1 Blood homeostasis

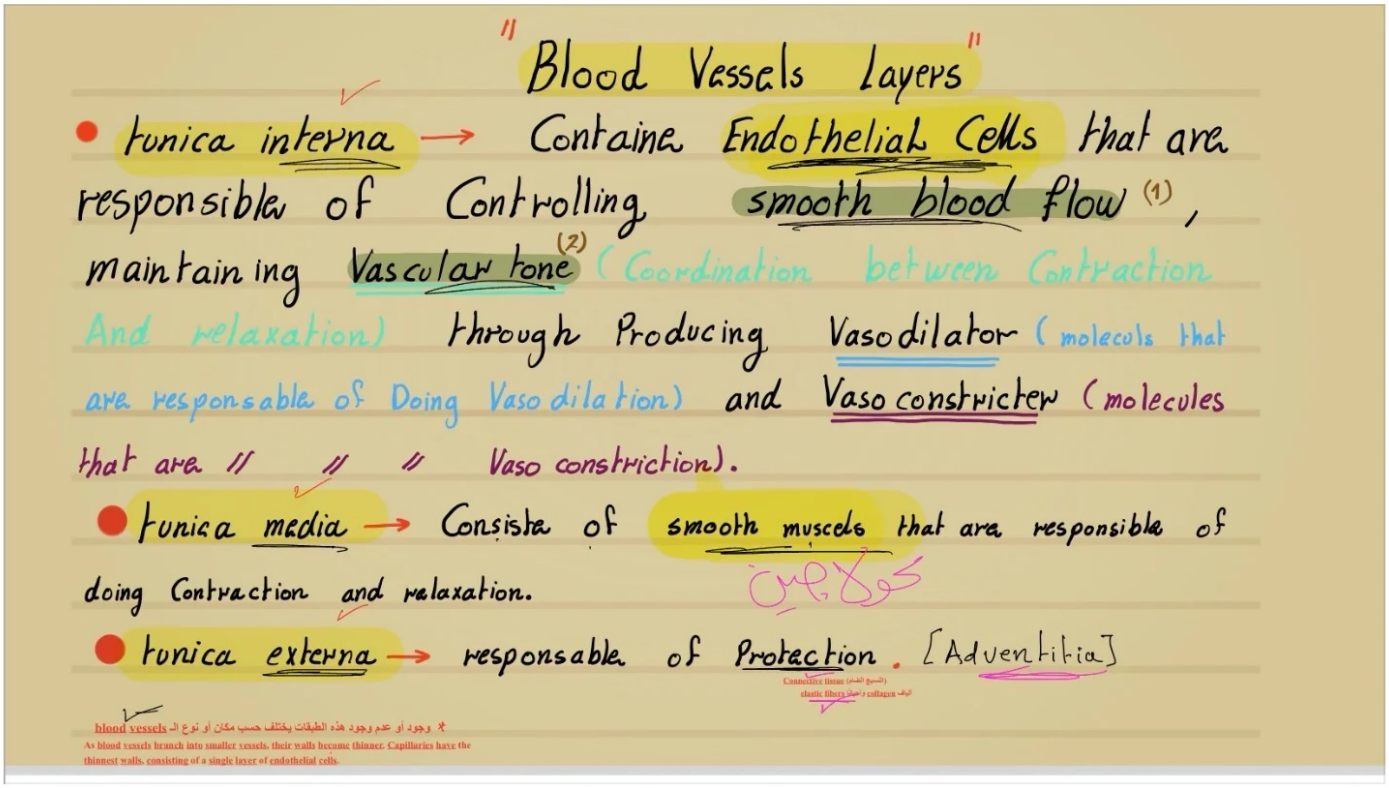
Platelets.

سنركّز بشكل رئيسي على platelets.
أول مصطلح سأتكلم عنه هو blood homeostasis.
ما هو blood homeostasis؟ ماذا يعني؟ وما علاقته بالدم؟
ماذا تتوقع ، لما انا احكي أنو انا عندي توازن في الدم؟ انو انا بحاول أحافظ على توازن بين ما يفقده الجسم من الدم وما يعوضه.
إذا كان الجسم يفقد جزءًا من الدم، يتم تعويضه.
إذا كان blood loss أو bleeding أقل من 20% أو أقل من 15%، فإن sympathetic nervous system سيعمل، وهذا imbalance سيتم تعويضه.
انو برجع حالة ال imbalance الى حالة ال balance ، ويرتفع الدم في circulation.
لكن إذا ارتفع factor على factor ثاني تحدث المشكلة.
هل انا حكيت إن هذا شيء طبيعي و هل وجود inflammatory mediators شيء سيء؟أكيد لا، هو شيء جيد.
أنا حكيت إن بعض الأشياء التي تتوقعو أن تكون سيئة في الجسم تكون في الحقيقة جيدة. هي تحميكم. مثل pain. هل pain شيء سيء؟ أكيد لا، هو شيء جيد.
لأن pain يدل على أن لديك مشكلة. وبنفس الطريقة مع blood homeostasis.
عندما يفقد الجسم دمًا، فإنه يحاول أن يعمل coagulation. يحاول أن يكوّن clots.
وهذه clots جيدة، صح؟ لأنها تمنع excessive bleeding. إذًا هي شيء جيد.
لكن إذا زادت clots، هل هذا شيء جيد؟ لا. إذا زاد bleeding، هل هذا شيء جيد؟ لا.
إذا زاد bleeding فقد يؤدي إلى hypovolemic shock.
وإذا زادت clots فقد يؤدي إلى myocardial infarction و ممكن ان يؤدي الى الموت .
إذًا عندما أتكلم عن blood homeostasis فأنا أريد أن أمنع فقدان كمية كبيرة من الدم، وفي الوقت نفسه أريد أن أمنع تكوّن كمية كبيرة من clots. إذًا يجب أن يكون هناك balance ،وهذا هو معنى blood homeostasis.

Homeostasis يمر بأربع مراحل:

المرحلة الأولى اسمها vasoconstriction.
المرحلة الثانية platelet reaction.
المرحلة الثالثة تكوين platelet clots أو platelet plug.
المرحلة الرابعة blood coagulation.

تخيّل أن عندك blood vessels، كم طبقة فيها؟ ثلاث طبقات.
عندك tunica intima، و tunica media، و tunica externa.
Tunica intima هي endothelial cells.
واتفقنا أن endothelial cells مسؤولة عن أربع وظائف رئيسية.
ما هي؟ الأولى مسؤولة عن smooth blood flow.



نرجع إلى endothelial cells.
الأولى مسؤولة عن smooth blood flow لأن سطحها أملس.
الثانية مسؤولة عن vascular tone في blood vessels.
يعني مسؤولة عن التوازن بين vasoconstriction و vasodilation.
الثالثة مسؤولة عن التوازن بين pro-inflammatory molecules و anti-inflammatory molecules.
الرابعة مسؤولة عن التوازن بين pro-coagulation و anti-coagulation.
عندما يحدث endothelial dysfunction، مثلا نتيجة hypertension او ارتفاع blood glucose او ال smoking، أو أي سبب من أسباب endothelial dysfunction، بتبطل قادرة تؤدي الوظائف بالطريقة الطبيعية.
ثاني نقطة هي تحافظ على ال vascular tone وهي نتيجة التوازن بين vasodilation و vasoconstriction. او بتمرر بعض جزيئات الدم تمر عبر vasoconstrictors و vasodilators عن طريق transcytosis. يعني أنها تعبر وتذهب إلى الطبقة الثانية. ما هي الطبقة الثانية؟
Tunica media، وهي تتكوّن من smooth muscles.

إذًا يوجد smooth muscle cells.
ومنها تحصل على vasoconstrictors و vasodilators.
لكن vasoconstrictors و vasodilators إما أن تكون من نفس endothelial cell أو من مكونات الدم. إذًا تحصل على vasoconstrictors أو vasodilators من smooth muscles أو من الدم.
عندما يكون لدى الشخص injury في blood vessels ويحدث bleeding، تكون vasoconstrictors أعلى بكثير من vasodilators.
وهذه هي أول نقطة: vascular spasm. لأنه إذا كان عندك injury، فإن vasoconstrictors ستقلل المساحة التي يمكن أن يخرج منها الدم.
إذًا أول response من الجسم لتقليل كمية الدم المفقودة هو ماذا؟ Vasoconstriction.
كيف نحصل على vasoconstriction؟ كيف تزيد vasoconstriction؟
نفس dysfunctional endothelial cells، لأنها أصبحت dysfunctional، فتبدأ بإفراز vasoconstrictors أكثر من vasodilators. مثل serotonin و endothelin.

dysfunctional تُفرز من vasoconstrictors هما endothelin و Serotonin endothelial cells لتعمل vasoconstriction.
هذه أول نقطة، النقطة الثانية أنها تقلل vasodilators مثل nitric oxide.
إذًا هي تقلل vasodilators وتزيد vasoconstrictors.
إذًا أول شيء تفعله هو vasoconstriction.
هل فقط dysfunctional endothelial cells هي التي تعمل vasoconstriction؟ لا.
النقطة الثانية هي platelet reaction.
ال platelet هذه endothelial layer. وهي مكوّن من مكونات الدم، وهي أيضًا تساهم في vasoconstriction.كيف؟عندما يحدث endothelial dysfunction، فإن spaces أو permeability في endothelial cells تصبح أكبر. لذلك تصبح الطبقة الوسطى، tunica media، وهي smooth muscles، أكثر exposed على السطح.أين؟ على السطح.
إذًا تخيّل أن لديك الطبقة الأولى وفيها بعض injury ، ومع زيادة permeability تصبح هناك spaces. وهذه spaces تجعل الطبقة الثانية تظهر أكثر، وتصبح أكثر exposed. والآن الطبقة الثانية تتكوّن من smooth muscle cells ومعها collagen و fibrinogen. و collagen و fibrinogen هما ما يربط smooth muscle cells. إذًا يصبح collagen و fibrinogen بصيروا exposed للطبقة الأولى، وهي الطبقة الرئيسية الملامسة للدم. وما الموجود في الدم؟ Platelets.

على سطح platelets يوجد glycoprotein receptors. يوجد collagen glycoprotein receptors. ويوجد fibrinogen glycoprotein receptors.
إذًا عندما يصبح collagen و fibrinogen في الطبقة الوسطى exposed، تأتي platelets من الدم، و عليها glycoprotein receptors الخاصة بـ collagen و fibrinogen ترتبط هاي ال receptor بـ collagen و fibrinogen، وهذا يسمى platelet adherence.
إذًا في النقطة الثانية عندنا constriction من dysfunctional endothelium، وفي النقطة الثانية أيضًا عندنا platelet adherence.
يعني platelet تلتصق. لكن أنا قلت لكم سابقًا إن vasoconstriction لا يحدث فقط من خلال dysfunctional endothelium.
فالـ platelet نفسها، عندما تقوم بـ adherence من خلال ارتباط collagen و fibrinogen مع الcollagen و الfibrinogen ← Receptors تصبح platelet activated
والآن سأخبركم عن المكونات الموجودة بال platelet.
داخل platelet يوجد vasoconstrictor. وبعد ان تلتصق ماذا يحدث لهابعد ذلك تنفتح. ماذا ينتج عنها؟ أن vasoconstriction يزيد. وليس فقط هذا.
هل محتوى platelet يتكوّن فقط من vasoconstrictors؟ لا.
هناك بعض الجزيئات التي تخرج من platelet وتعمل activation لـ more platelets. إذًا تأتي second platelet. وماذا يحدث للـ platelet؟ تتجمع أكثر وأكثر في نفس المكان. ويزداد vasoconstriction. وهذا هو ما يسبب تكوّن ما نسميه plug. ال Plug، مثلما يكون عندك فتحة وتغلقها. هذا هو الذي يفعّلها ويغلقها.
والآن هذا plug ليس ثابتًا ليست مستقرة ، و حتى تصبح مستقرة تبدأ coagulation cascade. هناك نوعان من coagulation cascades. تتضمن نداء لل clotting factors ، عندي انا بالبلازما clotting factors ف بعد أن تأتي platelet وتشكّل plug، ماذا يحدث؟ تأتي clotting factors. معظم clotting factors يتم تصنيعها في liver. وبعضها يتم الحصول عليه من food. لذلك إذا كان هناك نقص في clotting factors، فلن يكون عندك stabilized clot.
وهذا الذي نسميه أن platelet plug تكون unstable.
ويجب أن تصبح stable. كيف تصبح stable؟ من خلال coagulation cascade.
سنتكلم عن cascade. ال Clotting factors الي موجودة بالدم تكون inactive.
وتصبح active نتيجة بعض المكونات التي تفرز من platelet.
مثل calcium و potassium و phospholipids. هذه من مكونات platelet.
عندما تُفعَّل platelet، فإنها تنتج vasoconstrictors، وتنتج جزيئات وتعمل activation للـ platelets، وهذه طلعت جزيئات تحوّل inactive clotting

factors إلى active clotting factors. وهذا clotting factor يصبح active. ثم يمسك clotting factor آخر ويحوّله من inactive إلى active. وتستمر العملية إلى أن نصل إلى آخر clotting factor، ان آخر clotting factor هو الذي يخلي هاي ال plug الي تكونت stabilized clot .

آخر clotting factor الذي يحول unstable إلى stable هو fibrin.

في ال coagulation cascade هناك intrinsic و extrinsic. وهذا يعتمد على مصدر bleeding. مش دايما يكون هناك bleeding من external factor ،أحيانًا يكون internal bleeding. وبغض النظر إن كان external أو internal، فإن النهاية يجب أن تكون بتكوّن fibrin.

Fibrin → هذا سيحوّل platelet plug إلى stable.

لذلك نسميه Fibrin meshwork ، ما الذي نسميه fibrin meshwork ؟ هي عبارة عن clotting factors مع platelet ومع vasoconstriction، كل الذي حدث، في النهاية ماذا يفعل؟ يغلق المكان المفتوح.

> Fibrin هو البروتين/الخيوط اللي تتكوّن في آخر coagulation.
> ولما تتشابك خيوط الـ Fibrin مع بعض حول platelets و RBCs تعمل شبكة اسمها Fibrin meshwork.
>
> والـ Fibrin meshwork هي اللي:
>
> - تثبّت الـ platelet plug
> - تحوله من unstable plug إلى stable clot
> - تساعد تسكر مكان الإصابة/النزف

الآن أنا قلت لكم إن vasoconstrictors ليست فقط نتيجة dysfunctional endothelial cells. قد تكون أيضًا نتيجة platelet.

مثلًا، من platelet لدينا thromboxane A2 و serotonin.

وهذان vasoconstrictors. أين يوجدان؟ داخل platelet. وعندما تعمل adherence ماذا يحدث لها؟ تتحرر. تنفتح وتفرز كل هذه vasoconstrictors.

إنو بصير release of vasoconstrictors من الجهتين ال dysfunctional endothelium ومن platelet التي قامت بـ adherence.

أنا قلت لكم إن platelet فيها glycoproteins، صح؟

شيء خاص بـ collagen، وشيء خاص بـ fibrinogen.

وبالإضافة إلى ذلك، فإن dysfunctional endothelium تفرز عاملًا نسميه VWF.

Von Willebrand Factor.

وهذا جزيء يفرز من أين؟ من dysfunctional endothelium.
إذًا ماذا يحدث عندما يكون عندك platelet adherence، وعندما تلتصق؟
هناك ثلاثة أشياء:Fibrinogen

من الطبقة الثانية exposed يكون Fibrinogen
ويرتبط مع glycoprotein receptor الخاص بـ fibrinogen الموجود علىplatelet.
أنا قلت لكم أيضًا عن collagen. هو أيضًا يصبح exposed من الطبقة الثانية،
ويرتبط مع collagen glycoprotein receptor الموجود على platelet.
أما Von Willebrand Factor، فيُفرز من dysfunctional endothelium ويرتبط
مع receptor الموجود على platelet.
هذه هي الأشياء الثلاثة التي تساهم في adhesion للـ platelet على منطقة injury
أو damage. إذًا عندما تلتصق platelet، ماذا يحدث؟تنفتح.
والـ platelet تحتوي على نوعين من granules. هناك alpha granules وهناك
dense granules. ماذا تحتوي dense granules؟Calcium.
وما أهمية calcium؟مهم بال vasoconstriction هو مهم في coagulation
وأنا قلت لكم عن calcium انو يوحد أيضًا بالphospholipids.
Calcium يحول inactive clotting factor إلى active.
وستلاحظون أنه لأسباب معينة تحتاج calcium، ولأسباب أخرى تحتاج potassium،
ولأسباب أخرى تحتاج phospholipids، وقد تحتاج الثلاثة معًا.
قد تحتاج calcium.
قد تحتاج potassium.
قد تحتاج phospholipids.
يتم تصنيع ال clotting factors بال liver .
ماذا تتوقعون من الناس الذين لديهم liver disease؟ لكن عندما تسمعون كلمة
liver disease، ماذا تتوقعون؟ مشكلة في coagulation، لماذا؟
لأن الناس الذين لديهم liver disease لن يستطيعوا تصنيع clotting factors.
وإذا لم يستطيعوا تصنيع clotting factors، فلن يستطيعوا تكوين stable clot.
لأنك تحتاج vascular response،وتحتاج adhesion and activation،وتحتاج
formation of platelet plug،وتحتاج coagulation cascades.إذا لم يحدث
واحد من الأربعةما صار ، فلن يتوقف مجرى النزيف ، فالناس الذين لديهم liver
disease سيكون عندهم نقص في clotting factors.ولن يكون عندهم good
coagulation. ولذلك سيزداد bleeding بسبب ضعف coagulation.
والناس الذين لا يأكلون good food سيكون عندهم نفس المشكلة في clotting
factors.كما قلت لكم، بعض المرضى يكون عندهم clotting factors جيدة،
وبعضهم لا.

ماذا يفعل serotonin؟ Vasoconstriction.

. عبارة عن طاقة ADP و ATP

Factor V و fibrinogen هما clotting factors.

Factor V هو Von Willebrand Factor.

وسيكون موجودًا على platelet. أنتم تعرفون thromboxane A2.ماذا يفعل thromboxane A2؟Vasoconstriction

Vascular constriction هو sympathetic reflex.

ويُفرز vasoconstrictors مثل thromboxane A2 و serotonin من platelet لكي تعمل adherence مع جدران الأوعية المتضررة.

كما قلت لكم، dysfunctional endothelial cells تفرز endothelin و serotonin.

أما تكوّن platelet plug فيحتاج إلى:

platelet adherence،

platelet activation،

platelet aggregation.

أين يتم تصنيع platelets؟ من bone marrow.

ال kidneys and liver تعمل على انتاج hormone اسمه thrombopoietin.

Thrombopoietin

يعمل differentiation للخلايا الموجودة في bone marrow،وهي myeloid stem cell، ثم تتمايز إلى megakaryocytes، و megakaryocytes تتحول إلى platelets.

إذًا من المتوقع أن الناس الذين لديهم liver disease لا يتأثر عندهم فقط clotting factors، وإنما أيضًا قد تتأثر platelet formation. والناس الذين لديهم kidney disease قد يحدث عندهم اضطراب في هذا التنظيم.

والمعدل الطبيعي لـ platelets هو 250,000. والمدى الطبيعي هو 150,000 to 400,000. الناس الذين تكون platelets عندهم أقل من 150,000 أو أقل من 100,000 يصير عندهم bleeding. والناس الذين تكون platelets عندهم أعلى من 400,000 يكون عندهم coagulation. و coagulation تسبب cardiovascular disorders.الناس الذين عندهم high bleeding بسبب low platelets أو low clotting factors قد يكون عندهم liver disease أو kidney disease أو مشكلة في bone marrow.والمرض في bone marrow قد لا يزيد عدد platelets، بل قد ينقصها.وبنفس الطريقة، الناس الذين لديهم high coagulation قد يكون عندهم high platelets.نتيجة انو عندهم tumor في bone marrow أو liver أو kidney.

وقد يكون thrombopoietin مرتفعًا، فتكون platelets أعلى.

المدى الطبيعي لـ platelets هو 150,000 ← 400,000 to.

والمتوسط هو 250,000.

وتعيش platelets من 7 ← 10 days to.

وبعد 10 days تتحلل platelets بواسطة macrophage.

و thrombopoietin يعمل differentiation

ويصنع ال platelets عن طريق ال thrombopoietin.

وكلما ارتفع thrombopoietin زاد الmaturation و ارتفعت platelets .

ال cell membraneتبع ال Platelets هو عبارة عن glycoproteins:

واحد للـ collagen،واحد للـ fibrinogen، وواحد للـ Von Willebrand Factor.

Aspirin دواء يستخدم كـ **antiplatelet**
يعني يقلل تجمع الصفائح ويقلل تكوّن الجلطات.

وبيستخدم للوقاية من:

- MI / heart attack
- stroke
- thrombosis عند ناس معينين

وبالنسبة لـ **Thromboxane A2**:

هو مش "blocker" مباشر لمستقبل TXA2، لكنه يعمل:

Aspirin inhibits COX enzyme
Thromboxane A2 يقل تصنيع →
platelet aggregation يقل →
vasoconstriction يقل →

يعني الزبدة:

Aspirin ↓ TXA2 → ↓ platelet aggregation → ↓ clot formation

وTXA2 طبيعيًا يعمل:

- vasoconstriction
- platelet activation/aggregation

1

الـ **platelets** يتم إنتاجها من:

👉 **Bone marrow (نخاع العظم)**

كيف تتكوّن؟ (خطوات سريعة):

1. **Myeloid stem cell**
2. تتحول إلى **Megakaryocyte**
3. الـ **Megakaryocyte** تتكسر (fragmentation)
4. تطلع منها **Platelets**

مين ينظم العملية؟

👉 هرمون اسمه **Thrombopoietin (TPO)**

- يُفرز من **الكبد + الكلى**
- يحفّز تكوين الـ platelets

2

- **تتكوّن في bone marrow**
- **تطلع على الدم**
- **حوالي ثلثها ينحجز/يتجمع في spleen (الطحال)**

يعني بالامتحان:

.Platelets are stored/sequestered mainly in the spleen

وعمرها بالدم: 7–10 أيام.

3

Cancer patients may develop thrombocytopenia as a complication of chemotherapy, because chemotherapy suppresses the bone marrow. As a result, the bone marrow cannot produce enough platelets, leading to decreased platelet count and increased risk of bleeding.

وبالعربي:

مرضى السرطان ممكن يصير عندهم نقص صفائح بسبب العلاج الكيماوي؛ لأنه يثبط نخاع العظم، فالنخاع ما بقدر ينتج صفائح كفاية، وبالتالي يقل عدد الصفائح ويزيد خطر النزيف.

4

لما يتبرعوا بالدم ويحطوه بـ **blood bag**، الكيس فيه مادة مانعة للتجلط اسمها غالبًا **citrate**.

شو تعمل citrate؟

تمسك/تربط **Ca++** في الدم.

ليش الكالسيوم مهم؟

لأن **Ca++ ضروري جدًا للـ coagulation cascade**
يعني عوامل التخثر تحتاجه عشان تشتغل.

فإذا citrate ربطت الكالسيوم:

- ما بضل Ca++ حر
- عوامل التخثر ما بتتفعّل
- ما بصير clot داخل كيس الدم

الزبدة:

Citrate binds free Ca++ → Ca++ unavailable → coagulation stops → blood stays fluid in the bag.

5

ال Clot retraction و الCoagulation disorders مش كتير بهموها

2 Blood homeostasis

في blood coagulation لدينا مساران رئيسيان: intrinsic pathway و extrinsic pathway. ما الفرق بينهما؟

Intrinsic pathway يعني أنه يأتي من داخل الجسم

أما extrinsic pathway فيأتي من خارج الجسم.

المهم أن تعرفوا أن كلا المسارين يعتمدان على تحويل inactive clotting factors إلى active clotting factors. وكلاهما بالنهاية يدخلان في مسار اسمه common pathway.

الذي أريدكم أن تركزوا عليه في الامتحان هو common pathway؛ لأنه هو المسار الذي يحوّل unstable clot إلى stable clot عن طريق تكوين fibrin.

تذكروا أن fibrin هو الذي يحوّل platelet plug غير الثابت إلى stable clot في نهاية coagulation cascade.

بالنسبة إلى clotting factors، أهم شيء تعرفوه هو أرقامها وأسماؤها الأساسية.

Factor I هو fibrinogen، وهو موجود أيضًا في platelets.

Factor II هو prothrombin.

Factor III هو tissue factor / thromboplastin.

Factor IV هو calcium ions.

Factor V هو accelerator globulin.

Factor VII هو serum prothrombin conversion accelerator.

Factor VIII هو anti-hemophilic factor A.

Factor IX هو Christmas factor / anti-hemophilic factor B.

Factor X هو Stuart-Prower factor.

Factor XI هو plasma thromboplastin antecedent.

Factor XII هو Hageman factor.

Factor XIII هو fibrin stabilizing factor، وهو آخر عامل مهم لأنه يثبت fibrin meshwork.

معظم clotting factors يتم تصنيعها في liver؛ لذلك أي شخص عنده liver disease أو liver cirrhosis ممكن يصير عنده مشكلة في تصنيع clotting factors، وبالتالي تفشل عملية coagulation ويزيد عنده bleeding.

لكن ليس كل clotting factors تعتمد فقط على liver؛ بعضها يحتاج vitamin K.
والعوامل التي تعتمد على vitamin K هي: Factor II, VII, IX, X.
دواء warfarin هو vitamin K inhibitor، لذلك يمنع تكوين بعض clotting factors ويقلل تكوين clots. لذلك يستخدم عند الأشخاص الذين عندهم قابلية للجلطات أو مشاكل مثل thrombus أو بعد بعض مشاكل القلب.

بالنسبة إلى intrinsic pathway: يبدأ بسبب surface contact، يعني تحفيز داخلي مثل internal bleeding. يبدأ بـ Factor XII ويتحول إلى XIIa، ثم ← XI XIa، ثم IX ← IXa.
المهم تحفظوا أن intrinsic pathway ينتهي بـ Factor IXa.حفظ حفظ حفظظظظ
أما extrinsic pathway فيبدأ بسبب tissue damage من خارج الدم، حيث يتحرر tissue factor ويُفعّل Factor VII إلى VIIa.
المهم تحفظوا أن extrinsic pathway ينتهي بـ Factor VIIa.حفظ حفظ حفظظظ
بعد ذلك يدخل المساران إلى common pathway.

حفظظظظظظظ ال common pathway:
يعمل على تحويل Factor X → Xa.
ثم Factor Xa يحوّل prothrombin → thrombin.
بعدها thrombin يعمل شيئين مهمين:
الأول: يحوّل fibrinogen → fibrin.
الثاني: يفعّل Factor XIII → XIIIa، وهذا يثبت fibrin ويحوّله إلى stable fibrin clot.
إذًا الزبدة في common pathway:
X → Xa → prothrombin → thrombin → fibrinogen → fibrin → stable clot
بالنسبة إلى calcium و platelet phospholipids، هما مهمان في عدة خطوات من coagulation cascade، لكن المطلوب أكثر أن تعرفوا أين يعمل vitamin K، وهو مهم لعوامل: II, VII, IX, X.

أما clot retraction فمعناه أن clot تبدأ تنكمش بعد تكوينها. عندما تنكمش، يخرج منها سائل أصفر اسمه serum. هذا يحدث تقريبًا بعد 30–45 دقيقة. يعني clot تنقبض، و serum ينفصل عنها.

بعد ذلك ننتقل إلى coagulation disorders.
هناك توازن في الجسم بين مواد تعمل pro-coagulation / thrombogenic ومواد تعمل anti-coagulation / antithrombogenic. لازم يكون بينهما balance.
إذا صار endothelial dysfunction، تزيد المواد thrombogenic مثل tissue factor, collagen, platelet activating factor, prothrombin, fibrinogen, و von Willebrand factor.
أما المواد anti-thrombogenic فهي مثل:
heparin, thrombomodulin, tissue plasminogen activator, antithrombin, protein C, protein S, و plasminogen.
أول اضطراب هو hypercoagulability.
يعني زيادة في coagulation، إما بسبب زيادة platelet function أو زيادة clotting factors.أمثلة على أسباب hypercoagulability:
hyperlipidemia, diabetes, smoking, hypertension
لأنها تسبب endothelial dysfunction وتزيد تفعيل platelets و clotting factors.
أيضًا ممكن تزيد platelet count في حالات مثل anemia, splenectomy, cancer, أو bone marrow disorders. أي شيء يزيد إنتاج platelets ممكن يزيد خطر hypercoagulability.
ملاحظة مهمة:
ممكن يقلل chemotherapy platelet count، لكن نفسه ممكن يزيد Cancer bone marrow. مع الوقت، لأنه يثبط platelet count

أما زيادة نشاط clotting system قد تكون inherited مثل مشاكل في Factor V Leiden أو prothrombin gene mutation، أو تكون acquired مثل oral contraceptives, pregnancy, myocardial infarction, heart failure, respiratory failure, malignancy, و antiphospholipid antibody syndrome.
ثاني اضطراب هو bleeding disorders.وهذا يكون عكس hypercoagulability.
يعني إما نقص في platelets أو مشكلة في clotting factors.إذا كان عدد platelets قليل، نسميه thrombocytopenia. العدد الطبيعي للـ platelets هو تقريبًا 150,000–400,000 / microliter.إذا نزل أقل من 150,000 أو خصوصًا أقل من 100,000، يزيد خطر bleeding.إذا نزل أقل من 20,000، يصبح الوضع خطير جدًا وقد يحدث spontaneous bleeding.

أعراض نقص platelets ممكن تكون:نزيف في الجلد، كدمات، نزيف من الأنف أو الفم، نزيف من GI tract، أو نزيف داخلي.
أسباب thrombocytopenia تشمل:
مشكلة في bone marrow بحيث لا ينتج platelets، أو زيادة تكسير platelets، أو تجمعها في spleen، أو مشكلة في von Willebrand factor، أو أدوية تسبب نقص الصفائح.
أما coagulation disorders فهي مشاكل في clotting factors، وغالبًا تكون genetic مثل hemophilia A، وهي نقص أو خلل في Factor VIII.
أي شخص عنده internal bleeding أو bleeding disorder يجب أن يتجنب NSAIDs مثل ibuprofen؛ لأنها قد تزيد النزيف.
أما paracetamol فهو غالبًا آمن أكثر من ناحية النزيف.
أيضًا liver disease يسبب coagulation disorders لأنه يقلل تصنيع clotting factors.و gallbladder disease قد يقلل امتصاص vitamin K، لأن vitamin K يحتاج bile للامتصاص، وهو مهم لتكوين عوامل II, VII, IX, X.
اضطراب هو bleeding associated with vascular disorder.
يعني المشكلة ليست في platelets ولا في clotting factors، بل في blood vessels نفسها. مثلاً في Cushing syndrome، ارتفاع cortisol لفترة طويلة يضعف جدران الأوعية. وأي مرض يسبب ضعف شديد أو ضرر عميق في طبقات blood vessel قد يؤدي إلى نزيف لأن الجسم لا يستطيع إغلاق مكان الإصابة جيدًا.
إذا كانت الإصابة سطحية في endothelium فقط، قد تساعد platelets و collagen و fibrinogen في تكوين clot.لكن إذا كانت الإصابة عميقة وشملت كل طبقات الوعاء، فقد لا يستطيع الجسم إيقاف النزيف، وقد يؤدي ذلك إلى hypovolemic shock.
آخر اضطراب هو disseminated intravascular coagulation / DIC.
هذا يحدث كثيرًا مع sepsis. في DIC تتكون clots في أماكن كثيرة داخل الأوعية الصغيرة في الجسم.بسبب ذلك، يتم استهلاك platelets و clotting factors كلها.
ثم عندما يحدث نزيف، لا يبقى لدى الجسم عوامل كافية لإيقافه. لذلك DIC يتميز بوجود الاثنين معًا: clotting + bleeding يعني المريض عنده جلطات منتشرة داخل الأوعية، ومع ذلك ينزف من الفم أو الأنف أو أماكن أخرى؛ لأن clotting factors و platelets تم استهلاكها. هذا خطير جدًا، خصوصًا إذا كان بسبب sepsis، لأن البكتيريا تنتشر بسرعة وتفعّل coagulation في كل الجسم
وقد تؤدي إلى septic shock, DIC, ثم death.
أحيانًا في المستشفى يعطون المريض IV clotting factors، لكن المشكلة أن الوقت يكون قصير جدًا، والحالة قد تتدهور بسرعة.

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.

أن Factor IXa ينتهي بـ intrinsic pathway.
أن Factor VIIa ينتهي بـ extrinsic pathway

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.

حفظظظظظظ ال common pathway:

يعمل على تحويل Factor X → Xa.

ثم Factor Xa يحوّل prothrombin → thrombin.

بعدها thrombin يعمل شيئين مهمين:

الأول: يحوّل fibrinogen → fibrin.

الثاني: يفعّل Factor XIII → XIIIa، وهذا يثبت fibrin ويحوّله إلى stable fibrin clot.

إذًا الزبدة في common pathway:

X → Xa → prothrombin → thrombin → fibrinogen → fibrin → stable clot

بالنسبة إلى calcium و platelet phospholipids، هما مهمان في عدة خطوات من coagulation cascade، لكن المطلوب أكثر أن تعرفوا أين يعمل vitamin K، وهو مهم لعوامل: II, VII, IX, X.

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