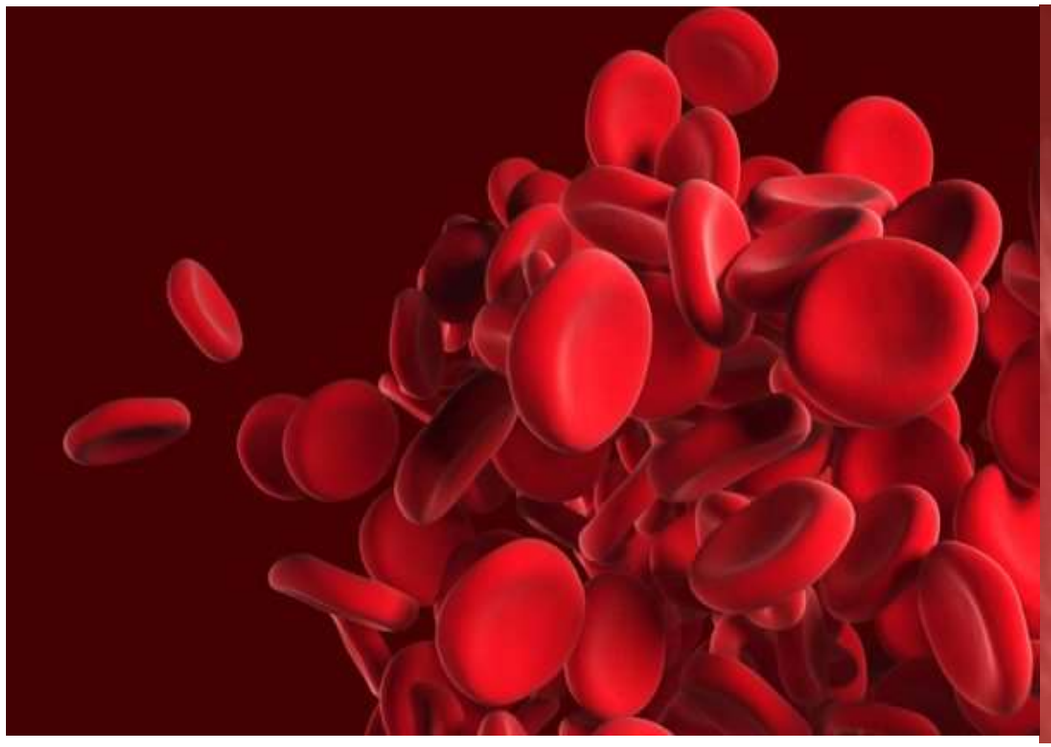
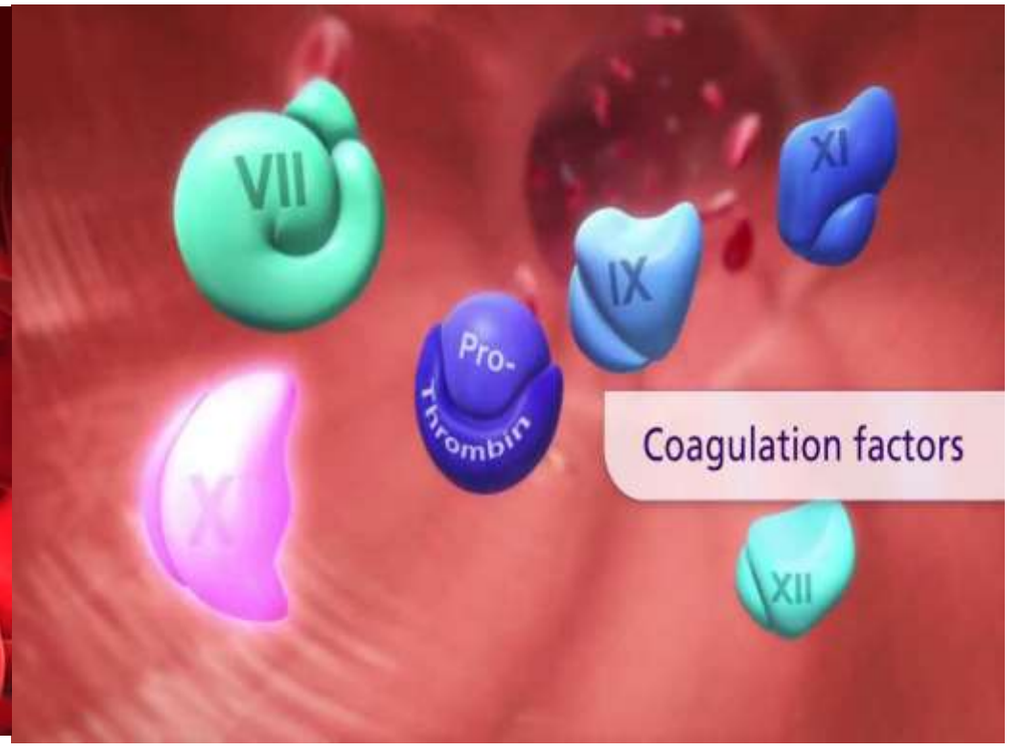
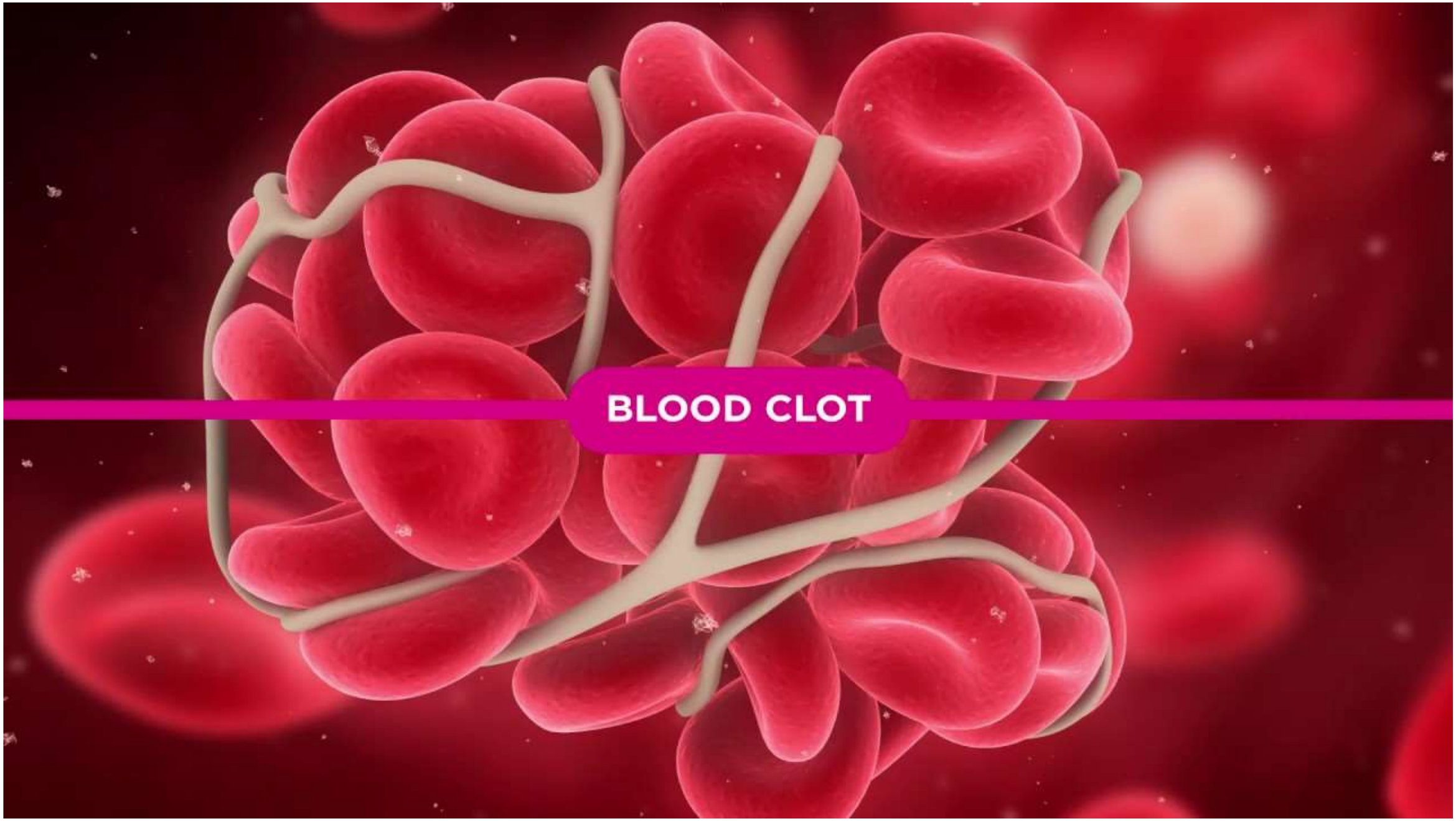
الفصل الثاني

مقدمة في الإرقاء والتخثر-الاضطرابات النزفية
Introduction of Hemostasis and coagulation-BLEEDING DISORDERS






BLOOD CLOT

أولاً: مقدمة في الإرقاء والتخثر
Introduction of Hemostasis and coagulation

❖مقدمة introduction :

▪يجري الارقاء السوي عبر تفاعلات متبادلة معقدة بين عدة مركبات تتداخل فيما بينها وتشمل:

- جدار الأوعية vessel wall
- الصفيحات ;thrombocyte
- عوامل التخثر clotting factors
- مضادات التخثر Anticoagulants
- الجملة الحالة للفيبرين fibrinolysis system

- وتهدف العناصر السابقة بالتكوين السريع لسدادة الارقاء في مواقع الاصابة الوعائية،وتخضع هذه التفاعلات كغيرها من العمليات الحيوية لضبط وتنظيم محكمين للحيلولة دون تشكل سدادة تشمل لمعة الوعاء.

▪تؤدي الاضطرابات في آليات الارقاء إما الى تظاهرات نزفية أو صمية خثرية تبعاً للخلل النوعي،وقد يكون ذلك الخلل موروثاً أو مكتسباً، ويمكن أن يتزامن حدوث عدة اضطرابات فيصعب التشخيص والتدبير.

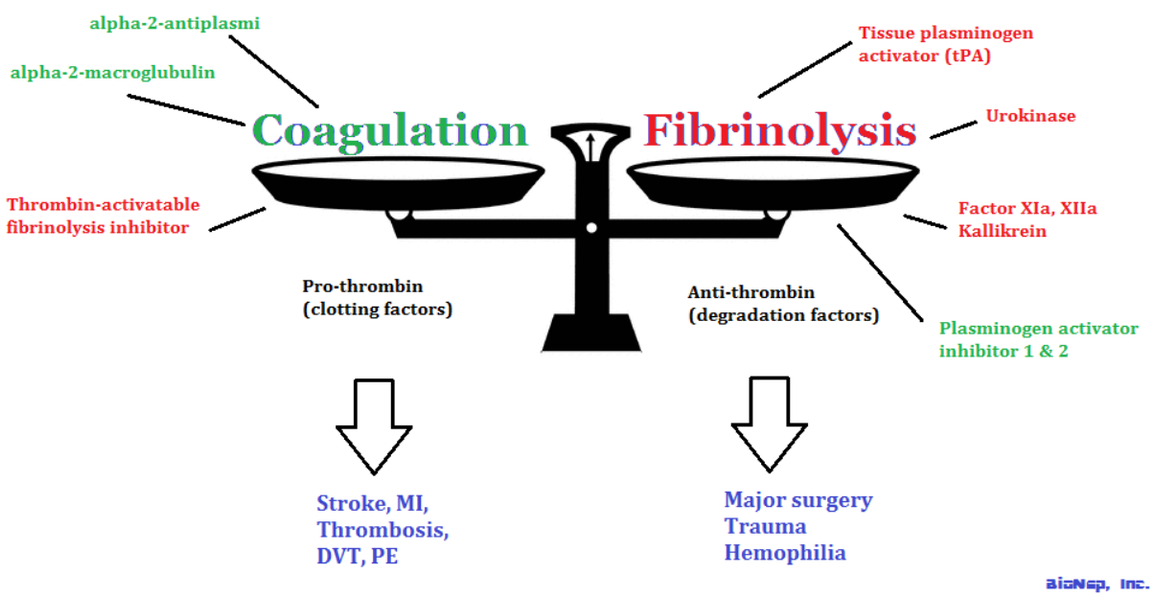
▪يتطلب تقييم حالة المصاب بخلل الارقاء:

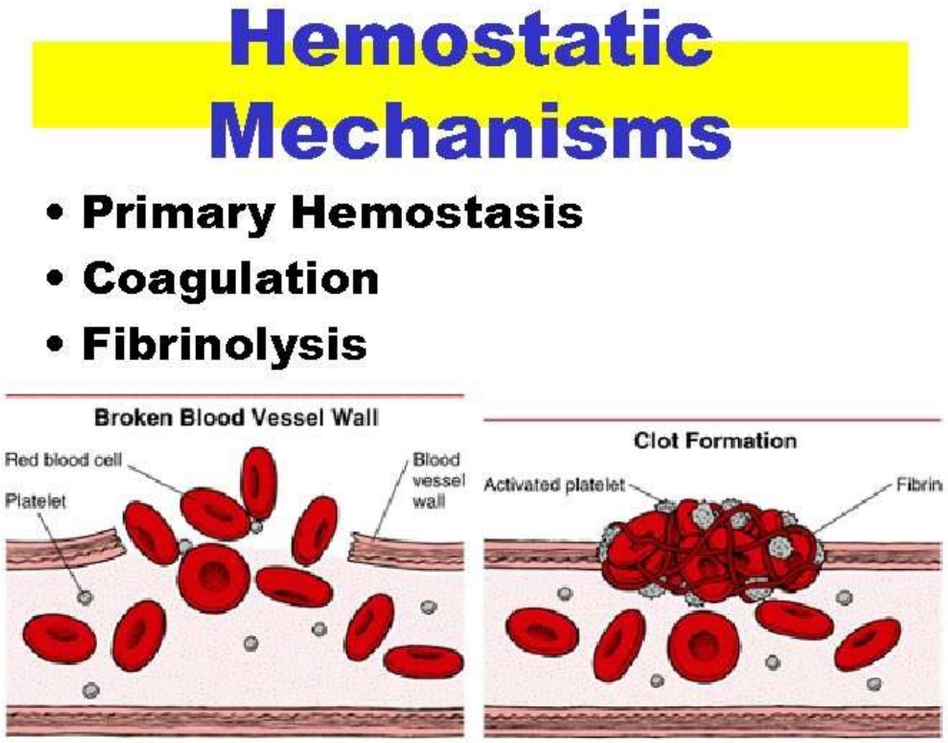
- قصة مرضية مفصلة تذكر فيها العلاجات الطبية الحالية والآفات الجهازية والسوابق العائلية الى جانب
- فحص سريري دقيق
- وفحوص مخبرية موجهة بهدف وضع خطة التدبير المناسبة لأولئك المرضى.

❑الإرقاء السوي Normal Hemostasis:

- هو الحفاظ على الدم بحالته السائلة.
- منع خروجه خارج الجهاز الوعائي.
- منع حدوث الخثرات المرضية أو زيادة التخثر.
- وذلك عبر التنظيم المتوازن بين العوامل التي ذكرناها في المقدمة.
- للإرقاء الطبيعي عدة مراحل:

- الارقاء الأولي Primary Hemostasis :وتتشكل فيها العلقة الصفيحية.
- الارقاء الثانوي secondary Hemostasis: وتتشكل فيها العلقة الفيبرينية.
- ضبط وكبح التخثر بالآليات المثبطة لتشكل الخثرة.
- حل العلقة الفيبرينية بواسطة الجملة الحالة للقيبرين Fibrinolysis

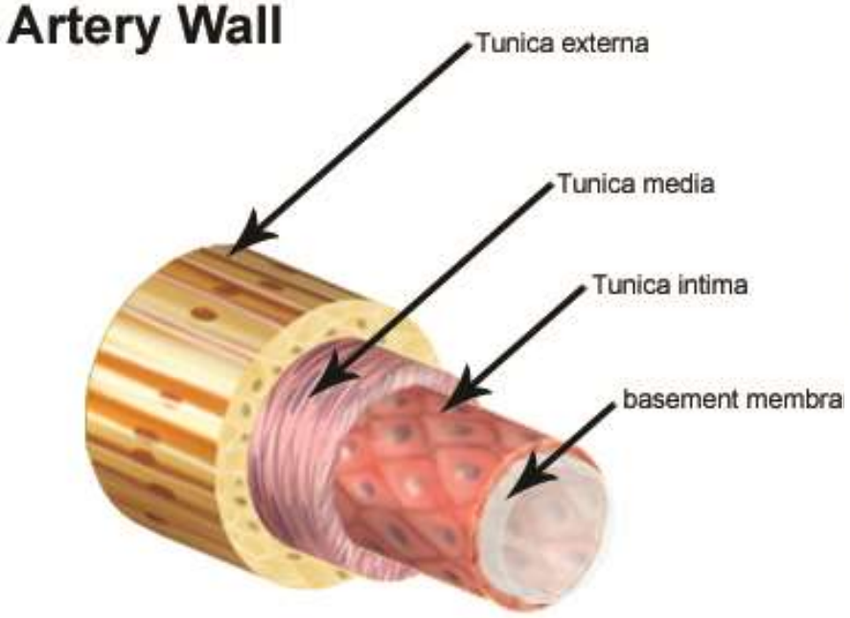


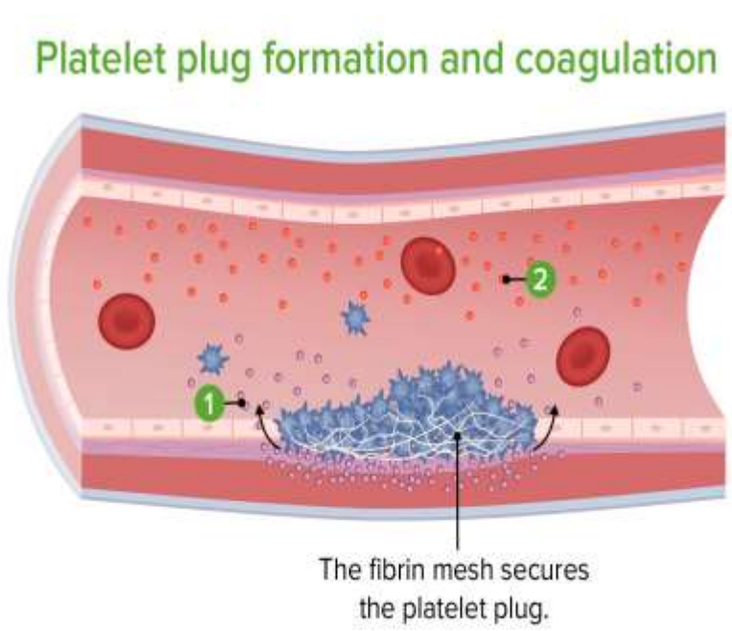


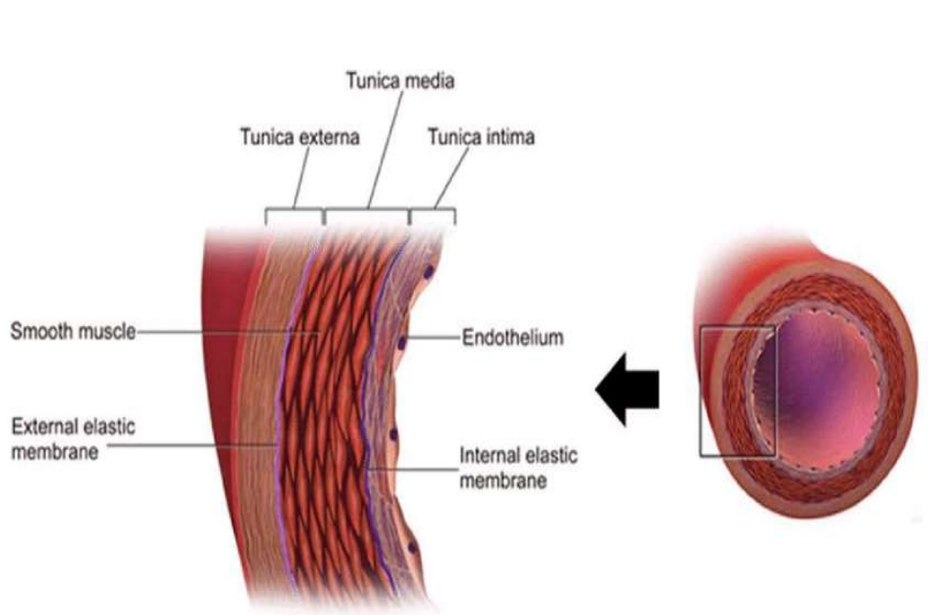
❑ بنية الأوعية ووظيفتها في الإرقاء :: Vascular structure and function in hemostasis

تتألف الأوعية من ثلاث طبقات : البطانية والمتوسطة والمصلية .

- **تتألف الطبقة البطانية من طبقة وحيدة من الخلايا في تماس مع الدم من جهة والطبقة تحت البطانية من جهة أخرى . وتتكون الطبقة المتوسطة من عضلات ملس . تنفصل الطبقة المصلية عن المتوسطة بطبقة مرنة خارجية تحوي التوعية الدموية والألياف العصبية والنسيج الداعم ، وتتغير هذه البنية بتغير حجم الوعاء .**
- **يمنع السطح البطاني تشكل خثرات بآلية فاعلة ومنفعلة ، فالوجه الداخلي للخلايا البطانية غني بالغليكوأمينوغليكان ذي شحنة السلبية التي تتنافر مع الشحنات السلبية للصفيحات ، كما أن الخلايا البطانية تصنع عوامل مضادة للتخثر وتجمع الصفيحات كالبروستاسيكلين (prostacyclin) PGI2 و EDRF أو NO (أحادي أكسيد الآزوت) .**
- **تساعد كل أذية وعائية على كشف الطبقة تحت البطانية وتطلق الشرارة لبدء حادثة الخثار والإرقاء الأولي ، وعند حدوث هذه الاستجابة الأولية تشكل حلقة ذاتية التفعيل تعتمد على حجم الأذية الوعائية وبنية الوعاء المصاب ، فكلما صغر قطر الوعاء زاد غنى الطبقة تحت البطانة بالليفات الدقيقة والقدرة على إيقاف النزف .**







مراحل الارقاء stages of hemostasis

أولاً: التقبض الوعائي Vasocontraction:

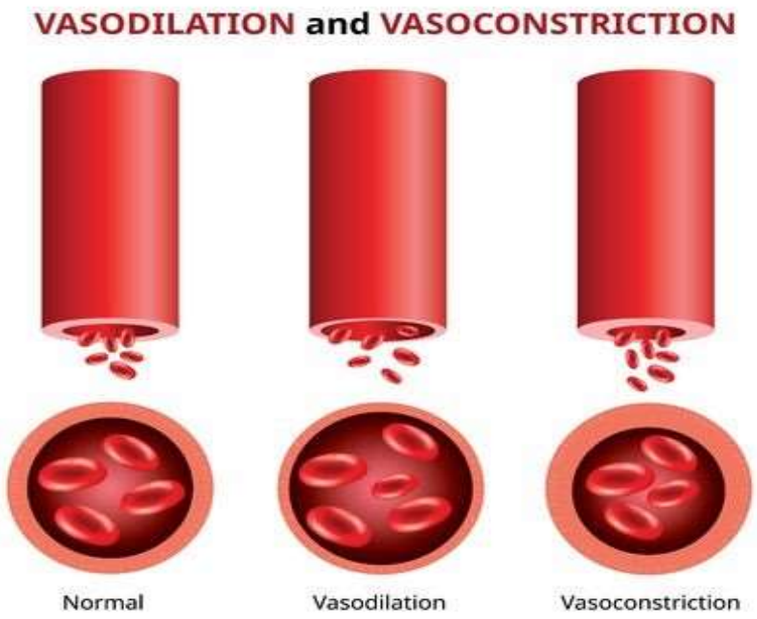
- استجابة آنية عابرة (دقائق) للأذية الوعائية لتقليل الجريان الدموي الى خارج الوعاء المتأذي.
- وهو تقبض موضعي عابر يحدث كاستجابة عصبية انعكاسية (بسبب الألم) مما يؤدي الى تحرير عوامل خلطية مسببة للتقبض الوعائي مثل Thromboxane A2 المفرز من الصفيحات.

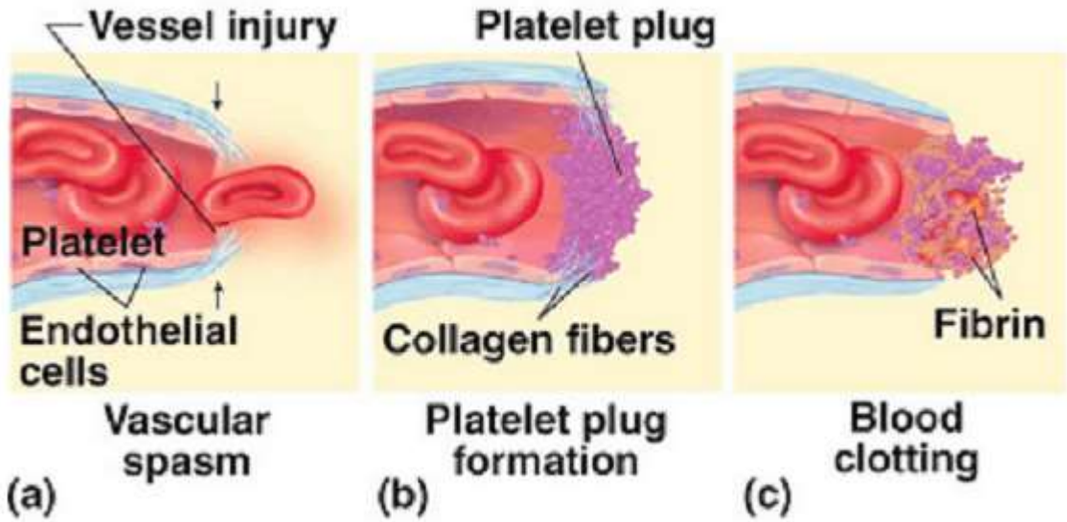
ثانياً: الإرقاء البدئي Primary Hemostasis:

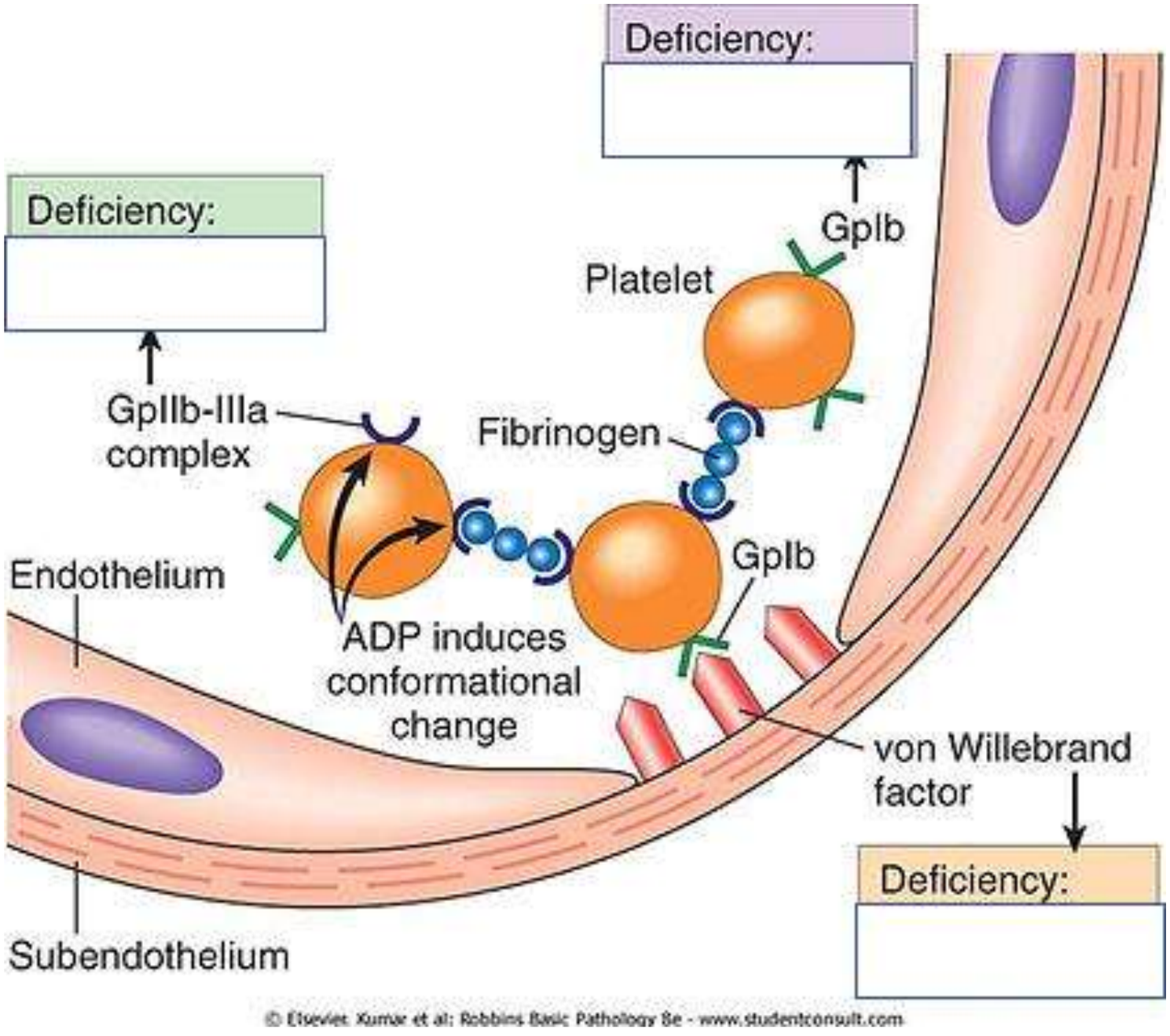
- أهم العناصر الفعالة في هذا الطور: The most important active ingredients in this phase:

- الصفيحات thrombocyte;
- عامل فون ويلليبراند Von Willebrand Factor vWf vWf
- جدار الوعاء الدموي. vessel wall.

- وينتهي هذا الطور بتشكل السدادة الصفيحية.






Deficiency:
Deficiency:
GpIb
Platelet
GpIIb-IIIa complex
Fibrinogen
GpIb
Endothelium
ADP induces conformational change
von Willebrand factor
Deficiency:
Subendothelium
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

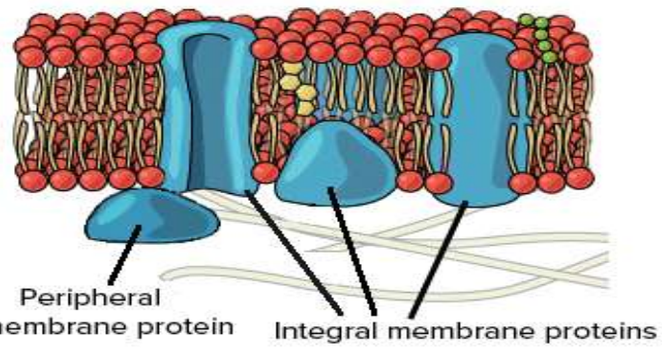
❖لمحة عن الصفيحات platelet:

❑ الدراسة الشكلية للصفيحات :: The morphological study of the plates

- يتألف غشاء الصفيحات من طبقتين من الفوسفوليبيد واللبيدات السكرية .
- يندخل ضمن هذا البناء بروتينات قد يكون بعضها عابراً للغشاء.
- للبيدات السكرية فعل المستقبلات وتؤثر في وظيفة التجمع والالتصاق .
- كما يوفر الهيكل الصفيحي المؤلف من القنيات والألياف الحفاظ على الشكل القرصي للصفيحات ويؤثر في التقلص الصفيحي الذي يؤدي إلى إفراغ الحبيبات الصفيحية الموجودة بين الألياف ولاسيما الترومبوكسان A2

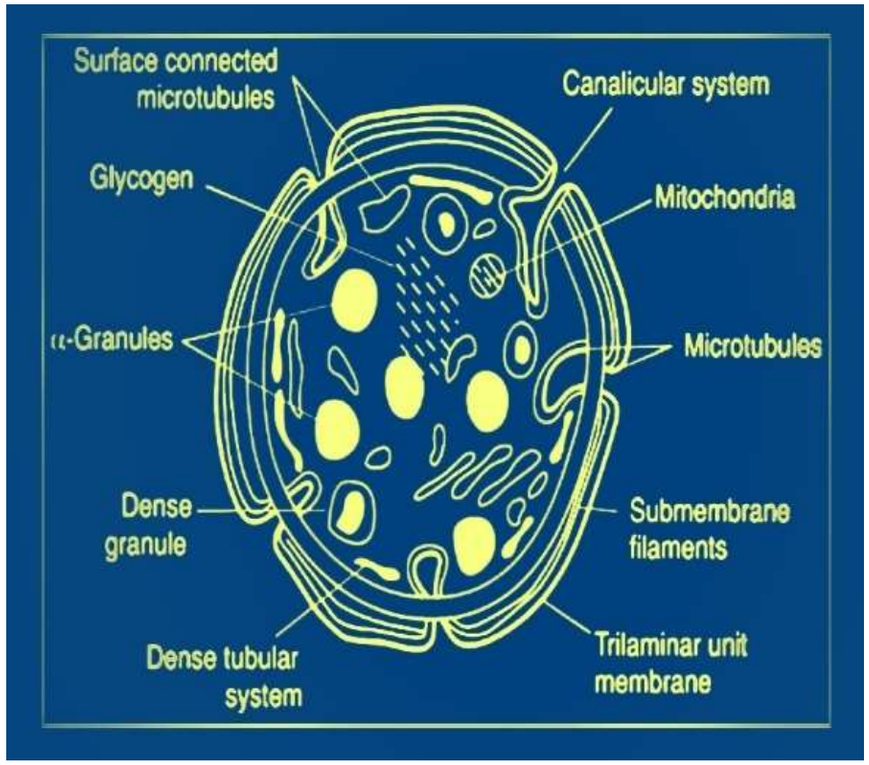
- الصفيحات خلايا صغيرة غير منواة،تشتق من النواءات الكبيرة (خلايا كبيرة متعددة النوى توجد في نقي العظام).
- تخضع الخلايا المولدة للنواءات لعملية نمو نهائي استجابة لهرمون الثرومبوبويتين.
- تجول الصفيحات بعد تكونها بالدوران مدة تبلغ وسطياً ٧-١٠ أيام قبل أن تزال من الدوران بوساطة الجهاز الشبكي البطاني في الطحال.
- يبلغ تعداد الصفيحات الطبيعي نحو ١٥٠-٤٠٠ ألف في الميكرولتر.
- يوجد على سطح الصفيحات مستقبلات نوعية تسهل التصاق الصفيحات ببطانة الأوعية المتأذية ومن ثم تفعيل وإفراز المحتويات داخل حبيبات الصفيحات وتكدس الصفيحات في موضع الأذية.
- تشتق هذه المستقبلات من عائلات عديدة مختلفة تشمل:
  - الإنتغرينات (غليكوبروتين GPIa,GPIb,GPIIb/ IIIa)
  - السليكتينات
  - الغليكوبروتينات الغنية باللوسين(غليكوبروتين Ib-Ix, GPVI, GPIb-IX-V, GPIb/Ix/X)
- إن المستقبل الرئيس المسيطر على سطح الصفحيات هو معقد غليكوبروتين IIIa-IIb وهو موجود في الصفيحات والنواءات فقط،ويعد واسماً جيداً يدل على تفعيل الصفيحات.

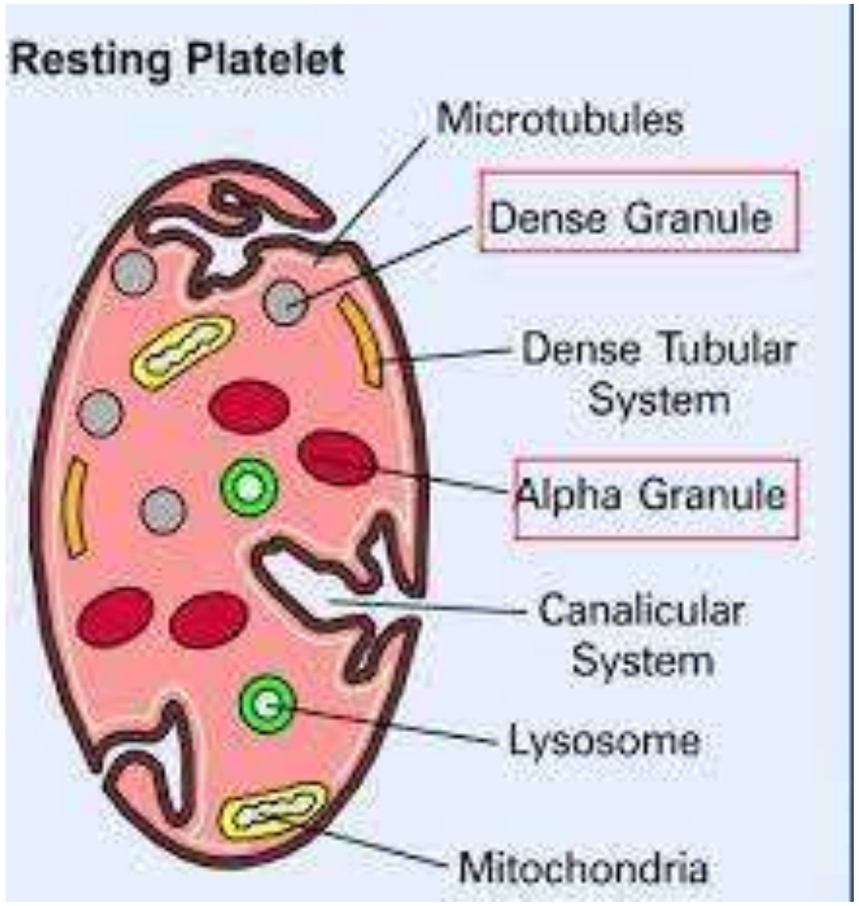
- يوجد حوالي ٦٠ الف من المستقبلات GPIIb/ IIIa على كل صقيحة دموية .

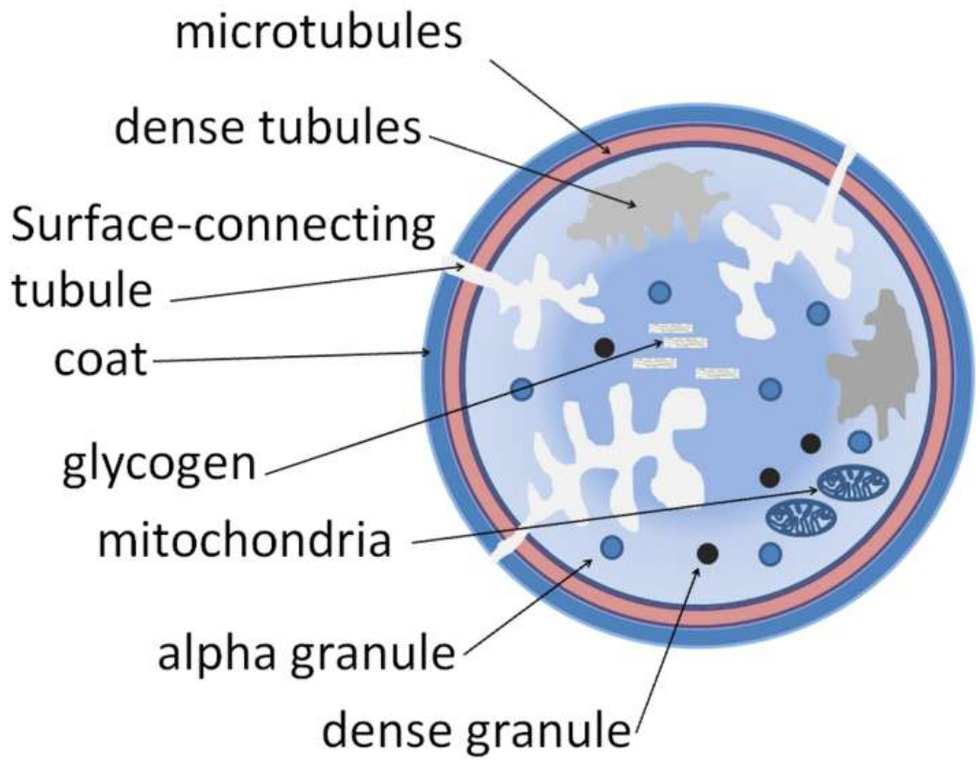


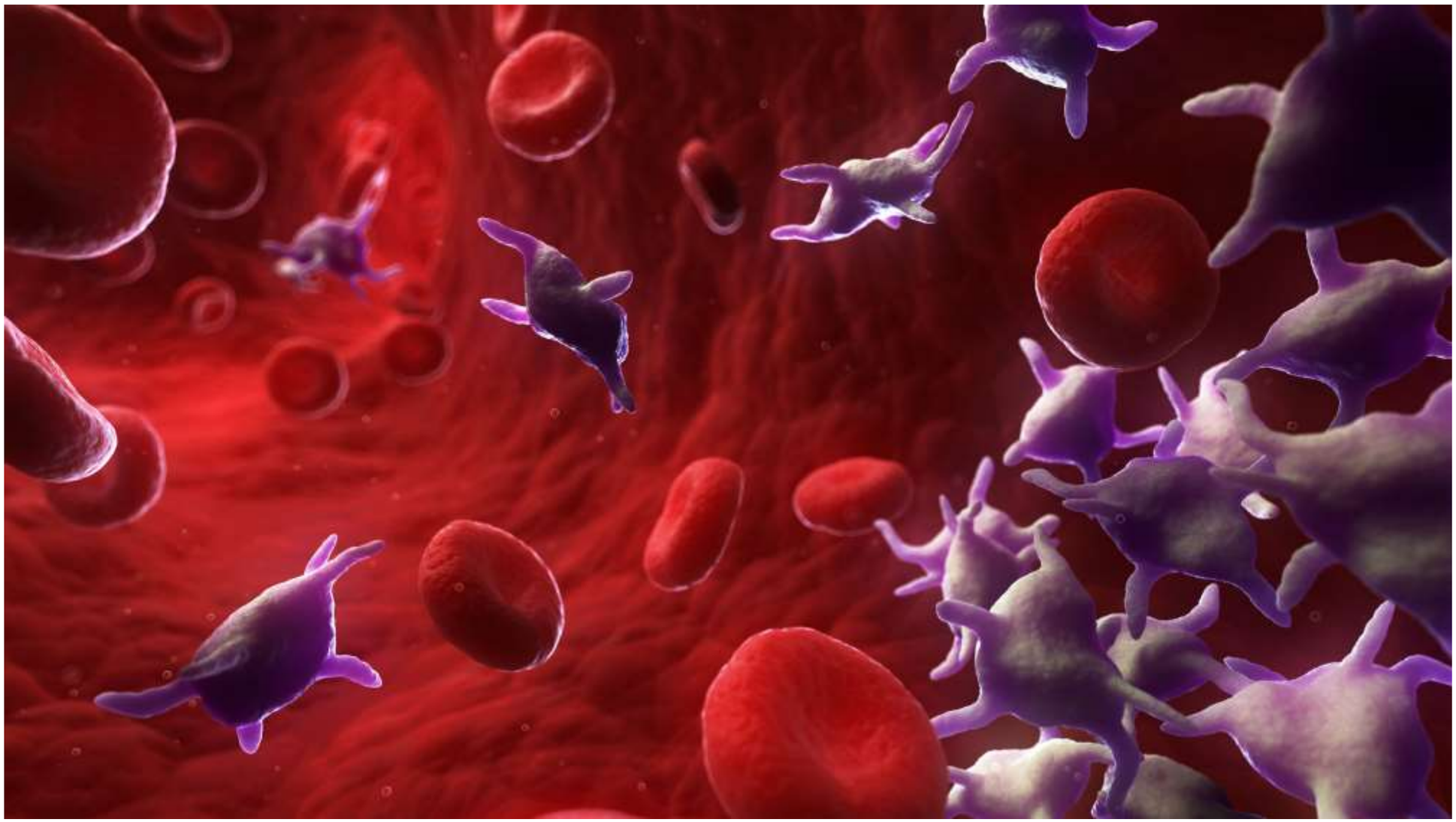
- **توجد في هيولى الصفيحات أنماطاً مختلفة من الحبيبات:**
  - **الحبيبات الكثيفة (حبيبات دلتا δ) وتعد ٥-٦ في الصفيحة الواحدة :تحوي $ADP-ATP-Ca^{+2}$–سيروتونين.**
    - **ADP: يزيد في قدرة الصفيحات على الإلتصاق والتجمع .**
    - **سيروتونين : يساعد على استمرار التأثير المقبض للأوعية المرضوضة .**
  - **الحبيبات غاما γ : (الحبيبات الحاله) مماثله لليزوزومات وتحوي انزيمات مائيه (الفوسفاتاز الحامضة)**
  - **الحبيبات لامدا γ : تشارك المحتويات في إرتشاف الخثره خلال المراحل اللاحقه من اصلاح الوعاء .**
  - **الحبيبات ألفا α : أكثر عدداً وتحوي بروتينات لها علاقة بالإرقاء ،وأخرى لا علاقة لها بالارقاء:**
    - **تحوي في غشائها مستقبلات GPIIb – IIIa والذي يظهر على سطح الصفيحات عند بدء الافراز .**

Hemostatic Proteins	Nohemostatic Proteins
الفيبرونوجين عديد القسيمات	العامل الصفيحي الرابع
العامل الخامس	عامل النمو المشتق من الصفيحات
عامل فون ويلليبراند	الألبومين
مثبط مفعل البلازمينوجين	الفيبرونكتين
مضاد البلازمين ألفا ٢	السيلكتين




Resting Platelet
Microtubules
Dense Granule
Dense Tubular System
Alpha Granule
Canalicular System
Lysosome
Mitochondria


microtubules
dense tubules
Surface-connecting tubule
coat
glycogen
mitochondria
alpha granule
dense granule



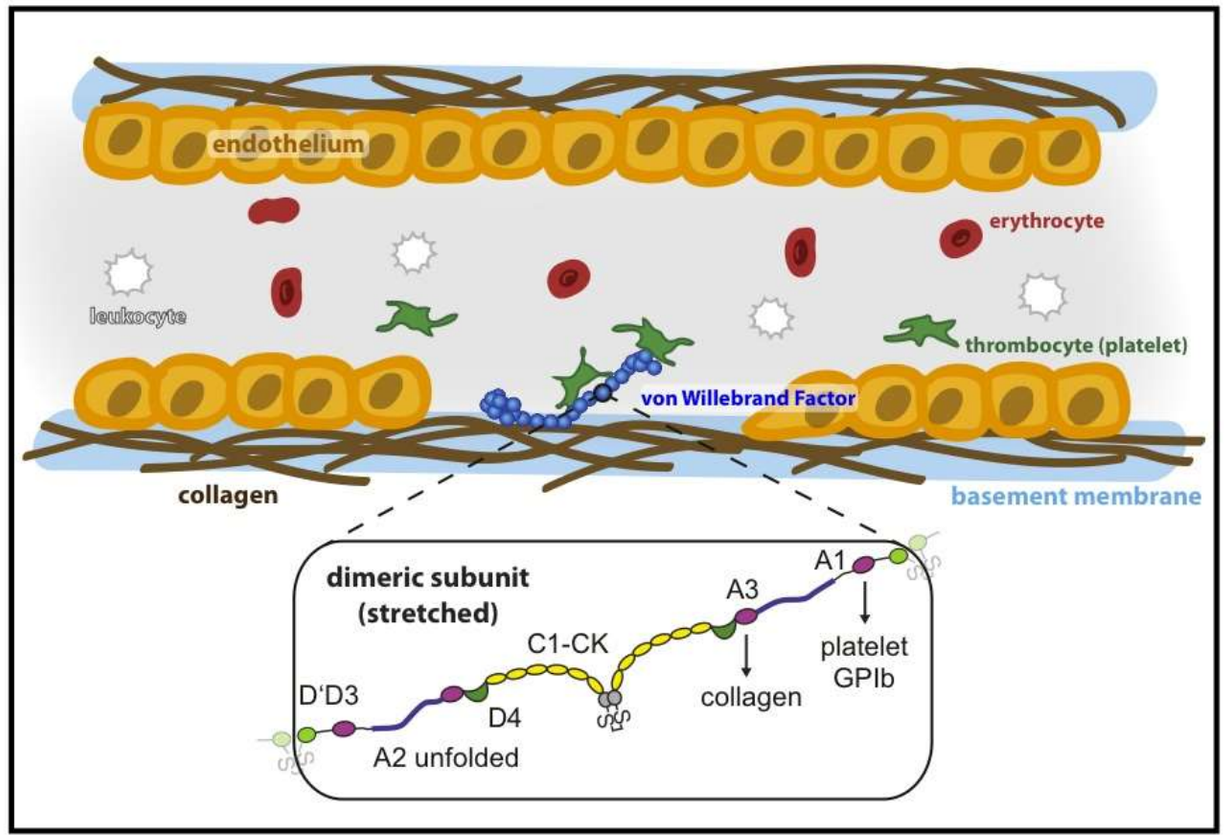
Platelet Structure

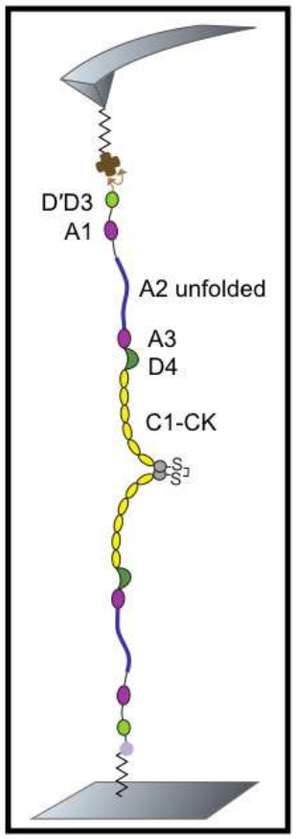
- Platelet membrane GPIIb/IIIa functions as a receptor for substance such as fibrinogen, fibronectin, and vWF, thereby mediating platelet aggregation.
- The platelet membrane also includes receptors for substance such as ADP, thrombin, epinephrin, and serotonin, which play a role in platelet aggregation.
- Platelet membrane GPIb appears to be a primary receptor for vWF, which serves to mediate the initial adhesion of platelets to subendothelium.

❑لمحة عن عامل فون ويلليبراند vWF:

- هو عامل جوال يتم انتاجه في البطانة الوعائية.
- يخزن قسمه الأعظم في الجملة الشبكية البطانية (لاينتجه الكبد إنما يخزن ضمنه)
- يتكون عامل فون ويلليبراند من جزئين:

- الجزء الكبير: له دور في ربط الصفيحات للجدار الوعائي، وفي ربط الصفيحات مع بعضها،نقصه يترافق مع النزوف الناتجة عن نقص الصفيحات.
- الجزء الصغير: هو الجزء الناقل للعامل الثامن وهنا نقص عامل فون ويلليبراند يترافق مع نقص العامل الثامن.





❑أولاً: آلية الإرقاء البدئى Primary hemostasis mechanism :

- تسمى العملية التي تتداخل فيها الصفيحات الجائلة مع السطح الوعائي المتأذي بالإرقاء البدئي.

أولاً:التصاق الصفيحات platelet adhesion:

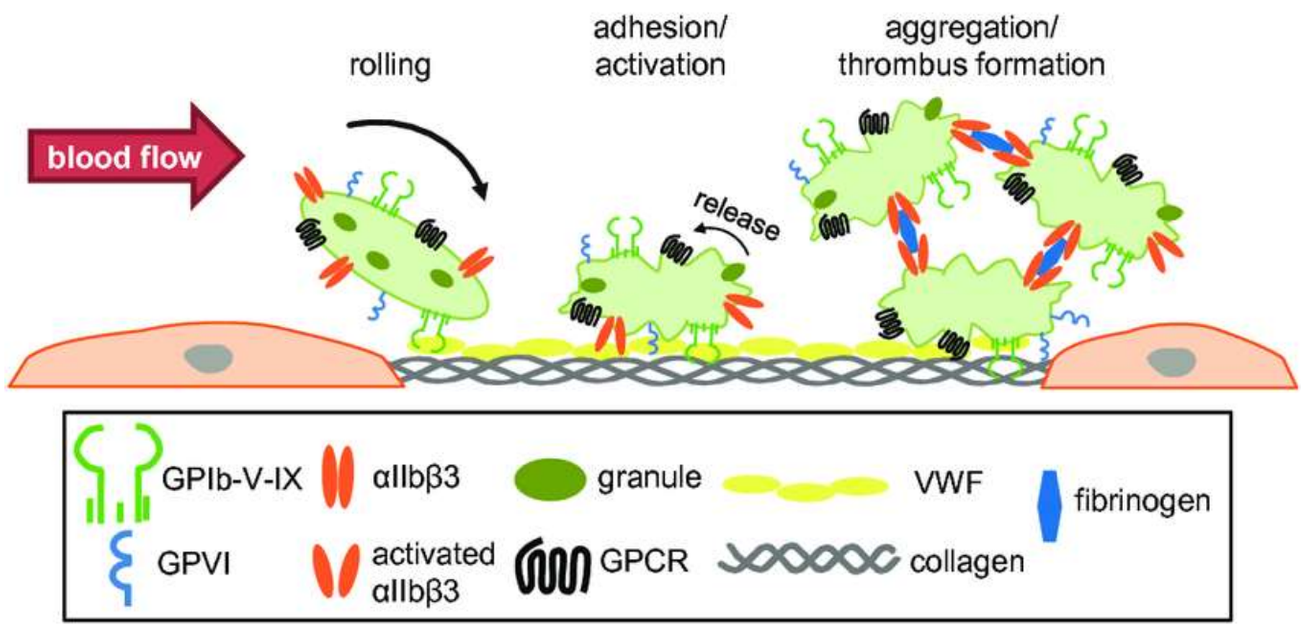
▪تكشف الأذية المنطقة تحت البطانة من الوعاء التي تحوي بروتينات التصاق متعددة (الكولاجين- الفيبرونكتين-عامل فون ويلبراند) ويحدث التصاق الصفيحات بآليتين:

- التصاق مباشر: بوساطة GP-Ia الموجود على سطح الصفيحات مع ألياف الكولاجين.
- التصاق غير مباشر :بواسطة عامل فون ويلبراند الذي يرتبط مع GP-Ib على الصفيحات ليصلها إلى الكولاجين.

▪تحفز عملية الالتصاق تفعيل الصفيحات والمراحل التالية لها،ويحفز الثرومبوكسان المفرز في موضع الأذية إفراز الصفيحات لمحتوياتها.

ثانياً: تغيير الشكل والإفراز Change in shape and secretion :

▪ خلال ثواني من التصاق الصفيحات الى جدار الاوعية يتبدل شكلها بسرعة فتفقد شكلها القريصي ،وتغدو أكثر تكوراً وذات أقدام كاذبة منتشرة ويؤدي تفعيل الصفيحات الى افراز محتوى الحبيبات ويطلق على ذلك اسم تفاعل التحرر



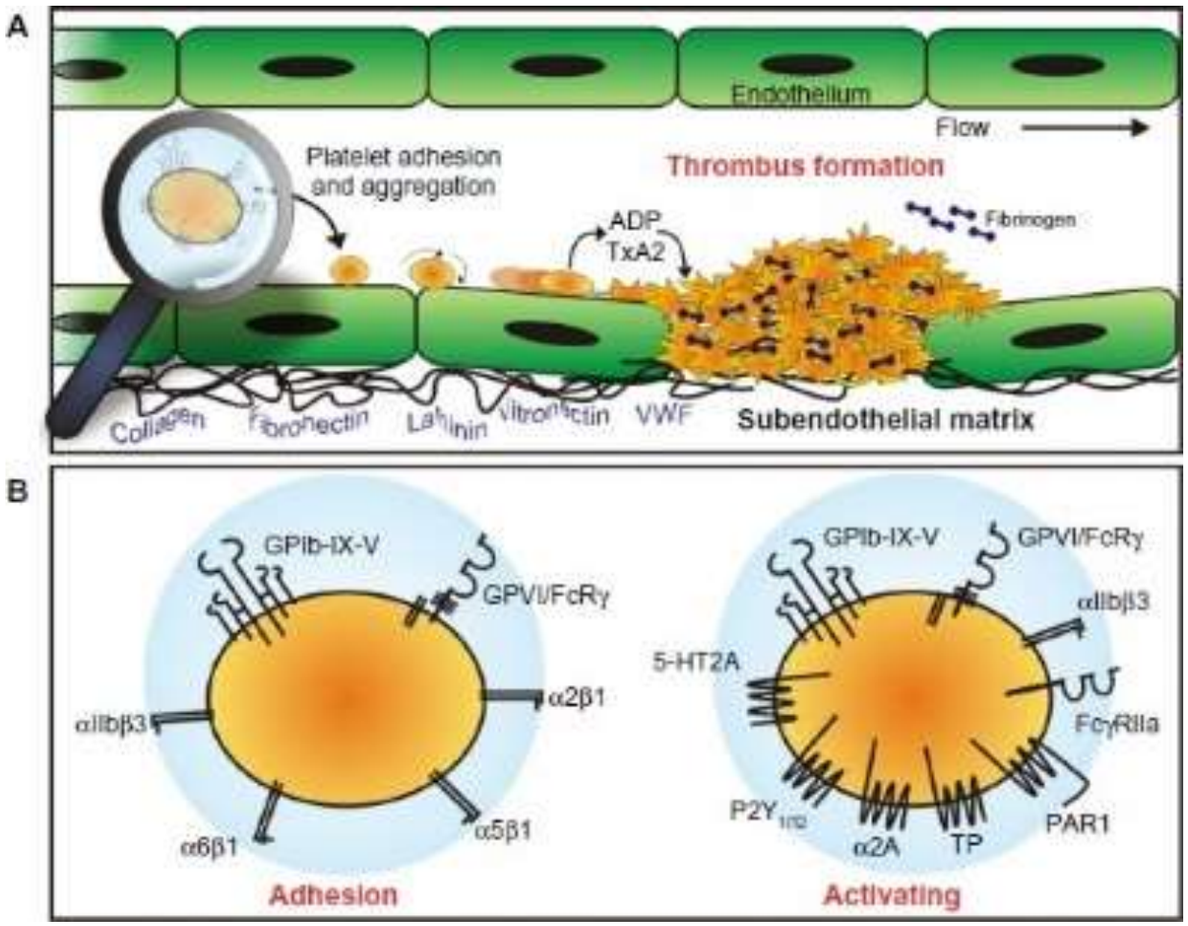
ثالثاً: التكدس أو التجمع الصفيحي Aggregation:

❖التجمع الاولي: Initial assembly:

وهو عبارة عن تجمع الصفيحات فيما بينها بوساطة الفيبرينوجين الذي يرتبط بالمستقبلات GP IIb/IIIa ليشكل جسراً بين الصفيحات.

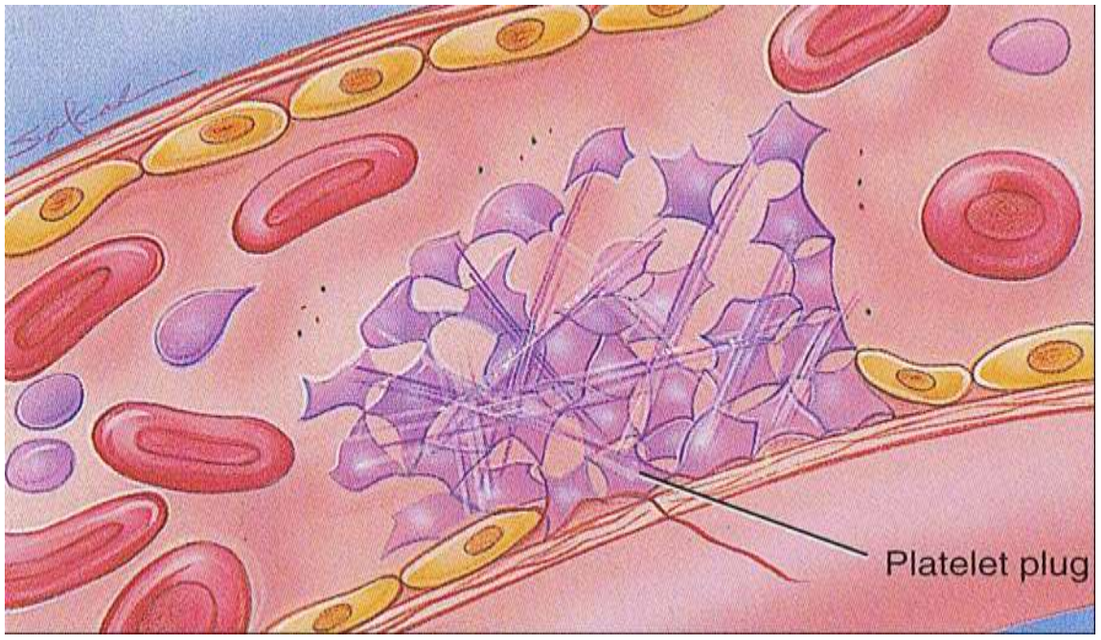
❖التجمع الثانوي: Secondary assembly:

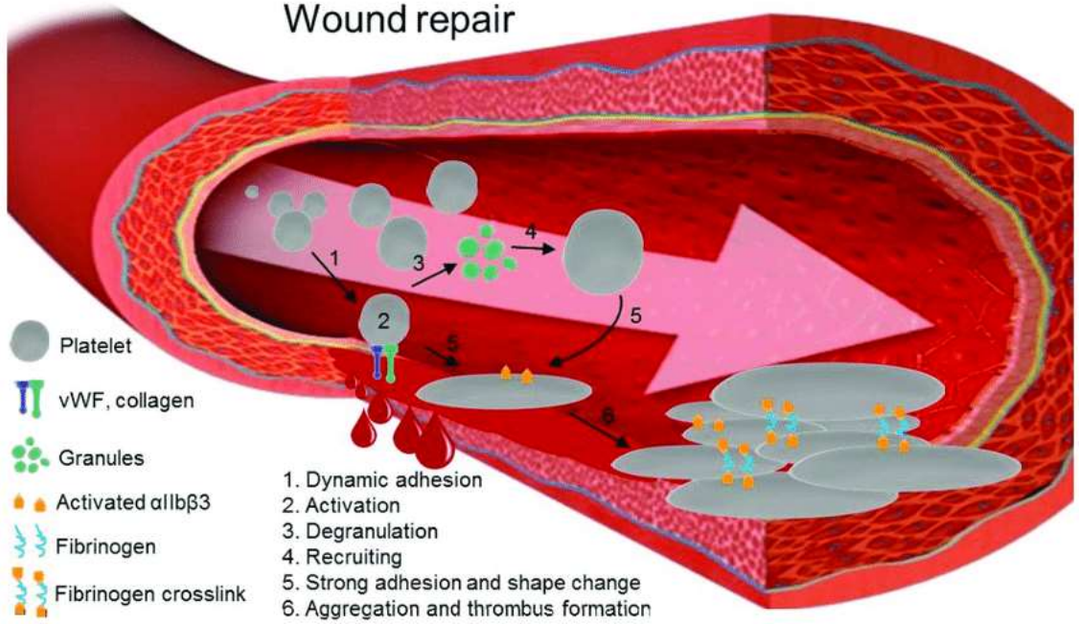
يقصد به استدعاء الصفيحات من الدوران التي تتجمع وتساعد الارقاء بعد تفعيل الصفيحات التي تجمعت في التجمع الاولي.



❖ثانياً: الارقاء الثانوي Secondary Hemostasis:

- بعد تشكل السدادة الصفيحية البدئية الهشة تقوم آليات الارقاء الثانوي بتقوية هذه السدادة وتكوين خثرة ثابتة بوساطة شبكة من شرائط الليفين المتماسكة.
- البروتينات التي تساهم في تخثر الدم التي تجول في المصورة على شكل مولدات إنزيمية (زيموجين) أو طلائع تمائم العوامل (Co-factor) وتكون غير فعالة،.





عوامل التخثر Clotting Factor:

رقم العامل	اسمه	رقم العامل	اسمه
العامل الأول	الفيبرينوجين	العامل الثامن	العامل المضاد للناعور A
العامل الثاني	البروثرومبين	العامل التاسع	العامل المضاد للناعور B Christmas Factor
العامل الثالث	الثرومبوبلاستين(العامل النسيجي)	العامل العاشر	Stuart-power factor
العامل الرابع	الكالسيوم	العامل الحادي عشر	Plasma thromboplastin Antecedent(PTA)
العامل الخامس	Labile Factor	العامل الثاني عشر	عامل هاغمان
العامل السابع	Stable Factor	العامل الثالث عشر	العامل المثبت للفيبرين.

❑سبل الارقاء الثانوى Secondary hemostasis pathways:

❖السبيل الخارجي Extrinsic pathway:

▪يؤدي التعرض لاذية وعائية وتعري ماتحت البطانة(تعرض الدم للعامل النسيجي Tissue Factor) الى تحريض السبيل الخارجي للإرقاء الثانوي .

▪يتفاعل العامل السابع ويرتبط بالعامل النسيجي TF مشكلاً العامل السابع المفعل VIIa الذي يقوم بدوره بتحويل العامل العاشر Xالى Xa بوجود شوارد الكالسيوم(a يعني مفعل).

❖السبيل الداخلي intrinsic pathway:

▪كل العوامل في هذا السبيل جائلة في البلازما ،وتتفعل بعد التماس مع الكولاجين بعد تأذي البطانة الوعائية أو التماس مع الزجاج.

▪يبدأ هذا السبيل بتفعيل العامل الثاني عشر ،ويقوم العامل XII الفعال بتفعيل الحادي عشر،الذي يفعل بدوره العامل التاسع.

▪وفي هذه المرحلة بتواسط العامل الثامن المفعل VIIIa والفوسفوليبيد والكالسيوم يتشكل معقد يحول العامل العاشر لشكله الفعال.

▪ثم يلتقي السبيلين عند هذه النقطة في السبيل المشترك.

❖السبيل المشترك common pathway:

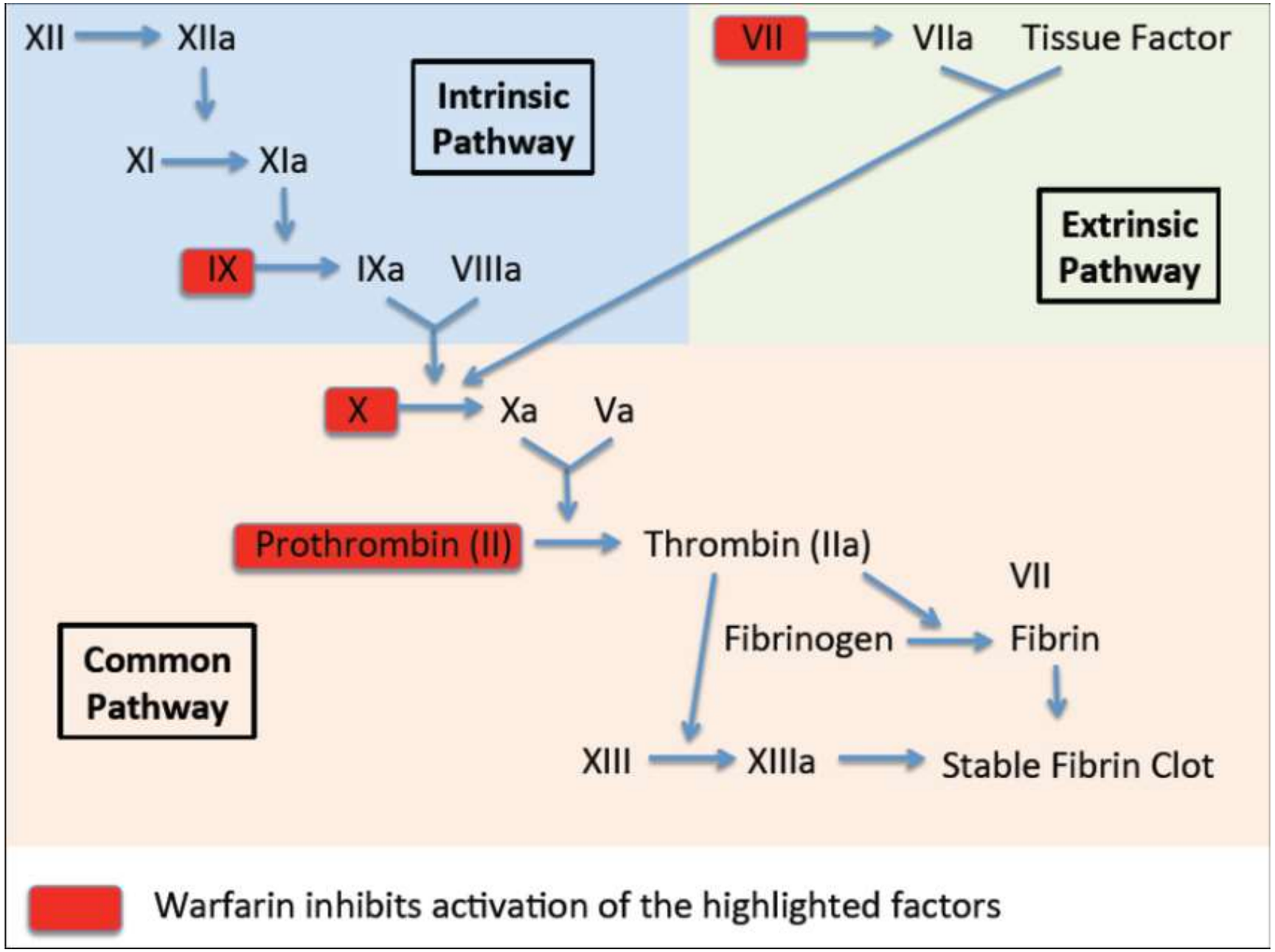
▪بعد تفعيل العامل العاشر(من العامل الثامن في السبيل الداخلي أو العامل السابع في السبيل الخارجي) يتفعل العامل الخامس الذي يقوم بتفعيل العامل الثاني IIa (ثرومبين) ويتفاعل العامل العاشر الفعال مع العامل الخامس المفعل لتشكيل مفعل الثرومبين Activator Prothombin أو ال prothrombinase الذي يقوم بتحويل البروثرومبين الى ثروبين.

▪ثم يشطر الثرومبين العامل الأول (الفيبرينوجين) بفعالية حالة للبروتين ويؤدي هذا الشطر الى نشوء قسيمات أحادية Monomer من الفيبرين.

▪ثم بلمرة الفيبرين الى فيبرين متعدد الجزيئات polymer Fibrin.

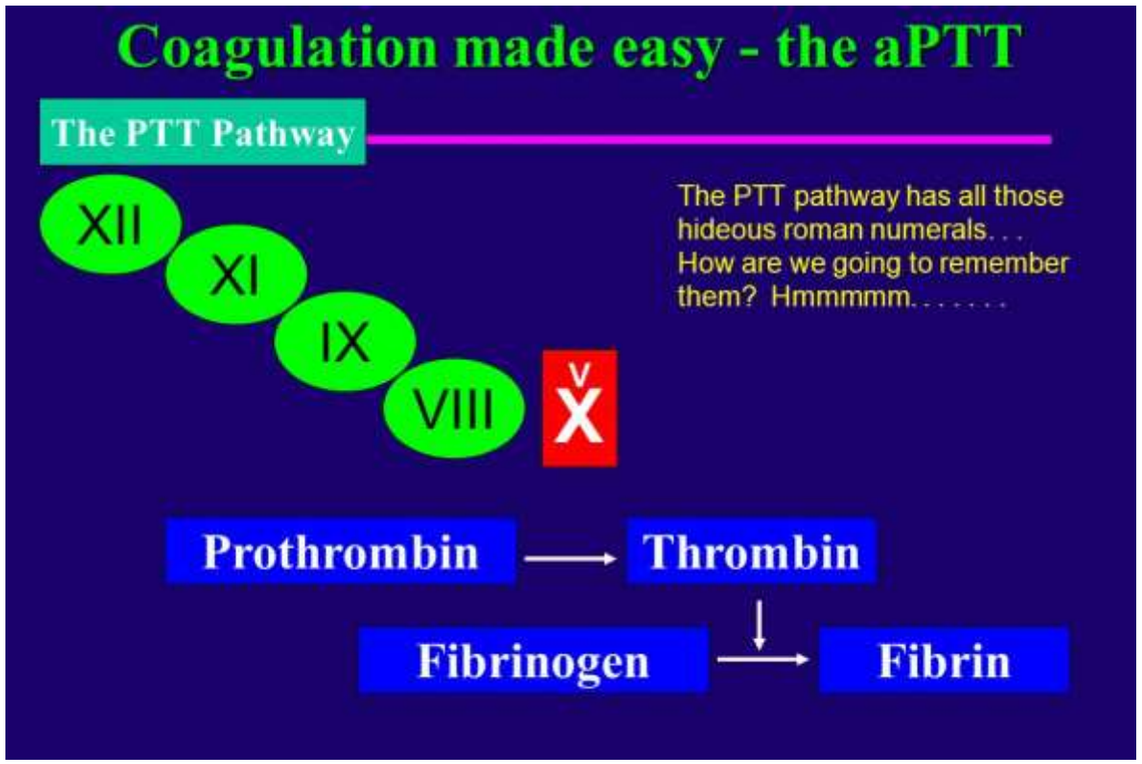
▪يتحول العامل الثالث عشر الى شكله الفعال بوجود الثرومبين حيث يقوم بتثبيت الفيبرين بين الصفيحات وبالتالي تتحول السدادة البدئية غير الثابتة الى الخثرة النهائية.

▪لاحظ أن العامل الثالث عشر الذي وظيفته تثبيت الفيبرين وتشكيل شبكة خيوط الفيبرين لا يدخل في شلال تخثر.


XII
XIIa
XI
XIa
IX
IXa
VIIIa
Intrinsic Pathway
VII
VIIa
Tissue Factor
Extrinsic Pathway
X
Xa
Va
Prothrombin (II)
Thrombin (IIa)
VII
Fibrinogen
Fibrin
Common Pathway
XIII
XIIIa
Stable Fibrin Clot
Warfarin inhibits activation of the highlighted factors

❖دور الثرومبين في عملية التخثر: The role of thrombin in the clotting process:

١. تحويل الفيبرينوجين الى فيبرين
٢. تفعيل العوامل XI-VIII-V فتتضخم الاستجابة المحفزة للتخثر فتتشكل آلية تلقيم راجع،لاحظ أن الثرومبين بذلك يكون قد قام بتفعيل السبيل الداخلي.
٣. تفعيل الصفيحات: فتتعرى الفوسفوليبيدات المحفزة للتخثر ويفضي بذلك الى تعريض الغشاء السطحي للعامل X-ase ولمعقدات البروثرومبيناز،وتتحرر عدد من المواد المفعلة للصفيحات بما في ذلك الثرومبوكسان وشوارد الكالسيوم والادينوزين ثنائي الفوسفات ADP وعامل فون ويلبراند والفيبرونكتين والثروموسبوندين وكذلك يتفعل العامل XIII الذي يقوم بصنع روابط معترضة بين قسيمات الليفين.
٤. تفعيل البروتين C: الذي يعاكس عمل VIIIa و Va عن طريق Co-factor هو بروتين S.

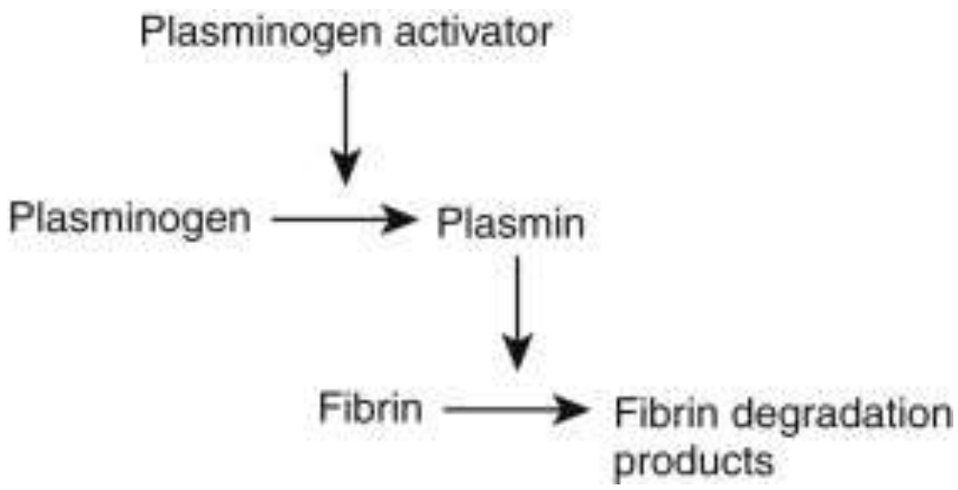


ثالثاً: الآليات المنظمة للتخثر Mechanisms regulating clotting:

- عند انتهاء عملية التخثر تتفعل العوامل المضادة التي تمنع تشكل الخثرات المستمر وهي:
- البروتين C يعمل من خلال عامله المساعد Co-factor وهو البروتين S:
- يتم تفعيل بروتين C من خلال تفاعل بين الثرومبين IIa والثرومبوموديولين، فيقوم من خلال البروتين S بتثبيط العاملين الثامن والخامس.
- مثبط مسار العامل النسيجي TFPI Tissue factor pathway inhibitor وقد ذكرنا أنه يثبط الجملة الخارجية (العامل السابع والنسيجي).
- مضاد الثرومبين III: يقوم بتثبيط الثرومبين (العامل الثاني) بالاضافة للعوامل التاسع والعاشر والحادي عشر ونذكر أيضاً Heparin Cofactor II

العامل المضاد	العامل الذي يقوم بتثبيطه
البروتين C والبروتين S	العامل الخامس V والثامن VIII
مثبط العامل النسيجي TFPI	السابع والنسيجي (الجملة الخارجية)
مضاد الثرومبين III	الثاني II والتاسع IX والعاشر X والحادي عشر XI

رابعاً: الجملة الحالة للفيبرين Fibrinolysis system:

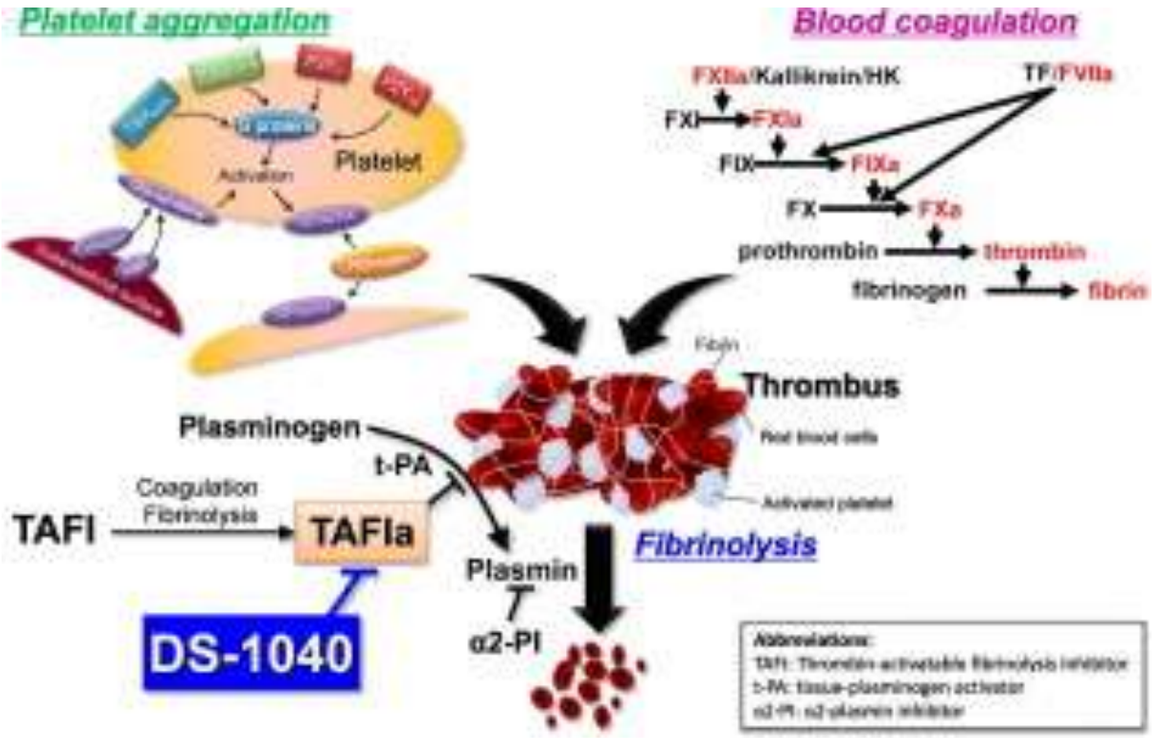


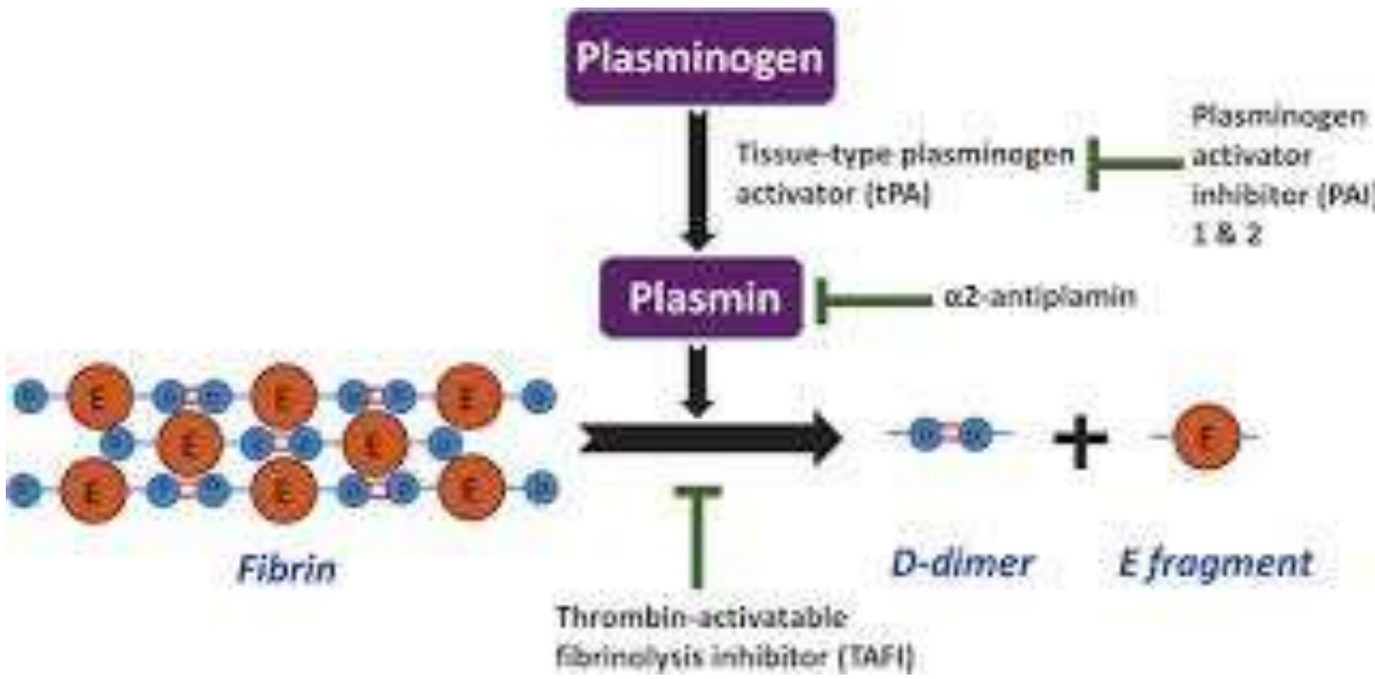
- تقوم بحل الخثرة تدريجياً بالتزامن مع شفاء الوعاء.
- مكوناتها الأساسية (تتواجد ضمن عمل هذه الجملة):
  - البلاسمينوجين plasminogen(inactive form)
  - مفعلات البلاسمينوجين plasminogen activators
  - البلاسمين plasmin
  - الفيبرين Fibrin
  - نواتج تدرك الفيبرين Fibrin Degradation products(FDP)
  - مثبطات مفعلات البلاسمينوجين والبلاسمين.

مثبطات حل الفيبرين inhibitors of Fibrinolysis:

أيضاً جملة حل الفيبرين لها مثبطات،من هذه المثبطات:

- مثبط مفعل البلاسمينوجين plasminogen Activator inhibitoars (PAI)
- α2-antiplasmin
- α2-macroglobulin


Platelet aggregation
Platelet
Activation
Blood coagulation
FXIIa/Kallikrein/HK
TF/FVIIa
FXI
FXIa
FIX
FIXa
FX
FXa
prothrombin
thrombin
fibrinogen
fibrin
Fibrin
Thrombus
Red blood cells
Activated platelet
Plasminogen
t-PA
Coagulation
Fibrinolysis
TAFI
TAFIa
DS-1040
Plasmin
α2-PI
Fibrinolysis
Abbreviations:
TAFI: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
t-PA: tissue-plasminogen activator
α2-PI: α2-plasmin inhibitor


Plasminogen
Tissue-type plasminogen activator (tPA)
Plasminogen activator inhibitor (PAI) 1 & 2
Plasmin
α2-antiplamin
Fibrin
D-dimer
E fragment
Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)

❑اصطناع عوامل ومثبطات عوامل التخثرSynthesis of coagulation factors and inhibitors

▪العوامل التي تحتاج للفيتامين k: :Factors that need vitamin K

- يعد الكبد موقع انشاء معظم بروتينات التخثر.
- تحتاج كل العوامل X,IX,VII,II والبروتين c و البروتين Sالمثبطين للتخثر الى الفيتامين K.

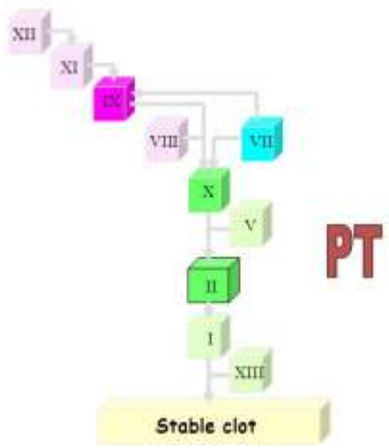
▪العوامل التي لا تحتاج لفيتامين k: :Factors that do not need vitamin K

- يكون الكبد أيضاً العوامل XII,XI,V ومولد الفيبرين ومضاد الثرومبين III (يثبط عوامل التخثر الإنزيمية عدا العامل السابع ويفعل الهيبارين) دون الحاجة للفيتامين k.
- كذلك العامل VIII (المضاد للناعور) وبالتالي يؤدي زرع الكبد لدى المصابين بالناعور A الى عودة تركيز العامل المنخفض الى السواء.

Vitamin K Deficiency

vitamin K dependent factors : II, VII, IX, X

- acquired disorder
  - may occur in malnutrition, malabsorption, biliary obstruction, drug
- increased PT
- normal bleeding time, plt
- normal or increased aPTT



Mnemonic for
Vitamin K Dependent Clotting Factors

"Two plus seven is nine NOT ten!"

2 7 9 10

❑مقاربة الاضطرابات النزفية Approach to bleeding disorders

❖مقدمة introduction :

على الرغم من اعتماد التشخيص الدقيق للاضطرابات النزفية على الفحوص المخبرية فإن معلومات كثيرة تقدمها القصة المرضية والفحص السريري بهدف تحديد:

❖هل يوجد عيب معمم في الارقاء؟

▪والدليل المؤيد لذلك هو وجود نزف مواقع متعددةونزوف عفوية ونزوف جلدية.

❖هل هذا العيب وراثي ام مكتسب؟

▪يجب البحث عن قصة عائلية لاضطراب نزفي.

▪العيوب النزفية الوراثية الشديدة تصبح واضحة عند الرضع

▪أما العيوب الخفيفة فتصبح واضحة في سن متأخرة كالنزوف الشديدة بعد العمليات الجراحية او الولادة أو قلع او الرض.

❖هل يوحي النزف بوجود عيب وعائي أو صفيحي أو عيب في التخثر؟

▪فالنزف الوعائي و الصفيحي يتميزان بسهولة التكدم والنزف العفوي من الأوعية الصغيرة، ويكون النزف في المقام الاول في الجلد.

▪فهي نزوف سطحية عفوية،ليست غزيرة.

▪يتظاهر اضطراب نقص عوامل التخثر::Coagulation factor deficiency disorder presents with

▪ بالمفاصل المدماة with bloodied joints

▪والأورام الدموية العضلية and muscle hematomas

▪والنزف بعد الرض أو الجراحة. Bleeding after trauma or surgery.

أولاً:الاستجواب

- ❑ **تحديد وجود الحالة:**

❖**تاريخ بدء النزف:منذ الولادة أم حديثاً**

- ▪من أهم أسباب النزف عند حديثي الولادة نقص فيتامين K أو عوز عوامل التخثر وأشيعها عوز العامل الثامن الذي يؤدي لحدوث الناعور A.
- ▪طفل يعاني كدمات عندما بدأ المشي وعند الختان نزف لم يتوقف بسهولة >>>التوجه للناعور.
- ▪طفل بالصف التاسع يعاني من رعاف متكرر>>>>نفكر بنزوف الصفيحات وبداء فون ويلبراند.

❖**نوع النزف :**رعاف أو نزف بالمفصل أو غيره.

❖**القصة العائلية Historical family:**

- ➢نسأل عن وجود الاضطرابات عند أحد أفراد العائلة ،مثلاً في داء فون ويلبراند نسأل عن تطاول الطمث عند الأم.
- ➢ قد يسهم وجود قصة عائلية للناعور أو لداء فون ويلبراند في وضع التشخيص،ويستبعد وجود قصة عائلية لاضطرابات نقص الصفيحات غالباً.

❖**وجود نزف طمثي أو نزف رحمي** عند الأنثى ،حيث إن ١٥-٢٠% يحدث في داء فون ويلبراند أو فرفرية نقص الصفيحات المناعية أو اضطراب وظيفة الصفيحات،بعد نفي الأسباب النسائية.

❖**وجود فقر الدم وقصة نقل الدم**

❖**الاستجابة للرض:** ظهور كدمات أو نزوف عفوية أو عند التعرض لرض خفيف (قد يحدث نزف عند تنظيف الأسنان) وهذا يعتبر اختبار ممتاز لتحري الاضطرابات النزفية الوراثية بعد نفي الأسباب الوظيفية.

- ❑ **مراجعة القصة الدوائية:**

There are five medications that interfere with the clotting process::يوجد خمسة أدوية تتداخل مع عملية التخثر وهي

- الأسبرين aspirin
- مضادات التخثر Anticoagulants
- الصادات الحيوية antibiotics
- الكحول Alcohol
- مضادات السرطان anticancer

ثانياً: الفحص السريري clinical examination

❑ اضطرابات الصفيحات:

يشاهد فيها نزوف جلدية أو بالأغشية المخاطية نتيجة ضعف حماية الأوعية بالنسيج تحت المخاطي ،ويحدث النزف بعد التعرض للرض الوعائي.

❖ الأشكال السريرية لهذه الآفات:

١-النمشات petechia

- تتشكل من الأوعية الشعرية الصغيرة .
- تظهر في المناطق التي يكون فيها الضغط الوريدي مرتفع (مناطق الارتكاز)
- غير عرضيه وغير مجسوسة.

❖ التشاخيص التفريقية لتوسعات الأوعية الصغيرة:

- أورام وعائية ،فرفرية التهاب الأوعية،متلازمة ويسكوت-ألدريتش،الابيضاضات وعوز فيتامين K

٢-الفرفريات purpura:

- ذات لون بنفسجي مميز، صغيرة،متعددة وسطحية.
- تحدث بدون قصة رض واضحة ولاتمتد الى الأنسجة العميقة.
- تشاهد في الابيضاض الحاد أو المزمن وفي عوز فيتامين k

❑ اضطرابات عوامل التخثر ،يشاهد فيها:

الكدمات Ecchymoses:

- كدمات كبيرة مجسوسة.
- تمتد الى الانسجة العميقة، يمكن مشاهدة نزوف مفصلية، أورام دموية،في اضطراب التخثر الشديد مثل الناعور.
- النزف الناجم عن اضطراب عوامل التخثر قد يتأخر حدوثه ،لبعد العمل الجراحي.

❑اختبارات الارقاء المخبرية Tests of Hemostasis:

▪لدينا ثلاث فحوصات أساسية يجب إجراءها بشكل روتيني عند مقاربة الاضطرابات النزفية وهي :

- تعداد الدم الكامل CBC : complete blood count
- زمن البروترومبين PT: prothrombin Time
- زمن الترومبوبلاستين الجزئي PTT: partial Thromboplastin Time
- اللطاخة الدموية:blood smear

▪ملاحظة: اللطاخة الدموية تفيدنا لمعرفة هل نقص الصفيحات حقيقي أم كاذب،فتكدس الصفيحات المشاهد باللطاخة نتيجة استخدام مانع التخثر EDTA يؤدي الى نقص صفيحات كاذب،لذلك نستخدم الهيبارين أو السيترات بدلاً من ال EDTA

▪كما تفيدنا لتحري شذوذات عناصر الدم الاخرى.

أولاً: الاختبارات العامة:

▪١-تعداد الدم الكامل واللطاخة الدموية:

- تظهر عدد وشكل الصفيحات، وجود كريات مجزأة،أورمات وغيرها من المظاهر الدموية.
- للاطلاع :عادة مشاكل الصفيحات تكون كمية (ينقص عددها) وأقل شيوعا وظيفية وغالبا ما يكون نقص الصفيحات الوظيفي الوراثي نادرا وقد يكون مكتسبا بسبب دوائي مثلا

❖تعداد الصفيحات ونقل الصفيحات :

▪تعداد الصفيحات الطبيعي 150-400ألف ولكن يمكن أن يصل التعداد ل20ألف بدون وجود نزوف لذلك لا ننقل الصفيحات إلا بوجود نزوف والتي تحدث غالبا عندما ينخفض عن20ألف

▪يمكن للمريض أن يخضع للعمليات الجراحية بتعداد صفيحات 50ألف بشرط أن تكون الصفيحات سوية الوظيفة ما عدا العمليات العصبية و العينية تحتاج تعداد فوق100ألف

٢-زمن النزف bleeding time:

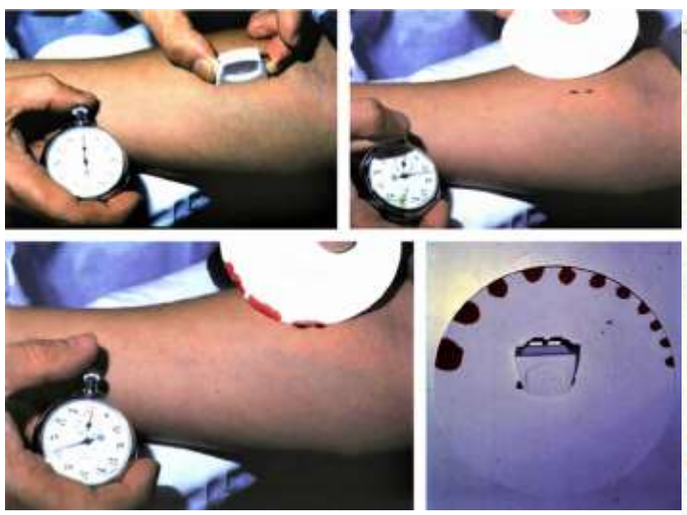
- يقيس زمن تشكل سدادة الصفيحات لدى الأحياء.
- طرق القياس:
  - الطريقة الأولى: يجري تحديده بتطبيق جهاز على الذراع ونفخه حتى 40ملم/ثم يصنع جرحان في منطقة خالية من الشعر بطول 1سم وعمق 1-2ملم على الساعد ويمسحان كل 30ثانية والوقت المقيس الذي يستغرقه النزف حتى يتوقف هو زمن النزف.
  - الطريقة الثانية: تكون غالبا على فص الأذن بالوخز و معايرة توقف النزف كل 30ثانية.

❖القيم السوية:

- يتراوح في الحالة السوية بين 3-10دقائق ويتطاول زمن النزف عند وجود نقص في عدد الصفيحات أوعيب في وظيفتها.

- لا يستطب أبدا أجراؤه عندما يكون تعداد الصفيحات منخفضا فسيكون متطاولا بكل الأحوال .
- عندما يكون تعداد الصفيحات طبيعيا (وبقية المشعرات الأخرى)عندها نطلب زمن النزف لكشف وظيفة الصفيحات.
- لكشف اضطراب الصفيحات الكمية والنوعية يوجد الاختبارات التالية:

١. تعداد الصفيحات.
٢. اللطاخة المحيطية: نأخذ الصفيحات بدون مانع تخثر على لطاخة محيطية، وعند وجود عدم التصاق الصفيحات مع بعضها البعض (الطبيعي التصاقها) مع وجود تطاول زمن النزف مثلاً مع بقاء التعداد طبيعياً، فإن ذلك قد يشكل مؤشراً على وجود اضطراب في وظيفة الصفيحات.
٣. معايرات إفرازات الصفيحات Platelet Release Essays.
٤. وظائف الصفيحات: Platelet Function Analyzer (PFZ-100).

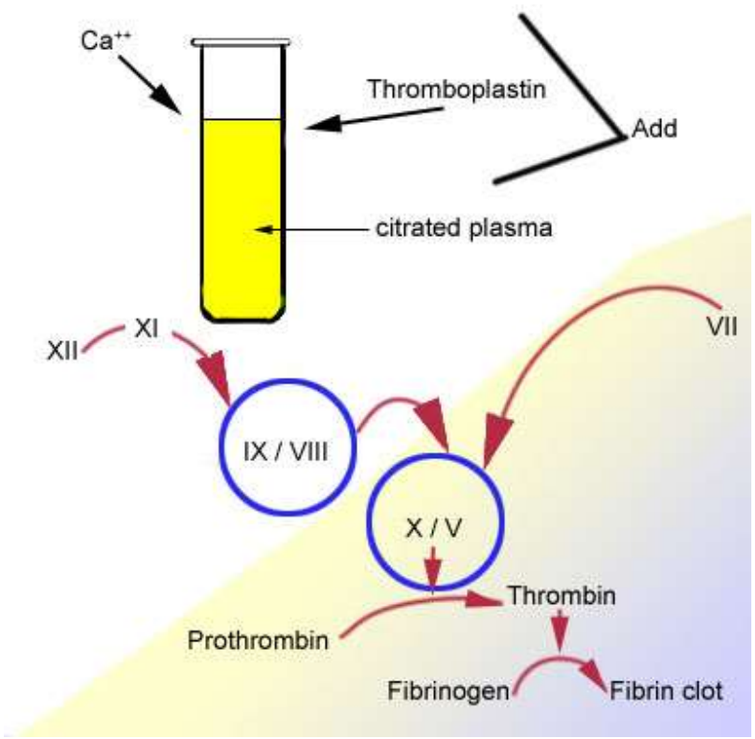


٣- زمن البروثرومبين Prothrombin Time

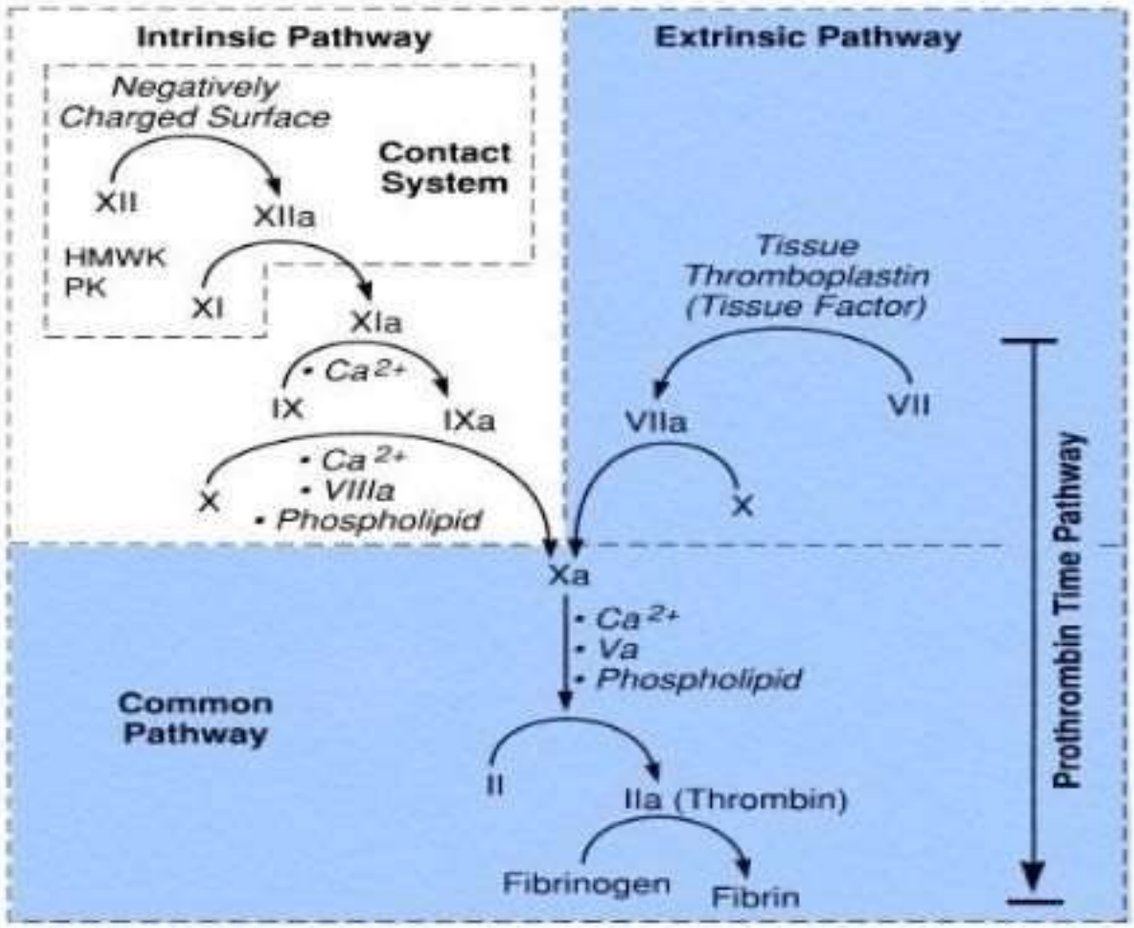
- يجري بإضافة الترومبوبلاستين النسيجي على شكل خلاصة دماغ حيواني مع كالسيوم.
- يتراوح زمن البروثرومبين بين ١٢-١٤ ثانية حسب الشاهد.
- يقيس ال PT السبيل الخارجي والمشترك أي يقيس:
  - العامل النسيجي والعامل السابع (الخارجي).
  - والخامس والعاشر والأول والثاني (المشترك).
- تطاول زمن البروثرومبين:
  - ✓ يعتمد هذا الاختبار على فيتامين K لأن العوامل التي يدرس وظيفتها يتم صناعتها بوجود فيتامين K في الكبد.
  - ✓ يتطاول عند وجود:
    - خلل في العوامل التي تحتاج فيتامين K لاصطناعها وهي II,VII,X,IX
    - وفي الأمراض الكبدية
    - وفي سياق المعالجة بالوارفرين .

٤- زمن الثرومبوبلاستين الجزئي aPTT :

- تبلغ القيم السوية ٣٠-٥٠ ثانية تبعا لطريقة الاجراء.
- يقيس السبيل الداخلي والسبيل المشترك:
  - الثاني عشر والحادي عشر والتاسع والثامن (داخلي).
  - والخامس والعاشر والأول والثاني (مشترك).



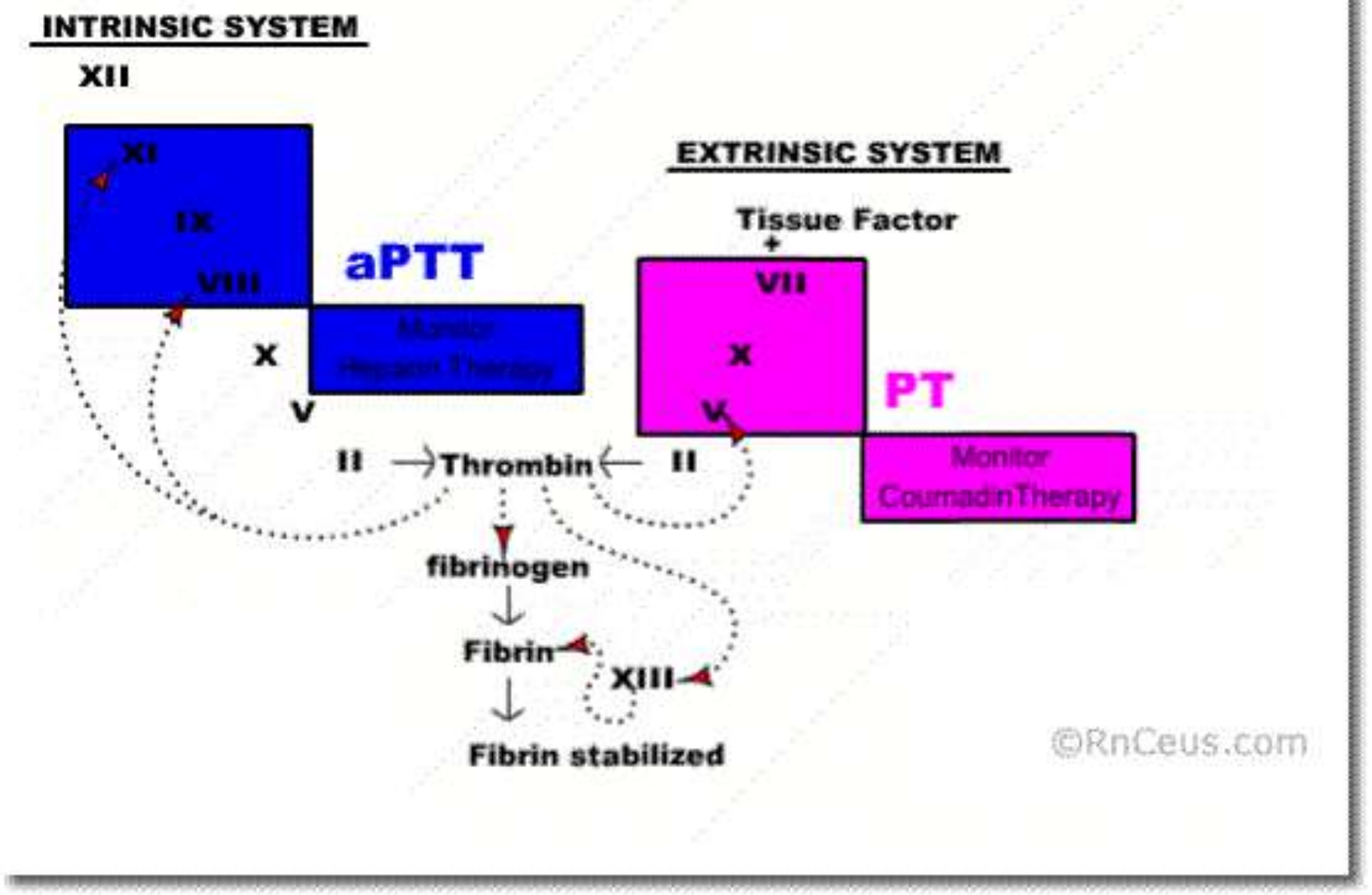
Prothombin Time



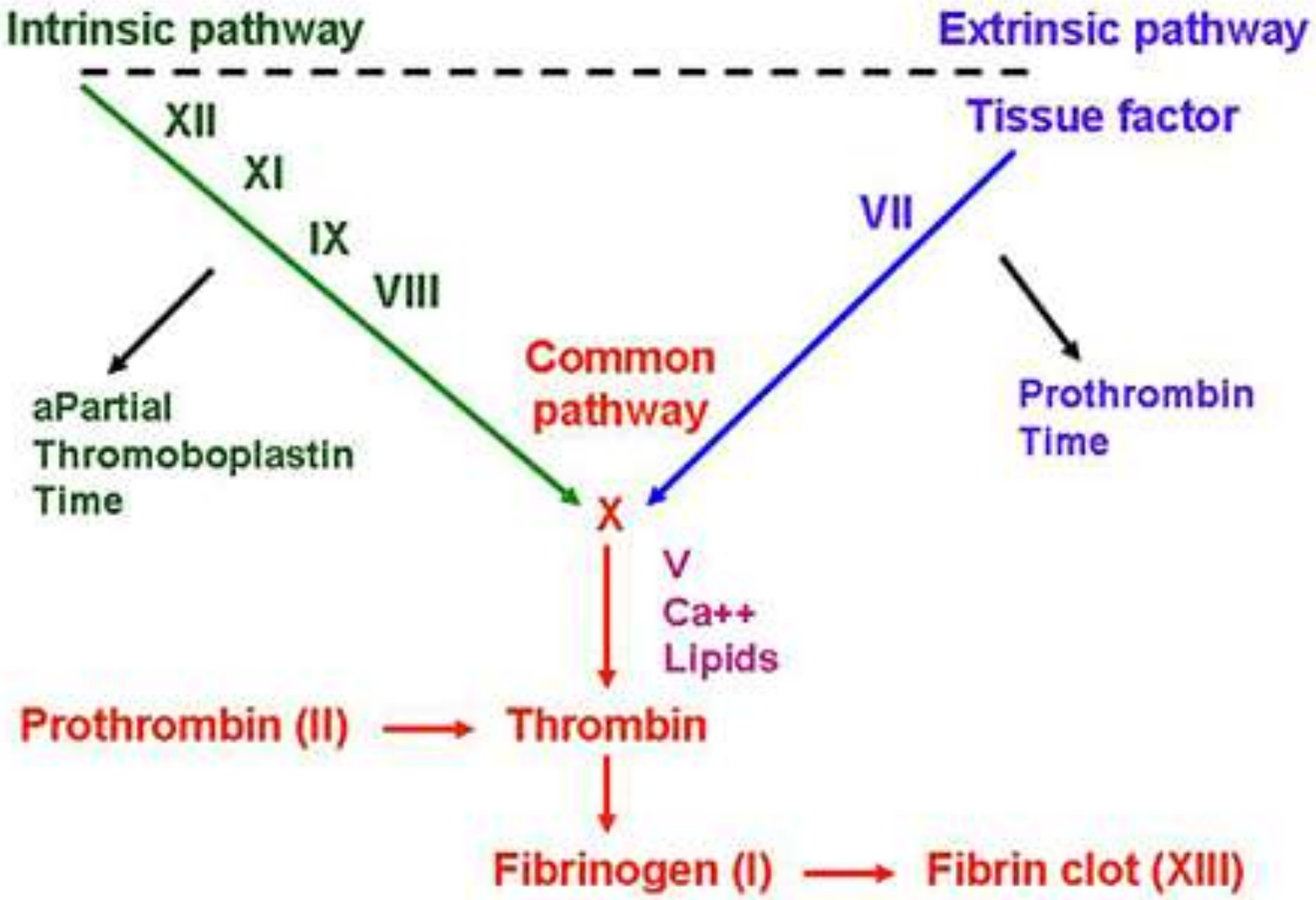
Causes of Abnormal Prothrombin Time

- Deficiencies of Factor VII
- Deficiencies of Factor X
- Deficiencies of Factor V
- Deficiencies of Factor II
- Deficiencies of Fibrinogen
- Heparin
- Warfarin
- Fibrinogen/Fibrin Degradation Products
- Lupus Anticoagulant
- Liver Disease

CLOTTING FACTORS AND RELATED COAGULATION TESTS



Coagulation Cascade

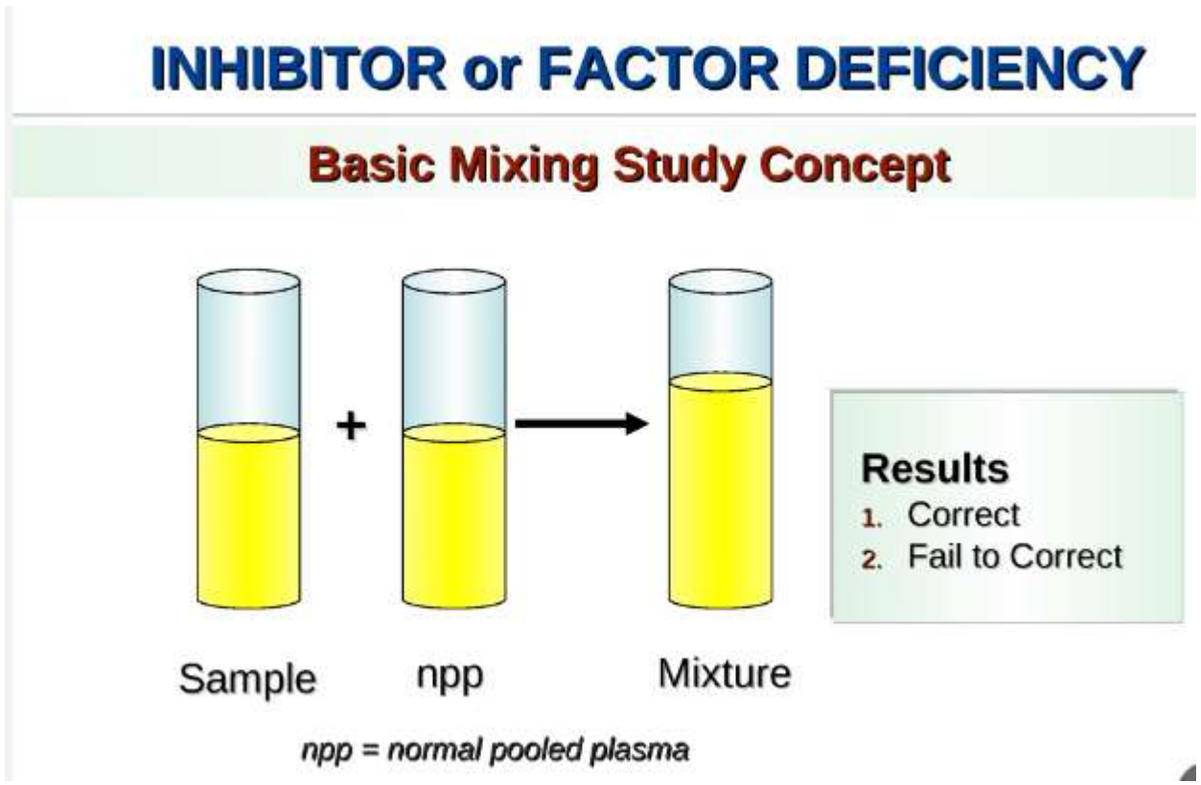


ثانيا :الاختبارات النوعية

- نجريها بعد وجود اضطرابات بالاختبارات العامة السابقة، ولانطلبها مباشرة :

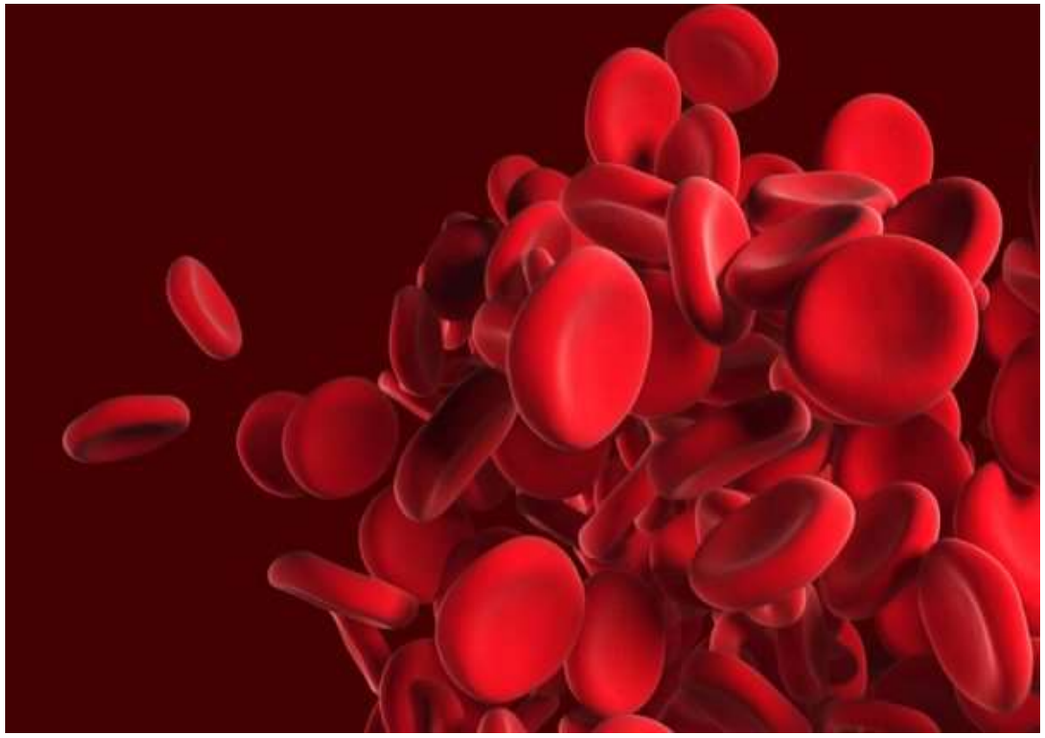
❖ اختبارات المزج mixing test

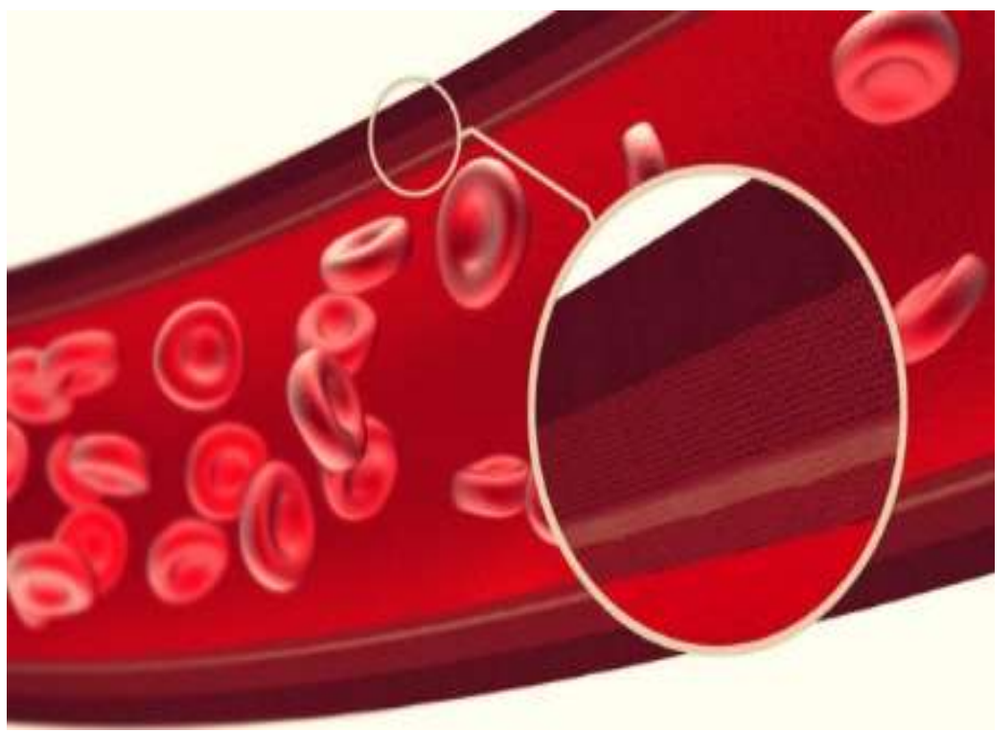
- تستخدم لتفريق تطاول PT و PTT وسبب نقص عوامل التخثر عن تطاولها بسبب وجود مثبطات التخثر.
- نضيف مصورة سوية بنفس الحجم الى مصورة المريض:
  - فاذا تم تصحيح الازمنة المتطاولة فان ذلك يشير الى عوز عوامل التخثر.
  - وعدم تصحيحها يعني وجود عامل مثبط للتخثر (أضداد ضد العامل).
- علميا يتم طلب mixing test كشف تطاول الأزمنة لتحديد ماهية الآفة (أضداد أو عوز) ومن ثم ننتقل لمعايرة العوامل المفردة بعد تحديد الخلل، فمثلا :
  - الشك بالناعور يوجب معايرة العامل الثامن والتاسع.
  - معايرة عامل فون ويلليبراند.



ثانياً:الاضطرابات النزفية BLEEDING DISORDERS

- **تقسم الاضطرابات النزفية الى ٣ أقسام :**
  - الاضطرابات الناجمة عن عيب وعائي VASCULAR DISORDERS
  - الاضطرابات الناجمة عن نقص او عيب صفيحي. PLATLET DISORDERS OR DIFECIENCY
  - الاضطرابات الناجمة عن نقص عوامل التخثر.COAGULATION FACTORS DEFECIENCY



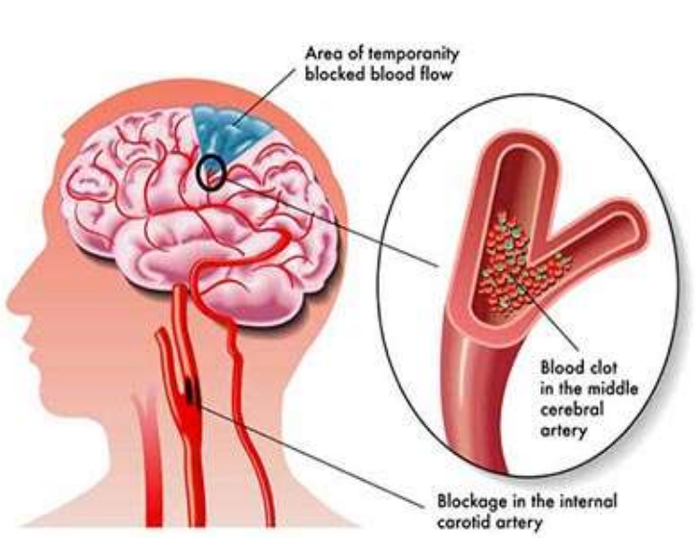


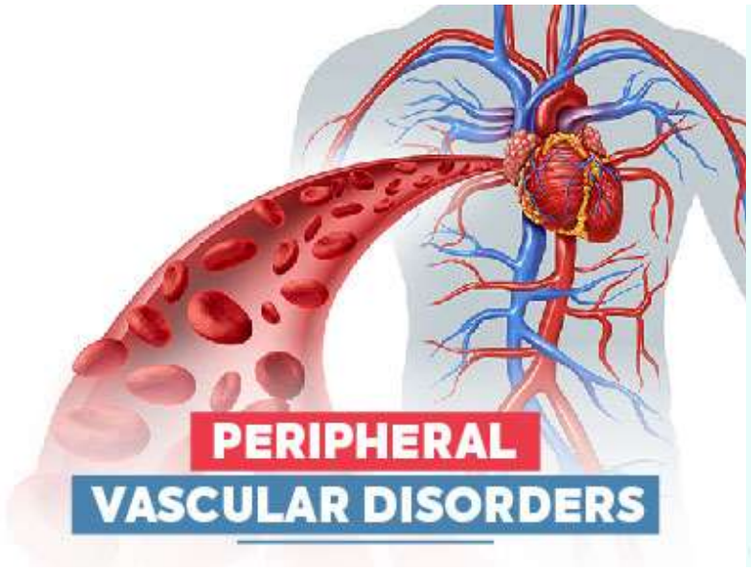
أولاً: الاضطرابات النزفية الناجمة عن عيوب في جدر الأوعية الدموية
Hemorrhagic disorders due to vascular defects

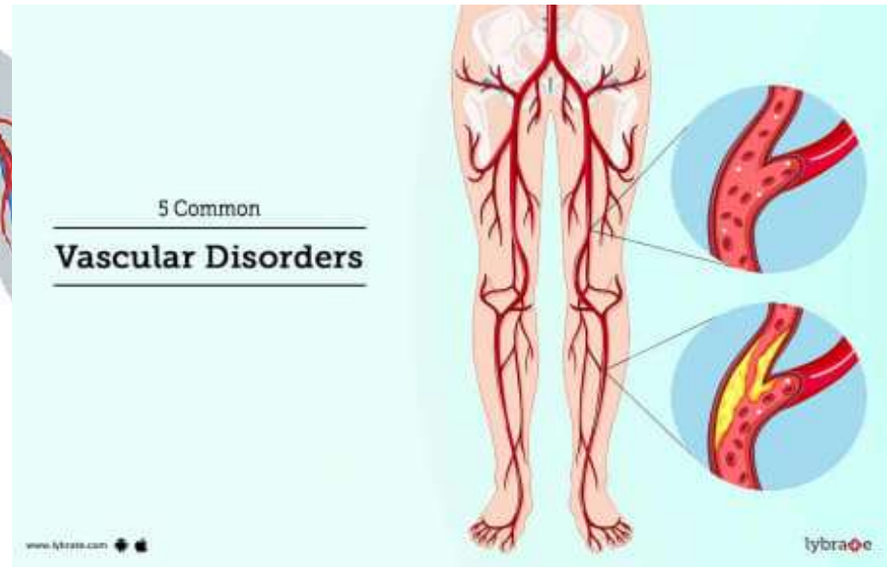
- الالية المرضية Etiology فيها هي هشاشة الاوعية، Vascular fragility .
- التظاهرات السريرية clinical manifestation:
  - تتظاهر بسهولة التكدم والنزف ضمن الجلد
  - قد يحدث النزف من الاغشية المخاطية، ولكنه نادرا مايكون شديدا.
- الاستقصاءات المخبرية laboratory investigation

تكون الاستقصاءات المخبرية –ومنها زمن النزف- كلها طبيعية.

ملاحظة: تتميز النزوف الجلدية في اضطرابات الأوعية عنها في نقص الصفيحات بأنها تزول بالضغط عليها.







▪تصنف اضطرابات الأوعية classification of vascular defects إلى:

خلقية:	مكتسبة:	اضطرابات مناعية ذاتية:
• توسع الشعيرات النزفي الوراثي (داء أوسلرويبرريندو)	• أخماج شديدة: انتان دم – أخماج سحائيات- الحصبة – الحمى التيفية.	• الذأب الحمامي الجهازي. • التهاب المفاصل الرثياني.
اضطرابات النسيج الضام: • متلازمة أهلر دانلوس. • تكون العظام الناقص. • الصفرومات الكاذبة.	**تحسسية مناعية :** • فرفرية هينوخ شونلاين.	**دوائية:** • ستيروئيدات. • سولفوناميدات.

▪أسباب أخرى:

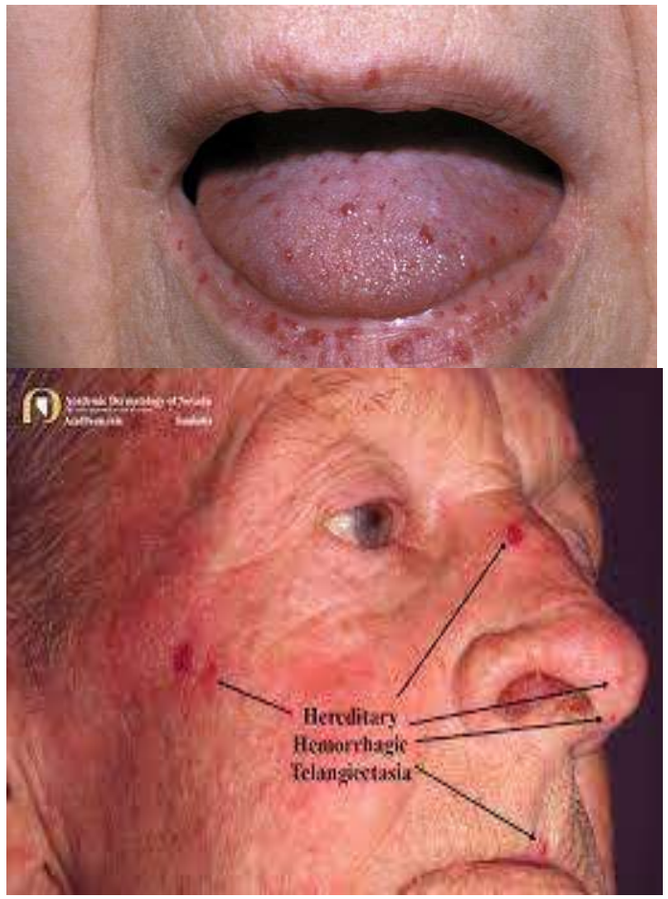
- الفرفرية الشيخية. – البثع (عوز فيتامين C). – الفرفرية المصطبغة.

❖ توسع الشعيرات النزفي الوراثي Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

- وراثة جسمية قاهرة.
- ظهور بقع حمراء صغيرة وصفية تزول بالضغط.

❖ المظاهر السريرية clinical manifestation:

- توسع الشعيرات (في الأغشية المخاطية وفي رؤوس الأصابع)، الرعاف، النزف الهضمي، التشوهات الشريانية الوريدية (أكبرها في الرئة والدماغ).
- قد يسبب النزف الهضمي المتكرر فقر دم مزمن بعوز الحديد يحتاج لإعاضة الحديد لتصحيح ضياع الدم المتكرر.



❖فرفرية هينوخ شونلاين Henoch Schonlein Purpura

- التهاب أوعية تتواسطه المعقدات المناعية.
- هي اضطراب يسبب التهاب ونزف في الاوعية الدموية الصغيرة في الجلد والمفاصل والامعاء و الكليتين .
- غالباً ما يسبق بخمج تنفسي علوي حاد.

❑ الاعراض والعلامات Symptoms and signs

- تظهر الفرفريات على الساقين والاليتين.
- تتظاهر الإصابة بألم بطني والتهاب مفصلي وبيلة دموية وظهور دم بالبراز
- قد يحدث التهاب كبب وكلية

- المعالجة: Treatment
- يكون الشفاء عفوي، يمكن وصف مسكنات (بارسيتامول – ايبو بروفين) لتسكين الم المفاصل وقد نضطر أحياناً لاستخدام الستيروئيدات.
- الاختلاطات : complication : :
  - قصور كلوي ولاسيما عند الكبار
  - انغلاف امعاء ولا سيما عند الصغار

❖أسباب أخرى:

- **الفرفرية الشيخية والفرفرية المسببة بالستيروئيدات Purpura senile and steroid-induced purpura : تنجمان عن ضمور النسيج الداعم للأوعية (هشاشة وعائية).**
- **الفرفرية المسببة بالأخماج Infectious purpura : تنجم عن أذية البطانة الوعائية الالتهابية.**
- **الفرفرية بداء الحفر : عوز فيتامين C الضروري لبناء النسيج الضام وألياف الكولاجين في جدر الأوعية.**
- **الفرفرية بفرط بروتينات الدم Purpura with hyperproteinemia : في الورم النقوي العديد وداء فالدنستروم حيث تسبب فرط لزوجة الدم واحتقان الأوعية، وقد تترسب البروتينات على الصفيحات معيقة لتجمعها.**

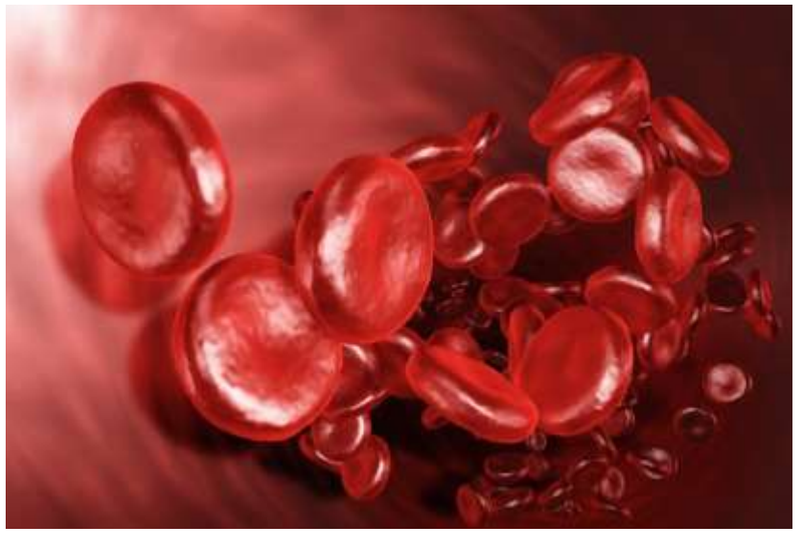
ثانياً: الاضطرابات النزفية الناجمة عن عوز عوامل الدم المخثرة
Hemorrhagic disorders due to deficiency of clothing factors

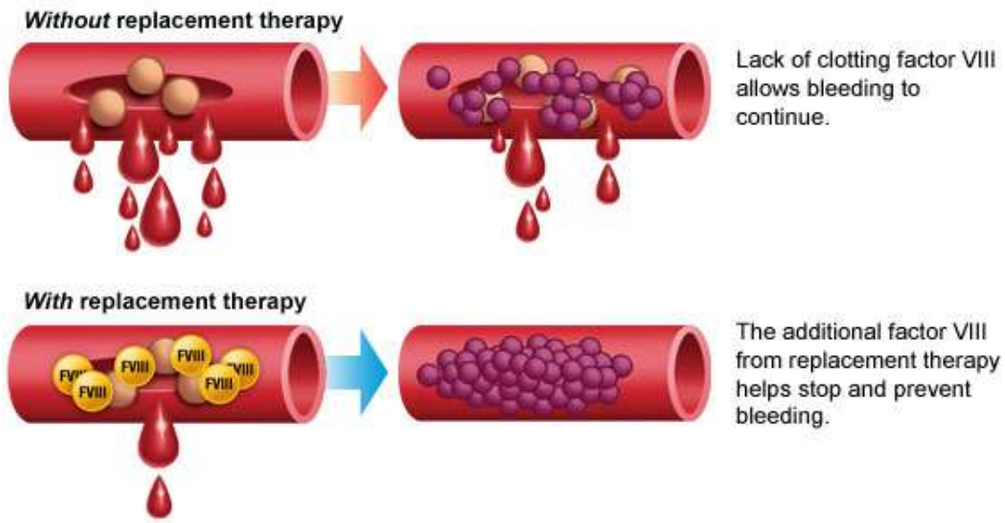
❑اضطرابات التخثر الوراثية Hereditary coagulation disorders

❖الناعور Hemophilia A أو نقص العامل الثامن factor VIII deficiency VIII

❖ **تعريف definition:**

- يكون مستوى العامل الثامن (VIII:C) ناقص The level of factor VIII (VIII:C) is deficient ، مستوى فون ويلبراند سوي.
- يصنع العامل الثامن في الكبد ،وينظم تفعيل العامل العاشر في السبيل الداخلي للتخثر.
- يورث كصفة مرتبطة بالجنس. It is inherited as a sex-linked trait. ويقع جينه على الذراع الطويل للصبغي الجنسي X في الموقع Xq28
- يجول مرتبطاً مع عامل فون ويلبراند،
- يتظاهر باكراً عند الذكور في الطفولة إما بنزف أثناء الختان أو لاحقاً في عمر زحف الطفل.



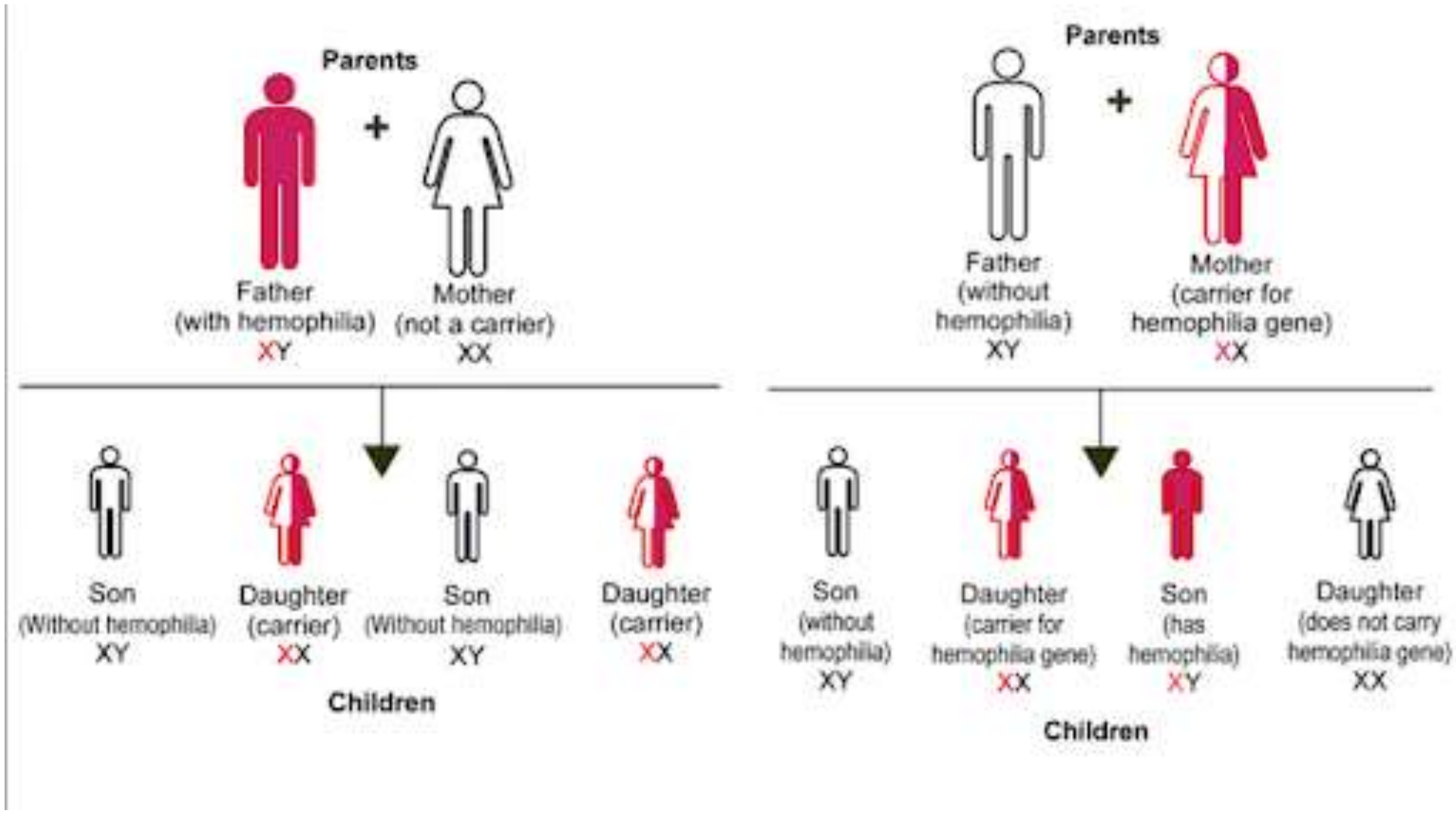


▪.المظاهر السريرية clinical manifestation:

يقسم بحسب شدة عوز العامل الثامن الى:

يبلغ تركيز العامل الثامن ضمن الدوران ١٠ ميكروغرام/مل ويبلغ عمره الوسطي ٨ -١٢ ساعة

<١وحدة/دل مرض شديد	<١-٥ وحدة/دل مرض متوسط الشدة	>٥ وحدة/دل مرض خفيف
• نزوف متكررة عفوية منذ بداية الحياة Spontaneous recurrent hemorrhages from the beginning of life • النزف المفصلي(التدمي المفصلي hemarthrosis ;) :تشوه المفصل وتعطيله +الضمور العضلي • النزف ضمن العضلات(ورم دموي في عضلة البسواس psoas hematoma) :لذا يجب تجنب الحقن العضلية	• نزف شديد بعد الرض أو نزف عفوي	• المرض طفيف،النزف بعد الرض أو الجراحة • السبب الرئيس للوفاة النزف الدماغي والرئوي لكن أصبح الايدز في الوقت الراهن بسبب نقل البلاسما المتكرر.


Parents
Father
(with hemophilia)
XY
Mother
(not a carrier)
XX
Son
(Without hemophilia)
XY
Daughter
(carrier)
XX
Son
(Without hemophilia)
XY
Daughter
(carrier)
XX
Children
Parents
Father
(without
hemophilia)
XY
Mother
(carrier for
hemophilia gene)
XX
Son
(without
hemophilia)
XY
Daughter
(carrier for
hemophilia gene)
XX
Son
(has
hemophilia)
XY
Daughter
(does not carry
hemophilia gene)
XX
Children

❖ **الموجودات المخبرية laboratory finding:**

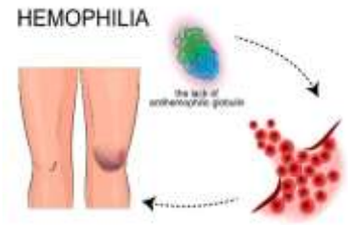
- تطاول ال The PTT prolonged PTT
- نقص مستوى العامل الثامن Factor VIII C deficiency (VIII C)
- كل من ال PT وزمن النزف ومستوى عامل فون ويلبراند ضمن الطبيعي. The PT, bleeding time and von Willebrand factor level were within normal.

❖ **المعالجة Treatment:**

- يعالج النزف بإعطاء ركازات العامل الثامن حقناً وريدياً Bleeding is treated by administering factor VIII concentrates intravenously : مأشوب أو مشتقاً من البلازما.

❖ **الاختلاطات complication :**

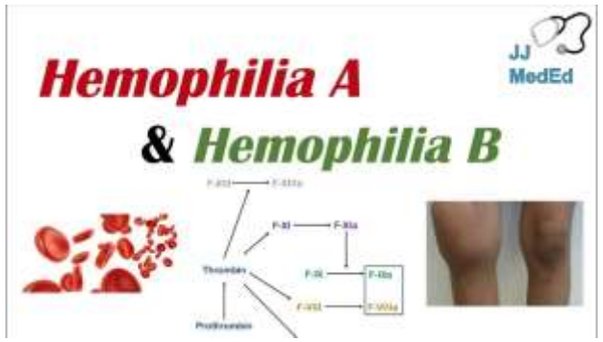
- تشكيل أضداد للعامل الثامن.
- التهاب الكبد C,B
- HIV



ملاحظة: نحتاج سبيلا التخثر الداخلي والخارجي للحصول على وظيفة ارقاء سوية ولا يستطيع سبيل تعويض الأخر في حال عوزه

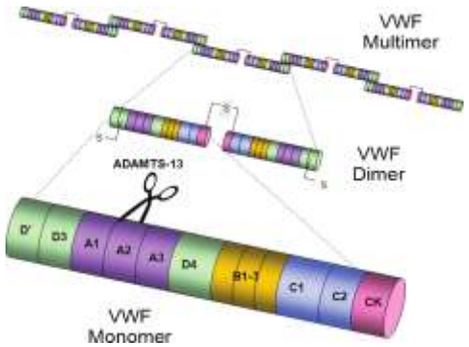
❖ **الناعور B (داء كرستماس)**

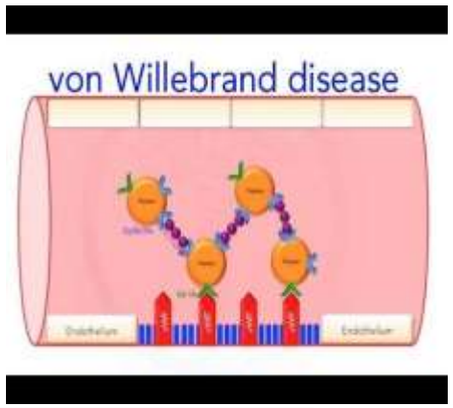
- ينجم عن عوز العامل التاسع It is caused by a factor IX deficiency IX
- يصنع في الكبد و يتطلب فيتامين K It is made in the liver and requires vitamin K
- يشابه بنمط توريثه ومظاهره السريرية الناعور A وينجم عن طفرة في احد الجينات التي تقع بجوار جين العامل الثامن في الموقع Xq26
- يعالج بنقل ركازات العامل التاسع أو بنقل البلازما الطازجة المجمدة. Treated with transfusion of factor IX concentrates or transfusion of fresh frozen plasma.



❖ داء فون ويلبراند Von WILLBRAND'S DISEASE(VWD)

- مرض وراثي شائع ينجم عن اضطراب وراثي صبغي جسدي سائد يصيب الدم مما يؤدي الى نزف شديد A common genetic disease caused by an autosomal dominant disorder that affects the blood, leading to severe bleeding
- يعتبر أكثر الأمراض النزفية الخلقية شيوعاً ١/١٠٠٠
- ينجم عن عوز عامل فون ويلبراند بسبب طفرة في احد الجينات على الصبغي الجسمي ١٢ التي تتحكم في انتاج عامل فون ويلبراند
- يفرز من البطانة الوعائية و النواءات ،يلعب دوراً هاماً في كل من الإرقاء الاولي والثانوي حيث يعمل على التصاق الصفيحات على المنطقة تحت البطانية،كما يسهم في استقرار العامل الثامن التابع للسيل الداخلي للتخثر.
- هو أحد بروتينات الطور الارتكاسي الحاد لذلك يرتفع مستواه في حالات الحمل والشدة و الخباثة وفرط نشاط الدرق و المعالجة بالاستروجينات Its level rises in cases of pregnancy, severity, malignancy, hyperthyroidism, and treatment with estrogens.
- من المهم معرفة ان الاستروجين وهرمون الغدة الدرقية هما الهرمونان اللذان ينظمان مستوى هذا العامل و تركيزه في الدم .





- تكون وظيفة الصفيحات في داء فون ويلبراند معيبة (↑ زمن النزف) بالاضافة الى نقص مستوى العامل الثامن (PTT↑) ويكون PT طبيعي.

❖التشخيص المخبرى laboratory examination:

١) تكون وظيفة الصفيحات فى داء فون ويلبراند معيبة (↑ زمن النزف)(↑ Bleeding time)
Platelet function in von Willebrand disease is defective
٢) نقص مستوى العامل الثامن (PTT↑)(↑ PTT) Factor VIII deficiency
٣) ويكون PT طبيعي. PT is normal.
٤) عيار مستوى عامل فون ويلبراند VWF:AG منخفض The VWF:AG von Willebrand factor level titer is low
٥) عيار فعالية عامل فون ويلبراند VWF:AG ويقاس بعدة اختبارات تشمل :
- ✓عيار فعالية مساعد الريستوسيتين VWF:Rco ristocetin co factor Activity
- ✓عيار فعالية الارتباط بالكولاجين VWF:CB Collagen binding activity titer
- ✓تراص الصفيحات المحرض بالريستوسيتين Rystocytin-induced platelet agglutination
- ✓عيار الفعالية المخثرة للعامل الثامن FVIII:C

❑ الأعراض : Symptoms:

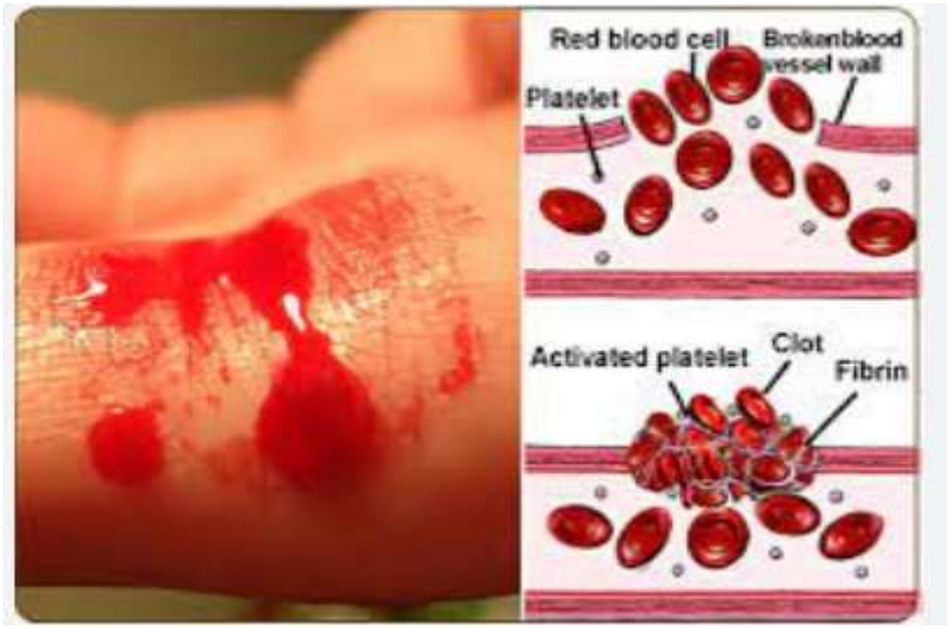
- نزف شديد بعد التعرض لإصابة أو بعد الجراحة أو بعد الخضوع لعلاج الأسنان
- نزف الأنف المتكرر الذي لا يتوقف خلال ١٠ دقائق .
- نزيف حيض غزير .
- نزف شديد أثناء المخاض والولادة .
- ظهور دم في البول أو البراز .
- سهولة الإصابة بالكدمات .

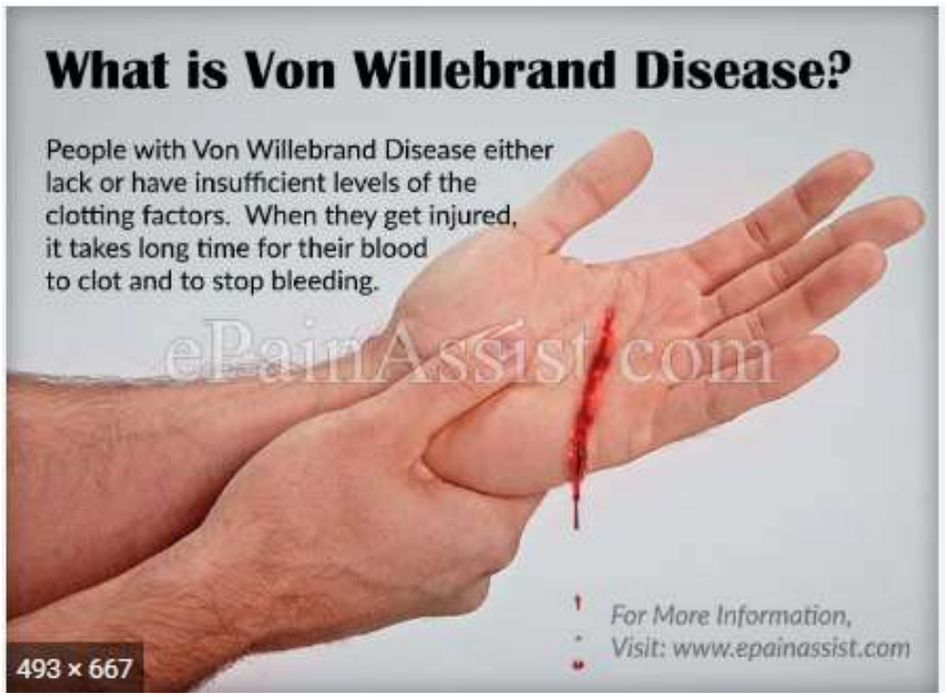
❑ المضاعفات : Complications:

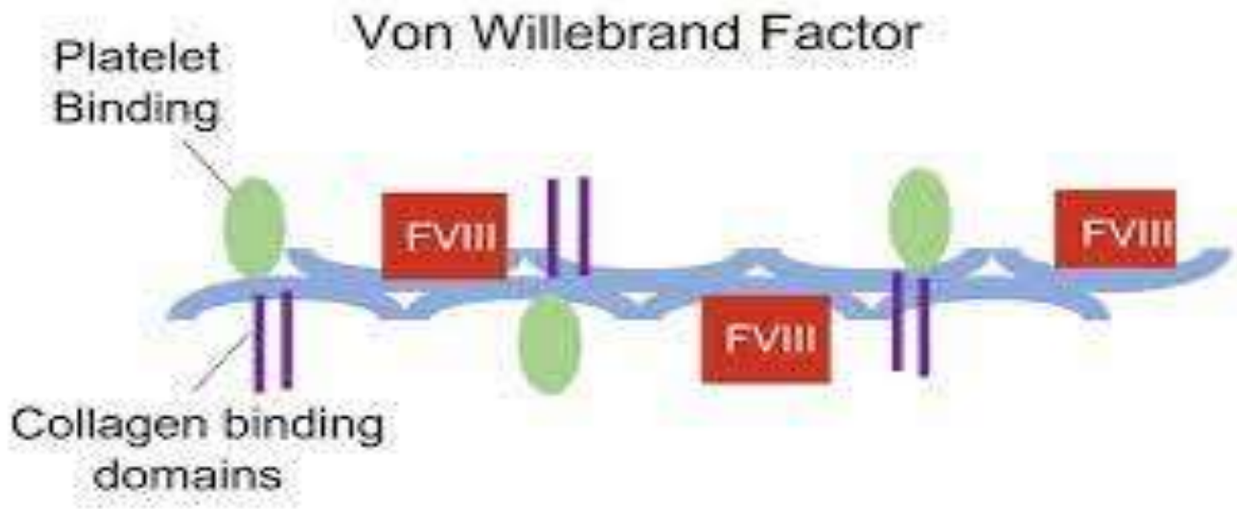
١. فقر دم بسبب النزف الحاد أثناء الطمث
٢. التورم والألم بسبب حدوث نزف غير طبيعي في المفاصل والأنسجة الرخوة

❑ الوقاية : protection

١. اذا كان لديك تاريخ مرضي عائلي بالمرض فاطلب استشارة وراثية





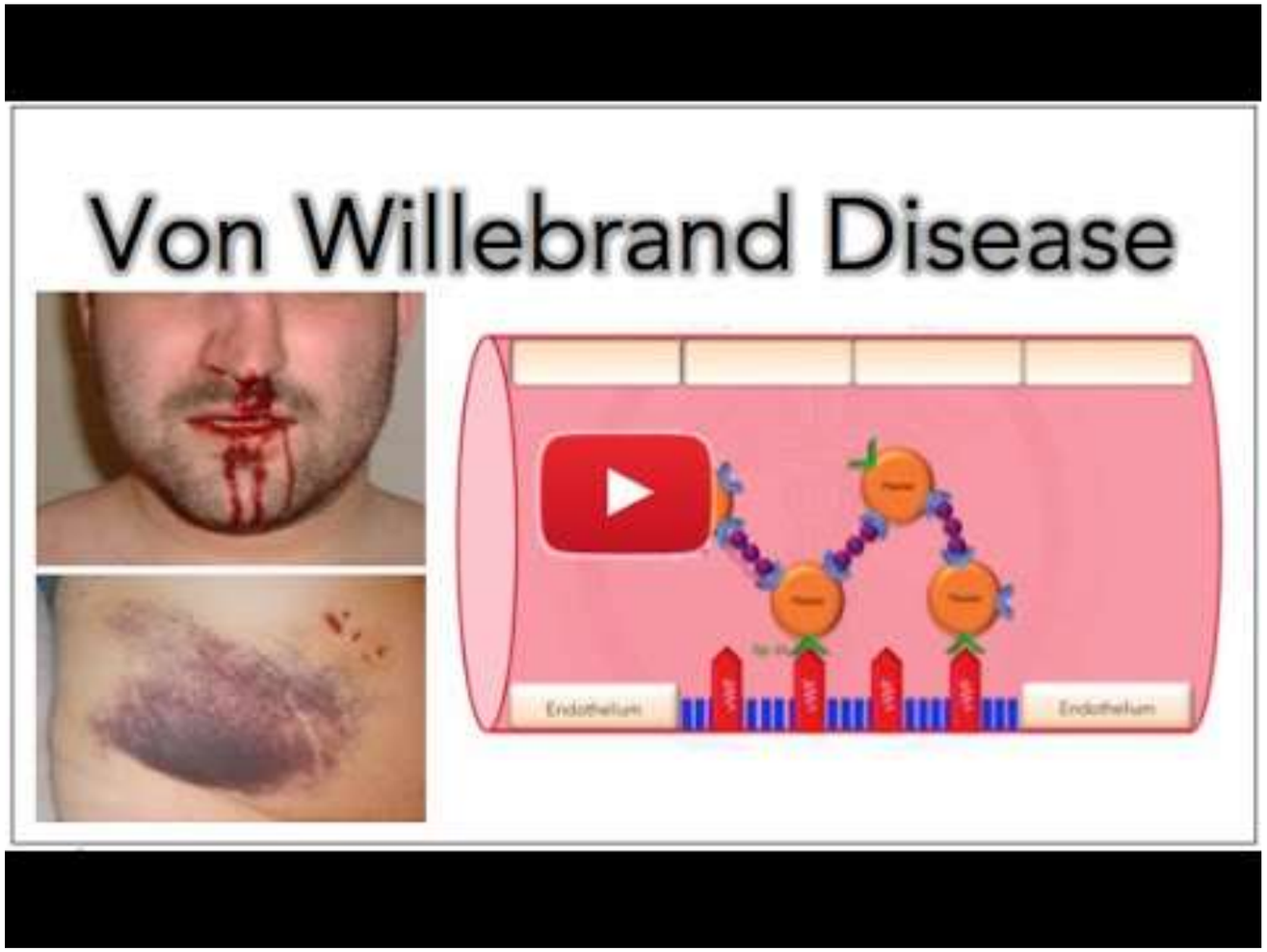


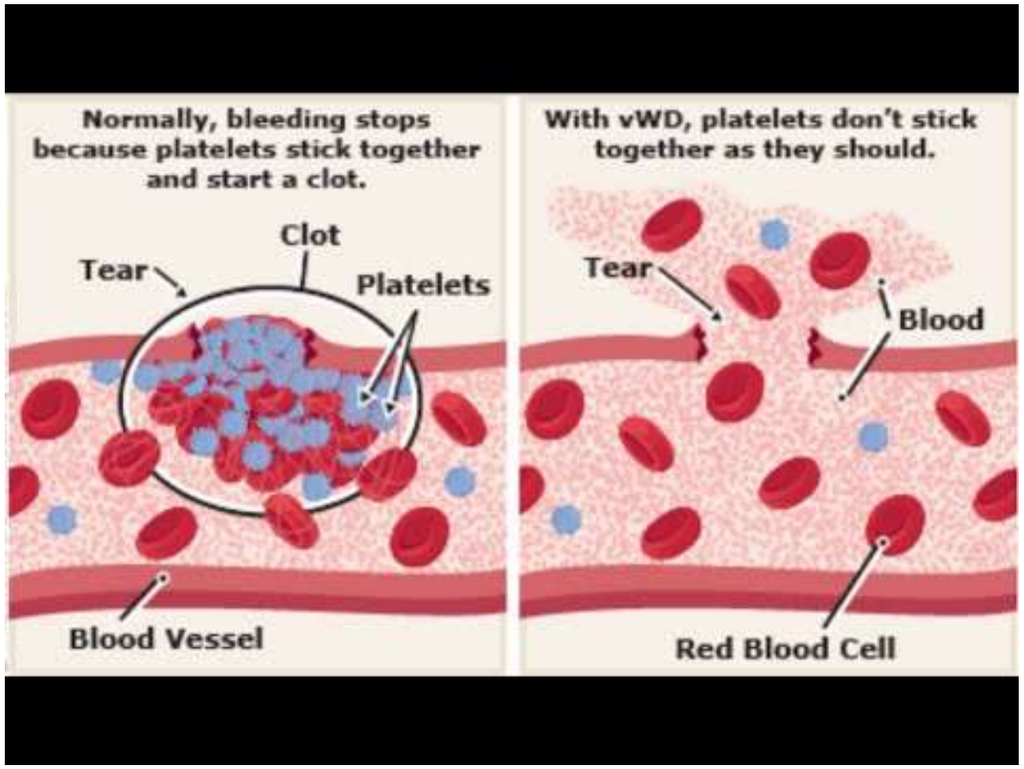
▪يشاهد داء فون ويلبراند المكتسب في:

▪وجود أضداد تثبط عامل Vwf مثلاً:

- بعد نقل الدم المتكرر
- في بعض الأمراض المناعية
- الاضطرابات التكاثرية اللمفاوية.

- بعض الأورام:
  - داء والدنستروم
  - اللمفوما
  - ورم ويلمس.



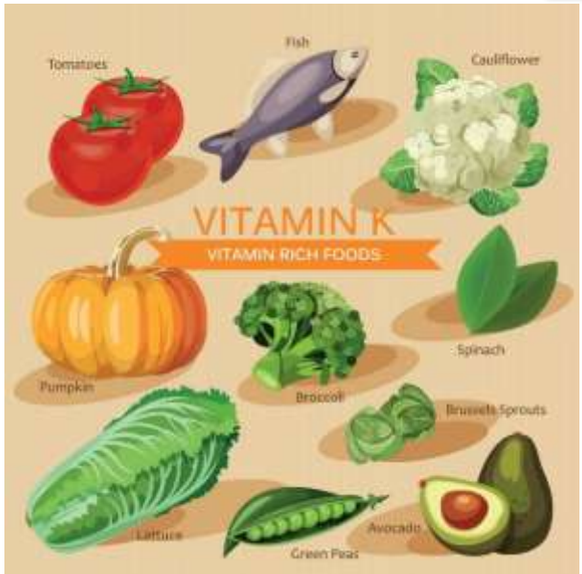


❖العلاج Treatment

- استخدام الفازوبرسين الصناعي DDAVP Desmopressin في الجراحة الصغرى:يعمل على زيادة إفراز العامل XIII وعامل فون ويلبراند من البطانة.
- إعطاء ركازات العامل الثامن الحاوية على عامل فون ويلبراند لمعالجة النزف أو قبل العمليات الجراحية.
- يجب تجنب المعالجة بالرسابة القرية بسبب تزايد مخاطر الإصابة بالأخماج المنتقلة عبر الدم ومشتقاته.
- جدول هام جداً يلخص ما سبق :

	الناعور A	فون ويلبراند	عوز فيتامين K
زمن النزف	سوي	متطاول	سوي
PT	سوي	سوي	متطاول
PTT	متطاول بشدة	متطاول	سوي (ممكن يتطاول لاحقاً)
VIII:C	ناقص بشدة	ناقص	سوي
VWF	طبيعي	ناقص	سوي

❑ اضطرابات التخثر المكتسبة Acquired coagulation disorders



❖ عوز الفيتامين K vitamin K deficiency

❖ أسبابه causes:

١. نقص المخزون : كما في الداء النزفي عند الوليد (الأشيع)، ويعطى جرعة مقدارها ١ ملغ من الفيتامين K عضلياً .
٢. سوء امتصاص فيتامين K: كما في اليرقان الركودي نتيجة نقص الأملاح الصفراوية .
٣. الأدوية الفموية المضادة للتخثر (المضادة لتجمع الصفيحات تحديداً): وهي مضادات الفيتامين K.

❖ الأعراض المشاهدة والمخبريات SYMPTOMS AND LABORATORY FINDING:

- قد يحدث تكدم أو بيلة دموية أو نزف معدي معوي أو نزف دماغي .
- مخبرياً: يتطاول PT بشكل أساسي .

❖ العلاج TREATMENT:

يعالج النزف الخفيف بإعطاء الفيتامين K وريدياً بجرعة ١٠ملغ ، ويحدث بعض التصحيح في PT خلال ٦ ساعات ، ولكنه قد لايعود إلى المستوى السوي إلا بعد يومين

❑ المرض الكبدي Liver Disease

❖ الاليات الامراضية لاضطرابات التخثر في سياق امراض الكبد : Pathogenesis of coagulation disorders in the context of liver disease:

- عوز الفيتامين K : نتيجة ركودة صفراوية داخل أو خارج الكبد .
- التكون الناقص : بسبب تأذي الخلية الكبدية ، وبالتالي تأثر تصنيع عوامل التخثر ، وهنا لايحسن الفيتامين K من اختبارات التخثر غير السوية .
- قلة الصفيحات : تحدث بسبب فرط الطحالية الناجم عن فرط التوتر البابي (ضخامة الطحال).
- التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC: قد يحدث في سياق القصور الكبدي الحاد .

التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC

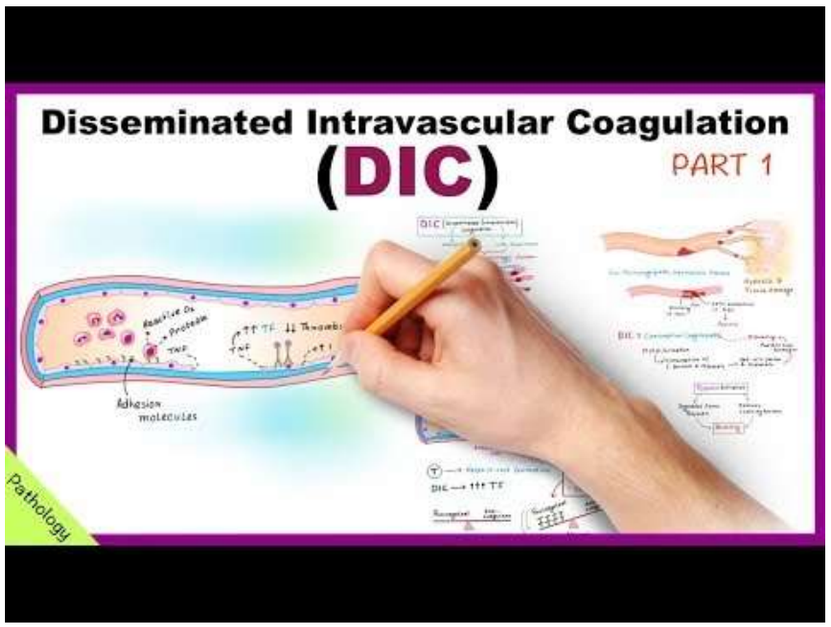
DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

❖ التعريف definition :

- هو تحرير زائد وغير منظم للترومبين والبلازمين ، مما يؤدي إلى تخثر داخل الأوعية وترسب الصفيحات و عوامل التخثر والفيبرينوجين .
- بكلمات أخرى : هو استهلاك جهازي لعوامل التخثر و الصفيحات Systemic consumption of clotting factors and platelets ، وهذا الاستهلاك يؤدي إلى نزوف منتشرة بالإضافة لتشكل خثرات تؤدي إلى قصور بمختلف الأعضاء .

❖ الأسباب CAUSES:

الأمراض الخبيثة .. Malignant diseases	إنتان الدم بسلبيات الغرام والسحائيات Septicemia with Gram-. negatives and meningococcal.	ارتكاسات نقل الدم الانحلالية Hemolytic transfusion reactions. .
انفكاك المشيمة الباكر وصمة السائل الأمينوسي. Placental abruption and amniotic fluid Embolism .	الرضوض أو الحروق أو الجراحة . Bruises, burns or surgery.	عضات الثعابين . Snake bites.



❖ المظاهر السريرية CLINCAL MAINIFESTATION:

- أعراض المرض الأصلي .
- نزوف واسعة Extensive bleeding ، وقد يحدث النزف من الفم والأنف وأماكن وخزات فتح الوريد القديمة و الحديثة مع وجود كدمات واسعة .
- خثارات نتيجة انسداد الأوعية بالفيبرين والصفيحات Thrombosis due to blockage of vessels with fibrin and platelets –تؤدي الى قصور الأعضاء المتعدد .
- وقد يصاب أي عضو بالنزف ، لكن الجلد والكلية هما العضوان الأكثر إصابة .
- فاقة دموية انحلالية داخل الأوعية نتيجة تخرب الكريات الحمر .

❖ الاستقصاءات INVESTIGATION:

- في الحالات الشديدة المترافقة بنزف : In severe cases with bleeding:
  - يتطاول PT و PTT بشدة + انخفاض مستوى الفيبرينوجين .. PT and PTT are severely prolonged + fibrinogen level is decreased
  - ارتفاع نواتج تدرك الفيبرين (FDP) Fibrin Degradation productsو بالأخص D-Dimer + نقص صفيحات شديد . Elevated Fibrin Degradation products , especially D-dimer + severe thrombocytopenia.
  - ونشاهد في اللطاخة : كريات حمر مجزأة Fragmented red blood cells ، وقد نشاهد في ال CBC موجودات فقر الدم الانحلالي.
- في الحالات الخفيفة دون وجود نزف :
  - تكون قيم كل من الPTT و PT وتعداد الصفيحات سوية ، ولكن تبقى FDP مرتفعة .

❖ العلاج TREATMENT:

- ✓ معالجة المرض المسبب هامة جداً .
- ✓ المرضى النازفين : نقل الصفيحات ، البلاسما الطازجة المجمدة ، الكريات الحمر المركزة .
- ✓ نادراً ما يستخدم الهيبارين لمنع التخثر داخل الأوعية ، لكن يمكن استخدامها بجرعات منخفضة في بداية ال DIC لمنع تتمة الحدثية التخثرية (في المرحلة التخثرية) ، وهذا غالباً لايحدث لأن معظم المرضى يشخصون في المرحلة النزفية .

يجب ألا تستخدم مثبطات انحلال الفيبرين مثل حمض الترانيكساميك Tranexamic Acid لأنها قد تسبب ترسباً ليفياً خطيراً .

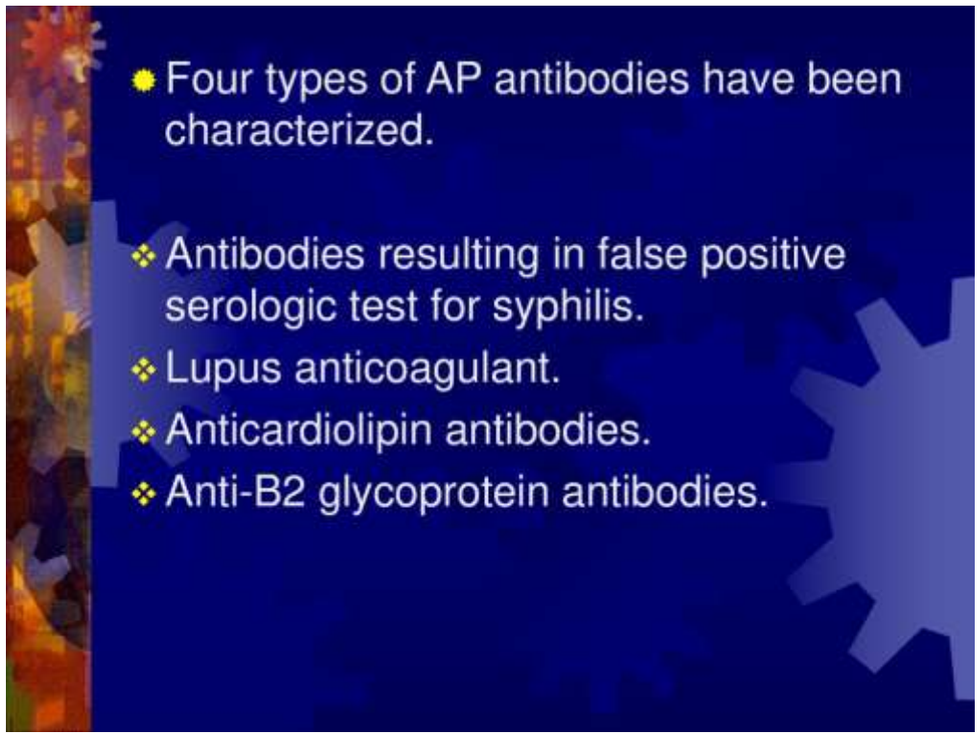
❑ انحلال الفيبرين الشديد :

- يشبه سريرياً ومخبرياً ال DIC : حيث يتطاول ال PT و PTT وينخفض الفيبرينوجين وترتفع FDP ، لكن لاتشاهد الكريات الحمر المجزأة ونقص الصفيحات إلا بوجود DIC .
- العلاج : مثبطات انحلال الفيبرين (ابسيلون امينوكابروئيك EACA أو حمض الترانيكساميك).
- في الحالات التي لايمكن فيها نفي وجود DIC فإن معالجة الحالة كعلاج ال DIC تبدو أكثر أماناً ، فعند الشك بالحالة هل هي DICأم انحلال فيبرين يفضل معاملتها على أنها DIC.

❖ أضداد التخثر الذأبية lupus coagulation Antibodies

تذكرة للاطلاع بمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد : تعتبر مرض مناعي ذاتي تتشكل فيه أضداد تهاجم الفوسفولبيدات أو البروتينات المرتبطة بها في أغشية الخلايا ، وتسبب حالة في فرط الخثارية ، وتشكل الخثرات في الشرايين و الأوردة ، قد تكون بدئية وقد تكون ثانوية في سياق بعض الأمراض المناعة الذاتية تتواجد في هذه المتلازمة مجموعة من الأضداد : (الكارديولبين – بيتا 2 غليكوبروتين – التخثر الذأبية)، تسبب تكدس الصفيحات (نقص صفيحات مناعي) ، وتسبب متلازمة نزفية .

- أضداد التخثر الذأبية هي أضداد ذاتية موجهة ضد الفوسفولبيدات .
- توجد عند ١٠% من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية .
- تؤدي إلى تطاول أزمنة التخثر المعتمدة على الفوسفولبيد و لا سيما ال PTT .
- لكنها لاتثبط فعالية عوامل التخثر ، ولا تحدث النزف مالم يوجد نقص صفيحات مناعي شديد .
- المشاكل السريرية الأساسية تتمثل في الخثارات و الإسقاطات المتكررة .



ثالثاً:الاضطرابات النزفية الناجمة عن عيوب في وظيفة الصفيحات
Hemorrhagic disorders due to platelet deficiency

- يتظاهر النزف الناتج عن نقص الصفيحات أو سوء وظيفتها بالفرفريات ونزوف الأغشية المخاطية .
- النزف العفوي الشديد غير شائع إذا ما تجاوز تعداد الصفيحات 20*10\L .

أولاً : نقص الصفيحات Thrombopenia

- ينجم عن نقص إنتاج الصفيحات في النقي أو زيادة التخرب المحيطي للصفيحات ، ويساعد بزل النقي في تحديد ما إذا كان عدد النواءات ناقصاً أو طبيعياً أو زائداً .

❖ أهم أسباب نقص الصفيحات :

١.نقص إنتاج النقي :

- يكون شاملاً أو معزولاً كما في تليف النقي ، فقر الدم اللامصنع ، MDS، الخباثات والانتقالات ، الأدوية ، التشعيع ، الكحولية المزمنة .....

٢.زيادة الحجز الطحالي :

- ترافق ضخامة الطحال مع فرط الطحالية الثانوي –والتي تؤدي الى احتجاز وتخريب عدد كبير من الصفيحات ، ويشاهد في متلازمة فرط توتر وريد الباب ، تليف النقي ، والتلاسيميا الكبرى أو الوسطى .

٣.زيادة التخرب المحيطي :

- قد يكون مناعي (ITP، فيروسات مثل EBV، أمراض المناعة الذاتية).
- قد يكون غير مناعي (زيادة استهلاك) كما في (DIC ، TTP ، التهابات الأوعية)
- قد يكون بآلية مختلطة : كنقص الصفيحات المحرض بالهيبارين HIT .

فرفرية نقص الصفيحات المناعية الذاتية

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura ITP

❖ ينجم نقص الصفيحات هنا عن زيادة تخرب الصفيحات المناعي ، ليقوم الجهاز الشبكي البطاني بإزالة الصفيحات المتكونة ، ولها شكلان :

▪ الشكل الحاد :

- يشاهد لدى الأطفال عادة بعمر 2-6 سنة ، ويكون ذو بداية مفاجئة .
- يحدث تلو الشفاء من الأخماج الفيروسية و إصابات الطرق التنفسية العلوية .
- يكون الشفاء بنسبة 60% من المرضى خلال 4-6 أسابيع ، ويصبح 90% خلال 3-6 أشهر .
- غالباً ما يكون سليماً ذو تراجع عفوي ، فلا نضطر للمعالجة في حال عدم وجود مظاهر نزفية .

▪ الشكل المزمن :

- وهو استمرار نقص الصفيحات لأكثر من 6 أشهر .
- يشاهد بشكل أكثر عند البالغين وخاصة النساء اللواتي بعمر 20-40 .
- ويكون مجهول السبب عادة .
- قد يترافق مع الأمراض المناعية الذاتية الأخرى كال SLE ، وفقر الدم الانحلالي الذاتي (متلازمة ايفانس) ، والابيضاض اللمفاوي المزمن ، و الأخماج الفيروسية كال HIV .

❖ **المظاهر السريرية CLINCAL MANIFESTATION:**

- **النزوف في المناطق السطحية : كالجلد أو الأغشية المخاطية أو السبيل الهضمي أو البولي التناسلي ، إذ نلاحظ بشكل شائع سهولة التكدم ، الفرفريات ، الرعاف ، النزف اللثوي والطمثي .**
- **يكون الفحص السريري سلبياً باستثناء وجود العلامات الدالة على النزف .**
- **النزف الدماغي غير شائع ولكن يعد سبباً رئيسياً للوفاة .**
- **الطحال: يكون في حدوده السوية في ٩٠% من الحالات**

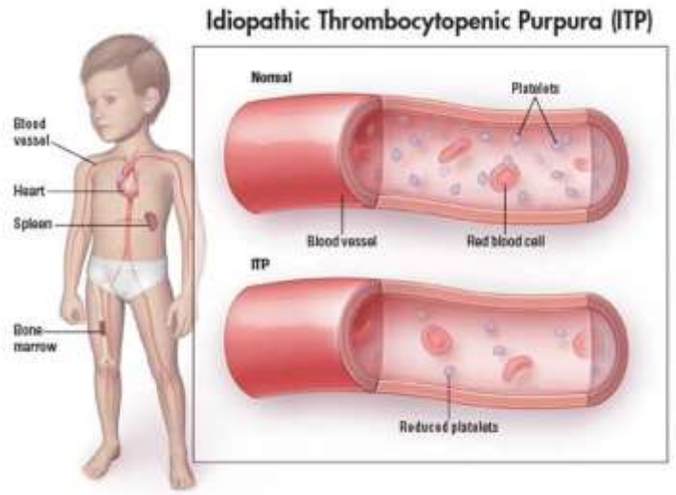
- **إذا جس الطحال فغالباً نقص الصفيحات ليس بسبب ال ITP .**

- **النزف الشديد : عندما تصل الصفيحات لأقل من (10000/ ميكرولتر).**

❖ **الاستقصاءات INVESTIGATION:**

- **تعداد الدم : الخلل الوحيد في تعداد الدم هو نقص الصفيحات التي تكون سوية أو كبيرة الحجم ، ونلاحظ أيضاً تطاول ال BT (bleeding time) .**
- **يزل النقي : النواءات سوية أو زائدة ومعظمها فتية (غير منتجة).**

أضداد الصفيحات الذاتية : ليست حتمية لتأكيد التشخيص الذي يقوم على استبعاد الأسباب الثانوية المؤدية إلى زيادة تخرب الصفيحات عادة .



❖ **العلاج TREATMENT:**

▪ أولاً: فرفرية نقص الصفيحات الحادة :

- **تتراجع لدى الأطفال عفوياً .**
- **تستطب المعالجة عموماً عندما يقل تعداد الصفيحات عن 20000/ميكرولتر مع وجود نزف أو جراحة أو رض :**

- **الستيروئيدات steroids : ميتيل بردنيزولون 1 غ يومياً ولمدة 3 أيام .**
- **جرعات عالية من الغلوبيولينات المناعية وريدياً High doses of intravenous immunoglobulins (1 غ/كغ لمدة يومين أو 400 ملغ/كغ/يوم لمدة 5 أيام) ، ويستخدم في حالة النزف الحاد أو في تحضير المرضى المصابين ب ITP مزمن للجراحة .**

ثانياً : فرفرية نقص الصفيحات المزمنة :

- الهجوع العفوي نادر .
- الهدف من العلاج :

١. إما تقليل إنتاج الأضداد الذاتية للصفيحات .
٢. أو تقليل إزالة الصفيحات المغطاة بالأضداد .

- تتضمن خطوط العلاج :

خط العلاج الأول : (الستيروئيدات القشرية و (Anti- Rh (D) :

- يعطى البريدنيزلون prednisolone بمقدار 1ملغ / كغ يومياً فموياً عند البالغين لمدة 4-6 أسابيع ، مع التخفيض التدريجي للجرعة خلال بضع أسابيع .
- تكون الاستجابة على الشكل التالي :
  - 60 % تكون الاستجابة جزئية (عندما تصل الصفيحات إلى حوالي 50000/ميكرولتر) .
  - 20% تكون الاستجابة تامة للمعالجة السابقة ، ولا يحتاجون إلى معالجة إضافية .
  - 20% يفشل في الاستجابة للستيروئيدات ، وعندها يلجأ إلى استئصال الطحال .
- Anti-Rh D : يفيد في زيادة عدد الصفيحات ، ولايعطى للمرضى سلبيي Rh أو بعد استئصال الطحال .

خط العلاج الثاني : (استئصال الطحال والريتوكسيماب rituximab) :

يجري في حال اعتماد المريض على الكورتيزون ، وفي حال حدوث نكس لمرتين على الستيروئيدات .

- يجب إعطاء اللقاحات المطلوبة قبل أسبوعين من الاستئصال لقاح الرئويات – المستدميات – السحائيات . ،
- كما يتم إجراء بزل للنقي :
- كما يجب تجنب استئصال الطحال عند الأطفال تحت ال6 سنوات .
- تكون الاستجابة على الشكل التالي :
  - 80% يستجيبون لاستئصال الطحال .
  - 30% ممن استجابوا ينكسون في النهاية

➢ ريتوكسيماب rituximab : هو العلاج المضاد الذي يستهدف الخلايا المناعية المسؤولة عن انتاج البروتينات التي تهاجم الصفيحات الدموية .

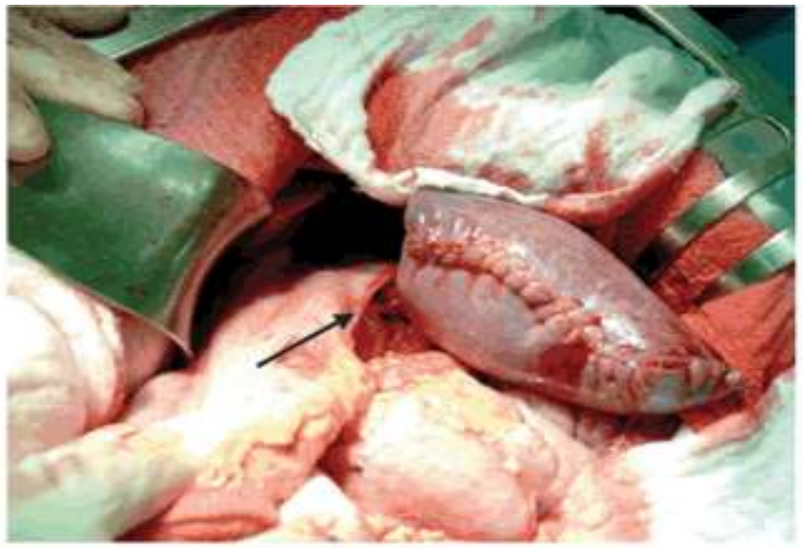


Figure 1 - Surgical aspect of subtotal splenectomy performed in a patient with portal hypertension. Observe the splenogastric vessels (arrow)

خط العلاج الثالث : (مثبطات المناعة والترومبوبيوتين) :

- الأدوية المثبطة للمناعة (الأزاثيوبرين أو السايكلوفوسفاميد أو الفينكريستين) أو لمركب الدانازول .
- تتميز مشتقات الثرومبوبيوتين TPO بأنها تزيد عدد الصفيحات وتحسن من وظيفتها أيضاً .
- من الأدوية المشتقة من الثرومبوبيوتين TPO : ريفوليد Revolade، وهو دواء غالي الثمن لذلك يعتبر خط علاج ثالث ، لكن في الدول الغنية يكون خط علاج ثان 2.

عند الأطفال تحت ال 6 سنوات : نبدأ بالخط العلاجي الأول (الستيروئيدات) ثم ننتقل للخط العلاجي الثالث (مثبطات المناعة).

عند البالغين : نبدأ بالخط العلاجي الأول ثم الثاني ثم الثالث .

يعتبر الريتوكسيماب و الريفوليد من الأدوية الحديثة .

يستطب نقل الصفيحات في : النزوف الكبيرة والخطرة (الدماغية ، الهضمية) أو في العمليات الجراحية الإسعافية .

لا تعيش الصفيحات المنقولة عمراً أطول من عمر صفيحات المريض ، لكنها قد تكون مفيدة لدى المرضى ذوي النزف الشديد ، وعندها يجب البحث في قرار استئصال الطحال الإسعافي .

فرفرية نقص الصفيحات الخثارية

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura TTP

- تحدث عند الكبار .

❖ **الآلية الإمراضية ETIOLOGY:**

✓ **وراثية : غياب الخميرة** التي تشطر عامل فون ويليبراند .

✓ **مناعية :** (أدوية – خباثات – أمراض المناعة – مجهول) ، حيث تتواجد **أضداد للخميرة** (التي تشطر عامل فون ويليبراند) مما يؤدي إلى تشكل عامل فون ويليبراند غير مشطور يعمل على التصاق الصفيحات وتشكل تجمعات صفيحية تسد الأوعية وتكسر الكريات الحمر .

❖ **التظاهرات السريرية CLINCAL MANIFESTATION:**

تتظاهر سريرياً في أماكن معينة من الجسم وخاصة **الجملة العصبية المركزية** (صداع ، تخليط ذهني ، صرع ، أعراض بؤرية) والكلوية التي تكون أقل شيوعاً .

- **تتميز بما يلي :**

➢ **فرفريات :** بسبب نقص الصفيحات .

➢ **أعراض عصبية :** تتراوح من الخبل حتى السبات .

➢ **انحلال دم داخل الأوعية بآلية ميكانيكية :** يتظاهر باليرقان **وبوجود الكريات الحمر المجزأة في اللطاخة المحيطية .**

➢ **حمى + اضطراب وظائف الكلية .**

- **مخبرياً LABRATORY:**

- CBC و لطاخة : نقص الصفيحات و الكريات الحمر المجزأة .
- PT و PTT و فيبرينوجين : طبيعي .
- BT (bleeding time): متطاول .
- علامات الانحلال الدموي : ارتفاع البيليروبين غير المباشر ، ارتفاع LDH و الهابتوغلوبين .

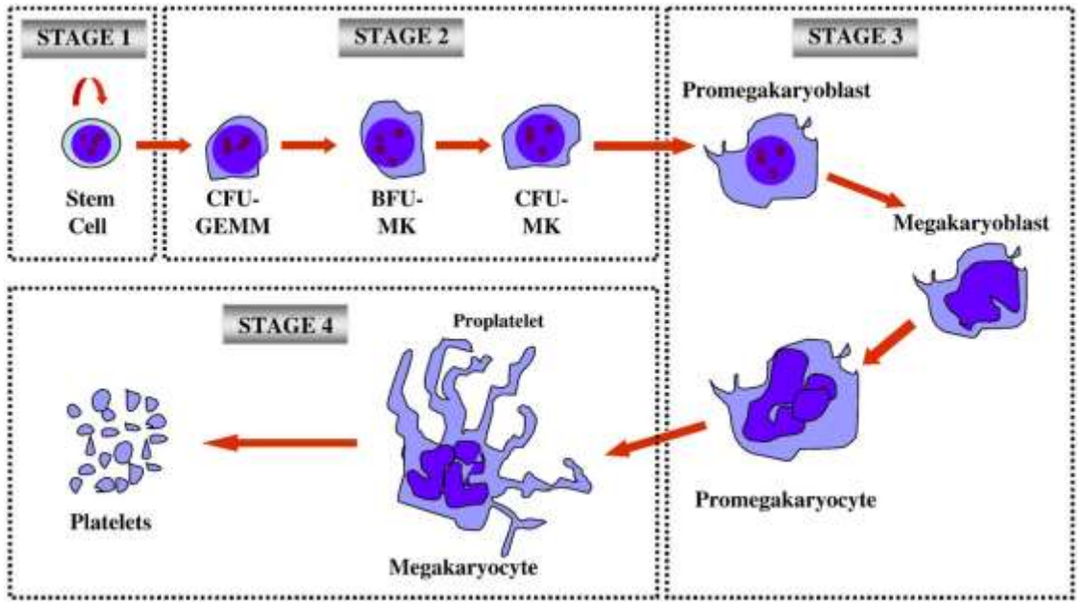
❖ **العلاج TREATMENT :**

- **العلاج يكون إسعافياً : بتبديل الدم +١- الستيروئيدات .**
- ولا ينصح بنقل الصفيحات إلا بوجود تهديد على الحياة .
- وتصل نسبة الوفيات إلى 80% إذا لم يطبق تبديل الدم الإسعافي .

ثانياً : اضطراب وظيفة الصفيحات platelet function disorders

- يترافق اضطراب وظيفة الصفيحات مع تكدم شديد ونزف ، وقد تترافق بعض الأشكال مع الخثار .
- يكون تعداد الصفيحات طبيعياً ويتطاول زمن النزف عادةً .

ملاحظة: التجمع الأولي : هو عبارة عن تجمع الصفيحات فيما بينها بواسطة الفيبرنوجين الذي يرتبط بالمستقبلات GP-IIb/IIIa ليشكل جسر بين الصفيحات .
التجمع الثانوي : هو استدعاء الصفيحات من الدوران (بواسطة عوامل أهمها ترومبوكسان A2) التي تتجمع وتساعد الإرقاء بعد تفعيل الصفيحات التي تجمعت في التجمع الأولي .



❖ اضطراب الالتصاق Adhesion disorders

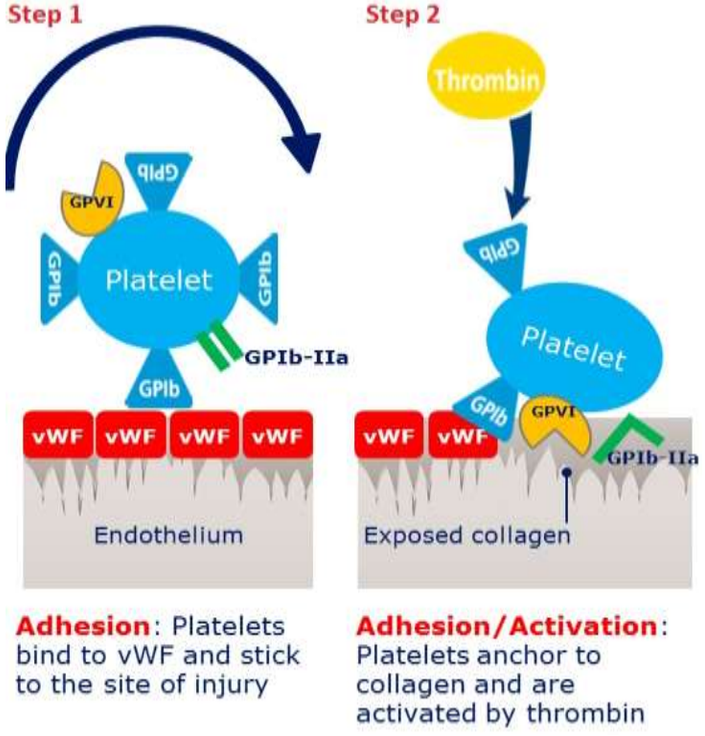
الخلقي congental:

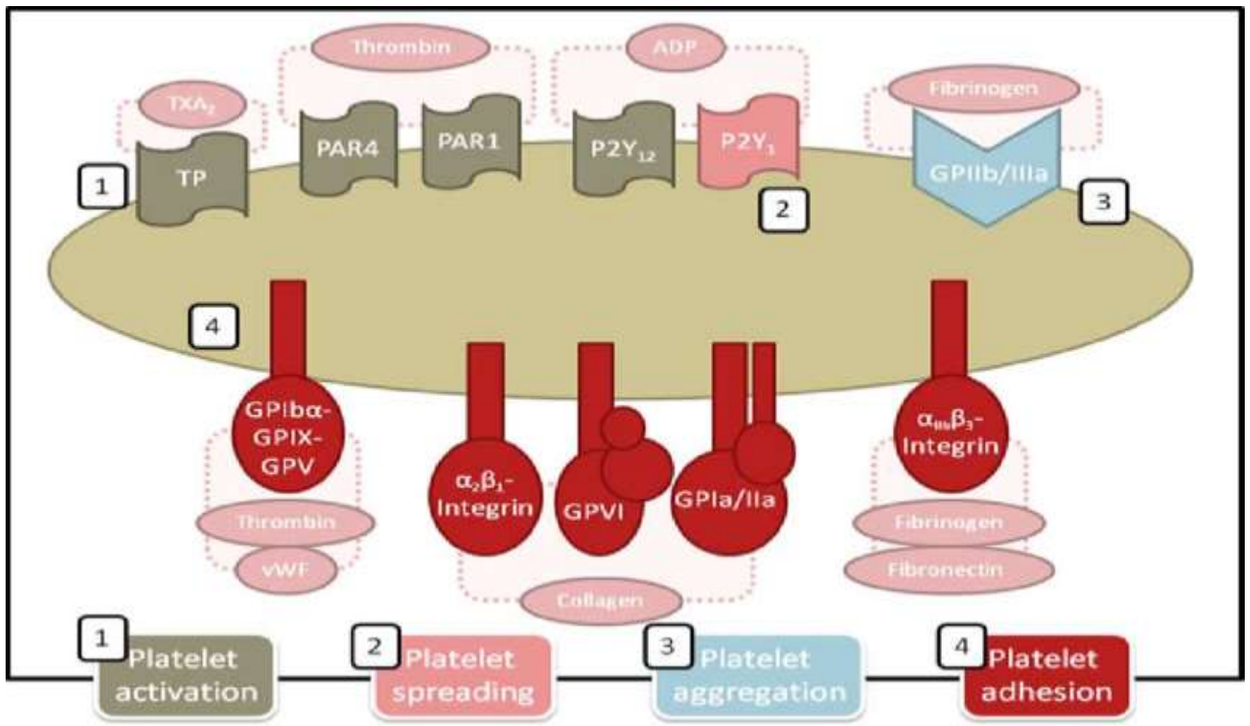
- داء فون ويليبراند .
- عوز غليكوبروتين GP-Ib (داء برنارد سولييير Bernard – Soulier) : مرض وراثي مقهور ، تحدث نزوف خفيفة أو شديدة منذ الطفولة أو تتأخر ، العلاج بنقل الصفيحات .

تذكر : GP-Ib مسؤول عن التصاق الصفيحات مع البطانة الوعائية عبر Vwf ، أما GP-IIb/GP IIIa يربط الصفيحات ببعضها ، وبالتالي مسؤول عن تجمع الصفيحات .

المكتسب Acquired:

- وجود أضداد عامل فون ويليبراند أو GP-Ib





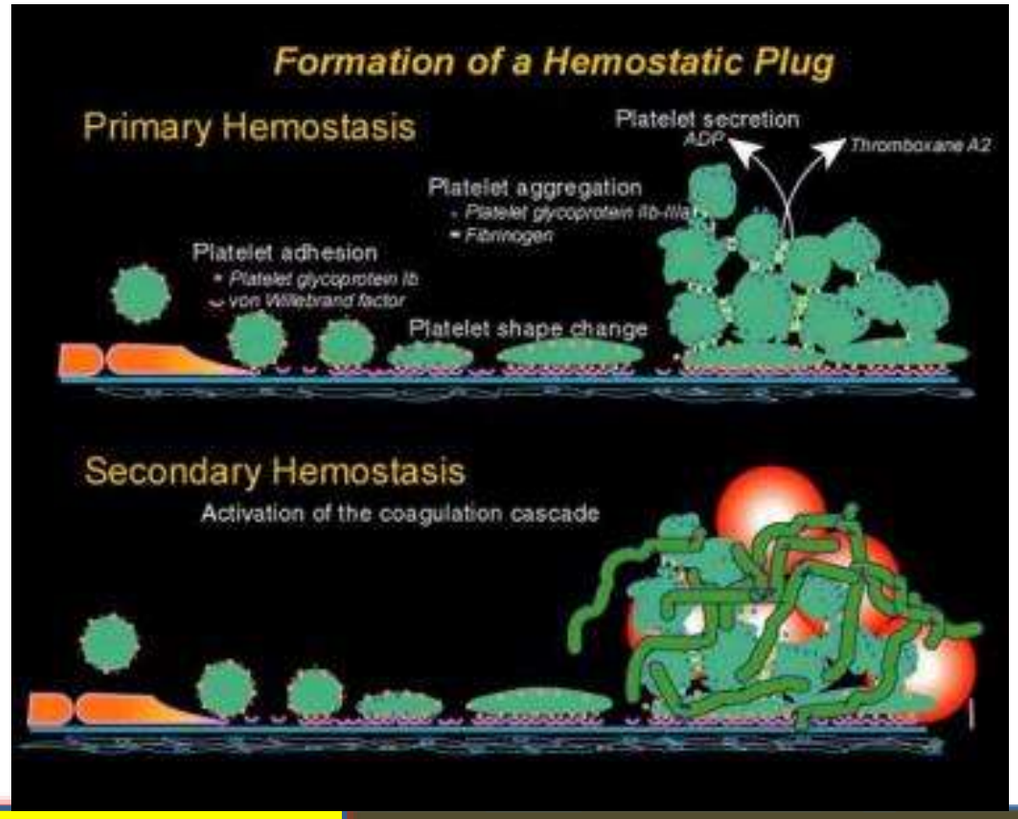
❑ اضطراب التجمع الأولي primary disorders of Aggregation plalets

الخلقي congenital :

- **وهن الصفيحات (داء غلانزمان Glanzman,s Disease):**
  - ✓ **وهو نقص في مستقبلات GP-IIb/IIIa.**
  - ✓ **وراثته مقهورة .**
  - ✓ **وتظهر النزوف الشديدة منذ الطفولة وإنذاره سيء جداً .**
  - ✓ **علاجه الأساسي : زرع النقي الغيري ويترك نقل الصفيحات للحالات النزفية المهددة للحياة .**

المكتسب Acquired:

- **منتجات تدرك الفيبرين FDP .**
- **أضداد GP-IIb/IIIa .**
- **الأدوية مثل تيكلوبيدين Ticlopidine :وهو من الأدوية المضادة لتجمع الصفيحات .**



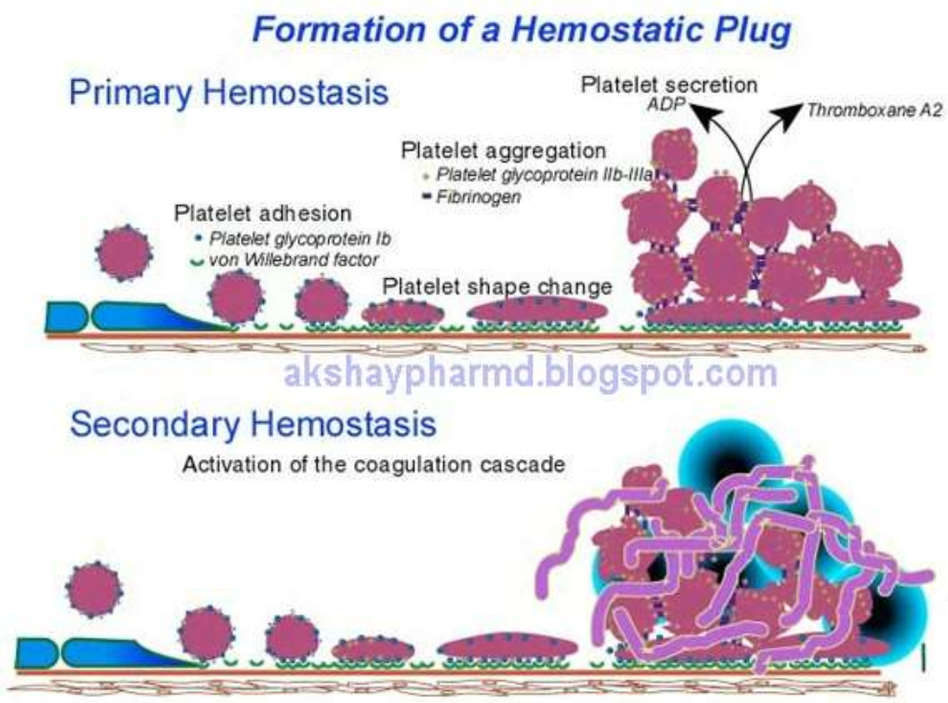
❑ اضطراب التجمع الثانوي secondary disorders of Aggregation plalets

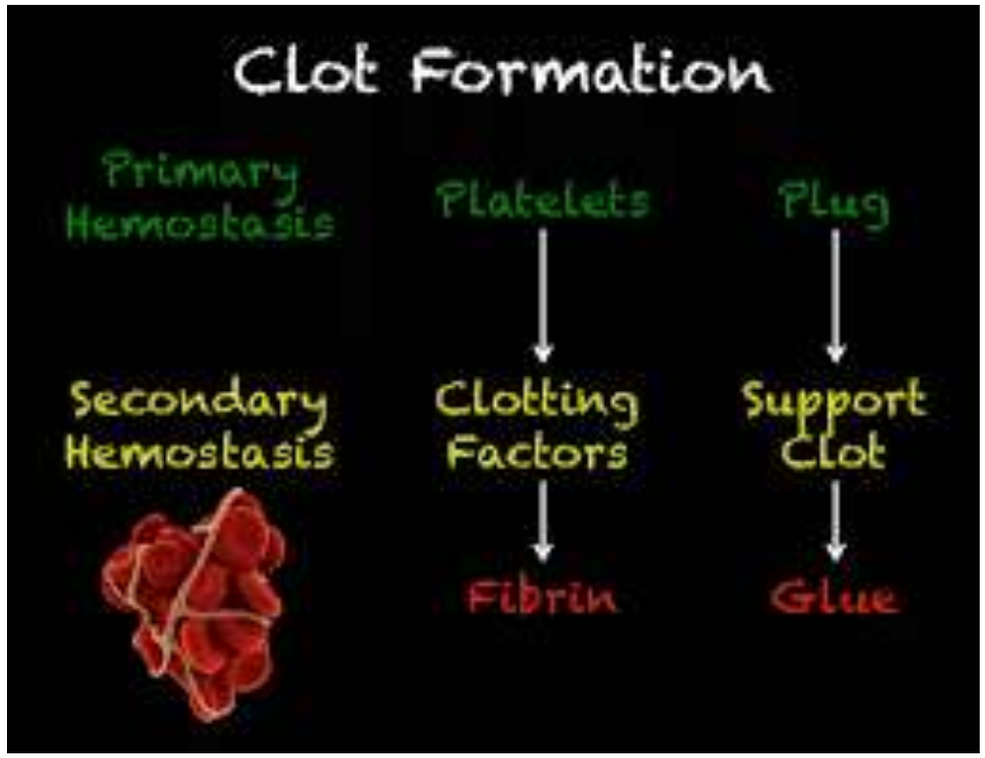
الخلقي congectal:

- عوز سيكلوأوكسجيناز COX المعزول أو المرافق لأمراض أخرى .
- داء نقص المخزون الصفيحي : نقص في حبيبات الصفيحات يسبب نقص تكدس الصفيحات .

المكتسب Acquired:

- الأدوية : الأسبرين يعمل على خميرة COX ، حيث يمنع تحرر الترومبوكسان A2 الذي يزيد من التجمع الصفيحي .





❖ الأشكال المكتسبة لاضطراب وظيفة الصفيحات :Acquired Types of platelet function disorders

١. اضطراب النقي التكاثرية .
٢. القصور الكلوي و الأمراض الكبدية .
٣. فرط نظائر البروتين في الدم .
٤. الأدوية مثل الأسبرين و الديبيريدامول (مضاد تجمع صفيحات).

❖ يجب إيقاف الأدوية ذات الفعالية المضادة لتجمع الصفيحات :

- عند النزف الشديد .
- المريض الذي سيخضع لعمل جراحي .

جامعة قاسيون الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

THANKS FOR LISTINING