الأرقاء وتخثر الدم

Hemostasis and Blood Coagulation

- بانتهاء هذا الفصل يجب أن يكون الطالب قادراً على:
- تحديد مفهوم الأرقاء وآليته.
- تحديد مفهوم زمن النـزف.
- تحديد مفهوم زمن التخثر.

الأرقاء

- مجموعة الآليات التي يقوم بها الجسم للوقاية من ضياع الدم
- عندما تتمزق الأوعية الدموية يحدث الأرقاء بوساطة تضافر آليات مختلفة تتضمن ثلاث مجموعات متعاونة هي:
- 1- جدار الوعاء الدموي
- 2- الصفيحات الدموية
- 3- بروتينات التخثر في البلازما

- ينجم عن هذا التآزر الأرقاء السوي

- إذا بولغ فيه ينجم الخثار.

مراحل الأرقاء

- 1- التضيق الوعائي.
- 2- تشكيل السدادة الصفيحية.
- 3- تشكيل الخثرة الدموية نتيجة لتخثر الدم.
- 4- نمو نسيج ليفي في الخثرة الدموية لإغلاق الفتحة في الوعاء إغلاقاً دائماً.

التضيق الوعائي
Vascular Constriction

- يحدث بعد(تمزق الوعاء الدموي أو أذيته) مباشرة تقلص جدران هذا الوعاء
- يؤدي ذلك إلى نقص جريان الدم فيه
- وينجم هذا التقلص عن:

– 1- المنعكسات العصبية ، (يسببها الألم والتنبيهات الحسية الأخرى الصادرة عن الوعاء المتأذي والتي تحرض على إطلاق هذه المنعكسات.)

– 2- التشنج الموضعي عضلي المنشأ.

– 3- العوامل الخلطية الموضعية. تنشأ من النسج المرضوضة أو من الصفيحات الدموية.

- عندما يكون الوعاء الدموي المتأذي صغيراً
  - تكون الصفيحات مسؤولة عن معظم التضيق الوعائي بإطلاقها مواد مضيقة للأوعية ويُعد الترومبوكسان A2 من أهمها.
- تكون درجة التشنج أكبر كلما كانت درجة الرض أشد
- يستمر التشنج الوعائي عدة دقائق، أو حتى عدة ساعات، بحيث يسمح لعمليات تشكيل السدادة الصفيحية وتخثر الدم بالحدوث خلال هذا الوقت.

تشكيل السدادة الصفيحية
Formation of the platelet plug

- الوظيفة الأساسية للصفيحات هي:

- السَّد المحكم للوعاء الدموي المتأذي من خلال تشكيل السدادة الصفيحية

- يمكن أن يتوقف النـزف بالاعتماد على الصفيحات إذا كان الوعاء صغيرا

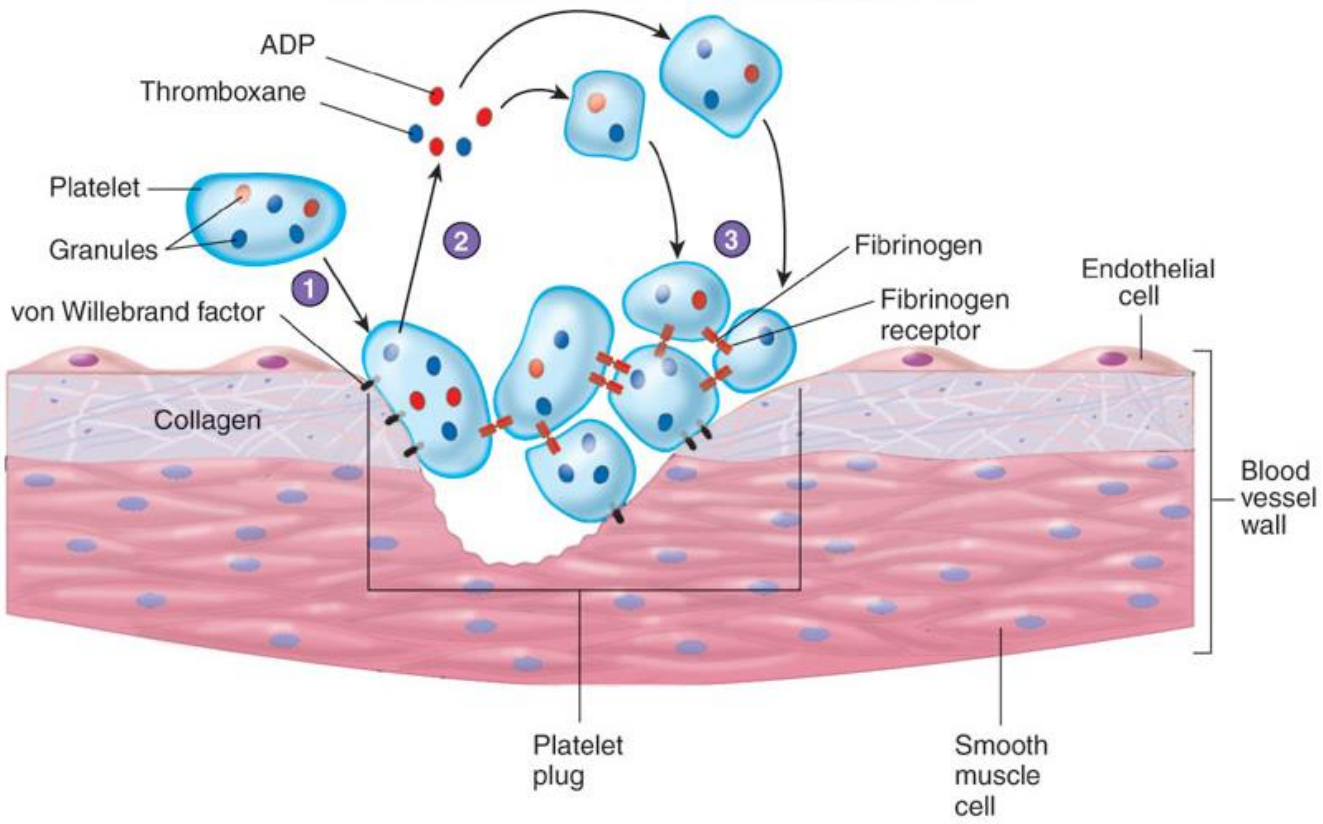
- إذا كان الوعاء كبيراً فإن النـزف يحتاج إلى تخثر الدم اضافة للسدادة .

تقوم الصفيحات بإنجاز هذه الأعمال من خلال المراحل التالية:

- **1- التصاق الصفيحات Platelat adhesion**
- عندما يتأذى الوعاء الدموي
- تنجذب الصفيحات إلى الكولاجين
- تلتصق الصفيحات على مكان الأذية في جدار الوعاء الدموي.
- يُساعد على الالتصاق بوساطة عاملين أساسيين:

- غلالة البروتينات السكرية في الغشاء الخلوي للصفيحات التي تمنع التصاق الصفيحات على البطانة الوعائية السوية

- عامل فون وليبراند(هو جزء من العامل الثامن لتخثر الدم و المنتج من قبل كل من الصفيحات و جدر الأوعية الدموية)


ADP
Thromboxane
Platelet
Granules
von Willebrand factor
1
2
3
Fibrinogen
Fibrinogen receptor
Endothelial cell
Collagen
Blood vessel wall
Platelet plug
Smooth muscle cell

- **2. تفعيل الصفيحات Platelat activation**
- تتفعل الصفيحات و يتم تحرير محتويات حبيباتها (ADP,ATP, السيروتونين، شوارد الكالسيوم،عامل النمو الصفيحي و بعض عوامل التخثر). اعتمادا على التماس مع الكولاجين وعلى مساعدة الثرومبين
- يؤدي هذين العاملين إلى تشكيل الثرومبوكسان A2(من حمض الأراشيدونيك في غشاء الصفيحات) (ويؤدي لتقبض وعائي،ويساعد على تجمع الصفيحات).
- البروستاسيكلين المنتج من قبل الخلايا البطانية للأوعية معاكساً تماماً للترومبوكسان A2 (يوسع الأوعية الدموية، ويثبط تجمع الصفيحات)
- يتم إنتاجهما من حمض الأراشيدونيك بوساطة أنزيم السيكلواكسيجيناز.
- يوجد في الحالات السوية توازن بإنتاج كلاً من العاملين المذكورين
- يؤدي إعطاء الأسبرين بجرعات صغيرة إلى إزاحة التوازن لصالح البروستاسيكلين

- **3. تجمع الصفيحات Platelat aggregation**
- يبدأ تجمع الصفيحات والتصاقها لإغلاق الفتحة في الوعاء.
- يتعزز ذلك بوساطة الثرومبوكسان A2 و الـADP ثم
- تنتفخ هذه الصفيحات وتصبح لزجة
- ومن ثم تلتصق بالكولاجين في النسج، وبعامل فون ويلليبراند الذي يتسرب إلى النسج المتأذية من البلازما
- في البداية تكون سدادة الصفيحات رخوة ولكنها تنجح في سدِّ الثقب الصغير
- **4. تفعيل الصفيحات لعملية التخثر.**
- بعد أن تتجمع الصفيحات، وتحرر محتوياتها ومنها العامل الصفيحي الثالث الذي يطلق عملية التخثر.

أهمية الطريقة التي تقوم بوساطتها الصفيحات بإغلاق الثقوب الوعائية.

- تستطيع الصفيحات إيقاف ضياع الدم تماماً إذا كان الشق في الوعاء صغيرا
- إذا كان الثقب كبيراً فتبرز الحاجة إلى تشكيل الجلطة الدموية
- تظهر أهمية تشكيل السدادة الصفيحية بإغلاقها للعدد الكبير من التمزقات الوعائية الصغيرة التي تحدث يوميا مئات المرات
- حيث تغلق الثقوب الصغيرة الموجودة في خلايا البطانة الوعائية بوساطة الصفيحات،و التي تندمج فعليا من خلال البطانة وتشكل غشاء خلويا بطانياً إضافياً
- مما يوضح سبب تشكل مئات المناطق النـزفية تحت الجلد، وضمن النسج الحشوية عند الشخص الذي يعاني من نقص شديد في عدد الصفيحات الدموية

التخثر الدموي
Blood Coagulation

- يعد تشكيل الجلطة الدموية الآلية الثالثة في الأرقاء
- تبدأ في التشكل :
  - في غضون 15 – 20 ثانية إذا كانت الأذية شديدة
  - وفي غضون 1 – 2 دقيقة إذا كانت الأذية خفيفة.
- تبدأ المواد المفعلة لعملية التخثر بتخثر الدم.
- في غضون 3 – 6 دقائق من تمزق الوعاء الدموي (إذا لم تكن الفتحة في جدار الوعاء الدموي كبيرة جدا)
- تمتلئ الفتحة بكاملها أو النهاية المصابة من الوعاء بالجلطة الدموية،
- بعد 20 دقيقة إلى ساعة تنكمش هذه الجلطة مما يؤدي إلى إغلاق أكبر للوعاء،
- للصفيحات دور مهم في هذا الانكماش.

آلية التخثر الدموي

- **النظرية الأساسية**
- وجد أكثر من 50 مادة مهمة تؤثر في التخثر الدموي متوزعة بين الدم والنسج،
- يعزز بعض هذه المواد التخثر وتدعى طلائع التخثر
- ويثبط بعضها الآخر التخثر، وتدعى مضادات التخثر ويتوقف تخثر الدم،
- أو عدم تخثره على التوازن بين هاتين المجموعتين،
- ففي الحالة السوية تسيطر المجموعة المضادة للتخثر، وبالتالي لا يتخثر الدم،
- ولكن عندما يتمزق أي وعاء تتفعل طلائع التخثر في المنطقة المتأذية و تتغلب على مضادات التخثر، و بالتالي تبدأ الجلطة بالتشكل.

العوامل المصورية التي تدخل في عملية التخثر:

I. امولد الليفين Fibrinogen:

وهو بروتين مصوري منحل من أصل كبدي، يتحول إلى ليفين غير منحل تحت تأثير إنظيم حال للبروتينات يدعى الترومبين.

II. الطليعة البروترومبين Prothrombin

وهو ألفا – 2 غلوبولين يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K ويتحول إلى ترومبين بوساطة طليعة منشطة الترومبين وبوجود شوارد الكالسيوم.

III. الترومبوبلاستين Thromboplastin(Tissuefactor):

وهو من أصل نسيجي (وليس مصوري).

IV. شوارد الكالسيوم:

تمثل شوارد الكالسيوم في المصورة 60% من مجموع كالسيوم الدم، وهي ضرورية جداً لإتمام مراحل التخثر جميعها ولا يمكن الاستغناء عن دورها بتاتاً.

V. طليعة العامل المسرع :Proaccelerin;labile factor
يدعى أيضاً العامل العطوب، يصنع في الكبد ويدخل في تركيب منشط الترومبين وهو غير موجود في المصل.

VI. عامل ملغى

VII. طليعة العمل القالب : Proconvertin;stable factor
وهو طليعة أنظيم , يصنع في الكبد بوجود الفيتامين . K

VIII. العامل المضاد للناعور آ Antihemophilic factor A
يرتبط هذا العامل ارتباطاً وثيقاً بعامل فيلبراند(وهو بروتين مصوري يتعذر وجوده عند الأشخاص المصابين بمرض فيلبراند وهو مرض وراثي, مما يؤدي إلى عدم حدوث التصاق الكريات الحمراء عند الإصابة الوعائية لديهم)
يصنع العامل الثامن في الشبكة البطانية، وهو يشترك في تركيب المركب الإنظيمي المسؤول عن تحويل العامل العاشر إلى شكله الفعال.

IX. العامل المضاد للناعور ب Antihemophilic factor B
يدعى أيضاً عامل كريستماس يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K
X. عامل ستيوارت :Stuart
يصنع في الكبد بوجود الفيتامين K وهو طليعة إنظيم .
XI. العامل المضاد للناعور ث Antihemophilic factor C
كان يدعى سابقاً الترومبوبلاستين المصوري .
XII. عامل هيغمان :Hageman
يدعى هذا العامل مع العامل XI عاملي التماس لأنهما يتفعّلان في الزجاج In -vitro عند ملامسة الدم لجسم غريب مما يؤدي لتخثره .
XIII. العامل المثبت لليفين:Fibrin-stabilizing factor
وهو طليعة إنظيم يتحول إلى شكله الفعال تحت تأثير الترومبين .

الآلية العامة للتخثر

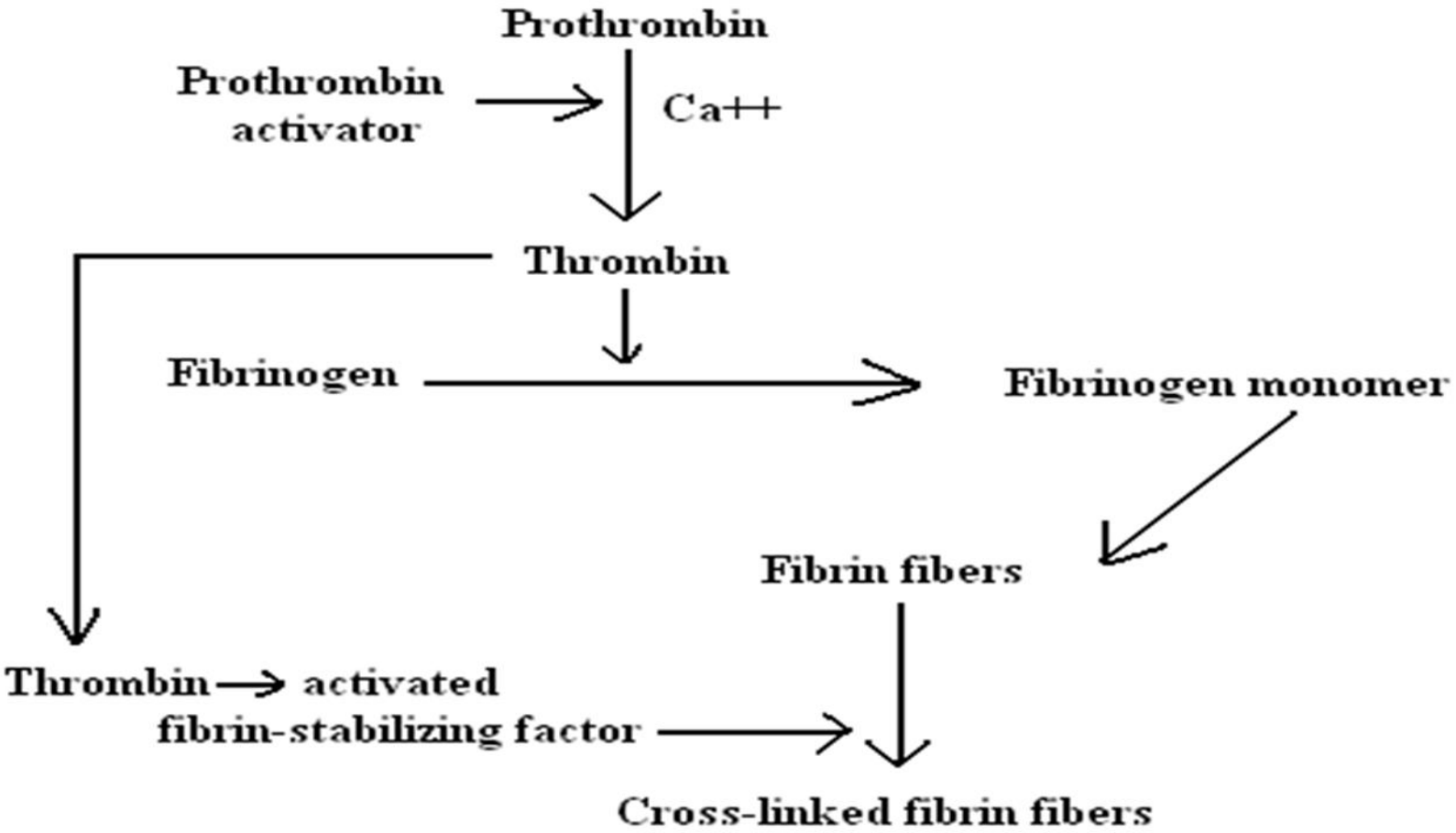
- متفق على أنه يتم وفق ثلاث خطوات أساسية هي:
- 1- تشكيل منشط طليعة الثرومبين.(معقد يتشكل استجابة لتمزق الوعاء، أو نتيجة أذية تصيب الدم نفسه)

- يتدخل في تشكيل هذا المعقد أكثر من 12 عامل موجود في الدم
- ويتم تشكيل هذا المنشط وفق سبيلين الداخلي والخارجي

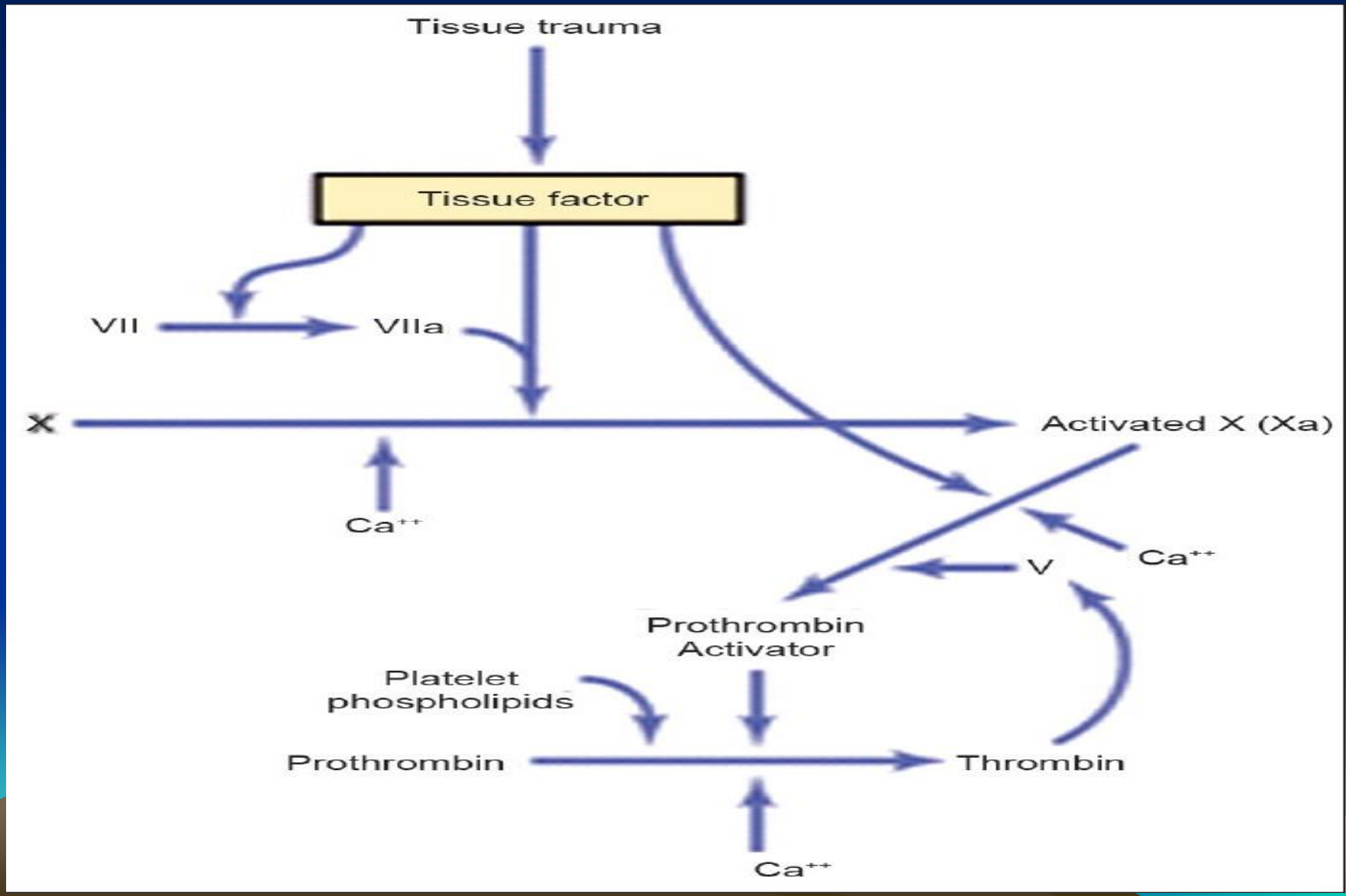
- وهوالعامل المحدد لتخثر الدم(ما يليه سريع جداً خلال10 إلى 15 ثانية).

- 2- يحفز منشط طليعة الثرومبين تحول طليعة الثرومبين إلى ثرومبين
- 3- يعمل الثرومبين كأنظيم حيث يحول مولد الليفين إلى خيوط الليفين التي تصطاد الصفيحات الدموية وخلايا الدم لتشكيل الجلطة.

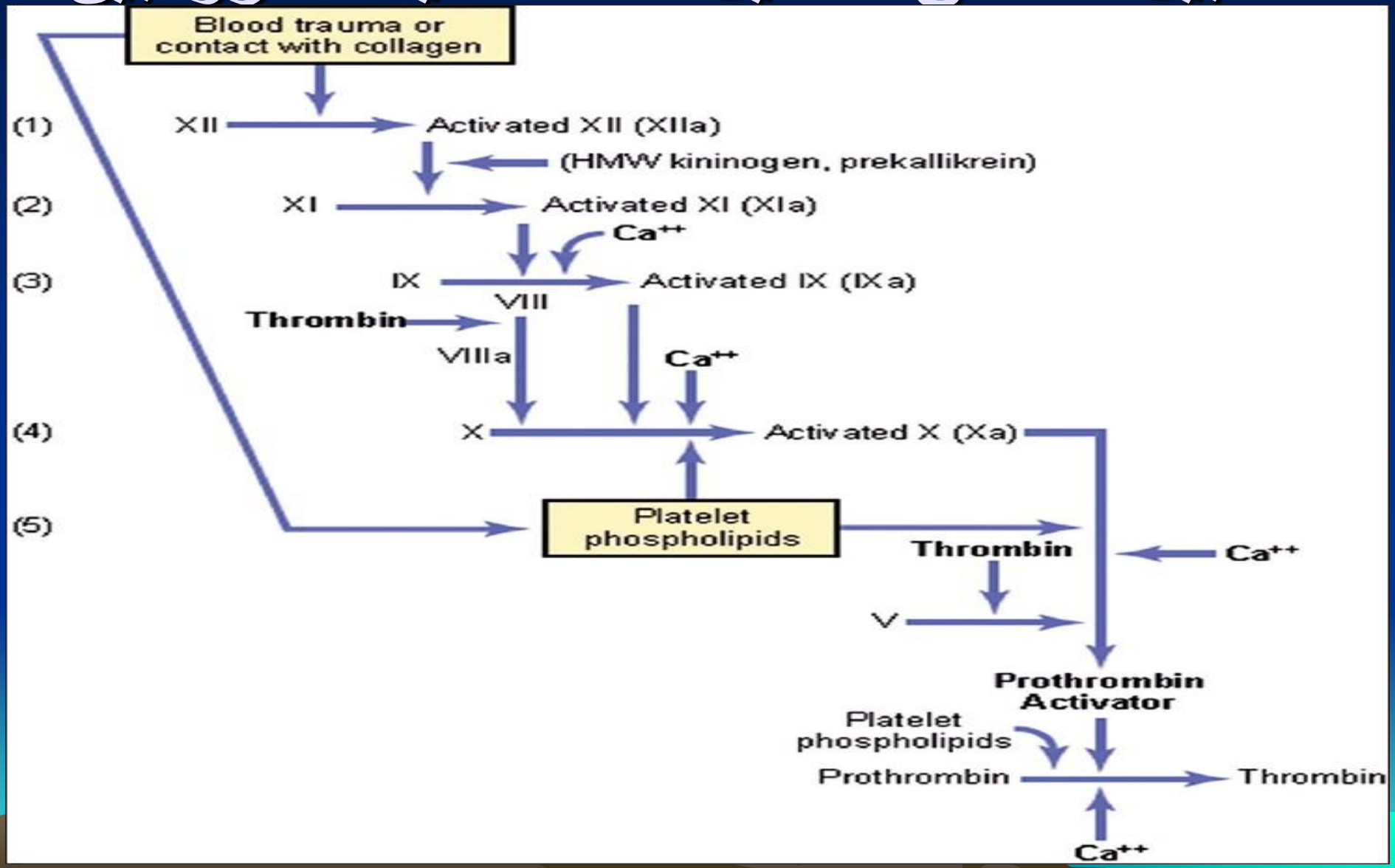
مراحل تخثر الدم



السبيل الخارجي لتشكيل منشط طليعة الترومبين



السبيل الداخلي لتشكيل منشط طليعة الترومبين



- **التعضي الليفي أو الانحلال للخثرة.**
- تتبع الخثرة المتشكلة إحدى طريقين:

- تُغزى بمصورات الليف التي تشكل فيما بعد نسيجاً متصلاً خلال الخثرة.

- تنحل.

- الطريق الطبيعي للخثرة في الفتحة الضيقة أن تُغذى بمصورات الليف ويبدأ ذلك خلال عدة ساعات بعد تشكل الخثرة (التي تعزز عامل النمو المفرز من الصفيحات).
- يتابع العمل حتى انتهاء التعضي إلى نسيج ليفي خلال 1-2 اسبوع.
- عندما تتسرب كمية كبيرة من الدم إلى النسج وتتخثر تتفعل عوامل في الخثرة نفسها كإفراز انزيمات لتحل الخثرة.

الوقاية من تجلط الدم في الجهاز الوعائي السوي
1- عوامل السطح البطاني:

- 1- ملوسة البطانة (تمنع تنشيط السبيل الداخلي)
- 2- طبقة الكنان السكري Layer of glycocalyxو هي مكونة من عديد سكريد مخاطي ملتصق بالسطح الداخلي للبطانة ينفر عوامل التجلط و الصفيحات.
- 3- الترومبوموديولين
  - بروتين مرتبط بالغشاء البطاني يعمل على ربط الثرومبين
  - يؤدي هذا الارتباط إلى إزالة فعالية الثرومبين
  - يفعل المعقد الناجم عن هذا الارتباط البروتين C.

2- العوامل التي تعاكس عمل الثرومبين.

- تعد مضادات التخثر التي تزيل الثرومبين من الدم من أهم مضادات التخثر,أكثرها قوة من بين تلك المضادات فهي اثنتان:

- خيوط الليفين التي تتشكل خلال عملية التجلط

- مضاد الترومبين III (تميم الهيبارين)

- أثناء تشكل الجلطة يرتبط حوالي 85 – 90 % من الترومبين المتشكل مع خيوط الليفين و بالتالي تزول فعاليته و يمنع ذلك بوضوح انتشار الترومبين بالدم. أما الترومبين الذي لم يرتبط فسرعان ما يتحد مع مضاد الثرومبين III

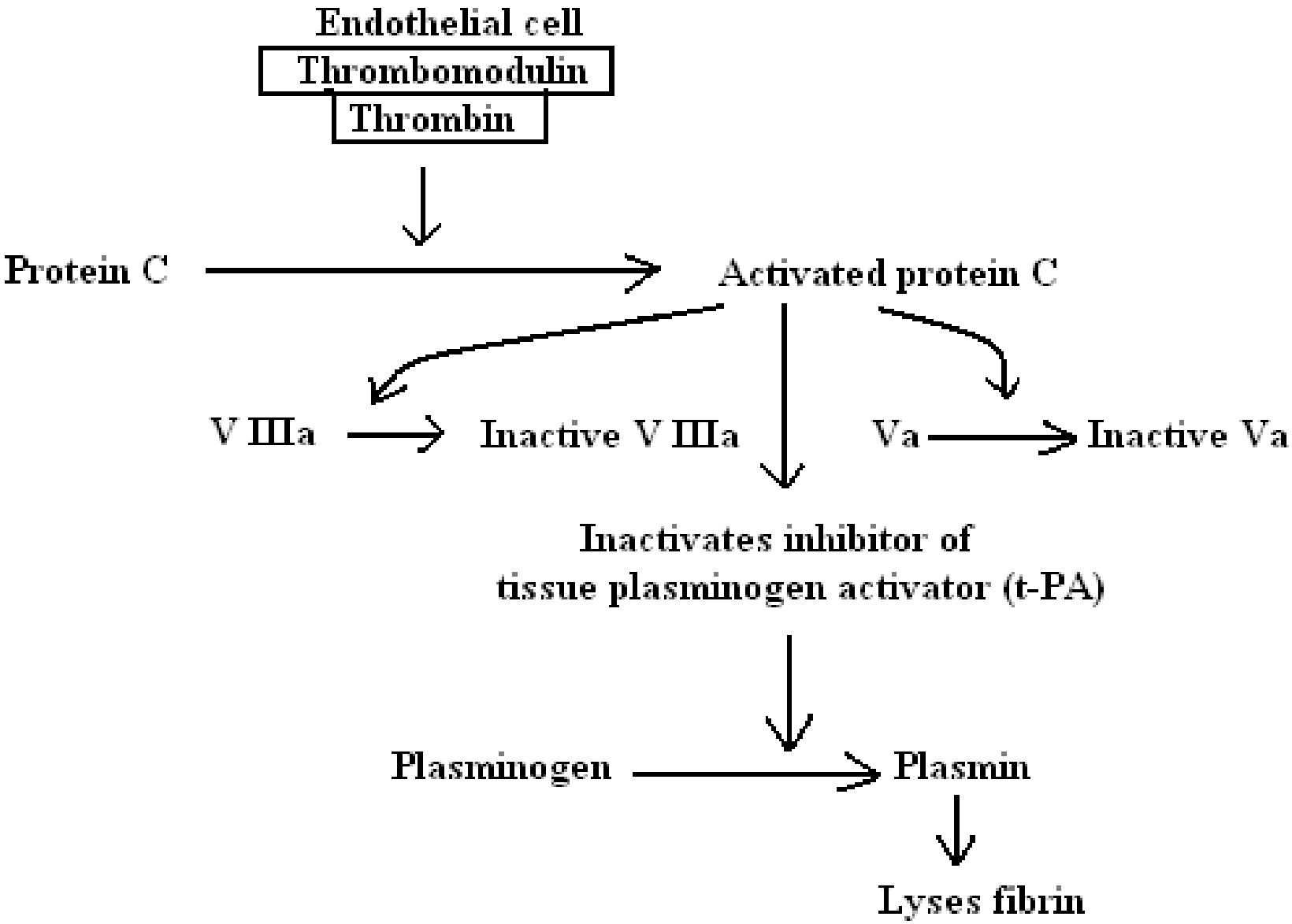
3- الهيبارين.

- مضاد تخثر قوي
- تركيزه منخفض في الحالة السوية (يؤدي إلى عدم ظهور تأثيراته ذات الأهمية إلا في بعض الحالات الفيزيولوجية المحدودة)
- يستعمل بكثرة في الممارسة الطبية لمنع التجلط داخل الأوعية.
- عديد سكريد ذو شحنة سلبية شديدة
- هو بذاته ذو خاصية مضادة للتخثر ضعيفة جدا أو معدومة
- له دور مضاد للتخثر بارتباطه مع مضاد الترومبين III
- حيث يزيد من قدرة الأخير نحو مائة ضعف إلى ألف ضعف يزيل معقد الهيبارين مضاد الثرومبين IIIعدة عوامل تخثر مفعلة أخرى بالإضافة إلى الترومبين، مما يؤدي إلى تعزيز تأثيره المضاد للتخثر و من هذه العوامل .IX, X, XII

4-البلزمين Plasmin.

- يعمل هذا الأنزيم على حلِّ ألياف الفيبرين
- ينتج عن ذلك منتجات تحطم الفيبرينوجين التي تثبط الترومبين.
- يوجد هذا الأنزيم في الدم بالحالات السويِّة بحالة غير فعالة على شكل طليعة أنزيم (البلازمينوجين)
- تتفعل هذه الطليعة بوساطة الترومبين ومنشط البلازمينوجين النسيجي حسب المراحل التالية:

الجملة الحالة للفيبرين وتنظيمها بوساطة البروتين C



تأثير درجة الحرارة في عملية التخثر:

- درجة الحرارة المثلى لحادثة التخثر تكون بحدود 37˚

(نظراً لاشتراك عدد كبير من الإنظيمات في هذه العملية الحيوية المهمة في الجسم البشري)

- تؤدي درجات الحرارة المتدنية لبطء هذه الحادثة وتأخرها.

اختبارات تخثر الدم.

- 1-زمن النزف:

-هو الزمن اللازم لتوقف نزف الدم بعد حدوث جرح من دون الاعتماد على تجلط الدم

- يعتمد ذلك على حالة جدر الأوعية الدموية والصفيحات.

- يتراوح الزمن الطبيعي بين 1-4 دقائق.

طريقة العمل

- نجري عملية وخز لشحمة الأذن (وهي المفضلة) أو لرأس إحدى أصابع اليد بحيث نحصل على جرح نازف.
- نحدد صفر الزمن بدءاً من لحظة خروج الدم
- تُوضع ورقة نشاف مكان النزف، وتكرر هذه العملية كل 15 ثانية (يُراعى أثناء وضع ورقة النشاف عدم الضغط على مكان النزف) حتى يتوقف النزف نهائياً.
- يتم عدُّ البقع على ورقة النشاف
- يتم معرفة زمن النزف بالثواني من حاصل جداء عدد البقع بـ 15 .

2-زمن التجلط.

- هو الزمن اللازم لحدوث تجلط الدم خارج الجسم بالاعتماد على السبيل الداخلي .
- هناك أكثر من طريقة لقياس هذا الزمن منها
  - طريقة الصفائح
  - طريقة الأنابيب
- يتراوح الزمن السوي لتجلط الدم بين 7-10 دقائق حسب الطريقة المستخدمة.

طريقة العمل:

- **طريقة الصفائح:**
- نجري عملية وخز لرأس إحدى أصابع اليد
- بحيث نحصل على جرح نازف نتمكن من خلاله من الحصول على قطرة دم تسقط سقوطاً حراً على صفيحة مجهرية نظيفة
- (يجب أن تكون المسافة الزمنية قصيرة جداً ما بين الوخز والحصول على القطرة على الصفيحة كي لا نتيح الفرصة للترومبوبلاستين النسيجي للتدخل بحادثة التخثر الجارية والتي يفترض أن تحدث بتحريض داخلي المنشأ).
- لكي يكون القياس صحيحاً يجب أن تأخذ القطرة على الصفيحة شكل قبة كروية أي أن يكون لها بعداً ثالثاً وليست بشكل لطاخة

- نحدد صفر الزمن بدءاً من لحظة سقوط القطرة على الصفيحة
- نترك الصفيحة جانباً مدة خمس دقائق
- نأخذ الصفيحة ونحاول إمالتها عن وضعها الأفقي
- إذا لاحظنا أن القطرة ستسيل وتغير شكلها نتوقف عن الإمالة وننتظر دقيقة
- ثم نكرر العملية حتى نصل إلى مرحلة نتمكن فيها من وضع الصفيحة وضعاً شاقولياً دون أن تغير القطرة شكلها الدائري
- عندها نكون قد وصلنا إلى تمام عملية التخثر
- نقرأ الزمن ونحدده .
- **ملاحظة:**
- يمكن إجراء التجربة السابقة دون إمالة الصفيحة؛ بل بغمس رأس دبوس ضمن القطرة ثم سحبه، نكرر العملية حتى ظهور خيط أبيض لماع معلق برأس الدبوس، فنكون قد وصلنا إلى الزمن المطلوب.

طريقة الأنابيب الشعرية:

- بعد أن تتجمع قطرة دموية على رأس الإصبع
- كما سبق وذكرنا دون عصر أو ضغط عليها
- نجعل رأس أنبوب شعري خاص يغمس بثبات (لأن تحريكه ولو عن غير قصد يؤدي لدخول فقاعات هوائية إلى الأنبوب ويتقطع خيط الدم الذي يجب أن يكون متصلاً) فيمتلئ الأنبوب بالدم بشكل آني

- نحدد صفر الزمن من هذه اللحظة
- بعد مرور دقيقتين
- نمسك طرف الأنبوب (بحدود نصف سنتمتر) من الجهة المملوءة بالدم بين رأسيي الإبهامين والسبابتين ونكسر هذه القطعة بحذر مع مراقبة خط الكسر الناتج
- فإذا ظهر خيط من الليفين الأبيض اللماع
- فهذا دليل على إتمام عملية التخثر
- وإلا علينا أن ننتظر نصف دقيقة لنعيد الكرة ثانية
- وهكذا حتى نرى ذلك الخيط
- وعندها نكون قد حصلنا على الزمن المطلوب .

المقارنة بين الزمنين اللذين حصلت عليهما بالتجربتين السابقتين وعلل سبب الاختلاف؟

- **تفسير النتيجة:**
- يمكن القول بأن إثارة عملية التخثر في كلتا التجربتين تمت بتحريض داخلي المنشأ (لأننا لم نلجأ كما اشترطنا إلى عصر الإصبع من أجل الحصول على قطرة الدم)
- أي إن تحريض عملية التخثر قد بدأ من لحظة تماس الدم مع السطح الزجاجي للصفيحة أو الأنبوب الشعري بتفعيل العامل الثاني عشر
- فمن البديهي هنا أن يكون زمن التخثر وفقاً لطريقة الأنابيب الشعرية أصغر مما هو عليه بطريقة الصفائح
- نظراً لكون سطح التماس في الأنبوب الشعري أكبر بكثير من سطح التماس على الصفيحة.