

# ترومبو الاستو گرافی پاروش دقیق برای بررسی انعقاد خون\*\*

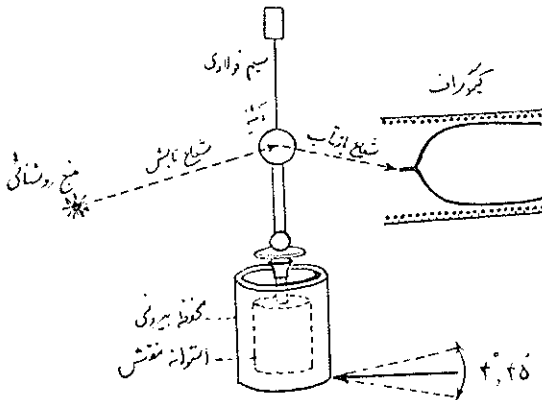
مقدمه - در سال ۱۹۴۲ روواتی (Rovait) دستگاهی برای اندازه گیری الاستی سیتها لخته اختراع نمود ولی پیچیده بودن روش مانع از کار برد بالینی آن بود تا اینکه در سال ۱۹۴۸ هلموت هارترت ( Hellmut Hartert ) دستگاهی بنام ترومبو الاستو گراف ساخت که بکمک آن امروزه میتوان تغییرات الاستی سیتها پلاسمارا در جریان مراحل انعقاد خون ، بهم آمدن ولیز لخته بوسیله عکس برداری ثبت نموده وبامشاهده منحنی بدست آمده (Throm-boélastogramme) چگونگی سیر و پیشرفت آخرین مراحل انعقاد خون را مورد مطالعه و تفسیر قرارداد .

**اساس و شرح دستگاه -** ترومبو الاستو گراف اصولاً شامل دو قسمت است؛ دستگاه اندازه گیرنده و دستگاه اوپتیک .

الف - دستگاه اندازه گیری انعقاد : از سه محفظه جدا از هم تشکیل یافته است که جنس آن از فولاد صیقلی مخصوص ( $V_2O$ ) و غیر قابل تر شدن میباشد . این محفظه ها در صفحه متحرکی تعبیه شده اند که توسط دستگاه مولد حرارت در ۳۷ درجه نگهداری میشود بعلاوه این صفحه در حول محور عمودی خود یعنی در سطح افقی نوسانات دوره ای غیر آونگی انجام میدهد که دامنه هریک از این نوسانات  $1/4$  و  $1/2$  و طول مدت هرنوسان ۹ ثانیه میباشد ( با احتساب زمانهای توقف یک ثانیه ای در توقف های بالا و پائین) .

درون هریک از محفظه ها ، استوانه مفتشی از همان جنس قرار دارد که سطوح جانبی وقاعده آن بیک فاصله از سطوح داخلی محفظه قرار گرفته است . هریک از این استوانه ها به سیمی فولادی مربوط است و این سیمها نیز توسط دستگاه مخصوصی در وضع سکون قرار دارند . روی هر سیم آئینه مسطحی تعبیه شده است که با واسطه دستگاه اوپتیک شعاع نورانی را روی یک مقیاس مدرج و روی کاغذ عکاسی بازتاب مینماید . بیرون آوردن و وارد ساختن استوانه های

منتش در محفظه های مربوطه توسط اسباب مخصوصی امکان پذیر شده است .  
 ب - دستگاه اوپتیک : که شعاع نورانی را به ریک از آئینه های مسطح می تاباند و اشعه بازتاب نیز خود بدو دسته تقسیم میشود ؛ یک دسته روی یک مقیاس مدرج بصورت لکه نورانی ثبت میشود و دسته دیگر داخل دستگاه کیموگراف (Kymographe) شده و روی نوار کاغذ عکاسی که با حرکت مداوم ۲ میلیمتر در دقیقه میچرخد اثر برجای میگذارد . جهت حرکت کاغذ عکاسی عمود بر جهت حرکات شعاع نورانی بوده و حساسیت آن نیز طوری پیش بینی شده است که حداقل مدت یک ثانیه برای متاثر ساختن آن وقت لازم باشد . بنابراین شعاع نورانی تنها بهنگام جابجا شدن در توقف های بالا و پائین که یک ثانیه بطول میانجامد روی کاغذ عکاسی اثر میگذارد ( شکل ۱ ) . بکمک ترومبولاستوگراف در آن واحد میتوان سه آزمایش جداگانه را باهم انجام داد .



شکل ۱ - اساس کار دستگاه ترومبولاستوگراف

برای روشن شدن چگونگی کار دستگاه، آزمایش را روی پلاسمائی که به آن کلسیم می افزایند مثال میزنیم: تا زمانیکه پلاسمای درون محفظه بصورت مایع است و محفظه به همراه صفحه متحرک در حال نوسان است استوانه منتش تحت اثر این حرکات واقع نشده و ثابت خواهد ماند و چون آئینه نیز بیحرکت است شعاع نورانی بازتاب نیز ثابت باقی میماند . از طرفی نظریاتیکه کاغذ عکاسی در حرکت است بنابراین شعاع نورانی تنها یک خط راست روی آن رسم مینماید . هنگامیکه رشته های فیبرین در پلاسمای ظاهر گردید نوسانات محفظه ، استوانه منتش را که در درون آن قرار دارد ب حرکت در آورده و این حرکات همگام با پیشرفت ساختمان لخته و چگونگی آن بصورت متزاید افزایش می یابد و در نتیجه قوه سکون سیم فولادی که آئینه روی آن قرار دارد بسرعت مغلوب شده و آئینه به همراه سیم مربوطه حول محور خود

زاویه وار می چرخد و این چرخش که متدرجاً افزایش می یابد باعث جابجا شدن متناوب شعاع نورانی بازتاب و حرکات سینوزوئیدال آن روی کاغذ عکاسی می گردد و چون تنها در زمانهای توقف بالا و پائین که یک ثانیه بطول می انجامد کاغذ عکاسی متاثر میشود بنابراین نگاره (Tracé) که مکان هندسی نقاط انتهائی جابجاشدن های شعاع نورانی میباشد بصورت یک منحنی که دارای یک قطعه مستقیم و دو شاخه متقارن است درمی آید. فاصله دو شاخه منحنی هنگامیکه لخته کاملاً تشکیل می یابد بعداً کثر دانه میرسد و سپس در جریان سیردینامیکی لخته بر اثر آنکه برخی از رشته های فیبرین از بین میروند و از تعداد پلهای رابط بین محفوظه و استوانه مفتش کاسته میشود دانه جابجا شدن شعاع نورانی نیز نقصان یافته و از فاصله دو شاخه منحنی کاسته خواهد شد.

بکمک ترومبولاستوگرام میتوان چگونگی پیشرفت سومین و چهارمین مرحله بند آمدن خون (Hémostase) یعنی در واقع تشکیل لخته، بهم آمدن آن و فبرینولیز (Fibrinolyse) را مورد مطالعه و بررسی قرار داد.

**شکل منحنی** - منحنی طبیعی با قطعه مستقیم اولیه و دو شاخه متقارن بشکل دیپازونی است که سه قسمت را میتوان در آن مشخص نمود:

**الف** - منطقه پیش از انعقاد: که قطعه مستقیم اولیه منحنی مربوط به این مرحله بوده و معادل زمان لازم برای بوجود آمدن فیبرین است.

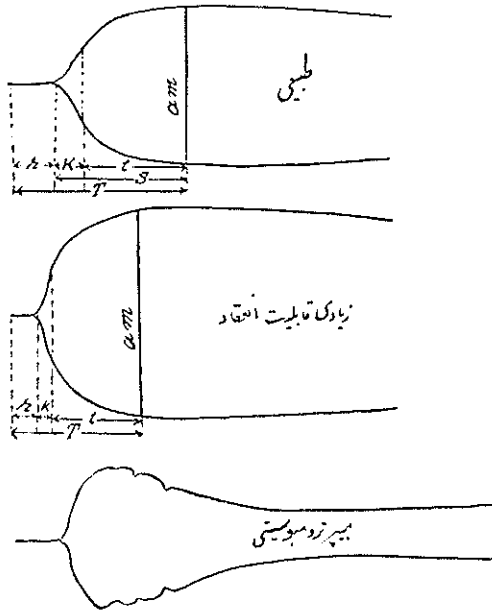
**ب** - منطقه انعقاد: که دو شاخه منحنی بسرعت از یکدیگر جدا شده و حداکثر فاصله را بایکدیگر می یابند این مرحله نمودار و نشان دهنده انعقاد مطلق است.

**ج** - منطقه بهم آمدن: که دو شاخه نگاره بکندی و بتدریج بهم نزدیک شده و تمایل بتوازی بایکدیگر پیدا میکنند (شکل ۲). بنابراین روی ترومبولاستوگرام دو نوع ضریب را میتوان مشخص نمود؛ ضرایب طولی که ضرایب زمان میباشد و ضرایب عرضی که ضرایب دینامیک هستند. این ضرایب را بر حسب میلی متر اندازه میگیرند و همانگونه که گفته شد هر میلی متر برابر با ۳ ثانیه است (سرعت حرکت کاغذ عکاسی).

**الف** - ضرایب طولی عبارتند از:

ضریب ( $r$ ) یا زمان واکنش (Réaction) - عبارت از اندازه قطعه مستقیم اولیه منحنی بین نقطه شروع (زمان شروع آزمایش) و جلی است که دو شاخه منحنی در حدود یک میلی متر از یکدیگر فاصله می یابند. این قطعه نمودار مدت لازم برای انجام پدیده هائی است که پیش از پیدایش لخته حاصل میشوند و بعقیده لرو (Leroux) مربوط بسرعت بوجود آمدن ترومبولاستین است. مقدار متوسط ( $r$ ) در حالت طبیعی ۱۸ میلی متر (بین ۱۵ تا ۲۱ میلی متر) است.

ضریب (k) - عبارت از اندازه فاصله بین انتهای (r) و یک محور عمودی است که از نقطه ای که دوشاخه منحنی ۲ میلیمتر از یکدیگر جدا گشته اند بگذرد. این قسمت نیز نمودار



شکل ۲- ترومبوآستوگرام طبیعی و حالات زیاد شدن قابلیت انعقاد

مدت زمان لازم برای وجود آمدن و سیر لخته بوده و تابع ترومبین تشکیل یافته و مربوط به جدا کثر خواص دینامیکی لخته میباشد. بعقیده لرو این قطعه از منحنی عبارت از ضریب ترومبینی است که در عین حال فعالیت بیولوژیکی ترومبوپلاستین را نیز توجیه مینماید و هر اندازه که مقدار (k) کوچک تر باشد بهمان نسبت نیز مقدار ترومبینی که قادر به تشکیل لخته قابل دیدن است زودتر ظاهر میشود. مقدار متوسط ضریب (k) در حالت طبیعی ۹ میلیمتر (بین ۶ تا ۱۲ میلیمتر) است.

ضریب (r+k) - این ضریب نشان دهنده مدت زمان کلی انعقاد خون بوده و مربوط بزمان رکالسی فیکاسیون (Récalcification) پلازما میباشد. مقدار متوسط آن در حالت طبیعی ۲۷ میلیمتر (بین ۲۰ تا ۳۰ میلیمتر) است.

ب - ضرایب عرضی عبارتند از:

ضریب (a) یا (am) - این ضریب که بر حسب میلیمتر روی یک محور عرضی که عمود بر مماسهای افقی دیاکرام است اندازه گیری میشود، حداکثر فاصله بین دوشاخه منحنی را نشان داده و نمودار حداکثر شدت خواص دینامیکی همه جانبه لخته است. مقدار

متوسط ضریب (am) در حالت طبیعی ۰.۵ میلیمتر (بین ۰.۴ تا ۰.۶ میلیمتر) است. از این ضریب با محاسبه میتوان ضرایب دیگری را نیز بدست آورد؛ مانند (Emx) که بعقیده هارترت مقیاس و واحد الاستی سیده است و برخی بغلط آنرا الاستی سیده ماکزیمم مینامند.

$$Emx = \frac{100 \cdot a}{100 - a}$$

و با توجه ب مقدار ضریب (am)، (Emx) برابر با ۱۱۰ میلیمتر (بین ۸۰ تا ۱۰۵ میلیمتر) خواهد بود. در تمام موارد ضریب (Emx) استحکام و کیفیت ساختمانی لخته را ارزیابی میکند و فیبریونژن بخصوص پلاکتها در آن مؤثرند اما هارترت یک عامل سرمی را که خود بتام ترومبوگلو تین (Thromboglobuline) مینامد نیز در این ضریب دخیل میداند.

ضرایب بهم آمدن - درنگاره طبیعی پس از ضریب دینامیک ماکزیمم (am)، بهم آمدن لخته مشاهده میشود بطوریکه دوشاخه منحنی بیکدیگر نزدیک شده و در پایان موازی باهم میگرددند. اندازه های (a<sub>۳۰</sub>) و (a<sub>۶۰</sub>) عبارت از جدا شدن دوشاخه منحنی ۳۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه پس از پیدایش حداکثر خواص دینامیکی لخته است که در صورتیکه آنها را با اندازه (a) بستجند شدت بهم آمدن لخته پس از مدت زمان معلوم روشن میشود.

$$\text{میزان بهم آمدن پس از یک ساعت} = a - a_{۶۰}$$

ضرایب دیگر: کاربرد این روش در بیماری شناسی بسرعت لزوم ایجاد یک سلسله دیگر را سبب شده است از این قرار:

ضریب (S) یا (ضریب سینرز سینرز (Synérèse) - که توسط لرو مطالعه شده و شدت آن متناسب بامقدار فیبریونژن موجود در محیط است. ضریب (S) را از خاتمه (r) تا ضریب (a) اندازه میگیرند بنابراین ضریب (S) مربوط به تمامیت دوره انعقاد فیبریونژن میباشد.

ضریب (T) - ضریب کلی انعقاد خون است که بخصوص توسط بوسون (Bosson) و دشامبو (Dechamboux) مطالعه شده و آنرا از شروع منحنی تا ضریب عرضی (am) محاسبه میکنند (اندازه متوسط آن ۶۰ میلیمتر است).

ضریب (t) - یا ضریب اختصاصی انعقاد که از ضریب (k) تا ضریب (am) اندازه گیری میشود. مقدار متوسط آن ۰.۴ میلیمتر است.

ضرایب فیبریولیز - که توسط مکتب ایتالیائی مطالعه و مشخص شده است بطوریکه هرگاه ترومبوالاستوگرام پس از دامنه پیشینه (am) تبدیل بیک خط راست شود (شبهه دوك دستی ویا فرفره) فیبریولیز تام در کار است. مصنفان ایتالیائی ضرایب جدیدی برای مشخص کردن این نوع فیبریولیز وضع نموده اند که عبارتند از: (T) معادل زمان لازم برای حصول دامنه پیشینه (am) است که آنرا از پایان (r) تا دامنه ماکزیمم (am) اندازه میگیرند

دارای درجات  $\frac{1}{100}$  بوده و مجهز بسوزن بدون بیزوودارای خمیدگی مخصوص است وارد محفظه مینمایند پس از آن استوانه مفتش را داخل محفظه نموده و برای جلوگیری از خشک شدن، مخلوط پلاسما و کلرور کلسیم روی آنرا بوسیله چند قطره روغن پارافین می پوشانند .  
 — ۶. ثانیه پس از زمان شروع آزمایش ، دستگیره فرمان شعاع نورانی را پائین آورده و بوسیله دکمه‌ای آنرا در وضع شروع قرار میدهند بنابراین با توجه به نکته بالا همیشه باید معادل ۶ ثانیه را که برابر بادوسیلیمتر است (سرعت حرکت کاغذ عکاسی) بمقدار ضریب (r) اضافه نمود .

— نگاره را بوسیله دستگاه کیموگراف ثبت مینمایند .

— مدت زمان لازم برای مطالعه کامل انعقاد خون یک ساعت و نیم است ( معادل ۱۸ میلیمتر ثبت، منحنی روی کاغذ عکاسی) ولی مدت آزمایش را برحسب شرایط و مقتضیات میتوان تغییر داد .

— باظواهر ساختن کاغذ عکاسی ترومبولاستوگرام بدست می‌آید .

— برای آزمون‌های تصحیحی باید معرف اصلاح کننده را به نسبت  $\frac{1}{10}$  در پلاسمای مورد آزمایش رقیق نمود .

تفسیر ترومبولاستوگرام - بطور کلی یک نگاره را از روی سه قسمت مشخص آن مورد امتحان و تفسیر قرار میدهند:

— قطعه مستقیم اولیه که بطور تقریبی طول آنرا تخمین میزنند .

— منطقه جدا شدن دو شاخه متقارن که درجه انحناء و جدا شدن پیشینه آنها را در نظر میگیرند .

— منطقه ای که در شاخه منحنی بکندی تمایل به بهم نزدیک شدن پیدا میکنند .

باین ترتیب با مشاهده منظره کلی منحنی میتوان بفوریت دیاگرام طبیعی را از غیر طبیعی باز شناخت . پس از نشان گذاشتن نقاط مشخص منحنی بکمک یک خط کش شفاف مدرج میلیمتری ضرایب پیش گفته را اندازه میگیرند و با بدست آوردن مقادیر (r) ( همانگونه که در بالا گذشت باید دوسیلیمتر بمقدار آن افزود) و ضرایب (k و am و a<sub>۳</sub> و a<sub>۶</sub>) نسبتهای (r+k و  $\frac{r}{k}$ ) و غیره را محاسبه مینمایند .

با بدست آمدن مقدار ضریب (r+k) سه حالت ممکنست پیش آید ؛

۱- مقدار ضریب (r+k) طبیعی است ( .۲ تا .۳ میلیمتر) در اینصورت ممکنست حالات زیر مشاهده شود:

الف - ضرایب عرضی و بهم آمدن طبیعی هستند ( نبودن ناهنجاری دینامیکی ) بنابراین نگاره طبیعی است .

ب - ضرایب عرضی نقصان یافته اند و ضریب (am) کمتر از ۰۰۰ میلیمتر است ( وجود ناهنجاری دینامیکی ) بعلاوه ممکنست حالات زیر مشاهده شود :

— بهم آمدن ضعیف و یا بهم نیامدن لخته : که بر اثر اختلال عمل ترومبولینامیک پلاکتها بدون اینکه اثر ترومبولیاستیک آنها کمبود یابد حاصل میشود (مثلا در ترومبولیاتی ها) .  
— بهم آمدن لخته طبیعی است : در اینصورت منظره منحنی بنفع کمبود فیبرینوژن خون است بطوریکه اندازه های (  $Em_x$  و  $am$  ) نیز بهمان نسبتی که مقدار فیبرینوژن کاهش نشان میدهد تنزل یافته اند و بعلاوه در آزمون تصحیحی ضرایب عرضی بوسیله محلول فیبرینوژن اصلاح میشوند .

— بهم آمدن شدید و نمایان لخته ؛ بطوریکه ضرایب بهم آمدن نقصان قابل ملاحظه داشته و سرعت بصفر میگردانند ( منظره دوک مانند ) در صورتیکه این حالت همراه با طبیعی بودن و یا اندکی طولی گشتن ضرایب طولی و کاهش ضریب عرضی ( a ) باشد بیشتر بنفع فیبرینولیز است .

ج - ضرایب عرضی افزایش یافته اند که در اینصورت زیاد شدن انعقاد پذیری مربوط به ازدیاد منفرد فیبرینوژن خون است .

۲- ضریب  $(r+k)$  طولی گشته است (بیشتر از ۰۰۰ میلیمتر) این حالت نشان دهنده کم شدن قابلیت انعقاد بوده و بر حسب مقادیر ضرایب عرضی پنج حالت زیر را میتوان مشاهده نمود:

الف - ضرایب عرضی طبیعی هستند که خود ممکنست دو حالت داشته باشد ؛  
— ضریب (r) افزایش یافته ولی ضریب (k) فرق چندانی نکرده و یا اصلا تغییری نهموده است ؛ این حالت نمودار کمبودهای مادرزادی و یا اکتسابی عناصر مجموعه پروترومبیک میباشد [ کمبود آکسلرین ، کمبود پروکتورترین ، کمبود فاکتور استوارت (Stuart) ، آزار خطیر کید و درمان بوسیله مواد دیکومارینی ] تشخیص افتراقی موارد پیش گفته را ممکنست بوسیله آزمونهای تصحیحی اختصاصی انجام داد ولی بروش ساده تر و دقیق تر که عبارت از اندازه گیری جداگانه عوامل مجموعه پروترومبیک میباشد بهتر میتوان بمقصود رسید .

— ضرایب (r و k) بطور قابل ملاحظه ای طولی شده اند (ولی نسبت  $\frac{r}{k}$  در حدود یک است) این تغییر نشانه کمبود عناصر پروترومبولیاستیک پلاسمائی و یا نتیجه وجود یک ماده

## ۲- ترومبوالاستوگرام و بارداریهای غیرعادی:

الف - احتباس جنین مرده که با علائم زیر مشخص میشود: کم شدن انعقاد پذیری پلاسما توأم با طول شدن (r)، افزایش تعداد و عمل پلاکتها و بالاخره زیاد شدن فیبرین خون.  
ب - سسمومیت بارداری (Toxémie gravidique) این عارضه بارداری یکنگاره کاملاً مشخص ایجاد میکند (منظره پله کانی یا فرفره مانند) که مربوط به شدت بهم آمدن لخته است.

ج - بالاخره بکمک ترومبوالاستوگرافی در روزهای پس از وضع حمل میتوان حوادث خونریزی ناشی از کم شدن فیبرین عوارض ترومبوآسبولیک پنهانی را پی جوئی نمود.  
۳- ترومبوالاستوگرام کود کان- ترومبوالاستوگرام طبیعی کودک را هنوز بخوبی نشناخته اند بعقیده ونزیا (Venizia) ترومبوالاستوگرام در نوزاد طبیعی منظره کاملاً عادی دارد. لی مولی (Li Moli) و فومارولا (Fumarola) در نوزادان نارس طولانی شدن ضریب  $(r+k)$  را مشاهده کرده اند که نشانه کمبود پروترومبین خون آنها بوده و این نکته شاید بتواند حوادث خونریزی را در اینگونه نوزادان توجیه نماید برعکس این مصنفان مشاهده کرده اند که در کودک طبیعی تمام منحنیها منظره یک ترومبوزا همراه با کوتاه شدن  $(r+k)$  و افزایش ضرایب (Emx و a) نشان میدهد.

۴- ترومبوالاستوگرافی و بیماریهای مادرزادی قلب: همانگونه که میدانیم در این قبیل بیماران اختلال انعقاد پذیری خون وجود دارد که تا حدود زیادی پیش آگهی اعمال جراحی را در اختیار میگیرد و بعقیده برخی از مصنفان اختلالات انعقاد پذیری علت اصلی مرگ و سیر اینگونه بیماران است. ترومبوالاستوگرافی در اغلب موارد از بیماریهای مادرزادی قلب نگاره ای شبیه پورپورای پلاکتی همراه با طول شدن شدید (r) و بخصوص (k) و کاهش (am) بدست میدهد در حالیکه تعداد پلاکتها طبیعی است. نتایج این بررسی که توسط آلاییل (Alagille) انتشار یافته مویده کمبود کار پلاکتها است ولی سکانیسم دقیق آن شناخته نشده است و نیز در برخی موارد توانسته اند بکمک درمان با دلتا کورتیزون نگاره را طبیعی نموده و عمل جراحی را انجام دهند بنابراین ترومبوالاستوگرافی باید در فهرست آزمایشهای پیش از عمل تمام بیماریهای مادرزادی قلب قرار گیرد.

نتیجه اساس ترومبوالاستوگرافی که در ۱۹۴۸ توسط هارترت پایه گذاری شده است بمنظور تفتیش و بررسی انعقاد خون و پلاسما بوجود آمده روشی است ساده و درعین حال دقیق که بوسیله آن میتوان مراحل پشت سر هم انعقاد را بررسی نمود. هرچند که این روش در تشخیص ناهنجاریهای انعقاد خون جانشین سایر آزمایشهای بیولوژیکی کلاسیک و امتحانات بالینی نیست با اینحال در موارد متعددی که سایر آزمایشها پاسخهای مشکوک میدهند ارزش



مسلم آن آشکار میشود. بنابراین چنین بنظر میرسد که ترومبولاستوگرافی جای خود را در تمام آزمایشگاههای بیمارستانی باز خواهد نمود.

خلاصه- ترومبولاستوگرافی روشی است که از مراحل مختلف انعقاد پلازما، سندهای عکس برداری شده بدست میدهد و کاربردهای آن عبارتند از:

- ۱- راهنمایی در تشخیص سندرمهای گوناگون خونریز.
- ۲- تشخیص انواع مختلف حالات انعقادپذیری بیش از حد.
- ۳- مراقبت و مواظبت بهنگام درمان بوسیله مواد ضدانعقادی.
- ۴- بالاخره بعنوان پژوهش در برخی حالات خاص مانند بارداریهای طبیعی و مرضی و در بیماران قلبی مادرزادی.

#### Références :

- 1- Audier, M. et Serradimigni, A. «Savoir interpréter un thromboélastogramme» Maloine, Paris 1962.
- 2- Bosson, P. et Dechamboux, R. «La thromboélastographie de Hartert.» Vigme - edit. Paris 1958.
- 3- Croizat, P., Favre - Gilly, J. et Thouverez, J. P. « Hémostase et coagulation » édition de la Tourelle (Seine) 1962.
- 4- Fauvert, R. et Hartmann, L. «Techniques modernes de laboratoire» 3<sup>me</sup> édition, Expansion edit, Paris 1961 - 62.
- 5- Leroux, M. «la thromboélastographie» thèse. Paris 1957.
- 6- Raby, C. «Hémostase et Coagulation» S. P. E. I. Paris 1960.
- 7- Sokal, G., Masure, R. et Mariau, M. «detection thromboélastographique» Acta hemat. 1658, 19, 327.