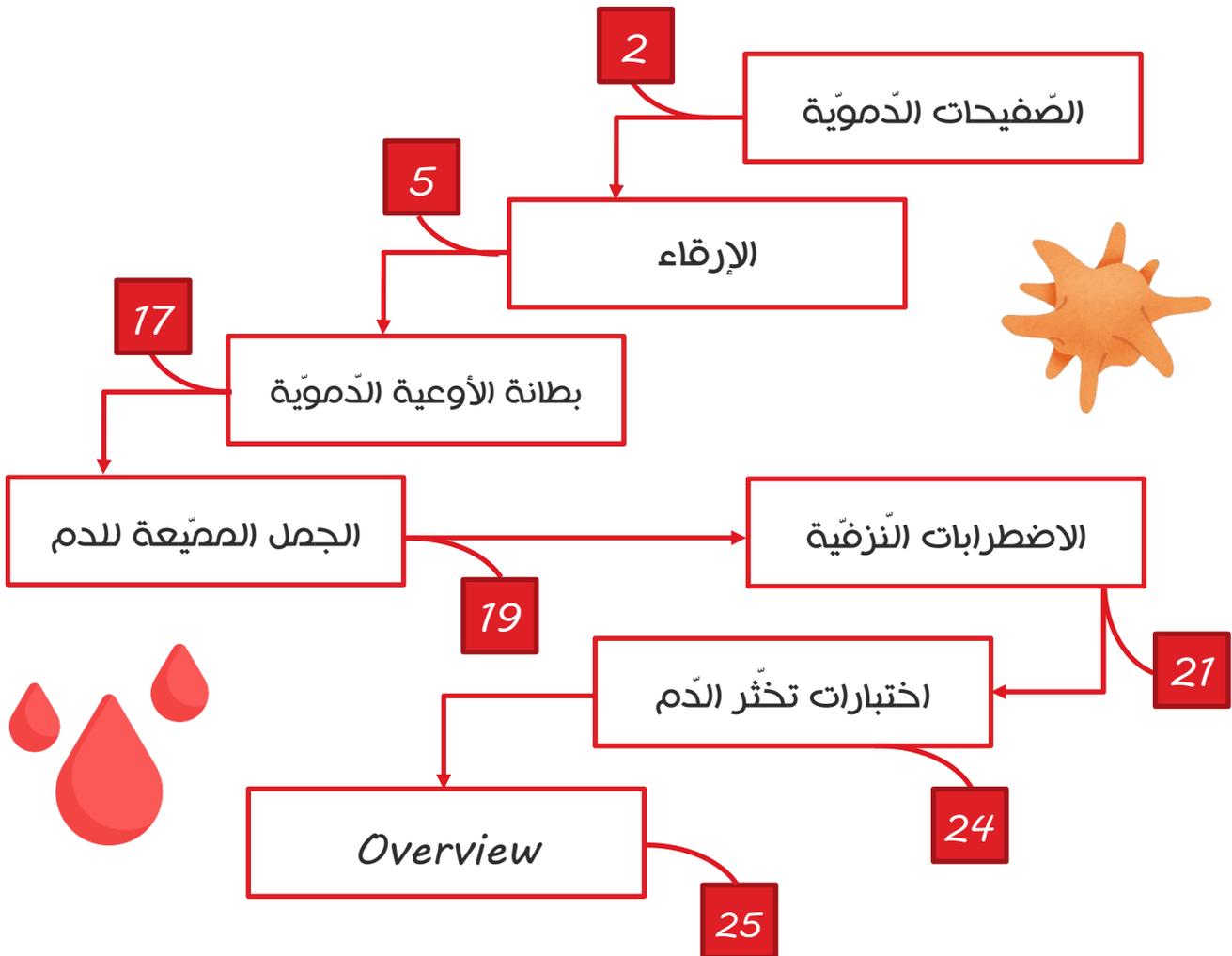


الصفائح الدموية

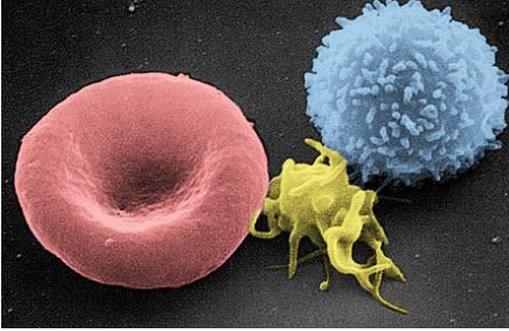
السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

أهلاً بكم زملاءنا الأطباء .. نكمل معكم بالمحاضرة الأخيرة بقسم فيزيولوجيا القلب والدوران مع د. صالح طقم والتي سنتناول فيها موضوع تخثر الدم وعوامله والصفائح الدموية بشيء من التفصيل، نظراً لأهمية الآلية الفيزيولوجية للتخثر وتداخلها مع مواضيع مختلفة مثل الاضطرابات القلبية والورمية ..

الفهرس



الصفائح الدموية Platelets



صورة توضح حجم الصفيحة الدموية أمام الكرية الحمراء والبيضاء.

تعد الصفائح الدموية أصغر عناصر الدم.

قطرها: تتراوح أقطارها بين **2-4 ميكرون**.

مظهرها¹: تبدو على شكل كتل خلوية دائرية أو بيضوية **غير منواة**.

عددها: يبلغ عدد الصفائح السوي **150 - 350 ألف**

صفحة/ملم³ (ميكرو لتر).

◀ تكون الصفائح في النهار أكثر عدداً من الليل، كما تزداد بعد الجهد.

عمرها: مدة وجودها في الدم المحيطي تتراوح بين **6 - 12 يوماً**، أي أن **عمرها قصير** حيث تُزال من الدوران

بواسطة **جملة البلاعم النسيجية²**.

تكونها: تتكون في نقي العظم من خلايا كبيرة تدعى **الميفغاكاريوسيت³ Megakaryocyte** التي تتجزأ

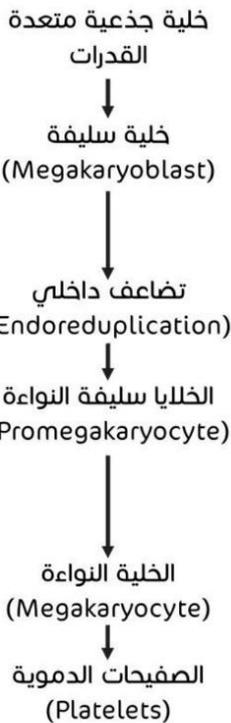
إلى صفائح دموية ويتم ذلك في النقي أو فور دخولها الدم.

خلونا نتذكر شوي



تنشأ جميع خلايا الدم من خلية جذعية واحدة متعددة القدرات موجودة في نقي العظم، وتنشأ منها **سلالة اللمفاويات** التي تتبع مسار لوحدها ثم ينشأ منها **سلالة النقويات** والتي تعطي سلالة الكريات البيضاء غير اللمفاويات بالإضافة إلى سلالة مشتركة للكريات الحمر والصفائح، ومن بعدها **حسب عامل النمو:**

- الإريثروبيوتين يؤدي لتشكيل الكريات الحمر (يُفرز من الكلية بسبب حساسيتها لنقص الأكسجة).
- الترومبوبويتين يؤدي لتشكيل الصفائح (يُفرز من الكبد).



¹ في المسحات الدموية الملونة.

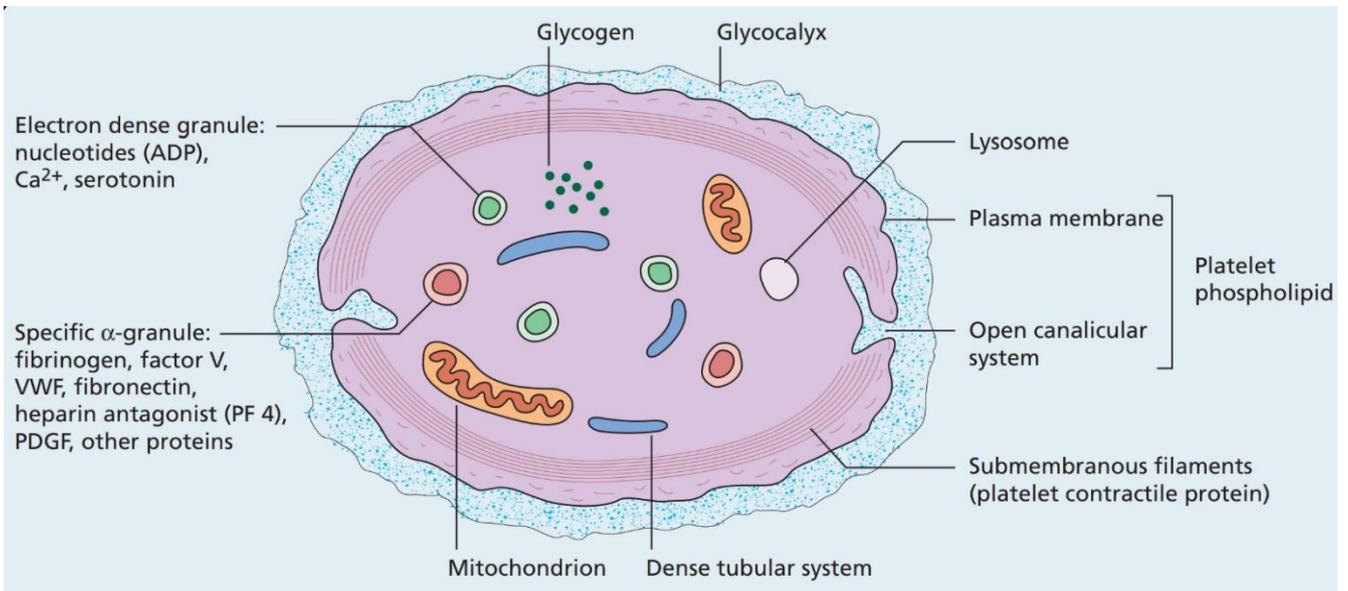
² يُزال أكثر من نصف الصفائح بواسطة البلعميات في **الطحال**.

³ خلايا عملاقة متعددة الصيغة الصبغية تدعى خلايا النواء، تتشدد (تتقطع) نهايات استطالاتها الهيولية لتعطي الصفائح.

الخصائص الفيزيائية والكيميائية للصّفيحات الدّمويّة

تحتوي هيولى (الصفيحات الدموية) على:

- 1. الحبيبات ألفا α Granules:** تظهر مركب التراص P-Selectin على أغشيتها وتحتوي:
 - الفبيرينوجين Fibrinogen والفبيرونيكتين Fibronectin.
 - العوامل الخامس ٧ والثامن VIII من عوامل التخثر.
 - عامل الصفيحات الرابع Heparin binding chemokine.
 - عامل النمو المشتق الصفائحي (PDGF)⁴.
 - عامل النمو المحول ألفا (TGF α)⁵.
- 2. الحبيبات دلتا δ Granules:** وهي حبيبات كثيفة تحتوي:
 - ATP و ADP.
 - شوارد الكالسيوم Ca^{2+} .
 - الهستامين.
 - السيروتونين والأدرينالين.
- 3. جزيئات بروتينية قلوصة هي الأكتين Actin والميوزين Myosin:** تعمل على تقلص الصفيحات.
- 4. بقايا الشبكة الهيولية الباطنة وجهاز غولجي:** يجري تصنيع إنزيمات مختلفة وتخزين كميات كبيرة من شوارد الكالسيوم من خلالها.
- 5. متقدرات ومجموعات إنزيمية:** قادرة على تشكيل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) والأدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP).
- 6. حمل إنزيمية مركّبة للبروستاغلاندينات (ثرمبوكسان A2):** وهي هرمونات موضعية تحدث أنماطاً مختلفةً من التفاعلات على مستوى الأوعية والنسج الموضعية الأخرى.
- 7. العامل المثبت للفيبرين Fibrin Stabilizing Factor:** وهو بروتين يلعب دوراً هاماً في تخثر الدم.



Platelet-derived growth factor⁴
Transforming growth factor α ⁵

يحتوي غشاء الصّفيحات الدّمويّة على:

1. **غلاطة من البروتينات السكرية:** تمنع التصاق الصّفيحات بالبطانة الوعائية **السليمة** ولكن تجعلها تلتصق بالخلايا البطانية **المصابة** وتلتصق أيضاً بأي كولاجين مكشوف من أعماق جدران الوعاء المصاب.
2. **شحميات فوسفورية (فوسفوليبيدات)** تتضمن العامل الصفيحي الثالث.

وظائف الصّفيحات

دور مناعي في التخلص من بعض الالتهابات الداخلية

دور ترميمي في نمو بطانة الأوعية الدّموية

الإرقاء
Hemostasis

للصّفيحات الدّموية دور مهم في الإرقاء Hemostasis الذي يمنع النزف، ويحول دون ضياع الدم؛ وسنفضل فيه.

تحرر الصّفيحات الدّموية **عامل النمو المشتق الصفيحي (PDGF)** الذي يحرض على نمو وتكاثر الخلايا البطانية والخلايا العظمية الملص لجدار الوعاء الدّموي مما يساعد على ترميم الأذية الوعائية.

يمكن أن تلتصق الصّفيحات الدّموية ببعض الالتهابات الداخلية للجراثيم، وتنجذب معها إلى جملة البلاعم النسيجية حيث يتم التخلص منها.

قلّة الصّفيحات الدّمويّة Thrombocytopenia



فرقرية قلة الصّفيحات والبقع الأرجوانية.

- يتمثل في وجود كمية قليلة من الصّفيحات في الدوران.
- يؤدي إلى إحداث ميل **للنزف العفوي** ويكون ذلك بشكل خاص في الشعيرات والوريدات (الأوعية الصغيرة).
- تنقص الصّفيحات بسبب خلل في إنتاجها أو زيادة في تخرّبها.
- لا يحدث النزف عادةً إلّا إذا انخفض عدد الصّفيحات إلى **أقل من 50 ألف/مم³ تقريباً**.

يتميز النزف الناجم عن نقص الصّفيحات بأنه يحدث في الأنسجة كافة، ويظهر على الجلد عدد كبير من البقع الأرجوانية الصغيرة وتدعى بفرقرية قلة الصّفيحات Thrombocytopenia Purpura.

من أهم أسبابها:

نقص الصّفيحات البدئي أو ما يدعى بـ **نقص الصّفيحات الغامض idiopathic thrombocytopenia** لأنه مجهول السبب ويشكل معظم حالات نقص الصّفيحات، ولقد تم في الآونة الأخيرة اكتشاف أضداد نوعية تخرب الصّفيحات الدّموية في دم المصاب وتنتج عادةً عن تشكل مناعة ذاتية ضد صّفيحات الشخص نفسه لسبب مجهول، كما قد تتشكل نتيجة لنقل الدم من شخص لآخر.

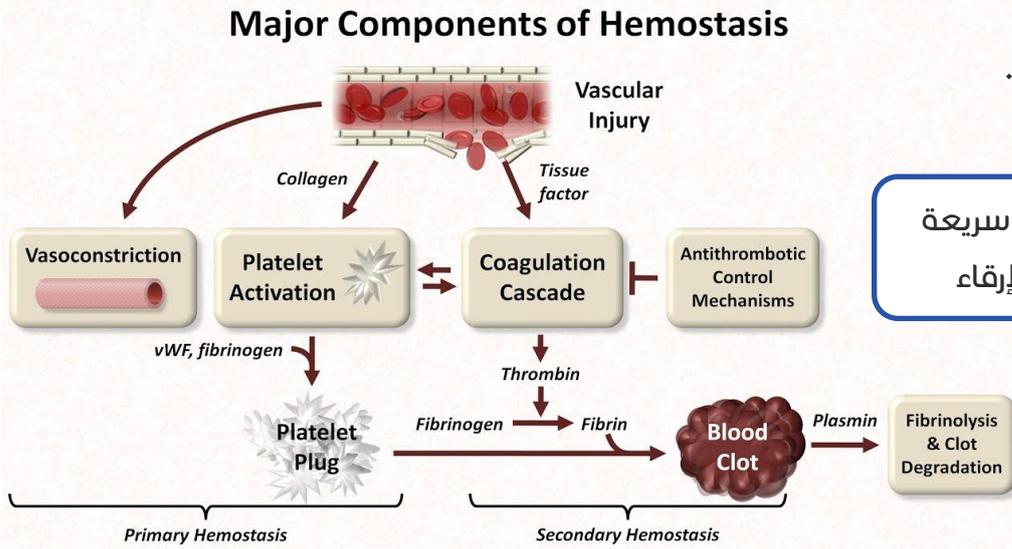
الإرقاء⁶ Hemostasis

- يدل تعبير الإرقاء على مجموعة من الآليات التي تؤدي إلى وقف النزف ومنع فقدان الدم.
- فعندما تتمزق الأوعية الدموية يحدث الإرقاء السّوي في ثلاث مراحل تنتهي بإغلاق الثقب الوعائي بشكل كامل وهي:

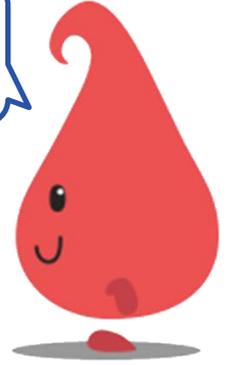
1. الإرقاء الأولي.

2. الإرقاء الثانوي أو تخثر الدم.

3. التحلل الليفي.



اعملك نظرة سريعة
عمرال الإرقاء



أولاً: الإرقاء الأولي Primary Hemostasis

- يتم في هذه المرحلة **تشكيل السدادة الصفيحية platelet plug** التي تكون رخوة إلى حدّ ما في البداية غير أنّها تستطيع إيقاف ضياع الدم إذا كان ثقب الوعاء صغيراً.
- وتتم هذه المرحلة بالشكل الآتي:

1. تشنّج الوعاء (الدموي)⁷

- يعد التضييق الوعائي الموضعي **الاستجابة الفورية** Localized vasoconstriction لجدار الوعاء الدموي المصاب، ويكون هذا التقبض عابراً يدوم فترة وجيزة لا تتعدى دقائق معدودات، ولكنها كافية لتشكيل السدادة الصفيحية وحدوث تخثر الدم.

- يسهم في آلية التقبض الوعائي الموضعي عوامل عصبية وأخرى خلطية، كما أنّها تتأثر بالحالة الاستقلابية العامة للشخص المصاب.

A. العوامل العصبية:

- يؤدي رضح أو إصابة جدار الوعاء الدموي إلى تغيير الكامن الكهربائي مباشرة في مكان الأذية وصدور تنبيه يسبب ظهور **منعكس عصبي عضلي مؤقت** مقبّض لجدار الوعاء المرزوح وبالتالي نقص جريان الدم فيه.
- كما يسهم الألم والتنبهات العصبية الأخرى الصادرة عن النسيج المجاورة في تحريض المنعكسات العصبية العضلية المقبضة للأوعية.

⁶ Hemo = Blood, Stasis = Standing

⁷ يقلل هذا التقبض النزف بشكل عابر، ويعود النزف بشدة إذا لم تتفعل المراحل التالية.

B. العوامل الخَطِيئة:

- ◀ تحرر الصفائح الدموية بعد التصاقها وتكدسها عدة مواد مقبضة للأوعية الدموية مثل الترمبوكسان A2 والسيروتونين (٥-هيدروكسي تريبتامين).
- ◀ تفرز الخلايا البطانية موضعياً **الاندوتيلين Endothelin** وهو عامل مقبض شديد الفعالية.

C. الحالة الاستقلابية العامة:

- ◀ تتأثر **استجابة الأوعية الدموية المرضوحة** للعوامل العصبية والخلطية بالحالة الاستقلابية العامة للشخص المصاب، إذ إن العوز الأكسجيني الحاد Acute Hypoxia والحماض الاستقلابي Metabolic acidosis ينقصان هذه الاستجابة المهمة.

2. تشكيل السدادة (الصفحية):

عندما تتمزق هذه البطانة بسبب أذية ما، تنجذب الصفائح الدموية إلى مكان الأذية⁸ ويحدث تماس مباشر بينها وبين عناصر النسيج الخلوية ECM تحت البطانة وبشكل خاص ألياف الكولاجين. بهذا التلامس تتفعل الصفائح ويتغير شكلها الكروي إلى شكل غير منتظم حيث يظهر عدة نتوءات لتزيد مساحة سطحها، وتطرأ **ثلاثة تغيرات:**



1. التصاق الصفائح Platelets Adhesion:

- ◀ ويكون مع ألياف الكولاجين بتوسط **عامل فون ويلبراند Von-Willebrand factor (vWF)**، والذي يقوم مقام جسر بين مستقبلات على سطح الصفائح (Glycoprotein Ib/GpIb) والكولاجين المعرى، ومع أن الصفائح تستطيع الالتصاق مباشرةً مع الكولاجين فإن ارتباطها بواسطة Vwf-GpIb يكون أقوى وأكثر إرقاءاً.

2. الإفراز Secretion:

أو إطلاق محتويات الحبيبات ألفا ودلتا، ويحدث ذلك **مباشرةً بعد التصاقها**، فتطلق:

- ◀ **شوارد الكالسيوم** من الحبيبات الكثيفة (دلتا) لحاجته في سلسلة التخثر.
- ◀ **الآدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP)** وهو وسيط قوي في تلامص الصفائح مع بعضها، مما يجعل الصفائح الجديدة تطلقه أيضاً وهذا ما يضحّم فعل التراص (تلقيم راجع إيجابي).

⁸ سبب الانجذاب هو تغير الكامن الكهربائي من جهة، وبطء جريان الدم الناجم عن التضيق الوعائي من جهة أخرى.

يُستخدم **الأسبرين** عند مرضى الأوعية حيث تعتمد فعاليته على تثبيط تركيب الترومبوكسان A2.

◀ **الترومبوكسان A2** وهو بروستاغلاندين يتشكل من حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) يتصف بخواصه المقبضة فهو يسهم في إحداث التقبض الوعائي الموضعي، وهو مادة مثيرة لالتصاق الصفيحات مع بعضها لذلك يساعد على التكسد الصفيحي.

◀ **السيروتونين** ويسهم في إحداث التقبض الوعائي الموضعي.

◀ فوسفوليبيد صفيحي يدعى **العامل الصفيحي الثالث**، ويلعب دوراً مهماً في عملية تخثر الدم.

◀ **العامل الصفيحي الرابع** ويدعى عامل التعادل الهيباريني.

◀ **العامل المثبت للفيبرين Fibrin-Stabilizing Factor**، وهو بروتين هام سيبحث لاحقاً.

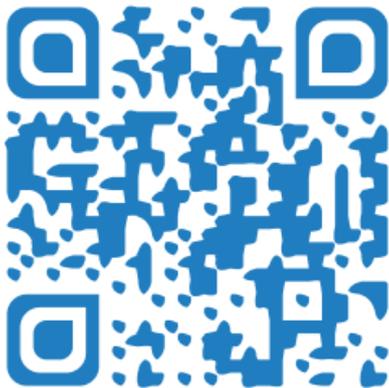
◀ **عامل النمو المشتق الصفائحي (PDGF)** ويسبب نمواً في الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملس الوعائية.

ملاحظة: يؤدي وجود البروتينات العضلية القلوصة وشوارد الكالسيوم في هيولى الصفيحات إلى حدوث **تقلص داخلي** ضمن تلك الصفيحات مما يسهل إطلاق النواتج المتحررة من الصفيحة وانكماش الجلطة الدموية.

3. تراص الصفيحات Platelets Aggregation:

◀ يتلو الافراز والالتصاق، حيث أن إطلاق الصفيحات للترومبوكسان A2 يحرض أيضاً تراص صفيحات جديدة، نتيجة لذلك ترتص الصفيحات بعضها فوق بعض لتكون **سدادة الإرقاء الأولية Primary Hemostatic Plug** وهي عكوسة، ولكن مع تفعيل شلال التخثر وتفعيل الترومبين الذي يرتبط مع مستقبلات سطوح الصفيحات ومع وجود ADP و TXA2 يتضخم التراص لدرجة كبيرة، ويتبع ذلك انكماش في الصفيحات بفعل الأكتين والميوزين مما يحولها إلى كتلة غير قابلة للتفرق.

◀ وفي نفس الوقت يقوم الترومبين بتحويل الفيبرينوجين إلى فيبرين الذي يتوضع خلال وحول سدادة الصفيحات مثبتاً الصفيحات في مكانها، وحينها تسمى **سدادة الإرقاء الثانوية Secondary Hemostatic Plug**.



فيديوهان يتحدثان عن الإرقاء
الأولي وتشكيل السدادة
الصفيحية



سنكلم أكثر عن عاملين مهمين في الإرقاء الأولي، وهما:

عامل فون ويلبراند (vWF) Von-Willebrand factor:

- بروتين بلازمي يساهم في مرحلة الإرقاء الأولي.
- تركبه وتطلقه الخلايا البطانية المتأذية.
- له دور مهم في حدوث التكدس الصفحي حيث يرتبط مع **مستقبلات سطح الصفائح GpIb** ومع ألياف الكولاجين.
- يرتبط ارتباطاً وثيقاً مع العامل الثامن المصوّري (العامل المضاد للناعور).
- يسبب غيابه الخلقى (مرض فون ويلبراند) أو غياب مستقبلاته على الصفائح إلى حدوث نزوف شديدة.

الفيبرينوجين Fibrinogen:

- له دور مهم في تراص الصفائح غير دوره كعامل تخثر.
- حيث أن تفعيل ADP للصفائح يحدث تبدلات في **المستقبل GpIIb-IIIa** الموجود على سطح أغشية هذه الصفائح فتصبح قادرة على الارتباط مع الفيبرينوجين مؤلفة التراص بينها.
- تظهر أهمية هذا الارتباط عند المرضى الذين تغيب عندهم هذه المستقبلات البروتينية (GpIIb-IIIa) جينياً أو تكون بحالة غير فعالة حيث يتظاهر ذلك باضطرابات نزفية.
- من جهة أخرى يُستعمل مضادات هذا المستقبل في **منع تراص الصفائح** بعد التداخلات الوعائية (زراعة الأوعية الدموية).

صورة جميلة توضح عامل فون ويلبراند والفيبرينوجين ومستقبلاتها على سطح الصفحة الدموية

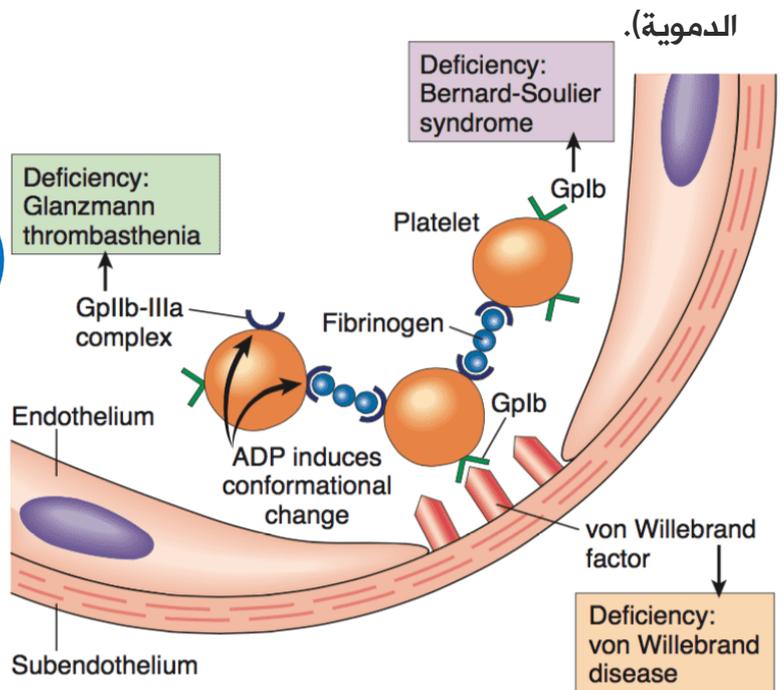
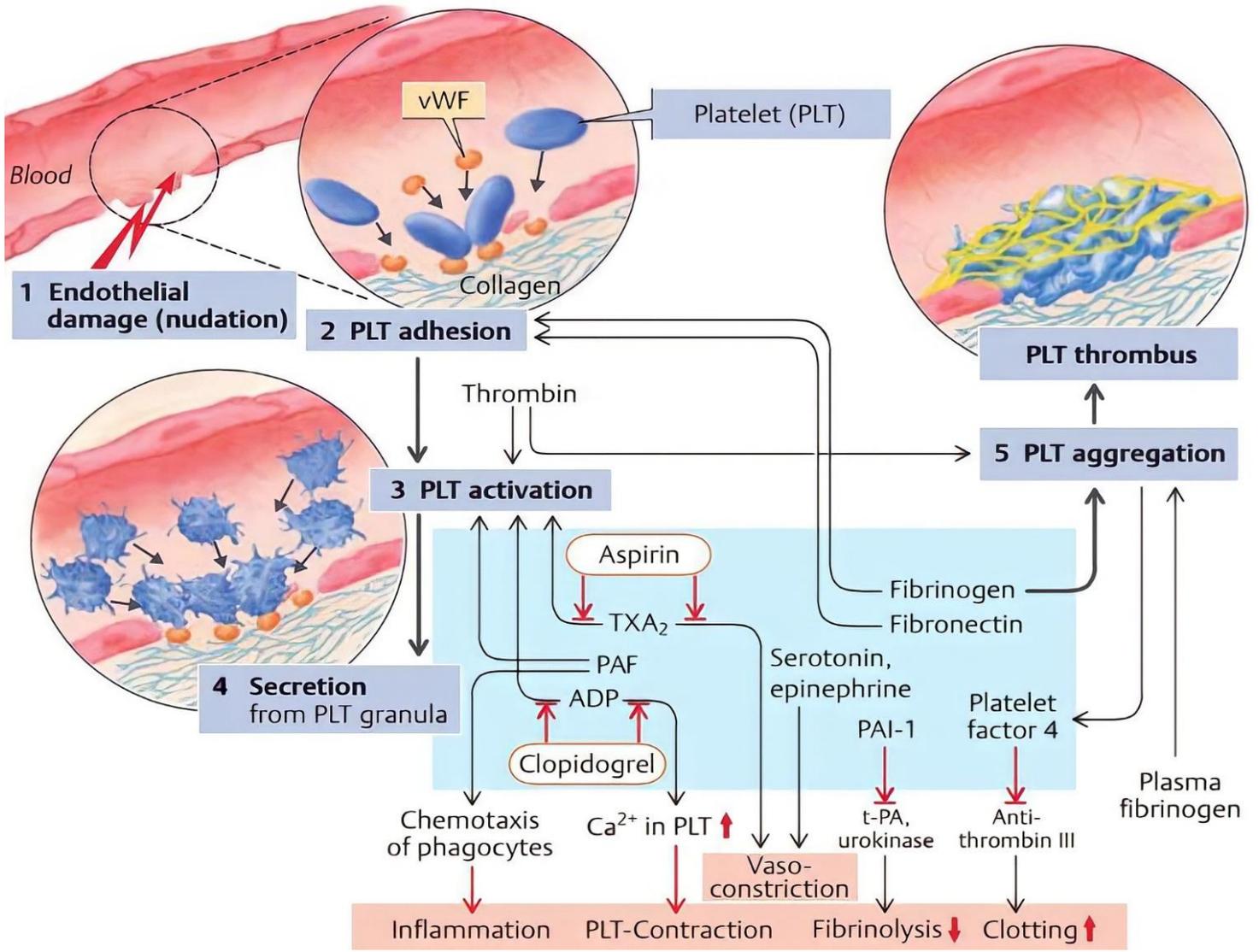


Figure 4-5 Platelet adhesion and aggregation. Von Willebrand factor functions as an adhesion bridge between subendothelial collagen and the glycoprotein Ib (GpIb) platelet receptor. Aggregation is accomplished by fibrinogen bridging GpIIb-IIIa receptors on different platelets. Congenital deficiencies in the various receptors or bridging molecules lead to the diseases indicated in the colored boxes. ADP, adenosine diphosphate.



صورة تُلخّص عمل الصفيحات في الإرقاء

نلاحظ من الصورة:

- ◀ يتم تثبيط فعالية الترمبوكسان TXA_2 بواسطة الأسبرين.
- ◀ مستقبل ADP على الصفيحات هدف لدواء Clopidogrel وهو من أكثر الأدوية المضادة للصفيحات انتشاراً، وله تطبيقات كثيرة في أمراض القلبية والعصبية.
- ◀ من أهم وظائف الترومبين تفعيل الصفيحات وهذا ما يضم عملية التخثر، وليس للترومبين تطبيقات دائية.

ثانياً: الإرقاء الثانوي أو التخثر Coagulation

- ❖ التخثر عملية حيوية هامة (غاية في التعقيد) تنجم عن سلسلة من التفاعلات التي تنتهي بتحول مولد الليفين وهو بروتين دموي منحل إلى ليفين الذي يكون على شكل شبكة من الخيوط المتماسكة غير المنحلة، والتي تدخل في تركيب سداة الإرقاء الصفيفية غير الثابتة، فتحولها إلى سداة ثابتة تحبس في عناصر الدم المصورة.
- ❖ يشترك في عملية التخثر ثلاثة عشر عاملاً **من أصل مصوري** بالإضافة إلى العاملين **الصفيفيين** الثالث والرابع.

عوامل التخثر المصورة

رقم العامل	اسم العامل
I	الفيبرينوجين Fibrinogen
II	البروثرومبين Prothrombin
III	العامل النسيجي Tissue Factor
IV	شوارد الكالسيوم Ca^{+2}
V	طليعة الأكسيليرين Proaccelerin
VI	ملغى
VII	طليعة الكونفرتين Proconvertin
VIII	العامل المضاد للناعور A Antihemophilic Factor
IX	عامل كريسماس Christmas Factor / عامل مضاد للناعور B
X	عامل ستوارت Stuart Factor
XI	طليعة الترومبوبلاستين البلازمي Plasma Thromboplastin Antecedent / مضاد للناعور C
XII	عامل هاجمان Hageman
XIII	العامل المثبت للفيبرين Fibrin Stabilizing Factor

ملاحظات:

- هذه العوامل موجودة في الدوران وغير مفعلة في الحالة الطبيعية.
- العوامل III و VII هي عوامل السبيل الخارجي.
- العوامل VIII و IX و X و XI و XII هي عوامل الطريق الداخلي.
- العوامل I و II و V و VII و X و XIII هي عوامل مشتركة بين السبيلين.
- العوامل التي تصنع في الكبد بوجود الفيتامين K هي II و VII و XI و X (للحفظ 1972).
- العامل الثالث هو العامل **الوحيد** الموجود **في الأنسجة** يدعى أيضاً الترومبوبلاستين النسيجي.
- الصفيفات من أهم عوامل التخثر، ليس فقط في تشكيل الخثرة البدئية بل وأيضاً إن معظم تفاعلات التخثر الأساسية تحدث على الفوسفوليبيدات الصفيفية.

آلية التّخثر الدّمويّ

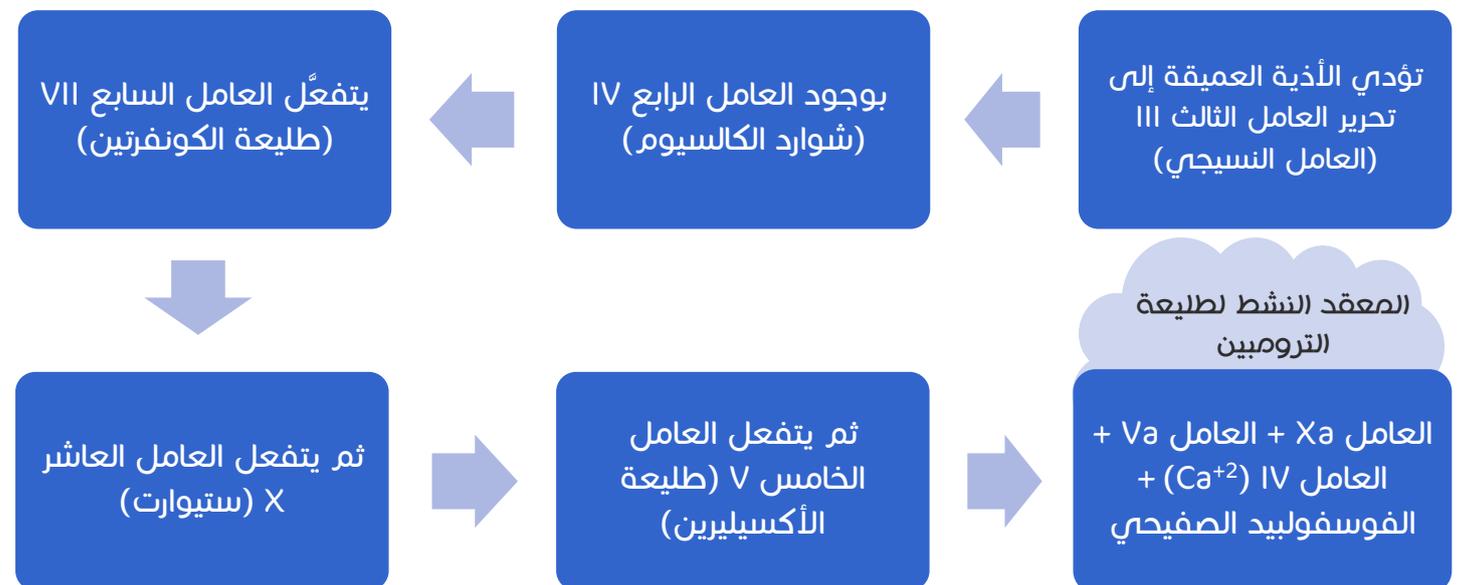
- ❖ أو ما يدعى بشلال التّخثر Coagulation Cascade وهو مجموعة من الأنزيمات التي تفعل بعضها البعض، يتكون كل تفاعل ضمن السلسلة من اجتماع:
- ❖ **إنزيم Enzyme**: وهو عنصر في شلال التّخثر جرى تفعيله.
- ❖ **إنزيم تم تفعيله Substance**: الشكل الطبيعي لعامل التّخثر Proenzyme.
- ❖ **عامل مساعد Cofactor**: عامل يفيد في تسريع التفاعل.
- ❖ بعض هذه العناصر تجتمع على معقد فوسفوليبيدي وتربطها معاً شاردة الكالسيوم، وهكذا تتم تفاعلات شلالات التّخثر في بؤر محدودة حيث يمكن أن تجتمع هذه العناصر على سطوح الصفائح المغفلة.
- ❖ ويمكن تقسيم هذه السلسلة من التفاعلات في **ثلاث مراحل أساسية**:

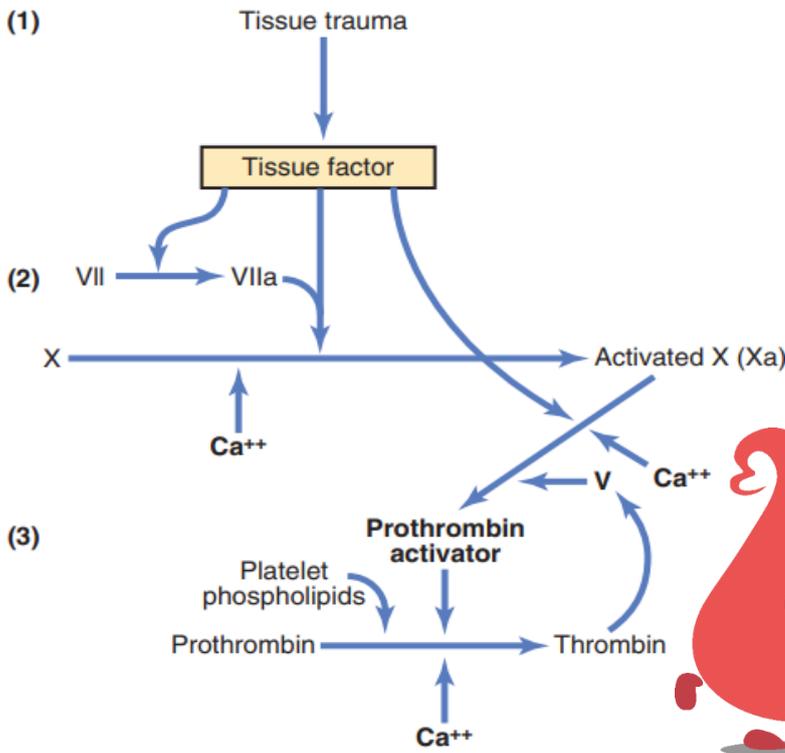
المرحلة الأولى	المرحلة الثانية	المرحلة الثالثة
• تشكيل المعقد الأنزيمي المنشط للبروترومبين Prothrombin activator	• تحويل البروترومبين إلى ترومبين (خثرين)	• تحويل الفيبرينوجين إلى فبرين (ليفين).

المرحلة الأولى: تشكيل المعقد الأنزيمي المنشط لطبيعة الترومبين

- يتم تشكيل منشط طبيعة الترومبين بطريقتين أساسيتين على الرغم من التداخل النسبي الدائم بينهما وهما:
- ❖ **السيبل الخارجي المنشأ** الذي يبدأ من رضح جدران الأوعية والأنسجة المحيطة بها (أذية عميقة).
- ❖ **السيبل الداخلي المنشأ** الذي يبدأ مع تخريب في الدم نفسه أو لدى تعرضه للكولاجين في جدار الوعاء المتضرر (الأذية لم تصل إلى النسيج).

السيبل الخارجي لتشكيل منشط طبيعة الترومبين:





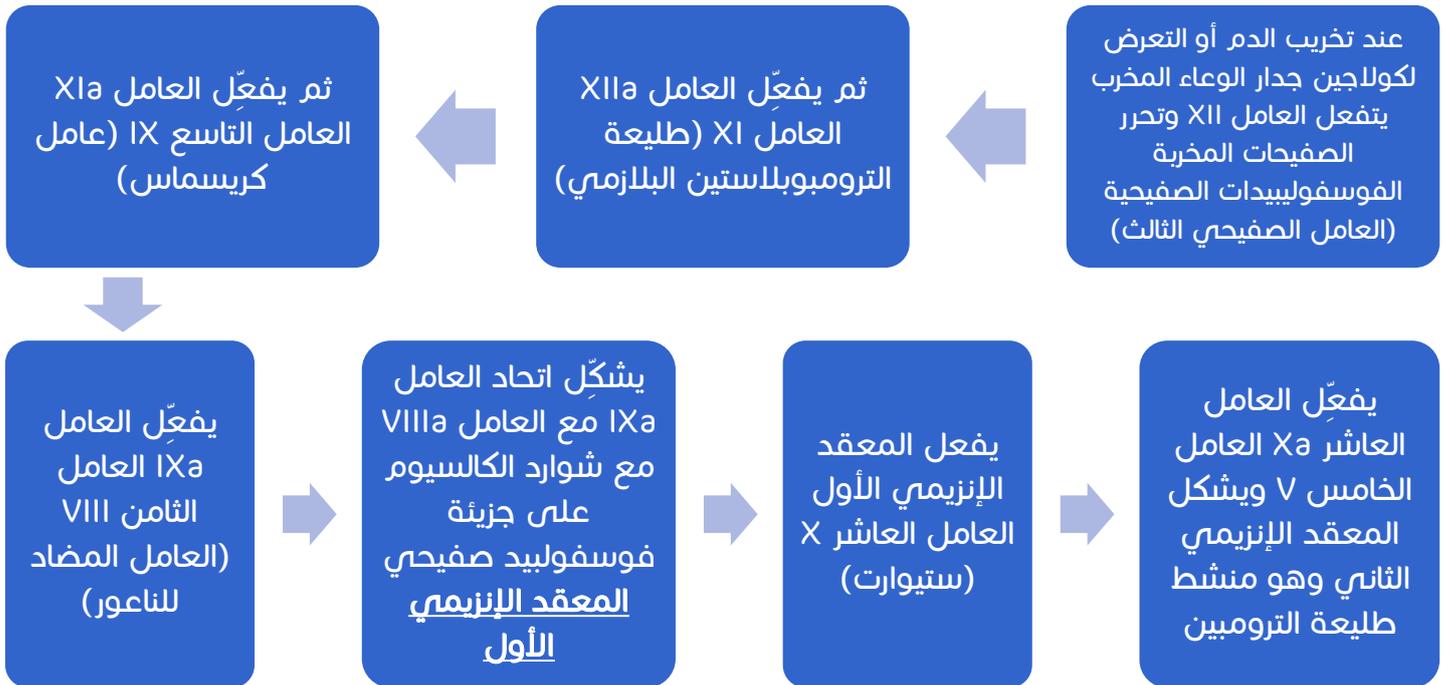
السبيل الخارجي Extrinsic pathway

شو هي الـ a جنب رمز عامل التخثر؟!

هي جاية من activated يعني مُفَعَّل.



السبيل الداخلي لتشكيل منشط طليعة الترومبين:



ملاحظات:

1. يعمل المعقد الإنزيمي الثاني بألية تلقيم راجع إيجابي على تشكيل المعقد الإنزيمي الأول.
2. يحتاج تفعيل العامل XI إلى عوامل مساعدة هي الكينينوجين kininogen والبريكاليكرين prekallikrein.
3. توجد حاجة لأيونات الكالسيوم في الطريق الداخلي لتحفيز أو تسريع كل فعالياته ما عدا أول خطوتين، لذلك لا يتم التخثر عند غياب شوارد الكالسيوم.

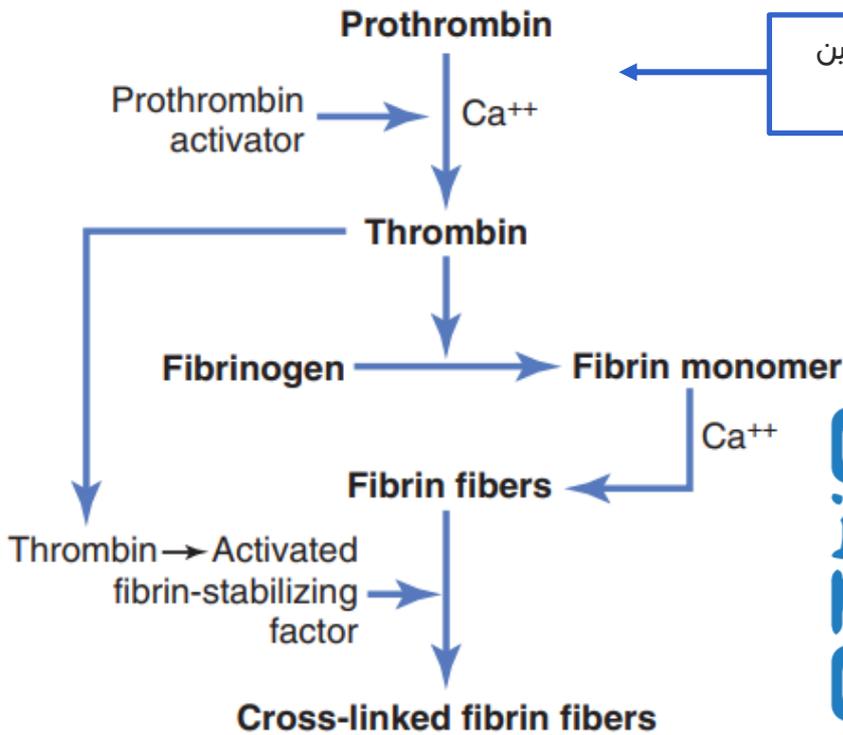
المرحلة الثانية: تشكّل الترومبين (الخرين)

يؤدي منشط طليعة الترومبين سواء أكان مصدره من السبيل الخارجي أو الداخلي وبوجود شوارد الكالسيوم إلى تحويل البروترومبين إلى ترومبين، حيث أن الفرق بينهم هو بروتين مرتفع الوزن الجزيئي وفقدانه ينقص نصف الوزن. ويمارس الترومبين المتشكل **تلقياً راجعاً إيجابياً** في تكون المعقد الإنزيمي الأول والمعقد الإنزيمي الثاني عبر تفعيله لعدة عوامل تخثر، فهو بذلك يساهم في تسريع تشكيل ذاته وتضخيم عملية التخثر.

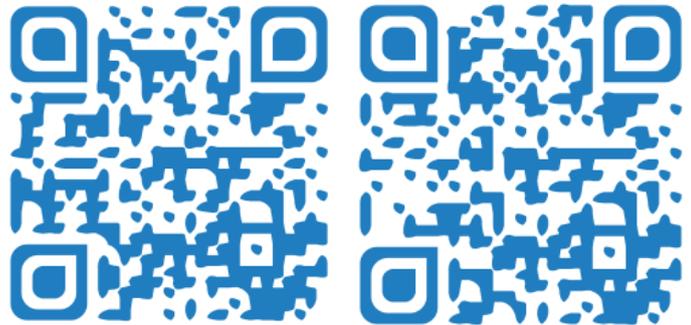
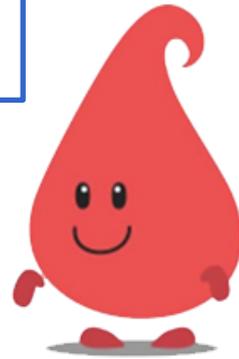
المرحلة الثالثة: تشكّل الليفين

يتم تشكّل الليفين من مولد الليفين تحت تأثير الترومبين وبوجود العامل المصوري XIII (العامل المثبت للفيبرين) وشوارد الكالسيوم ويحدث ذلك على النحو التالي:

- الترومبين أنزيم بروتيني له القدرة على حل البروتين؛ إذ إنه يحرر الببتيدين A, B من مولد الليفين بواسطة فصمه الروابط الببتيديّة الموجودة ما بين الأرجينين Arginine والجليسين Glycine.
- مما يؤدي إلى تحول جزيئة مولد الليفين إلى جزيئة ليفينية قابلة للتكوثر مع جزيئات ليفينية أخرى.
- كما أن الترومبين يحول العامل XIII إلى شكله الفعال، ويتم ذلك بوجود شوارد الكالسيوم ويقوم هذا الشكل الفعال للعامل XIII بإحداث روابط تكافؤية شديدة المقاومة ما بين الجزيئات الليفية الموحودة⁹، مما ينتج عنه تشكّل **خيوط ليفية غير منحلة**، مرنة وذات مقاومة كبيرة تحصر في عيونها خلايا دموية و صفيحات و بلازما.



ومثل مانن موضحين
بهاد الشكل

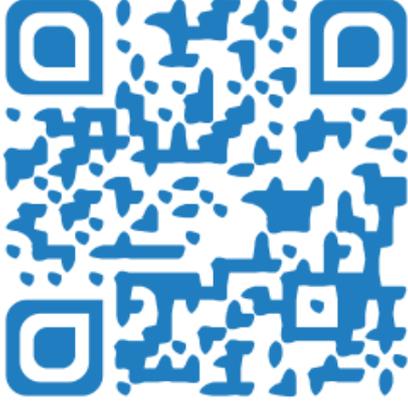


فيديوهان عن الإرقاء الثانوي وتفعيل
شلل التخثر

⁹ يولد العامل XIII المفعل أيضاً روابط تعابرية متعددة بين خيوط الليفين المتجاورة، ويضيف ذلك قوة شديدة ثلاثية الأبعاد لشبكة الليفين.

ثالثاً: التحلل الليفيّني أو حل الجلطات الدّمويّة Fibrinolysis

❖ بعد تشكل الخثرة نحتاج إلى حلها بعد عدة أيام (أي بعد أن توقف الخثرة النزيف) وذلك لتأمين نفوذية الأوعية المغلقة بواسطة الخثرة وإعادة فتحها، لذلك يتعرض الليفين Fibrin للانحلال بعملية تقويض إنزيمي.



فيديو عن انحلال الخثرة

❖ تعد هذه العملية وظيفية سوية من وظائف الدم، تسهم في **صون انفتاح الأوعية الدّمويّة** في الشروط الوظيفية والمرضية، ويمكن عد هذه العملية قوى موازنة ومساوية من حيث الأهمية لحدثية التجلط ذاتها، ففي حين تعمل آلية التخثر على تخزين الليفين فإن آلية الانحلال تعمل على إزاحتها؛ وإذا ما اختل أحد طرفي هذه الموازنة فإن النتيجة النهائية يمكن أن تتجلى بظهور **ميل للنزف الدّموي** عند الحل الزائد لليفين أو بحدوث **الخثار** وسد الأوعية عند التجلط المفرط.

❖ يتم انحلال الفيبرين بفعل إنزيم البلازمين الذي يشتق من بروتين بلازمي يدعى مولد البلازمين Plasminogen (وهو غلوبولين بيتاوي).

تنشيط مولد البلازمين لتكوين البلازمين

يتم ذلك بواسطة **العامل XII** أو بتحرير النسيج المتأذية والبطانة الوعائية منشطاً قوياً يسمى **منشط مولد البلازمين**

النسيجي (t-PA) tissue plasminogen activator¹⁰

والبلازمين هو إنزيم حال للبروتين غير نوعي¹¹ يقوم بـ:

كا هضم ألياف الفبرين غير المرغوب فيها (المطلوب التخلص منه)، والمتوضعة ضمن الأوعية أو خارجها.

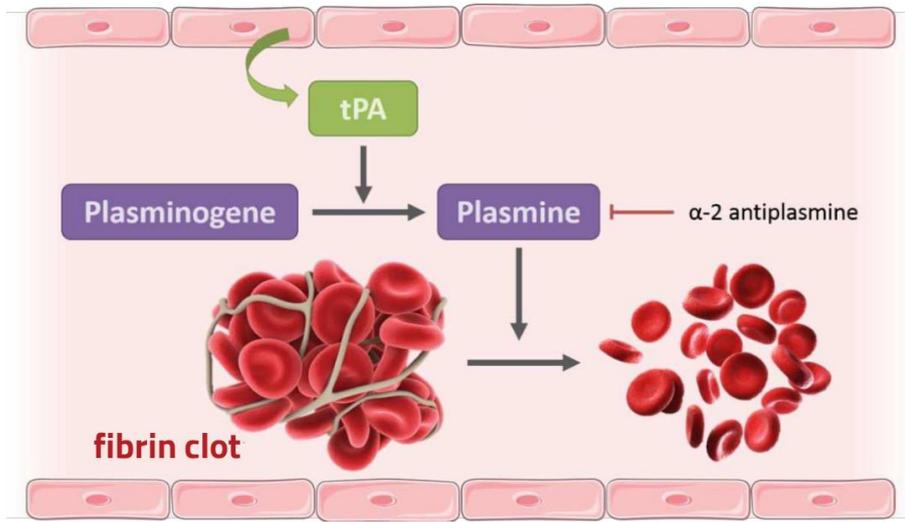
كب هضم بعض عوامل التخثر الأخرى غير الفيبرين (مثل مولد الفبرين والعامل V و VIII وغيرها..).

يرتبط البلازمين الجوال في الدم مباشرةً مع **α -2 Antiplasmin** الجوال في الدم، حيث تمنع امتداد فعلها بعيداً في مناطق أخرى.

- يكون الجهاز الإنزيمي الحال لليفين في الظروف الطبيعية مكبوحاً بواسطة **مثبطات منشطات مولد البلازمين (PAIs) Plasminogen Activator Inhibitors** والتي ينتجها الكبد والخلايا البطانية وتقوم بتعطيل t-PA فتحصر تحلل الليفين وتساعد في حدوث تفاعلات تخثر جديدة.
- تزداد PAIs بتأثير بعض وسائط الالتهاب مما يسبب ترافق التهاب الأوعية بحدوث التجلط فيها.
- إن ارتفاع كمية نواتج تفكيك أو تجزئة الفيبرين في المصورة يعتبر مقياساً مفيداً لتقدير تطور بعض الأمراض (التخثر المنتشر داخل الأوعية، خثار الأوردة العميقة، الصمات الخثرية الرئوية).

¹⁰ يوجد منشطات عدة غيره مثل الستربتوكيناز Streptokinase وهو دواء يتم استخدامه لحل الخثرات في بعض حالات احتشاء عضلة القلب والجلطات الدّموية الشريانية.
¹¹ يشبه الترسين المفرز من البكترياس.

■ إن إحدى الوظائف المهمة بشكل خاص لجملة البلازمين هي إزالة الجلطات الدقيقة من ملايين الأوعية المحيطة الصغيرة التي ستصبح في النهاية مسدودة إذا لم تكن هناك طريقة لإزالتها.

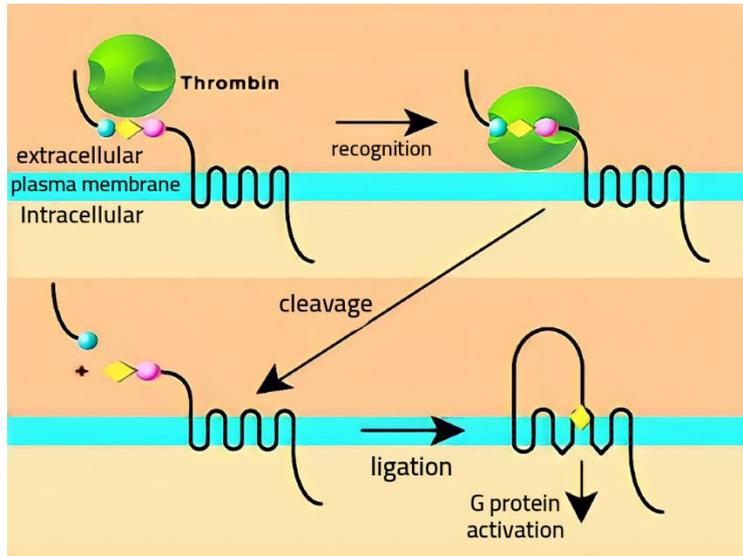


صورة توضح دور الـ t-PA في تفعيل البلازمينوجين ومن ثم حل الخثرة.

دور الترومبين كمضاد للتخثر

إضافة لتفعيل المرحلة الأخيرة من الإرقاء، فإن الترومبين يمارس مجموعة كبيرة من التأثيرات الوعائية والالتهابية الموضعية حتى أنه يشارك في الحد من انتشار عملية الخثار.

معظم التأثيرات الوسيطة تحدث بفضل مستقبلات الترومبين¹²



آلية عمل هذه المستقبلات دقيقة ومثيرة للاهتمام حيث

تنتهي بقص نهاية مستقبل الترومبين بالفعل الحال البروتين الذي يتمتع به الترومبين، إن ذلك يولد ببتيداً رابطاً يستند إلى مكان خاص في المستقبل نفسه مسبباً تبدلات ضرورية لتفعيل البروتين G المرافق.

ومن ثم يحدث تحريض الخلية البطانية على إطلاق مجموعة من العوامل المضادة للتخثر (PGI₂, NO, ADPase, t-PA) وهكذا فإن ارتباط الترومبين مع مستقبلاته هي تفاعلات محفزة (محرضة)، حيث أن عدداً قليلاً من جزيئات الترومبين المفعلة قادرة على إحداث نهر من التأثيرات المضادة للتخثر.

صورة توضح تفعيل الترومبين لمستقبله على سطح الخلية البطانية والذي يفعل البروتين G ثم يفعل الخلية لتفرز عواملها المضادة للتخثر

12 سبعة ثلثات تعمل كمفاتيح عبر أغشية الخلايا البطانية وتقترب بالبروتينات G وتوجد أيضاً على غشاء الصفائح الدموية وتمارس تأثير مختلف ذكرناه سابقاً.

بطانة الأوعية الدموية والتخثر Endothelium¹³

للخلايا البطانية وظائف متعددة (متعارضة أحياناً) في عملية الإرقاء، فهي في الحالة الطبيعية تبدي خصائص مضادة للصفائح ومضادة للتخثر وحالة للفيبرين، ومع وجود الأذية تظهر فعالية محرّضة للتخثر.

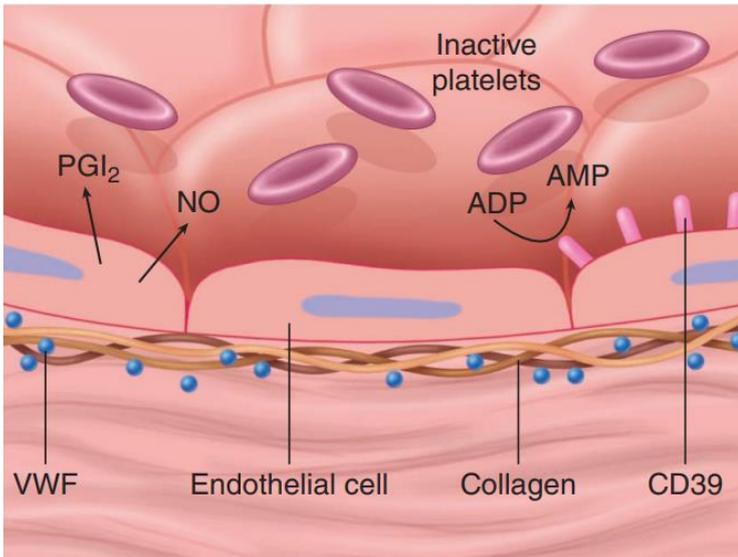
إن الخلايا البطانية يمكن أن تتفعل بعوامل الالتهاب وعوامل الحركية الدموية وعوامل وسيطة في البلازما والأهم بينها

السيتوكينات Cytokines.

A. خصائص الخلايا البطانية المضادة للتخثر Antithrombotic Properties:

• التأثير المضاد للصفائح Antiplatelet Effects:

- تشكل بطانة الأوعية حاجزاً بين الصفائح والعناصر الخلوية ذات الفعالية المخثرة (الكولاجين)، فالصفائح غير المفعلة لا تلتصق على جدران الخلايا البطانية.
- يزول تفعيل الصفائح المفعلة بأذية البطانة عندما تقترب من الخلايا البطانية السليمة وذلك بفضل البروستاسيكلين البطاني Prostacycline ويرمز له PGI₂ وأوكسيد النتريك NO، وكلاهما موسع وعائي ومثبط لتراص الصفائح، ويحرّض تركيبهما من قبل الخلايا البطانية عدد من العوامل (Thrombin- cytokines) التي تنطلق خلال التخثر.
- تفعل الخلايا البطانية أنزيم الأدينوزين ثنائي الفوسفاتاز الذي يفكك ADP وبالتالي يثبط ترص الصفائح.



من المهم التأكيد أن PGI₂ (تركبه الخلايا البطانية) يعمل كموسع للأوعية ويثبط ترص الصفائح على عكس TX₂ (المتشكل من الصفائح) الذي يؤثر مفعلاً لترص الصفائح وذو تأثير مقبض للأوعية. وهذا التعاكس بينهما يرسخ توازناً دقيقاً في عمل الصفائح الدموية

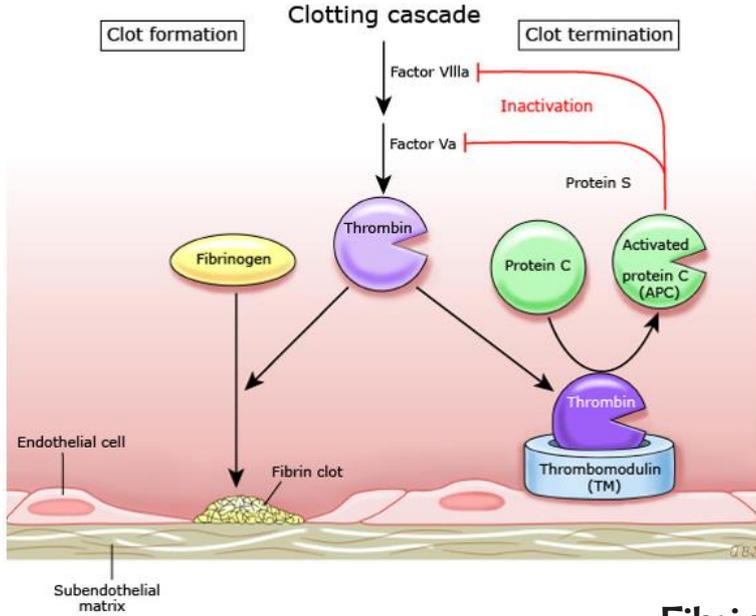
• التأثير المضاد للتخثر Anticoagulant Effects:

يتواسط ذلك مركبات غشائية مثيلة للهيبارين ومستقبل خاص يدعى الترومبوديولين Thrombomodulin.

13 في هذه الفقرة قد تجد إعادة لأفكار ذكرت قبل أو ستذكر لاحقاً، لأنها ستجمع كل ما تقوم به الخلايا البطانية في عملية التخثر.

تعمل الأولى بشكل غير مباشر: هي عوامل مساعدة Cofactors تسمح لـ Antithrombin III بتثبيط الترومبين والعامل Xa وغيرها.

يعمل الترومبويدولين مضاداً للتخثر بشكل غير مباشر: ذلك من خلال الارتباط مع الترومبين وتحويله من عنصر مخثر إلى عنصر حال، وبتفعيه عامل مضاد للتخثر يدعى البروتين C، وهذا الأخير يثبط التجلط وذلك بشطره للعوامل Va, VIIIa ويحتاج للقيام بذلك Cofactor تطلقه الخلايا البطانية هو البروتين S.¹⁴



صورة توضح عمل الترومبويدولين

• التأثير الحال للفيبرين Fibrinolytic Effects:

تركب الخلايا البطانية منشط مولد البلازمين النسيجي tissue plasminogen activator (t-PA) الذي يعزز الفعالية الحالة للفيبرين وبالتالي ينظف سطوح الخلايا البطانية من الفيبرين المترسب.

B. خصائص الخلايا البطانية المحرزة على التخثر Prothrombotic Properties:

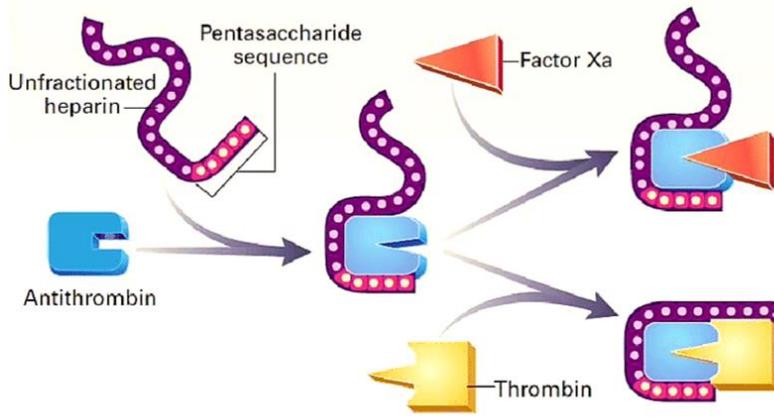
بينما تبدي الخلايا البطانية خصائص تحد من تخثر الدم في الحالة الطبيعية، فهي من جهة أخرى عامل مخثر بتأثيرها على الصفائح وعلى البروتينات المخثرة وعلى نظام حل الفيبرين.

- إن أذية الخلايا البطانية تجعل عناصر الدم تلامس الكولاجين الخلالي وتلتصق به وهذا الالتصاق يتم بشكل أساسي بواسطة عامل فون ويلبراند المفرز من الخلايا البطانية المتأذية.
- تتعرض الخلايا البطانية من قبل عوامل عديدة: Tumor necrosis factor (TNF)، Interleukin I، Bacterial Endotoxin فتطلق **العامل النسيجي Tissue Factor** والذي يفعل التخثر بالسبيل الخارجي.
- بإرتباطها بعوامل التخثر المفعلة Xa، IVa فإن الخلايا البطانية تزيد من التفاعلات الحالة لهذه البروتينات.
- أخيراً فإن الخلايا البطانية تفرز **عوامل مثبطة لمفعلات البلازمينوجين (PAIs)** والذي يخفض عملية حل الفيبرين.

¹⁴ يعتمدان هذان البروتينان على وجود فيتامين K.

3. الهيبارين Heparin:

- ❏ الهيبارين عديد سكاريد مخاطي عالي الشحنة السالبة.
- ❏ يمكن العثور عليه في الكثير من أنسجة الجسم، إلا أن تركيزه الأعظمي يوجد في الكبد والرئتين وفي حبيبات الخلايا البدينة Mast Cells وفي الكريات البيض الأُسسة Basophils.
- ❏ ويعد الهيبارين مضاداً قوياً للتخثر، ويقوم بذلك بآليات مختلفة:
 - ✓ فهو مضاد مباشر للثرومبين، إذ يمنع تأثيره على الفيبرينوجين، وبالتالي يحول دون تشكل خيوط الليفين.
 - ✓ يثبط تحول البروترومبين إلى ثرومبين.
 - ✓ يرتبط مع مضاد الثرومبين الثالث حيث يعزز قدرته على إزالة الثرومبين.



- ❏ لذا يؤدي وجود الهيبارين بوفرة في الدم إلى إزالة الثرومبين على الفور تقريباً.

صورة توضح عمل العامل المضاد للثرومبين III مع الهيبارين

Note

إن الثرومبين الذي لم يلتصق مع خيوط الفيبرين سرعان ما يرتبط مع العامل المضاد للثرومبين الثالث، الذي يثبط تأثير الثرومبين على الفيبرينوجين، ثم يقوم الثرومبين بتثبيط نفسه خلال 12 إلى 20 دقيقة عبر الآلية التي ذكرناها سابقاً.

وسائل منع تخثر الدم خارج الجسم (مضادات التخثر)

❖ يمكن منع حدوث تخثر الدم خارج الجسم بوسائل متعددة منها:

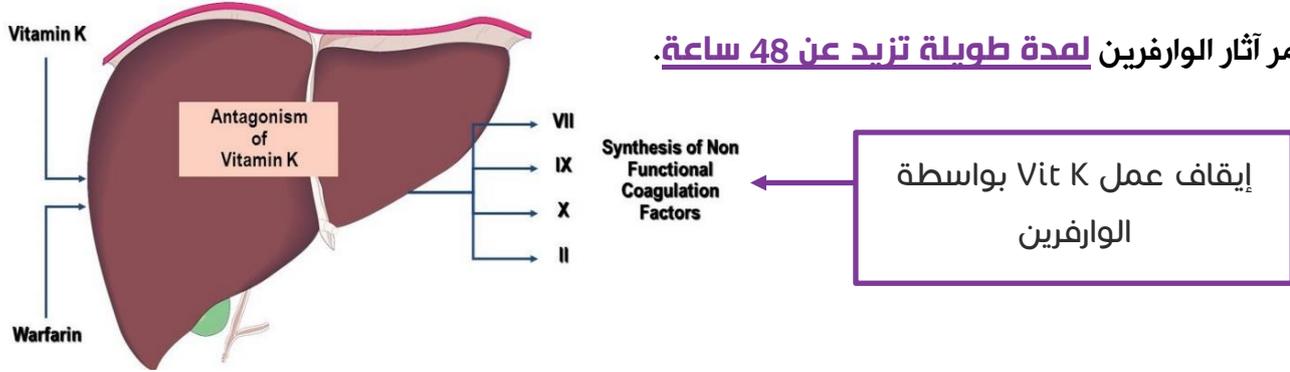
◀ استخدام المواد التي تعمل على إذابة شوارد الكالسيوم من الدم خارج الجسم ومنها:

1. السترات المستخدمة في جني الدم في بنوك الدم.
2. الأوكزالات Oxalate والايثيلين ثنائي الأمين ورباعي الأسيتات Ethylene Diamine Tetra Acetate (EDTA) الذي يستخدم لجني الدم في المخابر السريرية.

❖ ومن مضادات التخثر التي تستخدم في الممارسات السريرية:

1. الكومارينات Comarins

• يستخدم الكومارين Comarin مثل **الوارفرين warfarin** استخداماً واسعاً في الممارسة السريرية كعامل مضاد للتخثر، فهو يقوم بالتنافس مع الفيتامين K على المواقع التفاعلية في الكبد.



• تستمر آثار الوارفرين **لمدة طويلة تزيد عن 48 ساعة**.

2. الهيبارين

- يستعمل الهيبارين لحفظ الدم بحالة سائلة في أثناء جراحة القلب المفتوح لمنع تشكل خثرات وريدية في الدور الثاني للعملية.
- يُستخدم من أجل جني الدم في المختبرات.
- يعطى بشكل تقليدي في حالة الاحتشاء القلبي الحاد وفي الخثرات الوريدية.
- يدوم تأثير الهيبارين **1.5 إلى 4 ساعات تقريباً**، ويتخرّب بعد ذلك بواسطة أنزيم موجود بالدم يدعى الهيباريناز.

يمكن إعطاء الوارفرين عن طريق الفم أما الهيبارين يعطى دائماً زرقاً (أي بالحقن).

الاضطرابات النزفية

تنجم الاضطرابات النزفية عن أسباب أكثر من أن تُحصى، وتسهيلاً لدراستها، صُنّفت في ثلاث مجموعات، يعود أولها إلى عيوب جدر الأوعية الدموية بينما يتعلق ثانيها بخلل في الصفيحات الدموية، أما ثالثها فيرتبط بعوز عوامل التخثر البلازمية وسنفضل في الأخيرة.

الاضطرابات النزفية الناجمة عن عوز عوامل التخثر

تتصف هذه الاضطرابات، بشكلٍ عام، بما يلي:

1. غزيرة المقدار.
2. تصيب النسيج العميقة والعضلات والمفاصل، وقلماً تصيب الجلد والأغشية المخاطية.
3. تعاود بعد انقطاعها.
4. عدم تطاول زمن النزف البدئي بسبب وجود عددٍ كافٍ من الصفيحات التي تشكل بسرعة سداتها.
5. تطاول زمن التخثر.

ومن أهم الاضطرابات النزفية:

مرض الناعور Hemophilia



فيديو يشرح الناعور

➤ وهو مرض وراثي يصيب الذكور ولا يصيب الإناث.

➤ هو نوعان:

١. **الناعور A (85%)** هو نتيجة غياب العامل الثامن من عوامل التخثر.

٢. **الناعور B (15%)** هو نتيجة غياب العامل التاسع.

توضيح وراثي

سبب إصابة الذكور دون الإناث أن مرض الناعور بنوعيه مرتبط بالجنس ينتقل وراثياً كصفة متنحية على الصبغي الجنسي X، وبما أن الصيغة الصبغية عند الإناث XX فإن إصابة أحدهما يعوضه عمل الآخر، أما عند الذكور فالصيغة الصبغية XY فإن إصابة الصبغي X تظهر المرض لعدم وجود مورثة الناعور على الصبغي الثاني الذي هو Y.

➤ أعراض المرض:

◀ نزف عميق (في المفاصل والعضلات) نتيجة رض بسيط وتكون النزوف من الأوعية الدموية الكبيرة.

◀ الرضوض الخفيفة (مثل قلع الأسنان) من الممكن أن تسبب النزف حتى عدة أيام.

➤ **العلاج:** حقن المريض بالعامل الثامن، وفي حال نقص العامل الثامن جزئياً دون غيابه يُعطى الفازوبروسين الذي يزيد افرازه ولكن يعاني المريض عندها من حبس سوائل ووذمات.

نقص فيتامين K (Vitamin K Deficiency)

هو عبارة عن فيتامين منحل في الدسم يوجد في النباتات والخضار (مصدر خارجي).

يتم تصنيعه في الجسم من خلال الجراثيم الموجودة في القولون (مصدر داخلي).

أساسي لتشكيل عدة مواد هي:

A. عامل التخثر الدموي الثاني II (Prothrombin).

B. عامل التخثر الدموي السابع VII (Proconvertin).

C. عامل التخثر الدموي التاسع IX (Factor Christmas).

D. عامل التخثر الدموي العاشر X (Factor Stuart).

E. البروتين C.

وبغياب فيتامين K سيحدث قصور في إنتاج عوامل التخثر السابقة والبروتين C مما يؤدي إلى نزف أو يُوهب لنزف خطير.



فيديو يوضح
أهمية الفيتامين
K في عملية
التخثر

الحالات التي يمكن أن يحدث فيها نقص فيتامين K :

- عند الأطفال الرضع بسبب عدم قدرة الرضيع في مراحل حياته الأولى على تناول الأطعمة الغنية بالفيتامين K، وغالباً ما يتم إعطاء الطفل إبرة فيتامين K عند الولادة.
- نقص الوارد الغذائي كمرضى المشافي في حال التغذية الوريدية.
- كذلك عند إعطاء المضادات الحيوية بكميات كبيرة سنقضي على الزمرة الجرثومية النافعة التي تقوم بتصنيعه.

نقص الكالسيوم Calcium Deficiency

يعتبر الكالسيوم عنصراً مهماً في عملية التخثر (العامل الرابع).

ومع ذلك **لا يُحدث** نقص الكالسيوم عند الإنسان اضطراباً في التخثر ولكننا نستخدم مرسبات الكالسيوم كالأوكزالات والسترات مخبرياً لمنع تخثر الدم في المخابر.

زيادة القابلية للتخثر Hypercoagulability

تعرف بأنها اضطراب في آلية التخثر الطبيعية تؤهب لتكون الخثار، ويمكن تقسيمها إلى:

▪ بدئية (Genetic).
ثانوية أو مكتسبة (Acquired).

فمن **الحالات الموروثة الأكثر شيوعاً**: التبدلات في جينة العامل V وجينة البروثرومبين.

1. طفرة جينة العامل V:

- التغير الوصفي يكمن في طفرة تبدل في العامل Va حيث **يفشل تثبيطه من قبل البروتين C**.
نتيجة لذلك فإن قسم كبير من تفاعلات التوازن المضادة للخثار تتعطل.
- تقريباً نحو 2-15% من البيض يحملون طفرة في العامل V، وهذه النسبة ترتفع أكثر بين المرضى الذين يعانون من خثار أوردة عميقة متكرر وقد تصل إلى 60%.

2. طفرة جينة البروثرومبين:

- في طفرة الموضع 3 من جينة البروثرومبين (تدعى G20210A mutation)، يحصل **ارتفاع في مستويات البروثرومبين** في المصورة بالتالي زيادة القابلية للخثار الوريدي.
- ومن **الحالات الموروثة الأقل شيوعاً**: عوز موروث في العوامل المضادات التخثر مثل Antithrombin III والبروتين C والبروتين S.



فوائد طبية:

- المرضى المصابون بخلل جيني تظهر عليهم غالباً أعراض خثار وريدي وصمات خثرية متكررة في سن المراهقة وبداية حياة الكهول.
- على الرغم من أن الاضطرابات الوراثية غير شائعة فإن أسس الخلل فيها وآليات الميل للثثار مفهومة جيداً، بينما نجد أن الخثار المكتسب في بعض الحالات السريرية الشائعة جداً أكثر تعقيداً وأصعب فهماً لتداخل عوامل عدة في إحداثها.

اختبارات تخثر الدم

1. زمن النزف Bleeding Time

- يستعمل لتحديد زمن النزف آلة حادة لوخز رأس الإصبع أو شحمة الأذن.
- ويستمر النزف لمدة 1-6 دقائق.
- يعتمد زمن النزف على عمق الجرح ودرجة التبيغ Hyperemia في الإصبع عند إجراء الاختبار.
- يتناول زمن النزف** بشكل خاص في حالة قلة الصفائح الدموية¹⁵ أو نقص أو اضطراب عامل فون ويلبراند وفي هشاشة الأوعية.

2. زمن التثثر (التجلط) Clotting Time

- توجد طرائق عديدة لتحديد زمن التثثر، وأكثرها استعمالاً جمع الدم في أنبوب زجاجي منظف بطريقة كيميائية، ومن ثم تميل الأنبوب إلى الأمام والخلف كل 30 ثانية تقريباً حتى يتثثر الدم.
- يبلغ زمن التثثر السوي هذه الطريقة 9-10 دقائق.
- الحالة النموذجية التي يحدث بها **تتأخر زمن التثثر** هي الناعور، كما أن عوز أي من عوامل التثثر البلازمية يمكن أن يكون السبب لإطالته.

¹⁵ الصفائح القليلة تحتاج وقت أطول لتشكيل السادة الصفحية ووقف النزف.

3. زمن البروثرومبين (PT) Prothrombin Time

- يعرف بمصطلح (INR).
- يعطي زمن البروثرومبين مؤشراً عن الكمية الكلية لطليعة الثرومبين في الدم.
- زمن البروثرومبين السوي نحو 12 ثانية.
- **يتناول زمن البروثرومبين** في الاضطرابات التي تطرأ على عوامل التخثر **للسبيل الخارجي**، وأيضاً في حال استخدام مضادات فيتامين K (الوارفرين).

4. زمن الترومبلاستين الجزئي (PTT) Partial Thromboplastin Time

- زمن الترومبلاستين الجزئي السوي 40 - 45 ثانية.
- **يتناول زمن الترومبلاستين** في الاضطرابات التي تطرأ على عوامل تخثر **السبيل الداخلي** مثل الناعور.
- يقيس فعالية الهيبارين لأنه يمارس تأثيره على عوامل تخثر السبيل الداخلي عبر العامل المضاد للترومبين الثالث.

Overview

وظائف

دوره	العامل/الدواء المميع
تقلص الصفائح لإطلاق عوامل الحبيبات ولانكماش الخثرة	الأكتين والميوزين
ترميم الأذية النسيجية	عامل النمو المشتق الصفائحي PDGF
مقبضات وعائية	السيرتونين والأدرينالين
مقبض وعائي شديد الفعالية	الاندوتيلين
مقبض وعائي	الترمبوكسان A ₂
مفعل لتراص الصفائح	عامل فون ويلبراند
التصاق الصفائح بألياف الكولاجين	ADP
تفعيل الصفائح والتصاقها مع بعضها	الفبيرينوجين
تراص الصفائح	
عامل تخثر يتحول إلى الفبيرين	

عامل تخثر يحول الفيبرينوجين إلى فيبرين	الترومبين
تفعيل الصفائح فور تشكله مما يؤدي إلى تضخم عملية التخثر	
تفعيل عوامل تخثر قبله (8,9,10,11)	
تسريع تشكيل ذاته	
تفعيل العامل 13 المثبت لليفين	
له تأثير مضاد للتخثر ومثبط لنفسه خلال 12-20د	البلازمين
هضم وتجزئة الفبرين وعوامل تخثر أخرى	t-PA
تفعيل مولد البلازمين فيعزز الفعالية الحالة للفيبرين	a-2 Antiplasmin
تثبيط البلازمين	PAIs
تثبيط t-PA فيخفض الفعالية الحالة للفيبرين	البروستاسيكلين PGI ₂ و NO
موسع وعائي ومثبط لتراص الصفائح	الترمبوديولين
يثبط فعالية الترومبين المخثرة	البروتين C مع عامله
تفعيل البروتين C	المساعد البروتين S
تثبيط العاملين الخامس والتامن	خيوط الليفين
تشكيل الخثرة النهائية	العامل المضاد للترومبين
يلتصق بها 85-90% من الترومبين المتشكل فتمنع انتشاره.	الثالث
يتحد مع الترومبين ويثبط فعاليته	الهيبارين
يثبط فعالية العوامل 9,10,11,12	الكومارينات (الوارفرين)
مثبط مباشر للترومبين	
يثبط تحول البروترومبين إلى ترومبين	
يعزز قدرة العامل المضاد الثالث على تثبيط الترومبين	
مضاد تخثر، ينافس الفيتامين K	

يثبط فعالية الترمبوكسان TXA₂ Aspirin

يثبط فعالية الـ ADP Clopidogrel

إلى هنا نصل وإياكم إلى نهاية محاضرتنا ..

مع تمنياتنا لكم بالتوفيق والنجاح

- لا تنسوننا من صالح الدعاء -