

انعقاد درون عروقی منتشر

مجله علمی نظام پزشکی

سال ۲، شماره ۳، صفحه ۲۱۰، ۱۳۵۰

دکتر محمد قریب - دکتر رضا معتمدی - دکتر منیژه وکیلی *

تجربی انعقاد درون رگ در خرگوش است که با هپارین درمان می پذیرد، شرح آن در اینجا بی مورد نخواهد بود. این واکنش بدو شکل موضعی و عمومی در خرگوش ایجاد می گردد.

۱- واکنش موضعی شوارتزمن - Local Shwartzman pheno-
این پدیده را میتوان در نسوج مختلف مورد بررسی قرار داد. معمولاً پوست مورد امتحان قرار میگیرد. قبلاً یک تزریق موضعی آماده کننده (Preparative) انجام و بعد از ۲۴ ساعت تزریق ایجاد کننده واکنش (Provocative) در رگ صورت میگیرد. بطور عادی ماده ای که برای تزریق مورد استفاده قرار میگیرد معمولاً آندوتوکسین میکربهای گرم منفی است، ولی میتوان از مواد دیگر در تزریق اول یادوم استفاده کرد. در محل تزریق موضعی، بعد از تزریق دوم، خونریزی و نکروز ایجاد میگردد که پس از ۲۴ ساعت جدا گشتن خود میرسد. این پدیده یک واکنش التهابی است با تجمع گرانولوسیتها همراه با ترشحات در مویرگها و وریدها. لختهها (Thrombi) حاوی پلاکت و لکوسیت و فیبرین است. گرانولوسیتها در ایجاد واکنش موضعی شوارتزمن نقش مهمی دارد و بوسیله آنزیمهای لیزوزومال Lysosomal که از گرانولهای اختصاصی ترشح میگردد، محل تزریق را برای بروز واکنش آماده میسازد. این آنزیمها احتمالاً باعث آسیب عروق کوچک شده زمینه این عروق را برای نشستن لخته (ترومبوس) فراهم میکنند.

تزریق دوم موجب شروع انعقاد داخل رگ میشود و در این مرحله هم گرانولوسیتها نقش مهمی دارند و آن آزاد کردن اسیدهای موکوپولی ساکارید Mucopolysaccharide است.

عوامل و بیماریهای مختلفی موجب شروع انعقاد در داخل عروق میشوند و در نتیجه یک سلسله علائم و آثار بالینی و آزمایشگاهی خاصی را بوجود میآورند. انعقاد درون رگ، نظیر انعقاد خون در خارج از بدن، منجر به مصرف مواد انعقادی مختلف از قبیل فیبرینوژن، پلاکت، پروترومبین و فاکتورهای هشت VIII و پنج V میگردد، لذا اندازه گیری مقادیر آنها تنها راه تشخیص عارضه مذکور است.

این پدیده، بعلاوه مصرف مواد انعقادی فوق، موجب خونریزی در بیماران میشود که تنها راه جلوگیری از آن استفاده از مواد ضد انعقادی جهت متوقف ساختن انعقاد درون رگ است. بعلاوه انعقاد موجب ایجاد لختههای فیبرینی و رسوب آنها در عروق کوچک خون و در نتیجه پیدایش نکروز موضعی در نسوج میگردد. باید توجه داشت که در دنباله عمل انعقاد در انسان، پلاسمینوژن فعال و موجب تحریک عمل فیبرینولیز میشود و در نتیجه، لیز لختههای فیبرین تا حدودی از صدمات نسج جلوگیری میکند. نتیجه لیز لختههای فیبرین پیدایش موادی است که بنام محصولات لیز فیبرین (Fibrin split product) یا F.S.P. نامیده میشود.

بنابراین فیبرینولیز، از نظر جلوگیری از صدمات نسج، عمل مفیدی است و تنها در موارد خیلی شدید باید جلوی آن گرفته شود. معمولاً فیبرینولیز در دنباله انعقاد پیش میآید ولی گاه بطور اولیه ایجاد میگردد و این حالت، یعنی فیبرینولیز اولیه، تقریباً هیچوقت در کودکان دیده نمیشود. افتراق بین این دو پدیده از نظر درمان اهمیت زیادی دارد.

از آنجا که واکنش شوارتزمن (Shwartzman reaction) نمونه

* مرکز طبی کودکان

۲- واکنش عمومی شوارتزمن (General Schwartzman reaction)

این واکنش بوسیله دوز تزریق داخل وریدی آندوتوکسین میکربهای گرم منفی در خرگوش جوان، که بفاصله ۲۴ ساعت انجام میگردد، ایجاد میشود. بعد از تزریق اول یا آماده کننده، مواد انعقادی فعال و تعدادی ترموبوس یا لخته در کبد وریه و طحال پیدا میشود ولی دستگاه رتیکولواوندوتلیال، مواد انعقادی فعال و فبرین (ترموبوس و لخته) را سرعت از جریان خون خارج میسازد. اما در همین تزریق، دستگاه مذکور دچار آسیب میگردد بطوریکه در تزریق دوم که معمولاً منجر به پیدایش انعقاد داخل عروق میگردد عمل خروج فبرین از جریان خون صورت نگرفته در نتیجه فبرین و مشتقات آن در مویرگهای گلو مریول کلیه و سینوزوئیدهای طحال رسوب میکنند و منجر به نکروز کورتیکال دو طرفه کلیه ها و خونریزی و نکروز در طحال میشود. لخته در اینجا فقط از فبرین تشکیل می گردد و تجمع بلاکت و لکوسیت در آن دیده نمیشود. اکثر مصنفین، ترمیوز مویرگهای کلیه و یا نکروز کورتیکال دو طرفی کلیه ها را بعنوان شاخص واکنش تجربی تلقی میکنند ولی بنظر میرسد تعریفی که محدود به عوارض کلیوی باشد نمیتواند تمام آزارهایی را که انعقاد درون رگی منتشر در پیش انسان تولید میکند، توجیه نماید. بندرت این لخته ها در کلیه و غده فوق کلیه و یا هر دو ممکن است بیشتر باشد و در آنجا تولید خونریزی و یا نکروز کند.

برای برقراری واکنش شوارتزمن عمومی لازم است که انعقاد داخل رگ صورت پذیرد و فبرینوژن به فبرین و یا مواد مشابه فبرین تبدیل و در عروق کوچک ته نشین گردد. برای انجام این عمل شرایط زیر باید وجود داشته باشد:

۱- عمل پاک کننده (Clearance) دستگاه رتیکولواوندوتلیال کم شده باشد.

۲- جریان خون در اعضاء گرفتار آهسته شود.

۳- گرانولوسیت ها، ماده ای که احتمالاً یک اسید موکوپلی ساکارید است آزاد سازد تا برسوب فبرینوژن کمک کند.

۴- فبرین رسوب کرده، با عمل فبرینولیز، نایل نشود.

انعقاد درون رگ بعد از تزریق دوم آندوتوکسین صورت میگیرد ولی تزریق ترمبین و یا عکس عملهای آنتی ژن- آنتی کر می تواند جای تزریق دوم آندوتوکسین را بگیرد.

ثابت شده است که واکنش های ایمنی اختصاصی و پادتن های (آنتی کرها) قبلی طبیعی آندوتوکسین، نقشی در این پدیده زرد انسان ندارد زیرا در یک طفل مبتلا به آگاما گلوبولینمی ارثی، آندوتوکسینمی باعث ایجاد انعقاد درون رگ شده است.

عامل مشتمل کننده انعقاد را نمیتوان مربوط به فاکتور ۳ پلاکت

دانست زیرا با کم کردن پلاکت بوسیله سرم ضد پلاکت، نمیتوان جلوی انعقاد داخل عروق را گرفت. چون سلول های نسوج آسیب دیده بوسیله آندوتوکسین، ترانس آمیناز و آنزیم های لیزوزومال Lysosomal آزاد میسازند، بنظر میرسد که احتمالاً عوامل تحریک کننده انعقاد هم از این نسوج آزاد میگردند. بعلاوه تزریق آندوتوکسین در رگ موجب تولید پروتئین راسب کننده هپارین میگردد. سیستم رتیکولواوندوتلیال همانطور که گذشت نقش مهمی در انعقاد داخل عروق دارد، و این پدیده را میتوان، با آسیب قبلی دستگاه مذکور بوسیله توروتراست Thorostrast، فقط بایک تزریق تولید کرد.

بعلاوه آندوتوکسین بخودی خود، کار دستگاه رتیکولواوندوتلیال را مختل میسازد ولی این دستگاه بعد از ۲۴ ساعت بهبود مییابد. بنابراین تزریق ثانوی در این زمان وقفه شدید این دستگاه را بوجود آورده جلوی عمل پاک کننده آنرا میگیرد. باین ترتیب نحوه کار دستگاه فوق در پاتوژنی بیماری اثر زیادی دارد.

مسأله دیگر، آهسته شدن جریان خون در داخل عروق است. اصولاً تزریق آندوتوکسین بداخل رگ موجب انقباض عروق (واژو-کونستریکسیون) و در نتیجه آهسته شدن جریان خون و کم شدن پیشاب میگردد. این حالات به رسوب فبرین در عروق کوچک کمک میکند. بعلاوه آندوتوکسین، اپی نفرین بوجود می آورد که خود مانند یک ماده نکروز کننده اثر میکند ولی نقشی برای آن در انعقاد درون رگ شناخته نشده است. علاوه بر آن، آندوتوکسین عمل ساخته شدن (سنتز) هیستامین در کلیه خرگوش را دچار وقفه میسازد در صورتیکه در دیگر اعضاء تولید هیستامین را تحریک میکند و این امر خود باعث محرومیت از خواص فارماکولوژیک هیستامین، موجب تشدید ضایعات کلیه میشود. بنابراین کلیه در برابر مقادیر زیاد کاتکولامین (Catecholamin) که در جریان خون متعاقب تزریق آندوتوکسین پیدا میشود، حساس میگردد.

گرانولوسیت ها هم بموقع خود در برقراری واکنش عمومی شوارتزمن مؤثر هستند بطوریکه در موارد گرانولوپنی شدید که بوسیله گاز خردل ایجاد شده باشد، جلوی این پدیده گرفته میشود. امروزه عمل گرانولوسیت ها را مربوط به ترشح اسید موکوپولی ساکاریدها میدانند که در گرانولوسیت های جوان و در لخته های ناشی از واکنش عمومی شوارتزمن یافته میشود و برسوب فبرین در عروق کوچک کمک می کند. توانسته اند با دادن اسید موکوپولی ساکارید صناعی به حیوانات مبتلا به گرانولوپنی، در آنها بوسیله تزریق آندوتوکسین، انعقاد درون رگ را ایجاد کنند. تزریق آندوتوکسین در انسان و سگ، موجب فبرینولیز می شود و این عمل

به شناختن این پدیده کمک میکند. در بعضی بیماریها از قبیل پورپورافولمینانت این پدیده قسمتی از سیر بیماری است و مسلماً باید منتظر آن بود. پیدایش يك سلسله علائم بالینی در جریان بیماریهای مختلف باید طبیب را متوجه این عارضه سازد.

۱- تنزل فشار خون وشوك - این علائم معمولاً در سستی سمی با میکربهای گرم منفی بوجود میآید. باید دانست که ایندو یعنی واکنش گسترده شوارتزمن وشوك، از نظر پاتوژنی، هیستوپاتوژنی و عکس العمل نسبت به داروها، کاملاً با هم فرق دارند. ولی در حیوان، با تزریق آندوتوکسین، بر حسب مقدار و روش بکار بردن آن میتوان یکی یا هر دو را ایجاد کرد.

درشوك، برخلاف واکنش شوارتزمن، احتیاج به دو تزریق نیست و تنها يك تزریق آندوتوکسین در حیوان ایجاد شوك میکند. بعلاوه درشوك، برخلاف واکنش شوارتزمن خرگوشهای پیر حساس ترند و مقادیر کم آندوتوکسین که قادر به تولید مسمومیت عمومی در حیوان جوان نیست، ممکن است خرگوش پیر را بعلت شوك بقتل برساند. از این گذشته برخلاف انعقاد درون عروق، شوك را میتوان در همه حیوانات تولید کرد. ثابت شده است که واکنشهای ایمنی (ایمونیزاسیون) اختصاصی و پادتنهای (آنتی کربهای) طبیعی قبلی علیه آندوتوکسین، نقشی در واکنش شوارتزمن گسترده نزد انسان ندارد. ولی برخلاف واکنش مصنوعی از نوع آنافیلکتوئید احتمالاً نقش مهمی در ایجاد شوك آندوتوکسین دارد. واکنش شوارتزمن را میتوان بوسیله هپارین جلوگیری کرد ولی نظر محققین درباره اثر هپارین درشوك مختلف است. بهر صورت باید توجه داشت که آندوتوکسین میتواند جرقهای برای پیدایش يك یا هر دو عارضه در جریان سستی سمی با میکربهای گرم منفی باشد. باین ترتیب در صورت وجود شوك باید طبیب ب فکر عارضه انعقاد درون رگ بوده آزمایشهای لازم را بعمل آورد. هر دو واکنش شوارتزمن موضعی و گسترده در منگوکوکسمی فولمینانت مؤثر هستند.

برتری عمل هر يك مربوط به درجه التهاب موضعی، شدت انعقاد درون رگ، اثر وضعی سیستم رتیکوکواندوتلیال و جریان خون و عوامل دیگر است. با اینکه بنظر میرسد در بعضی بیماران در ضمن واکنش شوارتزمن عمومی و موضعی، آدرنال از بین رفته است ولی لازم بتذکر است که مرگ این بیماران در اثر نارسائی آدرنال (فوق کلیه) یا تظاهرات دیگر واکنش شوارتزمن نبوده است و بیماران در حالیکه دچار این واکنش شده اند از شوك بعلت آندوتوکسین میمیرند. این ابهام باعث مباحثه از نظر درمان است. آیا باید از ترکیبات استروئید استفاده کرد یا نه؟ زیرا باقیده عده ای دادن این مواد در واکنش شوارتزمن مضر است.

در اثر فعال شدن پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین است که باعث لیز لخته های فیبرین گردیده جلوی رسوب آنها را در عروق کوچک میگیرد. ولی در خرگوش این عمل صورت نمیگیرد و باین ترتیب میتوان علت حساسیت زیاد خرگوش را باین پدیده حدس زد. بعلاوه با استفاده از استرپتوکیناز (Streptokinase) که عمل فیبرینولیز را تحریک میکند میتوان جلوی پدیده را گرفت. حاملگی یکی از عواملی است که حیوانات و همچنین انسان را در مقابل انعقاد درون رگ منتشر حساس میسازد و بنظر میرسد این عمل بعلت کم شدن فعالیت فیبرینولیتیک است که در جریان حاملگی گاهی پیش می آید. مسأله مهم دیگر در واکنش شوارتزمن، داروها و اثر آنها در تشدید یا تخفیف جلوی گیری از عارضه مذکور است. آندوتوکسین را عامل مشتعل سازنده انعقاد درون عروق در خرگوش و انسان و سگ دانسته اند و با مصرف هپارین میتوان جلوی این عمل را (انعقاد) که عامل اصلی در برقراری عارضه شناخته شده است، گرفت. داروی دیگر اپسیلون آمینو کاپروئیک اسید (Epsilon amino Caproic acid یا E.A.C.A. میباشد که يك متوقف کننده قوی فعال شدن پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین است، بنابراین انعقاد داخل رگ را تقویت میکند بطوریکه با مصرف آن در خرگوش میتوان باین تزریق آندوتوکسین آنرا تولید کرد. این دارو فقط برای جلوگیری از فیبرینولیز در موارد شدید آن بکار برده میشود. داروهای دیگر که اثر آنها در پدیده انعقاد درون رگ اخیراً مورد مطالعه قرار گرفته است مواد وقفه دهنده (Adrenergic blocking agents) است و بنظر میرسد که این مواد درشوك آندوتوکسین و واکنش شوارتزمن مؤثر باشد و هر دو را تخفیف داده بهر دو بخش. Dibenzyline، سکه ها و خرگوشها را از اثر مرگ آور آندوتوکسین حفظ میکند. همچنین Dibenzamine پیدایش واکنش شوارتزمن موضعی را در خرگوش کم میکند و همچنین مانع پیدایش ترمبوز در عروق گلو مریولهای کلیه بشکل منتشر میگردد.

در مورد ترکیبات استروئید و اثر آنها در انعقاد، اختلاف نظر وجود دارد. بعضیها عقیده دارند این ترکیبات انعقاد را تقویت میکنند. عده ای استعمال آنرا در موارد لزوم همراه با هپارین بدون اشکال میدانند. Thomas and Good نشان داده اند که در خرگوشهاییکه قبلاً کورتون درمانی شده اند میتوان باین تزریق آندوتوکسین واکنش شوارتزمن عمومی را ایجاد کرد ولی بعداً محققین دیگر با وجود استفاده از مقادیر زیاد کورتیزون نتوانستند این عارضه را تولید کنند.

طرق تشخیص انعقاد درون رگ

تنها توجه با امکان پیدایش این عارضه در جریان بیماریهای مختلف،

هفت و فاکتور سه پلاکت است .

اندازه گیریهای دقیق - این آزمایشها بوقت بیشتری (بیش از ۲۴ ساعت) احتیاج دارد .

۱- (Euglobulin lysis time) که در حدود ۲۴۰ الی ۶۰۰ دقیقه است. افزایش این زمان با مقایسه با خون شاهد دلیل سرعت فیبرینولیز در بیمار است .

۲- تعیین دقیق میزان فیبرینوژن که مقدار طبیعی آن ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم درصد است .

۳- فاکتور V- که مقدار آن ۷۵ تا ۱۲۵ میلی گرم بطور طبیعی میباشد .

۴- فاکتور VIII- که مقدار طبیعی آن ۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در صد است .

۵- تعیین وجود محصولات لیزلخته فیبرین (F.S.P.) . برای یافتن این مواد تست سریع در اختیار نیست، لذا ارزش این آزمایش در اشکال مزمن و تحت حاد این پدیده بیشتر است .

مسأله دیگر تشخیص افتراقی بین دفیبریناسیون در انعقاد درون رگ، و فیبرینولیز اولیه است. جدول زیر تاحدی برای این منظور مفید است:

آزمایش	انعقاد درون رگ	فیبرینولیز
زمان ترمبین	غیر طبیعی	غیر طبیعی
زمان لیزلخته	در حدود طبیعی یا طبیعی	افزایش یافته
مقدار فیبرینوژن	کم شده یا طبیعی است	کم شده
تعداد پلاکت	کم شده	طبیعی
F.S.P.	مثبت	مثبت

نکات مهم در توجیه جواب آزمایشگاه .

۱- انعقاد داخل رگ شامل دومرحله (انعقاد وتشکیل فیبرین) سپس فعال شدن پلازمینوژن و فیبرینولیز است . گوا اینکه فیبرینولیز اکثراً ثانوی و بدنبال انعقاد پیش میآید ولی گاه فیبرینولیز در بعضی بیمارها مهمتر است و انعقاد را تحت الشعاع قرار میدهد . بعلاوه بعد از انعقاد، فعالیت جبرانی بدن شروع به جبران مافات و ساختن مواد انعقادی میکند و حتی این فعالیت منجر به ساخته شدن این مواد و مقادیر بیش از طبیعی میگردد ولی چون دوام آنها در خون و سرعت بدن برای جبران هر یک از این مواد متفاوت است، بر حسب زمانیکه از شروع بیماری میگذرد، نتایج امتحان خون ممکن است موجب حیرت گردد .

ابتد فاکتور هشت، سپس در زمان طولانی تری فیبرینوژن و پلاکتها بمیزان عادی بر میگرددند .

بالاخره راه دیگر اثبات انعقاد درون رگ، توجه با سبب شناسی

بهر صورت چون با وجود درمان واکنش شوارتزمن، بیمار بعلت شوک از بین میرود و از طرفی خطر این واکنش در بیمارانی که چند ساعت زنده میمانند بیشتر میشود، بنابراین قدم اول باید متوجه درمان شوک، سپس جلوگیری از واکنش شوارتزمن باشد وعدهای عمیقده دارند بادی بدن حـالت شوک، بدون اینکه منتظر جواب آزمایشگاه بشویم، باید درمان را شروع کرد، ولی بهتر است با اجرای آزمایشهای سریع (Screening test) بدرمان واکنش شوارتزمن بپردازیم .

۲- تمایل به خونریزی - بعلت مصرف مواد انعقادی در بدن، در حقیقت بجای پلازما، سرم در رگها جاریست و بنابراین خونریزی از لکه های پورپورا و اکیموز گرفته تا خونریزیهای شدید و مهلک دیده میشود .

۳- کم شدن پیماب بصورت الیگوری موقت تا آنوریهای مهلک .

۴- تشنج و اغماء .

۵- درد شکم همراه با اسهال و استفراغ .

۶- سیانوز و تنفس مشکل .

۷- درد ناحیه کمر .

مطالعه هموستاز - تشخیص قطعی این پدیده تنها متکی به علائم آزمایشگاهی است، بطوریکه گذشت، در جریان انعقاد، مواد انعقادی مختلف از قبیل فاکتورهای پنج و هشت، فیبرینوژن، پروترومبین و پلاکت مصرف میشود. بنابراین تعیین مقدار و وجود این مواد تنها راه تشخیص است. در موارد شدید عارضه که همراه با فقدان شدید فیبرین (Defibrination) است اثبات عارضه مشکل نیست ولی اگر انعقاد مختصر و متناوب باشد تشخیص قطعی دچار اشکال میگردد. آزمایشهایی که در تشخیص این پدیده مورد استفاده است بدو دسته تقسیم میشود:

۱- تستهای سریع یا حداقل (Screening test) که بغیرت قابل استفاده است .

۲- آزمایشهایی که دقیق ترند و بوقت بیشتری نیاز دارند .

تستهای سریع - این دسته شامل آزمایشهای زیر است:

۱- مطالعه شکل و طرز تشکیل لخته .

۲- تخمین تعداد پلاکتها از روی لام خون محیطی .

۳- تعیین مقدار تقریبی فیبرینوژن .

۴- زمان ترمبین (Thrombin time) .

۵- زمان پروترومبین (Prothrombin time) . افزایش این زمان مربوط به عیوب پروترومبین، فاکتور هفت و فاکتورده میباشد .

۶- P.T.T. (Partial thromboplastin time) طولانی شدن این زمان نشان دهنده اختلال در تمام فاکتورهای انعقاد بجز فاکتور

و بعلاوه سایر علائم همولیز از قبیل افزایش رتیکولوسیت‌ها و مقدار بیلی‌روبین سرم وجود دارد. سابقاً این علائم را باژوتمی نسبت میدادند ولی امروزه معلوم شده که علت آن انعقاد منتشر درون رگ (D.I.C.) است. در اثر تجزیهات متعدد و طولانی متوجه شده‌اند که علت سرعت جریان خون، جدار گلبولهای قرمز در اثر برخورد بارشته‌های فیبرین دچار صدماتی میگردد و باین جهت قسمتی از هموگلوبین از گلبول خارج می‌شود و شکل گلبول هم دستخوش تغییرات متعدد میشود. بعلاوه مشاهده کرده‌اند که بادرمان و اصلاح انعقاد درون رگ، گلبولهای تقسیم شده (فراگمانته) هم از جریان خون زایل میگردد.

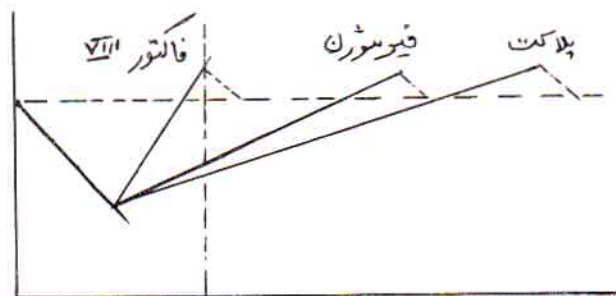
باین ترتیب دیدن لام خون محیطی یکی از طرق آسان رسیدن به این تشخیص است. در مورد سندرم همولیتیک اورمیک هنوز وجود انعقاد درون رگ بثبوت نرسیده است. همچنین است در مورد پورپورای ترمبوتیک ترمبوسیتوپنیک که با سندرم فوق قرابتی دارد ولی یافته‌های عروقی در پورپورای ترمبوتیک در تمام عروق و عمومی است، برخلاف سندرم همولیتیک اورمیک که منحصرأ در کلیه‌هاست. با وجودیکه کمبود عوامل انعقاد در این دو مورد بثبوت نرسیده، بنظر میرسد که در هر دوی آنها مسئله انعقاد درون عروق در کار باشد. در گزارش تازه‌ای که از Pied and Phipps در دست است توانسته‌اند بامصرف هپارین کم بودن پلاکتها را که در جریان سندرم همولیتیک اورمیک وجود داشته، اصلاح کنند.

بیماریهای کلیه - بسته شدن ناگهانی عروق شریه کلیه‌ها و قطع جریان خون در قشر کلیه، مهمترین نمونه رسوب فیبرین در عروق است که با سم نکروز دوطرفه کلیه‌ها نامیده میشود. نتیجه آن پیدایش نارسائی شدید کلیه است.

در حیوانات همانطور که گذشت این عوارض رامیتوان بطور تجربی ایجاد کرد. بعلاوه بامصرف هپارین و مواد Adrenergic Block ing agents از قبیل Dibenemin میتوان از صدمات عروق کلیه جلوگیری بعمل آورد. از این نکات در درمان بیماران مبتلا به عوارض کلیوی استفاده میشود و اخیراً پزشکان استرالیایی شش بیمار را که مبتلا به عدم تکافوی کلیه در اثر ضایعات انسدادی عروق کلیه و یا گلو مرونولونفریت بوده‌اند، علاوه بر استروئید و داروهای Immuno suppressive تحت درمان با هپارین هم قرار داده‌اند. پنج نفر بهبود سریع پیدا کرده‌اند و جالب آنکه در سه مورد با قطع هپارین اعمال کلیه بسرعت روبه‌آشفتهگی و اختلال رفته است.

بیماریهای کبد - خونریزی در بیماریهای حاد و مزمن کبد بسیار شایع و خیلی از اوقات کشنده است. علاوه بر پاره شدن واریس یا خونیکه از زخم معده ناشی میشود، بسیاری از این بیماران

و یافته‌های پاتولوژیک بعد از فوت بیمار است. ترمبوزهای فیبرینی در وریدها و شراین کوچک بسیاری از احشاء بخصوص کلیه، مغز، کبد، ریه، سورنال، معده و روده‌ها تشکیل میشود که بر حسب طول مدت دوام پدیده طبیعتاً همراه دو عارضه خونریزی و یا نکروز خواهد بود. مسلماً در موارد مختلف و عللی که موجب برقراری عارضه در بیماران شده است عوارض یکسان نخواهد بود. در کلیه‌ها ممکن است هیچ عارضه‌ای مشکوک نباشد و یا نکروز لوله‌ها (Lower nephrom nephrosis) و نکروز قشر کلیه دیده شود بهمین نحو ضایعات مغز، کبد و سورنال هم متفاوت است. وجود لخته‌های میکروسکپی در احشاء مختلف دلیل روشنی بر وجود این پدیده است ولی مدت و شدت انعقاد را نمیرساند. منحنی زیر این مسأله را کاملاً توجیه میکند.



امراضیکه این پدیده در آنها بوجود می‌آید، تا آن حد متعددند که می‌توان اندیشید هیچ رشته تخصصی نیست که بیمار و پزشک از این پیش‌آمد ناخواسته در امان باشند. بیماریهایی که این عارضه را بوجود می‌آورند میتوان باین ترتیب تقسیم کرد.

۱- آنمی‌های میکروآنژیوپاتیک که شامل سندرم همولیتیک اورمیک، پری‌ارتريت نودوزا و بعضی موارد سرطان است. (Hemolytic uremic syndrome, Periarthritis nodosa)

۲- بیماریهای کلیه

۳- بیماریهای کبد

۴- بیماریهای جراحی

۵- علل عمومی مختلف مانند آنوکسی و وقفه قلب، شوک، آندوتوکسین باکتریها، علل درمانی

۶- پیوند کلیه Kidney trasplantation

۷- زایمان

۸- بیماریهای دوره نوزادی از قبیل عفونت داخل رحم، توکسمی مادر، جفت سرراهی، سندرم هیالین ممبران.

آنمی‌های همولیتیک میکروآنژیوپاتیک - در این دسته بهترین راه تشخیص، مطالعه لام خون محیطی و دیدن علائم همولیز است. گلبولهای قرمز در اینجا دچار تغییر شکل شدید می‌باشند (Schistocytosis)

عیوب انعقادی دارند. در گذشته دوعلت برای آن میشناختند:

۱- ساخت معیوب بعضی فاکتورهای انعقاد در کبد.

۲- فعال شدن آنزیم فیبرینولیزین

امروزه انعقاد خون را در درون رگها، بعزل بالا باید افزود. در اینجا عمل کبد در زمینه هموستاز و ترمبوز محتاج یادآوری است:

۱- سلولهای کبد مأمور ساختن و در جریان گذاشتن مواد لازم برای انعقاد، از قبیل فیبرینوژن، پروترومبین و فاکتورهای پنج، نه و ده، هستند.

۲- سلولهای کوپفر که جزء سیستم رتیکولو آندوتلیال و مأمور فاگوسیتوز هستند، موادی که دستگاه انعقاد را بکار میاندازند (ترمبو-پلاستین و مواد کلوئیدی و همچنین فعال کننده فیبرینولیزین) از خون خارج میسازند. در صدمه حاد سلول کبد (آتروفی زرد حاد کبد) بیشتر ساخته نشدن فیبرینوژن و کمپلکس پروترومبین موجب عوارض میگردد. در صورتیکه در سیروز علاوه بر ساخته نشدن فاکتورهای بالا، وقفه دستگاه رتیکولو آندوتلیال در کار است. تحمیل اضافی سلولهای کوپفر با مواد چربی از یکطرف، و پیدایش تعداد زیادی عروق جانبی از طرف دیگر، موجب میشود که آندوتوکسین باکتریها یا مواد مضر دیگر در کبد فاگوسیته نشود. انعقاد درون عروق نزد مبتلایان به سیروز در نقاط مختلف دیده شده است، ولی در ورید باب و جریان خون ریوی بیشتر است. در سیروز، چگونگی انعقاد درون رگ هر چه باشد این انعقاد دو خصوصیت دارد: یکی آنکه مقدار حجم ولخته های آن کم و کوچک است و دیگر آنکه مدت آن طولانی است. اخیراً بر این انعقاد، علت دیگری ذکر میشود و آن باکتری می گرم منفی است که انعقاد درون وریدی حاد و وسیع را میتواند تولید کند. تعداد کثیری از این مبتلایان با همان منظره اولیه شوک آندوتوکسین تلف میشوند. منبع این باکتریها معمولاً ریه عفونت یافته مبتلایان است. کیفیت ابتلاء احتمالاً همان وقفه کار سیستم رتیکولو آندوتلیال است که در نتیجه آن باکتریها در کبد متوقف و خنثی نمیشوند. عامل مسبب دیگری که در این بیماران جالبست نوشیدن الکل میباشد و نزد بعضی از بیماران ثابت شده که می خوارگی و دیگر عوامل، انعقاد را کاهش داده است.

جراحی - از مهمترین علل انعقاد درون عروق صدمات بدنی است و انعقاد به اثر مستقیم ضربه یا با آثار غیر مستقیم یعنی عوارض ضربه، و یا حتی بعوامل دارویی که در درمان مصدوم بکار رفته است مربوط میباشد. گاهی لخته شدن خون تأثیر چندانی در جریان عوارض ندارد ولی در بسیاری از اوقات ممکن است علت عمده ناراحتیها و مرگ بیمار باشد.

علل انعقاد عروق در ضربه:

۱- قطع شدن عروق و تشکیل لخته از پلاکت و فیبرین.

هرگاه تعداد زیادی رگ بریده شود عناصر مولد انعقاد مصرف و مقدار آن ها در خون کم میشود.

۲- رها شدن ترمبوپلاستین در جریان خون - تمام نسوج، ماده فسفولیپیدی دارند که ممکن است کیفیت انعقاد را فعال کند. اگر بر اثر قطع نسج عصاره زیادی از نسوج به عروق راه پیدا کند، اثر آن مضر و ممکن است مهلك باشد، نظیر اثر تزریق ترمبوپلاستین در خون. وارد شدن عصاره نسج در عروق در خلال ضربه ها امری غیر ممکن نیست زیرا هنگام شکستگی، چربی استخوان به ریه رفته تولید آمبولی چربی میکند. بنظر می آید که نزد این بیماران نتایج سوء ترمبوپلاستین و انعقاد درون عروق بمراتب وخیم تر از آمبولی چربی است. مرگ و عوارض عصبی را که در گذشته بآمبولی چربی منسوب میکردند احتمالاً یکی از تظاهرات انعقاد میباشد.

۳- بی خونی (ایسکمی) و عواقب آن - ثابت شده است که ایسکمی در سندرم های ضربه ای (Crush synd.) موجب بهم چسبیدن پلاکتها میشود. اگر ایسکمی موقت باشد و جریان خون بعد از قطع موقت آن دوباره برقرار شود، عواقب سوء آن زیاد است.

شریان کلیه را موقتاً بستند و پس از گشودن آن و برقراری مجدد جریان خون دیده شد که جریان خون در بافت کلیه بند آمده است. این عارضه را Failed reflow نامیدند. علت این قطع جریان خون پیدایش لخته های متعدد در عروق است. اولین بار در عارضه در هم فرو رفتگی روده (انواژیناسیون) حاد با اهمیت بالینی این پیش آمد متوجه شدند. در این عارضه بعلاوه در هم فرو رفتن روده جریان خون بند می آید و همینکه روده بوضع عادی برگردد و خون جریان یابد، موادی که در انعقاد بکار میروند و پلاکتها بهم چسبیده مقدمات انعقاد را فراهم میکنند و در نقاط دور لخته پیدا میشود. در جراحی عروق بزرگ این خطر همیشه باید در مدنظر باشد.

علل عمومی دیگر -

الف- انوکسمی و وقفه قلب - تجربتاً و بعد از سه دقیقه وقفه قلب، در سگها عروق ریوی پرازن لخته شده است و اگر بسگها هپسارین داده شود تلفات کمتر میگردد.

ب- شوک - یکی از مشکلات درمان مصدومین شوک است. شوک خود برای انعقاد درون عروق يك عامل بیدار کننده مهمی است. وقتی سگها را فصد کردند و دچار شوک شدند سپس خون آنها را بیدن بازگردانند، بعد از چند ساعت مردند، در کالبد شکافی معلوم

شد که تمام عروق ریوی از لخته مسدود شده است. هر گاه قبل از شوک، هپارین باین حیوانات برسد از مرگ جلوگیری میشود. پ - آندوتوکسین باکتریها - از عوارض شایع ضربه‌ها، دمل‌های موضعی، پری تونیت و برنکوپنومونی است. این عوارض منشاء باکتری می‌شده و بر اثر آزاد شدن سموم (اندوتوکسین) مقدمه انعقاد درون رگ فراهم میشود. در این موارد لخته درون عروق را باید بوسیله میکروسکپ الکترونی جستجو کرد، زیرا با میکروسکپ معمولی چیزی مشاهده نمیشود. رشته‌های فیبرین و مجموعه چسبیده بهم پلاکتها در تمام عروق ریویو کبد، منظره معمولی این حالات است. ت - علل مربوط به درمان - حوادث درمانی که نزد مصدومین دیده شده است گاهی معلول انعقاد درون رگ است مانند واکنشهای ترانسفوزیون، تزریق مکرر خون و آلودگی مصدوم به باکتریها. ث - پیوند کلیه - بعضی از کلیه‌های پیوندی بطور عجیبی در همان دقایق اول طرد میشود. گاهی هنوز بیمار روی تخت جراحی است که در این کلیه‌ها ضایعات نکروز کربیکال مشهود میشود، یعنی ذرات فیبرین عروق نازک را پر کرده است. این یافته‌ها از خصوصیات واکنش عمومی شوادر ترمن است. علت این پیش‌آمد را عفونت با میکرب‌های گرم منفی دانسته‌اند. در حمام دیالیز که بیماران با آن درمان میشدند باسیل را یافتند ولی در خون مبتلایان اثر سموم و یا کشت مثبت بدست نیامد. احتمال قوی آنست که در همولیز و زیاده‌شدن انعقاد با کلیه مصنوعی، وقفه دستگاه رتیکولواندوتلیال با داروهای ایمنونوسوپر سور و ناسازگاری ایمنولوژیک علت حقیقی باشد.

- انعقاد داخل عروق بصورت عارضه در جریان بیماریهای مختلف پیش‌می‌آید و یا قسمتی از سیر بعضی از امراض از قبیل پورپورای فولمینانت است بطوریکه میتوان این بیماریها را به شرح زیر تقسیم بندی کرد:

۱- عفونتهای انگلی مانند مالاریا و قارچ‌ها - باکتریها مخصوصاً انواع باکتری‌های گرم منفی - ویروسها و عفونتهای ریکتزایی.

۲- بیماریهای دوره نوزادی.

۳- امراض مختلف دیگر، مانند لوسمی و سرطانها، همولیز داخل عروق، همانژیومهای بزرگ، شوک بعلت خونریزی، ضربه سوختگی و بعد از اعمال جراحی، سیروز و آمیلوئیدوز. عفونتهای مختلف بطوریکه ذکر شد باعث بروز پدیده انعقاد داخل رگ میگردد. توجیه کیفیت بروز عارضه در جریان عفونتهای گرم منفی آسان است ولی توجیه این امر در جریان بسیاری از بیماریهای دیگر از قبیل امراض ویروسی مثل آبله مرغان، تب خال، تب زرد، سرخک و آبله امکان پذیر نیست. توجه به بروز شوک در جریان بیماریها، همانطور که قبلاً گذشت، اهمیت بسیار دارد.

دردوره نوزادی، عفونتهای داخل رحم کمک به بروز عارضه میکند. در جریان سندرم مامبران هیالن کمبود عوامل مولد انعقاد را ذکر کرده‌اند ولی درمان با هپارین مفید نبوده است.

در لوسمی و سرطانها بروز خونریزی و کمبود پلاکت که در جریان بیماری دیده میشود ممکن است مربوط به خود بیماری باشد زیرا کمبود پلاکت در جریان لوسمی مربوط به خود بیماری و جزء علائم است. ولی کمبود فیبرینوژن که در جریان لوسمی حاد پر و میلو سیتیک گزارش شده است مربوط است به فیبرینولیز و یا انعقاد درون رگ که در این صورت معمولاً فاکتورهای پنج و هشت کم است. در سرطانهای بامتاستاز مانند نوروبلاستوم هم این عارضه دیده شده است. شاید مواد تر میو بلاستیک که از سلولهای سرطانی و یا توموری بوجود می‌آید باعث برقراری انعقاد داخل رگ باشد. در این موارد درمان طولانی با مواد ضد انعقاد مورد لزوم است زیرا بیماری اولیه قابل درمان قطعی نیست.

سالمها است که میدانیم در همانژیومهای بزرگ تعداد پلاکتها کم میشود ولی اخیراً با انعقاد درون رگ در این موارد توجه شده و بهره زیادی از درمان با هپارین عاید گردیده است.

در یک بیمار که همانژیومهای بزرگ و متعدد داشته توانسته‌اند با مقدار زیاد هپارین جلوی خونریزیها را گرفته میزان فیبرینوژن را بعد عادی برسانند.

مسأله دیگر پورپورا فولمینانت است که انعقاد درون رگ و مفید بودن درمان با هپارین بکرات در آن بشبوت رسیده است. در این موارد باید درمان را مدت طولانی ادامه داد. چون در پاتوژنی این بیماری عکس العملهای آنتی‌ژن - آنتی کر ذکر شده بعضیها استروئید را هم ضرور میدانند.

درمان: از آنجا که انعقاد داخل رگ بعنوان عارضه اضافی در جریان بیماری دیگر بوجود می‌آید، درمان بیماری اولیه نهایت ضرورت دارد و چه بسا که با درمان مرض اصلی عیوب انعقاد بخودی خود اصلاح شود. چنانکه گذشت پیشرفت انعقاد درون عروق موجب پیدایش عوارض وخیم نزد بیماران میشود مگر آنکه بفوریت عارضه تشخیص داده شود و بیمار تحت درمان قرار گیرد. اساس درمان استفاده از مواد ضد انعقاد و متوقف ساختن انعقاد است. در موارد حاد و تحت حاد هپارین و در موارد مزمن دیکومارول (Dicumarol) مورد استفاده قرار میگیرد. هپارین یک ماده ضد لخته (آنتی- ترمبیک) و آنتی ترمبوپلاستیک (Antithromboplastic) است. هپارین موکوپلی ساکاریدی است مرکب از گلوکوز آمین (Glucosamine) و اسید گلوکورونیک (Glucuronic acid) و قوی‌ترین اسیدی است که در بدن وجود دارد و شاید فعالیت ضد انعقادی آن مربوط به اسید سولفوریک است که در آن وجود دارد.

میگردد در نزدیکیها بسیار نادر است. از آنجا که نتیجه نهائی انعقاد درون عروق و فیبرینولیز هر دو کم شدن فیبرینوژن است، تمیز بین این دو در زمان کوتاه بسیار مشکل است، باین لحاظ توصیه میشود که در این موارد هر دو پدیده را بوسیله دارو متوقف سازیم. مخصوصاً در مواردیکه بعد از عمل جراحی بیمار دچار دفیبریناسیون گردیده است داروئیکه برای متوقف ساختن فیبرینولیز مورد استفاده قرار میگیرد اسپیلون آمینو کاپروئید اسید است که جلوی فعال شدن پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین و در نتیجه تخریب لخته فیبرین را میگیرد. موادی مانند استرپتوکیناز و اورو کیناز (Urokinase) که فعال کننده فیبرینولیز هستند در خرگوش مورد استفاده قرار گرفته در موارد انعقاد داخل عروق هم گاه اثرات مفید آن گزارش شده است. در مورد استفاده از ترکیبات کورتیکواستروئید اختلاف نظر بسیار است ولی بنظر میرسد که در موارد لزوم میتوان از این ترکیبات همراه با هپارین استفاده کرد. با داروهای دیگر همانطور که گذشت یعنی با Adrenergic blocking agents مخصوصاً Dibenamine بنظر میرسد بتوان جلوی ترمبوز عروق شرعیه گلو مریول های کلیه را گرفت و همینطور این داروها باعث تخفیف شوک آندوتوکسین و واکنش شوک ترنژمن گردیده آنها را بهبود میبخشد. اثر این ترکیبات محتاج مطالعه و تحقیق بیشتریست. با تجویز هپارین به بیمار معمولاً میزان تمام فاکتورهای انعقاد بطرف طبیعی میرود و مانند مواردیکه اصلاح خود بخود پیش میآید سرعت اصلاح این مواد یکنواخت نبوده بطور کلی کند است. مثلاً فیبرینوژن و پلاکتها در ظرف ۳ الی ۵ روز بمیزان عادی باز میگردد. بهبود در اثر هپارین خود یک دلیل مهم برای اثبات وجود انعقاد درون عروق است. مسئله مهم، اثر هپارین روی آزمایشهای تعیین کننده مقادیر فاکتورهای انعقادی است که موجب افزایش زمان آزمایش میگردد. باین جهت لازم است قبلاً هپارین را در خون بوسیله سولفات پروتامین (Protamin sulfate) یا پلی برن (Polybren) خنثی کرد. باید توجه داشت هپارین در روی شمارش پلاکتها و تعیین مقدار فیبرینوژن اثری ندارد.

اثر آن جلوگیری از لخته شدن خون بوسیله جلوگیری از تشکیل ترمبوپلاستین است، زیرا مانع میشود که فاکتور فعال شده ۱۱ فاکتور ۹ را فعال سازد، در نتیجه هپارین باعث طولانی شدن زمان انعقاد میگردد. هپارین را باید از راه رگ بکار برد و باین جهت اگر زمان انعقاد بیمار طولانی باشد از مصرف هپارین نباید خوف داشت و در مقدار دارو تخفیف داد. هپارین را تا وقتیکه زمان انعقاد، سه ساعت بعد از تزریق، به ۲۰ الی ۳۰ دقیقه برسد میتوان ادامه داد. هپارین را هر ۴ ساعت یک بار از راه رگ و بصورت دوزهای مجزا و یا بشکل قطره داخل سرم میتوان تجویز کرد. میزان دارو ۱۰۰ واحد و یا یک میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن هر ۴ ساعت است. چون هپارین از راه کلیه دفع میشود در صورت ناراحتی کلیه و اختلال تصفیه (فیلتراسیون) گلو مریولی باید از مقدار دارو کم کرد. دارو باید تا موقتی که بیماری اولیه مرتفع شود و یا عیوب انعقاد اصلاح گردد ادامه داده شود. باین جهت در مواردیکه بیماری اولیه قابل درمان نیست مانند متاستازهای سرطانی و لوسمی ها، مدت درمان نامحدود خواهد بود. در این موارد میتوان از محصولات غلیظ دارو بصورت تزریق عضلانی عمیق استفاده کرد. در حوادث حاد که با انعقاد درون رگ همراه است و منجر به مصرف شدید مواد مولد انعقاد و فقدان آن در خون می شود، درمان جانشینی با پلازما، فیبرینوژن و پلاکتها مفید است. معذک باید دانست که این مواد بخصوص فیبرینوژن ممکنست وسایل انعقاد بیشتر را در درون رگها فراهم سازد، مگر آنکه خود علت را با درمان ضد انعقاد متوقف کنیم. اصولاً در موارد بسیار، تنها با تزریق هپارین، فاکتورهای انعقاد رو با اصلاح میرود و احتیاجی به جبران با خون و پلازما نیست. فیبرینولیز ثانوی که همراه با انعقاد درون عروق بوجود میاید پیش آمد مفیدی است و نباید جلوگیری شود زیرا باعث لیز لخته های فیبرین و جلوگیری از رسوب آنها در عروق کوچک میگردد. فیبرینولیز اولیه که خود منجر به زایل شدن فیبرین (دفیبریناسیون)

REFERENCES:

- 1- Peter F. Hjort, M.D. and Samuel I. Rapaport, M.D. The shwartzman reaction: Pathogenic mechanism and clinical manifestation. Ann, Rev, Med. 16: 135, 65.
2. Isadore Brodsky, M. D. Arthur N. Meyer M. D. S. Benhaman kahn, M. D. and Evelyn M. Ross. Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation. The American journal of clinical pathology Vol. 50 No. 2 Aug. 1968.
- 3- Marc Verstraete, M.D. Carl vermylen, M.D. Joseph vermylen, M.D. and Josue vandenbroucke, M.D. Excessive consumption of blood coagulation components as cause of hemorrhagic diathesis. American Journal of Medicine. Vol. 38, June 1965.
- 4- C. Merskey, A.J. Johnson, G.J. Kleener, and H. Wohl: The Defebrination syndrom : Clinical features and laboratory diagnosis. Brit. J. Haemat 1967, 13, 528.