Pathophysiology-Blood Coagulation

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

هسا بدنا نحكي عن blood vessel أخذنا إنه يتكون من طبقات إحدى هاي الطبقات اسمها intima هي عبارة عن endothelial cells سطح لها الخلايا smooth ليش ؟؟؟

لأنه من خلاله يمر الدم مما يؤدي إلى سهولة عبور الدم خلال هذه الطبقة بمعنى أخر يقلل الأحتكاك الناجم عن حركة الدم خلال blood vessel endothelial cells

زي ما أخذنا ب ischemia لها خصائص وهي :

تحافظ على vascular tune .

☐ vascular tune :vascular contraction and vascular relaxation .

مش الطبقة الأولى في blood vessel هي intima .
في طبقة ثانية مكونة لل blood vessel اسمها media تتكون هاي طبقوة من smooth muscle cells هذه الخلايا مسؤولة عن عملية ال contraction .كيف تتم عملية ال contraction ؟؟؟

☆ عن طريق إفراز مواد اسمها vaso constrictor factor تساعد على ال contraction of smooth muscle cells .

مش حكينا endothelial cells تحافظ على vascular tune هسا إذا ال smooth muscle cells يلي ورا endothelial تعمل contraction إذا endothelial من طبيعي تفرز مواد اسمها vasodilator factor تساعد على أو مسؤولة عن vasodilation لل blood vessel.

مثال على vasodilator

1. nitric oxide
2. prostaglandin

مسؤولين عن vasodilation لل blood vessel .
بمعنى أخر relaxation لل blood vessel .
بنفس الوقت ال smooth muscle cells الموجودة في منطقة ال media
تعمل contraction لل blood vessel
و بالتالي endothelial cells بتحافظ على vascular tune ما بين relaxation وال contraction.

هسا لو صار عنا في طبقة endothelial cells injury إصابة آو damage في هاي الطبقة يلي هي frist layer of blood vessel .

injury:

المقصود فيها فتحة ما بين هذه الخلايا

هسا النفاذية في هاي الطبقة راح تزداد

ليش ؟؟ لأنه injury راح تزيد ال space ما بين هاي الخلايا مما يؤدي إلى زيادة النفاذية

هاي ال space راح تسمح لل blood loss

هسا مش بيصير عنا blood loss نتجية وجود space في خلايا endothelial .

الدم يلي بينفقد بده يصير يطلع من خلال الأوعية الدموية .

/

● هسا هاي disfunction of endothelial cells هسا مش حكينا أول إنه هاي الطبقة تحافظ على vascular tune من خلال إفراز vasodilator هسا في حالة disfunction بتصير تفرز: vasoconstrictor factor هاي بتساعد على vasoconstriction.

عبارة عن انقباضات

ليش بتصير عندي هاي الانقباضات شو الهدف منها ؟؟؟ لأنه تعمل لل space الناتج من damage مع مرور الوقت عن طريق vasoconstriction بده يتقلص نتيجة لذلك راح يصغر هاي أول خطوة بتصير لما لما يصير endothelial cells injury.

اسم المواد يلي تعمل vasoconstriction لل endothelial cells اسمها (vasoconstrictorfactor)

يعمل على إفرازها endothelial cells disfunction في حالة damage .

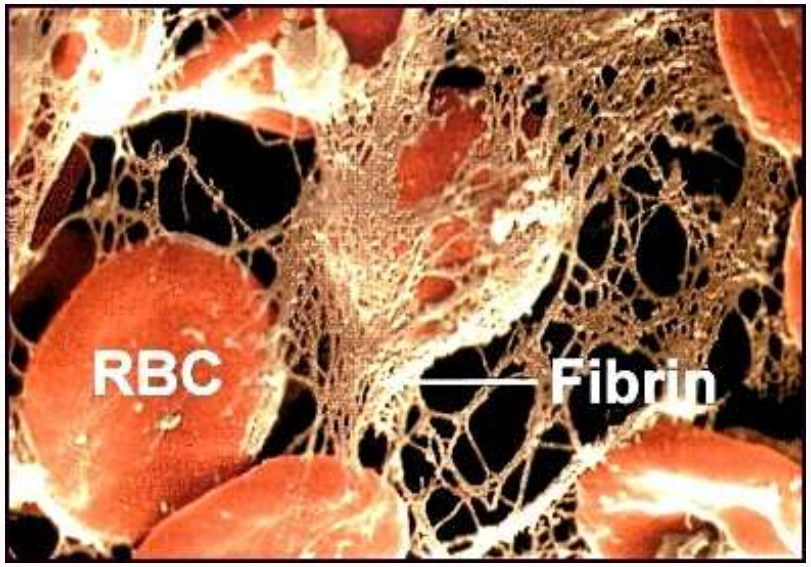
☆☆في نفس الوقت يقوم endothelial cells disfunction بتثبيت أو توقف عن إفراز vasodilator factor ليش ؟؟

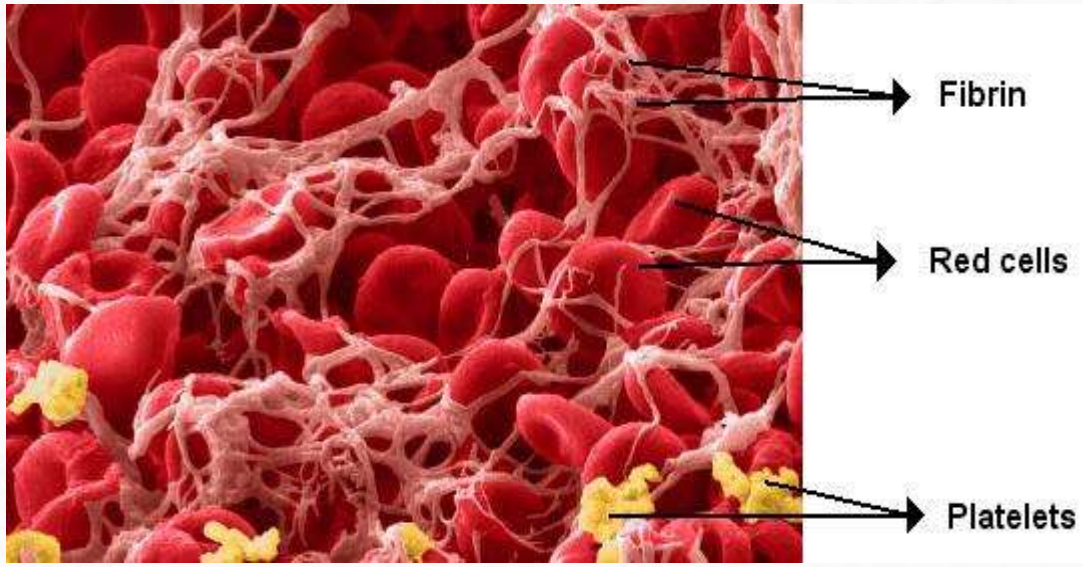
لأنه ما بدي اعمل relaxation لل endothelial cells هذا يؤدي إلى زيادة space بين endothelial cells.

☆☆ملخص يلي endothelial cells الطبيعية تفرز vasodilator factor
+vasoconstrictor factor
من أجل المحافظة على vascular tune

☆☆لكن في حالة disfunction بتصير تفرز vasoconstrictor factor زيادة عن
الحد الطبيعي و تتوقف عن إفراز vasodilator factor.
بهاي الطريقة الجسم يعمل adaptation
طريقة عمل الجسم من أجل الحد من كمية الدم يلي راح تنفقد عنا نتيجة injury/
damage في endothelial cells.

HAEMOSTASIS





homeostasis = balance

هي عملية الموازنة بيصير عنا توازن في الدم
لما يصير عنا injury/ damage الجسم في هاي الحالة بده يحافظ على balance
مابين عملية فقدان الدم نتيجة إصابة فيصير عنا blood loss و مابين blood as fluid inside systemic circulation .
كيف يعمل توازن نتيجة blood loss بسبب damage لل blood vessel عن طريق تكوين clot هي عبارة عن خثرة.

ملخص الكلام الجسم بده يعمل توازن للدم
صار عنا damage لل blood vessel تمام نتيجة راح يصير عندي
blood loss أنا ما بدي اخسر شو بيروح يعمل الجسم عشان يوازن بين
الدم المفقود والدم يلي يمشي داخل الجسم .
شو بيروح يعمل clot خثرة كيف بتصير هاي الخثرة .

عملية التختر هاي بتصير من خلال مش حكينا لما يصير عنا damage
endothelial cells disfunction بتصير تفرز vasoconstrictor factor
ساعدت vasoconstriction لل blood vessel و قللت space بالإضافة لهاي
الخطوة بيصير عندي expressing ل factor / بعض المواد بتساعد على حدوث
activation لل platelets aggregation
بحيث تجي الصفائح الدموية ترتبط على factor الموجودة على disfunction
endothelial cells بتصير platelet الأولى تتجمع بعدين تجي الثانية والثالثة
وهكذا حتى يصير عندي aggregation...

هسا الصفائح الدموية تتجمع تمام بيصير عنا platelet plug مش stabilized(يعني غير مستقر)
إذن كيف بيصير stabilized عن طريق تحفيز coagulation cascade
شو بيعمل يحفز coagulation factors يصير عنا activation لعوامل التخثر
normally clotting factors تكون وين داخل البلازما inside plasma .
☆☆أين يتم تصنيع clotting factors
داخل الكبد inside the liver

يتم إطلاقها من الكبد إلى plasma
بتكون عوامل التخثر inactive غير فعالة متى بتصير active فعالة لما يصير عنا
disfunction endothelial cells

إذن صار عنا تجمع platelets بيصير عنا activation لل clotting factors
إذن صار عنا تجمع platelets بيصير عنا activation لل clotting factors بعد ما يصير عندي activation clotting factors يساعد على عملية coagulation
◯ما الفائدة من عملية coagulation ؟
نتذكر صار عنا تجمع ل platelets aggregation ⬅️ صار platelets plug هاي platelet plug غير مستقره unstable أنا بدي ياها stable كيف عن طريق blood coagulation.

عبارة عن عملية تختثر coagulation cascade
يلي تعمل روابط بين الصفائح الدموية هاي الروابط اسمها fibrin mesh work هي
عبارة عن شبكة تربط platelets مع بعضها البعض تعمل هاي الشبكة stabilized
يصير عنا stabilized fibrin clot خثرة مستقرة
تقوم هذه الخثرة بإغلاق damage يمنع عندي فقدان للدم
ماهو أول adaptation mechanism الجسم يعملها حتى يكون frist step في
عملية coagulation والمحافظة على blood homeostasis في حال صار عنا
damage لل blood vessel؟؟ هي vasoconstriction هاي الخطوة اسمها
.. vascular spasm

☆☆ما معنى كلمة spasm ؟؟ تشنج عضلي
عبارة تقلصات بالعضل vasoconstriction
مش احنا حكينا بالبداية لما يصير عنا endothelial cells disfunction تبلش endothelial cells توقف vasodilator و تزيد من إفراز vasoconstrictorfactor
يلي تعمل عندي vasoconstriction بنفس الطريقة الصفائح الدموية راح ترتبط مع ال factor الموجودة على endothelial layers disfunction هاي الصفائح يوم ترتبط مع هاي ال factors شو بيصير عنا ؟؟

هاي platelet راح تفتح هسا داخل الصفائح الدموية يلي هي platelet في عنا vasoconstrictorfactor
يلي هما

1. thromboane A2
2. serotonin

هدول الأثنين موجودين داخل platelet و مسؤولين vaso construction لل platelets
مثلا بظل ما يجتمع عندي ٢٠ من الصفائح الدموية يجتمع ١٠ منها من خلال تقليل من المسافة بين platelet
بعد ما coagulation cascade يضل مستمر حتى بعد عملية vasoconstriction يصير عنا activation clotting factors

هاي عملية التقلصات vasoconstriction
تخلي حجم الخثرة clot قليل أيضا حجم ال space يلي صارله damage قليل حتى يصير عندي تحفيز لل clotting factors أو عملية coagulation أو platelet aggregation قليلة ليش ؟
لأنه فعليا احنا ما بدنا نزيد platelet coagulation و ما بدنا نزيد clotting factors ليش حتى نحافظ على blood homeostasis أو blood balance
ما بين كمية الدم يلي بده يصير لها clotting و كمية الدم يلي بدها تمشي داخل systemic circulation
احنا ما بدنا كمية دم كبيرة يصير لها خثرات
لو صار عنا clot مع مرور الزمن راح تسبب عنا مشاكل في حركة الدم

بهاي الطريقة ما راح أحافظ على balance هسا هاد شرح مختصر كان لل blood coagulation

Mechanism

Haemostasis involves 4 main steps:

1. Vascular spasm.
2. Platelets reaction.
3. Formation of the platelet plug.
3. Blood coagulation.

من خلال هاي الخطوات الأربعة نحافظ على blood homeostasis.

1. vascular spasm:Vascular contraction

2. platelets reaction : disfunction endothelial layers يصير عندي إفراز factor تجذب platelets و ترتبط معها

نتيجة لذلك يصير عنا adherence بين endothelial layers و platelets

☆☆هسا endothelial layer لما تكون normal فعليا non adherence يعني صعب إنه المواد أو platelet صعب إنها تلتصق فيها عشانها soft .

endothelial layers disfunction: يصير عندي إفراز adhesive factors تساعد على التصاق بين endothelial layers و platelet.

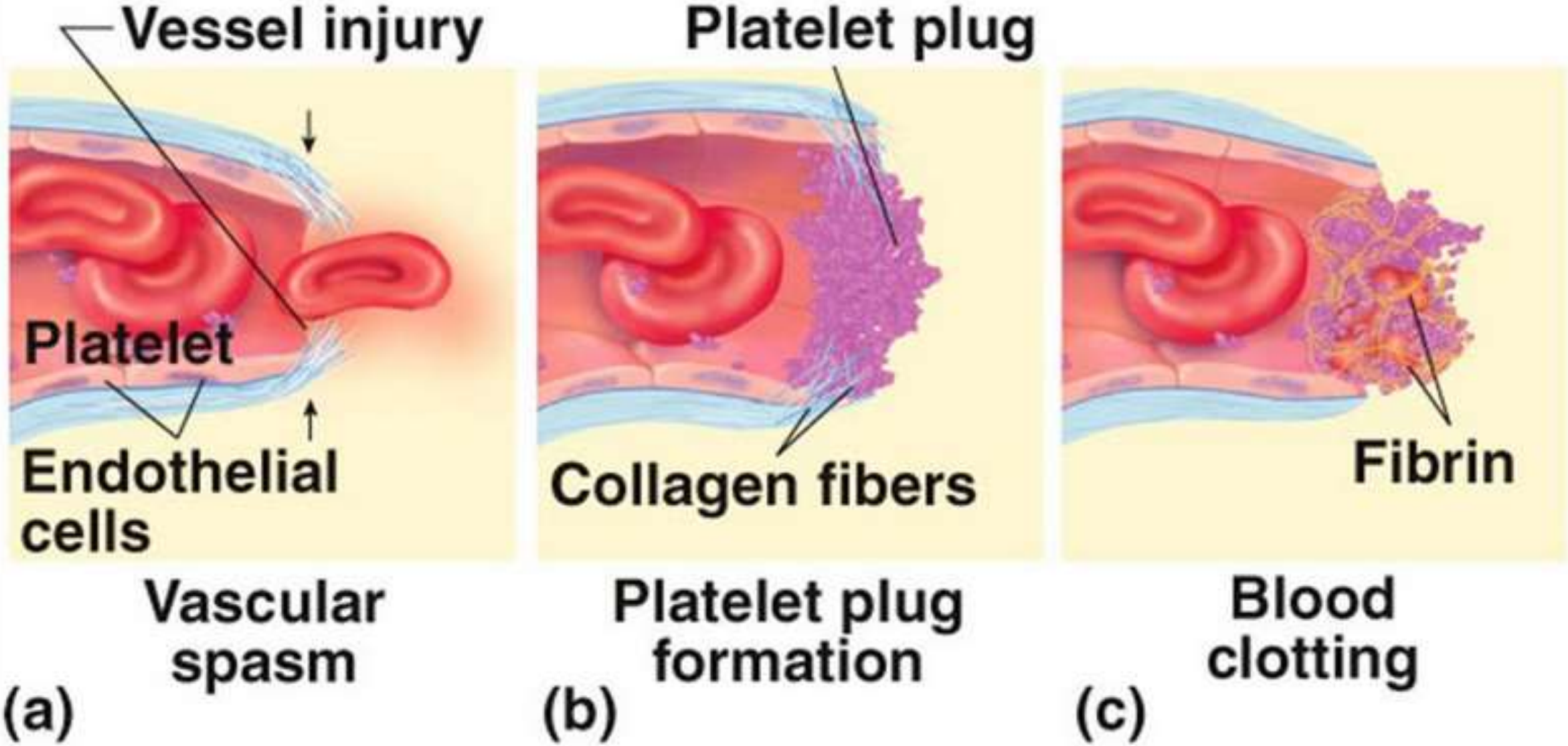
بعد ما يصير عندي platelets adherence يصير عندي platelet
activation ليش
لأنه صار عندي adherence بين platelet و endothelial
layers تفتح هاي platelet تطلع أو تفرز factor تحفز other
platelet تيجي و تتجمع يصير عند blood aggregation
مما يؤدي إلى تكوين
3. formation of platelet plug
4. blood coagulation

ليش بيصير عنا blood coagulation

لأنه platelet plug unstable فهاي الخطوة تعمل عندي stabilized لل plug

- - - - - - - - - - - - - - - - - -

من خلال تحفيز coagulation cascade
يحفز عندي clotting factors تعمل عندي fibrin mesh work تربط عندي ما بين platelet
وتتحول عندي إلى stabilized clot.


Vessel injury
Platelet
Endothelial cells
Vascular spasm
(a)
Platelet plug
Collagen fibers
Platelet plug formation
(b)
Fibrin
Blood clotting
(c)

I-Vascular spasm

- A vasospasm is the narrowing of the arteries caused by a persistent contraction of the blood vessels, which is known as vasoconstriction.

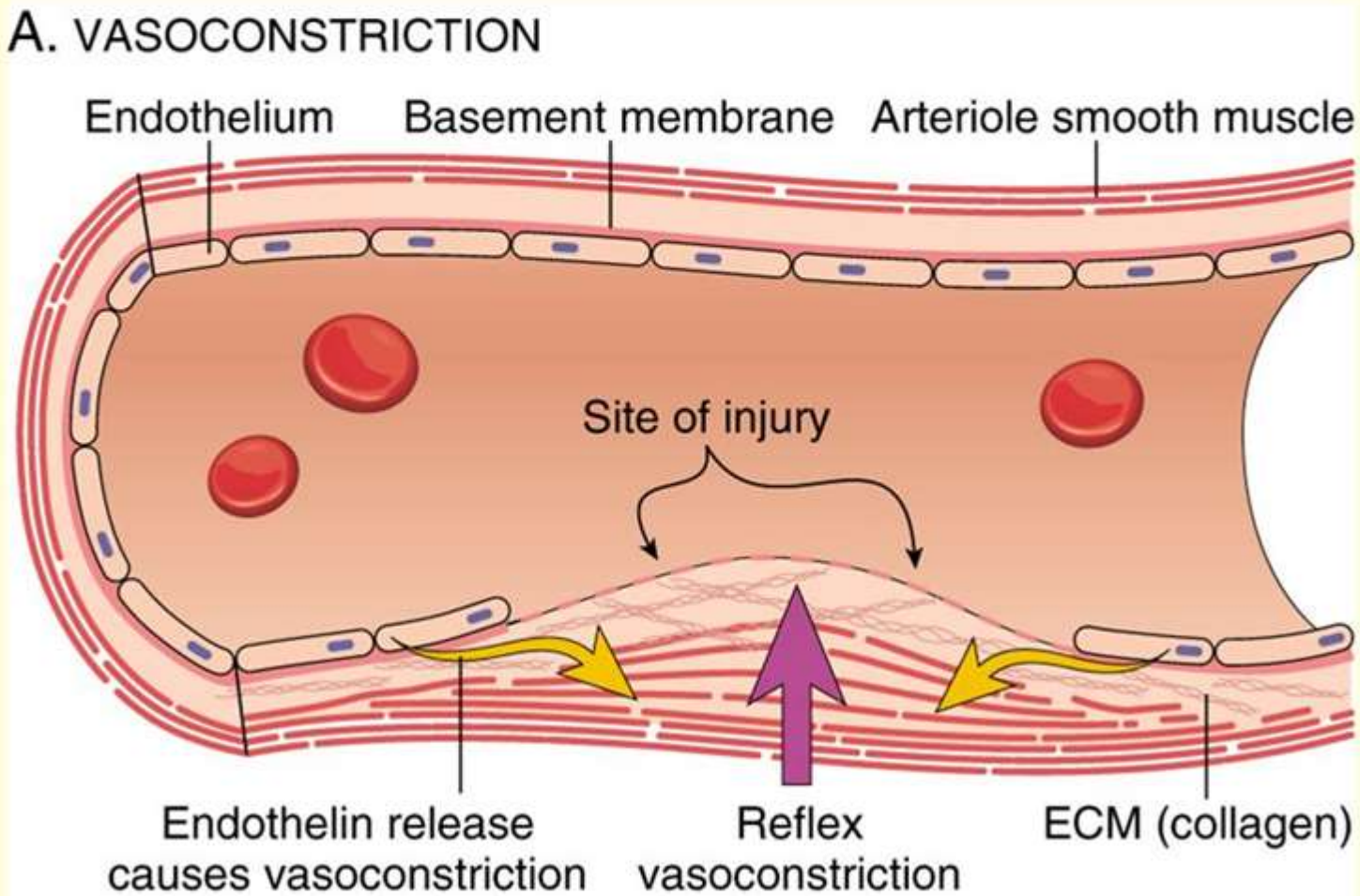
- Reduces the flow of blood from an injured vessel.

Cause:

1- Sympathetic reflex.

2- Release of vasoconstrictors (TXA_2 and serotonin) from platelets that adhere to the walls of damaged vessels.

Vascular spasm



دايما نربط بين vascular spasm راح يصير عندي دايما
vasoconstriction p

متى بيصير لما يصير عنا endothelial disfunction تبلش تفرز
vasoconstrictor factor

1. endothelien
2. serotonin

هدول factor يتم إفرازهم من خلال wall of the blood vessel injured

☆☆ endothelin هو عبارة vasoconstrictor factor يتم إفرازه من
خلال endothelial layers disfunction

يعمل على تثبيط إفراز vasodilator

هما عبارة عن vasoconstrictor لكن يتم إفرازهم من platelet يلي عملت adherence مع endothelial layers disfunction

هسا في injury/ damage في ال blood vessel يتم تفعيل sympathetic autonomic nervous system ليش ؟؟

حتى يصير عندي vasoconstriction

نتذكر مع بعض ثاني طبقة مكونة لل blood vessel ايش كانت ؟؟

Tunica media

شو كانت مكونات هاي الطبقة

1. smooth muscle cells
2. collagen
3. fibrinogen

صار عنا damage في blood vessel سبب عندي disfunction endothelial
layers راح يزيد عندي space بيصير عندي exposed collagen and
fibrinogen هما عبارة عن factors يلي راح ترتبط مع platelet كيف ؟؟؟
بيكون على سطح platelet موجود عندي receptors هاي عبارة عن مستقبلات
ل collagen and fibrinogen ليش ؟؟
لأنه لو ظهر عندي collagen and fibrinogen في طبقة endothelial layers ال
platelet راح تعرف من خلال الارتباط معهم إنه صار عندي damage
endothelial layers .

شو اسم receptor يلي موجودين على سطح platelet

اسمها glyco protein receptor لها نوعين glyco protein fibrinogen

receptor ترتبط مع fibrinogen

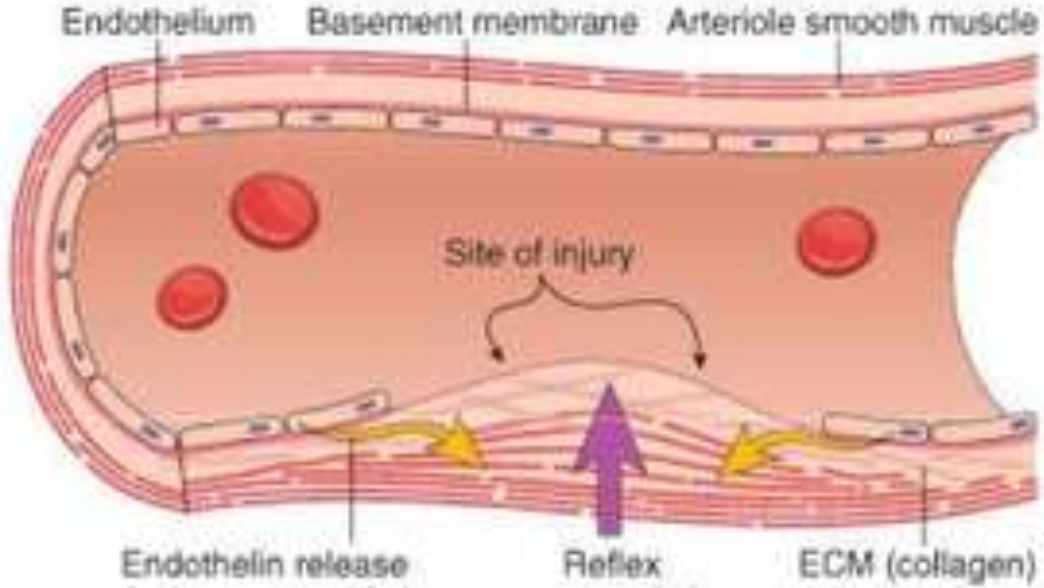
collagen ترتبط مع مع collagen glyco protein

هسا هاي glyco protein تحفز ال platelet على إنه يرتبط مع المنطقة

يلي صار فيها damage يلي هو blood loss..

1. Vascular spasm

- Trauma to the vessel wall results in smooth muscle contraction
- Contraction caused by
  - Local myogenic spasm
  - Factors released from the injured vessel wall (endothelin and serotonin)
  - Nervous reflexes

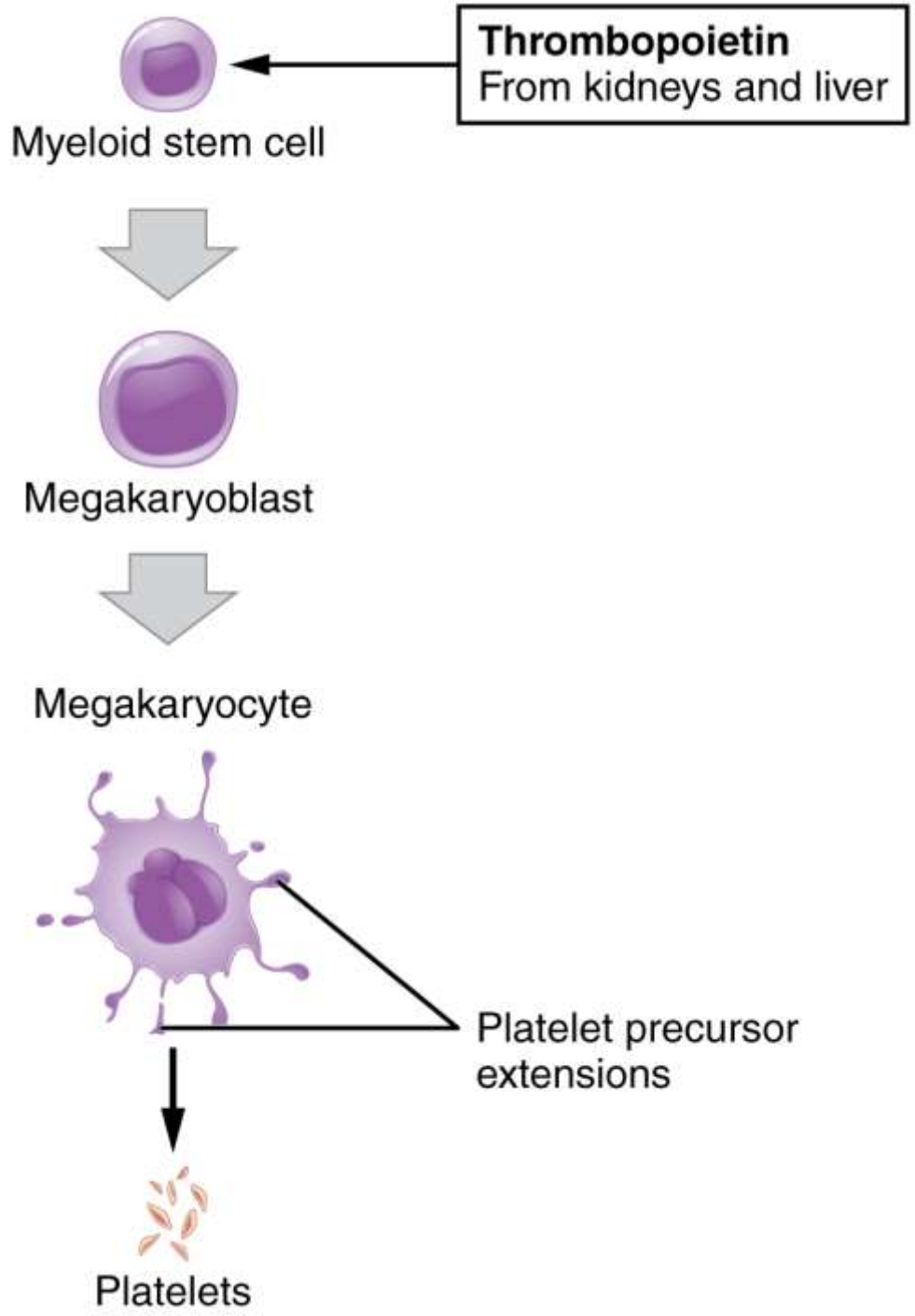


Vasoconstriction is a transient effect and cannot cause long term cessation of bleeding

II- Platelet plug formation

Mechanism:

- **Platelet adherence.**
- **Platelet activation.**
- **Platelet aggregation.**


Thrombopoietin
From kidneys and liver
Myeloid stem cell
Megakaryoblast
Megakaryocyte
Platelet precursor extensions
Platelets

يتم تصنيع ال platelet بواسطة bone marrow يلي هو نخاع العظم

كيف يتم تصنيعها ؟؟

١. يصير عنا endothelial disfunction layers

٢. الكلى و الكبد kidneys and liver تنتج و تفرز thrombopietin يلي يحفز خلايا ال bone marrow يلي اسمها

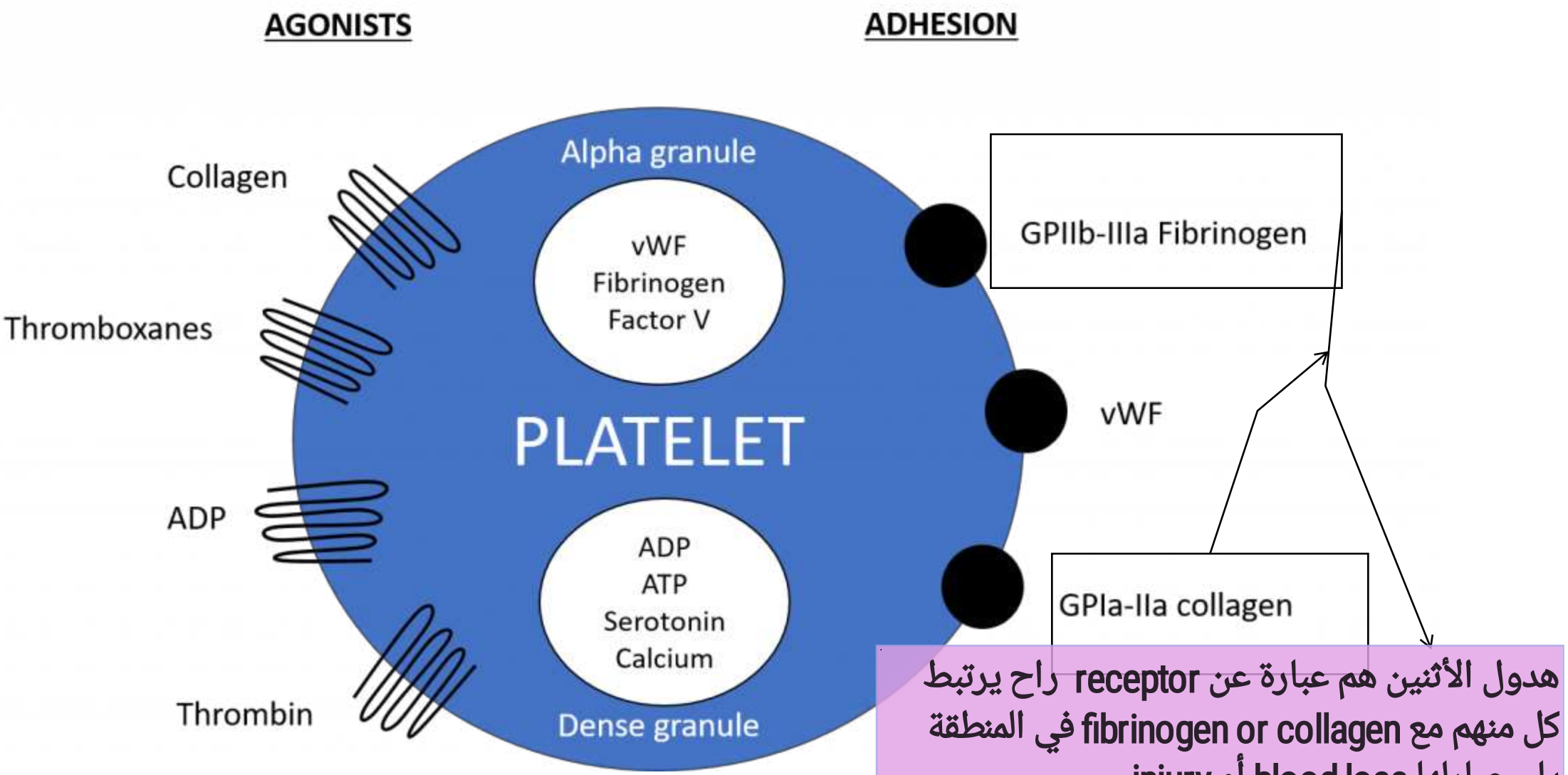
meyeloid stem cell.

٣. يصير لهاي الخلايا انقسامات differentiation تتحول إلى megakaryocyte

٤. خلايا megakaryocyte تنتج ال platelet

أين يتم تخزين excess platelet داخل spleen الطحال الناس يلي تعمل إزالة الطحال وين راح تتجمع ال platelet and clotting factors في الدم راح ترتفع كميتها و بيصير عندهم hypercoagulability disorder

الناس يلي بيصير معها تضخم في الطحال splenomegaly عندهم نسبة ال clotting factors تقل عندهم في الدم أكثرها راح يكون في spleen فالجسم يشوف نسبة ال clotting factor قليلة في الدم يضل يصنع clotting factors و تروح تتجمع في الطحال



هدول الأثنين هم عبارة عن receptor راح يرتبط كل منهم مع fibrinogen or collagen في المنطقة يلي صارلها blood loss أو injury

من خلال ارتباط receptor مع collagen and fibrinogen تسطيع platelet إن ترتبط مع endothelial layers disfunction.

لو نركز ع الرسمة في اشي اسمه vWF موجود على سطح Platelet و هو عبارة عن factor اسمه von willebrand factor

يرتبط مع von willebrand تصير عندي endothelial layers disfunction تعمل له expressing ليش ؟ لأنه endothelial layers الطبيعية عندها خاصية antithromobtic هاي ضد إنه يصير عنا thrombosis

thrombosis :

هو إنه الدم يتخثر يسكر الشريان أو الوريد.

بيصير عنا في endothelial layers الطبيعية إفراز antithrombotic factor زي

#thrombomodulin

heparin

#antithrombin

هدول الثلاث تمنع أصلا عندي ال activation لل clotting factors. يعني clotting factors معظمها يتم تصنيعه في الكبد وتكون في plasma inactive بسبب وجود antithromobtic factor

هسا لما يصير عندي endothelial layers disfunction شو راح يصير عنا بإفراز antithromobtic factor ؟؟ راح يقل عند إفرازها ليش لأنه في حالة endothelial layers disfunction يصير عندي activation clotting factors increase .

ما بدنا نشتغل ضد clotting factors عشان يقل إفرازantithrombotic factor.

هسا endothelial layers disfunction

راح تقلل من إفراز antithrombotic factor

و تبدأ بإفراز procoagulant factors هي تحفز على حدوث coagulation cascade و إفراز clotting factors مثال عليها

von willebrand factor.

هسا بدنا نتذكر معلومة مش حكينا ال platelet لما يصير لها adherence راح تفتح و تطلع مكوناتها يلي هما

alpha granule and dense granule

هسا dense granule عبارة عن

ADP طاقة

ATP طاقة

Serotonin:مسؤول عن ال vasoconstriction

calcium

برضه مسؤول عن ال vasoconstriction و أيضا له علاقة بعملية coagulation cascade

بعض ال clotting factors حتي يصير لها activation هي بحاجة إلى كالسيوم

الخلاصة :

هسا المسؤولين عن adherence لل platelets هما :

1. glyco protein fibrinogen
2. glyco protein collagen
3. von willebrand factor vWF

من المسؤول عن ال vasoconstriction

1. calcium
2. serotonin
3. thromboxanes

هسا هدول لما يطلعوا بصير vasoconstriction and activation other platelet يؤدي formation platelet plug.

Platelets

- Produced in the bone marrow by fragmentation of the cytoplasm of megakaryocytes (1000-5000/cell).
- 1/3 of marrow output of platelets is trapped in spleen (splenectomy?)
- Normal count: 150,000-400,000/µL (250,000)
- Life span 7-10 days.
- Removed from circulation by tissue macrophage system mainly in spleen.
- Thrombopoietin: major regulator of platelet production (produced by liver and kidney).
- It increases no. & rate of maturation of megakaryocytes.

لوكان عندي مجموع ال platelet أقل من 150,000راح يكون عنا نزيف
لو كان أكثر من 400,000 راح يكون نسبة ال blood clot عالية في الجسم
كيف يتم التخلص من platelet بعد مرور عشرة أيام عن طريق كريات الدم البيضاء
macrophage تعمل phagocytosis ويتم تحطيمها .

Functional characteristics of platelets

- **The cell membrane of platelets contains:**

  – A coat of glycoprotein (receptors) that cause adherence to injured endothelial cells and exposed collagen.

  – Phospholipids that play an important role in blood clotting.

كيف يصير عنا adherence لل platelet عن طريق expressing على cell wall
يلي هو glyco protein
ملاحظة receptor تبع platelets بيكون phospholipid
بعض ال clotting factors يصير عندها محتاجه ال phospholipid على membrane

• Their cytoplasm :

➢ **Contains:**

✓ Contractile proteins (actin & myosin).

✓ Dense granules, which contain substances that are secreted in response to platelet activation including serotonin & ADP.

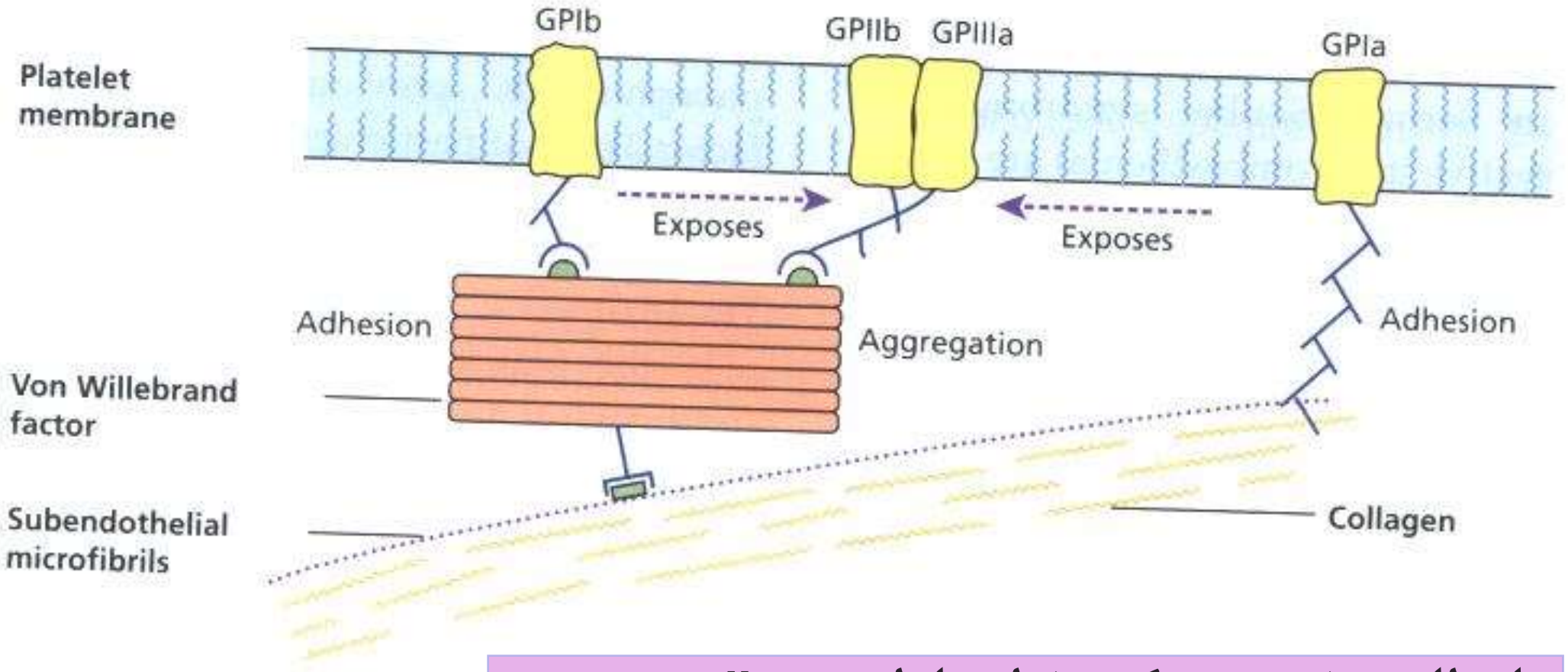
✓ α-granules, which contain secreted proteins e.g., platelet-derived growth factor (PDGF) which stimulates wound healing, fibrin stabilizing factor (factor XIII) and other clotting factors.

➢ **Can store large quantities of Ca^{++}.**

Mechanism of platelet plug formation

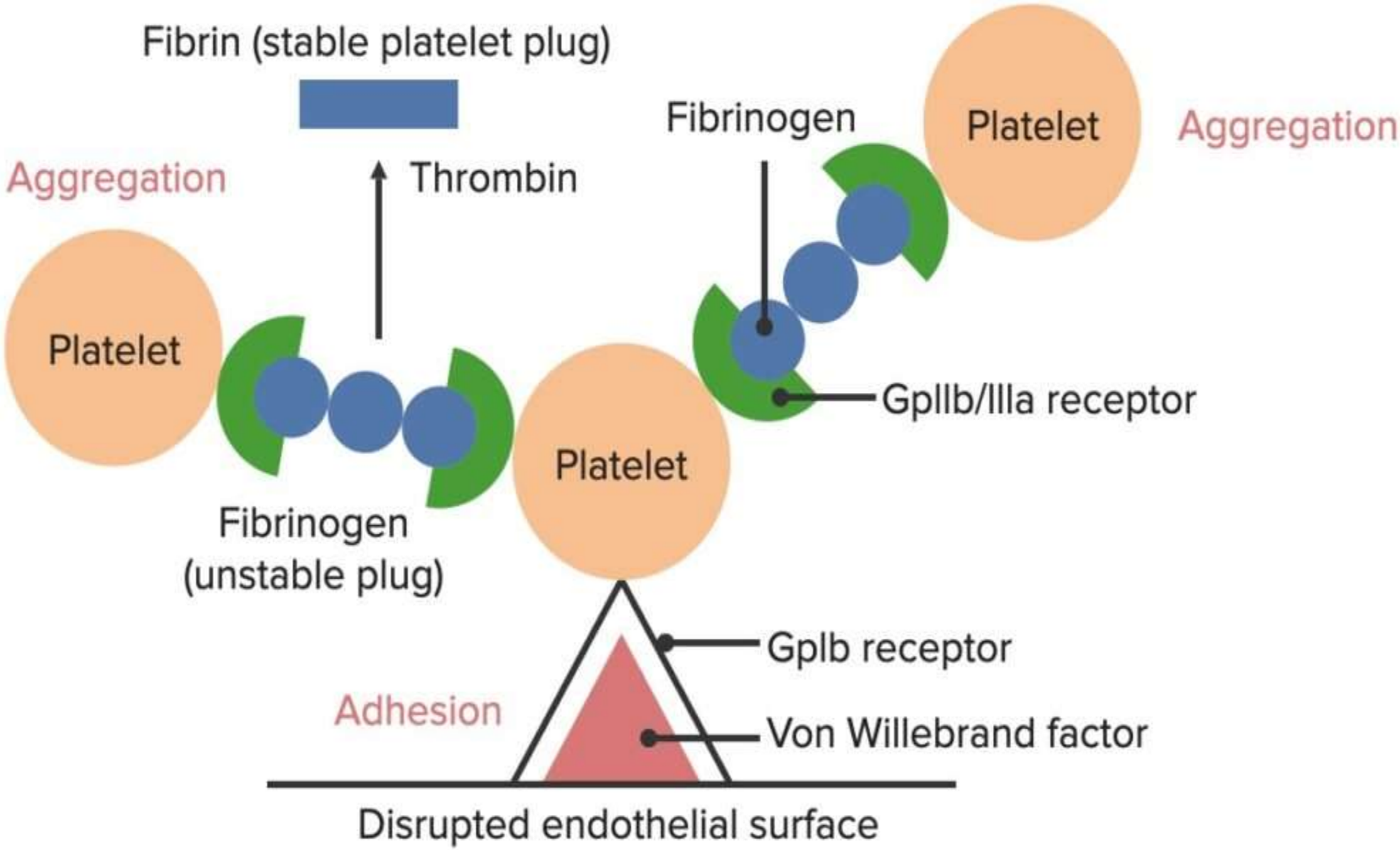
* ***Platelet adhesion:*** When a blood vessel wall is injured, platelets adhere to the exposed collagen and von Willebrand factor in the wall via platelet receptors → *Platelet activation*.

* ***Activated platelets*** release the contents of their granules including ADP and secrete TXA_2 → activating nearby platelets to produce further accumulation of more platelets *(platelet aggregation)* and forming a *platelet plug*.

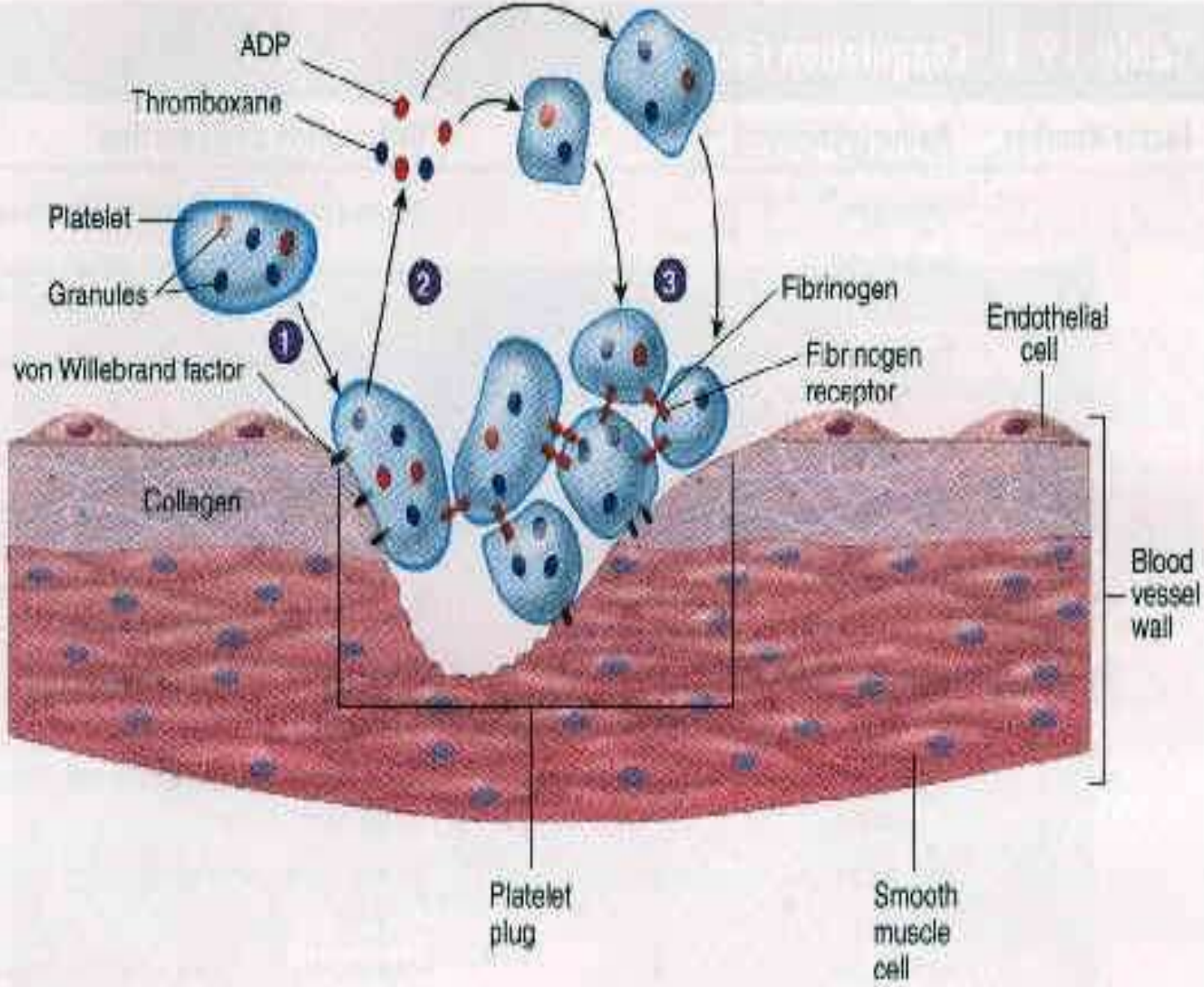


هاي الرسمة تشرح كيفية ارتباط collagen و fibrinogen

عنا في الرسمة ال collagen طبعا مع ال fibrinogen بس مش موجودة بالرسمة راح يرتبط كل منهم مع receptors الموجودة على platelets membrane


Fibrin (stable platelet plug)
Aggregation
Thrombin
Platelet
Fibrinogen
(unstable plug)
Platelet
Fibrinogen
Platelet
Aggregation
GpIIb/IIIa receptor
Adhesion
GpIb receptor
Von Willebrand factor
Disrupted endothelial surface

1. Platele: adhesion occurs when von Willebrand factor connects collagen and platelets.
2. The platelet release reaction is the release of ADP, thromboxanes, and other chemicals that activate other platelets.
3. Platelet aggregation occurs when fibrinogen receptors on activated platelets bind to fibrinogen, connecting the platelets to one another. A platelet plug is formed by the accumulating mass of platelets.



Platelet Plug Formation

Blood Coagulation

- The clotting mechanism involves a cascade of reactions in which clotting factors are activated.
- Most of them are **plasma proteins** synthesized by the liver (vitamin K is needed for the synthesis of factor II, VII, IX and X).
- They are always present in the plasma in an inactive form.
- When activated they act as proteolytic enzymes which activate other inactive enzymes.
- Several of these steps require Ca^{++} and platelet phospholipid.

Table 18.1 The coagulation factors

Factor number	Descriptive name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Tissue factor
V	Labile factor
VII	Proconvertin
VIII	Antihaemophilic factor
IX	Christmas factor
X	Stuart–Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent
XII	Hageman (contact) factor
XIII	Fibrin-stabilizing factor
	Prekallikrein (Fletcher factor)
	HMWK (Fitzgerald factor)

*Active without proteolytic modification.
HMWK, high molecular weight kininogen.

Name	Description	Function
Fibrinogen (Factor I)	MW = 340,000 Da; glycoprotein	Adhesive protein that forms the fibrin clot
Prothrombin (Factor II)	MW =72,000 Da; vitamin K-dependent serine protease	Activated form is main enzyme of coagulation
Tissue factor (Factor III)	MW = 37,000 Da; also known as thromboplastin	Lipoprotein initiator of extrinsic pathway
Calcium ions (Factor IV)	Necessity of Ca^{++} ions for coagulation reactions described in 19th century	Metal cation necessary for coagulation reactions
Labile factor (Factor V)	MW =330,000 Da	Cofactor for activation of prothrombin to thrombin
Proconvertin (Factor VII)	MW = 50,000 Da; vitamin K-dependent serine protease	With tissue factor, initiates extrinsic pathway
Antihemophilic factor (Factor VIII)	MW = 330,000 Da	Cofactor for intrinsic activation of factor X
Christmas factor (Factor IX)	MW = 55,000 Da; vitamin K-dependent serine protease	Activated form is enzyme for intrinsic activation of factor X
Stuart-prower factor (Factor X)	MW = 58,900 Da; vitamin K-dependent serine protease	Activated form is enzyme for final common pathway activation of prothrombin
Plasma thromboplastin antecedent (Factor X)	MW = 160,000 Da; serine protease	Activated form is intrinsic activator of factor IX
Hageman factor (Factor XII)	MW = 80,000 Da; serine protease	Factor that normally starts aPTT-based intrinsic pathway
Fibrin stabilizing factor (Factor XIII)	MW =320,000 Da	Transamidase that cross-links fibrin clot

Factor	Name	Pathway
I	Fibrinogen	Both
II	Prothrombin	Both
III	Tissue Factor	Extrinsic
IV	Calcium	Both
V	Proaccelerin	Both
VI	Accelerin	Both
VII	Proconvertin	Extrinsic
VIII	Antihemophiliac	Intrinsic
IX	Christmas Factor	Intrinsic
X	Stuart-Prower Factor	Both
XI	Plasmathromboplastin antecedent (PTA)	Intrinsic
XII	Hageman Factor	Intrinsic
XIII	Protransglutaminase	Both

في factor اسمه XIII

fibrin-stabilizing factor

مش مذكور بالجدول يلي تحت.

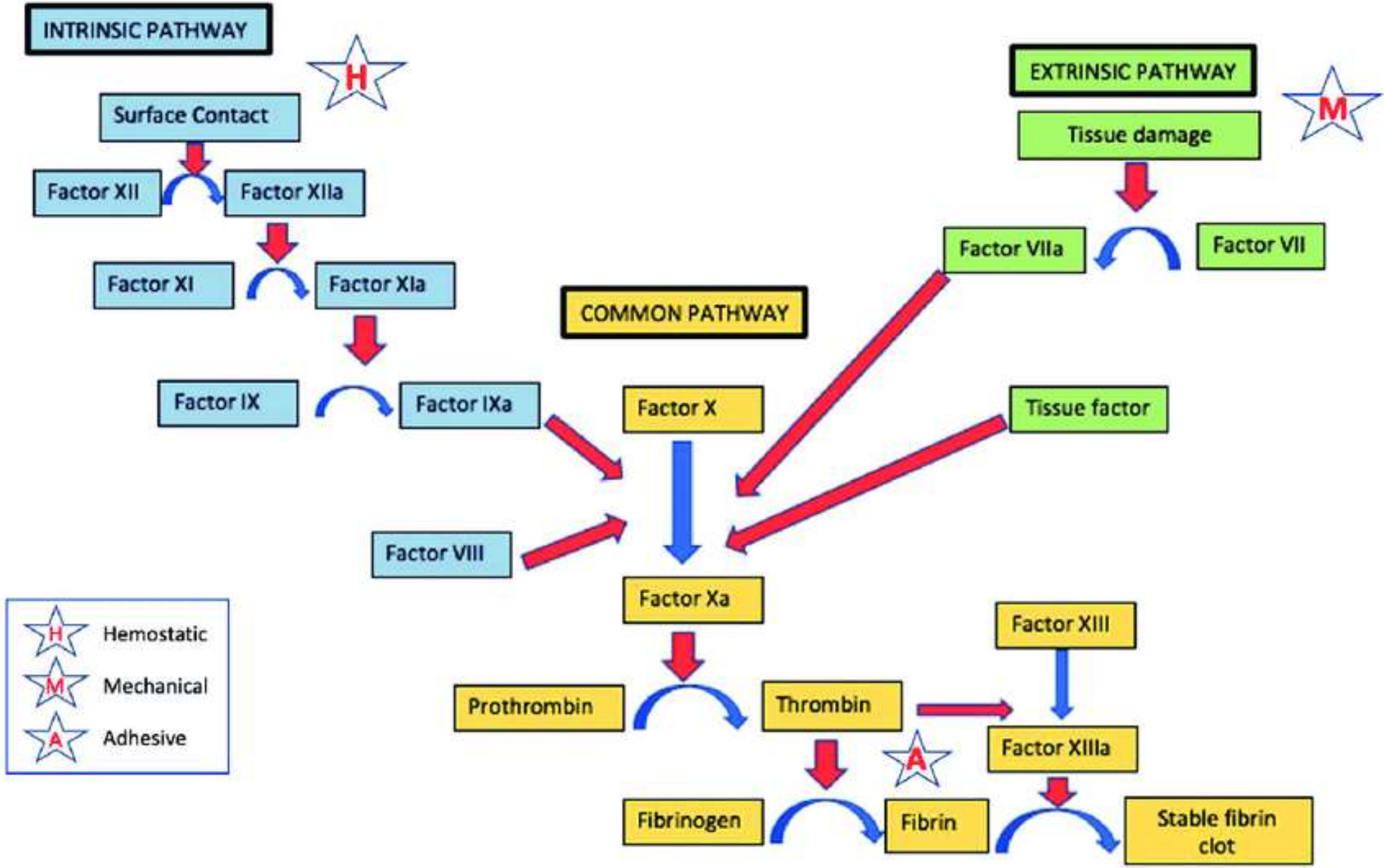
في factors لا يتم تصنيعها في الكبد مثل ال factor 4 يلي هو الكالسيوم يتم الحصول عليه من الغذاء أو العظام أو platelet

في كمان factor 3 يتم إنتاجه من خلال damage tissue أو activated platelet

في ال factor 5 و ال factor xIIIيلي هو ١٢ يتم تصنعيهم من الكبد

NUMBER*	NAME(S)	SOURCE	PATHWAY(S) OF ACTIVATION
I	Fibrinogen.	Liver.	Common.
II	Prothrombin.	Liver.	Common.
III	Tissue factor (thromboplastin).	Damaged tissues and activated platelets.	Extrinsic.
IV	Calcium ions (Ca^{2+}).	Diet, bones, and platelets.	All.
V	Proaccelerin, labile factor, or accelerator globulin (AcG).	Liver and platelets.	Extrinsic and intrinsic.
VII	Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), stable factor, or proconvertin.	Liver.	Extrinsic.
VIII	Antihemophilic factor (AHF), antihemophilic factor A, or antihemophilic globulin (AHG).	Liver.	Intrinsic.
IX	Christmas factor, plasma thromboplastin component (PTC), or antihemophilic factor B.	Liver.	Intrinsic.
X	Stuart factor, Prower factor, or thrombokinase.	Liver.	Extrinsic and intrinsic.
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA) or antihemophilic factor C.	Liver.	Intrinsic.
XII	Hageman factor, glass factor, contact factor, or antihemophilic factor D.	Liver.	Intrinsic.

مهم

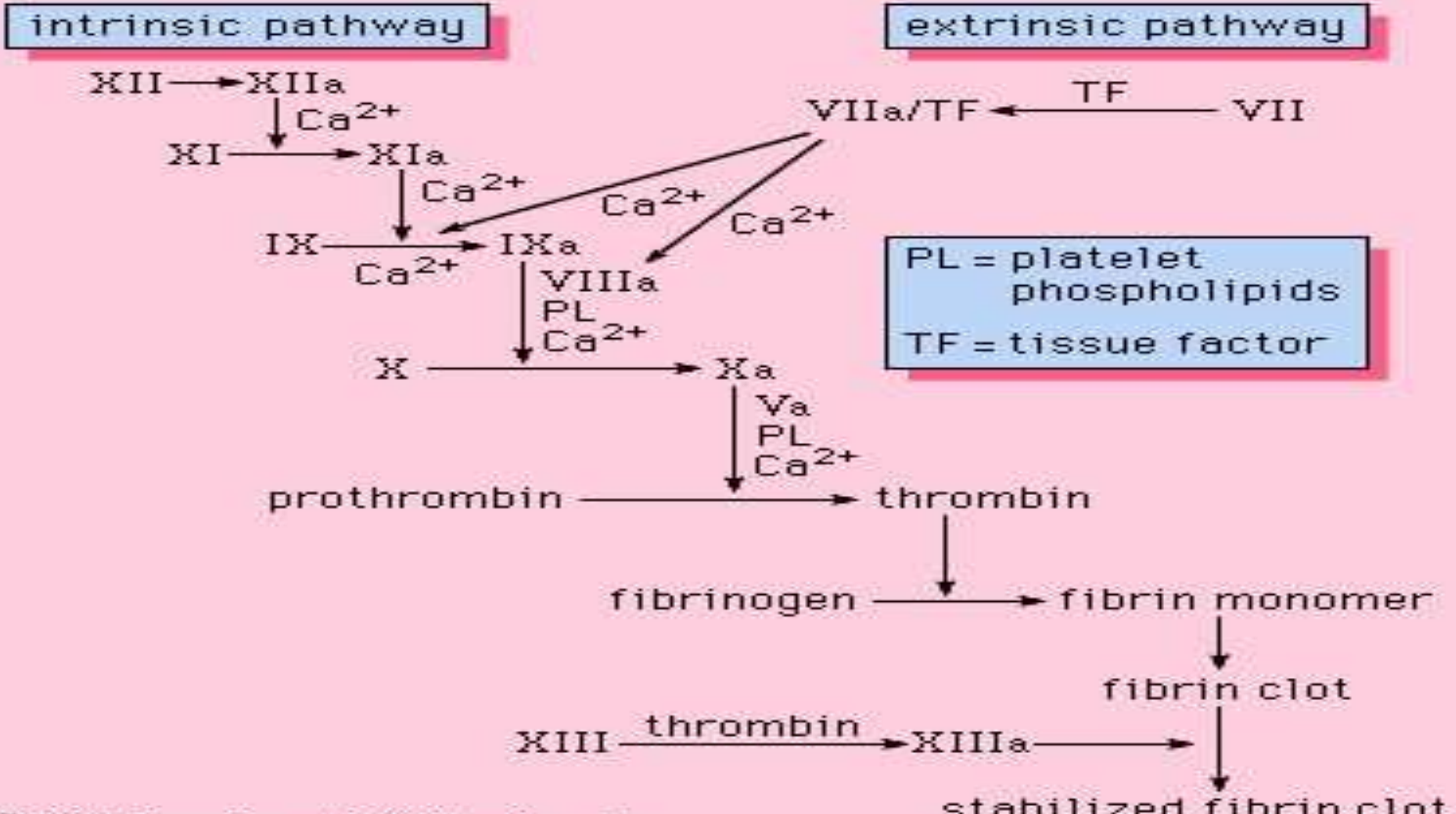

INTRINSIC PATHWAY
H
Surface Contact
Factor XII
Factor XIIa
Factor XI
Factor XIa
Factor IX
Factor IXa
EXTRINSIC PATHWAY
M
Tissue damage
Factor VIIa
Factor VII
COMMON PATHWAY
Factor X
Tissue factor
Factor VIII
Factor Xa
Factor XIII
Prothrombin
Thrombin
A
Factor XIIIa
Fibrinogen
Fibrin
Stable fibrin clot
H Hemostatic
M Mechanical
A Adhesive

pathways coagulation

1. intrinsic system: bleeding inside body .
2. extrinsic system: bleeding out side the body

المهم من هاي الرسمات نعرف clotting factors في نهاية عملية internsic يلي هو VIII يتحول إلى VIIIa يلي يعمل activation common pathway تحويل Xإلى Xa

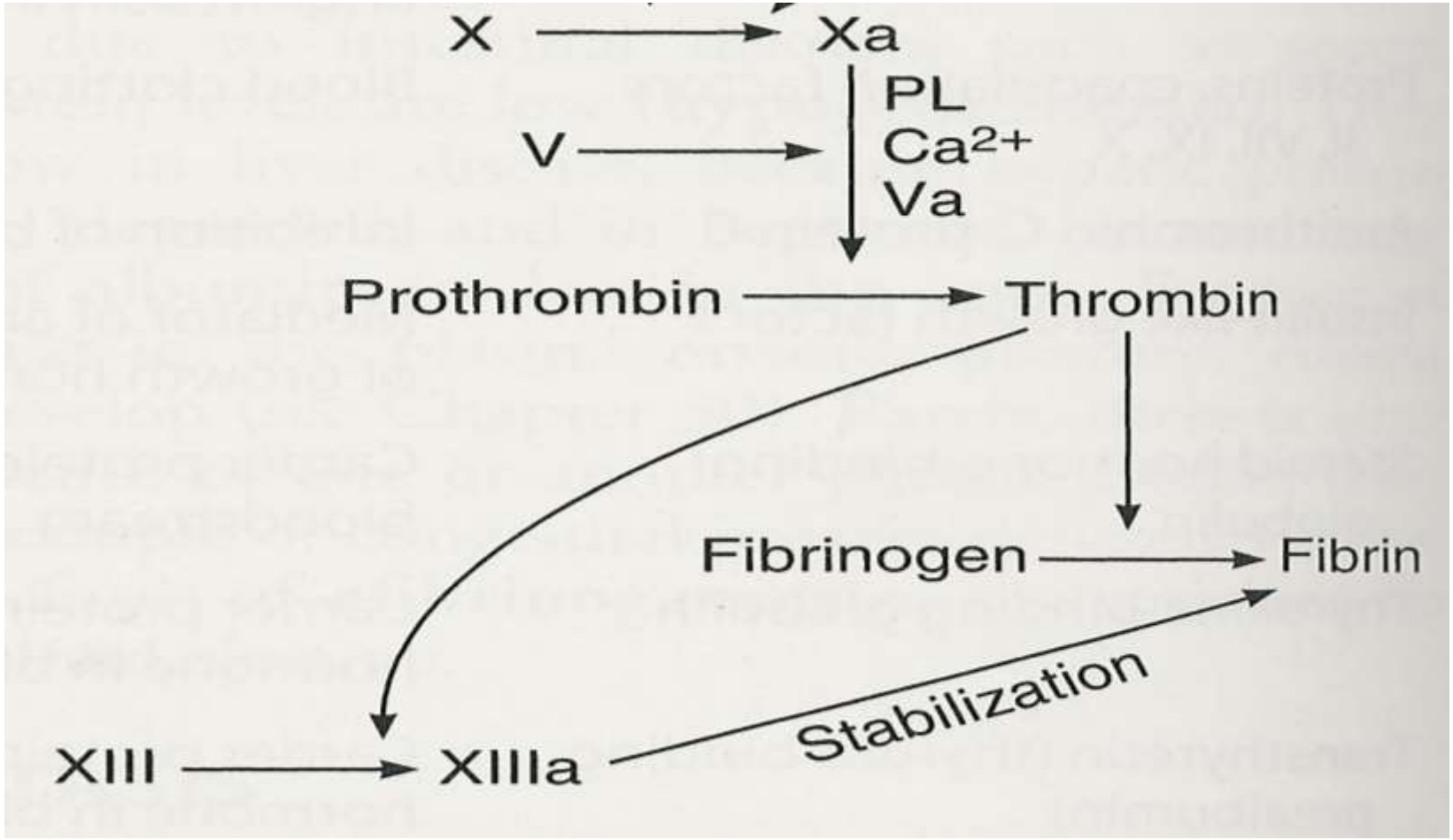
extrinsic يلي هما tissue factors and factor VIIa



©1997 Encyclopaedia Britannica, Inc.

Blood Coagulation

- The ultimate step in clot formation is the conversion of fibrinogen → fibrin.



Factor X can be activated by reactions in either of 2 systems:

An Intrinsic system.

An Extrinsic system

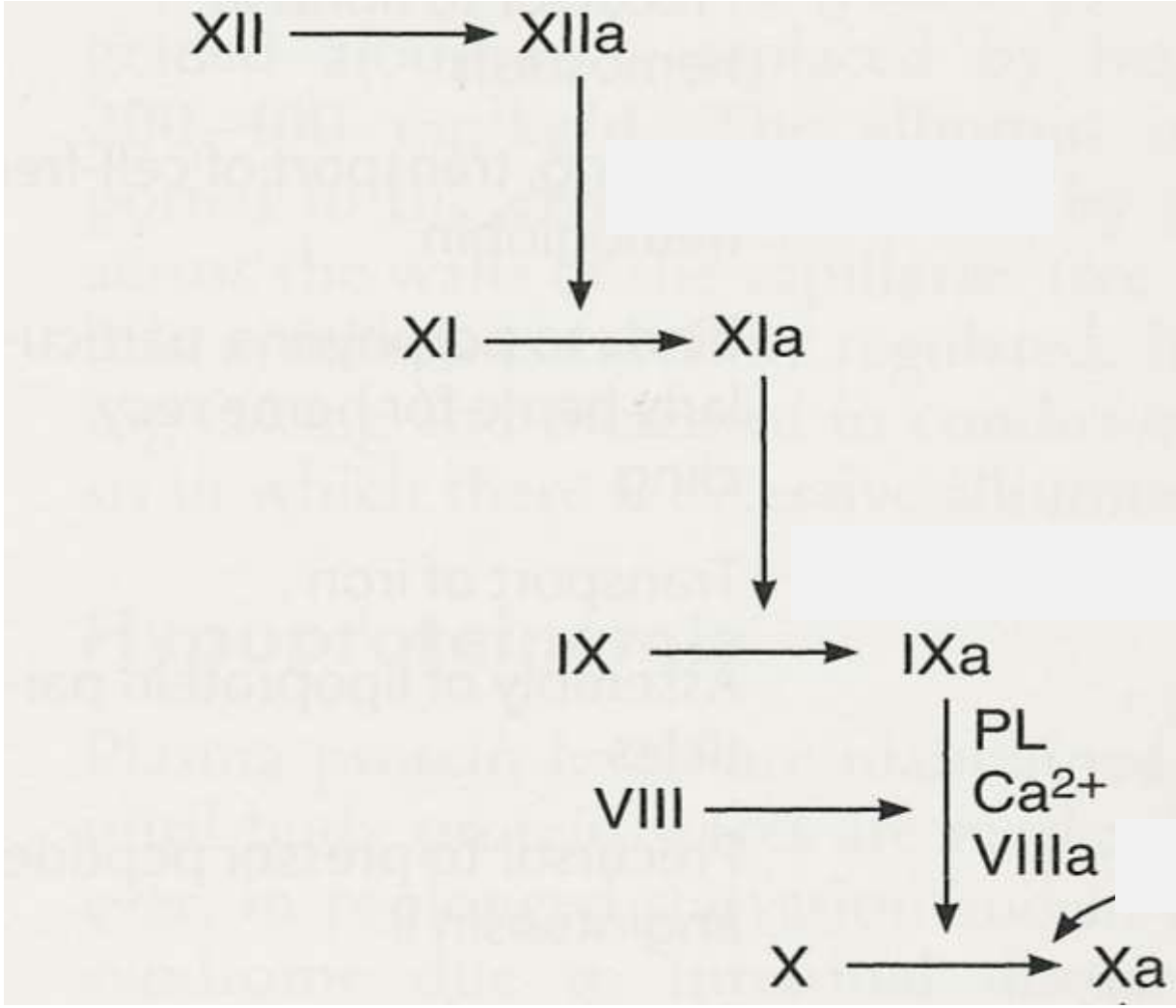
Intrinsic pathway

- The initial reaction is the conversion of inactive factor XII to active factor XIIa.

- Factor XII is activated in vitro by exposing blood to foreign surface (glass test tube).

- Activation in vivo occurs when blood is exposed to collagen fibers underlying the endothelium in the blood vessels.

INTRINSIC SYSTEM



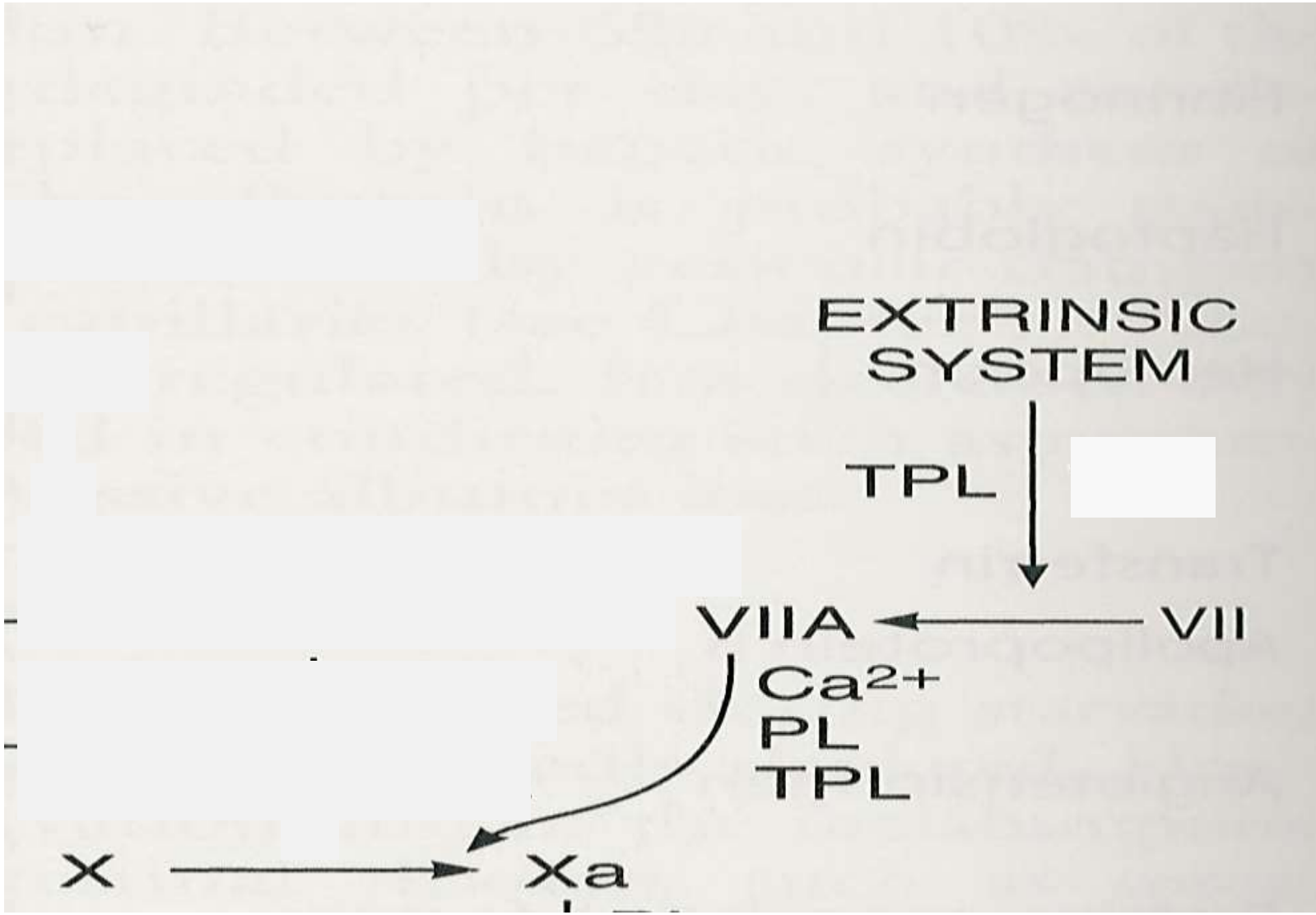
Extrinsic pathway

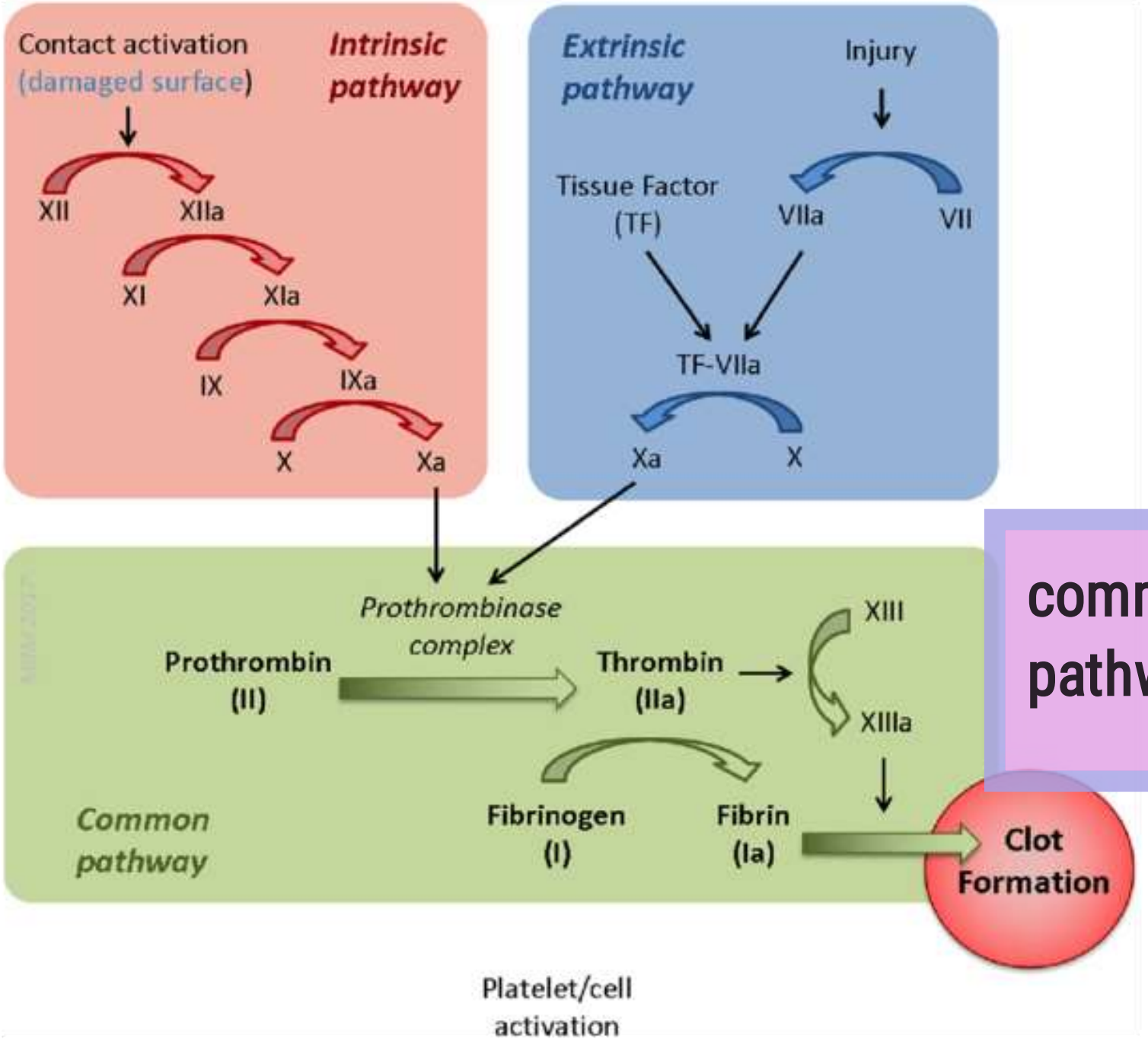
- Requires contact with tissue factors external to blood.

- This occurs when there is trauma to the vascular wall and surrounding tissues.

- The extrinsic system is triggered by the release of tissue factor (thromboplastin from damaged tissue), that activates factor VII.

- The tissue thromboplastin and factor VII activate factor X.


EXTRINSIC
SYSTEM
TPL
VIIA
VII
Ca2+
PL
TPL
X
Xa



common pathway مهمة

Clot retraction

- Clot formation is fully developed in 3-6 min.

- Contraction of platelets trapped within the clot shrinks the fibrin meshwork pulling the edges of the damaged vessel closer together.

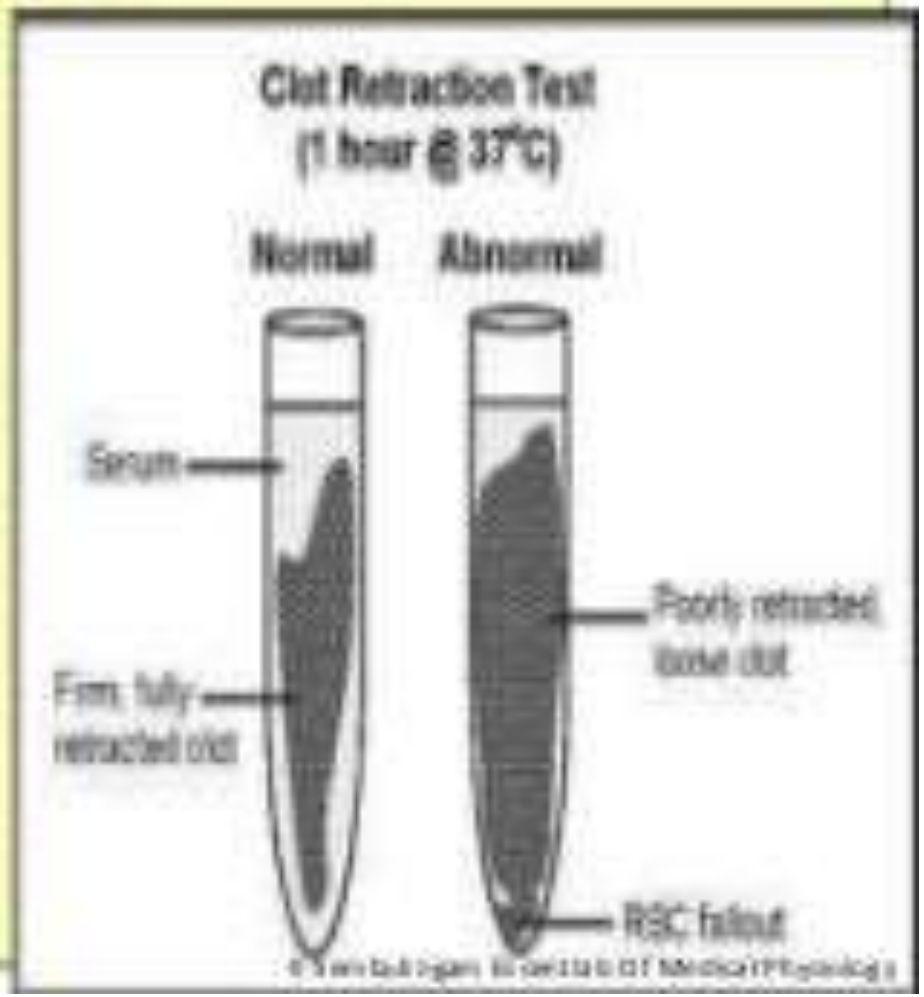
- During clot retraction serum is squeezed from the clot.

Clot retraction:

- After the formation, the blood clot starts contracting. And after about 30-45 minutes, a straw colored fluid called serum oozes out of the clot.

- This process is called Clot retraction.

- The contractile proteins namely, actin, myosin, thrombosthenin are responsible for clot retraction.



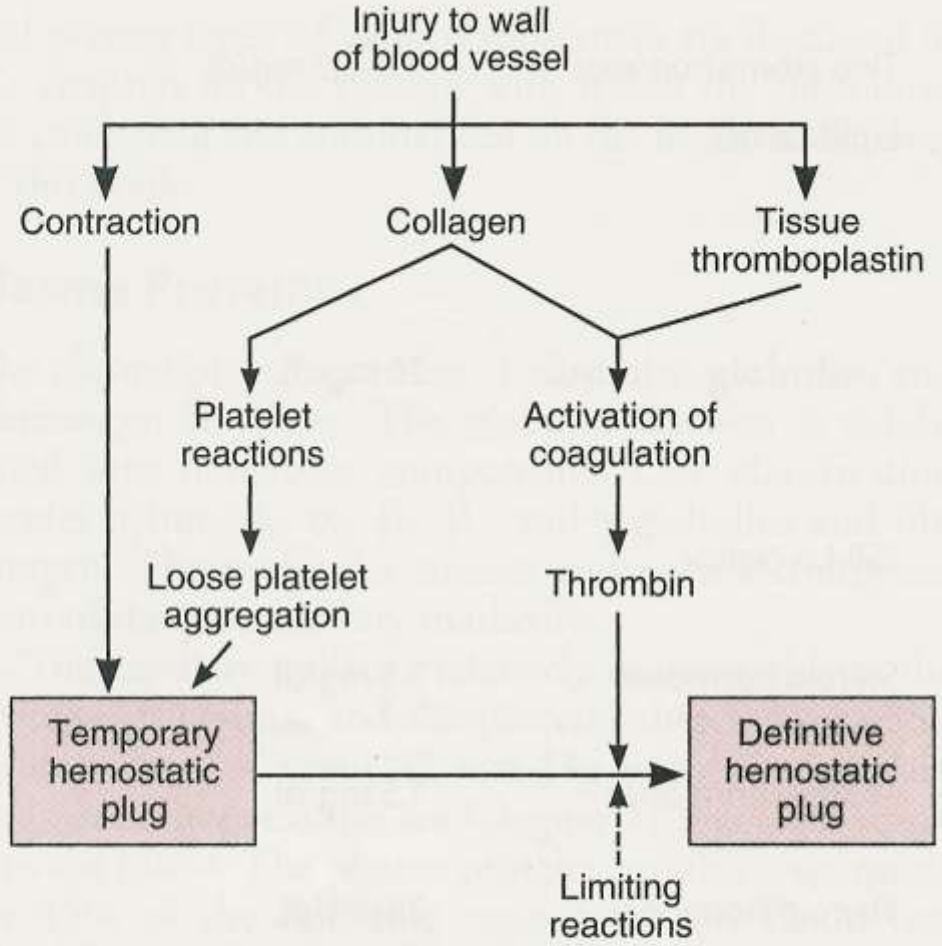


Figure 27–23 Summary of reactions involved in hemostasis. The dashed arrow indicates inhibition. (Modified from Deykin D: Thrombogenesis, N Engl J Med 1967;267:622.)

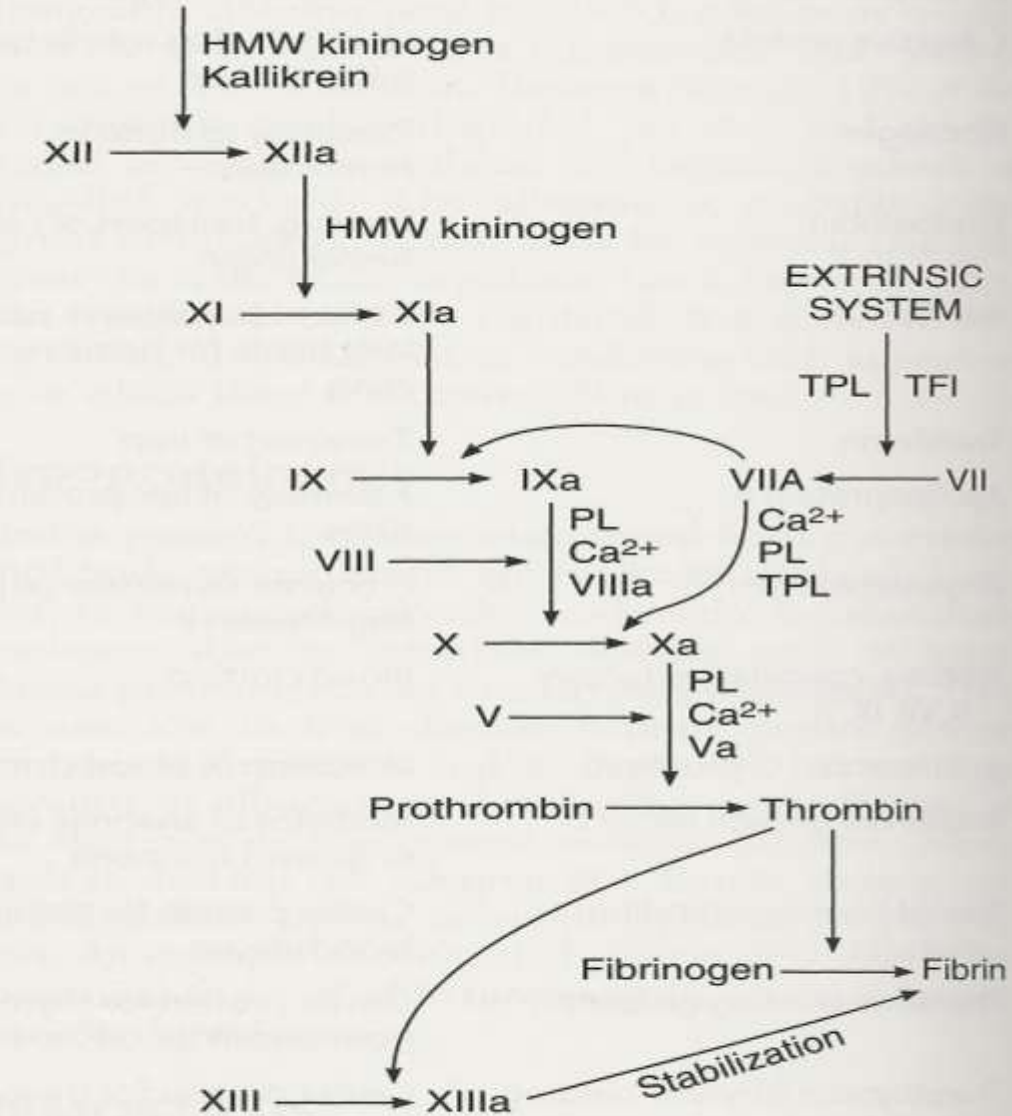


Figure 27–24 The clotting mechanism. a, active form of clotting factor. TPL, tissue thromboplastin; TFI, tissue factor pathway inhibitor. For other abbreviations, see Table 27–8.

Coagulation disorders

- Hypercoagulability states.
- Bleeding disorders.
- Bleeding associated with vascular disorders.
- Disseminated intravascular coagulation.

بعد ما عرفنا كيف يصير عنا blood coagulation

لازم نعرف الأمراض

1. Hypercoagulability :increase platelet and coagulation factors
2.bleeding disorder: decrease number of clotting factors .
3. bleeding associated with vascular disorder

نزيف مع خلل في الأوعية تقريبا زي تصلب الشرايين

4. Disseminated intravuscular coagulation

يكون عندي إنتاج clotting factors متعددة ومتوزعة و منتشرة في الجسم

Table 1: Thrombogenic and antithrombogenic components in the body

Site	Thrombogenic	Antithrombogenic
Vessel wall	Exposed endothelium	Heparin
	TF	Thrombomodulin
	Collagen	Tissue plasminogen activator
Circulating elements	Platelets	Antithrombin
	Platelet activating factor	Protein C and S
	Clotting factor	Plasminogen
	Prothrombin	
	Fibrinogen	
	vWF	

vWF – Von Willebrand factor; TF – Tissue factor

مهم

1. Hypercoagulability state

- Represents an exaggerated form of hemostasis that predisposes to thrombosis and blood vessel occlusion which could be venous (most common), arterial or both
- It can be inherited or acquired
- It can be divided into:
  - Increased platelet function.
  - Increased clotting activity.

Increased platelet function

- **Increased platelet count:**
  - Reactive disorders (iron-deficiency anemia (children), splenectomy, cancer, chronic inflammatory conditions such as RA and Crohn's).
  - Myeloproliferative disorders (polycythemia vera).

- **Endothelial injury**
  - Atherosclerosis.
  - Elevated blood lipid and cholesterol level.
  - Smoking.
  - Central venous catheters.

splenecotomy : استئصال الطحال

myeloprliferarltive يكون أعداد RBC,WBC and platelet uncontrolled خارج عن السيطرة

هذا الشرح للسلايد يلي قدام

في عنا factor V هذا العامل موجود داخل platelet بالوضع الطبيعي له علاقة ب thrombosis تمام لكن لما يصير له mutation طفرة جينية يعمل عنا inherited disorder .

Accelerated activity of the clotting system

- **Inherited disorders (primary)**
  - Mutation in factor V gene (factor V Leiden)
  - Mutation in the prothrombin gene

- **Acquired (secondary)**
  - Immobility or prolonged bed rest
  - Oral contraceptive agents and pregnancy
  - Myocardial infarction
  - Heart and respiratory failure
  - Malignant diseases
  - Antiphospholipid antibody syndrome (venous and arterial thrombi)

2. Bleeding disorders

- Could be due to:
  - **Platelet disorders**
    - Thrombocytopenia
    - Impaired platelet function
  - **Coagulation disorders**
    - Inherited disorders
    - Acquired disorders

Platelet disorders

- Normal platelet count is 150,000-400,000/µl (250,000).

- Decrease in platelet level below 100,000/µl.
- Spontaneous bleeding occurs if the platelet count falls below 20,000/ µl.
- Platelet deficiency will appear as bleeding in certain areas of the body including:
  - Cutaneous bleeding as purple areas of bruising and pinpoint hemorrhages.
  - Nose and mouth bleeding.
  - Bleeding from GIT and uterine cavity.
  - Intracranial bleeding is very rare even with severe thrombocytopenia.

Causes of thrombocytopenia

- Inadequate platelet production (bone marrow dysfunction).
- Excess pooling of the platelet in the spleen.
- Excess platelet destruction (thrombocytopenia).
- Defect in von Willebrand factor.
- Drug induced thrombocytopenia (sulfonamides, quinine, quinidine, heparin).

Coagulation disorders

- **Inherited:** Defect in one or more of the clotting factors.
- **Hemophilia A:** factor VIII deficiency which is either insufficient or defected.
- Characterized by bleeding in soft tissue, GIT, and joints which produces inflammation of the synovium, with acute pain and swelling.
- Aspirin and NSAIDs should be avoided.
- Treated by facto VIII replacement therapy.

- **Von Willebrand disease:** hereditary deficiency or defect in vWF.
  - It is important in binding the platelets to collagen in blood vessels.
  - Stabilize factor VIII by binding in the circulation and preventing its proteolysis.

Coagulation disorders

- Acquired:

- **Liver disease:** affect the synthesis of the clotting factors and storage of vitamin K.

- **Gallbladder disease:** impair vitamin K absorption (a fat-soluble vitamin).

- **Any disease that impairs vitamin K in body.**

ما العلاقة بين vitamin k وcoagulation disorder

الفيتامين k له دور مهم في عملية platelet aggregation

3. Bleeding associated with a vascular disorder

- This occurs due to structurally weak vessel wall or because of damage to the vessel by inflammation or immune system.
- Platelet count and other tests for coagulation factors is normal but easy bruising and spontaneous appearance of pinpoint and purpura of the skin and mucous membrane is common.

❑ Could be caused by:

- Vitamin C deficiency (collagen synthesis).
- Cushing syndrome (protein wasting and loss of vessel tissue support due to excess cortisol).
- Senile purpura (bruising in elderly due impaired collagen synthesis).

4. Disseminated intravascular coagulation

- Characterized by widespread coagulation and bleeding.

- Massive activation of the coagulation sequence leads to fibrin deposition in the microcirculation of the body.

- As a consequence of the thrombotic process, the consumption of platelets and clotting factors and the activation of plasminogen will lead to hemorrhagic diathesis.

- It can be due to the activation of the intrinsic (endothelial injury) or extrinsic (tissue injury) pathway.

CHART 12-2 **Conditions That Have Been Associated with Disseminated Intravascular Coagulation**

Obstetric Conditions

Abruptio placentae
Dead fetus syndrome
Preeclampsia and eclampsia
Amniotic fluid embolism

Cancers

Metastatic cancer
Acute promyelocytic leukemia

Infections

Acute bacterial infections (e.g., meningococcal meningitis)
Histoplasmosis, Aspergillosis
Rickettsial infections (e.g., Rocky Mountain spotted fever)
Parasitic infections (e.g., malaria)
Sepsis/septic shock

Trauma or Surgery

Burns
Massive trauma
Surgery involving extracorporeal circulation
Snake bite
Heatstroke

Hematologic Conditions

Blood transfusion reactions