

# نگر و ز خونریزی دهنده پوست ناشی از داروهای کومارین (گزارش اولین مورد در ایران)

دکتر محسن نفیسی\*  
دکتر عماد وقار\*

بیمار بعلت ورم پاها و دست‌چپ توأم با درد که از بیست روز قبل ایجاد شده به بیمارستان مراجعه کرده است. ابتدا پای راست بیمار درد گرفته و بتدریج دچار ورم شده و بعد پای چپ و سپس دست‌چپ بیمار نیز مبتلا شده است. روز بروز بر شدت درد افزوده شده و در این مدت بیمار تب می‌کرده و سرفه و خلط خونی نیز داشته است که دو علامت اخیر با مراجعه به طبیب بهبودی یافته است. اشتهای بیمار کم شده و اجابت‌سزاج دیر بدیر صورت می‌گیرد. بیمار چهار ماه قبل وضع حمل کرده و تا بیست روز قبل که دچار بیماری شده است فرزند خود را شیر سیداده است. در زایمان اخیر بیمار دچار پارگی دستگاه تناسلی خارجی شده که عفونت یافته و با مراجعه به پزشک بهبود یافته است.

استحانات فیزیکی - حال عمومی بیمار نسبتاً خوب است. اندکی کمخون بنظر میرسد درجه حرارت در روزهای اول بستری شدن بین ۳۸ - ۳۹ سانتی‌گراد نوسان داشته است - صداهای قلب طبیعی است.

دستگاه تنفسی - در قاعده ریه راست ماتیته و از بین رفتن صدا موجود که بتدریج این نشانه هم کاملاً از بین رفته و صداهای تنفسی بخوبی بگوش میرسیده است - دستگاههای گوارش - لنفاوی اعصاب و ارتباطات طبیعی است.

معاینات: در معاینه دست‌چپ نسبت به دست راست حجیم‌تر بنظر میرسد. در لمس دست چپ دردناک است - درد تا ناحیه زیر بغل و قسمت چپ قفسه صدری نیز وجود دارد. در دست راست اختلالی موجود نیست. پای چپ بیش از پای راست ورم دارد و هردو دردناک است - این ورم و خیز گوده گذار نیست - وریدهای سطحی اندامها نمایان هستند. در تمام اندامها نبض شریانی

داروهای ضد انعقادی خوراکی از دسته کومارین‌ها مصرف فراوانی در پزشکی دارند - عوارض شایع و شناخته شده این سواد فراوانند - مصرف نا بجا و نامتناسب آنها موجب کاهش بیش از حد مقدار پروتئین شده و در نتیجه سبب خونریزی می‌گردد. ضایعات جلدی دارویی مانند سایر داروها ممکنست در اثر استعمال آنها بوجود آید و کاسلا شناخته شده است - علاوه بر عوارض فوق در سالهای اخیر عارضه دیگری، که موجب خونریزی شدید پوستی که بطور ناگهانی و سریع در قسمتی از بدن پیش می‌آید، شرح داده شده که همراه نگر و ز پوست بوده و معمولاً ۳ تا ۱۰ روز پس از شروع درمان تظاهر مینماید و بعد از ۴ تا ۶ هفته بهبودی مییابد. نکته جالب اینکه ظهور چنین عارضه موجب قطع درمان با سواد انعقادی نمی‌گردد و بایستی درمان را با همان سواد و یا هپارین ادامه داد.

تاریخچه - در سال ۱۹۶۳ Flood و همکارانش برای اولین بار گزارشی راجع باین عارضه منتشر نمودند که در طی درمان ترومبوپلیت مهاجری با Bishydroxy Coumarine بآن برخورد نموده و بیمار دچار گانگرن پستان شده بود. پزشکان اروپائی بیشتر از سایر ممالک بدین عارضه برخورد نموده‌اند بطوریکه از ۸۷ مورد گزارش شده ۸۴ مورد آن در کشورهای اروپائی و فقط ۳ مورد در امریکاشا شده است.

در سال گذشته در بخش طبی یک مرکز پزشکی پهلوی برای اولین بار باین عارضه برخورد شده و چون از لحاظ درمان نکات قابل توجهی وجود دارد لهذا مبادرت به گزارش آن جهت اطلاع همکاران مینمائیم.

شرح حال بیمار - خانم ر - ن ۲۲ ساله اهل زرین کسوه خانه دار و دارای همسر و سه فرزند.

\* - گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

## بحث

نکروز پوستی که عبارت از مرگ یک سلول یا یک دسته از نکروز سلولهای پوستی میباشد شامل شش دسته: نکروز دلمه Coagulative، پنییری یا Gummatous، Cascous، نکروز آبکی یا Liquefactive، نکروز انزیمی Enzymatic و بالاخره نکروز گانگرنی میباشد.

نکروز دلمه؛ فراوان و در اثر انسداد شرائین و یا اختلالات عروقی مشاهده میشود که در اثر کمخونی و ایسکمی بوجود میاید.

نکروز پنییری؛ که بافت قوام پنییری پیدا نموده و یکی از خصوصیات مهم سل و گاهی در تولارمی و عفونت های قارچی و بیماریهای اسپروکتی نیز ممکن است مشاهده شود. نکروز در اثر سیفیلیس نسج را بقوام و حالت الاستیکی درمی آورد که در نکروز گوسی دیده میشود.

نکروز آبکی؛ که ویژه نسج مغزی است ولی اتفاقاً در پوست نیز مشاهده میگردد. پوست نرم و حالت آبکی پیدا نموده این حالت بعلت وجود نوتروفیل های سرشار از لیزوزیم بوجود میاید.

(نکروز فیبرینوئیدی که اصطلاح صحیح و بجائی نبوده و در ضایعات التهابی بعلت رسوب فیبرین بشکل موضعی تظاهر مینماید.)

نکروز انزیمی؛ که در اثر انزیمها مانند نکروز نسج چربی که موضعی است و در اثر انزیمهای لیپولیتیک بوجود میاید. و بالاخره نکروز گانگرنی؛ که قسمت وسیعی از پوست گرفتار میشود و اکثراً همراه با عفونتهای دیگر میباشد. گانگرن خشک در اثر نکروز بافت در اثر انسداد شرائین پیش میاید و گانگرن مرطوب نتیجه فعالیت باکتریهای مختلف بر روی نسج مرده میباشد.

ممکنست این نکروز فقط اپیدرم را مبتلا نموده ولی گاهی تمام قسمتهای مختلف پوست آزرده میشود. و چهار فعالیت اصلی سلولهای پوستی شامل؛ ایجاد انرژی برای فعالیت های متابولیکی- ساخت انزیمها و پروتئین های لازم برای تربیم بافت - نگهداری و خصوصیات اسمزی و شیمیائی و بالاخره تربیم و تکثیر پوست مختل می گردد.

عواملیکه ایجاد نکروز مینمایند ممکن است ایسکمی و کم خونی - عوامل فیزیکی - عوامل شیمیائی - عوامل میکروبی - عوامل ایمونولوژی و یا اختلالات ژنی باشد که فقط فهرستی از چهار عامل اصلی در جدول یک (اقتباس از S. L. Moscheua) شرح داده میشود.

جدول یک - تقسیم بندی علل نکروز پوستی

الف - کمخونی و ایسکمی :

۱ - اختلالات انقباضی عروقی: سندرم رینو - زخمهای ایسکمی هیپرتانسیونی - آرگوتیسم - حوادث تزریق داخل شریانی.

حس میشود. تغییر رنگی در اندامها محسوس نیست - معاینه دستگاه تناسلی طبیعی میباشد.

نشانه های آزمایشگاهی - تعسداد گویچه های سفید متغیر و در حدود ۱۰۰۰۰ و گویچه سرخ ۳/۵ میلیون - هموگلوبین ۱۱ گرم درصد - رتیکولوسیت ۳٪ - هماتوکریت ۲۸٪ - انیزوسیتوز ++، هیپو- کروم ++، اتوزینوفیل ۲٪، سگمانته ۷٪، لنفوسیت ۲۰٪ و ونوسیت ۳٪.

در آزمایشهای ادرار: گویچه های سرخ بین ۲۰-۱۰۰ عدد و گویچه سفید ۴-۱۲ عدد در هر میدان میکروسکوپی. البومین ۲۰/۲۵ گرم در لیتر. سرعت سدیمانتامیون در ساعت اول ۱۱۹ میلیمتر - اوره خون ۲۶/۲۶ گرم در لیتر - زمان انعقاد ۵ دقیقه و ۴۰ ثانیه - کشت خون در چندین نوبت منفی بوده است - زمان و مقدار پرترومبین در چهارمین روز بستری شدن ۲۰٪ و ۳۰ ثانیه بوده است.

درمان های انجام شده و نحوه پیدایش نکروز پوستی :

بیمار با تشخیص ترومبولیت هردو پا و شانه و دست چپ تحت درمان با هپارین و ترومبکسان Acetate Bishydroxy coumarin قرار گرفت - هپارین بمدت دو روز؛ روزانه ۳۰۰ واحد ترومبکسان روز اول سه قرص روز دوم دو قرص و روز سوم یک قرص به بیمار تجویز شد. بدنبال تجویز ترومبکسان در روز سوم در پای چپ بیمار در ناحیه طرفی خارجی ران اکیموزی وسیع ایجاد شد و با فکر خونریزی ایجاد شده در اثر اختلال انعقادی درمان ضد انعقادی قطع گردید. وسعت ناحیه اکیموتیک ۱۰ x ۳ سانتی متر بود بعداً مشاهده شد که ناحیه مزبور دچار نکروز با حدود مشخص میباشد که از پوست سالم با یک خط مضمرس مجزا میگردد. در مایع طاول در هر میدان میکروسکوپی ۱۰-۱۵ پولی نوکلتر و تعداد کمی باسیل های گرام منفی موجود بوده است در بیوپسی که از ناحیه نکروزه و اکیموتیک برداشته شد خیلی بندرت در نسج پوست گویچه های سفید دیده شده است. بعد از بروز اکیموز در سطح ران تشخیص نکروز ایسکمیک داده شده و درمان با پنی سیلین و استرپتومیسین و هپارین وریدی آغاز گردید.

بتدریج ناحیه مزبور در ظرف چند روز نکروز یافته که شامل پوست و نسوج زیر جلدی بوده و نسوج نکروز یافته اسفاسله شد و نسوج مزبور تدریجاً جدا شده و نسج عضلانی آشکار گردید و تمام نشانه های انسدادی وریدی و فلیپت و احتمالاً عوارض ریوی آن بعد از یک هفته درمان با هپارین کاملاً از بین رفت.

با انتقال بیمار به بخش پلاستیک بیمارستان امیر اعلم و پیوند پوستی، بیمار با وضع خوب و رضایت بخشی مرخص گردید.

جنس مؤنث بوده و سن آنها بین ۱۶ - ۹۳ سال متغیر بوده است. چنین فردی بعلت ترومبوفلیت یا آسبولی یا هردو تحت درمان با داروهای ضد انعقادی قرار می گیرد. در بین داروهای ضد انعقادی فقط ترکیبات کومارین سبب بروز ضایعات جلدی نکروزانت میشوند (جدول دو). از سومین تا دهمین روز درمان با مشتقات کومارین تغییرات خونریزی دهنده دردناک و بطور ناگهانی در پوست بروز میکند. این ضایعه نامنظم بوده و وسعت آن نیز قابل پیش بینی نیست و در بیشتر موارد نیمه تختانی بدن را فرا میگیرد.

جدول دو - ترکیبات کومارین که بعنوان عوامل ایجادکننده

ضایعات جلدی خونریزی دهنده شناخته شده اند

نام دارو	تعداد عارضه
۱- Bishydroxycoumarin (Dicoumarol)	۲۷
۲- Phenprocoumon (Marcumar) (Liquumar)	۲۰
۳- Phenindione (Danilone) (Hedulin)	۲
۴- Acenoucoumarol (sintrom)	۸
۵- Ethylacetate Biscoumarin (Tromexan)	۷
۶- 3/3Ethyl bis (4oxy coumarin (Pertromben)	۱
۷- Sodium warfarin (coumarin sodium)	۳

این ضایعات ممکنست تغییر مکان دهند و زود گذر باشند یا بر عکس تظاهرات حاصله ممکنست ثابت باقی بمانند. اولین تظاهر عارضه دردی است که گاهی همراه قرمزی زود گذر موضعی میباشد. بعداً در این ناحیه ممکنست تعدادی پتشی ظاهر شود پس از مدت کوتاهی (یا از همان ابتدا) ممکنست لکه های اکیموتیک برنگ قرمز تیره تا قرمز متمایل بآبی و یا سیاه) همراه خیز پوست با حدود کاملاً مشخص و نامنظم جغرافیائی پدید آید. متعاقب این تغییرات نکروز گانگرن دار یا نقاط انفارکتوس خونریزی دهنده در پوست پدید می آید و پوست ناهموار شده و در پس این تحولات نسج پوستی تا چربی زیر جلدی منهدم میشود. گاهی اوقات انهدام پوست تا فاسیا نیز میرسد.

برحسب شدت انهدام پوست ممکنست ضایعه کاملاً برطرف شود و هیچ اثری از آن باقی نماند و گاهی بهبودی همراه نسج گرانولاسیون و سیکاتریس میباشد و بالاتر از آن زمانی با برداشتن نسج نکروزه و پیوند پوست قطع عضو نیز لازم میشود ولی باید دانست که هیچیک از ترکیبات هپارین در ایجاد این عارضه دخالتی ندارند. پاتوژنز - در تمام موارد ضایعات جلدی منجر به گانگرن نکروز دار پوست نمیشوند معجزاً در بعضی موارد پیشرفت تدریجی ضایعات جلدی سبب ایجاد نکروز گانگرنی پوست و تغییرات شدید و ناهموار پوستی میگردد.

۲ - آسبولی : اتروماتوز - چربی و گازی - ترومبو آسبولیک ( عفونی و غیر عفونی).  
۳ - ضایعات اولیه عروقی : ترومبوانژییت انسدادی - اترو- اسکروز انسدادی فلگماسیاسرو لنادولانس .

۴ - ضایعات نوع التهابی عروقی: پلی ارتریت ندوزا - ارتریت روما توئید - لوپوس اریتماتوز منتشر - گرانولوماتوز واگنر - ارتریت شریان تامپورال .

۵ - دیس پروتئیمی ها : کریوگلوبولینی - کریوفیبرینوژنمی .  
۶ - انعقاد متعدد و منتشر داخل عروقی : راکسیون شوارتزین - آسبولی چربی - سندرم Kasbach-Merrit .

ب - عوامل فیزیکی : سرما و گرمای زیاد - ضربه - اشعه X و الکتریکی .

ج - عوامل شیمیائی : استعمال داروهای کومارین (خوراکی) - داروهای ایجادکننده تاول (خردل) .

تزریق داخل وریدی B. S. P لوفدو نورایی نقرین که در زیر پوست نفوذ کند .

سم بار و عنکبوت - ورود انزیمهای غیر معمول در خون و نسج

د - عوامل میکروبی : عفونت های باکتریائی : سیاه زخم - دیفتری - استرپتوکوک همولیزی - پسودوموناس - سل - جذام .

زونا - آبله مرغان .  
سیفلیس - بجل .  
تیفوس .

اسپیاز - شیستوزومیاز .  
نوکاردیوز - اکتینیویکوز - اسپيروکتوز - کریپتوکوکوس - بلاستو میکوزومونیلیا .

چنانکه در جدول فوق ملاحظه مینمائید داروهای کومارین یکی از عوامل ایجادکننده نکروز پوستی بشمار میروند.

توصیف بالینی ضایعات جلدی - در انواع مشخص به بیمارانی برخورد میکنیم که غالباً زن بوده و معمولاً چاق میباشند. از مطالعه شرح حال های مختلف ثابت شده است که بیش از ۹۰٪ مبتلایان از

کومارین قابلیت نفوذ عروق موئینه‌ای قبل از کاهش سطح پرترو- مبین خون نقصان مییابد. بنابراین عمل تغییر یافته عروق موئینه‌ای نمی‌تواند نتیجه حاصل از کاهش مقدار پرترومبین خون باشد. ST Mc Carter و همکارانش در سال ۱۹۴۴ اثرات سرخی بیس هیدرو- کسی کومارین را با تجویز مقدارهای کشته و سمی بروی سگ امتحان نمودند. با وجودیکه ضایعات جلدی توصیف شده پدید نیامد معهداً آنها تغییرات عروقی سمی را در رگهای حیوان کشف نمودند. این تغییرات هم در جریان خون ریوی هم در جریان خون عمومی اتفاق افتاد. پروفیگراسیون اندوتلیال عروقی - تغییرات استحاله‌ای در عضلات صاف و رشته‌های الاستیک دیواره‌های عروقی - پاره شدن عروق کوچک و خونریزی اطراف عروق از تغییرات حادث از نظر پاتولوژی بودند. بعداً بنظر رسید که این ضایعات، تظاهرات سمی ترکیبات کومارین می‌باشند که بطور شیمیائی بر سیستم عروقی پوست اعمال اثر مینمایند. در هر حال سوقیمت دقیق تشریحی ضایعات حاصله محتاج تحقیق و تفکر بیشتری میباشد.

پاتوژنز پیشنهاد شده - موضوع قابل بیان که با وضعیت آسیب شناسی ابتدائی ضایعه مربوط باشد در تحقیقات Humble توجه شده است - نامبرده مکانیسم ایجاد خونریزی پتشیال پوست را تحقیق کرده است. در ۱۷ مورد از پورپورا اعم از پورپورای با کمبود پلاکت یا بدون کمبود پلاکت ( و منجمله یک مورد از هیپوپرترومبینی اولیه) او توانست ثابت کند که پارگی و خونریزی موضعی عروق کاپیلر منجر به ایجاد پورپورا پتشی می‌گردد. ایسن خونریزی در منطقه‌ای اتفاق می‌افتاد که ارتریولهای کوچک شدیداً منقبض بوده و قبل از ایجاد حلقه موئینه‌ای ناگهان اتساع حاصل نموده‌اند. Landis توانست نشان دهد که فشار داخل موئینه‌ای در محل اتصال ارتریول به موئینه بیشتر از سایر نقاط است. همانطوریکه بخوبی میدانیم ونولهای کولکتور با حلقه شریانی موئینه‌ای در پوست اتصال دارند. احتمالاً محل اولیه اثر سمی دارو های انعقادی در حلقه عروقی پوست و بطور صحیح تر در محل اتصال ارتریول کوچک به موئینه میباشد. با روشن شدن اثر دارو های ضد انعقادی میتوان مراحل مختلف بالینی این اختلال جلدی را شرح داد. قریزی اولیه پوست که بتدریج محو میشود از نظر بالینی با اتساع حلقه عروقی جلدی توافق دارد. پتشی در اثر پاره شدن دیواره عروق موئینه‌ای پوست در محل اتصال ارتریول به موئینه میباشد. در اثر بهم پیوستن پتشی‌ها که در اثر کاهش مقدار پرترومبین خون پدید می‌آید آکیموز ایجاد میشود که ناشی از یک دوره ۳ - ۱ روزه تجویز داروهای ضد انعقادی است.

عوامل انعقادی : مقدار پرترومبین خون - در حالیکه در بعضی موارد سطح و مقدار پرترومبین خون در اثر داروهای ضد انعقادی پائین است پدیده‌های خونریزی دهنده در سایر نقاط بدن بطور استثنائی ممکنست دیده شود. در بیشتر بیماران با مقدار داروی ضد انعقادی که مصرف میگردد سطح پرترومبین خون آنها ثابت میماند. پزشکان با تجربه بخوبی از کاهش شدید مقدار پرترومبین خون در مواردی که تجویز داروی ضد انعقاد ناشی از اشتباه و حساسیت بیمار نسبت به دارو باشد آگاهی دارند ( حتی اگر هیچگونه خونریزی در پی آن اتفاق نیافتد). بنابراین علت بروز تظاهرات جلدی خونریزی دهنده کمبود پرترومبین نمیباشد. کلیه مولفین که در این مقاله از آنها نام برده شده بالاتفاق عقیده دارند که هیچگونه ارتباطی بین کمبود پرترومبین خون و ضایعات جلدی حاصله وجود ندارد. این موضوع بوسیله مطالعات انعقادی بررسی و تأیید شده است. بنابراین بنظر نمیرسد که اختلالات انعقادی حاصله منجر به ایجاد ضایعات جلدی ناسرده گردد [۳].

عامل الرژیک یا ایمنی: برای شناسائی احتمال الرژیک بودن عارضه جلدی در اثر تجویز داروهای ضد انعقادی Stefaneli و همکارانش در یک مورد چهل روز بعد از شروع ضایعات پوستی در پوست بیمار تست جلدی و خراشی با Phenprocoumon ( یکی از ترکیبات کومارین) انجام دادند. هیچگونه ضایعه یا عکس العملی فوری یا تاخیری بروز نکرد. آنها از این آزمایش نتیجه گرفتند که این ضایعات جلدی منشاء و علت الرژیک ندارد. با احتمال بسیار کم ممکنست پدیده‌های زیر در بروز این ضایعات جلدی نقشی داشته باشند. این عوامل عبارتند از ضربه - پدیده ارتوس و پدیده شوآر- ترین .

نتایج حاصله از بیوپسی و اتوپسی : این مطالعات از سواردی از بیماری بدست آمده که مطالعات بیوپسی و در بعضی از سوارد مطالعات پس از سرگ امکان داشته است. مشاهده شده است که تعداد شریانهای موجود در ناحیه ضایعه کم میباشد. در ضمن موئینه‌ها و ونولها و حتی گاهی وریدها دچار ضایعه هستند. وریدها اغلب توسط ترومبوس سدود میشوند. خونریزی و نکروز بافت پیوندی و چربی در بیشتر موارد شدید دیده شده است بنابراین در تظاهرات فوق العاده شدید انفارکتوس خون ریزی دهنده پوست و نسوج زیر جلدی مشاهده میشود.

اثرات سمی ترکیبات کومارین : مدارکی وجود دارد که کومارین و مشتقات آن اثرات سمی روی اندوتلیوم عروق اعمال میکنند Schmid و Neumayr نشان داده‌اند که با استعمال ترکیبات

مرحله بعدی که در طی آن انفارکتوس خونریزی دهنده اتفاق می افتد (که از نظر بالینی بعنوان نکروز گانگرن دار شرح داده شد) با ترومبوز ونولها که منجر به ایجاد توقف در حلقه عروقی جلدی میشود هماهنگی دارد. در موارد فوق العاده شدید انفارکتوس که تمام چربی زیر جلدی نکروزه و منهدم میشود در اثر انسداد عروقی وریدهای بزرگتر پوست و نسوج زیر جلدی است.

بنابراین از نظر تئوری بین شرح حال های بالینی این ضایعات و نتایج حاصل از ضایعات سرخی بافتی و فیزیوپاتولوژیک وابستگی زیادی وجود دارد. بعلاوه شخصیت نهفته ضایعات جلدی و وسعت گرفتاری آن اکنون میتوانیم این حقیقت را درک نماییم که ضایعات جلدی این بیماری ممکنست سبب ایجاد نکروز خونریزی دهنده کامل پوست گردد. و یا ممکنست فقط یکی از مراحل ضایعات جلدی یادآور شده منجر گردد. و یا حتی به نکروز کوتاه مدت پوست منجر شده و بزودی بهبود یابد. خوشبختانه از نظر بالینی باید این نوید را داد که بوسیله بیوپسی متعدد میتوان این فرضیه را به اثبات رسانید. معهذاً مراحل اولیه این ضایعات آتندر سریع اتفاق می افتد که یک مرحله سرعت جای خود را به مرحله دیگری میدهد. بنابراین بیوپسی متعدد و پی در پی به فواصل چند دقیقه باید انجام شود تا بتوان یافته های بالینی و آسیب شناسی ضایعات جلدی را بهم ربط داد. بیگمان در پیدایش این ضایعات جلدی بعنوان یک عارضه درمان ضد انعقادی فاکتورها و عوامل بطور *In Vivo* اعمال اثر میکنند که تنها با بیوپسی نمیتوان به مطالعه این عوامل پرداخت. بر طبق همین نظر مطالعات فیزیوپاتولوژی کافی لازم است که پاتوژنز پیشنهاد شده را اصلاح کرده و ثابت نماید.

ضایعه جلدی فوراً داروی ضد انعقادی را قطع مینمایند در حالیکه ادامه درمان در زمان بروز و پس از پیدایش ضایعات جدید جلدی ظاهراً سبب بروز ضایعات جلدی نا مساعد و پیدایش ضایعات جلدی جدید نمیشود. و یا موجب تشدید ضایعات قبلی نمیکردد. و در ضمن بهبودی ضایعات قبلی را به تعویق میانندازد. هنگامیکه دو یا چند دوره داروی ضد انعقادی به یک بیمار تجویز میشود آنوقت توضیح ضایعه دشوار میگردد. برای مثال بعضی از بیماران در طی دو دوره درمان با ترکیبات کومارین در دوره اول یا دوم دچار ضایعات جلدی میشوند و بعضی از بیماران در طی هر دو دوره درمان ضد انعقادی دچار ضایعات جلدی میشوند با توجه باینکه داروی تجویز شده در طی دو دوره مختلف باشند. یکی از بیماران در اولین دوره از سه دوره درمان ضد انعقادی دچار عوارض جلدی شد در این مورد در اولین دوره بیس هیدروکسی کومارین و در دومین دوره هپارین و در سومین دوره هردو دارو (بیس هیدروکسی کومارین و هپارین) تجویز شد و در یک مورد دیگر ضایعه جلدی فقط در سومین دوره ضد انعقادی ظاهر گشت.

عواملی که سبب کنترل و پیشگیری این ضایعات در طی یک یا چند دوره درمان ضد انعقادی (در ضمن بکار بردن ترکیبات کومارین) میگرددند موضوعی است که تاکنون لاینحل مانده است. نتیجه - در طی درمان با داروهای ضد انعقادی خوراکی از سشتات کومارین بایستی متوجه بود که بین روز سوم تا دهم بعد از استعمال دارو ممکنست نکروز پوستی ایجاد شود. در هنگام بروز این عارضه بایستی درمان ضد انعقادی قطع شود بلکه با تزریق هپارین یا یک نوع داروی خوراکی ضد انعقادی دیگر بدون ترس و واهمه باید ادامه یابد. هیچگونه نشانه ای برای پیش گیری این عارضه در حال حاضر وجود ندارد.

#### References:

- 1- Nal. M. Robert et al; J.A.M.A. 192: 603-608, 1965.
- 2- B.L. Schiff and A.B. Kern; Arch. Dermatology 98 : 136-137 August 1968.
- 3- S.L. Moschella; M. Clin. N.A. 53: 259-274, March 1969.
- 4- R.B. Erdmann M. D. ; N.E.J.M. 273: 1370-1378; 25-1965.
- 5- Conn; Current Therapy: 732-739, 1967
- 6- Goodman, Gilma; The Pharmacological Basis Therapeutics 1443: 3ed 1966, MacMillan.