



Pathophysiology-Blood Coagulation
Faculty of Pharmaceutical Sciences

Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

* **Coagulation** (التخثر): هو عملية طبيعية تهدف لإيقاف النزيف عند حدوث إصابة، وهي عملية ممتازة للجسم طالما ظلت في حدودها الطبيعية.

* **Hemorrhage** (النزيف): مرادف لـ **Bleeding** مصطلح طبي مرادف لـ (النزيف) (External) أو خارجياً (Internal) ويعني فقدان الدم سواء كان داخلياً في سياق الدم، هو التوازن بين الدم: (التوازن) **Homeostasis** المفقود والدم الموجود في الدورة الدموية.

* الجانب السلبي للتخثر: إذا زاد التخثر عن حده قد يتحول إلى حالة مرضية مثل تكون **Thrombus** (خثرة ثابتة) قد تتحول إلى **Embolism** (خثرة متحركة) وتسبب انسدادات.

* 2. مراحل إيقاف النزيف (Stages of Hemostasis)

* عند حدوث إصابة في الوعاء الدموي، يمر الجسم بأربع مراحل متتالية لإعادة التوازن:

* المرحلة الأولى: **Vascular Spasm** (التشنج الوعائي)

* هي استجابة فورية ناتجة عن **Sympathetic Reflex**.

* تحدث عملية **Vasoconstriction** (تضييق الأوعية) لتقليل

المساحة التي يخرج منها الدم.

* تفرز الخلايا المبطنة للأوعية المتضررة (Endothelial

Dysfunction) مواد مضيقة مثل **Endothelin** و **Serotonin**.

* المرحلة الثانية: **Platelet Reaction** (تفاعل الصفائح)

* عند حدوث خلل في الوعاء الدموي، تظهر مواد على السطح مثل

Collagen و **Fibrinogen** كانت مخبأة في الطبقة الوسطى (Tunica Media) لم يربطوا بين الـ **smooth muscle**

* تمتلك الصفائح الدموية مستقبلات (**Receptors**) خاصة ترتبط

بهذه المواد: **receptors**

Platelet adhesion

* **GP Ia/IIa**: يرتبط بالـ **Collagen**.

* **GP IIb/IIIa**: يرتبط بالـ **Fibrinogen**.

* عامل يساعد في عملية: **vWF (von Willebrand Factor)**

(**Adhesion**). الالتصاق

* المرحلة الثالثة: **Formation of Platelet Plug** (تكوين السدادة)

* تستمر الصفائح بالالتصاق ببعضها وتراكمها لسد الفجوة تماماً.

* في هذه المرحلة، تكون السدادة **Unstable** (غير مستقرة) وغير

ثابتة الروابط.

* المرحلة الرابعة: **Blood Coagulation** (تخثر الدم الفعلي)

* تبدأ سلسلة تفاعلات كيميائية تنتهي بتكوين مادة الـ **Fibrin**.

* الـ **Fibrin** هو المنتج النهائي الذي يحول السدادة من غير

مستقرة إلى **Stable Plug** (سدادة مستقرة وثابتة).

* 3. الصفائح الدموية (Platelets)

* المصدر: يتم إنتاجها في نخاع العظم (**Bone Marrow**) من خلايا

تسمى **Megakaryocytes**.

* الهرمون المحفز: هرمون **Thrombopoietin** الذي يُنتج بشكل

kidney / liver

أساسي في الكلى والكبد.

* العمر الافتراضي: تعيش من 7 إلى 10 أيام، ثم يتم التخلص منها

بواسطة الخلايا البلعمية (**Macrophages**).

* المحتويات (**Granules**):

* **Alpha Granules**: تحتوي على عوامل مثل **Factor V**.

* **Dense Granules**: ضروري جداً **Calcium** تحتوي على

(مضيق للأوعية) **Serotonin** و (للتخثر).

* المعدل الطبيعي (**Normal Range**): من 150,000 إلى 400,000 لكل

ميكرو لتر.

* أقل من 150 ألف: خطر حدوث نزيف (**Bleeding**).

* أكثر من 400 ألف: خطر حدوث تخثر زائد (**Coagulation**).

* 4. عوامل التخثر (**Clotting Factors**) ومصادرها

* معظم عوامل التخثر (11 عاملاً تقريباً) يتم تصنيعها في الكبد

(**Liver**).

Ca²⁺ is important for cascade

B vs 3 layers

① Tunica interna (endothelial) cells

② ,, media smooth muscles

③ Tunica externa

↓ vasoconstrictors
تقلص الوعاء

more exposed to surface

Blocker for Thromboxan A2 (TXA2)

Aspirin → يقلل من إنتاج الـ **clot**

يتم تخزينها في spleen

المصدر (Source)	اسم العامل (Factor)
الكبد	Factor I (Fibrinogen)
الكبد	Factor II (Prothrombin)
الأنسجة المتضررة (Damaged Tissues)	Factor III (Tissue Factor / TF)
الغذاء، العظام، والصفائح الدموية	Factor IV (Calcium)
الكبد والصفائح الدموية	Factor V (Labile Factor)
يشار إليها بأسماء Anti-hemophilic factors (A, B, C, D)	Factor VIII, IX, XI, XII
العامل الأهم لتثبيت الخثرة في النهاية	Factor XIII (Fibrin Stabilizing Factor)

* تنقسم عملية التخثر إلى مسارين يلتقيان في مسار واحد نهائي:

* أ- المسار الداخلي (Intrinsic Pathway)

* يبدأ عند حدوث نزيف داخلي أو تضرر الوعاء من الداخل.

* يبدأ بتنشيط Factor XII، ثم تتوالى السلسلة حتى تنشيط

Factor IX ليصبح (Factor IXa).

* ب- المسار الخارجي (Extrinsic Pathway)

* يبدأ عند حدوث إصابة خارجية (حادث مثلاً).

* يعتمد بشكل أساسي على Tissue Factor (TF) وتنشيط

Factor VII ليصبح (Factor VIIa).

كجزءٍ عليها

* ج- المسار المشترك (Common Pathway)

* هو الهدف النهائي حيث يلتقي المساران لتنشيط Factor X

ليصبح (Factor Xa).

* الخطوات النهائية (مهمة جداً):

* تحويل الـ Prothrombin إلى Thrombin بواسطة (Factor

Xa).

* الـ Thrombin يحول الـ Fibrinogen إلى Fibrin (غير مستقر).

* بمساعدة Factor XIII، يتحول الـ Fibrin إلى شكل مستقر وثابت

(Stable Fibrin).

* 6. اضطرابات التخثر (Coagulation Disorders)

* تُصنف هذه الاضطرابات إلى عدة أنواع رئيسية:

* أ- زيادة التخثر (Hypercoagulability)

* تؤدي إلى زيادة خطر الجلطات، وأسبابها:

* زيادة الصفائح: بسبب نقص الحديد، استئصال الطحال

(Splenectomy)، السرطان، أو الالتهابات المزمنة.

* زيادة عوامل التخثر: قد تكون وراثية (طفرة في Factor V أو

Prothrombin gene) أو مكتسبة (بسبب الحمل، أدوية منع الحمل، أو

عدم الحركة).

* ب- أمراض النزيف (Bleeding Disorders)

* تحدث عند نقص الصفائح (Thrombocytopenia) لأقل من 150

ألف.

* الأعراض:

* كدمات

* نزيف الأنف أو الفم

* نزيف في الجهاز الهضمي

* أو نزيف دماغي

* الأسباب:

* مشاكل في نخاع العظم

* تضخم الطحال

* أو نقص عوامل التخثر مثل (Factor VIII)

* ج- التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)

* حالة خطيرة يبدأ فيها الجسم بعمل تخثرات كثيرة جداً ومنتشرة،

مما يؤدي لاستهلاك عوامل التخثر، ثم ينتهي الأمر بحدوث نزيف حاد.

* 7. ملاحظات إضافية هامة

* العوامل الطبيعية المضادة للتخثر: الأوعية السليمة تفرز مواد تمنع

التجلط مثل Protein C، Protein S، و Plasminogen.

* المميعات: الأدوية مثل Aspirin، Heparin، و Warfarin تُستخدم

لمنع الجلطات ولكنها تزيد خطر النزيف ويجب مراقبتها بدقة (Narrow

Therapeutic Index).

* فيتامين K: ضروري جداً لتصنيع عوامل التخثر، ونقصه يؤدي

لزيادة خطر النزيف.

* أمراض الكبد: بما أن الكبد يصنع معظم العوامل، فإن مريض الكبد

غالباً ما يعاني من مشاكل في التخثر ونقص في الصفائح

* لأن dysfunctional endothelial cells تبدأ تعمل releasing لـ

vasoconstrictors أكثر من vasodilators.

* ومن الأمثلة عليها:

* Serotonin

* Endothelin

* وهذان يعتبران vasoconstrictors يتم إفرازهما من dysfunctional

endothelial cells حتى يعملان vasoconstriction.

* كذلك فإنها تقلل من vasodilators مثل nitric oxide.

* إذن هي:

* تزيد إفراز vasoconstrictors

* وتقلل إفراز vasodilators

* وهكذا أول شيء صار عندك هو vasoconstriction.

* هل فقط endothelial dysfunction هو المسؤول عن

vasoconstriction؟

* لا.

* النقطة الثانية هي platelets.

* Vasoconstriction أيضًا تساهم في Platelets

* كيف؟

* عندما يحصل injury، فإن space أو permeability الخاصة بـ

endothelium تصبح أكبر.

* وبالتالي تصبح الطبقة الوسطى، وهي Tunica media، أكثر

exposed على السطح.

* يعني الطبقة الأولى صار فيها injury. فزادت permeability.

* وهذا space يجعل الطبقة الثانية تظهر أكثر وتصبح more

exposed.

* الطبقة الثانية عبارة عن:

* Smooth muscle cells

* والمواد التي تربط بينها مثل:

* Collagen

* Fibronectin

* هذه المواد كانت مخفية، لكن عندما صار عندك injury أصبحت

exposed على السطح.

* بما أن platelets تمشي في blood، وعلى سطحها يوجد

glycoprotein receptors، ففيها:

* collagen خاصة بـ receptors

* و receptors خاصة بـ fibronectin

* فعندما يصبح collagen و fibronectin الموجودان في الطبقة الثانية

exposed، وتأتي platelet وهي تحمل هذه receptors، فإن هذه

receptors ترتبط مع collagen و fibronectin.

* وهذا نسميه platelet adhesion.

* إذن في النقطة الثانية:

1 * أول شيء صار vasoconstriction

2 * ثم صار platelet adhesion

* لكن ليس فقط هذا.

3 * بعد أن تلتصق platelet، فإنها تفتح.

* وداخل platelet توجد مكونات تحتوي على vasoconstrictors.

* لذلك بعد ما تلتصق، تفتح وتخرج vasoconstrictors.

* هذه vasoconstrictors تزيد vasoconstriction أكثر.

* وليس هذا فقط.

* بل هناك بعض molecules تخرج من platelet وتعمل activation لـ **more platelets**

* فيصير عندك:

* platelet

* ثم platelet ثانية

* ثم platelet ثالثة

* وهكذا

* فتتجمع platelets أكثر وأكثر في نفس المكان.

* وهذا يزيد vasoconstriction ويؤدي إلى تجمع platelets.

* هذا التجمع يسمى **platelet plug** ← **unstable**

* مثل الغطاء الذي يغلق الفتحة **Platelet plug**

* يعني هو يغلق المكان.

* لكنه يكون **unstable**، أي غير مستقر. ← **لازم تصير stable**

* وحتى يصير **stable** يبدأ عندك **coagulation cascade**.

* **Coagulation cascade** تتضمن نداءً لـ **clotting factors**.

* لأنك في **plasma** عندك **clotting factors**.

* بعد أن تأتي platelets وتعمل **platelet plug**، تبدأ clotting

factors بالدخول في العملية.

* معظم **clotting factors** يتم تصنيعها في **liver**.

* وبعضها يتم الحصول عليه من **food**.

* وبالتالي إذا حدث نقص في هذه العوامل، فلن تتكون عندك **clot** بشكل

صحيح.

* وفي النهاية هذه **plug** يجب أن تصبح **stable**.

* وكيف تصير **stable**؟

* ثم تتحول إلى **active** نتيجة لبعض المركبات التي يتم إفرازها من **platelets**، مثل:

* **Calcium** Ca^{2+}

* **Potassium** K^{+}

* فعندما تتجمع **platelets**، فإنها تطلق هذه المواد، وهذه تساعد في تحويل **inactive clotting factor**

إلى **active clotting factor**.

* **cascade** تبدأ

ما الذي يحدث في **cascade**؟

* **active** إلى **inactive** يتحول من **Clotting factor**

* ثم هذا **active clotting factor** يمسك **clotting factor** ثاني ويحوّله من **inactive** إلى

active

* وتستمر العملية إلى آخر **clotting factor**

* آخر شيء في هذه العملية هو الذي يجعل هذه **plug** تتحول من **unstable** إلى **stable clot**.

* وهذا الشيء هو **fibrin**.

* هو آخر ناتج يتكون **Fibrin** ← هو آخر **clotting factor** ز يتكون

* وهو الذي يحول **platelet plug** إلى **stable**.

* لذلك يسمى **fibrin meshwork**.

* وهذا **fibrin meshwork** عبارة عن شبكة من:

* **clotting factors**

* مع **platelets**

* مع **vasoconstriction**

* مع كل ما حدث

* وفي النهاية يتم إغلاق المجرى الذي كان ينزف منه **blood**.

* فيها نوعان **Coagulation cascade**:

* **Intrinsic**

* **Extrinsic**

* وهذا يعتمد على مصدر **bleeding**.

* أحياناً يكون **bleeding** من **external source**.

* يعني قد يحصل النزيف لأن هناك ضرراً من الخارج إلى الداخل.

* وأحياناً يكون عندك **internal bleeding**.

* لكن سواء كان **external** أو **internal**، ففي النهاية يجب أن يتكون **fibrin**.

* لأن **fibrin** هو الذي سيحوّل **platelet plug** إلى **stable**.

* إذن:

* **Vascular spasm**

* و **platelet plug**

* و **coagulation factors**

* كلها تعمل معاً حتى تغلق مكان **bleeding**.

* وقلنا إن **vascular spasm** أو **vasoconstrictors** ليست فقط نتيجة **dysfunctional**

endothelial cells.

* بل يمكن أن تكون أيضاً ناتجة من **platelets**.

* مثل:

* **Thromboxane A2** ← **adherence**

* **Serotonin**

* وعندما تعمل platelet adhesion فإنها تفتح، فيحصل release لهذه المواد.

* إذن يصير عندك إفراز vasoconstrictors من جهتين:

* من dysfunctional endothelium

* ومن platelets التي عملت adhesion

* بالنسبة إلى platelet نفسها:

* قلنا إنه يجب أن يكون على سطحها glycoproteins

* شيء مخصص لـ collagen

* وشيء مخصص لـ fibronectin

* بالإضافة إلى ذلك، فإن endothelium تفرز factor يسمى vWF (von Willebrand factor).

* هذا molecule يتم إفرازه من dysfunctional endothelium.

* والذي يساهم في حصول platelet adhesion هي ثلاثة أشياء:

* Fibronectin ←
* Collagen ←
* vWF (von Willebrand factor)

يرتبط على receptors الموجود على platelets

exposed from the tunica media

* كيف؟

* من الطبقة الثانية، ثم يرتبط مع exposed يصبح Fibronectin

platelet. الموجود على fibronectin الخاص بـ glycoprotein receptor

* من الطبقة الثانية، ثم يرتبط مع exposed أيضاً يصبح Collagen

platelets. الموجود على collagen glycoprotein receptor

* dysfunctional الذي يتم إفرازه من (vWF (von Willebrand factor

platelets. موجود على receptor له أيضاً endothelium

* إذن هذه الأشياء الثلاثة تساهم في أن يحصل platelet adhesion على مكان injury.

* بعد أن تلتصق platelets، ماذا يحدث؟

* تفتح platelets.

* وهي تحتوي على two types of granules:

* Alpha granules

* Dense granules

* تحتوي على Dense granules:

* Calcium

* مهم في Calcium

* Vasoconstriction

* وكذلك مع phospholipid يساعد في تحويل inactive clotting factor

إلى active clotting factor

* أيضاً يوجد phospholipid على سطح platelet.

* لذلك أحياناً تحويل inactive clotting factor إلى active clotting factor

يحتاج:

* Calcium

* أو Potassium أو vit-k

* أو Phospholipid

* أو قد يحتاج أكثر من واحد منهم معاً

* وقلنا إن أغلبية clotting factors يتم تصنيعها في liver.

* لذلك أنت متوقع أن الناس الذين عندهم liver disease تكون عندهم مشكلة في clotting

↳ coagulation

warfarin

↳ vit-k inhibitor (prevent clot generation)

* liver

* لذلك من المتوقع أن الأشخاص الذين لديهم:

* liver disease

* يكون لديهم:

* مشكلة في coagulation

* لماذا؟

* لأنهم لن يستطيعوا تصنيع:

* clotting factors

* وإذا لم تُصنع clotting factors:

* فلن ينغلق مكان النزيف بشكل جيد

* لأن حتى يتوقف bleeding:

* يجب أن يصير:

* vascular spasm

* ثم platelet reaction

* ثم platelet plug formation

* ثم coagulation cascade

* فإذا واحدة من هذه الأربع لم تحصل:

* فلن يتوقف bleeding

* وبالتالي:

* الناس الذين عندهم liver disease

* يصير عندهم نقص في clotting factors

* وبالتالي لا يحدث عندهم good coagulation

* فيزيد bleeding

* والناس الذين لا يأكلون food جيداً يحتوي على ما يلزم لبعض

:clotting factors

* يحدث عندهم نفس الشيء

* لأن بعض العوامل يتم أخذها من food

* ماذا يفعل؟ Serotonin

* يعمل vasoconstriction

* ATP و ADP:

* عبارة عن energy

* يوجد أيضاً:

* Factor V

* و Fibrinogen

* وهؤلاء:

* clotting factors

* ويوجد:

* vWF

* وقلنا:

* إن vWF يفرز من endothelium

* ويكون موجوداً أيضاً بما يفيد في عمل platelets

* المهم أن تعرف:

* Thromboxane A2

* ماذا يفعل؟

* مثل Serotonin

* يعمل vasoconstriction

* إذن نرجع ونلخص هذه الفكرة:

* **sympathetic reflex** هو عبارة عن **vasoconstriction**

* ويصير عندك **release** لـ **vasoconstrictors**

* مثل:

* **Thromboxane A2** والـ **serotonin** من **platelets**

* حتى تساعد في العملية **adherence** الـ **of damage vessels**

* في **platelet formation** لازم يصير عندك:

* **platelet adhesion**

* **platelet activation**

* **platelet aggregation**

* من أين يتم تصنيع **platelets**؟

* في **bone marrow**

* وفي عندك:

* **kidneys**

* و **liver**

* يعملان على إنتاج هرمون اسمه:

* **Thrombopoietin**

* هذا الهرمون يعمل **differentiation** للخلايا الموجودة في **bone marrow**

* وبالتالي تتحول وتعطيك:

* **platelets**

* لذلك نتوقع أن الشخص الذي عنده:

* **liver disease**

* ليس فقط تتأثر عنده صناعة **clotting factors**

* بل أيضاً قد تتأثر صناعة **platelets**

* وكذلك الأشخاص الذين عندهم مشكلة في:

* **kidneys**

* وتخيل أيضاً لو شخص عنده:

* **tumor**

* في **bone marrow**

* ممكن يصير عنده زيادة في:

* إفراز **platelets**

* المتوسط الطبيعي لـ **platelets** هو:

* **250,000**

* والـ **normal range** هو:

* من **150,000** إلى **400,000** / **microliter of blood**

* الأشخاص الذين تكون عندهم **platelets**:

* أقل من **150,000**

* أو أحياناً نقول بشكل أوضح أقل من **100,000**

* يكون عندهم:

* **bleeding**

* والأشخاص الذين تكون عندهم **platelets**:

* أعلى من **400,000** / **microliter of blood**

* يكون عندهم:

* خطر **coagulation** أعلى

* لذلك يوجد **bleeding disorders** أكثر من نوع:

* قد يكون **bleeding** عالياً لأن:

* **platelets** قليلة

* أو **clotting factors** قليلة

* وذلك نتيجة وجود:

* **liver disease**

* **kidney disease**

* أو مشكلة في **bone marrow**

* وطبعاً:

* ليس شرطاً أن المرض في **bone marrow** يزيد **platelets**

* ممكن أيضاً أن يقللها

* وذلك يعتمد على **condition**

Thrombopoietin

↓ بعد

differentiation
for cells in bone
marrow

(myeloid stem cells)

↓
megakaryocytes

convert ↓ into

platelet

* إذا كان عند الشخص coagulability أو تكون clot عالي

* فقد تكون platelets عالية

* مثلاً نتيجة:

* tumor في bone marrow

* أو مشكلة في liver

* أو مشكلة في kidneys

* أو أي سبب يرفع Thrombopoietin

* فكلما كان Thrombopoietin أعلى:

* كان maturation أعلى ndifferentiation

* وبالتالي يكون عدد platelets أعلى

* تعيش فقط Platelets:

* من 7 إلى 10 days

* وبعد هذه المدة:

* يحدث لها degradation

* عن طريق:

* macrophages

* وبعد ذلك:

* يرجع Thrombopoietin

* ويعمل differentiation

* ويصنع platelets من جديد

* وكلما كان Thrombopoietin أكثر:

* كان maturation أكثر

* وبالتالي يكون عدد platelets أكبر

* وقلنا إن cell membrane الخاصة بـ platelets تحتوي على:

* glycoprotein ↓ collagen

* glycoprotein ↓ fibronectin

* glycoprotein ↓ vWF

* وهذا يشرح أيضاً content الموجود في cytoplasm داخل platelet.

* أول شيء يصير:

* platelet adhesion

* وبعدها:

* تصير activated platelets

* ثم:

* Thromboxane A2

* و Serotonin

* يطلقون

* ويعملون more vasoconstriction

* وبعدها:

* تصير platelet aggregation

activation for more platelet
تصير عمل

Formation of platelet plaque
تصير