

## تر و مبولیت و ریدهای عمقی

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۶۷ ، ۱۳۵۲

دکتر عمادالدین وقار\* دکتر امان‌الله شفیعی\*\*

پلاکت‌ها ضایعه بسیار مختصری وجود دارد . بعبارت دیگر این ضایعه هر قدر اندک باشد موجب جلب پلاکتها میگردد . پلاکتها از خود سروتونین و آدنوزین دیفسفات آزاد می‌کنند . سروتونین موجب انقباض عروق و آدنوزین دیفسفات باعث تجمع سریع پلاکتها میگردد .

رکود خون از عوامل مهم ایجاد ترمبوز و ریدی است (۷) . در مطالعه‌ایکه روی ۷۳۱ بیماریکه بعلت آمبولی ریوی فوت کرده‌اند بعمل آمده آشکار گردیده است که ببحرکتی از عوامل اصلی ایجاد ترمبوز می‌باشد و از علت اصلی ، خواه ضربه و یا بیماری دیگر ، مهم‌تر است . بعبارت دیگر باید گفت پس از تشکیل هسته اولیه پلاکتی ، وضع بعدی ترمبوز بستگی بسرعت جریان خون در ورید خواهد داشت . دو بیکی (De Bakey) عقیده دارد که دو نوع ترمبوز و ریدی وجود دارد: یکی فلبوترمبوز یا ترمبوز بدون تورم و آسیب‌جدار و رید که به آسانی کنده میشود و موجب آمبولی ریوی میگردد و دیگری ترمبولیت که به ترمبوز و ریدهای عمقی که با علائم آماسی (Inflamatoire) شدید همراه و بجدار رگ محکم چسبیده است ، اطلاق میشود . بعداً بر اساس مطالعات کالبدشکافی معلوم گردید که این تقسیم‌بندی درست نیست زیرا بیمارانی که دچار ترمبولیت هستند میتوانند فلبوترمبوز نیز داشته باشند .

وجود خیز و تورم در پای بیمار متناسب با درجه انسداد و ریدها و عروق لنفاوی میباشد . وقتی انسداد به و ریدهای خاصه رانی برسد تمام پا و ناحیه سرین متورم ، سفید رنگ و دردناک میگردد ، به این حالت فلکماسیا آلبا دولنس (Phlegmasia alba dolens)

ترمبوز و ریدهای عمقی و عواقب ناشی از آن از مسائل مهمی است که هنوز اشکالات غامض و حل نشده بسیار دارد . آمبولی ریوی که از عوارض زودرس آن میباشد هنوز یکی از علل عمده مرگهای ناگهانی در بخش‌های جراحی و مامائی و نزد بیماران طبی است که مجبور به استراحت طولانی هستند .

گذشته از این عارضه خطرناک اغلب بیماران مبتلا به ترمبولیت بعد از طی دوره بیماری دچار تورم ، واریس و زخمهای مزمن با و خرابی در بجه‌های و ریدها گشته برای همیشه مشکلاتی خواهند داشت . اشکال عمده این بیماری تاکنون عدم وجود وسیله برای تشخیص زودرس آن بوده است ، بعبارت دیگر اغلب بیماران علائم بالینی واضحی ندارند . بطوریکه اگر پایه تشخیص را بر مبنای علائم بالینی بگذاریم بیش از نیمی از بیماران بی تشخیص میمانند . تمییراتی که در مسائل تشخیص و درمان این بیماران در سالهای اخیر پیدا شده مانند استفاده از فیبریئوژن رادیواکتیو برای تشخیص و بکار بردن داروهای جدید مانند اروین و رپتیلاز و استرپتوکیناز موجب بررسی مجدد این بیماری گردیده است که خلاصه آن در زیر نگاشته میشود .

ویرشو (۱۸۵۶-۱۸۴۶) بر اساس تجربیات آزمایشگاهی و کالبد شکافی نشان داد که برای تشکیل ترمبوز و ریدی سه عامل ، رکود خون ، ضایعه‌جدار و رید و افزایش قابلیت انعقاد خون لازم میباشد . بطور دقیق معلوم نیست که ضایعه‌جدار و رید تا چه اندازه در پیدایش ترمبوز و رید مؤثر است . عده‌ای از محققین در دیواره و رید مبتلا به ترمبوز نتوانسته‌اند آسیبی بیابند ، ولی عده‌ای دیگر بوسیله میکروسکپ الکترونی مشاهده کرده‌اند که در محل چسبیدن

\* مرکز پزشکی پهلوی - دانشکده پزشکی ، دانشگاه تهران

\*\* آزمایشگاه فیزیولوژی دانشکده پزشکی ، دانشگاه تهران

محل ترمبوز در ۳۶ پا در وریدهای ساق و دررفت پا در وریدهای رگبی و یک پا در وریدرانی بوده است.

هیجده نفر از این بیماران از درد ناراحتی و کرامپ در عضلات ساق پشاکایت داشته‌اند در حالیکه یسازده نفر از بیمارانیکه ترمیوفلبیت نداشته‌اند نیز همین ناراحتی‌ها را داشته‌اند. فقط سه نفر از بیماران علامت هومن داشته‌اند. در مقابل دونفر از بیمارانیکه ترمیوفلبیت نداشته‌اند نیز علامت هومن مثبت داشته‌اند. بطوریکه ملاحظه میشود تشخیص ترمیوفلبیت بوسیله علامت بالینی کاری مشکل و فقط تعداد کمی، شاید در حدود ۵۰٪، قابل تشخیص باشند.

#### علائم پاراکلینیک:

ونوگرافی یک وسیله خوب و دقیق برای تشخیص میباشد ولی متأسفانه برای همه کس و در همه جا قابل استفاده نیست. اولتراساوند وسیله ساده‌ایست ولی موارد استعمال آن محدود میباشد.

فیبرینوژن رادیواکتیو با I<sup>۱۲۵</sup>-۱ (۵) در عرض دوسه سال اخیر با استفاده از فیبرینوژن رادیواکتیو بسیاری از اشکالات تشخیص ترمیوفلبیت رفع شده است و میتوان آنرا برای تشخیص ترمبوز نزد بیماران جراحی ومامائی وطبی بکار برد.

اساس آزمایش مبنی بر این اصل است که وقتی فیبرینوژن نشان دار در جریان خون وارد شود در هر نقطه از بدن که ترمبوزی در حال تشکیل باشد در ساختمان آن وارد میگردد. تجمع مواد رادیواکتیو را در آن نقطه میتوان با شمارگرهای مخصوص نشان داد. صحت این مدعا نزد بیماران بوسیله فلبوگرافی مسجل گردیده است.

برای انجام دادن این آزمایش، بیست و چهار ساعت قبل از آزمایش صد میلی گرم یدوردوپتاسیم برای متوقف کردن تیروئید و روز بعد صد میکروگرم فیبرینوژن رادیواکتیو به بیمار داده میشود.

به زنانیکه وضع حمل کرده‌اند، یا به بیماران مبتلا به انفارکتوس، یدور دوپتاسیم تزریق میشود و بعد از یکساعت فیبرینوژن تزریق میگردد. آنگاه بعد از یکساعت و روزهای بعد محل تجمع ماده رادیواکتیو بوسیله شمارگرهای مخصوصی کشف میشود.

#### درمان:

تنهاجائیکه استفاده از داروهای ضد انعقاد مورد قبول همه محققین است معالجه ترمیوفلبیت و آمبولی ریوی است.

قبل از اینکه وارد شرح و بحث داروهای ضد انعقاد کلاسیک بشویم لازم است متذکر گردیم که در سالهای اخیر داروهای ضد انعقاد دیگری مانند اروبین و رپتیلاز و استرپتوکیناز و اوروکیناز وارد

گفته میشود. وقتی انسداد خیلی شدید باشد ترمپا به رنگ آبی تیره درمیآید و بنام فلوکماسیا سرولادولنس (Phlegmasia coerulea dolens) نامیده میشود. گاهی درجه انسداد بحدی میرسد که موجب از بین رفتن ضربان و جریان خون در شریانها گردیده و گانگرن ایجاد میشود. نظیر چنین حالتی در یکی از بیماران بستری در بخش داخلی بیمارستان پهلوی مشاهده گردید که شرح حال او در نامه دانشکده پزشکی منتشر شده است.

تشخیص ترمبوز وریدی در عده‌ای از بیماران براحتی میتوان ترمبوز وریدی را تشخیص داد. در این بیماران عضلات ساق پامتورم و دردناک است. پای مبتلا سفت و گرم و در موقع حرکت (Dorsiflexion) دردناک میباشد. ولی مطالعاتیکه مؤلفین مختلف انجام داده‌اند و ذیلاً نوشته میشود نشان میدهد که در همه موارد علامت فوق‌الذکر موجود نیست و بیماری به آسانی قابل تشخیص نمی‌باشد.

کون (Coan) و ویلیس (Willis) مشاهده کرده‌اند که فقط ۵۰٪ بیمارانی که به آمبولی ریوی دچار شده‌اند علامت بالینی ترمبوز وریدی داشته‌اند.

در سال ۱۹۶۲ ماک لاکلین (McLachlin) (۷) ارزش علامت بالینی و آزمایشگاهی ترمبوز وریدی مثل ورم قوزک پا، درد و سفتی عضلات، تغییر درجه حرارت پوست، علامت هومن (Homan) اتساع قابل رؤیت وریدها، مقدار آنتی ترومبین، مقدار فیبرینوژن، فیبریلولیزین، ویتاوین E و شمارش پلاکت‌ها را از نظر آماری مطالعه کرد.

این علامت در بیماران خیلی بد حال هر هفته دو مرتبه مورد مطالعه قرار گرفت و بعد از مرگ نیز مطالعه آسیب‌شناسی نشان داد که تنها ورم قوزک پای چپ ارزش آماری دارد.

در مطالعه دیگر از بیمارانیکه دچار شکستگی استخوان لگن بوده‌اند و نوگرافی بعمل آمده است، ۳۵٪ موارد علامت ترمبوز وریدی داشته‌اند. در حالیکه در کمتر از  $\frac{1}{3}$  آنها نیکه علامت رادیو-لژیک داشته‌اند علامت بالینی موجود بوده است.

اخیراً برای جستجوی ترمیوفلبیت از فیبرینوژن رادیواکتیو استفاده می‌کنند. با این وسیله ۱۰۰ بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد (۹) را که در بیمارستان بستری بوده‌اند تحت مطالعه قرار داده‌اند. ۳۴ نفر آنها دچار ترمیوفلبیت عمقی بوده‌اند که از میان آنها ده نفر دوپای مبتلا داشته‌اند. باین ترتیب از دویست پا، چهار و چهار پا ترمیوفلبیت داشته‌است.

نکات جالبی که در این مطالعه بدست آمده ذیلاً ملاحظه میشود. در ۵۰٪ موارد ترمبوز در ۷۲ ساعت اول و در ۲۵٪ بعد از روز ششم بستری شدن تشکیل شده است.

انعقاد طبیعی ۱۰-۱۵ دقیقه) آزمایش باید روی خونیکه نیمساعت قبل از تزریق بعدی گرفته میشود انجام گردد .

برای کنترل اثر داروهای ضد انعقاد خوراکی زمان پروترومبین یا زمان کوئیک یک مرحله ای اندازه گرفته میشود.

مقدار دارو باید طوری تنظیم شود که زمان کوئیک ۲ تا ۲/۵ برابر حالت طبیعی یعنی ۲۴ تا ۳۰ ثانیه شود . در اینموقع فعالیت پروترومبین ۲۰ تا ۱۰ درصد است .

#### طرز تجویز

چون اثر داروهای ضد انعقاد خوراکی بعد از چند ساعت ظاهر میشود معمولاً درمان باهپارین شروع میگردد . ادامه درمان ممکن است فقط باهپارین باشد یا اینکه از همان ابتدا مصرف هپارین با داروهای خوراکی توأم گردد .

در مورد ترمبوزوریدی و آمبولی ریوی در حال حاضر هپارین داروی (۳) انتخابی است . مقدار داروی لازم بین ۶۰/۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ ساعت اول میباشد و روزهای بعد با کنترل زمان انعقاد مقدار لازم تعیین میگردد.

در هر حال زمان انعقاد نباید از ۳۰ دقیقه تجاوز کند در صورتیکه به ۴۵ دقیقه برسد خطر خونریزی وجود دارد . دوره درمان برای ترمبوزوریدی باهپارین معمولاً ۱۰ تا ۱۴ روز است که پس از آن با داروهای خوراکی مدت ۴ تا ۶ هفته ادامه خواهد یافت . وارفارین ( کومادین سدیم ) یک ماده صناعی است که هم از راه خوراکی و هم بطور تزریقی مصرف میشود . از هر راهی که مصرف شود اثر آن بعد از ۲۴ تا ۳۶ ساعت آشکار می گردد و مدت ۵ تا ۷ روز اثر آن بعد از قطع دارو ادامه خواهد داشت .

مقدار داروی لازم برای نخستین بار ۰/۵ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن میباشد یا بطور متوسط ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم روز بعد ۵ میلی گرم و روز سوم یعنی ۳۶ تا ۴۸ ساعت بعد از نخستین مصرف دارو زمان پروترومبین اندازه گرفته میشود .

برای روزهای بعد بین ۲ تا ۱۰ میلی گرم بر حسب زمان پروترومبین لازم میباشد .

اروین و رپتیلاز (۳ و ۱۰) (Arvin-Reptilase) - این دو ماده که پلی پپتید هستند از زهر مارهای مالایائی و آفریقائی جنوبی گرفته میشوند . هر دوی آنها اثر منعقد کننده روی فیبرینوژن (۱) همانند ترومبین دارند با این تفاوت که ترومبین موجب جدا شدن دو فیبرینوژن A و B در لخته خون میگردد، در حالیکه اروین موجب آزاد شدن فیبرینوژن A میگردد نه B. فیبرینوژن A تحت اثر پروتولیز قرار گرفته از بین میرود و باین ترتیب مقدار فیبرینوژن خون بطور فاحش کاهش یافته و در نتیجه خون منعقد نمیگردد .

درمان شناسی این بیماری گردیده است که خواص و فوائد آنها در این مبحث ذکر خواهد شد .

امروزه در بیمارستانها دو دسته داروی ضد انعقاد بکار می رود یکی هپارین که بطور تزریقی و دیگری داروهای مشتقه از دیکومارین که از راه خوراکی مصرف میشود .

هپارین یک موکوپولی ساکارید با وزن ملکولی ۱۶۰۰۰ است که احتمالاً بوسیله ماست سل ساخته میشود و در تجارت از ربه گاو گرفته میشود .

اثر ضد انعقادی آنرا مربوط بر بشه اسید سولفوریک و بار منفی آن میدانند . مواد قلیائی مثل پروتامین و تولوئیدین آبی اثر آنرا خنثی می کنند .

طرز تأثیر هپارین پیچیده و تقریباً در تمام مراحل انعقاد مؤثر میباشد . بمبارت دیگر باعث جلوگیری از اثر ترومبین روی فیبرینوژن میگردد . از تبدیل پروترومبین به ترومبین جلوگیری و در کار تشکیل ترومبوپلاستین وقفه ایجاد می کند . بمقدار معمولی روی پلاکتها اثری ندارد ولی بمقدار زیاد از چسبندگی آنها جلوگیری بعمل می آورد. از راه فعال کردن آنزیم لیپوپروتئین لیپاز موجب تصفیه و پاک کردن مواد چربی از جریان خون میگردد. هپارین یک داروی ضد انعقاد مستقیم است و وقتی که تزریق گردد فوراً اثر می کند . باید داخل ورید تزریق شود ، زیرا تزریق زیر جلد و داخل عضله آن امکان دارد هماتوم ایجاد کند . مدت اثر آن ۴ تا ۶ ساعت است و بنابراین باید هر ۴ تا ۶ ساعت تزریق گردد .

داروهای ضد انعقاد خوراکی - تعداد داروهای خوراکی زیاد است ولی در اینجا فقط خواص و طرز مصرف وارفارین Warfarin که یک ترکیب کومادین است شرح داده می شود .

اثر ضد انعقادی آن بعلت جلوگیری از ساخته شدن پروتئین هائی است که در انعقاد دخالت دارند و در کبد ساخته میشوند .

در ساختمان این عوامل ویتامین K شرکت دارد. کومادین مخصوصاً از ساخته شدن فاکتورهای VII و IX و X و II - یا پروترومبین جلوگیری می کند .

کنترل آزمایشگاهی - چون مقدار داروی لازم نزد بیماران بیک اندازه نیست و برای یک بیمار در روزهای مختلف متفاوت میباشد علیهذا وقتی از این مواد میتوان استفاده کرد که آزمایشگاه مجهز در دسترس پزشک باشد .

برای کنترل اثر هپارین زمان انعقاد اندازه گرفته میشود . وقتی مقدار هپارین کافی به بیمار داده شده است که زمان انعقاد باروش لی-وایت ( Lee-white ) دو تا سه برابر طبیعی گردد ( زمان

میتوان از سولفات دوپروتامین استفاده کرد. هر میلی گرم آن ۱۰۰ واحد هپارین را خنثی میکند معمولا در حدود ۵۰ میلی گرم آن کافی است و نباید بیش از صد میلی گرم مصرف کرد.

تزریق خون در چنین مواردی بی فایده است. در صورتیکه خونریزی بعلت داروهای ضد انعقاد خوراکی و کبد سالم باشد باید از ویتامین K1 استفاده کرد. اثر درمانی بعد از دو ساعت ظاهر و بعد از ۶ تا ۴ ساعت کامل میشود. در صورتیکه خونریزی شدید و احتیاج به ترانسفوزیون باشد تزریق خون موجب اصلاح وضع انعقاد نیز خواهد شد. در موارد خونریزی شدید باید با تزریق خون که بود فاکتورهای VII و X را جبران کرد. چون هیچکدام از این فاکتورها زود خراب نمیشود تزریق خون تازه لازم نیست. ویتامین K1 بمقدار ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم داخل ورید تزریق میشود و بهمین مقدار باید خورده شود و این مقدار چند روز باید تکرار شود تا مقدار پروترومبین بحد کافی برسد.

#### موارد عدم استعمال داروهای ضد انعقاد

قبل از مصرف باید آزمایش‌های عادی انعقاد بعمل آید تا وجود هر گونه عامل خونریزی دهنده معلوم شود. بعلاوه این داروها در بیماریهای مزمن کبد، بیماریهای پیشرفته کلیه، زخمهای خونریزی دهنده دستگاه گوارش یا دستگاه ادراری تناسلی و پریکاریت‌های حاد بغیر از پریکاریت در اثر انفارکتوس، نباید مصرف شوند.

#### خلاصه

در این مقاله علائم و پاتوفیزیولوژی و نکات عملی درمان و اشکالات تشخیص ترومبولیت عمقی شرح داده شده است. بعلاوه پیشرفت‌هایی که در وسایل تشخیص آن پیدا شده و داروهای تازه که برای درمان پیشنهاد گردیده است مورد مطالعه قرار گرفته است.

#### REFERENCES :

- 1- Astrup T., Thorsen S., The Physiology of Fibrinolysis; Medical Clinics of North America - Vol:56, No-1, Jan. 1972.
- 2- Banner J. et al.: Prevention of Thrombosis after Pelvic Surgery by British Dextran 70. The Lancet, P. 614, March, 18, 1972.
- 3- Craig W., Boorden, : The Current Status of Therapy with Anticoagulants. Med. Clinic of North America Vol: 56 No-1, jan, 1972.
- 4- Friedberg C.K., Diseases of The Heart, 3rd Ed., 1966, P. 806-807.
- 5- Kakkar V. V., et al. Treatment of Deep Vein Thrombosis, Brit. Med. J., Vol: 1, P. 806-806, March 1969.
- 6- Kakkar V. V.: The Management of Deep Vein Thrombosis, American Heart J., Vol: 820 No-3, Sept- 1971.
- 7- McLachlin A.D.: Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism, Recent Advances in Surgery, P. 339-360, 1969.
- 8- Miller G.A.H.: Treatment of Pulmonary Embolism with Streptokinase, Brit. Med. J. Vol. 1, P. 812-814, March 1965.
- 9- Maurer B.J., et al. Frequency of Venous Thrombosis after Myocardial Infarction, The Lancet No-7739, Vol,2, P. 1383, 1972.
- 10- Today's drug: Anticoagulant drugs, Brit. Med. J., P. 365-367-1969.

از آنجا که در حال حاضر تعداد بیمارانیکه از اروین استفاده کرده اند کم میباشد نمیتوان آنرا بعنوان یک دارو برای استفاده عموم اعلام کرد.

استرپتوکیناز (۱) ماده ایست که بوسیله یکی از انواع استرپتوکوک همولیتیک ساخته میشود. استرپتوکیناز موجب فعال شدن پلازمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین میگردد. پلاسمین یک آنزیم همانند تریپسین است و موجب تخریب و تحلیل فیبرین و فیبرینوژن و حتی چند فاکتور انعقادی میگردد.

بنابراین میتوان از آن بعنوان یک داروی حل کننده ترمبوز استفاده کرد.

در مقاله ای که کاکار (Kakkar) درباره مقایسه اثر درمانی هپارین، اروین و استرپتوکیناز (۵) نوشته و تجربیات خود را روی ۳۰ نفر بیمار مبتلا به ترومبولیت شرح داده است، نتیجه میگیرد که بین اثر ضد انعقادی هپارین و اروین اختلاف زیادی نیست جز اینکه کنترل اروین آسانتر و خطر خونریزی آن کمتر میباشد.

اما درباره اثر استرپتوکیناز عقیده دارد که اثر حل کننده آن قوی تر از دوداروی فوق الذکر میباشد. در صورتیکه برای مصرف آن اشکالی نباشد میتوان از آن بعنوان یک داروی مؤثر استفاده کرد.

از اثرات ثانوی استرپتوکیناز ایجاد آلرژی، افزایش دوره قاعده گنی و تولید آنتی کور در جریان خون است.

نکته مهم که در مورد استرپتوکیناز باید دانست آنکه اثر مفید آن فقط روی ترمبوزهای تازه تشکیل یافته مشاهده میگردد و روی عوارض ترمبومبولیک مزمن اثری ندارد.

#### عوارض داروهای ضد انعقاد

در موقع استفاده از داروهای ضد انعقاد همیشه باید خطر خونریزی را در نظر داشت. خونریزی‌های جزئی معمولا با قطع درمان برطرف میشود. برای جلوگیری از خونریزی در اثر مصرف هپارین