من الصفيحات الدموية مثل **السيروتونين و الترومبوكسان A2** المسمايان للتضيق الوعائي

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

٢- عوامل مصورية : أهمهما مولد الليفين **Fibrinogenic** الذي يساهم في حدوث التكدد الصفيحي عامل فيليراند (جزء من العامل المصوري V111) وهو ضروري من أجل حدوث الإلتلاق الصفيحي

٣- الصفيحات الدموية : Platelets



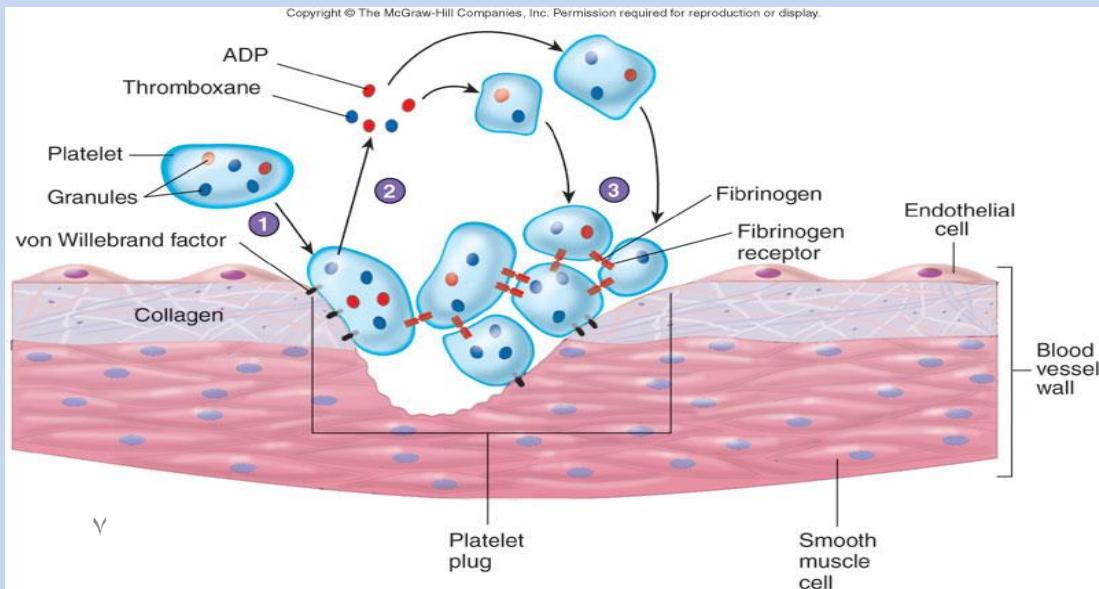
مراحل تشكيل السدادة الصفيفية

1-التصاق الصفيفات Platel adhesion

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

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

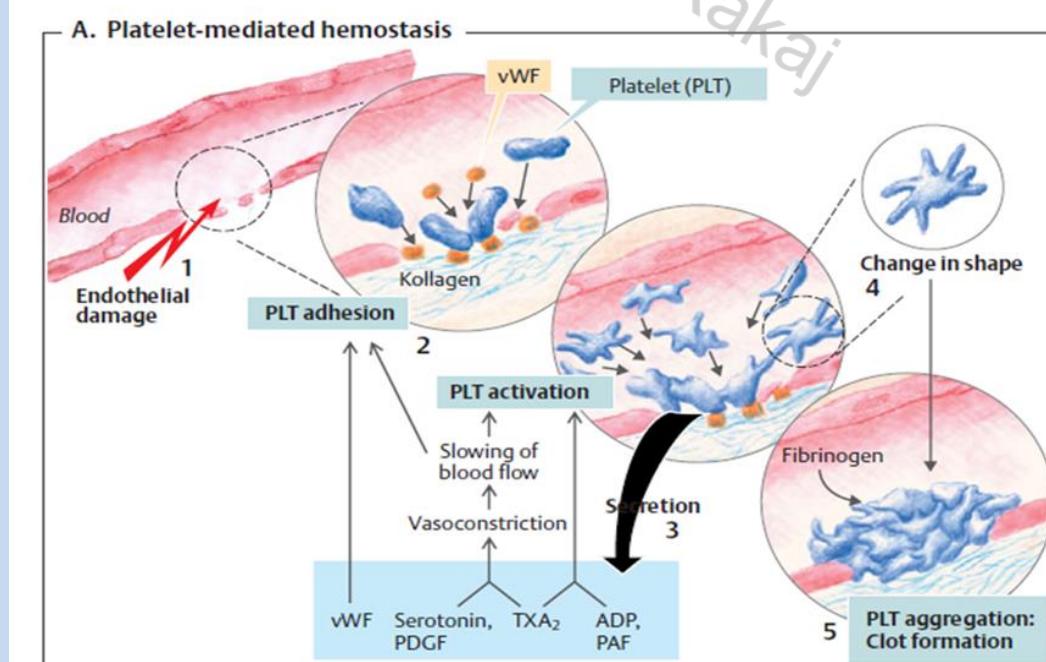
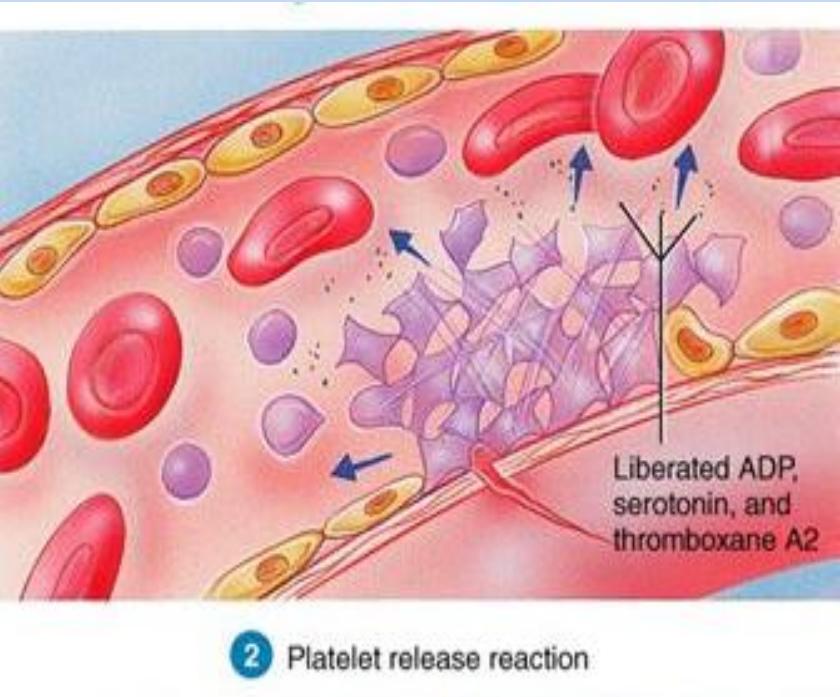
عامل فون وليبراند وهو جزء من العامل الثامن لتخثر الدم و المنتج من قبل كل من الصفيفات و جدر الأوعية الدموية.



2 - تفعيل الصفيحات **Platlet activation**

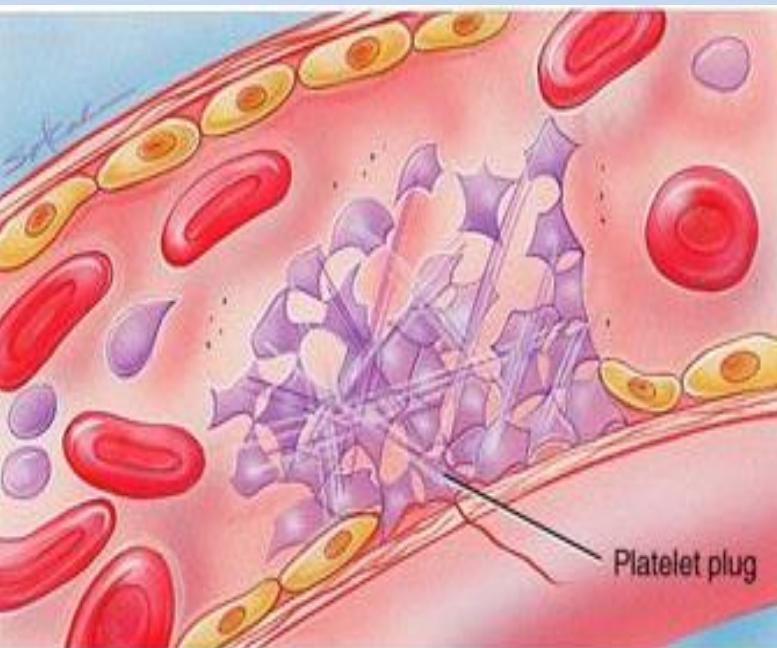
يؤدي تماس الصفيحات مع الكولاجين ومساعدة الترومبوتين الذي يولده التنشيط المتزامن لجهاز التخثر إلى تفعيل الصفيحات وتحرير محتويات حبيباتها و التي تشمل: (ATP, ADP ، السيروتونين، شوارد الكالسيوم، العامل الصفيحي الرابع وهو عامل مضاد للهيبارين ، والعامل الصفيحي الثالث وهو من طبيعة فوسفوليبيدية وهو المطلق لعملية تخثر الدم . والثرومبوكسان A2 المتشكل من حمض الأراشيدونيك الموجود في الشحميات الفوسفورية الموجودة في غشاء الصفيحات.

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

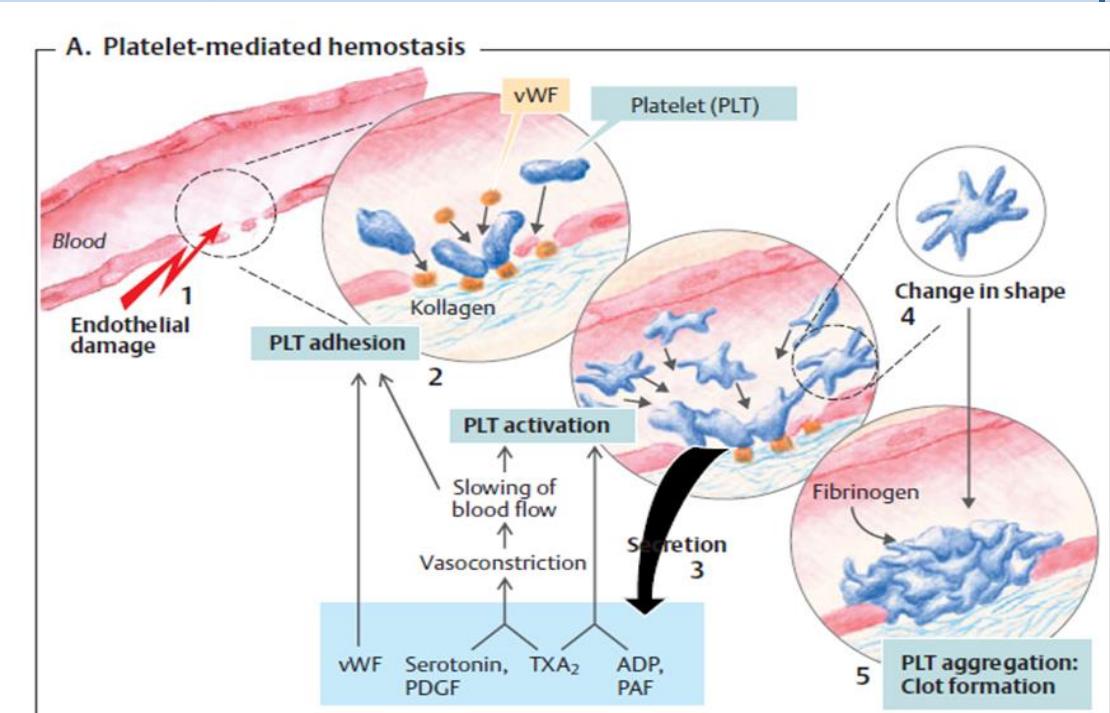


3 - تجمع الصفيحات Platelet aggregation

يبدأ تجمع الصفيحات و التصاقها مع بعضها لإغلاق الفتحة في الوعاء المتأذى ، حيث تأخذ أشكالا غير نظامية بظهور نتوءات على سطحها و يتعزز ذلك بوساطة الثرومبوكسان A2 والـADP، والعامل المصوري الأول (مولد الليفين) Fibrinogen ، ثم تنتفخ هذه الصفيحات وتصبح لزجة، وتنقلص بروتيناتها القلوسة و تلتتصق مع الصفيحات التي سبقتها بالتجمع، في البداية تكون سادة الصفيحات أو الخثرة الصفيحية رخوة ولكنها تتجه في سد الثقب، خاصةً إذا كان صغيراً، ويعتمد ثبات الخثرة على توفر الثرومبين والليفين ، وهكذا تنتهي مرحلة الإرقاء الأولى بتشكيل السادة الصفيحية أو الخثرة البيضاء التي يمكنها إيقاف النزف بحال كان الجرح صغيراً



3 Platelet aggregation



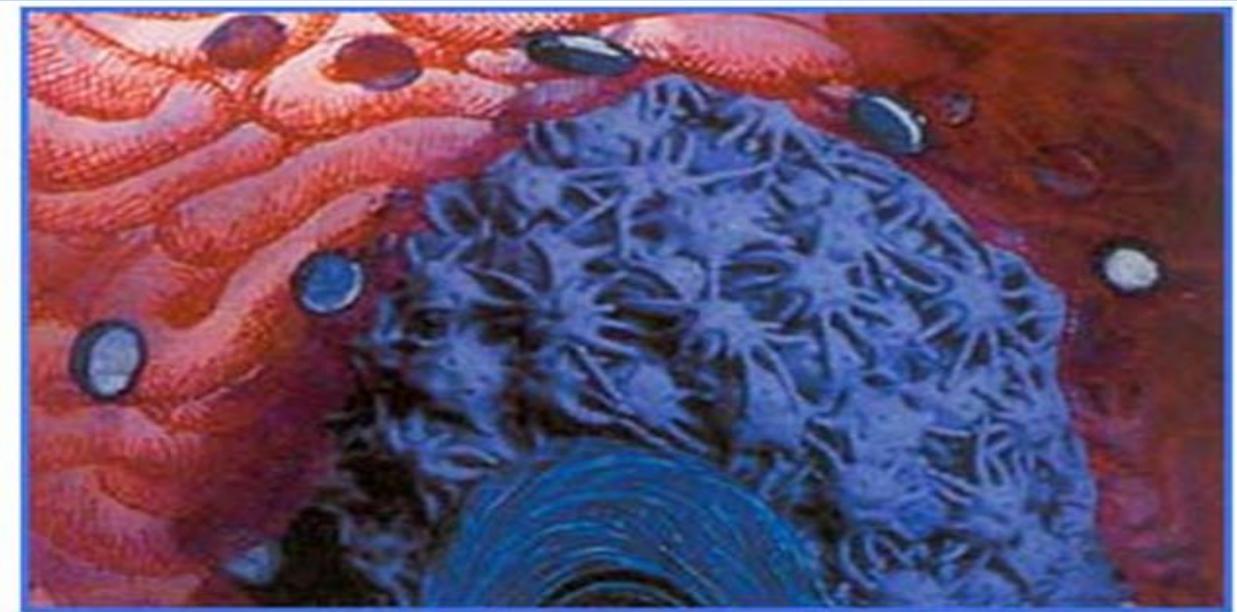
تشكيل السدادة الصفيحية Formation of the platelet plug

الوظيفة الأساسية للصفائحات هي السد المحكم للوعاء الدموي المتأذى من خلال تشكيل **السدادة الصفيحية**.

حالة الوعاء صغير تغلق السدادة الصفيحية الوعاء المتأذى تماماً، و بالتالي يتوقف النزف بالاعتماد على الصفائحات فقط. ويدعى الزمن اللازم لوقف النزف الدموي من وعاء دموي صغير دون تدخل آلية التخثر بزمن النزف.

حالة الوعاء كبير يحتاج النزف حتى يتوقف إلى تفعيل تخثر الدم، إضافة إلى تشكيل السدادة الصفيحية.

تشكل الخثرة الصفيحية



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

أهمية الطريقة التي تقوم بوساطتها الصفائحات بإغلاق الثقب الوعائي.

تستطيع الصفائحات 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 الصفيحية لإيقاف النزف.

تظهر أهمية تشكيل السدادة الصفيحية في إغلاقها للعدد الكبير من التمزقات الوعائية الصغيرة التي تحدث يومياً مئات المرات في الأنسجة الحشوية ، حيث تغلق الثقب الصغيرة الموجودة في خلايا البطانة الوعائية بوساطة الصفائحات التي تندمج فعلياً من خلال البطانة وتشكل غشاء خلويأً بطانياً إضافياً، مما يوضح سبب تشكيل مئات المناطق النزفية تحت الجلد، و ضمن النسج الحشوية عند الشخص الذي يعاني من نقص شديد في عدد الصفائحات الدموية بينما لا يحدث هذا عند الشخص السوي.

٤- تفعيل الصفيحات لعملية التخثر.

بعد أن تجتمع الصفيحات، و تحرر محتوياتها و منها العامل الصفيحي الثالث الذي يطلق عملية التخثر.أو الإرقاء الثانوي

الإرقاء الثانوي أو التخثر Secondary hemostasis coagulation

يتم التخثر وفق ثلات خطوات أساسية هي:

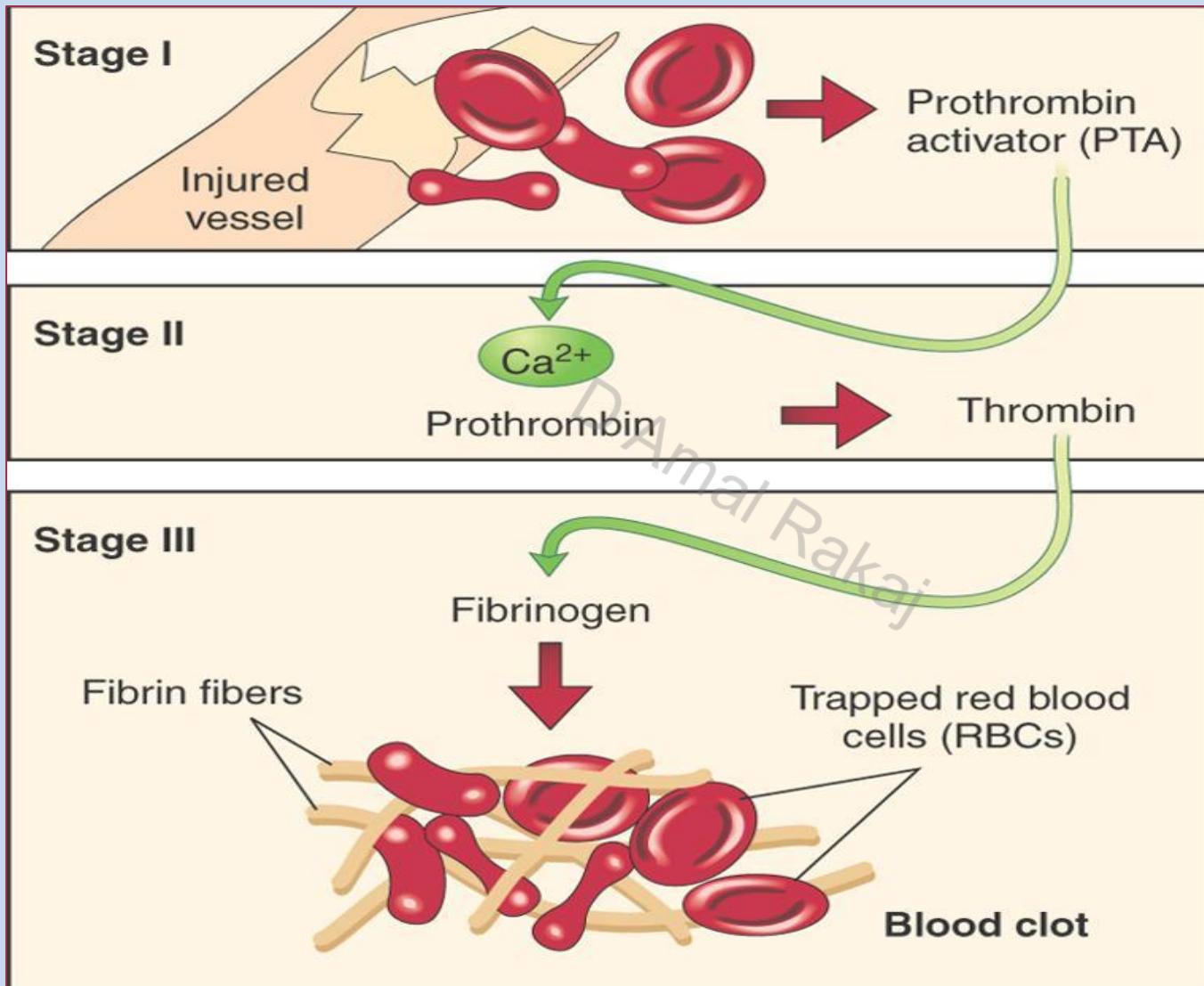
١-تشكيل منشط طليعة الترومبين Prothrombin activator.

هو معقد مؤلف من عدة عوامل يتشكل استجابةً لتمزق الوعاء، أو نتيجةً أذيةً تصيب الدم نفسه .
يتدخل في تشكيل هذا المعقد أكثر من 12 عامل موجود في الدم و يتم تشكيل هذا المنشط وفق سبعين : السبيل الداخلي والسبيل الخارجي.

وهو العامل المحدد لتخثر الدم، لأن ما يليه سريع جداً و يحدث خلال 10 إلى 15 ثانية.

٢- تحفيز تشكيل الترومبين Prothrombin بواسطة منشط طليعة الترومبين Prothrombin activator

٣- تحويل مولد الليفين Fibrinogen المنحل إلى خيوط الليفين Fibrin غير المنحلة التي تصطاد الصفيحات الدموية و خلايا الدم لتشكيل الجلطة بواسطة الترومبين .



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 thromboplastin 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
K _a	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 إنظيم 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 A **Antihemophilic factor A**

يرتبط هذا العامل ارتباطاً وثيقاً بعامل فيلبراند (وهو بروتين مصوري يتغذى 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 يشتراك في تركيب المركب الإنظيمي المسؤول عن تحويل العامل العاشر إلى شكله الفعال.

IX. العامل المضاد للناعور ب **Antihemophilic factor B**

يدعى أيضاً عامل كريستamas يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K

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

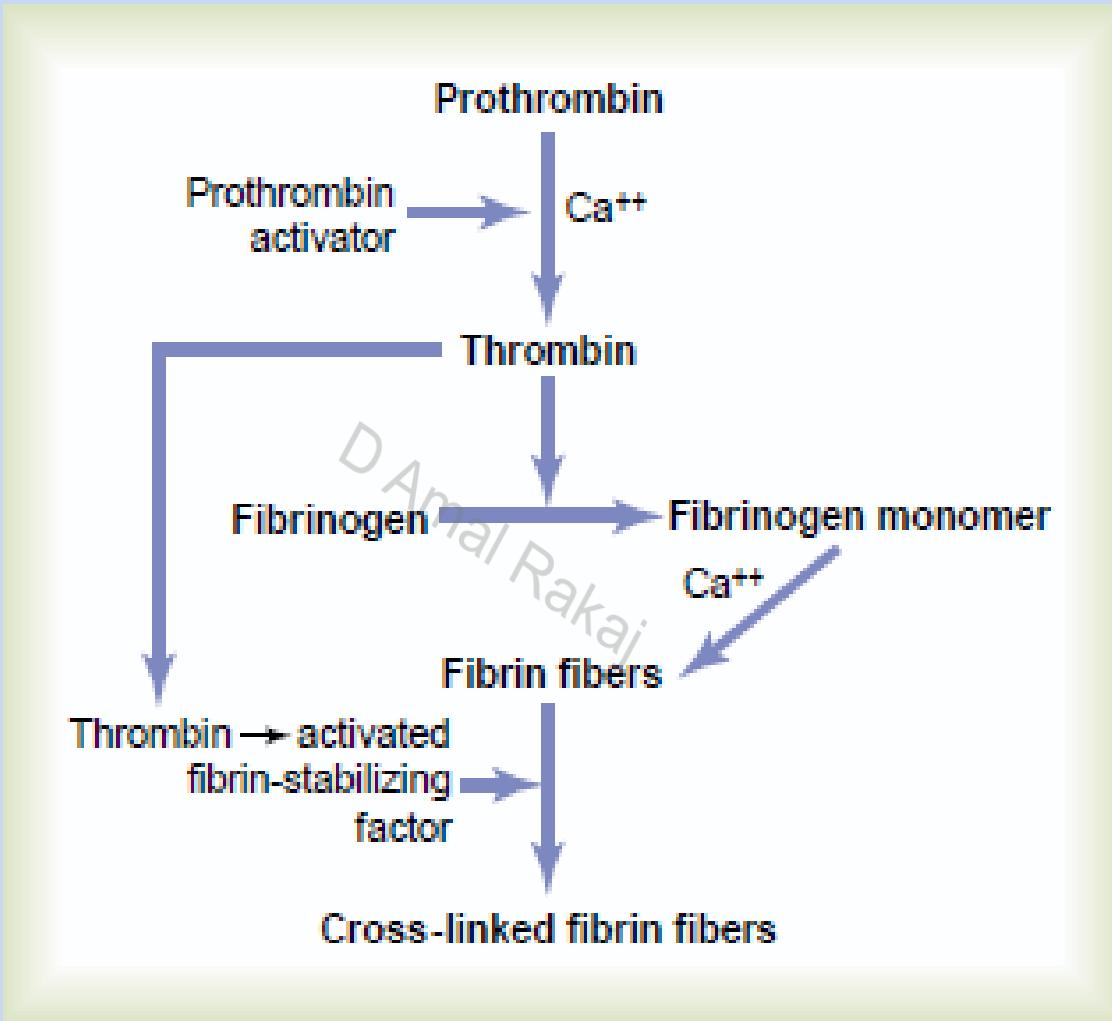
XI. العامل المضاد للناعور ث **Antihemophilic factor C**

كان يدعى سابقاً الترومبوبلاستين المصوري .

XII. عامل هيغمان **Hageman**: يدعى هذا العامل مع العامل XI عالي التماس لأنهما يتفاعلان في الزجاج *In-vitro* عند ملامسة الدم لجسم غريب مما يؤدي لتخثره .

XIII. العامل المثبت لليفين

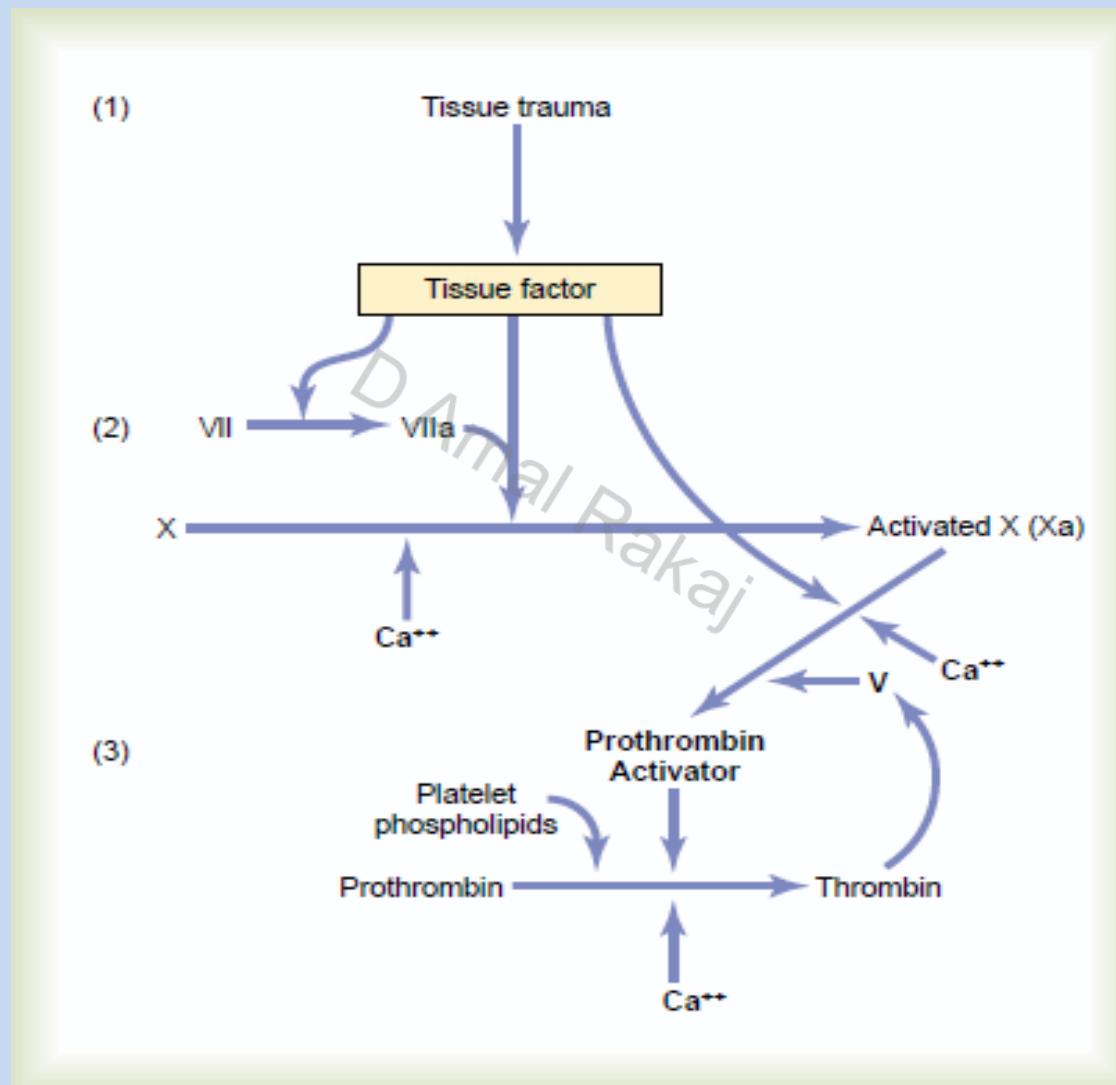
Fibrin-stabilizing factor: وهو طليعة إنظيم يتحول إلى شكله الفعال تحت تأثير الترومبين



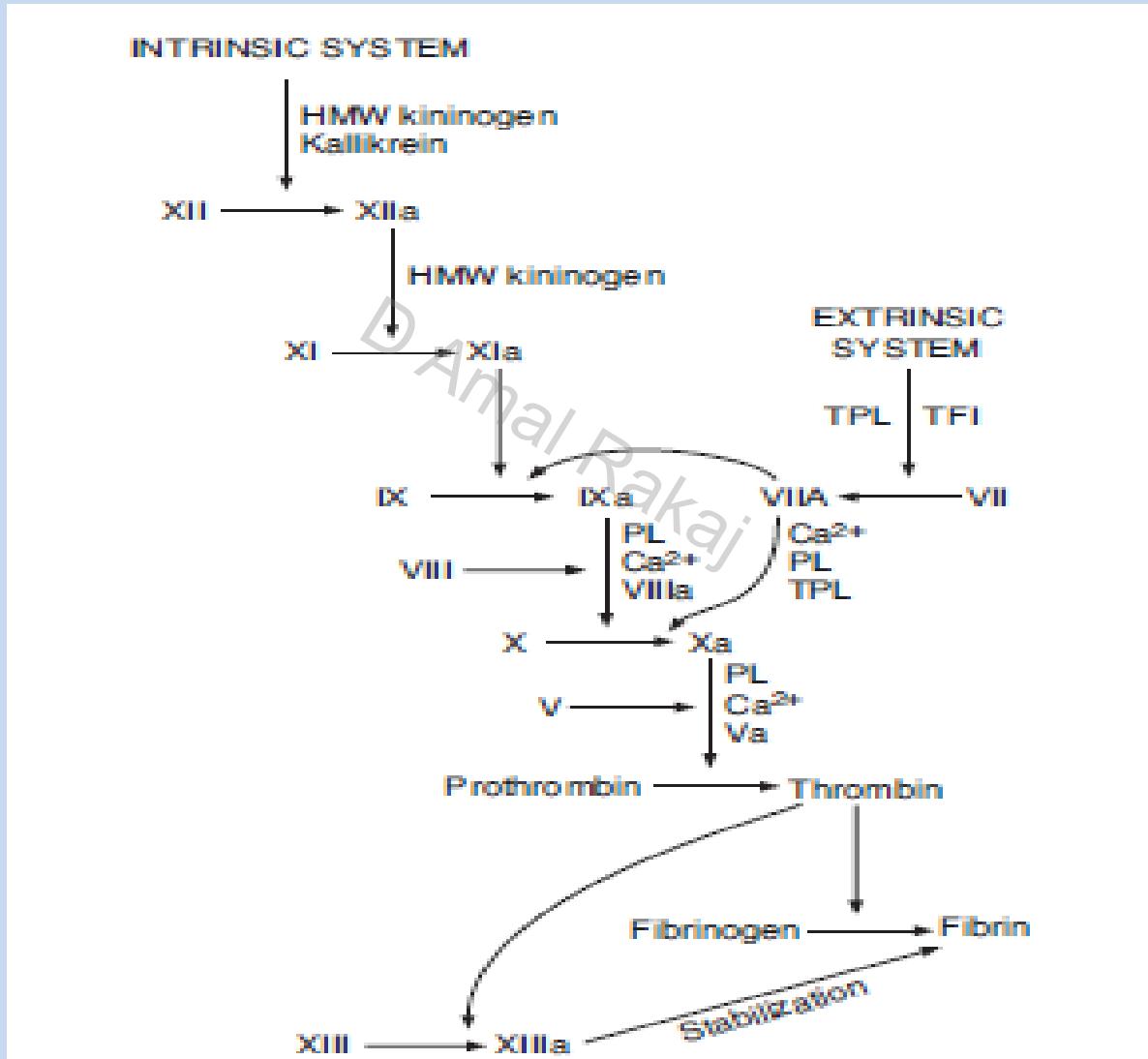
Schema for conversion of prothrombin to thrombin and activation of fibrinogen to form fibrin fibers.

Extrinsic pathway for initiating blood clotting.

شكل منشط طليعة الترومبين بال سبيل الخارجي



السبيلين الداخلي والخارجي للتخثر



Intrinsic pathway for initiating blood clotting.

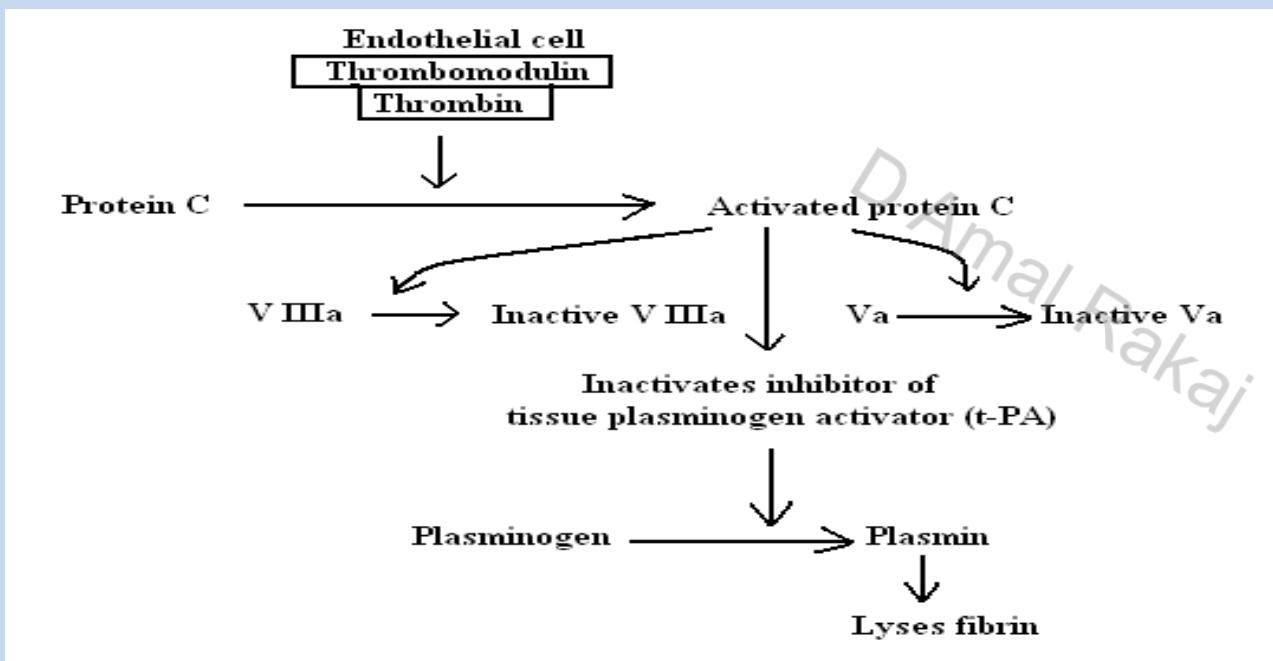
الوقاية من تجلط الدم في الجهاز الوعائي السوي

A- عوامل السطح البطاني

ملوسة البطانة : و هي تمنع تنشيط السبيل الداخلي لتشكيل منشط طليعة الترومبين.

طبقة الكنان السكري : Layer of glycocalyx، و هي مكونة من عديد سكريد مخاطي ملتصق بالسطح الداخلي للبطانة ينفر عوامل التجلط و الصفيحات.

الترومبوموديولين : هو بروتين مرتبط بالغشاء البطاني للوعاء الدموي، يعمل على ربط الترومبين، يؤدي هذا الإرتباط إلى إزالة فعالية الترومبين ، بالإضافة إلى ذلك يفعل المعقد الناجم عن هذا الارتباط البروتين C الذي له دور في منع انتشار التخثر (حيث يرتبط عامل التخثر الخامس والثامن ويثبط مثبط منشط طليعة البلازمين) أي بالنتيجة ينشط البلازمين)



B-العوامل التي تعاكس عمل الترومبين:

1-خيوط الليفين:

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

2- مضاد الترومبين III. Antithrombin 111.

3- الهيبارين.

مضاد تخثر قوي يمنع التخثر من خلال عمله كمضاد مباشر للترومبين بالإضافة لمنعه انقلاب طليعة الترومبين إلى ترومبين.

و هو موجود في العديد من الأنسجة خاصة في الكبد والرئتين والخلايا البدنية والأسسات يستعمل الهيبارين بكثرة في الممارسة الطبية لمنع التجلط داخل الأوعية و لحفظ الدم بحالة سائلة أثناء جراحة القلب المفتوح وفي جyi الدم في المختبرات

تزداد قدرة الهيبارين كمضاد تخثر بارتباطه مع مضاد الترومبين 111 نحو ألف ضعف و يزيل معقد الهيبارين - مضاد الترومبين III عدة عوامل تخثر مفعلة أخرى بالإضافة إلى الترومبين، 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 وأوكزالات الصوديوم والإيتيلين ثنائي الأمين والإيتيلين رباعي الأسيتات .
- 2- تجميع الدم في أوان سطحها مطلية بالبارافين منعا لتفعيل العاملين X_1 - X_{11} اللذين يبدآن عملية التخثر بالسبيل الداخلي
- 3-إضافة الهيبارين من أكثر الوسائل استعمالا (زرقا) تستعمل في جراحة القلب مدة تأثيرها 3-4 ساعات
- 4-الكومارينات أهمها الوارفرين (تؤخذ عن طريق الفم) تمنع تشكيل فيتامين K، تدوم آثارها حتى 48 ساعة

مضادات التخثر الطبيعية

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

وظائف الخثرين (الترومبين) في مجلمل 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 في منع انتشار التخثر

وبما أن للخثرين هذا الدور الهام في عملية التخثر ، وشكله الفعال هذا الأثر الكبير في حدوث هذه العملية الحيوية الهامة واستمرارها

فلم إذا لا ينتشر التخثر في كامل دم العضوية عند الإصابة بجرح أو أذى للاجابة على هذا السؤال نورد مجموعة من الحقائق

تعليق عدم انتشار التخثر في كامل دم العضوية الحية اذا ما بدأ في مكان ما؟

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

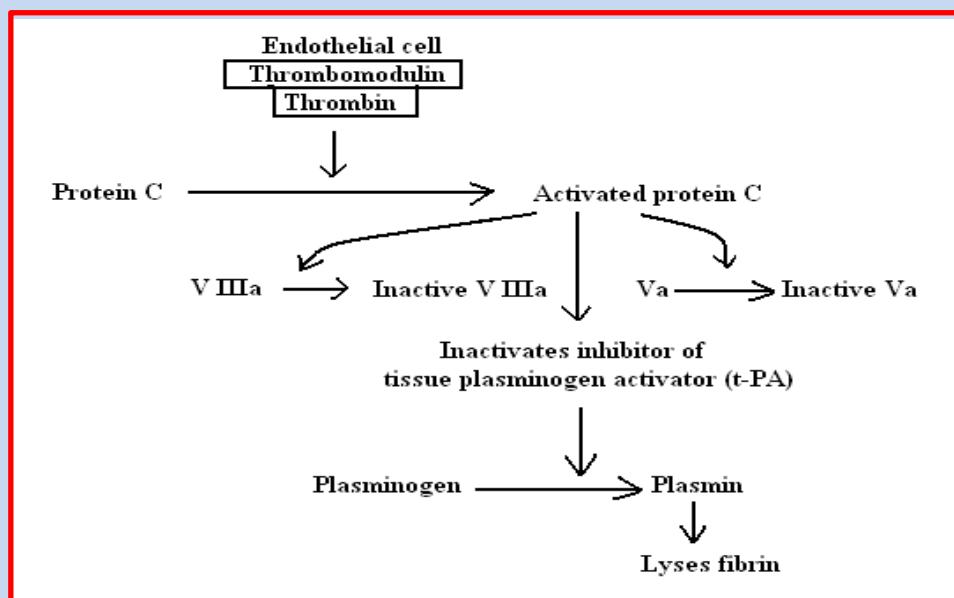
٣-مرحلة التحلل الليفي

بعد تشكل الخثرة لوقف النزف تعمل آليات إعادة تأهيل الوعاء وذلك بتحلل الخثرة الدموية أي ألياف الفيبرين بواسطة إنزيم **البلازمين Plasmin** في حين تعمل آلية التخثر على تكوين الفيبرين .

يؤدي اختلال أحد أطراف التوازن إلى ظهور إما النزف الدموي عند الهضم الزائد للفيبرين أو إلى تشكيل الخثارات التي تسد الأوعية في حال التخثر المفرط .

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

يتتحول طليعة الإنزيم (بلازمينوجين) إلى بلازمين بواسطة منشطات من الكبد بعد حثها من البطانة الوعائية والنسيج المتأذية وبواسطة البروتين Ca المفعول والذي يتفعل بواسطة المعقد الترومبوبيوديلين - ترومبيدين المتشكل بعد حدوث الأذية كما يتربط البروتين Ca الفعال عامل التخثر الثامن والخامس.



يعمل البلازمين على حلِّ ألياف الفيبرين

بعض تجارب الدم

الهيماتوكريت : هو نسبة الكريات الحمر إلى المchora و تكون 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 التتفاف

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 الاعتماد 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 وابيضاضه 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 للتجلط الدم بين 7-10 دقائق

تأثير تناول الأسيرين على تخثر الدم

علمنا أن الصفيحات تفرز لدى تفعيلها ADP ، السيروتونين ، شوارد الكالسيوم ، العامل المثبت للفيبرين ، العامل الصفيحي الثالث والرابع

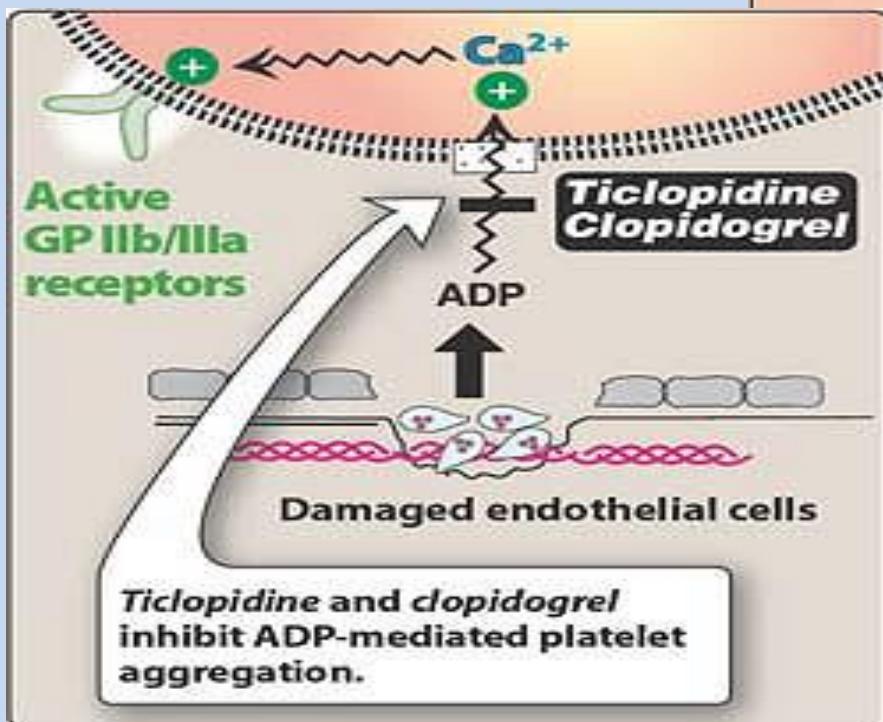
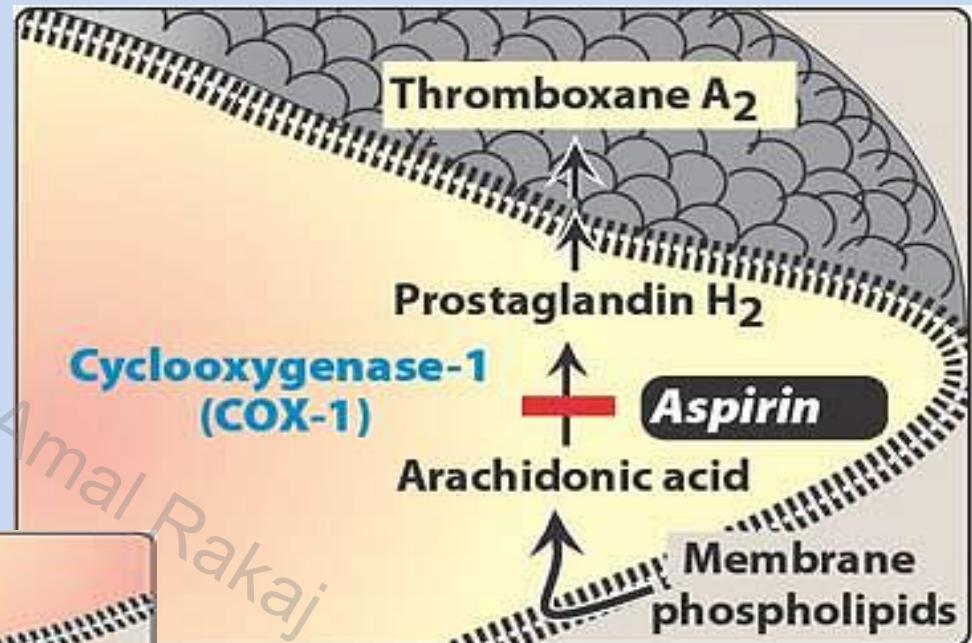
تطلق هذه المواد لدى تماس الصفيحات مع الكولاجين ومساعدة الترومبين مؤديا إلى تشكيل الترومبوكسان A2 من حمض الأراسيونيك من الغشاء الشحمي الفوسفوري للصفيحات ، وهو مقبض وعائي ويساعد على التجمع الصفيحي .

كما ينتج البروستاسيكلين من نفس الحمض لكن من الغشاء الشحمي الفوسفوري للخلايا البطانية للأوعية ، وتأثيره معاكس تماما للترومبوكسان ، أي هو موسع وعائي ويعيق التجمع الصفيحي يحتاج كلاهما إلى وساطة إنزيم السيكلوكسيجيناز.

بالحالات السوية هناك توازن بإنتاج كلا العاملين

إن إعطاء الأسيرين يثبط إنزيم السيكلوكسيجيناز ، وبالتالي فهو يثبط اصطناع كل من البروستاسيكلين والترومبوكسان A2 ، لكن الخلايا البطانية تستطيع تصنيع هذا الإنزيم خلال ساعات مما يؤدي إلى تصنيع البروستاسيكلين ، وبالتالي تثبيط التجمع الصفيحي ، بينما لا تستطيع الصفيحات الموجودة تصنيعه ، ويحتاج الأمر لأيام لحين دخول صفيحات جديدة.

Aspirin irreversibly inhibits platelet cyclooxygenase-1.



Mechanism of action of ticlopidine and clopidogrel. GP = glycoprotein