

# فنیل کتون اوری

دکتر صادق مختارزاده (\*) — دکتر جلال شریفی (\*\*)

سه مورد بیماری فنیل کتون اوری برای اولین مرتبه در بیمارستان بهرامی تشخیص داده شد. از آنجائی که سن بیماران بیش از دو سال بود از نظر درمان کار زیادی انجام نشد. نقص رشد فکری علامت بارز هر سه بیمار بود.

اندازه گیری فنیل آلانین خون و متابولیت های آن در ادرار، تغییرات متابولسم تربیتوفان و تیروزین، اندازه گیری فعالیت آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز کبدی و تست تحمل فنیل آلانین امکان نداشت؛ لذا فقط با تست کلرورفریک ادرار که پس از تجویز رژیم کم فنیل آلانین منفی شده و مجدداً با تجویز رژیم معمولی مثبت شد، تشخیص تأیید گردید.

## شرح حال اول

اولین بیمار بنام ا-ح از اصفهان بود که توسط یکی از متخصصین اعصاب با تشخیص ضایعه عصبی به بیمارستان بهرامی معرفی و در بیستم مهر ماه ۱۳۴۵ بستری گردید. بیمار پسر است ۲۶ ماهه بوزن ۱۳ کیلوگرم و قد ۸۰ سانتیمتر که هنوز نمیتوانست حرف بزند، راه برود و حتی بایستد.

از یکسالگی حملات تشنجی بصورت پتی مال برایش پیدا شده که گاهی هر روز در حدود ۱۰ مرتبه و هر بار بمدت چندین ثانیه حملات تکرار میشدند. وجود پتی مال در الکترو-آنسفالوگرام که بعداً بعمل آمد، تأیید شد (صرع دیا سنفالیک از تیپ پتی مال واریانت).

پدر بیمار ۳۱ ساله و مادر او ۲۵ ساله، هر دو سالم و دختر عمو و پسر دایی هستند فرزندان دیگر ایشان یک دختر ۷ ساله و یک پسر ۵ ساله و یک دختر یکماهه همه سالمند.

مدت حاملگی، زایمان، دوران نوزادی طبیعی بوده است. در روز سوم تولد ایکتر فیزیولوژیک بمدت ۴ روز داشته است و بدون ناراحتی ایکتر از بین رفته است.

در ۲۰ روزگی در مسافرت بتهران اتومبیل آنها واژگون شده ولی هیچ ناراحتی ایجاد نگردیده است. واکسن آبله در ۶ ماهگی تزریق کرده و بعد از آن ناراحتی نداشته، اخیراً واکسن وبا تلقیح کرده و در ۱/۵ سالگی سرخک گرفته و عارضه ای ایجاد نشده است. تغذیه از شیر مادر و سپس غذاهای معمولی بوده است.

\* استاد بیماریهای کودکان.

\*\* استادیار گروه بیماریهای کودکان.

بیمار میبیند و میشنود ولی تشخیص نمیدهد. پدر و مادرش را نمیشناسد. بدون جهت میخندد اگر با نزدیک شوند حالت ترس پیدا میکند.

رفلکسها بزحمت جواب میدهند، رفلکسهای سکمانتال طبیعی است. قلب و کبد و طحال و ریه و پوست و چربی زیر پوست و چشم و استخوانهای جمجمه، لگن و ستون فقرات طبیعی است. فرمول و شمارش گلوبولی، امتحان ادرار و اندازه‌های بدن و بیضه‌ها طبیعی است، تونوس عضلات کمتر از طبیعی است.

بطور خلاصه بیمار تا آخر رشد مغزی شدید دارد و تقریباً ایدیواست، نمیایستد، تکلم نمیکند، شناسائی ندارد و رشد جسمی او طبیعی است.

برای تشخیص افتراقی بیماریهایی که با تا آخر رشد فکری توأم میباشند مطرح شد ولی چون علائم بالینی بنفع بیماریهای مربوطه نبود تشخیصهای فوق از نظر بالینی رد شد.

بوی مخصوصی که شبیه به بوی ادرارموش است در بیمار موجود نبود بعلاوه تغییر رنگ پوست یا چشم واضح نبود.

موی بیمار کمی بور بود که از نظر شباهت بموی مادر با تلوژیک بحساب نیامد. از نظر ساده بودن امتحان ادرار درخواست امتحان ادرار از نظر دفع فنیل پیرویک اسید شد. جواب اول منفی بود ولی از آنجائیکه امتحان سایر موارد مشکل و غیر عملی بود، بعلاوه بیماری او بیشتر شباهت به بیماری متابولیکی داشت و بدلائل فوق تشخیصهای دیگر کمتر مطرح بود، درخواست مجدد آزمایش ادرار از نظر جستجوی فنیل پیرویک اسید گردید. با کمال تعجب مشاهده شد که این آزمایش ادرار مثبت است. این امتحان چندین مرتبه تکرار شد و دفعات بعد هم مثبت بود. برای جلوگیری از اشتباه، ادرار بیمار با آزمایشگاه خصوصی و آزمایشگاه بیمارستان فیروز گره فرستاده شد؛ بازم آزمایش مزبور شدیداً مثبت بود.

آزمایش کاذب مثبت در بیماری تیروزیل اوری و هیستیدین اوری هم ممکن است پیدا شود لذا لازم بود ثابت شود که تست مثبت مربوط به دفع فنیل پیرویک اسید است.

اندازه گیری فنیل پیرویک اسید، فنیل استیک اسید، ارتوهیدروکسی فنیل استیک اسید ادرار بطریقه کروماتوگرافی ازدانشکده درخواست گردید. در آن موقع انجام این آزمایش برای دانشکده امکان نداشت و لازم بود فنیل آلانین خون اندازه گیری شود زیرا در حال عادی مقدار فنیل آلانین خون ۴/۱، الی ۲ و حداکثر تا ۴ میلیگرم درصد سانتیمتر مکعب پلاسما است و در بیماری که فنیل پیرویک ادرار دفع می کند به بیش از ۱۵ میلی گرم درصد میرسد. متأسفانه در آن تاریخ اندازه گیری فنیل آلانین میسر نبود.

کاغذهای فیلتر جاذب مخصوصی وجود دارد که اگر یک قطره خون روی آن ریخته شود پس از خشک کردن میتوان بطریقه توقف رشد باکتری با متد گاتری پی بمقدار فنیل آلانین

تست کلرورفریک ادرار در بیمارستان و خارج مثبت بود که با رژیم کم فنیل آلانین منفی شد و با رژیم مجدد معمولی مثبت شد .

### شرح حال سوم

بیمار سوم بنام ب. ک. در تاریخ سیزدهم خرداد ۴۶ بستری گردید . بعلت عقبماندگی عقلی و ناتوانائی در راه رفتن و تکلم مراجعه کرده است .

موقع بستری شدن پسر ۲۵ ساله بوزن ۱۴ کیلو گرم بود . حاملگی ، زایمان و دوران نوزادی اوطبیبی بوده است .

پدر ۳۵ ساله ، مادر ۲۲ ساله سالم و پسرعمو و دختردائی هستند ، يك فرزند دیگر داشته اند که تا ۵ سالگی راه نیافتاده و تا ۶ سالگی تکلم نکرده و بعلت ابتلاء بسرخک در بیمارستان بیمه های اجتماعی فوت کرده است . بیمار درسه سالگی بسرخک و بتازگی به سیاه سرفه مبتلا شده است . تغذیه از شیرمادر و شیرهای دیگر بوده است .

موی سر بور ، چشمهای میخی ، مژه و ابرو قهوه ای مایل به خرمائی است .

میبیند ، میشنود ولی خوب نمیفهمد . بعضی حرکات را با فرمان انجام میدهد .

سردر محور عمودی دائماً حرکت میکند ، در موقع گرسنگی چهار دست و پا بطرف خوراکی میرود ، خوراکی را تشخیص میدهد و خودش بر داشته و میخورد . سایر دستگاهها طبیعی است . از نظر هوشی حدودا یدیواست .

تست ادرار از نظر کلرورفریک مثبت و بار رژیم کم فنیل آلانین منفی و مجدداً بار رژیم معمولی مثبت شد و بیمار با تشخیص فنیل کتون اوری و تجویز رژیم مرخص گردید .

### بحث

ده سال قبل واژه فنیل کتون اوری به بیماری گفته میشد که از نظر قوای فکری عقب افتاده بود و مقدار زیادی فنیل پیرویک اسید از راه ادرار دفع میکرد .

اینک فنیل کتون اوری به افرادی که از نظر بالینی طبیعی بوده ولی عیب ژنتیک دارند اطلاق میشود . این بیماری بوسیله يك ژن مغلوب منتقل میشود .

مطالعاتی که توسط Guthrie و Whintnez در ۴۰۰۵۶۸ نفر انجام شد شیوع بیماری را بین يك نفر در ۱۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ نفر نشان داده است یعنی ۱ - ۲ درصد مردم حامل ژن معيوب هستند .

اولین مرتبه در سال ۱۹۳۴ Folling در ادرار ۱۰ نفر که عقبماندگی روانی داشتند فنیل پیرویک اسید پیدا کرد و فعلا این بیماری یکی از علل مهم تأخیر رشد دماغی است .

مطالعات بعدی نشان داد نقص عمل آنزیمی که موجب هیدروکسیله کردن فنیل آلانین و تبدیل آن به تیروزین میشود موجود است در نتیجه فنیل آلانین در خون و مایعات بدن تجمع یافته و بعد از ترانس آمیناسیون بصورت فنیل پیروات و فنیل لاکتات و فنیل استیل گلوتامین از راه ادرار دفع میشود .

حدود ۱۰ درصد فنیل آلانین اضافی بصورت ارتوهیدروکسی فنیل استیک اسید دفع میشود و این اسید در ادرار بیماران مبتلا به فنیل کتون اوری که مقدار فنیل آلانین خون آنها کمتر از ۱۵ میلی گرم درصد است و فنیل پیرویک اسید در ادرار دفع نمیشود قابل اندازه گیری است . ثابت شده است که فنیل آلانین و متابولیت‌های آن در متابولیسم تیروزین و تربیتوفان اختلال ایجاد میکنند .

مثلاً: اثر وقفه بر آنزیم تیروزیناز دارد که موجب تشکیل ملانین میشود و احتمالاً بهمین علت بیماران پوست کم رنگ و چشمان آبی و موی بلوند دارند .

همچنین افزایش دفع اندول پیرویک اسید و اندول استیک اسید در ادرار و کم شدن سروتونین خون باعث وقفه آنزیم‌هایی است که برای متابولیسم تربیتوفان بکار میروند . بوی بدن و ناراحتی‌های جلدی مربوط به دفع متابولیت‌های فنیل آلانین از راه جلد و ادرار است . اکثر بیماران موهای بور و چشمان آبی دارند ، اکثراً حالت‌های گزما توئید و سیوره جلدی دارند و بدن آنها بوی مخصوص دارد .

حدود  $\frac{3}{4}$  موارد الکترو آنسفالو گرام غیر طبیعی دارند و حدود  $\frac{1}{4}$  موارد اپی لپسی دارند .

تظاهرات عصبی بصورت هیپرتونیسیت و لرزش شایع نیستند ولی اکثر بیماران اختلال شخصیت دارند . مهمترین علامت بیماری اختلال شدید روانی است . بیماران مبتلا به فنیل کتون - اوری در موقع تولد و یکماه اول طبیعی هستند . فنیل آلانین پلاسما در موقع تولد بمقدار طبیعی یعنی حدود ۰/۴ الی ۲ میلی گرم درصد است و فنیل پیرویک اسید موقعی در ادرار پیدا میشود که فنیل آلانین خون به حدود ۱۵ میلی گرم درصد برسد . و این حالت ممکن است بزودی در عرض چند روز یا دیرتر تا مدت ۳۵ روز پیدا شود . در این موقع ضایعات پیشرونده مغزی شروع شده و در سن ۲-۴ سالگی به ماکزیمم مقدار خود میرسد .

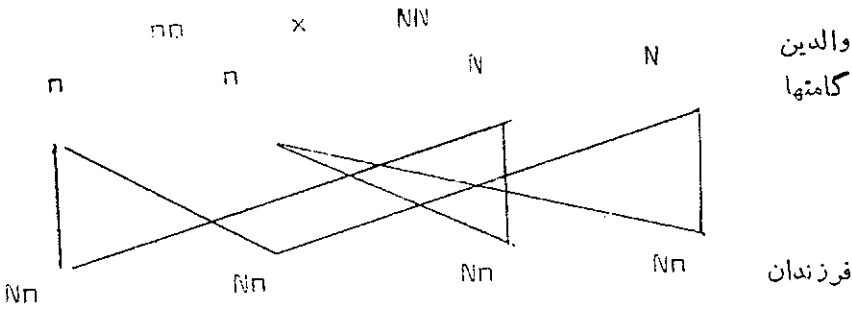
سطح هوشی، در بیش از  $\frac{4}{5}$  موارد درمان نشده، جزء دسته ایدیو یعنی با ضریب هوشی کمتر

از ۲۰ میباشد و از ۲۰ درصد بقیه اکثراً جزء دسته imbecile یعنی ضریب هوشی بین ۲۱-۵۰ دارند و ندرتاً ضریب هوش آنها بالاتر از ۵۰ است . معمولاً افزایش فنیل آلانین خون همراه ضایعه روانی است ولی دیده شده است که افرادی بطور ثابت فنیل آلانین خونشان بالا بوده ولی از نظر هوشی طبیعی میباشند .

بالمعکس عقب افتادگی روانی در فرزندان اشخاص مبتلا به فنیل کتون اوری که فنیل آلانین خونشان طبیعی است دیده شده است .

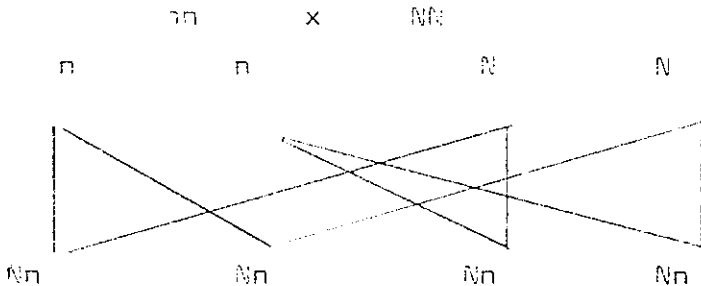
- ۲۵ درصد شانس دارد هموزیگوت و بنابراین با تظاهرات  $\frac{1}{4}$  بالینی باشد .  
 -۲۵ درصد شانس دارد طبیعی یعنی از نظر فنوتیپ و ژنوتیپ سالم باشد .  
 -۵۰ درصد شانس دارد که هتروزیگوت یعنی حامل ژن معیوب باشد . عبارت دیگر از نظر فنوتیپ سالم و از نظر ژنوتیپ حامل باشد .

- ۲- یکی از والدین هموزیگوت و دیگری سالم باشد .  
 شخص مبتلا به بیماری فنیل کتون اوری درمان شده با شخص سالم ازدواج کند .



در این صورت تمام فرزندان از نظر فنوتیپ سالم ولی از نظر ژنوتیپ حامل ژن معیوب هستند .

- ۳- ازدواج یک هتروزیگوت با شخص سالم که شایع است .



کلیه بچه‌ها از نظر ظاهری سالم خواهند بود و هر بچه ۵۰ درصد شانس هتروزیگوت بودن را دارد .

ازدواج دو هموزیگوت یا یک هموزیگوت با یک هتروزیگوت اتفاق نیافتاده است، زیرا در کشورهای عقب افتاده که بیماری را تشخیص نمی‌دهند، افراد مبتلا به سن ازدواج نمی‌رسند و یا نمیتوانند ازدواج کنند و در کشورهای پیشرفته هم مانع از ادواج آنها میشوند .

## بیوشیمی و پاتوژنی

فنیل آلانین یکی از اسیدهای آمینه ضروری و غیر قابل صرف نظر است. حداقل مقدار احتیاج آن در ۲۴ ساعت ۹۰ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم است. از نظر شیمیائی: جزو اسیدهای آمینه حلقوی است و فرمول آن

$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\text{COOH}}{\overset{\text{NH}_2}{\text{CH}}}$$

است ( فنیل + آلانین )

متابولیسیم فنیل آلانین :

قسمتی از فنیل آلانین در بدن تبدیل به پروتئین شده و قسمتی هم هیدروکسیله میشود. هیدروکسیلاسیون در وضع پارا انجام میگردد ( در کربن مقابل اتصال آلانین ) از این جهت متابولیت حاصل را پارا هیدروکسی فنیل آلانین گویند. نام دیگر این ماده تیروزین است تبدیل فنیل آلانین به تیروزین در مجاورت آنزیمی بنام فنیل آلانین هیدروکسیلاز انجام میگردد. ( نام آنزیم از عملی که روی فنیل آلانین انجام داده اکتباس شده است ). تیروزین بدن از جذب در دستگاه گوارش و قسمتی از فنیل آلانین بدست میآید.

متابولیسیم تیروزین بقراریز است :

- ۱- قسمتی در ساختمان پروتئینها دخالت میکند .
- ۲- قسمتی با تشکیل دوبا ( دی هیدروکسی فنیل آلانین ) در ساختمان ملانین دخالت میکند . رنگ پوست و مو و چشم مربوط به ملانین است .
- ۳- قسمتی برای تشکیل آمینهای وازوپرسورمدلوسورنال مصرف میشود .
- ۴- بالاخره مقدار اضافی آمین خود را از دست داده و تبدیل به پارا هیدروکسی فنیل - پیروویک اسید میشود . این عمل توسط آنزیمی بنام ترانس آمیناز انجام میگردد . پارا هیدروکسی فنیل پیروویک اسید تغییرات زیادی کرده بالاخره بصورت استواستیک دفع میگردد .

کمبود عمل فنیل آلانین هیدروکسیلاز :

اگر عمل آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز نقص داشته باشد بلوکی در تبدیل فنیل آلانین به تیروزین ایجاد شده و مواد قبل از بلوک افزایش یافته و مواد بعد از بلوک کاسته میشوند بنابراین فنیل آلانین در خون بالا میرود .

بالارفتن فنیل آلانین پلاسما موجب تغییرات زیر میشود :

الف- متابولیسیم غیر طبیعی فنیل آلانین که ایجاد متابولیت های غیر طبیعی زیر را مینماید :

۱- فنیل پیروویک اسید

متابولیسم تریپتوفان هم مختل شده زیرا با تزریق تریپتوفان مقدار سروتونین خون باندازه افراد طبیعی بالا نمیرود .

متابولیسم طبیعی تریپتوفان مطابق فرمول زیر است :

تریپتوفان ← ۵ هیدروکسی تریپتوفان ← ۵ هیدروکسی تریپتامین ←  
۵ هیدروکسی اندول استالدئید ← ۵ هیدروکسی اندول استیک اسید .

تبدیل تریپتوفان به ۵ هیدروکسی تریپتوفان توسط آنزیم هیدروکسی لاز که موجب تبدیل فنیل آلانین به هیدروکسی فنیل آلانین (تیروزین) میشود انجام میگیرد .

درسال ۱۹۵۸ Page وهمکارانش نشان دادند که عمل آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز درمجاورت متابولیت‌های فنیل آلانین کاسته میشود و تشکیل سروتونین دچار وقفه میشود .

از آنجائیکه سروتونین در متابولیسم مغز مل مهمی را دارا میباشد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شد و نتیجه آن ازانین قرار است :

فنیل آلانین هیدروکسیلاز همان آنزیمی است که تریپتوفان را به ۵ هیدروکسی تریپتوفان تبدیل مینماید . از طرف دیگر فنیل آلانین در خارج از بدن موجب وقفه عمل آنزیم تریپتوفان هیدروکسی لاز میشود زیرا ماکزیمم درجه هیدروکسی لاسیون برای فنیل آلانین ۳۰ برابر تریپتوفان است . بنابراین در بیماران فنیل کتون اوری تجمع فنیل آلانین موجب وقفه هیدروکسی لاسیون تریپتوفان در کبد میشود و موادیکه بعد از هیدروکسیله شدن تریپتوفان بدست میآیند از قبیل سروتونین و ۵ هیدروکسی اندول استیک اسید (۵ HIAA) کمتر شده و کمتر دفع میشوند و از طرف دیگر متابولیسم غیر طبیعی تریپتوفان موجب دفع زیاد اندول ۳ استیک اسید میشود .

واضح است که اگر در بیماران مبتلا به فنیل کتون اوری رژیم کم فنیل آلانین تجویز شود مقدار سروتونین خون و ۵ هیدروکسی اندول استیک اسید (۵ HIAA) ادرار افزایش خواهد یافت (وضع عادی پیدا خواهند کرد) .

اندول ۳ استیک اسید ادرار ۲۴ ساعته در حال طبیعی حدود ۵ - ۱۸ میلی گرم است و در بیماران مبتلا به فنیل کتون اوری ممکن است تا ۲۰۰ میلی گرم افزایش یابد و با تست تحمل تریپتوفان در بیماران فنیل کتون اوری درمان نشده این ماده بیشتر در ادرار دفع میشود .

سروتونین :

سروتونین از دکربوکسیله شدن ۵ هیدروکسی تریپتوفان بدست میآید بنا بر این نام دیگر آن ۵ هیدروکسی تریپتامین است و اسامی مترادف آن عبارتند از:

Serotonin = 5-Hydroxytryptamine = Enteramin = Thrombocytin

سروتونین دارای اثر وازوکنسروکتور میباشد که شبیه آدرنالین است همچنین اثر خیلی

قوی در متابولیسم مغز دارد .

از آنجائیکه سروتونین نمیتواند از جدار سلولها رد شود بنا بر این از باریز مغز و خون نمیتواند عبور کند. بنا بر این سروتونین مغز در بافت مغزی تهیه میشود. با اینکه مکانیسم سروتونین در عمل سلولهای مغزی کاملاً شناخته نشده معهذا کمبود سروتونین ایجاد دپرسیون مغزی و افزایش آن موجب تحریک فعالیت مغزی میشود.

مونوآمین اکسیداز (MAO):

قسمت اعظم سروتونین بوسیله آنزیم مخصوص عامل آمین خود را ازدست داده و بالاخره اکسیده شده و تبدیل به ۵ هیدروکسی اندول استیک اسید (5 HIAA) میشود. مونوآمین اکسیداز (Monoamine oxidase) عمل فوق را انجام میدهد. با کم شدن عمل مونوآمین اکسیداز اثر تحریکی و فعالیت مغز زیاد میشود (بعلت افزایش سروتونین). مواد از قبیل Iproniazid (Marsilid R) میتوانند عمل آنزیم را کم کرده و اثر محرک داشته باشند یعنی با توقف عمل مونوآمین اکسیداز سروتونین مغز افزایش یافته و اثر تحریکی بروزمیکند. در حال عادی سروتونین به پروتئین مخصوص چسبیده و مونوآمین اکسیداز بر آن بی اثر است.

موادیکه بتوانند سروتونین را زودتر از پروتئین جدا کنند و در نتیجه در دسترس آنزیم مونوآمین اکسیداز بگذارند اثر دپرسیو خواهند داشت. از این داروها میتوان Reserpine را نام برد که با مکانیسم فوق اثر آرام بخش دارد. بالابودن فنیل آلانین موجب وقفه عمل تریپتوفان هیدروکسی لازمیشود و تشکیل سروتونین با اشکال مواجه شده و در نتیجه متابولیسم سلولهای مغزی مختل شده و بیماران فنیل کتون اوری رتار دما نتال خواهند داشت.

اختلال متابولیسم تیروزین در بیماران فنیل کتون اوری درمان نشده عبارتست از:

- ۱- جذب تیروزین از راه گوارش کاهش مییابد.
  - ۲- عمل آنزیم تیروزیناز مختل و تشکیل ملانین دچار اشکال میشود.
- با امتحانات مقایسه‌ای، اختلال جذب تیروزین در بیماران فنیل کتون اوری با اثبات رسیده است.

احتمالاً اختلال متابولیسم تیروزین موجب کم شدن ملانین شده و در نتیجه بیماران موی بور و چشمان آبی و پوست کم رنگ خواهند داشت.

آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز:

این آنزیم در رتیکولومهای آندوپلاسمیک سلولهای کبدی موجود است و توسط ریپوزومهای





از آنجائیکه لازم است فنیل کتون اوری قبل از پیدایش علائم بالینی تشخیص داده شود، لذا لازم است از سرم خون کلیه نوزادان امتحان اندازه گیری فنیل آلانین خون بعمل آید. روشهای مهارکننده میکروبیولوژی (Microbiologic inhibition methodes)، اخیراً (درسال ۱۹۶۳ بوسیله Guthrie & Susi) تست اندازه گیری فنیل آلانین سرم متداول شده که میتوان با طریقه ساده تعداد زیادی نوزادان را امتحان کرد. اصول این تست از این قرار است:

رشد *Bacillus Subtilis* در مجاورت  $\beta_2$ -Thienylanine که آنتاگونست فنیل آلانین است وقفه پیدا میکند و فنیل آلانین مانع از این وقفه میشود. تکنیک عمل:

یک قطره خون روی کاغذ فیلتر جاذب مخصوص گذاشته سپس آنرا در اتوکلاو قرار داده و وازوسط قطره خون روی کاغذ یک دیسک تهیه میکنیم.

به محیط آگارمایع شده که در آن عامل وقفه دهنده رشد میکرب به غلظت ۱۵ میلیونیم اضافه شده باکتری را اضافه کرده و سپس در دیسک Petri میریزیم تا آگار سفت شود. بعداً دیسک کاغذ فیلتر را در سطح آگار گذاشته و دیسک پتری را بمدت ۱۶ ساعت در حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد قرار میدهیم.

از نظر کنترل، نمونه خونی را که حاوی ۲۰-۲ میلی گرم درصد فنیل آلانین بوده و قبلاً اندازه گیری شده است، آزمایش میکنیم. بر حسب منطقه رشد باکتری اطراف دیسک مقدار فنیل آلانین سنجیده میشود. غلظت بیش از ۶ میلی گرم درصد فنیل آلانین را مشکوک تلقی کرده و بطریقه شیمیائی فنیل آلانین را اندازه گیری می کنیم.

نکته جالب توجه اینست که مقدار فنیل آلانین خون بیماران مبتلا به فنیل کتون اوری، قبل از اینکه ایشان بمقدار کافی پروتئین مصرف نموده و چند روزی هم از این مصرف گذشته باشد، بالا نخواهد بود، لذا این تست باید از هفته دوم تولد انجام شود.

گزارش شده که ممکن است در نوزادان نارس که هنوز سیستم آنزیمی آنها کامل نشده است این تست بطور کاذب مثبت شود.

طریقه فوق با اندازه گیری بطریقه فلورومتتری Mc. Caman - Robins تفاوتی ندارد و هر دو تست با ارزش و قابل اعتماد هستند. فقط در امتحان بطریقه فوق باید نمونه خون تازه باشد.

۲- دفع فنیل پیرویک اسید در ادرار:

با اضافه کردن چند قطره محلول کلروفریک ۱۰ درصد به مقداری ادرار بیمار (حدود

پروتئینی بمقدار متعادل داشته باشد .

چنین شیری بنام تجارتي لوفنالاک (Lofenalac) در بازار موجود است . لوفنالاک بصورت پودر درقوطیهای ۲۲۵ پاوندی تهیه شده و پیمانه‌های ۱۰ گرمی دارد و مثل سایر شیرهای خشک هر ۱۰ گرم برای تهیه ۶۰ سانتیمتر مکعب شیر باغلظت معمولی بکارمیرود .

مقدار مواد موجود در شیر باغلظت معمولی بقرار زیر است :

پروتئین	۱۲۳۶	درصد (گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب)
چربی	۲۲۷	» » » » »
کربوهیدرات	۸۲۵	» » » » »

۱۵۰ سانتیمتر مکعب شیر مذکور ایجاد ۱۰۰ کالری انرژی مینماید که تقریباً حدود ۵۰ کالری آن از مواد قندی و ۳۷ کالری آن از مواد پروتئینی بدست میآید بنابراین نسبت مواد در فرمول فوق رعایت شده است .

مقدار فنیل آلانین آن حدود ۱۷۲۵ میلی گرم بازاء ۱۰۰ کالری است بنابراین فرمولی است متعادل و قابل مصرف .

ویتامینهای A و D بمقدار لازم باین شیر اضافه شده است بطوریکه با خوردن یک لیتر شیر باغلظت معمولی بمقدار کافی از آنها به بدن میرسد (ویتامین A ۲۵۰۰ واحد و ویتامین D ۴۰۰ واحد دریک لیتر شیر) ویتامینهای گروه B کمپلکس تقریباً با اندازه شیر مادر باین شیر اضافه شده است . ویتامین C در این شیر مثل شیر مادر نقصان دارد و باید به رژیم معمولی اضافه شود . مقدار آن حدود ۳۰ - ۵۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت است . با تجویز لوفنالاک کالری کافی با حداقل مقدار لازم و بدون ضرر فنیل آلانین به بدن میرسد .

بیماران مبتلا به فنیل کتون اوری مانند سایر بچه‌ها باید بمقدار کافی کالری دریافت کنند . در ۳ ماه اول میتوان فقط لوفنالاک تجویز کرد و ویتامین C و یا مولتی ویتامین (A, B, D, C) کمپلکس) بآن اضافه نمود ;

از سه ماهگی به بعد لازم است غذاهای اضافی تجویز شود زیرا بیش از یک لیتر شیر نمیتوان برای بچه تجویز کرد و کودک حدود ۱۰ کیلو گرم که احتیاج به ۱۰۰۰ کالری انرژی دارد نمیتواند ۱۲۵ لیتر شیر بخورد ، بنابراین باید از غذا استفاده کند .

تجویز مواد قندی و چربی مانعی ندارد و حتی الامکان باید غذاهای کم پروتئین برای بیمار تجویز شود زیرا تقریباً ۵ درصد پروتئینها را فنیل آلانین تشکیل میدهد . برای تجویز پروتئین باید از لوفنالاک استفاده کرد؛ در این موارد میتوان شیر غلیظتری تهیه کرد مثلاً بجای اینکه ۱۰ گرم در cc ۶۰ آب رقیق شود در ۴۵-۳۰ سانتیمتر مکعب آن رقیق شده، همراه با سایر مواد قندی یا چربی که برای مطبوع کردن بکارمیرود تجویز گردد .

کنترل بیمار :

در ضمن درمان بارژیم کم فنیل آلانین لازم است که مقدار فنیل آلانین خون کنترل شود کاهش بیش از اندازه آن ممکن است ایجاد علائمی از قبیل تهوع ، استفراغ ، بی اشتهائی و علائم تعادل منفی ازت و علائم جلدی هیپوپروتئینی بنماید. در این قبیل موارد تجویز مقداری شیر معمولی، فنیل آلانین خون را بالا برده و علائم را برطرف خواهد کرد .

زمان شروع رژیم :

تجویز رژیم کم فنیل آلانین باید هر چه زودتر و بلافاصله پس از تشخیص بیماری شروع شود زیرا بالا رفتن فنیل آلانین خون موجب بروز عوارض عصبی غیر قابل برگشت میشود . رشد مغز در دو سال اول خیلی سریع است و هر چه دیرتر درمان شروع شود بهمان اندازه عوارض عصبی شدیدتر خواهد بود بطوریکه اگر بعد از ۲ - ۳ سالگی درمان شروع گردد تأثیر واضحی نخواهد داشت .

مدت رژیم کم فنیل آلانین :

در این زمینه مطالعات زیادی انجام شده و سنی را که فعلا قبول دارند حدود ۶ سالگی است . کودك تا سن ۶ سالگی باید رژیم محدود داشته باشد و پس از آن رژیم محدود لازم نیست.

در خانمهای حامله مبتلا به فنیل کتون اوری باید رژیم کم فنیل آلانین تجویز کرد. زیرا فنیل آلانین و متابولیتهای آن از رحم عبور کرده و متابولیس طبیعی تریپتوفان و سروتونین را مختل نموده و مانع از رشد و تکامل طبیعی مغز در جنین میشود .

## References :

- \* Thomas L. Perry ,  
M.D., And Bluma Tischler , M.D.- Phenylketonria in woman of normal  
intelligence and her child, New Eng. J. med. 274, 1018 - 1019, 1966
- \* Lorelei Keleske,  
M. S, A.C.C.W., Gerald Solomons, M.D., and Erica Opitz- Parental reactions  
to Phenylketonuria in the family; The J. of Ped. 793-798, 1967.
- \* Gerald Solomons,  
M.D., Lorelei Keleske, M.S., A.C.S.W., and Erica Opitz- Evaluation of the  
effects of terminating the diet in Phenylketonuria The J. of Ped. 69. 596 -  
602, 1966.
- \* B. M. Rouse,

- ۵ - تردید در تشخیص افتراقی قاطع بین انفارکتوس میوکارد و آنوریسم دیسکانت آئورت یا پریکاردیت اولیه .
- ۶ - آندوکاردیت باکتریال حاد .
- ۷ - زخم های باز
- ۸ - لوله گذاری ( درناژ) زخم یا احشاء بعد از اعمال جراحی .
- ۹ - قرصه (اولسر) و یا خونریزی تازه دستگاه گوارش .
- ۱۰ - آبستنی .

### ۳ - عوارض

عوارض آنتی کوآگولانها عبارتست از خونریزی که باشکال زیرتظاهر میکند:

- ۱ - ایجاد مناطق آبی یا سیاهرنگ روی پوست در اثر ضربات خیلی مختصر و یا خونریزی زیاد از بریدگیهای کوچک هنگام تراشیدن ریش و یا مسواک کردن دندانها .
- ۲ - ادرار خونی (هماتوری) .
- ۳ - خونریزیهای گوارشی .
- ۴ - (هموپتیز) .
- ۵ - انسداد نسبی مکانیکی روده در اثر خونریزی (بامشغفات کومارین) .
- ۶ - خونریزی از رکتوم .
- ۷ - هماتوم دیواره روده .
- ۸ - هماتوم سودورال .
- ۹ - تشکیل مایع خونی در جنب .
- ۱۰ - هموپریکارد .

### ۱۱ - خونریزی شدید از موضع کشیدن دندان

خونریزیهای مختلف مذکور در بالا گاهی با مقادیر زیاد آنتی کوآگولانها و گاهی با مقادیر معمولی و هنگامی که زمان پروترومبین خیلی زیاد نیست بوجود میآیند . در این موارد است که باید توجه بیشتری به خونریزی کسوده و وسائل تشخیص بیشتری برای کشف علت خونریزی بکار برد .

### ۴ - پدیده عود

عود (Rebound Phenomenon) به عقیده Wright عبارتست از يك حالت موقتی که پس از قطع آنتی کوآگولانها بوجود آمده و در طی آن قابلیت انعقاد خون بیش از حد معمول شده و یا پیشرفت بیماری انسدادی شریانی بطور قابل ملاحظه ای افزایش

(هیپر کوآ گولابل) بوجود می‌آید، که احتمال ایجاد ترومبوس رادری بیمار زیاد می‌کند. عده زیادی از محققان در سال ۱۹۶۲ خاطر نشان ساختند که نسبت عود ترومبوز در شریان قلبی (کرونر) و انفارکتوس میوکارد و سایر عوارض ترومبو آمبولیک بعد از قطع آنتی کوآ گولانها، بعلت ایجاد این حالت هیپر کوآ گولابل تا حدودی بالا می‌رود. Van Cleeve، معتقد است که این پدیده فقط در مواردیکه آنتی کوآ گولانها بعلت ایجاد خونریزی قطع شده باشند بوجود می‌آید. Vander Veer و Dinon در ۱۹۶۰ گزارش دادند که در بیست بیمار (که بعد از حمله انفارکتوس آنتی کوآ گولان دریافت کرده بودند) در طی یک ماه پس از قطع آنتی کوآ گولان یک حمله انفارکتوس بوجود آمد. Kuhn و همکارانش متوجه شدند که نسبت عود انفارکتوس در طی یک ماه پس از قطع آنتی کوآ گولانها، (که بمدت طولانی پس از حمله انفارکتوس تجویز شده بودند) ۰/۵ بوده و این نسبت خیلی بالاتر از نسبتی بود که در طی ماههای بعدی دیده شد. در سال ۱۹۶۳ Sevitt و Innes شواهدی بر علیه تولید ترومبوز و ریدی پس از قطع آنتی- کوآ گولانها ارائه دادند.

#### ۵ - مطالعات در انگلستان

مطالعاتی که در این زمینه توسط Sharpland در انگلستان در سال ۱۹۶۶ انجام گرفته بشرح زیر است:

۲۲۳ بیمار مرد، در سنین کمتر از ۶۵ سال، که فقط دچار یک حمله انفارکتوس میوکارد شده و فاقد عوارضی از قبیل نارسایی قلبی مقاوم بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. مدت تجویز آنتی کوآ گولانها در آنها تا چهارده هفته بود. تجویز دارو یا بطور ناگهانی و یا تدریجی و بمدت ۱ تا ۴۲ روز قطع گردید. تعداد موارد عود انفارکتوس بدون مرگ و میر و تعداد مرگهای حاصله از بدی گردش خون میوکارد (ایسکمی) (با یا بدون ترومبوز کرونر و انفارکتوس میوکارد) مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج حاصله در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

اولاً - مقایسه گروه یک با گروه دو نشان میدهد که: در سه ماه اول پس از قطع دارو تعداد مرگ و میر در گروه ۱ (۳۷ بیمار) ۶ نفر بوده، در حالیکه در همین مدت، تعداد مرگ و میر در گروه ۲ (۸۳ بیمار) فقط ۲ نفر بوده است. این اختلاف از نظر آماری قابل ملاحظه نیست.

ثانیاً - طبقه بندی بیماران به سه گروه مختلف:

- بیمارانی که قطع داروی آنها بطور ناگهانی صورت گرفته است.

- بیمارانی که قطع دارو در آنها در طی ۱ - ۷ روز انجام شده است.

- بیمارانی که قطع دارو در آنها در طی ۸ - ۴۲ روز انجام شده است.

مقایسه این سه گروه با هم نشان میدهد که: در عرض شش ماه پس از قطع دارو بترتیب ۶ و ۵ و ۱ مورد مرگ در میان افراد این سه گروه اتفاق افتاده است. این اختلاف نیز از نظر آماری قابل توجه نمی‌باشد. اگر تمام موارد تعداد انفارکتوس، چه آنهایی که منجر

بیماران بستری در دو بخش از چهار بخش داخلی فوق مورد درمان با آنتی کوآگولانها قرار گرفتند. نتیجه درمان روی ۸۰۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفته که از آنها ۳۷۱ نفر آنتی کوآگولان دریافت داشته و ۴۲۹ نفر بدون درمان باقی گزارده شده بودند. نتایج حاصله در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

تعداد بیماران	درمان شده	بدون درمان
۳۷۱	۴۲۹	
مرگ و میر	۲۲%	۲۵/۴%
عوارض ترومبوآمبولیک در زمان حیات یا در کالبد گشائی	۱۵/۴%	۲۵/۲%
آمبولی، ترومبوز و انفارکتوس ریه در کالبد گشائی	۴/۸%	۲۸/۳%
نسبت ایجاد خونریزی در این گروه بالاتر از گروه دوم است		

جدول شماره ۲ از Hilden

در این مطالعات نسبت ایجاد عوارض ترومبوآمبولیک کمتر از گزارش های قبلی دیگر بود و آنتی کوآگولانها نسبت کلی مرگ و میر را بطور قابل ملاحظه ای کم نکرده بودند. Holten گزارش فوق را بعلاوه آنکه تعداد زیادی از موارد مورد مطالعه قرار نگرفته بودند (۶۰۴ مورد از ۱۴۰۴ بیمار) که آنرا مورد انتقاد قرار داده است. نسبت خونریزیهای مختلف در گروه درمان شده خیلی بالا بود. منتقدین این نکته را به حساب کنترل ناقص میزان آنتی کوآگولان تجویز شده، میگذارند.

Fischer متوجه شده است که، آنتی کوآگولانها از میزان ایجاد ترومبوس های جداری و انفارکتوس های خونریزی دهنده عضله قلبی (میوکارد) کاسته و میزان خونریزی را در انقیمای عروق کرونر بالا نمیبرند.

Smith و Estes نتایج ۶۳ گزارش که ۱۷۲۴۵ بیمار را شامل میشد، مورد مطالعه قرار دادند. در میان گزارشهای فوق ۶۰ گزارش شامل ۱۰۸۰۲ بیمار بود، که آنتی کوآگولان استعمال نمود و ۴۰ گزارش شامل ۶۴۴۳ بیمار بود که آنتی کوآگولان استعمال نموده بودند. نتایج حاصله در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

کنترل		درمان شده		
نسبت درصد	تعداد بیماران	نسبت درصد	تعداد بیماران	
۲۶%	۵۵۴۷	۹%	۴۰۵۷	عوارض ترومبوآمبولیک
۱۹%	۱۳۹۳	۷%	۲۲۹۱	عود انفارکتوس
۲۶%	۸۲۱۰	۱۶%	۵۱۹۶	مرگ

جدول شماره ۳ از Smith و Estes

اولاً اگر جمیع بیمارانی را که در تمام مطالعات مورد بررسی قرار گرفته اند ، بدون در نظر گرفتن سن ، نوع ومدت درمان و یا کنترل آزمایشگاهی در نظر بگیریم ، ملاحظه میشود که درمان با آنتی کوآگولان بطور قابل ملاحظه ای از عوارض ترومبوآمبولیک عودا انفارکتوس و مرگ کاسته است .

نایباً در میان ۲۶ گزارش که همه شامل بیماران کنترل بودند :

۰/۹۳ نشان دادند که آنتی کوآگولانها باعث کم شدن نسبت ایجاد عوارض ترومبو-آمبولیک میشوند . ۴۶٪ نشان دادند که آنتی کوآگولانها نسبت ایجاد عود انفارکتوس را کم میکنند و ۵۵٪ نشان دادند که آنتی کوآگولانها نسبت مرگ و میسر را بطور قابل ملاحظه ای میکاهد .

مطالعاتی که در این زمینه توسط Wasserman و همکارانش بعمل آمده بقرار زیر می باشد: ۱۴۷ بیمار در طی مدت بین ماه مارس ۱۹۶۰ تا ماه ژوئن ۱۹۶۳ مورد بررسی قرار گرفتند . تمام این بیماران اخیراً به حمله انفارکتوس میوکارد حاد دچار شده بودند . ۷۰ نفر از آنها آنتی کوآگولان دریافت نداشته و ۷۷ نفر دیگر آنها آنتی کوآگولان دریافت داشتند . آنتی کوآگولانها در ۴۶ نفر از افراد دسته دوم ب میزان کافی و در ۳۱ نفر از آنها به میزان غیر کافی بکار برده شد . نتیجه ای که حاصل گردید در جدول شماره ۴ نشان داده شده است :

آنتی کوآگولان -	آنتی کوآگولان +	آنتی کوآگولان کافی	آنتی کوآگولان نا کافی	
۷۰	۷۷	۴۶	۳۱	تعداد بیماران
۲۱%	۱۶%	۱۷%	۱۳%	مرگ و میر

تعداد کل مرگ و میر ۲۷ مورد یا ۱۸%

جدول شماره ۴ از Wasserman



نتیجه مطالعاتی که توسط Bjerklund در اسلو انجام گرفته ، در جدول شماره ۹ نشان داده شده است .

آنتی کوآگولان	کنترل	
تعداد بیماران	۱۹۱	۱۱۸
عود انفارکتوس	۱۸/۵٪	۳۲٪ در عرض سه سال
مرگ در اثر عود انفارکتوس	۱/۲ گروه دوم در گروه اول (بخصوص در بیماران بالاتر از ۶۰ سال و در طی ۱۲ ماه اول)	
عوارض ترومبوآمبولیک در کالبدگشائی	۱/۳ گروه دوم در گروه اول	

جدول شماره ۹ از Bjerklund

نتیجه مطالعاتی که توسط گروه محققین کشور بریتانیا در این زمینه بعمل آمده در جدول شماره ۱۰ نشان داده شده است .

آنتی کوآگولان	کنترل	
مرگ و میر	۱۱٪	۱۷٪
عود انفارکتوس (در بیماران کمتر از ۵۵ سال)	۱/۵ گروه دوم در گروه اول	
عود انفارکتوس (در بیماران بیش از ۵۵ سال)	۱/۳ گروه دوم در گروه اول	

جدول شماره ۱۰ از گروه محققین کشور بریتانیا

نتیجه مطالعاتی که توسط Hawold و همکارانش انجام گرفته در جدول شماره ۱۱ نشان داده شده است .

آنتی کوآگولان	کنترل	
تعداد بیماران	۱۴۵	۱۷۰
نسبت زنده ماندن بعد از حمله انفارکتوس	۹۰٪	۸۴٪
عود انفارکتوس (در بیماران بیش از ۶۰ سال)	۱/۵۷٪	
	۳٪	

جدول شماره ۱۱ از Hawold

گزارش‌های دیگری که اثر نیکوی درمان طولانی با آنتی کوآگولانها را نشان داده‌اند از طرف محققین زیر گردیده است .

Nichol و همکارانش در ۲۹۵ بیمار که به مدت ۳ ماه تا ۷ سال مورد درمان قرار گرفته‌اند ؛ Tulloch و Wright در ۲۲۷ بیمار؛ Keyes و همکارانش؛ Kuhn و همکارانش؛ Muri .

Sadman و همکارانش که در حال حاضر مشغول مطالعه در این زمینه هستند ، گزارش ۷ سالة اول مطالعات خود را در سال ۱۹۶۴ منتشر نمودند . در این مطالعات ۶۶ بیمار بمدت طولانی آنتی کوآگولان و ۶۷ بیمار قرص Placebo دریافت داشته و ۶۳ بیمار بعنوان کنترل مورد مطالعه قرار گرفته‌اند . تا زمان انتشار این گزارش (۱۹۶۴) هیچ تفاوتی ، از نظر تعداد انفارکتوس و مرگ و میر در میان افراد این گروه مشاهده نشده است .

مطالعاتی که Moschos و Wong و Size بر روی ۱۷۸ بیمار انجام داده‌اند، نشان میدهد که درمان طولانی با آنتی کوآگولانهای خوراکی از عوارض ترمبو آمبولیک میکاهد، ولی تنبیری در میزان مرگ و میر نمیدهد . این مطالعات شامل بیمارانی که علاوه بر انفارکتوس به بیماریهای قلبی و عروقی دیگر نیز دچار بودند، می‌باشد .

Sivertssen و همکارانش در مطالعات خود ملاحظه نمودند، که درمان با آنتی کوآگولانها بمدت بیشتر از یکسال تأثیری در نسبت زندگی ( زنده ماندن ) بعد از حمله انفارکتوس، عود انفارکتوس و یا آمبولی ریه ندارد .

Lipson و Reinberg ۱۸۸ بیمار خصوصی ( غیر بیمارستانی ) را که بمدت طولانی با آنتی کوآگولانها تحت درمان قرار گرفته بودند بمدت ۸ سال دنبال کردند. نسبت خونریزیهای شدید در این بیماران  $7/5\%$  بود، که معمولا در بیمارانی بوجود آمد، که قبلا به بیماریهای عضوی دیگر دچار بودند و بهیچ وجه باعث مرگ نشد . محققین نامبرده از مطالعات خود چنین نتیجه میگیرند که: « استفاده از آنتی کوآگولانها بمدت طولانی در بیماران خصوصی عملی و بدون خطر می‌باشد » .

مطالعاتی که توسط G.R. Rayston در سال ۱۹۵۵ شروع شده و نتایج آن اخیراً منتشر گردیده است بشرح زیر می‌باشد :

در طی این مطالعات ۴۶۱ بیمار مبتلی به بیماری شریانه‌های قلبی طی یازده سال ونیم درمانی از آنتی کوآگولانها استفاده نمودند . ۵۰ نفر از آنها بمدت ۵ سال و ۱۰۰ نفر طی ۴ سال و ۲۵۰ نفر بمدت ۲ سال و ۴۰۰ نفر بمدت ۶ ماه تحت درمان قرار داشتند .

بیماران بدو دسته تقسیم گردیدند : دسته اول آنهایی که فقط دچار آنژین صدری بودند ( ۱۴۳ بیمار ۱۰۸ مرد و ۵۳ زن ) و دسته دوم آنهایی که به انفارکتوس میوکارد دچار شده بودند ( ۳۱۸ بیمار ۲۷۹ مرد و ۳۹ زن ) . نسبت زنده ماندن

در بیماران دسته دوم با نتایج حاصله از گزارش‌های دیگر مقایسه گردیده و در جدول شماره ۱۲ نشان داده شده است .

نسبت زنده ماندن بعد از :					
سال ۵	سال ۴	سال ۳	سال ۲	سال ۱	۶ ماه
۸۳٪	۸۸٪	۹۱٪	۹۴٪	۹۵٪	۹۷٪
درمان یافته با آنتی‌کوآگولانها گزارش فعلی					
بدون درمان					
از نظر آماری برتری ملاحظه میشود					
۶۶٪	۷۶٪				
۶۴٪	۷۱٪				
Bjork (۱۹۶۰)					
Smith (۱۹۵۳)					

جدول شماره ۱۲ از Rayston

نسبت زنده ماندن فقط در بیماران مرد دسته دوم با نتایج حاصله از گزارش‌های دیگر مقایسه شده و در جدول ۱۳ نشان داده شده است .

نسبت زنده ماندن بعد از :	
سال ۵	سال ۳
۸۴٪	۹۲٪
درمان یافته با آنتی‌کوآگولانها گزارش فعلی	
بدون درمان	
Beard (۱۹۶۰)	
Jvergsen (۱۹۶۰)	

جدول شماره ۱۳ از Rayston

مرگ و میر بعلل مختلف در ۳۱۸ بیمار فوق بدین شرح بود : ۷ نفر بعلت عود انفارکتوس ( در ۶ مورد این مطلب در کالبد گشائی تأیید گردید ) ، ۴ نفر بعلل قلبی حاد بدون اینکه انفارکتوس جدیدی در کالبد گشائی نشان داده شود ، ۴ نفر بعلت نارسائی قلب و ۷ نفر بعلل مختلف دیگر . در ۱۰ مورد فوت دیگر کالبد گشائی بعمل نیامد . نتایج حاصله در دسته اول ( بیمارانی که فقط به آخرین صدری دچار بودند ) نیز با گزارش‌های دیگر مقایسه شده و در جدول ۱۴ نشان داده شده است .

نسبت زنده ماندن بعد از:		
۵ سال	۳ سال	
۸۶٪	۹۴٪	درمان یافته با آنتی کوآگولانها گزارش فعلی
۷۴٪	۸۳٪	بدون درمان Seim (۱۹۶۰)
	۸۰٪	Richard (۱۹۵۶)
۵۸٪	۷۰٪	Black (۱۹۵۸)

جدول شماره ۱۴ از Rayston

مرگ و میر در بین این بیماران بعلا مختلف زیر بود: دونفر بعلا انفارکتوس حاد، دونفر بعلا قلبی حاد، یک نفر بعلا نارسائی قلب و شش نفر بعلا مختلف دیگر. در این مطالعات آنتی کوآگولانها باعث پارگی قلب (که یکی از خطرات استعمال آنها محسوب میگردد) نشد.

#### ۸ - درمان با آنتی کوآگولان تراپی در تهدید به انفارکتوس

استفاده از آنتی کوآگولانها در موارد تهدید به انفارکتوس و در شرایط نامبرده در زیر معمول می باشد:

۱ - در بیمارانیکه مدتها به دردهای آئزینی دچار بوده و در آنها با تناوب بیشتر و بدون وجود علت واضحی بوجود آمده و بیشتر از حد معمول طول میکشد.

۲ - در بیمارانیکه در گذشته دچار حمله انفارکتوس شده و ظهور دردهای آئزینی شدیدتر یا طولانی تر در آنها، بدون وجود علت واضح، احتمال بروز حمله انفارکتوس جدیدی را گواهی میدهد.

۳ - ندره در بیمارانیکه برای اولین بار و بطور ناگهانی، بعد از فعالیت معمولی و یا در هنگام استراحت دچار دردهای آئزینی میشوند.

پیشگیری درمانی فوق برای این اساس استوار است که شروع آئزین صدری و یا ازدیاد آن (چنانکه قبلا وجود داشته است) بعلا وجود ترومبوزی است، که یا باعث انسداد نسبی شریان قلبی شده و یا شاخه کوچکی از این شریان را مسدود مینماید و بکار بردن آنتی کوآگولان یا از انسداد کامل شریان و یا از بسط ترومبوز به داخل یک شریان بزرگتر جلوگیری میکند. بنابراین میتوان امیدوار بود، که ایسکمی میوکارد یا نکرروز محدود میوکارد به نکرروز وسیع جداری میوکارد تبدیل نگردد.

در مطالعاتی که توسط Wood در این زمینه بعمل آمده ۱۵۰ بیمار بمدت ۱۰ سال مورد مطالعه قرار گرفته اند. صد نفر از این بیماران از آنتی کوآگولانها استفاده کرده و ۵۰ نفر دیگر بعنوان کنترل در نظر گرفته شدند. در عرض ۲ ماه پس از شروع درمان با آنتی کوآگولان فقط ۰.۴٪ از بیماران دسته اول و ۲۲٪ از بیماران دسته دوم به حمله حاد انفارکتوس دچار گردیدند.

طبق گزارش Bedmish و Storrie انفارکتوس میوکارد در ۱۴ بیمار کنترل و فقط در ۲ بیمار از ۸۵ بیمار یک از آنتی کوآگولانها استفاده مینمودند، اتفاق افتاده است. Schachmah در مطالعات خود تفاوتی در استعمال یا عدم استعمال آنتی کوآگولانها، در این زمینه مشاهده نکرده است.

#### ۹ - درمان آنتی کوآگولان در آثرین صدی

تعیین ارزش اثر آنتی کوآگولانها در بیمارانیکه مبتلی به آثرین صدی مزمن هستند بسیار مشکل است. بهمین ترتیب تعیین ارزش اثر آنها بر روی تعداد و شدت حملات آثرین صدی، بعلت تفاوت زیاد در نوع و شدت این حملات مشکل تر از تعیین ارزش اثرشان بر روی انفارکتوس میوکارد و میزان مرگ و میر می باشد. بطور کلی احتمال ایجاد انفارکتوس میوکارد در افرادی که به حملات آثرین صدی دچار هستند، بیشتر از افرادی است که دچار این حملات نمی باشند. از طرف دیگر پیش آگهی آثرین صدی مزمن بخصوص در افراد بیش از ۵۰ ساله، خوب بوده و نسبت ایجاد انفارکتوس میوکارد در این افراد، حتی بدون سابقه آثرین صدی، آنقدر زیاد است که برای اظهار نظر قطعی در این باره احتیاج به مطالعه بر روی بیماران و بمدت طولانی می باشد.

اثر نیکوی آنتی کوآگولانها در آثرین صدی توسط بعضی از مؤلفین گزارش داده شده است: Wadler ۱۳۴ بیمار را که بمدت ۱۵ ماه به دردهای آثرینی دچار بودند با آنتی کوآگولانها مورد درمان قرار داد. نسبت مرگ و میر در این بیماران در عرض ۶ سال بطور متوسط ۰.۶٪ بود. نسبت مرگ و میر در گروه دیگری از بیماران که از همه نظر مشابه بیماران گروه اول بودند، ولی در عرض سه سال پس از شروع دردهای آثرینی آنتی کوآگولان دریافت ننموده بودند ۱۰٪ بود.

Borchgrevink در مطالعاتیکه در این زمینه بعمل آورده، ۷۴ بیمار را مورد درمان با مقادیر نسبت زیاد آنتی کوآگولان قرار داده و ۷۳ بیمار دیگر را با مقادیر نسبت کمتر آنتی کوآگولان معالجه کرده است. نتیجه این مطالعات تا ۱۶ ماه پس از شروع درمان در جدول شماره ۱۵ نشان داده شده است.

آنتی کوآگولان تراپی با مقادیر نسبتاً کم	آنتی کوآگولان تراپی با مقادیر نسبتاً زیاد	
۱۰	۲	انفارکتوس میوکارد
۷	۱	مرگ

جدول شماره ۱۶ از Borchgrevinck

## ۱۰ - خاتمه و نتیجه

در خاتمه لازم است با در نظر گرفتن گزارش ها ، مطالعات و آمار های فوق در مورد استفاده یا عدم استفاده از آنتی کوآگولانها ، در انفارکتوس قلبی ، نظر مؤلفین معروف و پزشکان صاحب نظر را مورد بررسی قرار دهیم .

فرید برگک ( Friedberg ) معتقد است، در صورتیکه موردی برای عدم استعمال آنتی کوآگولانها وجود نداشته باشد ، باید این داروها را در انفارکتوس میوکارد بکاربرد . وی همچنین عقیده دارد که بعد از ختم حمله حاد انفارکتوس باید بمدت ۱ تا ۲ سال از آنها استفاده شود .

فرید برگک استفاده از آنتی کوآگولانها را بعنوان پیشگیری ، در موارد تهدید به انفارکتوس ، توصیه میکند ، ولی از بکار بردن آنها در موارد آثرین صدی پشتیبانی نمی نماید . Rayston معتقد است که باید آنتی کوآگولان ها را در تمام موارد بیماری عروق قلبی حتی قبل از اینکه حمله حاد انفارکتوس رخ بدهد ، بکار برد همچنین معتقد به درمان طولانی با این دارو ها بعد از حمله حاد انفارکتوس می باشد .

Gaston و Wessler عقیده دارند ، که هپارین و مشتقات کومارین بمقادیر درمانی نمیتوانند از تشکیل لخته پلاکتی جلوگیری نمایند ، بلکه فقط قادرند جلوی تشکیل لخته فیبرینی را بگیرند و بجز در مورد شوك ندره این نوع لخته ها بتعداد زیاد تشکیل میگردند . از طرف دیگر مطالعات کنونی هنوز نتوانسته اند بدرستی نشان دهند که آنتی کوآگولانها خطر ایجاد ترومبوس های جداری را کم کرده و یا خطر ایجاد پارگی ماهیچه قلبی (میوکارد) را زیاد کنند ، فقط آنچه که مسلم است اینست که آنتی کوآگولانها از نسبت ایجاد آمبولی ریوی همراه با انفارکتوس میوکارد میکاهند ، ولی از طرف دیگر خطر خونریزیهای خطرناک را زیاد میکنند . در این موارد پزشک شخصاً باید با در نظر گرفتن فواید و مضرات فوق نسبت به استفاده یا عدم استفاده از آنها قضاوت نماید . تا زمانیکه آنتی کوآگولانی ساخته شود که بتواند جلوی تشکیل لخته پلاکتی را بگیرد و یا ارزش واقعی آنتی کوآگولانهای فعلی در درمان ترومبوز حاد شریان کورونر ثابت گردد ، باید از بکار بردن این دارو ها

خودداری کرد .

در مورد استفاده از آنتی کوآگولانها بمدت طولانی، مؤلفین فوق معتقدند، که میتوان این دارو ها را بمدت ۱ تا ۲ سال بعد از حمله حاد انفارکتوس و آنهم فقط در مردان بکار برد . همچنین آنان موافق با بکار بردن این دارو ها در موارد آثرین صدری میباشند ، بشرطی که طول مدت آثرین صدری کمتر از ۲ سال بوده و سابقه انفارکتوس در بیمار وجود نداشته باشد .

Estes و Smith عقیده دارند، که آنتی کوآگولانها نسبت ایجاد عوارض ترومبو آمبولیک را بطور قابل ملاحظه ای کم کرده و از نسبت مرگ و میر میکاهند . ولی نمیتوانند جلوی عود یا بسط انفارکتوس را بگیرند .

Wasserman و همکارانش بعد از مطالعات خود (که قبلا شرح داده شد) باین نتیجه رسیده اند، که آنتی کوآگولانها از نسبت مرگ و میر در موارد انفارکتوس میوکارد نمیگانهند و معتقدند که نباید این دارو ها را در موارد انفارکتوس میوکارد بکار برد .

Zohman و Russek معتقدند که آنتی کوآگولانها از نسبت ایجاد ترومبوز های وریدی و آمبولی ریوی میکاهند، ولی استفاده از آنها در بیمارانی که به حمله حاد انفارکتوس میوکارد دچار شده اند، همانند استفاده از آنها در مورد هر بیمار دیگریست که برای مدت های طولانی قادر به حرکت نیست .

\*\*\*

## References

- Boamish and Storrie: *Cirulation*, 21 : 1107 , 1960  
 Bjerkelund : *Acta Med . Scandinav . Suppl .* , 158 : 330 : 1957  
 Blumgart et al . : *Arch . Int . Med . (Chicago)* , 68 : 181 , 1941  
 Borchgrevink : *Acta Med . Scandinav . Suppl .* , 359, 168 : 1, 1960  
 Bresnik and Selverstone : *New England J . Med .* , 243 : 806 , 1950  
 Brit . Med . J . , 2 : 1343 , 3 Dec . 1966  
 Cravito and Cohen : *Ann . Int . Med .* , 49 : 1368 , 1958  
 Dinon et al . : *Amer . Heart J .* , 60 : 6 , 1960  
 Estes and Smith ; *Am . J . Med . Sci .* , 251 : 249 March 1966  
 Fell et al . : *New England J . Med .* , 272 : 670 , 1965  
 Friedberg : *Diseases of the heart*, 3rd Edition , 1966 \*vol. 1, pp897-910  
 Goldfarb : *Ann . Surg .* , 161 : 27 , 1965  
 Hawold et al . : *Lancet* , 2 : 626 , 1962  
 Hilden et al : *Lancet* , 2 : 327 , 1961  
 Holten : *Lancet* , 2 : 716 , 1961  
 Keyes et al . : *Circulation* , 12 : 731 , 1955

- Kramer and Hill : Arch . Int . Med . , 113 : 213 , 1964  
 Kuhn et al . : Arch . Int . Med . , 108 : 887 , 1961  
 Manchester : Angiology , 15 : 19 , 1964  
 Marshall : Circulation , 28 : 329 , 1963  
 Medical Research Conclil : Brit . Med : J . , 1 : 803 , 1959  
 « « « « « . , 2 : 837 , 1964  
 Moschos et al . : JAMA , 190 : 799 , 1964  
 Muri : Acta Med . Scandinav . , 153 : 363 , 1956  
 Murphy and Mustard : Lançet , 2 : 960 , 1961  
 Nichol et al . , Med . Clin . N . America , 38 : 339 , 1954  
 Penny : Brit . Med . J . , 2 : 375 , 6 May 1967  
 Pollard et al . : Circulation , 25 : 311 , 1962  
 Poller and Thompson : Lancet , 2 : 62 , 1964  
 Reiberg : JAMA , 194 : 1387 , 27 Dec , 1965  
 Royston : Angiology , 18 : 133 , March 1967  
 Russek and Zohman : JAMA , 163 : 922 , 1957  
 Rustad and Myhre : Acta Med . Scandinav . , 173 : 115 , 1963  
 Schlachman : Ann . Int . Med . , 46 : 728 , 1957  
 Seaman et al . : JAMA , 189 : 183 , 1964  
 Sevitt and Innes , Lancet , 2 : 974 , 1963  
 Sharland : Brit . Med . J . , 2 : 392 , 13 Aug . 1966  
 Silvertssen et al . : Acta Med . Scandinav . , 174 : 179 , 1963  
 Size et al . : Circulation , 24 : 1137 , 1961  
 Schnur : Circulation , 7 : 855 , 1953  
 Solandt et al . , Lancet , 2 : 592 , 1939  
 Suzman et al . : Circulation , 12 : 338 , 1955  
 Tullach and Wright : Circulation , 9 : 823 , 1953  
 Van Cleve : Circulation , 32 : 878 , 1965  
 Waaler : Acta Med . Scandinav . , 157 : 289 . 1957  
 Wasserman : Am . Heart J . , 71 : 43 , Jan . 1966  
 Wessler : Circulation , 34 : 856 , Nov . 1966  
 Wood : Brit . Med . J . , 1 : 1779 , 1961  
 Wright : JAMA , 174 : 1921 , 1960  
 Wright Et al . . Grune and Stratton , New York , 1954