

# نامه مالانہ دانشکده پزشکی بنیت تحریریه

دکتر محمد حسن بانی  
دکتر محمد علی ملکی  
دکتر حسن سیر دامادی  
دکتر ابوالقاسم نجم آبادی

دکتر محمود سیاسی  
دکتر جهان شاه صاحب  
دکتر صادق عزیزی  
دکتر محمد قریب  
رئیس بنیت تحریریه - دکتر جهان شاه صاحب  
مدیر داخلی - دکتر محمد بهشتی

دکتر محمد حسین ادیب  
دکتر ناصر انصاری  
دکتر محمد بهشتی  
دکتر حسین سهراب

شماره دهم

تیر ماه ۱۳۳۴

سال دوازدهم

## انعقاد خون

تکانش

دکتر آذیر

رئیس آزمایشگاه بیمارستان پهلوی

در شماره هفتم سال دوازدهم مجله دانشکده پزشکی ( فروردین ماه ۱۳۳۴ ) شرح جامعی بقلم دوست و همکار دانشمند آقای دکتر حبیبی در باب اهمیت تست هیپارین نوشته شده بود و چون مقارن با انتشار آن شماره اینجانب کلمه ای چند درباره انعقاد خون در آمفی تا تر بیمارستان پهلوی بعرض همکاران رسانیدم برای تکمیل مطالب آن مقاله سودمند که منحصرأ درباره استفاده از هیپارین برای درمان ترومبوزها نوشته شده بود اظهارات خویش را با مختصر تغییری برشته تحریر در آورده برای اینکه صحبت بدرازا نکشد فقط رؤس مطالب و نکات برجسته انعقاد خون گلچین میشود و گرنه بحث درباره جزئیات موضوع بسیار مفصل است بخصوص که برای هر

يك از عوامل انعقاد اسامی مختلفی موجود است و امید می‌رود کمیته بین‌المللی انعقاد خون که در شرف تشکیل است بتواند باین تشنت خاتمه دهد و اسامی مشترکی برای هر فاکتور انتخاب نماید.

تاریخچه - بطوریکه از نوشته‌های بقراط و افلاطون برمی‌آید از قرن پنجم پیش از میلاد مسیح انعقاد خون را می‌شناخته‌اند ولی از ۱۸۶۵ پیشرفت محسوسی در شناختن عوامل آن مشهود می‌گردد بطوریکه لیستر (۱) در مقاله معروف خود که فرضیه امونیاکی انعقاد خون را رد می‌کند تأسف می‌خورد که چرا فعالیت یک‌کده از دانشمندان منحصرأ در راه پی‌بردن باسرار این موضوع ساده صرف می‌شود ولی همین کوشش‌ها بود که در ۱۹۰۵ منجر به کشف راز انعقاد خون و فرضیه موراویتز (۲) گردید (ترومبین + فیبرینوژن = فیبرین) ولی در پنجاه سال اخیر و بخصوص در این یکی دو سال آخر این معما بهتر کشف شد و معلوم شد که فرمول تشکیل فیبرین فقط آخرین قسمت انعقاد است و مراحل مقدماتی که منجر به تشکیل ترومبین می‌شود مهم‌ترین قسمت انعقاد خون می‌باشد مورد توجه قرار نگرفته بود و برای نمونه کافی است متذکر شوم که تنها در سال ۱۹۴۹ و ۱۹۵۰ متجاوز از چهارصد مقاله در نقایا مختلفه گیتی در باره انعقاد خون نوشته شد و هر چه بیشتر در شناختن عوامل انعقاد و علت هموراژی مطالعه می‌شود متوجه می‌شدند که تعداد مبتلایان و تلفات ناشیه از هموفیلی و نظایر آن بمراتب کمتر از کسانی است که بعلت ترومبوز از بین می‌روند و این نسبت حتی از یک هزارم هم کمتر است باین جهت لزوم مطالعه علمی که سبب ازدیاد قابلیت انعقاد خون می‌شوند کاملاً روشن می‌شود و چون در ۴ سال اخیر تعداد ترومبوزها زیاد شده است بایستی عوامل مؤثر در زندگی را که در ۴ سال اخیر تغییر کرده‌اند بطور دقیق مطالعه کرد (ازدیاد سکنه - اشعه مجهول - ناراحتی‌های عصبی و تهیه اغذیه مصنوعی مانند موادی که برای سفید شدن و ترد شدن نان باخمیر مخلوط می‌کنند) ولی آنچه مسلم شده در سرم خون اشخاص مستعد به ترومبوز میزان چربی تناسب مستقیم با زیاد شدن قابلیت انعقاد دارد بنابراین

بایستی در این سالهای اخیر یا تغییری در جنس چربی مصرف شده و یا میزان مصرف آن حاصل شده باشد و بهمین منظور میزان چربی های مختلفی که از ۱۳ تا ۱۹۵۳ در انگلستان مصرف شده و بعنوان غذا خورده شده است حساب کرده اند و باین نتیجه رسیده اند که میزان چربی حیوانی که هر نفر روزانه مصرف میکند از ۸۳ تا ۸۷ گرم در شبانه روز رسیده ولی میزان چربی نباتی که از دانه های روغنی و نخل بدست می آید و بشکل مارگارین و غیره مصرف میشود از پنج گرم به ۴۱ گرم افزایش یافته است و چون مسلم شده است که مولکول های چربی تأثیر مهمی در انعقاد خون دارند بایستی نتیجه گرفت که استعداد به ترومبوز در کسانی که چربی خون آنها بطور عادی زیاد است در حال حاضر بیشتر از ۴۵ سال قبل است. برای پی بردن بتأثیر هپارین در ترومبوز بایستی تأثیر دارو را روی چربی مطالعه کرد که بهراتب مفید تر و صحیح تر از آزمایش تحمل به هپارین خواهد بود و چون منظور ما بیشتر شرح عوامل مؤثر در انعقاد خون است همان بحث را دنبال میکنیم.

همان طور که ذکر شد تا زمان لیستر تصور میکردند انعقاد خون مربوط بتولید امونیاک میباشد پس از اینکه نادرست بودن این فرض مسلم شد از ۱۹۰۵ فرضیه مور اویتز مورد قبول واقع شد و چون این فرض نتوانست بتمام اشکالات پاسخ دهد زیرا بقول نیوتن (۱) فرض را خوب میشود قالب ریزی کرد ولی تا بتجربه و عمل صحیح بودن آن مدلل نشود قابل قبول نیست در تمام نقاط دنیا برای اثبات این فرض تلاش کردند و هر دفعه نقطه تاریکی از آن را روشن میکردند مثلاً ادیس (۲) در ۱۹۱۱ موفق شد با افزودن خون شخص سالم بخون هموفیل سبب انعقاد آن گردد و معتقد شد که پروترمین خون هموفیل غیر فعال میباشد ولی بعد ثابت شد که پروترمین این اشخاص کاملاً طبیعی است این فرض فراموش شد و بقول لینک (۳) موضوع انعقاد خون همچون استخری است پر از انواع حیوانات که هر کس میکوشد از آن ماهی بگیرد ولی بسیار اتفاق می افتد که خرچنگی بدام میاندازد. بسیاری از اشخاص هم همان ماهی که پیش از آنها دیگری

۱- Newton

۲- Addis

۳- Link

بشکار کرده بود بچنگ میآوردند و باین ترتیب صحت وجود ماهی اولی تأیید میشود مثلاً تامدتی همانطوریکه آقای دکتر حبیبی مرقوم فرموده بودند تصور میشد پروترومبین و ترومبوپلاستین از جنس انزیم میباشند ولی پس از اینکه ثابت شد مقدار اینها پیش و پس از انعقاد در خون فرق میکند مدلل گردید که از نوع انزیم و فرمان نمیباشند بلکه پروترومبین یکی از اجزاء گلبولین پلاسما است و ترومبوپلاستین از خراب شدن پلاکت ها در اثر مجاورت با سطح خارجی یا از له شدن نسوج بدست میآید.

عوامل مختلف انعقاد - تا کنون متجاوز از بیست فاکتور برای انعقاد خون قائل شده اند که از بین آنها بیش از هفت عامل مورد قبول عامه نیست کلسیم و ویتامین K در این فاکتورها بحساب نمیآیند زیرا تنها مجاورت آنها در انعقاد لازم است و برای اینکه بطرز عمل هر یک از این عوامل بهتر آشنا شویم قبلاً چند کلمه راجع به هموفیلی نوشته میشود.

هموفیلی ها - تا چندی قبل یعنی تا ۱۹۵۳ هموفیلی را یک نوع بیماری یعنی فقط یک بیماری می پنداشتند و معتقد بودند هر مردی که از خونریزیهای مکرر در زحمت باشد و در مرد های خانواده اش هم این ناراحتی سابقه داشته باشد مبتلا به هموفیلی است و از نظر علائم آزمایشگاهی انعقاد خون او طولانی بوده است و علت آن عدم کفایت ترومبوپلاستین یا ماده مقدم بر آن بود که آنرا بعلامت اختصاری A. H. G (۱) نشان میدادند ولی وقتی این ماده را جدا کرده برای درمان بیماران مصرف کردند در برخی نتیجه درخشانی میداد و در بسیاری بدون نتیجه بود. بخصوص در ۱۹۴۷ پاولوسکی (۲) مشاهده کرد که خون برخی هموفیل ها قادر بد درمان بیماری بعضی دیگر است در صورتیکه عوارض بیماری در هر دو دسته کاملاً مشابه میباشد تا اینکه در ۱۹۵۲ مرد جوانی که مبتلا به هموفیلی بود بدون اینکه سابقه فامیلی داشته باشد مورد مطالعه قرار گرفت و ملاحظه شد که علت بیماری فاکتور دیگری است که باز هم برای تولید ترومبوپلاستین ضرورت دارد و چون خواص فیزیکی و شیمیائی آن

۱- Antihémophilique globuline

۲- Pavlovski

با فاکتور قبلی متفاوت بود آنرا P.T.C (۱) نامیدند و چون اولین بیماری از این قبیل که در انگلستان بطور مفصل مورد مطالعه قرار گرفت کریسمس (۲) نام بود این عامل را بنام او فاکتور کریسمس نامیدند و نیز بین پنجاه هموفیل که در نقاط مختلفه دنیا مورد مطالعه قرار گرفته هفت نفر مبتلا باین بیماری بودند این نوع هموفیلی را B و دسته اول را A نامیدند و بالاخره نوع سوم برای هموفیلی در ۱۹۵۳ پیدا کردند که علت آن کم بودن فاکتور دیگری است بنام P.T.A (۳) که در سرم و پلاسمای بیماران مبتلا به هموفیلی های A و B موجود در پلاسمای کهنه باقی میماند در صورتی که فاکتور کریسمس که با سرعت بتا گلوبولین (در الکتروفورز) حرکت میکند در سرم موجود و در پلاسمایست و پس از ده دقیقه مانند در ۵۶٪ از بین میرود. فاکتور A.H.G کاملاً شبیه به فیبرینوژن یعنی پروتئین است و در اثر انعقاد از بین میرود و بمیزان زیاد (۱۶ برابر خون انسان) در خون گاو موجود است و نیز اضافه میکنیم که در دسته آخری هموفیلی انعقاد خون طبیعی است و بیماری ضمن کشیدن دندان یا یک عمل جراحی نمودار میشود باین جهت زمان انعقاد طبیعی کافی برای رد کردن هموفیلی نیست. در ۱۹۵۴ از ۵۱ بیمار هموفیل ۱۷ نفر آنهادارای زمان انعقادی کمتر از ۱۲ دقیقه بوده اند.

**فاکتورهای مؤثر در انعقاد - همانطور که تذکر داده شد تا زمان لیستر طرفداران عقیده ریچاردسون (۴) که تا آن زمان تنها فرضیه علمی راجع بانعقاد خون تصور میشد معتقد بودند علت منعقد نشدن خون وجود امونیاک است در آن که هر وقت زیاد باشد سیلان خون زیاد و سبب بیماری میگردد و بمجرد خارج شدن خون از بدن این ترکیب امونیاکی از خون جدا و سبب انعقاد آن میگردد ولی سه ماه پس از اینکه به مبتکر این فرضیه جایزه مهمی داده شد لیستر طی مقاله بطلان آنرا ثابت کرد و گفت که مجاورت خون با سطح خارجی سبب انعقاد آن میگردد و این عقیده است**

۱ - plasma thromboplastine component

۲ - Christmas

۳ - plasma thromboplastine antecedent

۴ - Richardson

که امروز اساس مطالعات انعقاد خون را تشکیل داده بصورت دنیا پسندی در آمده است و در سه مرحله زیر میتوان آنرا جمع کرد .

۱- بر اثر مجاورت با سطح خارجی پلاکت های خون خرد شده از خود ماده درست میکنند که با کمک سایر مواد منعقد کننده پلازما سبب لخته شدن خون میشوند  
۲- ماده که بنام ترومبوپلاستین مینامیم مستقیماً از خرد شدن ترومبوسیتها بوجود نمی آید بلکه از خرد شدن اینها و دوفاکتور موجود در پلازما و اثر هر سه بر روی هم ترومبوپلاستین تولید میشود .

۳- وجود دو عامل دیگر که بنام پرواکسلرین (۱) و پروکنورتین (۲) نامیده میشود لازم است تا با کمک ترومبوپلاستین پروترومبین (۳) به ترومبین (۴) تبدیل شود برای روشن شدن مطلب تجربه اورن (۵) را ذکر میکنیم وی خانم ۲۹ ساله را شرح میدهد که از طفولیت عوارض هموراژی داشته و زمان سیلان انعقاد و کوئیک او طولانی بوده و با افزودن پروترومبین بخون او موفق بدرمانش نشده بلکه به مجرد افزودن کمی پلازما عادی بدون پروترومبین (پروترومبین را با سولفات دو باریم رسوب داده جدا کرده بود) زمان انعقاد و سیلان طبیعی شد باین جهت معتقد شد که این عامل فاکتور دیگری است بغیر از فاکتوری که تا آن روز میدانستند و آنرا فاکتور «پنج» نامید که بعد ها بنام پرواکسلرین معروف شد پس از این تجربه مطالعاتی بر روی پروترومبین های اشخاص مختلف بعمل آمد و ثابت شد که تمام پروترومبین ها دارای قدرت کوئورسیون (۶) مشابه نمیباشند و چون میدانستند که این اختلاف بعلت وجود فاکتور پنج نیست (این فاکتور با پروترومبین رسوب نمیکند) گفتند مربوط با فاکتور دیگری است بنام فاکتور «هفت» که بر اثر استعمال دیکومارول از بین میرود و این دارو هم پروترومبین و هم این فاکتور را از بین میبرد .

هر يك از فاكتورهای ذکر شده دارای اسامی مختلف (بسته باشخصی که در آن مطالعه کرده اند) میباشد قبلاً فاکتور پنج را که در خون اگسالاته زود از بین میرود فاکتور لایبل (۷) نیز میگویند که در الکتروفورز از دو قسمت تشکیل شده است یکی با سرعت بتا گلوبولین یعنی  $10 \times 10^{-2}$  حرکت میکند و دیگری با سرعت

۱ - proaccelerin

۲ - proconvertin

۳ - prothrombin

۴ - thrombin

۵ - Owren

۶ - conversion

۷ - labil

$10^{-5} \times 1/73 \times 4$  - و با اینکه بلافاصله پس از انعقاد مقدار آن دو برابر طبیعی است ولی خیلی زود در سرم از بین میرود و تبدیل به فاکتور شش یا اکسلرین (۱) میشود که بنوبه خود بزودی از بین میرود و نیز P.T.A که قبلا گفته شد بنام فاکتور ده خوانده میشود در جدول زیر چند اسم مختلف فاکتورها نوشته میشود .

پرواکسلرین	پروکونورین	فاکتوآنتی هموفیلی B
فاکتور پنچ یا فاکتور لایبل پروترومبین AC globulin A prothrombine accel- erator Plasmatic co-factor of thromboplasin plasma accelarator globuli	کوفاکتور پنچ یا کونورمبوپلاستین فاکتور کونورسیون پروترومبین (۹) S. P. C.A فاکتور هفت	جزئی از ترومبوپلاستین پلازما P. T. C فاکتور کریسمس

و نیز مکانیسم انعقاد خون را در جدول زیر نمایش میدهم :

مکانیسم داخلی	مکانیسم خارجی
فاکتور پنچ A H G پلاکت فاکتور کریسمس یا فاکتوآنتی هموفیلیک B فاکتور هفت کلسیم	مجاررت فاکتور پنچ عصاره نسوج (ترومبوپلاستین) فاکتور هفت کلسیم

ترومبوپلاستین + پروترومبین



هیپارین + ترومبین + فیبرینوژن



فیبرین + ترومبین خنثی میشود

۱ - accelerin

میدانیم که بر اثر مجاورت خون با سطح خارجی علاوه بر اینکه پلاکت‌ها خرد میشوند قابلیت انعقاد پلاسما نیز افزایش می‌یابد و از خرد شدن پلاکت مواد زیادی حاصل میشود من جمله :

سروتونین (۱) که سبب انقباض عروق میشود .

رتراکتوآنزیم (۲) که سبب جمع شدن لخته میشود .

پلاکتور چربی که برای تولید ترومبوپلاستین ضرورت دارد .

فاکتور دیگری که سبب تسریع تبدیل پروترومبین به ترومبین میگردد

و بالاخره فاکتور دیگری که اثر ترومبین را بر روی فیبرینوژن تعدیل میکند .

راجع به طرز تأثیر سطح خارجی و خون و اینکه آیا علت انعقاد از بین رفتن

آنتی سفالین و یا تأثیر آنتی هموفیلی A یا ترومبوپلاستینوژن (۳) و یا عوامل دیگری

است بحث خیلی طولانی و آنچه مسلم است اگر سطح خارجی دارای بار الکتریکی

منفی بوده یا با پودر سیلیکون (۴) آغشته شده باشد انعقاد دیرتر انجام میشود .

خلاصه آنکه پس از تولید ماده چربی پلاکت فاکتورهای آنتی هموفیلی A و B

در مجاورت کلسیم تولید ترومبوپلاستین یا ترومبوکیناز میشود که میتوان آنرا با

اولتراسانتریفوژ رسوب داد و این ماده با پروکونورتین تشکیل کونورتین میدهد که

مقدار خیلی مختصری از پروترومبین موجود در خون را به ترومبین تبدیل میکند ، این

ماده بنوبه خود پرواکسلرین را تبدیل به آکسلرین نموده ماده بنام پروترومبیناز (۵)

میسازد که قادر است بقیه پروترومبین موجود در خون را به ترومبین تبدیل کند این

ترومبین بایک عمل پولیمریزاسیون (۵) فیبرینوژن محلول را به فیبرین غیر محلول تبدیل

نماید . باید متذکر بود که ممکن است مقدار فیبرینوژن به ۰/۲ تا ۰/۴ گرم در لیتر برسد

بدون اینکه در انعقاد خون تغییری حاصل شود چنانچه در بسیاری از اعمال جراحی

ریه و شکم و یا بیماری‌های کبد و خرد شدن جفت که قطعاتی از آن وارد جریان

۱- serotonin

۲- retracto - enzim

۳- thromboplastinogen

۴-silicon

۵- prothrombinase

۶-polimerisation

خون مادر شود میزان فیبرینوژن خیلی پائین میآید بدون اینکه تغییری در لخته شدن خون حاصل شود.

بالعکس در بعضی از بیماریهای بشوری مانند مخملک فاكتور پنج کم میشود و بهمین جهت هموراژی دیده میشود زیرا در این بیماری و در لوسمی بعلت آزاری که ویروس بیماری یا سلول های لوسمی در کبد تولید میکنند فاكتور پنج کم میشود و همین پیش آمد در سرطان پروستات و پس از عمل جراحی عارض میشود و گاهی زمان کوئیک به ۷۰ تا ۸۰ ثانیه میرسد.

در خاتمه برای پی بردن بطرز عمل هپارین بی مناسبت نیست چند کلمه افزوده شود در ۱۹۱۵ متوجه شدند که در انساج پستانداران ماده است که چون با خون مخلوط شود سبب تأخیر لخته شدن آن میشود بعداً ضمن تصفیه فسفاتیدهای کبد برای بدست آوردن ترمبوپلاستین بماده بر خوردند که بر عکس ترمبوپلاستین سبب تأخیر انعقاد خون میشد و بار الکتریکی آن بعلت وجود اسید اورونیک (۱) منفی و بهمین جهت میتواند مانع واکنشی گردد که در حال بن پروتئین های خون انجام شود تا منتهی بانعقاد آن گردد یعنی در نقطه پائین تراز نقطه ایزوالکتریک پروتئین با آن ترکیب میشود و تولید ملح غیر محلولی میکند، بطور خلاصه هم آنتی ترومبین است و هم مانع اثر ترومبوپلاستین میگردد.

برای پی بردن بقدرت بار الکتریکی هپارین کافی است گفته شود که محلول ۲۰٪ آن دارای قدرتی (۲) معادل  $MHO \times 10^{-4} \times 85$  میباشد (کلمه  $MHO$  معکوس اهم است که برای مقاومت الکتریکی استعمال میشود) و نیز معتقدند که سلول های ماست سل (۳) میتوانند هپارین بسازند.

## مدارک و مأخذ

- Addis hereditary haemophilia
- Alexander. Antihæmophilic principal of normal plasma
- Chevalier Sur le pouvoir coagulant du plasma et du serum d'un hémophilie
- Mactarlane Blood coagulation 1953
- Owren Proconvertin, the new clotting factor
- Owren The coagulation of blood, investigation on a new factor
- Soulier La consommation de la prothrombine pendant la coagulation du sang veineux et du sang capillaire
- Tocantins Anticephalin activity and proconversion rate of normal and hæmophilic plasma
- Tocantins Influence of the contacting surface on the coagulability and anticephalin activity of normal and hæmophilic plasma
- Owren The coagulation of blood Acta med. scandinavia 1947
- Pavlovski Blood 1947
- Owren Fifth conference on blood clotting and allied problems
- Biggs et al British med. journal 1953
- Biggs Prothrombin deficiency 1951
- Koller Blood 1954
- Lee Proc. soc. exper. biol. 1950
- Hayem Du sang et de ses alterations anatomiques
- Hayem Presse medical 233
- Hayem L'hématoblaste, troisième élément du sang Presse universitaire de France
- Lister Proc Royal soci. 1863
- Richardson The cause of the coagulation of the blood
- Wright British med. jour. 223
- Whitby Disorders of the blood 1950
- Wintrobe Clinical hematology 1951
- Wooldridge On the chemistry of the blood