

(۲)

روش آزمایش پروترومبین (۱) و اثر ویتامین K (۲) نگارش

دکتر حسن مافی

استاد کرسی شیمی حیاتی دانشکده داروسازی

یکی از موضوعاتی را که از بدو ورود به پاریس مورد مطالعه دقیق قرار داده است موضوع پروترومبین بخصوص روش آزمایش آن در خون و اثر ویتامین K میباشد که با آن مربوط است. و اکنون این دو موضوع چه از لحاظ بیوشیمی و چه از نظر کلینیکی طرف توجه علمای این رشته و مخصوصاً پزشکان قرار دارد زیرا امکان خونروی^(۳) مد نظر جراحان و پزشکان بوده است و همواره میخواستند بدانند چگونه میتوان خونروی را پیش بینی کرده و از امکان آن مطلع شده و از آن جلوگیری نمود و چطور میشود تغییرات قابلیت بسته شدن خون کسی را که تحت معالجه است مورد مطالعه قرار داد.

نظر به اهمیت موضوع قبل از تعیین روش آزمایش پروترومبین کارهایی را که در سه چهار سال اخیر بخصوص چه در فرانسه و چه در سایر کشورها بعمل آمده است و پاره از آنها فقط در چند ماه پیش منتشر شده است بطور خلاصه از نظر میگذرانیم.

۱- prothrombine

۲- این مقاله از گزارشهای علمی آقای دکتر مافی است که از پاریس برای درج

۳- hemorragie

در مجله دانشکده ارسال داشته اند

بطور طبیعی در خون و لنف جسمی وجود دارد که ترکیب شیمیائی آن هنوز بخوبی مشخص نگردیده و به آن سیتوزیم (۱) یا ترومبوکیناز (۲) و یا ترومبوپلاستین (۳) میگویند و در پلاسما جسم دیگری هست که آنرا سروزیم (۴) یا پروترومبین نامیده اند.

ترومبوپلاستین با بودن ایون کالسیم (Ca^{++}) با پروترومبین ترکیب شده و ترومبین را تشکیل میدهد که آن فیبرینوژن (۵) را به فیبرین غیر محلول تبدیل میسازد.

در حال طبیعی و عادی این عوامل در یکدیگر اثر نکرده و در خون اثری از فیبرین یافت نمیشود و این بسبب وجود دو جسم هپارین (۶) و انتی ترومبین (۷) است که مانع بسته شدن خون میگردند.

در هر صورت برای بسته شدن خون ۴ عامل دخالت دارند:

۱- کالسیم - برای آنکه خون بسته شود وجود ایون کالسیم لازم است ولی امتحانات عدیده ثابت کرده است که مقدار کالسیم که به علت بیماریهای مختلفه ممکن است تغییر نماید در بسته شدن تأثیری ندارد

۲- فیبرینوژن - فیبرینوژن که از لحاظ شیمیائی یک گلبولین مخصوص است با محلول نیمه اشباع نمک طعام و یا محلول $\frac{1}{3}$ اشباع سولفات دامونیم رسوب میکند و در ۱۹۴۳ معلوم گردیده که آن در محیط تامپون (۸) و فسفات دار در حرارت ۲۵ درجه و $PH = 6.6$ در برابر ید و آب اکسیژنه دارای خاصیت احیاء کننده میباشد

۳- ترومبوپلاستین - در آب نمک محلول بوده و استن در آن اثر ندارد

- ۱- cytozime ۲- thrombokinese ۳- thromboplastine
۴- serozyme ۵- fibrinogène ۶- héparine
۷- antithrombine ۸- tampon

و طبق مطالعات ویدن بوئر^(۱) (۱۹۴۳) ترکیبی است از او گلوبولین کالسینه^(۲) و عمل آن منوط به کالسیم است و هر گاه کالسیم آنرا بردارند فعالیت آن از بین میرود و نمیشود ترومبوپلاستین مصنوعی و فعال تهیه نمود بدون آنکه کالسیم داشته باشد. در ۱۹۴۵ فیسی^(۳) نتیجه کارهای خود را راجع بمبدأ و چگونگی ترومبوپلاستین نشر داده و او دو قسمت مشخص را جدا ساخته است. يك قسمت را از سرم گرفته و راجع بمبدأ و چگونگی نامیده^(۴) و آنرا فعال کننده پروترومبین میداند. این جسم بوسیله حرارت فاسد میگردد

قسمت دوم را از خون بدست آورده و آنرا پرومبو کیناز پلاکتیک^(۵) خوانده که در ۱۰۰ درجه حرارت هم فاسد نمیشود

۴- پروترومبین - توانسته اند آنرا از پلاسمای خون استخراج نمایند و موفق گردیده اند بقدری آنرا تصفیه کنند که هر يك میلی گرم خشك آن پس از آنکه بصورت ترومبین در آمد ۵۰۰ سانتیمتر مکعب محلول فیبرینوژن را در مدت ۱۵ ثانیه منعقد میسازد و مقدار آنهم در خون ۳۵ میلی گرم درصد است. (۱۹۴۵ فیسی)

پروترومبین يك پروتید از دسته گلوبولینها است و مطالعاتی که اخیراً در باب آن شده است معلوم گردیده که به پروتئین يك قسمت قندی هم متصل است و پروترومبین يك گالاکتو استیل گلوکوز آمینومانوز^(۸) میباشد که در آب کم محلول بوده و محلول آن دارای $PH = 4/9$ است. فعالیت آن از $PH = 4/8$ کم شده و در $PH = 3/5$ بکلی از بین میرود و بعلاوه

۱ Widenbauer (۲) euglobuline-calciné (۳) Feisshy
 (۴) Protéine visqueuse (۵) thrombokinese plaquett-
 ique (۶) glucidique (۷) galactoacétylglucosamino
 mannose

محلول در آب آن پس از نیم ساعت حرارت چهل درجه قسمتی از فعالیت خود را از دست میدهد و حرارت ۶۰ درجه فعالیت پروترومبین را بکلی معدوم میسازد.

کیک^(۱) و فیسی (۱۹۴۵) تعیین نموده اند که پروترومبین از دو عامل A و B تشکیل گردیده و این دو بوسیله کلسیم به یکدیگر متصل شده اند. عامل A در پلاسمای خونی که مانده باشد بوسیله اکسید شدن سریعاً فاسد میشود در صورتی که عامل B باقی میماند. در عوض در پلاسمائی که جذب رسوب معدنی شده و همچنین محتملاً در پلاسمای اشخاصی که نقصان ویتامین K داشته باشند عامل A کاملاً باقی میماند

در خونی که بوسیله اکسالات نگاهداشته شده باشد از مقدار پروترومبین نسبتاً سرعت کاسته میشود و بعقیده آدام^(۲) (۱۹۴۱) پس از ۶ ساعت نقصان پروترومبین محسوس بوده و اشتباهی که ممکن است از این جهت رخ دهد به صد درصد هم میرسد مقدار پروترومبین انسان سالم تقریباً ثابت است و تغییر نمی نماید مگر پس از تغذیه بسیار چرب.

هر گاه مقدار پروترومبین اشخاص سالم ۱۰۰ فرض شود تغییر آن تا ۵۰ درصد بدون خطر است و کمتر از ۴۰ درصد احتمال خونروی می رود و از ۲۰ درصد کمتر خونرویهای مهم مشاهده میگردد. در هموفیلی^(۳) مقدار پروترومبین باندازه عادی بوده و بین ۷۵ و صد درصد است.

ویتامین K - این ویتامین در ۱۹۳۴ بوسیله دان^(۴) کشف گردید و معلوم شد که نقصان آن موجب خونروی میگردد. ویتامین K در برگهای سبز، گوجه فرنگی، پوست نازک برنج، پیه خوک، زرده تخم مرغ و پنیر وجود دارد. در صورتی که در روغن ماهی، هویج و لیموی ترش یافت نمیشود

این ویتامین در چربی محلول است و آنرا مخصوصاً از یونجه استخراج مینمایند و در این صورت ویتامین K_۱ بدست میآید. ماهی خشک شده که نرم و در هوای مرطوب نگاهداری شود تا شروع به فساد نماید دارای خاصیت ویتامین بوده و از آن ویتامین K_۲ را بدست آورده اند. علاوه بر آنچه که بوسیله اغذیه ویتامین K به بدن میرسد مقدار زیادی هم توسط باکتری ها در قسمت قولون^(۱) روده از راه ترکیب بوجود میآید و در سال ۱۹۴۵ معلوم گردیده که مبداء ویتامین نام برده خواه از خارج و یا از داخل بدن باشد در آخرین قسمت روده جذب میشود و آنهم ممکن نیست مگر با بودن صفرا.

آزمایشهای متعددی که از قسمتهای مختلفه بدن سگ بعمل آمده است معلوم ساخته که در کاپسولهای روی کلیه مقدار قابل ملاحظه از این ویتامین وجود دارد در خون اشخاص دیابتیک مقدار ویتامین K زیاد است و پس از تزریق انسولین کم میشود لذا نبایستی در یک هنگام انسولین و ویتامین K به بیمار داده شود از نظر شیمیائی ویتامین K_۱ و K_۲ بخوبی مشخص شده اند. ویتامین K_۱ در حقیقت متیل ۲ فنیل ۳ نفتو کینون^(۲) و ۴ بوده و ویتامین K_۲ هم دارای همین سازمان میباشد لیکن زنجیر پهلوی آن متفاوت است.

از نظر فیزیولوژی ویتامین K در عمل تشکیل پروترومبین وارد شده مقدار آنرا در خون افزوده و در بسته شدن خون اثر مینماید.

در ۱۹۴۲ میکلن^(۳) از کاکل ذرت^(۴) یک ویتامین K_۳ هم بدست آورده است که هنوز بخوبی معلوم نیست.

۱- colon ۲- méthyl2phenyl 3naphthoquinone 1 و 4

۳- Mikhlin ۴- stigmates

مواد ضد بسته شدن خون - در خون عادی دو جسم وجود دارد که مانع بسته شدن آن میگردند یکی انتی ترومبین و دیگری هیپارین است. در تشخیص خونروپها که زیادی این دو ماده باعث آن میگردد کارهای زیادی نشده است. راجع به انتی ترومبین میدانند که آن در قسمت پروتئیک خون بوده و تاکنون هم موفق به استخراج آن نگردیده اند بنظر میرسد که عمل آن خنثی نمودن زیادی پروترومبینی است که پس از تبدیل فیبرینوژن به فیبرین در خون باقی میماند.

و اما هیپارین که ابتدا از کبد سگ گرفته شده و بعد در قلب و خون هم بودن آن معلوم گردید مورد مطالعات بسیاری قرار گرفته لیکن وجود آن در خون هنوز مورد بحث است بطوری که «کیک» در ۱۹۴۴ معتقد گردیده که هیپارین ضد بسته شدن خون نیست بلکه بعلت زیادی خواص اسیدتیه اش میتواند باعثه بسیاری از پروتئین ها املاح ثابتی را تهیه سازد و تصور مینماید که هیپارین با قسمتی از سرم البومین که آنرا البومین X نامیده است ترکیب شده و دسته البومین X هیپارین را تشکیل میدهد که میتواند به ترومبین متصل گردد و در نتیجه یک ضد ترومبین قوی بوجود میآید و وقتی که هیپارین با انتی ترومبین توأم شد یک جسم ضد انعقاد بسیار قوی را تشکیل میدهد. در ۱۹۴۵ طرز خاصی برای آزمایش هیپارین سرم معلوم گردیده است.

روش آزمایش پروترومبین و تعیین مدت بسته شدن خون

برای آزمایش پروترومبین و تعیین مدت بسته شدن خون روش بسیاری وجود دارد و آنکه بیشتر مورد استفاده است روش «کیک» میباشد به عقیده نامبرده فیبرینوژن و کلسیم برای منعقد ساختن خون همیشه بمقدار کافی وجود دارند و آنچه که تغییر مینماید پروترومبین و ترومبوپلاستن

میباشد پس هر گاه به پلازما مقدار لازم ترومبو پلاستین افزوده شود تنها مقدار پروترومبین در عمل دخالت داشته و در مدت بسته شدن خون مؤثر خواهد بود. بنابراین اساس روش آزمایش تعیین مدت بسته شدن خون میباشد در شرایط کاملاً معین و مشخص روشی که در اینجا ذکر میشود همان روش «کیک» است که در آزمایشگاه شیمی بیولوژی بیمارستان تنون^(۱) در پاریس تحت نظر آقای پرفسور شیمول^(۲) و آقای ساسیه^(۳) رئیس آزمایشگاه، تغییرات مختصری در آن داده شده است قبل از شروع به آزمایش لازم است ترومبو پلاستین برای مشاهده تهیه شود.

تهیه ترومبو پلاستین - تهیه يك معرف خوب ترومبو پلاستین شرط اولیه و اساس آزمایش پروترومبین میباشد لذا در این خصوص جستجوهای بسیاری شده و امتحانات عدیده بوسیله اشخاص مختلفه بعمل آمده است ترومبو پلاستین را از نسج حیوانی مانند مغز سر و کبد و غیره استخراج مینمایند و از همه بهتر مغز است اختلاف نظر در فعالیت و اثر مغز در حیوانات مختلفه هم زیاد بوده و طبقه بندیهای متعددی شده است یکی از طبقه بندیها که بر حسب درجه فعالیت که بتدریج زیاد میشود از این قرار است: گوساله، گاو، گوسفند، خوک هندی، خرگوش و سگ.

با وجود آنکه مغز سر انسان را خیلی فعال میدانستند معهذا محلی در طبقه بندی برای آن تعیین نشده بود تا در آخرین طبقه بندی که در ۱۹۴۴ بعمل آمده آنرا نیز گنجانده اند بدین ترتیب: گوسفند، گاو، خوک هندی، انسان و خرگوش.

در همین تاریخ ترومبو پلاستین مغز سر اسب هم مطالعه و معلوم

گردیده با وجود آنکه فعالیت آن از خرگوش کمتر است معینا برای آزمایش پروترومبین نتیجه بسیار خوبی را میدهد.

بهر حال مغز سر هر نوع حیوان و یا انسان باشد به یکی از سه طریق زیر عمل میشود.

۱ - خیساندن در آب نمک و پس از تهیه امولسیون^(۱) ریختن در آمپولهای کوچک و نگاهداری در یخچال

۲ - خیساندن در محلول فیزیولوژی و خشک نمودن در ۳۷ درجه. سپس جسم را در آمپول ریخته سر آنرا بسته و در حرارت معمولی نگاهداری مینماید.

۳ - خیساندن و استخراج با استن و خشک نمودن در ۳۸ درجه. نگاهداری در خلاء و یا در ازلت بعمل میآید.

روشی که بهتر از همه نتیجه خوب داده است از این قرار میباشد. مغز سر انسان را که هیچگونه علائم بیماری و یا خونروی در آن مشاهده نشود در اقل مدت پس از مرگ برداشته قشر و رگهای آنرا با کمال دقت جدا میسازند. بهتر است این عمل در زیر شیر آب جاری انجام گردد تا تمام قسمتهای غیر لازم بسهولت گرفته شود.

فقط جسم خاکستری مغز را نگاه میدارند زیرا در این قسمت است که ترومبوپلاستین بمقدار زیاد وجود دارد. پس از شستن آنرا با کاغذ صافی خشک نموده و توسط چرخ گوشت کاملا نرم میسازند و آنرا در هاون استوانه شکل ریخته هم وزن آن استن کم کم اضافه نموده و میسایند استن را در قیفی که قبلا در آن پارچه نازکی قرار داده شده است میریزند. این عمل سه مرتبه بهمین طریق و همین اندازه استن تکرار میشود سپس خود

جسم را هم در روی قیف ریخته و بعد از آنکه استن کاملاً خارج گردید پارچه محتوی جسم را بین دو برگ کاغذ صافی میفشارند. بایستی جسم را خشک نمود و این عمل دقیق ترین قسمتهای تهیه ترومبوپلاستین میباشد زیرا بایستی این عمل در کمترین مدت انجام شود تا حتی الامکان از اکسیداسیون جلوگیری شود. دو طریق ممکن است بکار برده شود:

۱- خشک نمودن در خلاء با کمترین حرارت ممکنه. در این صورت

۱۲ الی ۱۸ ساعت لازم است.

۲- خشک نمودن در اتوو ۳۷ درجه. در این حال چند ساعت

کافی است.

چنانچه بطریق اول رفتار شود لازم است جسم را در روی قطعات شیشه قرار داده و در دسیکاتور اسیدسولفوریک گذارده و هوای آنرا کشید پس از خشک شدن جسم آنرا در هاون شیشه سائیده و گرد حاصله را در آمپولهای کوچک ریخته هوای آنها را کشیده و ازت وارد کرده سر آنها را با شعله جوش میدهند و آمپولها را در ۲+ درجه نگاهداری مینمایند.

طبق آخرین آزمایشهایی که بعمل آمد (۱۹۴۶) چنانچه طرز تهیه و بخصوص نگاهداری مغزی کاملاً مطابق دستور باشد فعالیت آن تا ۶ ماه تغییر نمینماید در صورتیکه جسم در مجاورت هوا باشد (در آمپولها کاملاً خلاء نشده و یا بجای هوا ازت نباشد) در اثر اکسیداسیون از فعالیت آن کاسته میگردد.

هنگام آزمایش ۳۰ گرم از جسم را وزن کرده و با هم حجم خودش ماسه که قبلاً با آب اسیدکلریدریک دار و بعد با اتر شسته و خشک شده است در هاون شیشه میسایند مخلوط را در لوله سانتری فوژ ریخته

و به آن ۵ سانتیمتر مکعب محلول ۸ر۰ درصد کلروردوسدیم خالص افزوده و آنرا بشدت حرکت میدهند و بعد سرلوله را با سرپوش کوچک لاستیکی پوشانده و مدت ۱۵ دقیقه در حمام آب گرم ۵۰ درجه میگذارند. (لازم است دقت شود که حرارت از ۵۰ درجه تجاوز ننماید زیرا فعالیت ترومبوپلاستین بکلی از بین خواهد رفت) پس از این مدت فوراً مخلوط را با سرعت تقریباً ۳۰۰۰ دفعه در ثانیه یک دقیقه سانتری فوژ مینمایند و قسمت بالای مایع را که کمی هم تیره است در یک لوله همولیز میریزند و این مایع برای آزمایش پروترومبین بکار برده میشود.

طرز نمونه برداری و آزمایش پروترومبین - قبلاً در یک لوله سانتری فوژ استوانه شکل که حجم ۱۰ سانتیمتر مکعب در آن تعیین شده باشد نیم سانتیمتر مکعب محلول ۹ درصد ستیرات دوسود ریخته و خون را که بایستی در حالت ناشتا گرفته شود تا حجم ۱۰ سانتیمتر ریخته پس از بستن سرلوله دو سه مرتبه آنرا وارونه میسازند تا خون با ستیرات کاملاً مخلوط شود و آنرا مدت ۶ دقیقه با سرعت ۵۶۰۰ دفعه در ثانیه سانتری فوژ مینمایند.

و این عمل بایستی در کمترین مدت پس از خون گیری انجام شود حجم پلاسما و گلبولها دقیقاً اندازه گیری شده و پلاسما را در یک لوله همولیز وارد میسازند. در اوله دیگر مقداری محلول ۲۵ر۰ M درصد کلروردو کالسیم میریزند و هر سه لوله معرف و پلاسما را مدت دو دقیقه در آب گرم ۳۷ درجه (در یک ترموستات^(۱)) قرار میدهند تا تعادل حرارت برقرار شود.

سپس در يك لوله همولیز به ترتیب ۱۰ سانتیمتر مکعب پلاسما و ۱۰ سانتیمتر معرف ترومبوپلاستین و ۱۰ سانتیمتر محلول کلروردو کالسیم میریزند. در همان آن که محلول کلروردو کالسیم ریخته میشود ثانیه شمار را بکار میاندازند و لوله را در حالیکه در آب ۳۷ درجه قرار دارد ثانیه به ثانیه کج مینمایند تا وقتی که ناگهانی پلاسما بسته شود در این موقع ثانیه شمار را از کار میاندازند و بدین طریق مدت بر حسب ثانیه بدست میآید که به آن مدت «کیک» میگویند عدد حاصله را با منحنی که از ترومبوپلاستین شاهد که مقدار پروترومبین آن بوسیله محلول فیزیولوژیک تدریجاً کاسته شده است میسنجند مقدار پروترومبین پلاسماي مورد آزمایش بدست میآید.

لازم است تمام لوله‌های همولیز و پی‌پت‌ها که مورد استفاده قرار میگیرند با اسیدسولفوریک و کرومات دوپتاس و سپس آب مقطر شسته و کاملاً تمیز باشند.

آزمایش فیبرین - برای آزمایش فیبرین روش «سایه» که سه‌لتر و دقیق‌تر از سایر روشهاست بکار برده میشود. معرفی که لازم است بقرار زیر است:

کلروردو کالسیم $CaCl_2, 6H_2O$ ۱M ۰۵۰ سانتیمتر مکعب

۶۴۰ گرم

کلروردوسدیم

۸۰۰ سانتیمتر مکعب

آب مقطر

در يك گیلای استوانه ۱۲۵ سانتیمتری ۲۰ سانتیمتر مکعب از محلول

نامبرده در بالا و ۳۰ سانتیمتر محلول ۸۰ درصد کلروردوسدیم و بعد

سانتیمتر مکعب پلاسما ریخته و مخلوط میسازند. مدت سه ساعت مخلوط

را در حرارت آزمایشگاه قرار داده و پس از این مدت قسمت بسته شده را خارج و در يك پارچه نازکی فشرده و در زیر شیر آب مقطر کاملاً شسته و در اتوو خشک مینماید و آنرا با ترازوی دقیق میکشند چون در خون سیترات ریخته میشود و سیترات دو کالسیم هم در آب محلول میباشد و در هنگام شستن فیبرین کاملاً خارج می گردد لذا دیگر بسوزاندن فیبرین احتیاجی نیست. هر گاه v حجم پلاسما و P وزن فیبرین خشک باشد مقدار فیبرین در يك لیتر مساوی است با

$$\frac{P \times v \times 200}{v - 0.050}$$

نتیجه کلینیکی

از آنچه که تا حال مطالعه گردیده از نظر پزشکی آزمایش پروترومبین پلاسما نتایج زیر حاصل گردیده است.

(این مطالعه در آزمایشگاه شیمی بیولوژی بیمارستان «تنون» تحت نظر آقایان پرفسور «شیمول» و «ساسیه» رئیس آن آزمایشگاه توسط خانم دکتر کیش (۱) بعمل آمده و در آخر سال ۱۹۴۶ منتشر شده است)
در نزد اشخاص بالغ و سالم - آزمایش پروترومبین چهل نفر اشخاص بالغ و سالم در حالت ناشتا نتیجه زیر را داده است.

مقدار پروترومبین	۱۰۰ درصد	۳۵ نفر
« ۸۰	«	۲
« ۷۵	«	۲
« ۶۰	«	۱

مقدار فیبرینوژن همواره بین $\frac{3}{5}$ تا ۵ گرم در لیتر سرم خون بوده و در نزد یک نفر اندازه فیبرینوژن ثابت میباشد.

حالت آبستنی - قبل از وضع حمل مقدار پروترومبین زیاد میشود و معمولاً ۱۳۰ تا ۱۶۰ درصد است و ممکن است تا ۲۰۰ درصد هم برسد تا حال دریاك مورد ۵۰۰ درصد هم مشاهده گردیده است. مطالعاتی که توسط اشخاص دیگر از ۱۹۴۱ تا کنون انجام شده است معلوم داشته که در هر صورت پروترومبین زنهای آبستن زیاد است بطوریکه در ماه سوم اندازه آن ۱۲۰ درصد میباشد.

پس از وضع حمل در همان ساعات اول پروترومبین کم میشود تا ۶۵ درصد هم دیده شده است.

یرقان^(۱) - بطور کلی در اقسام و اشکال مختلفه یرقان مقدار پروترومبین کم میشود و به ۲۰ درصد هم میرسد و اما فیبرین بر حسب نوع یرقان کم و یا زیاد میگردد. در یرقان های بعلت مسدود شدن مقدار فیبرین زیاد شده در صورتیکه در یرقان های به سبب مسمومیت با کلرفرم، تتراکلروردو کربن، فسفر، ارسنیک و غیره اندازه آن نقصان مییابد.

سل ریوی - بطور کلی مقدار پروترومبین نزد مسلولین زیاد است و آزمایشهای انجام شده نشان میدهند که مقدار پروترومبین

متجاوز از ۱۰۰ درصد	۲۳ درصد از بیماران
« ۱۰۰	« « ۴۹
« بین ۷۵ و ۱۰۰	« « ۶۴
« کمتر از ۷۵	« « ۴

و ۵۰ درصد بیمارانی که پروترومبین آنها از ۱۰۰ درصد متجاوز بوده است کسانی بوده اند که هموپتیزی داشته اند مقدار فیبرین این بیماران

بیشترین ۴ تا ۶ گرم بوده است.

اثر دیکومارین^(۱) در روی پروترومبین - برای جلوگیری از ترومبوز^(۲) هپارین، اسیدسالیسیلیک و سالیسلاتها و استات دونهودیم^(۳) که در ۱۹۴۳ بوسیله دیشروف^(۴) و کلوستر میر^(۵) توصیه شده است امروزه دیکومارین را نیز استعمال مینماید.

دیکومارین یا دیکومارول^(۶) که فرمول جامد آن $C^{10}H^{12}O^6$ است در سال ۱۹۴۱ - ۱۹۴۰ توسط لینک^(۷) از طریق ترکیب ساخته شد و در سال ۱۹۴۲ فرمول منبسط آن مشخص گردید

در نشریات آنگلو ساکسن ها آنرا به حروف اول نام شیمیائی آن M. B. H. C نشان میدهند و ملح سدیم آنرا نیز ساخته و استعمال میکنند. نزد خرگوش ۱۲ ساعت پس از دادن دیکومارین است که پروترومبین شروع بنقصان مینماید و ۲۴ ساعت بعد ۲۰ تا ۲۵ درصد اندازه طبیعی رسیده و پس از ۴۸ ساعت ۵ - ۱۰ درصد بیشتر نخواهد بود و در نزد انسان ۲۴ ساعت پس از دادن دیکومارین است که کم شدن پروترومبین قابل ملاحظه است و برای خنثی نمودن اثر دیکومارین برخلاف عقیده سابق مقدار کم ویتامین K کافی نبوده بلکه اندازه زیادی ویتامین K_۱ و یا ویتامین K مصنوعی لازم است.

به عقیده عدد ماندلینک و اسپرو^(۸) لارسن^(۹) و فیلد^(۱۰) (۱۹۴۴) کافئین، تئوفیلین^(۱۱) و تئوبرومین^(۱۲) نیز مواد ضد دیکومارین بوده

- ۱- dicoumarine ۲- thrombose ۳- acetate de néodyme
 ۴- Dychemoff ۵- Klostermeier ۶- dicoumarol
 ۷- Link ۸- Spero ۹- Larsen ۱۰- Field ۱۱- théophylline
 ۱۲- théobromine

و میتوانند عمل آنرا خنثی نموده و هیپر پروترومبینمی^(۱) را از بین ببرند. بهر حال آزمایش پروترومبین چه از لحاظ مطالعات علمی بیوشیمی و پزشکی و چه از نظر کلینیکی یکی از آزمایشهای مهم و بسیار مفید محسوب شده و هر روزه هم بر اهمیت آن افزوده میگردد زیرا هنوز موضوعات بسیاری است که تحت مطالعه بوده و یا تا کنون مطالعه آنها پرداخته نشده است.