

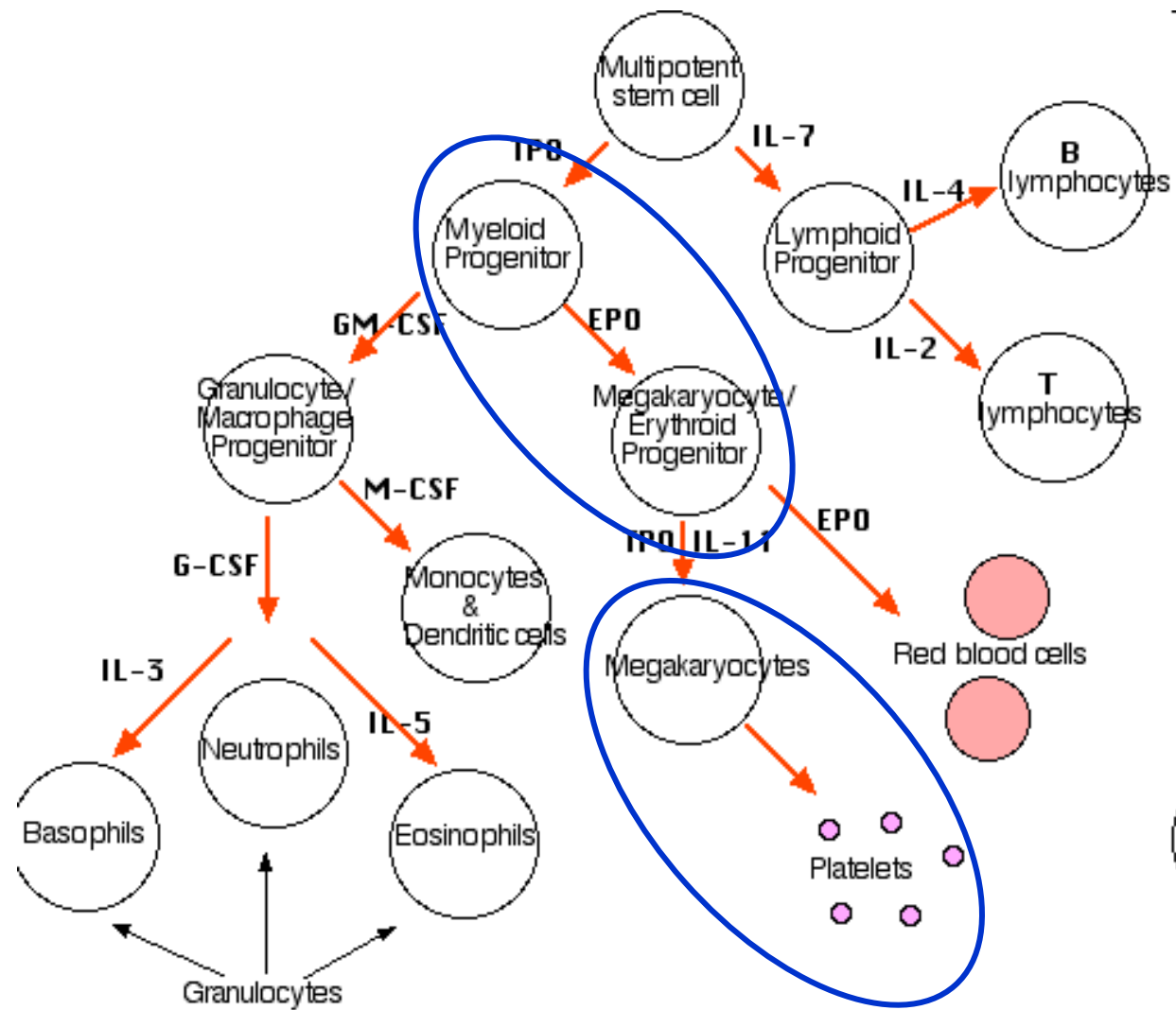
الدكتور عبد الحميد الملقى

فيزيولوجيا الدم الصفائح الدموية و التخثر



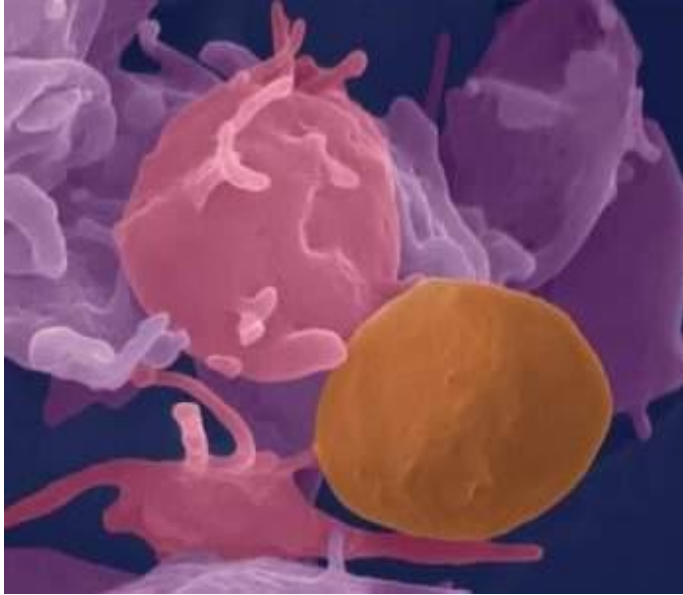
الصفائح الدموية

- أقراص صغيرة (٢-٤ ميكرون) بلا نواة
- عددها: ١٥٠.٠٠٠ - ٣٠٠.٠٠٠ / مم^٣
- منشؤها: نقي العظم، الأرومة النقية ثم الأرومة المشتركة للكريات الحمر و الصفائح ← أرومة الخلايا النواء ← الخلايا النواء ← **الصفائح (إما في نقي العظم أو عند دخولها الدم مباشرة)**
- عدة عوامل أهمها الثرومبوبيتين (الكبد)



الصفائح الدموية

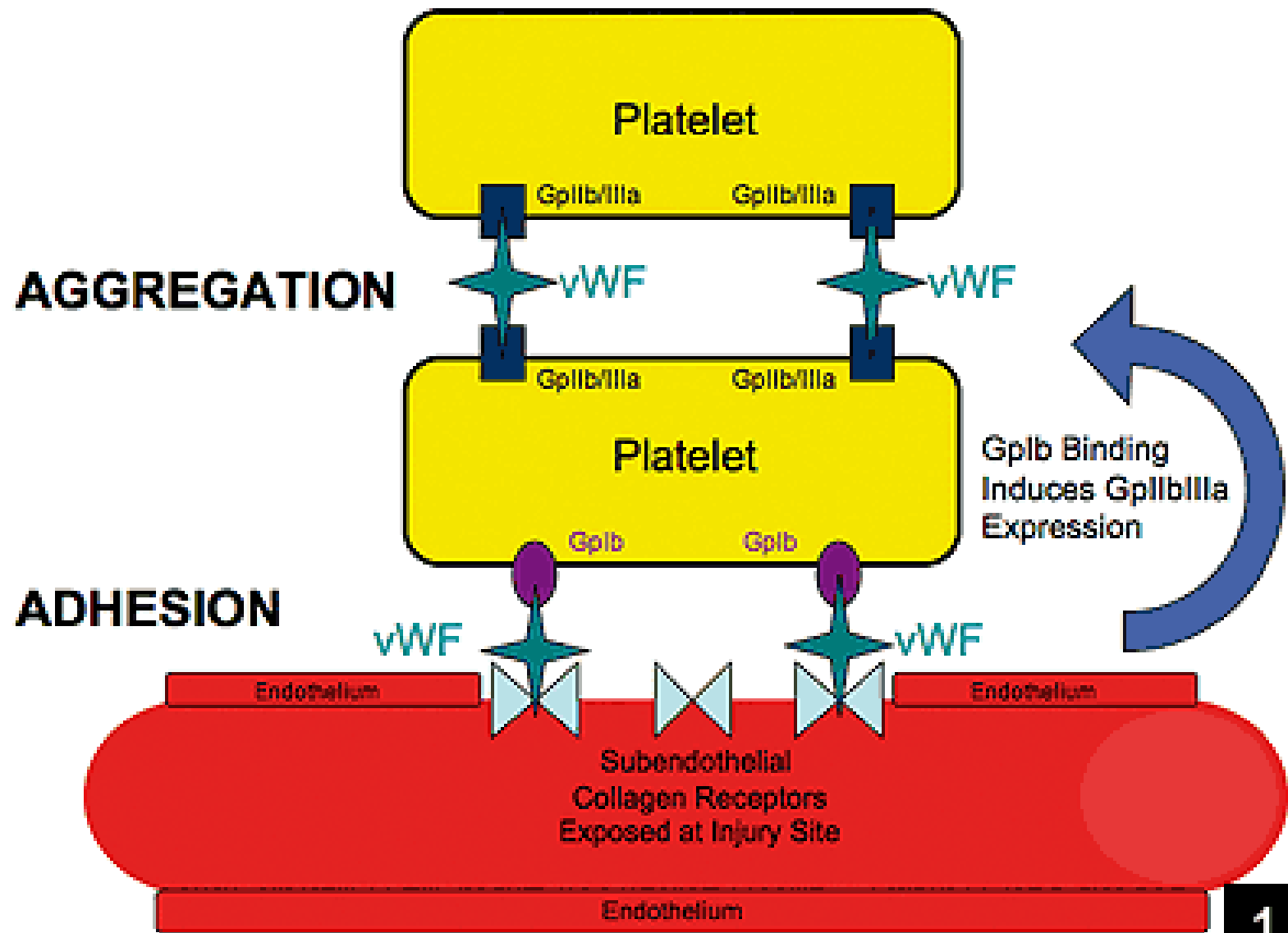
- غشاء خلوي كثير الاستطالات (مساحة أكبر)
- السيتوبلازما تحوي:
 - شبكة هيولية باطنة (مخزن لل Ca) و جهاز غولجي (تصنيع للبروتين)
 - أكتين و ميوزين و **ثرومبوستينين thrombosthenin** (حركة ومد استطالات)



- متقدرات :تصنيع ATP و ADP
- حبيبات : PDGF (عامل نمو الخلايا البطانية والعضلية الملس) و البروستاغلاندينات و عوامل الإرقاء الخاصة بالصفائح (العامل المثبت لليفين أو العامل ٣ ١ و السيروتونين و الثرومبوكسان A_2)

الصفائح الدموية

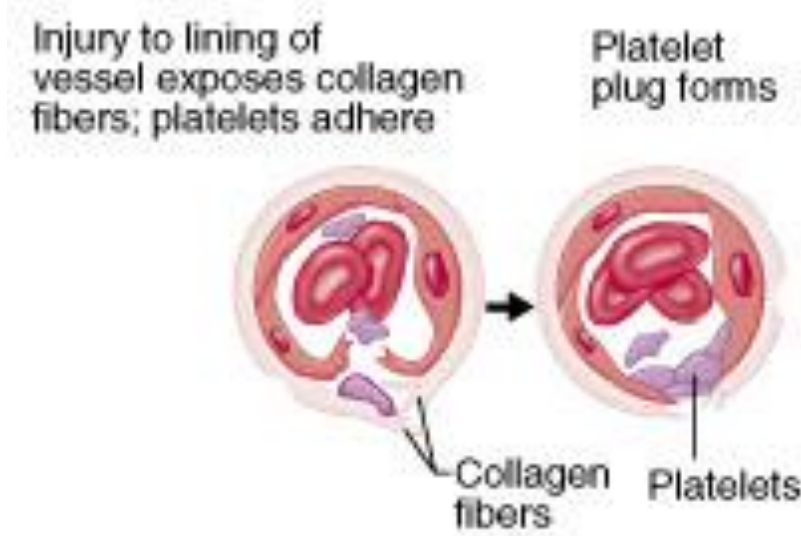
- على سطحها غلالة من البروتينات السكرية تمنع التصاق الصفائح
- الغشاء الخلوي يحوي شحميات فوسفورية تشكل العامل الصفحي الثالث
- على سطحها مستقبل عامل فون ويلبرند (بروتين دموي يشكل جزء من معقد العامل الثامن و يفرز من الكبد و الخلايا البطانية و يسهل التصاق الصفائح مع بعضها و مع الخلايا المتأذية)
- مستقبلات ADP: أثناء الأذية تفرز الخلايا البطانية و الكريات الحمر ADP ← التصاق الصفائح و تغير شكلها و تفعيلها، الصفائح المفعلة تفرز ADP ← تلقيح راجع إيجابي
- دور أضرار مستقبلات ADP في منع التخثر



دور الصفائح في الإرقاء

- أذية ← تماس مع الكولاجين الخارجي ← سداة من الصفائح
← تفعيل الصفائح ← تلقيم راجع إيجابي ← إطلاق عوامل
التخثر الصفحية ← تشكيل الجلطة

- يلعب PAF المفرز من العدلات
والوحيدات والحمضات في تنشيط
الصفائح



السدادة الصفيفية

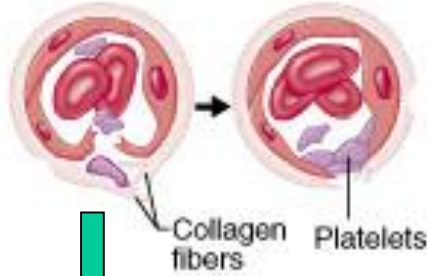
- سريعة و كافية في الأذية الصغيرة ريثما يتشكل شبكة الفبرين (زمن النزف)
- هي المسؤولة عن إغلاق التمزقات الشعرية اليومية (فرغرية نقص الصفيفات)
- تزيد الصفيفات من التقبض الوعائي بإطلاقها السيروتونين والترومبوكسان A2 كما تفعل شلال التخثر بإفراز العامل الثالث الصفيفي

دور الصفائح في الإرقاء

- المرحلة الأولى هو التصاق الصفائح: دور عامل فون ويلبرند
- المرحلة الثانية هي تفعيل الصفائح:
 - تبدأ الصفائح بتحرير ADP و TX A2 و السيروتونين المقبض للأوعية، Ca^{++} (العامل الرابع) و العامل الصفحي الثالث
- يعاكس البروستاسيكلين المنتج من الخلايا البطانية عمل TX A2 (حالة توازن)
- يثبط الأسبرين COX1 بشكل تام ← تثبيط إنتاج TX A2 و البروستاسيكلين، لكن الخلايا البطانية تعيد إنتاج COX1 خلال ساعات عكس الصفائح (انتظار صفائح جديدة)

Injury to lining of vessel exposes collagen fibers; platelets adhere

Platelet plug forms



تفعيل إنزيم غشائي
فوسفوليپاز C

تحطيم ليبيدات غشائية

فوسفاتيديل إنوسيتول ثنائي الفوسفات PIP2

تشكل دي أسبل غليسيرول DAG

إنوسيتول ثلاثي الفوسفات IP3
مرسال ثان second messenger

Ca[↑]
داخل الصفائح

تفعيل فوسفوليپاز A2

تحرير مفرزات الحبيبات
5-HT, ADP

الأسبرين

يفعل مزيد من الصفائح
يقوي شبكة الليفين

ثرومبوكسان A2

COX1

بروستاغلاندين H2

إفراز حمض الأراشيدون AA

دور الصفائح في الإرقاء

- المرحلة الثالثة هي تكدس الصفائح aggregation: وجود مستقبلات لل ADP و TX A2 على سطح الصفائح ← تغير شكل الصفائح و تراصها و تبدأ بتفعيل عملية التخثر

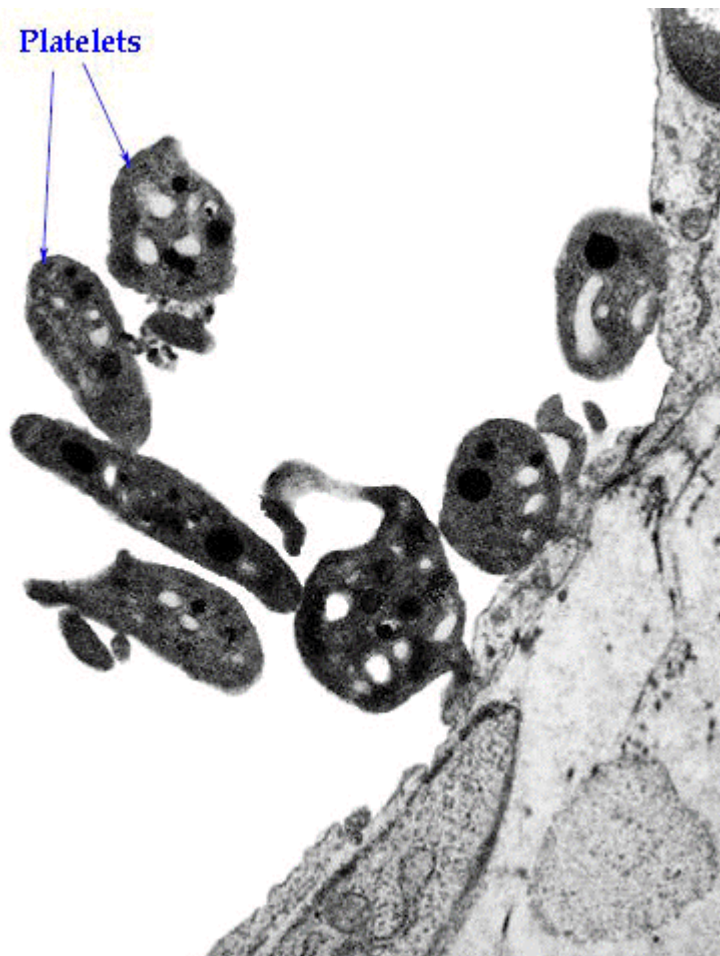
اضطرابات الصفائح

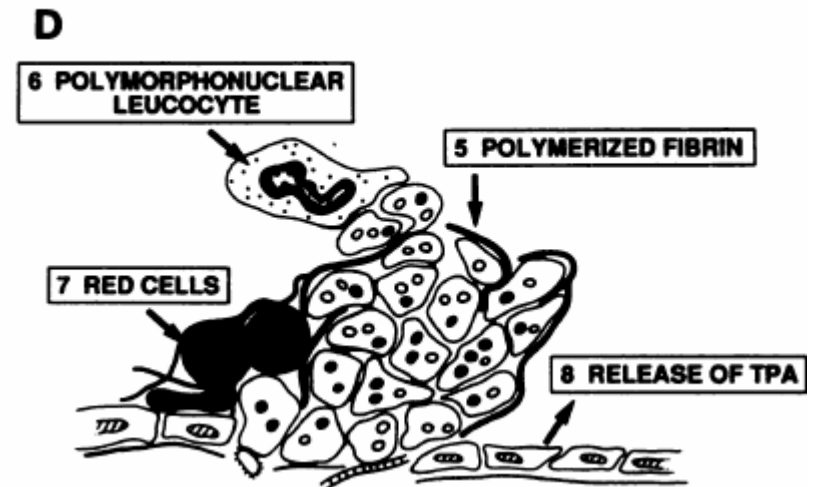
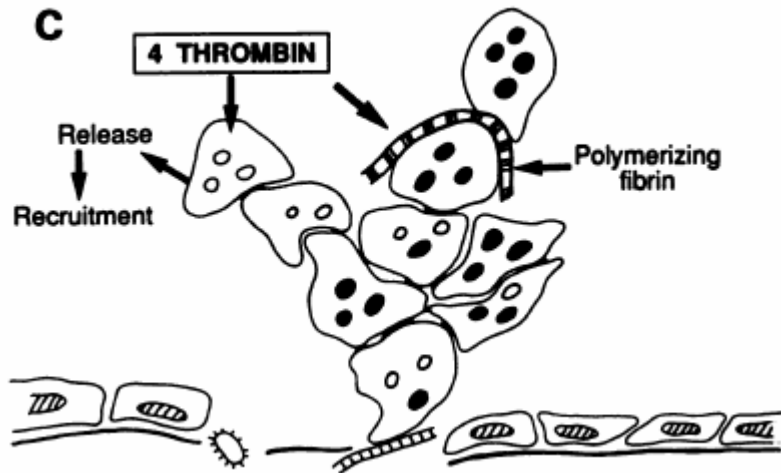
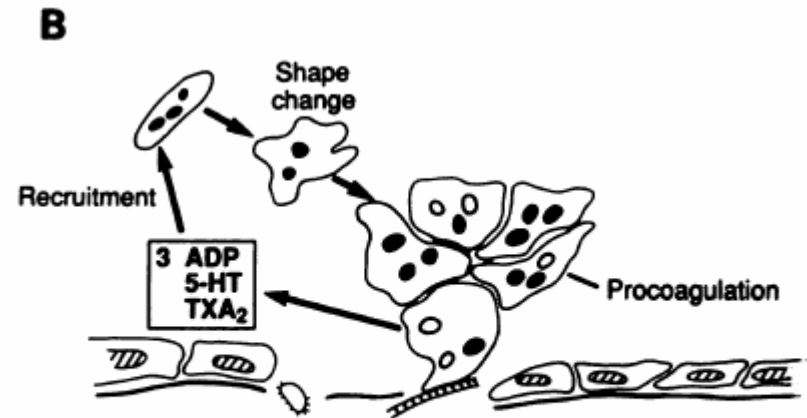
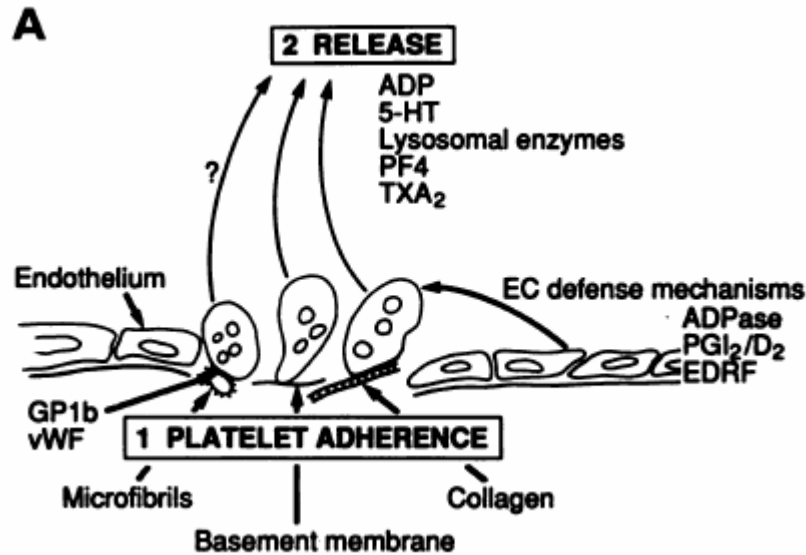
- كثرة الصفائح: في الزيادة الكبيرة ← ↑ الجلطات
- قلة الصفائح: $> 40000 - 60000$ ← نزوف تلقائية تحت الجلد و الأغشية المخاطية، نزوف هضمية و بولية، قد يلجأ إلى استئصال الطحال في المراحل المتقدمة
- عمر الصفائح ٨ - ١٢ أيام و تتحطم في الجهاز الشبكي البطاني للطحال

الإرقاء

- منع ضياع الدم في الأذية الوعائية ثم الترميم
- ١- تضيق لمعة الوعاء فعال جدا في الشرايين و لاسيما في القطع الكامل و الهرس (تأثير السيروتونين و TX A2 الصفحيين)
- ٢- السدادة الصفحية: التصاق الصفحات لتشكل حاجزا
- ٣- تشكل الجلطة: شبكة من الليفين تحصر الصفحات و الكريات الحمر
- ٤- انكماش الجلطة لتقريب حواف الجرح

التصاق الصفائح لتشكيل السدادة

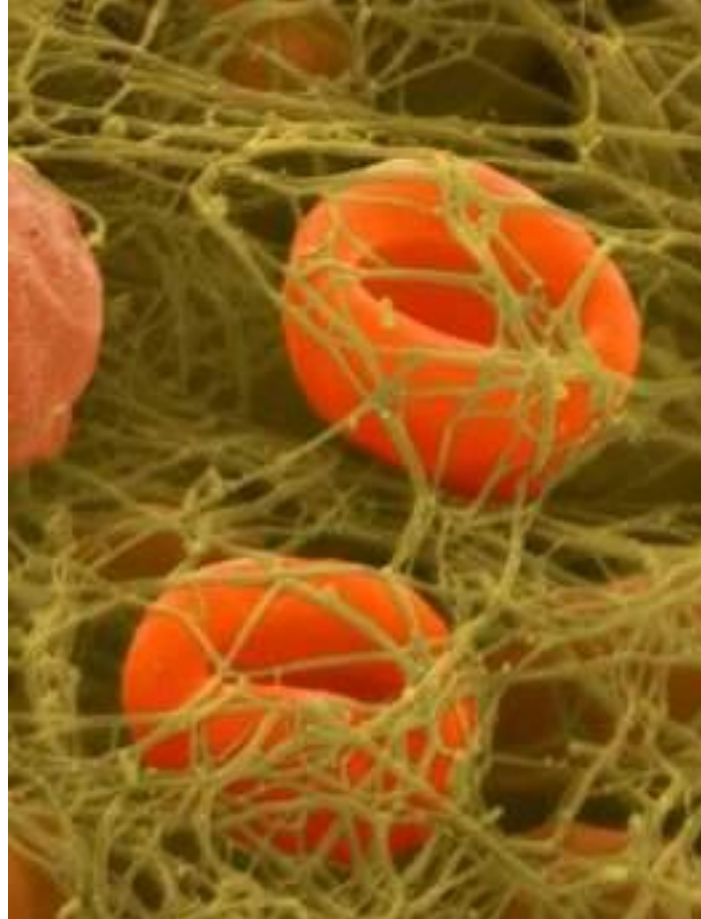




الإرقاء

- الهدف النهائي هو تشكيل شبكة الفبرين (الليفين) Fibrin بدءاً من الفيبرينوجين (مولد الليفين) Fibrinogen و هو بروتين دموي يصنع في الكبد و يتحول إلى فبرين بوجود **الترومبين** و Ca^{++}
- خيوط الفبرين تكون رخوة ثم تتكوثر و تقوى (العامل ١٣)
- **الترومبين لا يوجد في الدم في الحالة الطبيعية**، يتشكل بدءاً من **البروترومبين** وهو بروتين دموي يصنع في الكبد بوجود **Vit K** و يتحول إلى الترومبين عبر شلال من التفاعلات بين عوامل متعددة كل منها يفعل الذي يليه

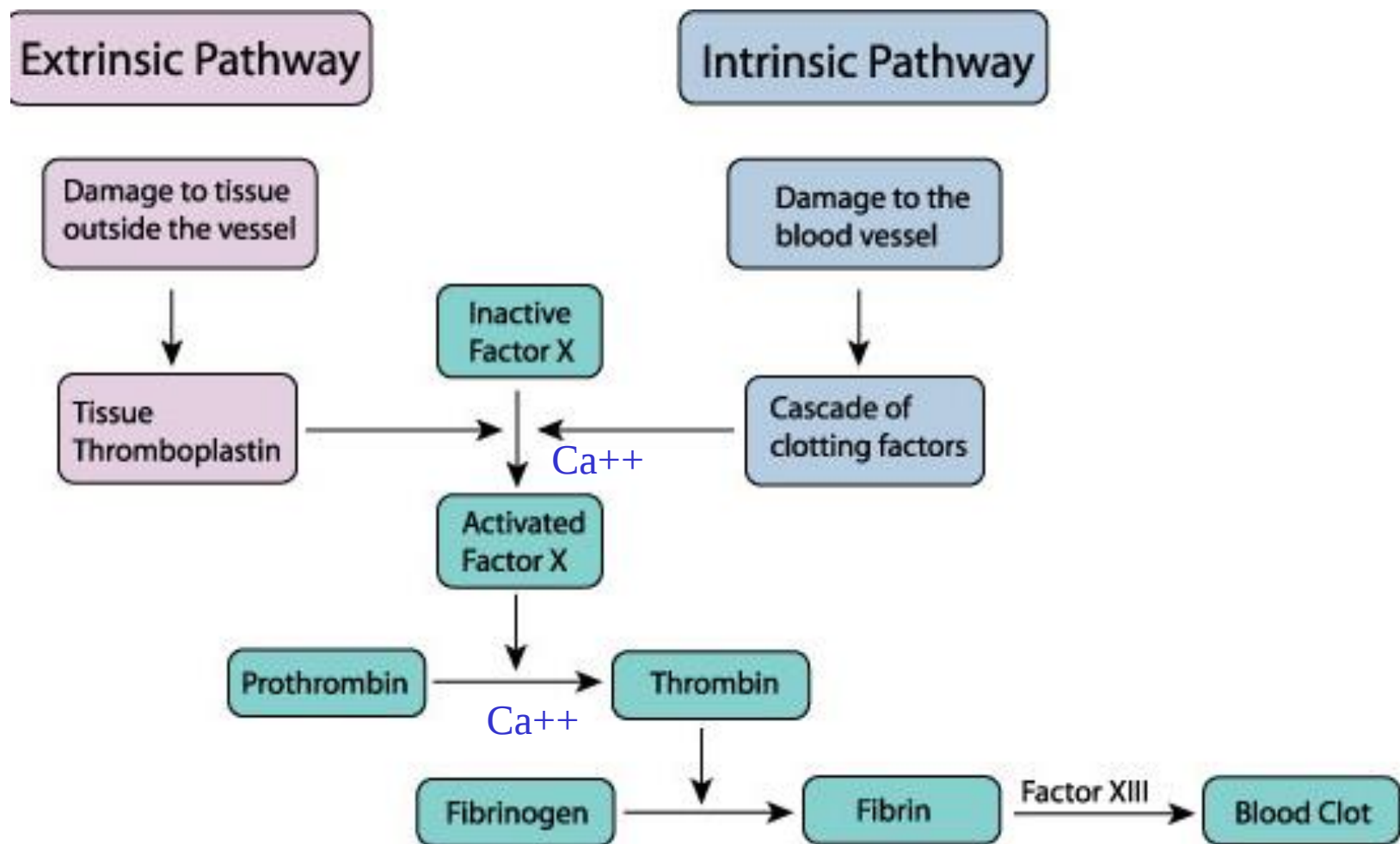
الجلطة و تشكل شبكة الليفين



الإرقاء

السبيل الخارجي

- أذية في النسيج المحيط بالوعاء
- **يتحرر العامل النسيجي أو الترومبوبلاستين النسيجي TF** و هو مادة شحمية من فئة البروستاغلاندين
- يشكل العامل السابع مع الشحميات الفوسفورية معقدا ←
- يفعل العامل العاشر بوجود الفوسفوليبيدات الصفحية و Ca^{++}
- يشكل العامل العاشر النشط مع الخامس و الفوسفوليبيدات النسيجية و الصفحية بوجود Ca^{++} **منشط البروترومبين** الذي يحول البروترومبين إلى الترومبين



الإرقاء

السبيل الداخلي

- يحتاج إلى عدة عوامل
- أذية في جدار الوعاء (الخلايا البطانية) أو مرض دموي
- تنشيط العامل ١٢ (بروتين مصوري) أو إطلاق شحميات فوسفورية صفيحية بعد التعرض للكولاجين
- ينشط العامل ١١ (الخطوة المحورية في السبيل الداخلي) بمساعدة الكينينوجين kininogen و البريكالكارين prekalikrein
- ينشط العامل ٩
- يفعل العامل العاشر بمساعدة العامل ٨ و بوجود الفوسفوليبيدات الصفيحية و Ca^{+}
- يحول العمل العاشر النشط (بوجود الخامس و الفوسفوليبيدات الصفيحية و Ca^{+}) البروترومبين إلى الترومبين

الإرقاء

- السبيل الداخلي أبطأ (١-٦ د) و الخارجي (٥١ثا)
- السبيل الخارجي انفجاري
- تحدد سرعة السبيل الخارجي بكمية الترومبوبلاستين النسيجي المتحررة و العوامل V و VII و X المؤدية لتشكل الترومبين
- تداخل بين السبيلين : تمزق الوعاء يطلق الترومبوبلاستين النسيجي و بالتالي السبيل الخارجي و تماس العامل XII و الصفائح مع الكلاجين يطلق السبيل الداخلي
- إطلاق السبيل الخارجي ← إطلاق السبيل الداخلي (الترومبين ينشط العامل VIII ← تكس الصفائح و إطلاق حبيباتها

Intrinsic system

XII $\longrightarrow$ XIIa

Kallikrein-Kinin

XI $\longrightarrow$ XIa

IX $\longrightarrow$ IXa + VIIIa

X $\longrightarrow$ Xa + Va

Ca⁺⁺

Prothrombin $\longrightarrow$ Thrombin

Ca⁺⁺

Fibrinogen $\longrightarrow$ Fibrin

XIII $\longrightarrow$ XIIIa

XIIIa $\longrightarrow$ Stable fibrin clot

Extrinsic system

VII $\longrightarrow$ VIIa + TF

TF= Tissue Factor

٢٠١٩ / ٠٢ / ٢٨

عبد الحميد الملقى

إنحلال الجلطة

- بعد تشكل الجلطة و القيام بمهمتها تتوقف العوامل المفعلة للصفائح و التفاعلات المؤدية لتنشيط عوامل التجلط
- يتوقف إنتاج الترومبين و الباقي يبطل مفعوله **بمضاد الترومبين**
- الجلطة المتشكلة تنحل بعد مدة بفعل **البلازمين** و هو إنزيم يتشكل بدءا من **البلازمينوجين**

العوامل المميعة في الدم

- مضاد الترومبين: وهو حال للبروتين
- الهيبارين: تفرزه الأسسات و البدينة و خلايا أخرى،
يرتبط مع مضاد الترومبين فيثبط العوامل ١٢ و ١١ و ١٠ و ٩ و الترومبين
- الترومبوموديولين: بروتين تفرزه الخلايا البطانية للأوعية، يتحد مع الترومبين **مما ينشط البروتين C**
المضاد للتخثر (مثبط للعوامل ٥ و ٨ و يساعد على تشكل البلمين)

العوامل المميعة في الدم

- البلازمين: إنزيم يتشكل بدءاً من البلازمينوجين الموجود في الدم و المصنع في الكبد و يحطم الفبرين إلى Fibrin degradation products FDP المثبطة للترومبين
- **المسؤول عن إزالة الجلطات اليومية في الأوعية الصغيرة**
- ينشط هذا التحول منشط البلازمينوجين وله نمطان: النسيجي tissue plasminogen activator أو إنزيم Urokinase وهي تفرز من الكبد و الخلايا البطانية
- (استعمال Streptokinase في حل الجلطات القلبية)

العوامل المميعة في الدم

- بروتينات الأنكسين annexins أو ليبوكورتين lipocortins:
بروتينات في معظمها داخل خلوية تثبط إنزيم الفوسفوليبياز A2
نمط ٢ غشائي و يشكل مستقبل للبلازمينوجين
نمط ٥ غشائي يتحد بالشميات الغشائية ويمنعها من المشاركة
في آلية التخثر
- الغلوبلين ألفا ٢ α_2 macroglobulin يرتبط مع عوامل التخثر
و يمنع تأثيرها

اختبارات تخثر الدم

- زمن النزف bleeding time: و هو يعبر عن وظيفة الصفائح، القيمة السوية ١ و حتى ٤ د حسب طريقة الاختبار
- زمن التخثر coagulation time: الزمن اللازم لبدء تخثر الدم في أنبوب شعري و قيمته السوية ٤ - ١٠ د حسب طريقة الاختبار، و يستطيل عند عوز عوامل التجلط (الثامن المضاد للناعور)

اختبارات تخثر الدم

- زمن البروترومبين (PT) prothrombin time : و هو يعبر عن كمية البروترومبين في الدم، وهو مشعر للسبيل الخارجي للتجلط، القيمة السوية ١٢ - ١٥ ثا
- الطريقة: تؤخذ عينة من الدم في أنبوب يحوي الأكسالات او السيترات (لاقطات كالسيوم)، تثقل و تؤخذ المصورة ثم يضاف الكالسيوم بكمية كبيرة و العامل النسيجي ثم يحسب الزمن اللازم للتخثر
- زمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT: وهو مشعر للسبيل الداخلي للتجلط، القيمة السوية ٤٠ - ٤٥ ثا

الاضطرابات النزفية

• عوز فيتامين ك:

- فيتامين ك ضروري لتصنيع العوامل ٧ و ٩ و ١٠ و البروترومبين من قبل الكبد
- **ينحل في الدسم** و يصنع من قبل **النبيت المعوي** (ينقص عند حديثي الولادة بسبب عدم تشكل النبيت المعوي)
- نقص إفراز الصفراء (آفات الكبد الإنسدادية) ← سوء امتصاصه (أشيع الأسباب) ← يعطى حقنا في هذه الحالات و يحتاج ٤ - ٨ ساعات ليبلغ تأثيره

الاضطرابات النزفية

- الناعور Hemophilia:
 - يحدث بسبب عوز العامل ٨، النمط A (٨٥%) أو العامل ٩ (١٥%)،
 - له عدة درجات حسب شدة العوز، مما يحدد شدة النزف و شدة الرض المسبب للنزف (كثيرا ما يلاحظ عند الختان أثناء الطفولة)
 - يتكون العامل ٨ من ٣ وحيدات: البروتين التخثري للعامل ٨ الذي ينتج في الكبد و من الخلايا البطانية، و عامل فون ويلبرند المنتج من الكبد والصفائح و الخلايا البطانية و مستضد مجهول الوظيفة
 - نقص البروتين التخثري يسبب الناعور المدرسي، يصيب الذكور و تحمله الإناث دون أن تصاب، ويعالج بإعطاء العامل ٨ حقنا (تقنية الدنا المأشوب)

الاضطرابات النزفية

- الناعور Hemophilia:
- عوز عامل فون ويلبرند ← داء فون ويلبرند، أكثر الأمراض النزفية شيوعاً، يصيب الجنسين، يكشف غالباً في مرحلة البلوغ
- يسبب نقص التصاق الصفائح
- قد يترافق مع ضعف العامل الثامن
- يتظاهر بغزارة الطمث و نزوف و كدمات المخاطيات
- يعطى عامل فون ويلبرند حقناً و يفيد الديسموبريسين DDAVP (مضاهئ للفازوبريسين) الذي ينشط إفراز عامل فون ويلبرند من الخلايا البطانية

الاضطرابات النزفية

- قلة الصفائح:
 - الصفائح < 40000 ← نزوف تلقائية في الشعيرات و الأوعية الدقيقة تحت الجلد و الأغشية المخاطية، نزوف هضمية و بولية (حبرات و فرفريات)
 - السبب غالبا مجهول و أحيانا مناعي لاسيما عند نقل الدم أو دوائي (مركبات الكينين و الكنيدين و الهيبارين) أو تثبيط النقي
 - العلاج: نقل دم طازج (عمر الصفائح ٥ – ٨ أيام) و يفيد الكورتيزون في الحالات المناعية و استئصال الطحال (تتحطم الصفائح في الجهاز الشبكي البطاني للطحال)

فرط التخثر

- الخثرة و الصمة:
 - الخثرة هي جلطة تتشكل داخل الأوعية، و عندما تتحرر لتجري مع الدم تسمى صمة
 - الأسباب: إما زيادة وظيفة الصفائح أو زيادة فعالية التخثر
 - الخثار الشرياني يسبب صمات جهازية (دماغية، كلوية، أطراف سفلية)
 - الخثار الوريدي تتشكل من معقدات الفبرين الناتجة عن فرط التخثر يسبب صمات رئوية

فرط التخثر

- زيادة وظيفة الصفائح :

- كثرة الصفائح: الداء النقوي التكاثري، السرطان
- زيادة حساسية الصفائح للعوامل المسببة للالتصاق و التكدس
- الأذية البطانية و اضطرابات الجريان: التدخين ، السكري، التصلب العصيدي، ارتفاع شحوم الدم

فرط التخثر

- زيادة فعالية التخثر:

- ركودة الجريان الدموي: الخثار الوريدي بعد العمل الجراحي، أو عند المرضى المثبتين (أهمية الحركة باكرا و تحريك مفصل الكاحل أثناء الاستلقاء المديد)، قصور القلب
- اضطراب التوازن بين طلائع التخثر و مضاداته: موانع الحمل الفموية، الحمل، التدخين، عوز البروتين S أو C أو مضاد الترومبين III (عيوب وراثية نادرة)، الخمج و السرطان (إفراز عامل نسيجي يساهم في الخثار)

التخثر داخل الأوعية المنتشر DCI

- تفعيل جسيم لسلسلة التخثر يقهر آليات التوازن بين طلائع التخثر و مضاداته يسبب استهلاك جميع بروتينات التخثر و الصفائح مما يؤدي إلى:
 - نزوف متعددة مميتة
 - صمات صغيرة تسد الأوعية الصغيرة و تسبب نقص أكسجة و تنخر نسيجي
- الأسباب: الأخماج، الحروق، السرطان، تنخر المشيمة (إطلاق كميات كبيرة من العامل النسيجي)
- العلاج: تعويض عوامل التخثر و الصفائح و أحيانا إعطاء الهيبارين