

## اهمیت تست هیپارین

## در درمان ضد انعقادی

و نتایج حاصله از ششصد مورد آزمایش

از

دکتر عبدالله حبیبی

در شماره‌های هفتم و هشتم مجله جراحی ایران همکار محترم آقای دکتر میلانی مقاله مبسوطی درباره «فلبیت و ترمبوز از نظر جراحی و طبی» منتشر نمودند که در ضمن آن از اهمیت آزمایش‌های لابراتواری برای تشخیص و هدایت در درمان این بیماریها بحث نموده و در یک قسمت متذکر شده‌اند که «هنوز اندازه‌گیری پروترومبین و تست هیپارین جزو تجزیه‌های مطمئن و عادی آزمایشگاههای ما نشده و مسلماً مدتی وقت لازم است تا اطمینان و عادت بدست آید»

ضمن تأیید گفته آن همکار محترم بی‌مناسبت نیست که چند نکته را که مربوط به عادی نشدن این آزمایشها در لابراتوارهای ماست متذکر شده سپس مختصری راجع به اهمیت این امتحانات ذی‌قیمت که امروز متداول و معمول شده و پزشک و جراح در اکثر موارد ناگزیرند از آنها استفاده نمایند شرح دهیم.

بطور کلی امتحانات مختلفی که لابراتوارها مأمور انجام آن میشوند منوط به تقاضای پزشکان معالج است و آزمایشگاه که فقط بمنظور یاری پزشک و روشن نمودن تشخیص بیماری انجام وظیفه میکند تابع درخواست پزشکان بوده و سائل کار و نوع آزمایشها را بر طبق احتیاجات آنان مهیا مینماید و اگر این مورد خاص یعنی آزمایشهای مربوط به انعقاد خون هنوز در آزمایشگاههای ما رواج کامل پیدا نکرده است بواسطه عدم توجه بروشهای نوین درمان ضد انعقاد خون است که بیش از چند سال از عمر آن نمیگذرد و متأسفانه می‌بینیم در اکثر مواردیکه درمان با ترومکسان یا هیپارین لازم میشود غالباً به همان آزمایشهای قدیمی که اکنون تقریباً منسوخ شده

اكتفا میشود و از امتحانات دقیق و مطمئن تری که اکنون معمول شده استفاده نمیگردد. البته نباید مجهز بودن لابراتور و توجه خاصی را که در مورد این امتحانات لازم است نادیده گرفت زیرا پزشکانی که پس از آزمایش تست هپارین خود را صدور صد تابع نتیجه آزمایشگاه نموده و مشی در مانرا از روی نتایج حاصله از این امتحان معین می کنند، در حقیقت آزمایشگاه را شریک مسئولیت خود مینمایند علیهذا بدون اطمینان کامل به آزمایشگاه انجام این کار مقدر نیست.

نا گفته نماند که آزمایش تست هپارین و زمان پروترومبین که اغلب توأماً انجام میگردد مستلزم دقت فراوان و صرف وقت نسبتاً زیادی است و همیشه بایستی بدون اتلاف وقت پس از گرفتن خون مبادرت بانجام آنها نمود زیرا کهنه شدن خون از دو ساعت بیشتر نتایج حاصله را بکلی تغییر میدهد و این خود یکی از اشکالات این امتحانات است زیرا بایستی همواره مجهز و آماده بکار بود بخصوص که همیشه بایستی بین دو بار استعمال دارو (هپارین یا ترومکسان) که از چند ساعت تجاوز نمی نماید مبادرت بگرفتن خون و آزمایش نموده نتایج حاصله را قبل از فرا رسیدن موقع استعمال بعدی دارو برای پزشک معالج ارسال داشت.



### آزمایش های مخصوص مطالعه انعقاد خون

برای مطالعه سرعت انعقاد خون امتحانات مختلفی متداول است که هر کدام کم و بیش وضع خون بیمار را از لحاظ قابلیت انعقاد روشن میکنند ولی اغلب این امتحانات نارسا بوده بیمار را از خطرات احتمالی محفوظ نمیدارد.

#### ۱- اندازه گیری زمان انعقاد خون - این اندازه گیری بر روی لام، داخل لوله

امتحان، داخل لوله های شعریه و یا بر روی مواد پلاستیکی انجام میگردد این روش اندازه گیری زمان انعقاد بسیار مقدماتی و غیر قابل اطمینان است زیرا عوامل مختلف و بیشماری از قبیل درجه حرارت محیط - طریقه گرفتن خون - اندازه قطر داخلی

لواحه - بزرگی قطره - جریان هوا و غیره همگی سرعت انعقاد را کم یا زیاد میکنند از طرف دیگر این طریقه اندازه گیری زمان انعقاد تغییرات جزئی را نشان نمیدهد علیهذا برای کنترل درمان باهپارین یا ترومکسان نارسا بوده بیمار ممکن است با وجود استعمال داروی ضد انعقاد و زمان انعقاد ظاهراً طولانی دچار ترمبوزهای تازه ای بشود و یا برعکس با وجود زمان انعقاد بظاهر مناسب دوچار خونروی گردد هیچگاه نمیتوان با استمداد از این طریقه مقدار لازم و کافی دارو را تعیین نموده از درمان نتایج مطلوب بدست آورد.

۴ - تعیین زمان انعقاد پلازما (زمان هوول (۱)) این روش بر ارزش تراز طریقه سابق است زیرا اغلب عوامل تغییر دهنده زمان انعقاد را میتوان ثابت نگاهداشت ولی باز نوسانات زمان «هوول» پس از استعمال داروهای ضد انعقاد بسیار محدود است بقسمی که نمیتواند به تنهایی مشخصات دقیقی از وضع خون بیمار به پزشک بدهد و بالنتیجه پزشک با خاطری آسوده با استعمال دارو مبادرت کند.

۳ - اندازه گیری فیبرین و شمارش پلاکتها - با اینکه فیبرین و پلاکتها از عوامل انعقاد خون هستند معیناً مقدار فیبرین یا شمارش پلاکتها نمیتواند اطلاعات لازم را از وضع انعقاد خون بیمار بدهد زیرا با اضافه شدن فیبرین (مثلاً در روماتیسم مفصلی حاد) زمان انعقاد خون تغییر نمی کند و در لوسمی که تعداد پلاکتها افزایش مییابد ممکن است بیمار دچار خونروی شود.

۴ - اندازه گیری مقدار پروترومبین و زمان کوئیک پروترومبین که بحالت طبیعی در خون موجود است در نتیجه آنزیم مخصوصی که از شیر بافتها بخصوص بافت مغزی بدست میآید در مقابل ین کلسیم تبدیل به ترومبین میشود ترومبین ایجاد شده فیبرینوژن را مبدل به فیبرین کرده باعث انعقاد خون یا پلازما می شود. البته عوامل دیگری هم سبب تسریع یا بطئی شدن انعقاد خون میشود.

مقدار پروترومبین را معمولاً بطریق مستقیم از روی زمان انعقاد پلازما در نتیجه این آنزیم که بنام ترمبو کیناز است بدست میآورند. بدین معنی که محلول ترمبو کیناز همراه با کلرور دو کلسیم را که به پلاسمای سیترا ته اضافه نمایند باعث انعقاد میگردد و مدت زمانی که پس از اضافه نمودن این آنزیم به پلازما برای انعقاد کامل لازم است بنام زمان کوئیک یا زمان پروترومبین مینامند. این زمان نسبت معکوس با مقدار پروترومبین خون دارد یعنی هر چه زمان کوئیک طولانی تر باشد قابلیت انعقاد خون کمتر و بالنتیجه مقدار پروترومبین پائین تر است تعیین زمان کوئیک بمنزله اندازه گیری مقدار پروترومبین است و بازمان کوئیک که بطریق فوق بدست میآید از روی منحنی یا جدولهای مخصوصی مقدار پروترومبین را معین میکنند زمان کوئیک یا زمان پروترومبین به ثانیه تعیین میشود و مقدار پروترومبین را به نسبت درصد قرار داده اند. مقدار پروترومبین خون شخص سالم صد درصد است ولی زمان کوئیک معادل با صد درصد پروترومبین نسبت به نوع آزمایش و طریقه اندازه گیری و بخصوص نوع ترمبو کیناز بکار رفته متغیر است مثلاً زمان انعقاد با ترمبو کیناز کارخانه گایگی که بصورت قرصهای کوچکی تهیه شده پانزده ثانیه می باشد، البته بشرطیکه قرصهای تازه مصرف شود و زمان کوئیک که با ترمبو پلاستین ساخت کارخانه دیفکو معین میشود در حدود دوازده ثانیه است. این مواد در نتیجه کهنگی تغییرات فاحشی نموده از قدرشان کاسته میشود در نتیجه زمان کوئیک طولانی تری را نشان میدهند باین لحاظ لازم است با هر آزمایش خون بیمار یک امتحان از خون شخص سالم نیز بشود و زمان کوئیک بیمار با زمان شخص سالم مقایسه گردد چون اغلب پزشکان بمقدار پروترومبین خون بیش از زمان کوئیک اهمیت میدهند در صورتیکه در حقیقت این دویکی است، علیهذا تعیین مقدار پروترومبین از روی جدول یا منحنی مخصوص باید بعمل آید ولی باید دانست جدولهای هر ترمبو کیناز متناسب با زمان کوئیک سالم همان آنزیم تهیه شده و بالنتیجه نمیتوان جدول یکی را برای اندازه گیری پروترومبین که بوسیله آنزیم دیگری زمان کوئیک آن تعیین شده بکار برد و مهمتر آنکه در صورتیکه زمان کوئیک طبیعی یک ترمبو کیناز

تغییر کرده باشد دیگر از جدول اصلی نمیتوان برای تعیین مقدار پروترومبین استفاده نمود زیرا جدول کارخانه فقط با زمان کوئیک طبیعی که ذکر نموده قابل استفاده است مثلاً در صورتیکه زمان کوئیک طبیعی که با ترمبو کیناز گایگی بدست آمده در نتیجه کهنگی ۲۰ ثانیه (در عوض ۱۵ ثانیه طبیعی کارخانه) باشد منحنی آن دیگر بکار نمیرود و بایستی با محلولهای رقیق شده مختلف یک پلاسمای شخص سالم که مقدار پروترومبین آن صد درصد است منحنی تازه‌ای رسم نمود و از آن استفاده کرد و البته این منحنی تا وقتی ارزش دارد که زمان کوئیک طبیعی بهمان بیست ثانیه باقی بماند. استفاده از ترمبو پلاستین دیفکو بمراتب بهتر است زیرا در صورتیکه صحیح تهیه شود زمان کوئیک ثابت و معینی را نشان میدهد ولی اشکال بزرگ آن اینست که پس از محلول نمودن باید بحالت انجماد در حرارت پانزده درجه زیر صفر نگاهداری شود.

این تغییرات زمان کوئیک سالم در عمل بسیار مزاحم است علیهذا باید در هر آزمایش یک شاهد از خون شخص سالم مورد امتحان قرار گیرد و اغلب اشتباهاتی که پیدا میشود بعلت مقایسه نکردن با خون سالم و بخصوص تعیین مقدار پروترومبین از روی جدولهای اصلی است که اغلب با آزمایش وفق نمیدهد.

استفاده از زمان کوئیک یا مقدار پروترومبین بمراتب پر ارزش تر از امتحانات قبلی است زیرا میتوان بمقدار پروترومبین خون پی برد که برای درمان باداروهای ضد انعقاد مورد استفاده میباشد ولی باید دانست که تغییرات زمان کوئیک پس از بکار بردن دارو نسبتاً سریع است بقسمیکه استعمال مقدار کمی داروی ضد انعقاد زمان کوئیک را بسرعت بالا میبرد در صورتیکه ممکن است با بیماری در خطر ترمبوزهای جدیدی باشد علت این امر وجود عوامل دیگری است که در انعقاد خون دخالت دارد و با اندازه گیری زمان کوئیک بتنهائی نمیتوان بوضع کلی انعقاد خون پی برد. تعیین زمان کوئیک قبل از اقدام بمعالجه باداروهای ضد انعقاد بسیار با ارزش است ولی بمحض اینکه دارو استعمال شود اغلب ازدیاد زمان کوئیک بمراتب شدیدتر از تغییر زمان انعقاد حقیقی خون میباشد. همکار ما آقای دکتر میلانی ضمن مقاله خود دو بیمار را شرح داده‌اند

که بخوبی مؤید این موضوع میباشد و با وجود زمان کوئیک طولانی و مقدار پروترومبین خیلی کم ( دو درصد ) باز بیماران دوچار ترمبوزهای بعدی شده اند . دلیل آن همانا کوتاه بودن زمان حقیقی انعقاد خون میباشد که فقط تست هیپارین آنرا روشن مینماید .

گاهی در نتیجه بیماریهای کبد تولید پروترومبین در این عضو پائین میآید و در نتیجه آزمایش خون طولانی بودن زمان کوئیک را نشان میدهد در این مورد خاص گاهی با وجود کمی مقدار پروترومبین بیمار مبتلا به ترمبوز میشود بدین معنی که پائین بودن مقدار پروترومبین مانع از ایجاد ترمبوز نمیشود .

بغیر از این امتحانات آزمایشهای دیگری از قبیل اندکس پروتامین - اندازه گیری مصرف پروترومبین در جریان انعقاد خون - آزمایش دو تا کاتلس و غیره وجود دارد که گذشته از اشکالات انجام آن ارزش زیادی ندارد و از ذکر آنها خودداری می کنیم .



آزمایشهای نامبرده در بالا هر کدام بتنهائی اطلاعاتی از وضع خون و طرز انعقاد آن میدهند ولی اغلب ناقص بوده حتی مجموعه این امتحانات با اشکالات فراوانی که برای انجام آنها موجود است باز رفع احتیاج نموده خصوصاً در مواردیکه در جریان درمان از این امتحانات استفاده میشود نتیجه مطلوب گرفته نمیشود زیرا تغییرات زمان انعقاد که بطرق فوق الذکر تعیین میشود متناسب با مقدار داروی استعمال شده نمیباشد در نتیجه گاهی بیمار با وجودیکه ظاهراً تحت درمان کافی است دوچار ترمبوزهای تازه ای میشود و زمانی برعکس با وجود یک درمان بظاهر متوسط بیمار از خطر خونروی مصون نمیماند .

این اشکالات و این نارسائی آزمایشهای متداول لا بر اتواری باعث شد که طریقه جدیدی را مورد مطالعه قرار دهند که ضمن آن تمام عواملی که در انعقاد خون مؤثرند همگی

باهم وارد میدان عمل شده و از آن نتیجه واضحتر و مقرون بحقیقت بدست آید. این  
طریقه همان تست هیپارین است.

تست هیپارین - برای نخستین بار در سال ۱۹۴۴ دو نفر کانادایی خون بیماران  
را بامقادیر متغیر از یک دهم تا یک واحد هیپارین مخلوط کرده و سرعت انعقاد  
آنها اندازه گیری نمودند و نتایج حاصله را بصورت منحنی تغییرات زمان انعقاد  
متناسب بامقدار هیپارین رسم نمودند. این امتحان توأم با اندازه گیری زمان انعقاد پلازما  
هوول (۱) و زمان پروترومبین کوئیک انجام میگردد که در ضمن مطالعه دقیق و کاملی  
از انعقاد خون اثر هیپارین را بر روی خون بیمار در خارج از بدن (۲) تعیین مینماید که  
این خود کمک بزرگی در تعیین مقدار داروی لازم و کافی برای درمان میباشد.

منحنی تست هیپارین قوسی است که نسبت مستقیمی بین مقدار هیپارین و زمان  
انعقاد را نشان میدهد. از مقایسه دو منحنی تست هیپارین در بیمار مبتلا به ترمبوز و شخص  
سالم بخوبی درک میشود که منحنی بیمار خوابیده ترا از منحنی شخص سالم است یعنی زمان  
انعقاد خون مخلوط شده با هیپارین در بیماران کوتاه تر از زمان انعقاد خون سالم توأم  
با هیپارین است.

کاشفین طریقه فوق الذکر در ابتدای امر با خون کامل این آزمایش را انجام  
میدادند که خالی از اشکال نبود و در ضمن تعداد لوله های هیپارین بسیار زیاد و متعدد بود.  
در سال ۱۹۵۰ یکی از پزشکان فرانسوی متخصص بیماریهای قلب بنام سولی (۳) این  
طریقه را مورد بررسی قرار داد و با تغییراتی در تکنیک اولیه یعنی استعمال پلازما بجای  
خون و کم کردن تعداد لوله های هیپارین مطالعه وسیع لابر اتواری توأم با مطالعه  
بالینی را آغاز نمود. نتایج حاصله ارزش غیر قابل انکار این آزمایش را با ثبات رسانید  
بقسمی که امروز درمان ضد انعقادی بدون هدایت لابر اتوار و استفاده از تست هیپارین  
را غیر عملی میدانند زیرا فقط با هدایت لابر اتوار میتوان تشخیص بیماری را داده

۱ - Howell

۲ - in vitro

۳ - J. p. Soulier

میزان معتدل و متناسب (۱) دارو در مریض بکار بردن از خطرات احتمالی یعنی ترمبوزهای ثانوی در نتیجه کمی دارو و یا خونریزی بعلت زیادی استعمال دارو ممانعت بعمل آورد. امتحان تست هپارین مستلزم احتیاطات و مراقبه‌هایی است که برای حصول نتایج مطمئن باید مورد دقت قرار گیرد:

۱- خون گیری از بیمار لا اقل ۳ ساعت پس از استعمال قرص ترومکسان و یک ساعت پس از تزریق هپارین بعمل آید زیرا در این مدت اثر آنی دارو از بین رفته خون بیمار وضع ثابتی پیدا میکند که برای آزمایش مناسب است.

۲- خون گرفته شده فوراً باید با او کسالات مخلوط شود. مقدار او کسالات بسیار قابل اهمیت است و باید حداقل لازم برای ممانعت از انعقاد را بکار برد زیرا زیادی آن مانع از انعقاد بعدی پلاسما در ضمن عمل میگردد و کمی آن باعث لخته شدن قسمتی از فیبرین خون میشود و در هر يك از این دو صورت زمان انعقاد غیر صحیحی بدست میآوریم.

۳- در جدا کردن پلاسمای خون باید دقت فوق العاده شود زیرا زیادی شدت سانتریفوگاسیون باعث ته نشین شدن پلاکتها و کمی سرعت سانتریفوگاسیون باعث باقی ماندن گلبولهای سفید و سرخ در پلاسما میشود و این در انعقاد خون بی اثر نیست.

۴- آزمایش باید حتی المقدور بلافاصله انجام گیرد و در هر حال نباید فاصله بین خون گیری و آزمایش بیش از دو ساعت بشود.

۵- در انتخاب هپارین و مخصوصاً در تهیه محلولهای رقیق آن باید دقت فوق العاده بعمل آید و چون مقادیر جزئی لازم است باید حتماً با میکروپیت های دقیق کار کرد.

۶- آزمایش کامل باید شامل اندازه گیری زمان کوئیک - زمان هوول - و تست هپارین باشد و حتماً لازم است که این سه امتحان توأمأ انجام گیرد تا نتایج حاصله قابل استفاده باشد.

۷- هر آزمایش تست هپارین باید همراه بایک امتحان از خون طبیعی بعنوان شاهد باشد که منحنی زمان انعقاد آن در حد فاصل ماکزیموم و می نیموم زمان انعقاد طبیعی باشد.

بدر نظر گرفتن نکات فوق الذکر ودقت فراوان در جریان آزمایش نتایج حاصله کاملاً مورد اعتماد بوده پزشک میتواند مبادرت به تشخیص و درمان بیماران بنماید.

## اهمیت بالینی تست هپارین

آزمایش تست هپارین توأم با زمان کوئیک و زمان هوول ازدوراه مورد استفاده پزشک قرار میگیرد:

۱- مطالعه سرعت انعقاد خون و بالنتیجه تشخیص بیماریهاییکه بعلت تسریع انعقاد خون تولید میشوند که سردسته آنها ترمبوز میباشد.

۲- کنترل خون بیماران در جریان درمان با ترومکسان و هپارین.

۱- سرعت انعقاد خون مربوط بعوامل مختلفی است که در تست هپارین اکثر آنها توأمآ وارد عمل شده و زمان انعقاد حقیقی خون تعیین میشود در صورتیکه در اندازه گیری زمان انعقاد بوسیله روش های مختلفی که قبلاً گفته شد کلیه عوامل توأمآ عمل ننموده زمان انعقاد حقیقی بدست نیاید. اهمیت این موضوع در عمل بخوبی ثابت شده زیرا مواردی دیده میشود که باوجود زمان کوئیک طبیعی یعنی مساوی زمان کوئیک خون شخص سالم و حتی کمی طولانی تر از طبیعی بیمار مبتلابه ترمبوز میباشد و در اکثر این موارد زمان انعقاد معمولی و زمان هوول هر دو طبیعی میباشد ولی آزمایش تست هپارین در چنین اشخاصی زمان انعقاد سریعتر از خون طبیعی را نشان میدهد که تشخیص ترمبوز را محرز مینماید و مستلزم درمان با داروهای ضد انعقاد میباشد.

تست هپارین کمک بزرگی نیز در تشخیص ترمبوز در بیمارانیکه قبلاً اندکی داروی ضد انعقاد استعمال نموده اند مینماید بدین معنی که مقادیر جزئی دارو زمان

کوئیک و زمان هوول و زمان انعقاد معمولی را بالا برده مانع از تشخیص بیماری میگردد در حقیقت قابلیت انعقاد خون بیمار هنوز بیش از طبیعی بوده فقط تست هپارین آنرا روشن مینماید.

بطور خلاصه تشخیص سریع شدن انعقاد خون که بیمار را در خطر ترمبوز و انفارکتوس قرار میدهد بدون آزمایش تست هپارین خالی از اشکال نبوده در بعضی موارد غیرممکن است.

۲- استفاده از تست هپارین در جریان درمان - امروزه کمتر درمانی وجود دارد که بتوان بوسائل لابراتواری ساده‌ای مانند تست هپارین بجهتجوی دارو و اثر آن در بیمار مبادرت نمود و از نتایج حاصله برای تعیین مقدار دارو و ادامه درمان و پیش گیری خطرات احتمالی استفاده نمود. تست هپارین در حقیقت یک امتحان در خارج بدن (۱) است که عکس العمل حاصله از ورود دارو در خون را به نشان میدهد و منحنی تغییرات زمان انعقاد بهترین هادی پزشک برای تعیین مقدار دارو و پیش بینی وضع بیمار میباشد. این آزمایش در جریان درمان بایستی هر چند روز یک بار، نسبت بوضع بیمار، تکرار شود و بادر دست داشتن نتایج آزمایش پزشک بادامه درمان پرداخته بیمار از خطرات خونریزی بعلت زیادی استعمال دارو یا ترمبوزهای جدید بعلت کمی دارو در امان میماند.

بهترین نتیجه از درمان وقتی حاصل میشود که زمان انعقاد خون بیمار با یک واحد هپارین بین دو و سه برابر زمان انعقاد خون طبیعی باشد و موقعیکه این نتیجه حاصل شود مقدار داروی استعمال شده بحد «اپتیما» (۲) رسیده کنترولهای بعدی فقط بمنظور نگهداشتن این وضع که دلیل مؤثر بودن درمان است میباشد.

امروزه که درمان با داروهای ضدانعقاد (هپارین و مخصوصاً ترومکسان) عمومیت یافته و بخصوص در بیماران قلبی که سابقه انفارکتوس میوکارد دارند این مداوا باید برای جلوگیری از انفارکتوس های بعدی تا آخر عمر ادامه پیدا کند احتیاج

بیشتری بکنترول خون بیمار پیدا شده و هیچ امتحان دیگری جز تست هپارین نمیتواند این منظور را عملی سازد.

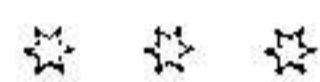
از مقایسه تست هپارین با آزمایشهای دیگری که برای مطالعه وضع انعقاد خون متداول است و ابتدا بند کرد چند نوع آن مبادرت شد باین نتیجه رسیده اند که بهترین و کاملترین آزمایشی که امروزه معمول است و از روی آن میتوان بوضع خون بیماری برد همانا تست هپارین است و میتوان گفت که تا کنون آزمایش بهتری برای این منظور پیدا نشده و از موقعیکه درمان با ترومکسان و هپارین با هدایت تست هپارین معمولی شده به نسبت بی سابقه ای از طول مدت بیماری کاسته شده و ترمبوزهای ثانوی آمبولی و انفارکتوسهای ثانوی بحد اقل رسیده است، و در ضمن خطرات خونریزی در جریان درمان با داروهای ضد انعقاد به مراتب کمتر شده است زیرا تست هپارین هر يك از این اتفاقات را پیش بینی نموده پزشك مجرب را به پیش گیری آنها هدایت مینماید.

نا گفته نماند که آزمایش تست هپارین امتحان ایدآل نمیباشد و گاهی بعامل نامعلومی که پی بردن بآنپه احتمالی از اشکال نیست نتیجه آزمایشهای خون با وضع بیمار وفق نمیدهد و درمانرا دچار اشکال مینماید.

در موارد نادری با وجود زمان انعقاد طبیعی و تست هپارین حدود طبیعی بیمار دوچار خونریزی میشود علت خونریزی در مواردی مانند سستی جدار عروق و خونریزی های زنانه بعامل اختلالات غدد مترشح داخلی روشن است ولی گاهی هیچیک از این دلایل موجود نیست معینا بیمار با جزئی استعمال داروی ضد انعقاد دچار خونریزی میشود در این موارد نادر میتوان گفت که کمبود بعضی مواد در خون باعث خونریزی میشود ولی زیاد شدن متقابل بعضی مواد دیگر جبران این کمبود را نموده و آزمایشهای لابراتواری کنونی قادر باشکار ساختن این تغییرات نمی باشد. در این موارد نادر با وجود زمان انعقاد و زمان کوئیک و تست هپارین طبیعی بیمار دچار خونریزی میشود و پزشك را با اشکالات فراوانی مواجه میکند. گاهی برعکس ترمبوزهای

محدود و موضعی پیش میآید که با تغییر وضع خون بیمار همراه نبوده امتحانات لابراتواری حتی تست هیپارین قادر به تعیین آن نمیباشد این نوع ترمبوزهای محدود و بی سروصدا کمیاب میباشند.

این اشکالات خوشبختانه بسیار نادرند و برای رفع آنها همواره درصدد برآه انداختن طریقه تازه تری میباشند که بتواند بطور کامل تری وضع بیمار را روشن نموده و جلوگیری از این حوادث که گاهگاهی بصورت ناگواری بروز میکنند بنماید ولی اکنون فقط امتحان تست هیپارین یگانه وسیله کنترل درمان قلبی و جراحی است که اکثراً احتیاج بدرمان با داروهای ضد انعقاد دارند و بمقدار قابل توجهی از حوادث دوره درمان کاسته نتایج معالجات را سریع و پرارزش نموده است.



پس از ذکر کلیاتی درباره این آزمایش و احتیاطات لازمیکه برای انجام آن از طرف پزشک معالج و آزمایشگاه باید مورد توجه قرار گیرد مختصری در باره بیمارانیکه تا کنون مورد آزمایش قرار داده ایم و آماری از آنها با چند شرح حال که قابل اهمیت بنظر میرسند ذکر مینمائیم.

آزمایش تست هیپارین را برای اولین بار در اوائل سال ۱۳۳۱ یعنی در حدود یکسال و نیم پس از انتشار آن توسط سولی به (۱) بنابتوصیه یکی از همکاران متخصص بیماریهای قلب آغاز نمودیم و پس از یک سلسله آزمایش بر روی خونهای طبیعی و غیر طبیعی این امتحان را به مرحله عمل آوردیم و در مرداد ماه همانسال برای اولین بار جهت بیماری مبتلا به انفارکتوس میوکارد که احتیاج بدرمان ضد انعقاد داشت انجام دادیم و از آن تاریخ تا کنون (بهمن ماه ۱۳۳۳) متجاوز از ششصد بار این امتحان را در ۲۰۴ بیمار انجام دادیم.

بیماران فوق الذکر در درجه اول مبتلا بامراض قلبی ( انفارکتوس میوکارد - تنگی دریچه میترال و غیره ) سپس مبتلایان به فلیت و ترمبوزهای مختلف اعضای

بدن بوده اند، مانند فلجیت اعضاء سافله و عالیه - فلجیت های داخل شکم - ترمبوزشریان مرکزی تورین و غیره .

تعداد دفعات آزمایش در بیماران بسیار متغیر بود زیرا بعضی از بیماران مدت مدیدی احتیاج با استعمال داروی ضد انعقاد داشته اند که در ضمن درمان تا حدود ۲ بار مورد آزمایش قرار گرفته اند، در عوض تعدادی از آنها فقط یک بار امتحان شده اند و اینها بیماران بوده اند که یاپس از آزمایش و اطلاع از وضع خون آنها احتیاجی بدرمان ضد انعقاد نداشته علیهذا لزومی با آزمایش بعدی پیدا نشده است و یا معدودی از آنها بیماران سختی بوده اند که شدت بیماری مجال بدرمان و آزمایشهای بعدی را نداده است .

بطور خلاصه این ششصد آزمایش بشرح زیر در بیماران انجام گرفته است :

۱- یکصد نفر از این بیماران فقط یکبار امتحان شده اند و معمولاً نتایج حاصله یاطبیعی بوده است که احتیاج بدرمان نبوده و یابسیار بدیعنی بیماری مهلك و فرصت به درمان نداده است .

۲- سی و پنج مرتبه آزمایش را دوبار انجام داده ایم که فاصله دو آزمایش از ۳ تا ۵ روز در موارد نادری یکی دو هفته بوده است .

۳- سی نفر از بیماران بین ۳ تا ۷ بار امتحان شده اند که آزمایشهای آخری بفاصله هفت روز بوده است .

۴- در پانزده بیمار آزمایش از ۵ تا ۷ بار تکرار شده است این بیماران اغلب به بیماری سبکی مبتلا بوده اند که پس از یک دوره مداوای ضد انعقاد که ضمن آن این آزمایشها انجام شده است بهبودی یافته و درمان آنها قطع شده است .

۵- چهارده نفر از بیماران که وضع بیماری آنها سخت تر بوده و مدت بیشتری تحت مداوا بوده اند بین هفت تا ده بار آزمایش شده اند . این امتحانات متوالیاً انجام گرفته و فاصله آزمایشها اولی بین ۳ تا ۵ روز و امتحانات بعدی هر ۶ تا ۸ روز انجام گرفته است .

۶- هفت نفر از بیماران مدت بیشتری تحت مداوا بوده‌اند و در جریان درمان ازده تا پانزده بار امتحان خون نموده‌ایم.

یکی از بیماران بعلت تنگی دریچه میترال مبتلا به آمبولی مغز و فلج بخصوص آفازی شده بود. درمان ضد انعقاد نتیجه بسیار خوبی داد و بهبودی کامل یافت ولی برای پیش‌گیری عوارض بعدی استعمال ترومکسان را بمقدار بسیار کم ادامه میدهد.

بیمار دیگری بعلت نارسائی دریچه میترال مبتلا به آسیستولی بود و داروهای عادی قلبی کوچکترین اثری بر آن نداشت درمان ضدانعقادی تجویز شد و بالنتیجه تونی کاردیاک‌ها مؤثر واقع شد و بیمار از آسیستولی خارج گشت.

یکی دیگر از این بیماران مبتلا به فلیت یای چپ در نتیجه ترکیدن واریس شده بود. تشخیص بیماری مدتی داده نشده بود تا اینکه عارضه آمبولی ریوی تشخیص را روشن نمود بیماری مدت زیادی بطول انجامید زیرا ترس از خونریزی بعلت عارضه ریوی مانع از استعمال شدید ترومکسان بود ولی همواره تست هپارین چنین خطری را نشان نمیداد در جریان بیماری چهارده بار آزمایش خون بعمل آمد و از موقعی که دارو بمقدار زیاد استعمال شد وضع بیمار رو به بهبود رفت و کوچکترین خونریزی از ریه پیش نیامد.

یکی دیگر از این بیماران که پانزده بار مورد آزمایش قرار گرفته مدت دو ماه و نیم بعلت انفارکتوس میوکارد تحت درمان با ترومکسان بود که بدون هیچ عارضه‌ای پیشرفت و پس از بهبودی برای استراحت و ادامه درمان بیماری قلبی خود باروپا رفت.

۷- سه نفر از بیماران بین پانزده و بیست بار امتحان شده‌اند.

یکی از آنها پس از عمل جراحی شکم مبتلا به فلیت وریدهای داخل شکم شده بود که تشخیص آن پس از عارضه آمبولی ریوی مشخص شد بیمار بلافاصله تحت درمان با هپارین قرار گرفت.

آزمایشهای پیاپی خون بیمار افزایش فوق العاده زمان کوئیک یعنی کمی مقدار پروترومبین را نشان میداد و بدینجهت داروی استعمال شده خیلی کم بود ولی تست هیپارین سرعت انعقاد خون را در حدود طبیعی و حتی کمی سریعتر از طبیعی نشان میداد کمی مقدار پروترومبین خون و سابقه انفارکتوس ریوی مانع از شدت درمان از ترس خونریزی بود در صورتیکه تست هیپارین خطر خونریزی را نشان نمیداد و بالعکس بیمار در خطر ترومبوفلیت های بعدی بود چنانچه در هفته دوم بیماری فلیت پای چپ ظاهر شد. ادامه درمان با هیپارین تولید عکس العملهایی در بیمار نمود علیهذا درمان با هیپارین رتارد آغاز شد زمان کوئیک همواره بسیار طولانی (۵۰ ثانیه در مقابل ۱۳ ثانیه زمان طبیعی) ولی تست هیپارین همچنان در حدود طبیعی بود هیپارین رتارد به مقدار کمی استعمال میشد معینا بیمار تحمل نمی نمود و همواره ترس از خونریزی مانع از استعمال ترومکسان بود در این موقع که فلیت پا اندکی بهبودی یافته بود فلیت بازوی راست آغاز شد زمان کوئیک همواره طولانی ولی تست هیپارین تغییری نشان نمیداد زمان کوئیک ۷۴ ثانیه تست هیپارین یازده دقیقه بایک واحد هیپارین بود. با وجود کمی مقدار پروترومبین برای درمان شدید و پیش گیری عوارض جدید درمان با مقدار زیاد ترومکسان آغاز شد و کنترل خون بیمار مرتب ادامه یافت. اولین آزمایش پس از استعمال ترومکسان بالا رفتن زمان انعقاد در تست هیپارین را نشان داد و امتحانات بعدی نیز تعادلی بین زمان کوئیک و تست هیپارین متناسب با مقدار داروی استعمال شده نشان میداد وضع بیمار مرتباً رو به بهبودی میرفت و کوچکترین عارضه خونریزی یا فلیت جدیدی بعداً پیدا نشد چنانچه امتحانات خون هم مؤید همین بود (زمان کوئیک ۲۷ ثانیه - تست هیپارین ۲۴ دقیقه بایک واحد هیپارین) دوره بیماری در حدود دو ماه و نیم بود که در ظرف این مدت شانزده امتحان خون بعمل آمد. موضوع قابل توجه این است که استعمال مقدار کم دارو مقدار پروترومبین را بلافاصله پائین آورد و با اینکه ظاهراً درمان مؤثر بنظر میرسید، البته اگر فقط از زمان کوئیک و مقدار پروترومبین استفاده میشد، فلیت های تازه ای پیدا شد چنانچه تست هیپارین مؤید آن

بود و با کم بودن مقدار پروترومبین کوچکترین خونریزی پیش نیامد تعادل بین زمان کوئیک و تست هپارین از موقعی که دارو بمقدار کافی استعمال شد برقرار گردید و درمان با هدایت آزمایشگاه مانع از عوارض فلبیتی جدید و خونریزی شد. در این بیمار ارزش تست هپارین بخوبی مشخص میشود و بدون شك اگر تست هپارین انجام نمیگرفت ضایعه ریوی از یک طرف و کمی مقدار پروترومبین از طرف دیگر باعث میشدند که از ترس خونریزی درمان بمقدار کم ادامه یابد و چنانچه ملاحظه شد این درمان باعث بهبود بیمار نبود و برعکس بیمار را در خطر ترمبوفلیت های جدیدی قرار میداد چنانچه دو بار پیش آمد.

از دو بیمار دیگری در اوائل تابستان ضمن اقامت در فرانسه مبتلا به انفارکتوس میوکارد شد که مدت دو ماه تحت درمان بوده است و پس از معالجه و ورود بتهران درمان بمقدار کم داروهای ضد انعقاد را بنا بتجویز پزشکان فرانسوی برای پیش گیری عوارض جدید ادامه میدهد و هر هفته یک بار مورد آزمایش خون قرار میگیرد. در این بیمار تا کنون بیست بار تست هپارین انجام شده و بعداً نیز استعمال دارو و آزمایش خون ادامه داده خواهد شد.

بیمار سوم مبتلا به تورم شریان ریوی همراه بانارسائی دریچه میترال و آستی غده فوق کلیوی است بیمار همواره تحت درمان بمقدار کم با ترومکسان میباشد و هر دو هفته یکبار آزمایش خون برای کنترل درمان انجام میگیرد.

### مآخذ اکتساب

- 1 — Waugh and Ruddick : A test for Increased coagulability of the blood. Can. Med. Ass. J. 50 574 — 49 1944
- 2 — Waugh and Ruddick : Studies on increased coagulability of the blood . Can. Med. Ass. J. 51 11—17 1944
- 3 — Silverman : A modification of the Waugh and Ruddick test for increased coagulability of the blood and its application to the study of Postoperative cases. Blood 1112 fev . 1948
- 4 — Hagerdon and Barker : Responses of persons with or without intravascular thrombosis to a heparin tolerance test . J. A. M. A - am. Heart J. 35,603 1948

5 — Kravchick and Sheiman : Evaluation of an in vitro heparin tolerance test for thrombo embolic diseases. J. Lab' Clin. med. 34 1222 1949

6 — Soulier : Etude de la consommation de la Prothrombine au cours de la coagulation du sang .Son application au diagnostic de l' hémophilie et des autres syndromes hémorragiques. Rev. d' hém. 3 302—319 1948 et ann. biol. clin. 305 1949

7— Soulier et le Bloch ; Le test de tolérance à l' Héparine in vitro. Rev. d' hémat. T 5 No. 1 1950