

محله دانشکده پرستی تهران

سال بیست و هفتم

بهمن ماه ۱۳۴۸

شماره پنجم

درمان هموفیلی

نتیجه یک سال مطالعه در تهران (۱۳۴۵ - ۱۳۴۶)

دکتر فریدون علاء (*) - دکترا ایراندخت شعاعی (**)

در کشور ما بیماریهای ارثی خونریزی دهنده چندان هم نادر نیستند. در مورد درمان این بیماران همیشه از نظر طبی و اجتماعی با مشکلاتی مواجه میشویم که لازم است قبل از هر چیز این اشکالات مورد بحث قرار گیرد:

اولین مسئله این است که اغلب این بیماران در مراحل اول کودکی هستند و بنابراین پزشک را در برابر مشکلات طب اطفال قرار میدهند.

صرفنظر از عده کمی که به فرم خفیف بیماری مبتلا هستند و فقط خونریزی های غیرقابل کنترل در موقع بروز حوادث شدید یا انجام اعمال جراحی تصادفاً آنان را را بنزد پزشک میآورد بقیه بیماران که اکثریت آنها رانیز تشکیل میدهد کسانی هستند که به فرم شدید بیماری مبتلا میباشند (یعنی مقدار فاکتور VIII در بیماران هموفیل و

* - دانشیار بخش خون بیمارستان پهلوی

** - استادیار بخش خون بیمارستان پهلوی

خونریزی مجدد نتیجه عمل را مختل و بی‌ثمر کند آنرا پیش‌گیری و کنترل نمود. برای انجام این محاسبه دانستن دوز لازم هر فرآورده نسبت به وزن بیمار، جواب بیمار به درمان (از روی اندازه‌گیری مقدار فاکتور VIII در خون بلا فاصله بعد از تزریق دارو) و بالاخره تعیین نصف عمر (Half Life) ماده تجویز شده در بدن ضروری است. نصف عمر فاکتور VIII در بدن در حدود ۱۴ ساعت است و این رقمی است که در آزمایشگاههای متعدد تائید شده است.

Denson & Biggs موفق شدند که با این اطلاعات فرمولی پیدا کنند که بواسیله آن میتوان حدس زد که بعد از تزریق پلاسمای A.H.G. متراتکم میزان فاکتور VIII بیمار تا چه اندازه حد اکثر بالا خواهد رفت. در اینجا باید تذکر بدھیم که مقدار A.H.G. هر فرآورده‌ای را که در درمان بیماران هموفیلیک بکار می‌رود بصورت واحد نام میبرند و بر حسب تعریف هر واحد مساوی با مقدار A.H.G. است که در یک میلی‌متر مکعب پلاسمای تازه یک شخص طبیعی موجود است. منحنی‌هایی که با این ترتیب و با استفاده از فرمول Denson & Biggs در مورد فرآورده‌های مختلف A.H.G. محاسبه شده است نشان میدهد که A.H.G. حیوانی در مقایسه با A.H.G. انسانی و پلاسمای قدرت فوق العاده بیشتری در بالا بردن فاکتور VIII بدن دارد (نمودار یک).

نباید با بحث روی مصرف خون بعنوان منبع درمان زیاد وقت تلف کنیم، زیرا مصرف این ماده برای درمان مناسب نیست و حتی با حجم‌های زیاد و خطرناک قدرت ناچیزی در بالا بردن میزان فاکتور VIII پلاسمای دارد. مگر اینکه منظور از دادن خون، جبران کم خونی باشد.

در مورد پلاسمای این عیب بدرجه خفیف‌تری صادق است و آن موقعی است که بیمار شدیداً مجروح شده باشد یا احتیاج بعمل جراحی داشته باشد که در این صورت پلاسمای نیز بنتهاei کافی نیست. پس پلاسمای تازه و یا منجمد برای درمان خونریزی‌های حاد در مفاصل و عضلات، جراحات خفیف و یا کشیدن فقط یک دندان مناسب است. دوز ماکزیما در این موارد ml/kg ۲۰ - ۱۵ می‌باشد. پلاسمای تازه باوسیله

سانتریفوژ در چهار درجه تهیه میکنند. چنین پلاسمائی یا بصورت تازه مصرف میشود و یا اینکه با سرعت در حرارت ۲۰ درجه زیر صفر منجمد و ذخیره میگردد. لازم است قدرت هر دسته پلاسمائی را که باین ترتیب تهیه میگردد از نظر کفايت فاکتور VIII بوسیله آزمایشها مخصوص تعیین نمود. قدرت پلاسمائی که ما در شرایط تقریباً نا مساعد تهیه کرده ایم بین ۶/۰ تا ۲ واحد در میلیمتر مکعب متغیر بوده و بطور متوسط یک واحد در میلیمتر مکعب قدرت داشته است.

THERAPEUTIC MATERIALS

1 - WHOLE FRESH BLOOD

2 - PLASMA : FRESH ; FRESH-FROZEN ; FRESH FROZEN LYOPHILIZED
15 - 20 ml/kg.

CONCENTRATES

3 - ANIMAL FRACTION :

PORCINE. (BIDWELL) 50 - 80 UNITS/kg.
BOVINE.

4 - HUMAN FRACTION :

COHN FRACTION - I

ETHER PRECIPITATE (KARWICK)
10 - 30 UNITS/kg.

BLOMBÄCK FRACTION I-O

GLYCINE PRECIPITATE (WAGNER)

CRYO PRECIPITATE (POOL)

5 - PROTHROMBIN COMPLEX/FACTOR IX

P.P.S.B. (BLATRIX & SOULIER)

FACTOR IX' (BIGGS)

نmodار (۱)

در مورد مصرف A.H.G. متراکم باید قبل از نظر نوع بیماری خونرسی دهنده و میزان کمبود فاکتور مربوطه تشخیص کاملاً قطعی شده باشد. زیرا که مصرف A.H.G. متراکم در بیماران کریسمس مطلقاً ثمری ندارد و بعکس استعمال کمپلکس پروترومبین و فاکتور IX (P.P.S.B.) هیچ کمکی به درمان بیماران هموفیلی نمیکند. توجه باین نکته نه تنها از نظر موثر شدن درمان ضروری است بلکه از اتلاف مواد

سانتریفوژ در چهار درجه تهیه میکنند. چنین پلاسمائی یا با صورت تازه مصرف میشود و یا اینکه بسرعت در حرارت ۲۰ درجه زیر صفر منجمد و ذخیره میگردد. لازم است قدرت هر دسته پلاسمائی را که باین ترتیب تهیه میگردد از نظر کفايت فاکتور VIII بوسيله آزمایشهاي مخصوص تعیین نمود. قدرت پلاسمائی که ما در شرایط تقریباً نا مساعد تهیه کرده ایم بین ۶/۰ تا ۲ واحد در میلیمتر مکعب متغیر بوده و بطور متوسط یک واحد در میلیمتر مکعب قدرت داشته است.

THERAPEUTIC MATERIALS

1 - WHOLE FRESH BLOOD

2 - PLASMA : FRESH ; FRESH-FROZEN ; FRESH FROZEN LYOPHILIZED

15 - 20 ml/kg.

CONCENTRATES

3 - ANIMAL FRACTION :

PORCINE. (BIDWELL) 50 - 80 UNITS/kg.
BOVINE.

4 - HUMAN FRACTION :

COHN FRACTION - I

ETHER PRECIPITATE (KELKICK)

BLOMBÄCK FRACTION I-O 10 - 30 UNITS/kg

GLYCINE PRECIPITATE (WAGNER)

CRYO PRECIPITATE (POOL)

5 - PROTHROMBIN COMPLEX/FACTOR IX

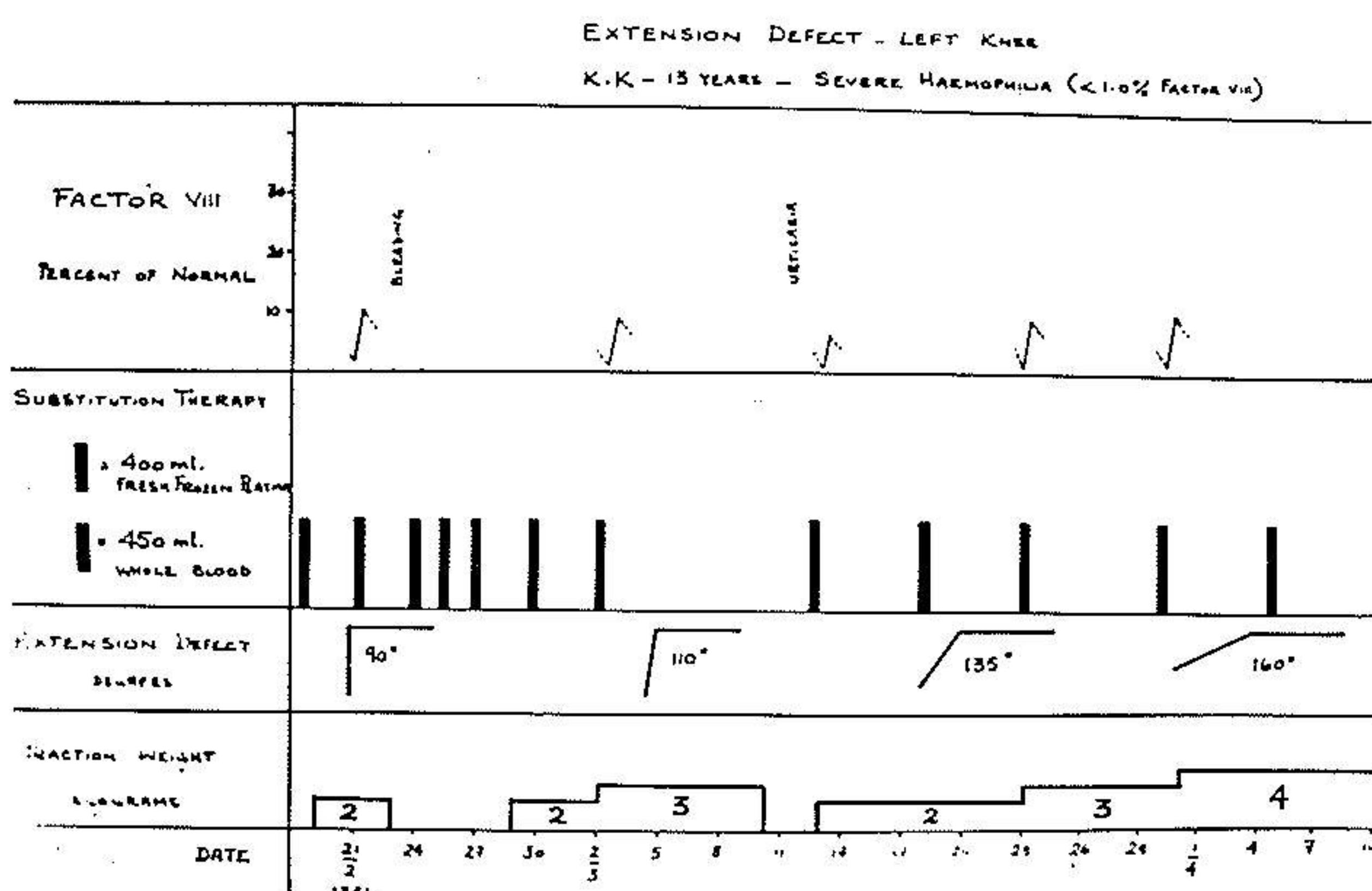
P.P.S.B. (BLATRIX & SOULIER)

FACTOR IX (BIGGS)

نمودار (۱)

در مورد مصرف A.H.G. متراکم باید قبل از نظر نوع بیماری خونریزی دهنده و میزان کمبود فاکتور مربوطه تشخیص کاملاً قطعی شده باشد. زیرا که مصرف A.H.G. متراکم در بیماران کریسمس مطلقاً ثمری ندارد و بعکس استعمال کمپلکس پروترومبین و فاکتور IX (P.P.S.B.) هیچ کمکی به درمان بیماران هموفیلی نمیکند. توجه باین نکته نه تنها از نظر موثر شدن درمان ضروری است بلکه از اتلاف مواد

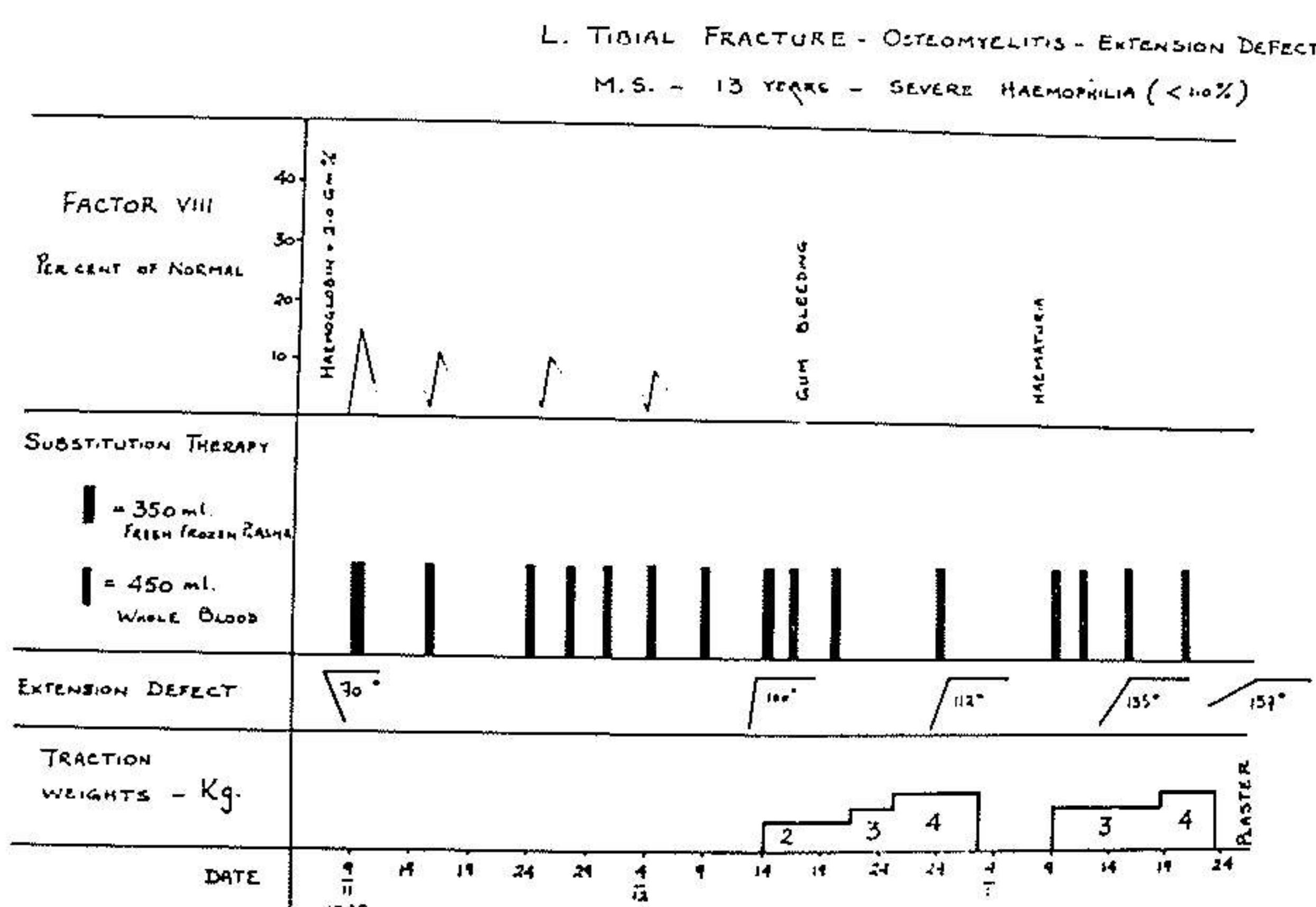
هموفیلی انسانی تحت کنترل قرار گرفت و هفت روز بعد بیمار باحال عمومی خوب و بهبود کامل از بیمارستان مرخص شد.



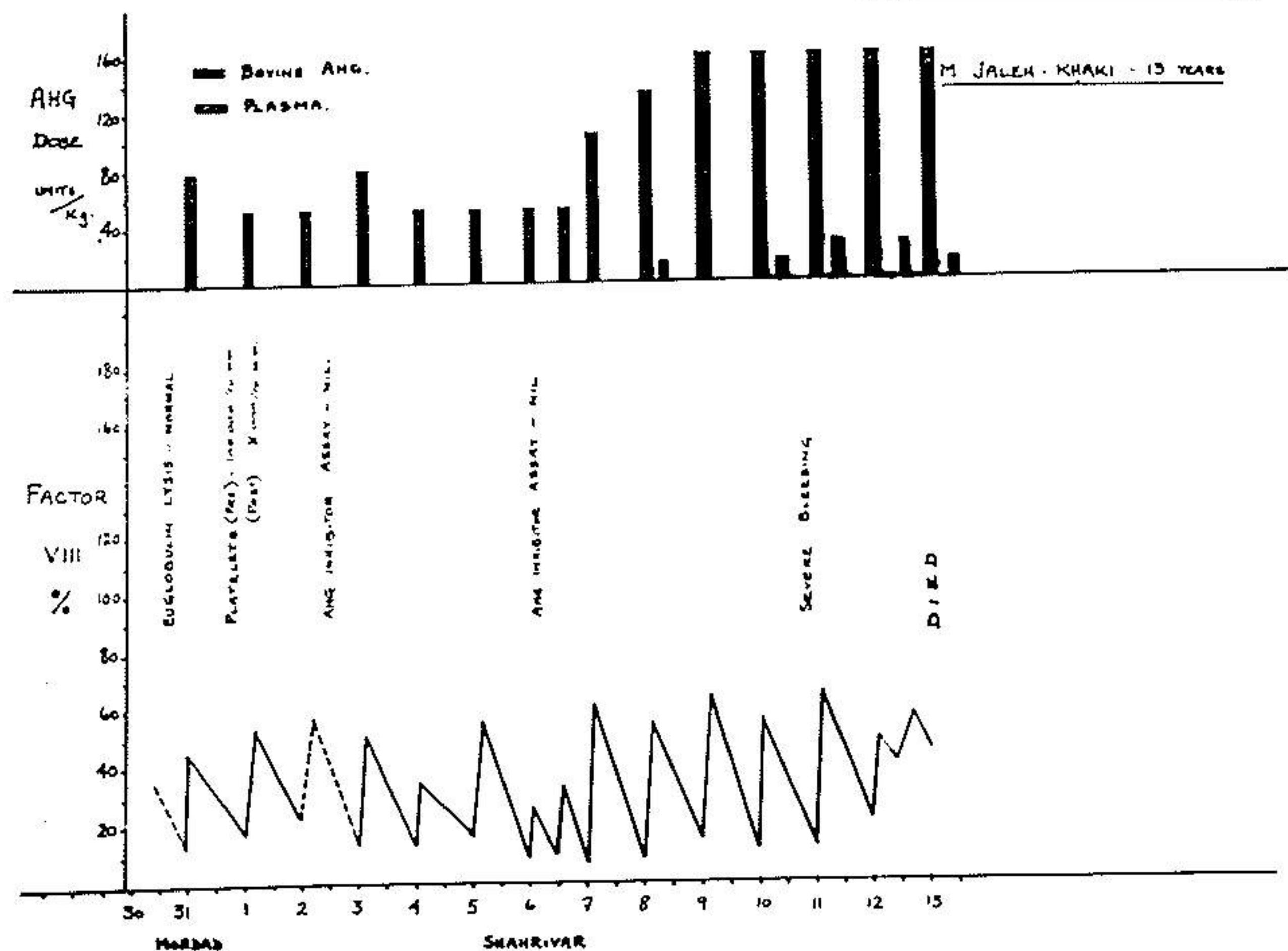
(۳) نمودار

کامران - خ. ۱۳ ساله مبتلا به هموفیلی شدید کلاسیک بعلت نقصان اکستانسیون زانوی چپ (۹۰ درجه) به بیمارستان مراجعه کرد. بیمار مدت پنج سال بعلت تکرار خونریزی‌های مفصلی بستری بوده است. در تاریخ ۱۸ دی ۱۳۴۶ با کنترل پلاسما تحت درمان بواسیله «کشش مداوم» و فیزیوتراپی قرار گرفت. تراکسیون از وزنه دو کیلو گرم شروع واردیاد آن تا چهار کیلو گرم با ادامه تزریق پلاسمابق نمودار (۳) صورت گرفت. در ضمن درمان دوبار بعلت ایجاد حساسیت پوست کشش قطع و پس از درمان عارضه مجددًا بواسیله نوار معمولی ادامه یافت. در تاریخ ۱۰ دی ۱۳۴۶ درجه اکستانسیون زانو به ۱۶۰ درجه رسید و بیمار مرخص شد.

محمد - س (۱۳ ساله) مبتلا به نوع شدید هموفیلی کلاسیک، چهار ماه قبل از مراجعه شدیداً به زمین سقوط کرده بود. بیمار را بوضع بسیار بدی به بیمارستان آوردند بطوریکه هماتوم و حشتناکی توأم با عفونت بسیار شدید در ساق پای راست داشت. در رادیوگرافی استخوان درشت نی در ثلث فوقانی شکسته و دو قطعه استخوان کلاً جدا شده بود. استئومیلیت شدیدی نیز بین تابلو اضافه شده بود بطوریکه در نظر بود پای بیمار از ناحیه زانو قطع گردد. اولین آزمایش خون نشان داد که مقدار هموگلوبین دو گرم درصد و میزان فاکتور ضد هموفیلی کمتر از ۱٪ میباشد. بعداز مشاوره پزشکی با درمان استئومیلیت بوسیله آنتی بیوتیک و در ضمن بوسیله تزریق پلاسمما و خون بتدريج وضع هماتوم و کم خونی شدید بیمار اصلاح شد. بهر حال در تاریخ ۲۵/۱۱/۹ که استخوان شکسته ترمیم یافته و عفونت و خونریزی نیز کنترل شده بود بیمار را بعلت نقصان اکستانسیون زانو (۹۰ درجه) تحت فیزیو-



(۴)



(۷) نمودار

داشت ولی در این روز بیمار دچار درد شدید همراه با خونریزی در محل عمل شد. چون بیمار به خوبی به درمان جواب نمیداد دوز دارو را به دو و بعداً به سه برابر مقدار اولیه افزایش دادیم در ضمن خون بیمار، از نظر وجود آنتی کواگولانت و فیبرینولیز، مورد آزمایش قرار گرفت که منفی بود. معهذا بعلت امکان وجود فیبرینولیز موضعی بیمار با E.A.C.A. (کپرامول) مداوا شد هفت روز بعد بواسطه ایجاد مقاومت نسبت به Porcine A.H.G. بیمار بوسیله Bovine A.H.G. و با کنترل تعداد پلاکت مورد درمان قرار گرفت و بر طبق تابلو (۶) درمان ادامه یافت. وضع عمومی بیمار مشکوک بود ولی خونریزی نداشت و از دردهای بسیار شدید کمرشکایت میکرد. در این دوره نیز چندین بار آزمایش خون از نظر ماده ضد انعقادی منفی بود.

در ۱۱/۶/۴۶ با وجودیکه خون بیمار از نظر کفاایت فاکتور ضد هموفیلی رضایت بخش بود، بیمار دچار خونریزی شدیدی شد و متأسفانه دو روز بعد دریک تابلو

شوك و خونریزی داخلی فوت کرد. در حالیکه مقدار فاکتور VIII قبل از تزریق او در همان روز بیش از ۴۰٪ بود که ثابت میشود علت خونریزی در این موقع کمبود فاکتور VIII نبود و متاسفانه بعلت عدم رضایت فامیل درمورد اتوپسی هنوز هم علت مرگ برای ما مجھول است.

در خاتمه بهتر است این جنبه بخصوص «درمان هموفیلی» را در چهار چوب وسیع‌تر طب عمومی مطالعه کنیم چون ارزش حیاتی عناصر مشکله خون را بهتر روشن میکند.

امروز دیگر نباید انتقال خون در تمام موارد صرفاً بصورت تجویز خون کامل باشد بلکه تولید و تفکیک هر کدام از اجزاء لازم خون مانند لباسی است که باید بنحو مناسب به قابلیت هر بیمار دوخته شود.

تجویز عناصر مشکله خون و بکار بردن هر کدام در مورد معین مثلات به گلبول قرمزم تراکم برای جبران کم خونی‌ها، تهییه پلاسما و ذخیره آن برای درمان سوختگی و Hypovolemia، تهییه پلاکت متر اکم و آلبومین و گاما گلبولین و فیبرینوژن و آنتی- ژنهای اختصاصی حداقل استفاده را از این کالای گرانبهای مقدور میسازد.

متاسفانه حتی در اروپا و آمریکا نیز قسمتی از خونهای تهییه شده تلف میشود مثل پلاسمائی که بعد از جدا کردن گلبول قرمز باقی میماند هدر میرود و بالعکس گلبول قرمز بعد از جدا کردن پلاسما و پلاکتها تلف میشود. بنابراین جنبه حیاتی دارد که طرز فکر درباره انتقال خون دگرگون شود و دیگر سرویس انتقال خون صرفاً بصورت محل ساده‌ای برای مبادله خون تفسیر نشود.

خلاصه:

فسرده‌ای از آخرین روش‌های درمان هموفیلی و بیماریهای مشابه آن را شرح داده و مسائل طبی و اجتماعی این بیماران را مورد بحث قرارداده سپس از آن عدد بیمارانیکه مورد عمل جراحی‌های کوچک و بزرگ قرار داده‌ایم موارد جالبی انتخاب نموده و باذکر جزئیات درمان و نگهداری، شرح حال آنها را گزارش داده‌ایم.

پر سرعت زنا پریکاردیز از سالها قب lower د گرفته ولن نتیجتاً نهض و سپس مر وا نمینمایند است. پر! واقع نمی نداشته تا دکتر بدء یک دور؛ *

*

از این پریکاردیت‌های ترشحی مزمن معلوم است مثلاً در اسکلرودرما (۶) (Scleroderma) لوبوس اریتماتو (۸-۷) (Lupus erythematosus) ، میکزدم (۹) آنمی مزمن (۱۰) (Chronic Anemia) ، آنکسیونهای مکرر گاهی خونی میشود که نتیجه تروماتیسم حاصل از سوزن (۱۱-۱۲) . ولی عده زیادی از آنها بدون علت مشخص میباشد (۱۳) .

مایع موجود در این پریکاردیت‌های مزمن معمولاً مایع سرو است و بعداً در اثر پونکسیونهای مکرر گاهی خونی میشود که نتیجه تروماتیسم حاصل از سوزن (۱۴) میباشد .

پریکاردیت‌های ترشحی خونی نیز بتعدار فراوان شرح داده شده است ولی مانند پریکاردیت حاصل از تروماتیسم سینه و قلب (۱۵) همیشه علتی برای این خونریزیها موجود بوده است. در انفارکتوس میوکارد که تازیر پریکارداده باشد، در پارگی آنوریسم بطن به پریکارد ، در توهرهای میوکارد و یا پریکارد ، در مورد وجود اجسام خارجی در پریکارد بخصوص قطعات گلو له ، در انفیльтراسیونهای پریکاردی بیماریهای خونی ، در پارگی آنوریسم سیفیلیسی یا دیسکانت آئورت در پریکاردهم علتی برای وجود خون (۱۶) در پریکارد موجود است .

در سه سال گذشته به سه بیمار تقریباً شبیه بیکدیگر برخورد کرده‌ایم که دچار پریکاردیت ترشحی خونی با آثار کلینیکی تمپوناد مزمن قلب بوده‌اند بدون اینکه علتی برای پریکاردیت و یا خونی بودن مایع آن توانسته باشیم پیدا کنیم . از آنجاکه تا بحال شرح حال مشابهی - تا آنجا که بنده سراغ دارم - در هیچیک از مجلات معروف انگلیسی زبان دنیا منتشر نگردیده و چنین بیماری قبل از شرح داده نشده است لذا عنوان «تمپوناد مزمن با هموپریکارد بدون علت» برای آن انتخاب و برای اولین مرتبه منتشر میگردد . با درنظر گرفتن عنوان پریکاردیت ترشحی مزمن بدون علت (۱۷) در وهله اول چنین بنظر میرسید که بایستی عنوان پریکاردیت خونی مزمن بدون علت بر روی این عارضه گذارده شود ولی از آنجا که عارضه با

تمپوناد شروع میشود و علائم کلینیکی تمپوناد است که بیمار را میآزاد و موجب مراجعت او به پزشک میشود صلاح در این دیده شد که نام تمپوناد مزمن با هموپریکارد بدون علت بر آن نهاده شود که خود گویای آثار کلینیکی و علائم بیماری باشد.

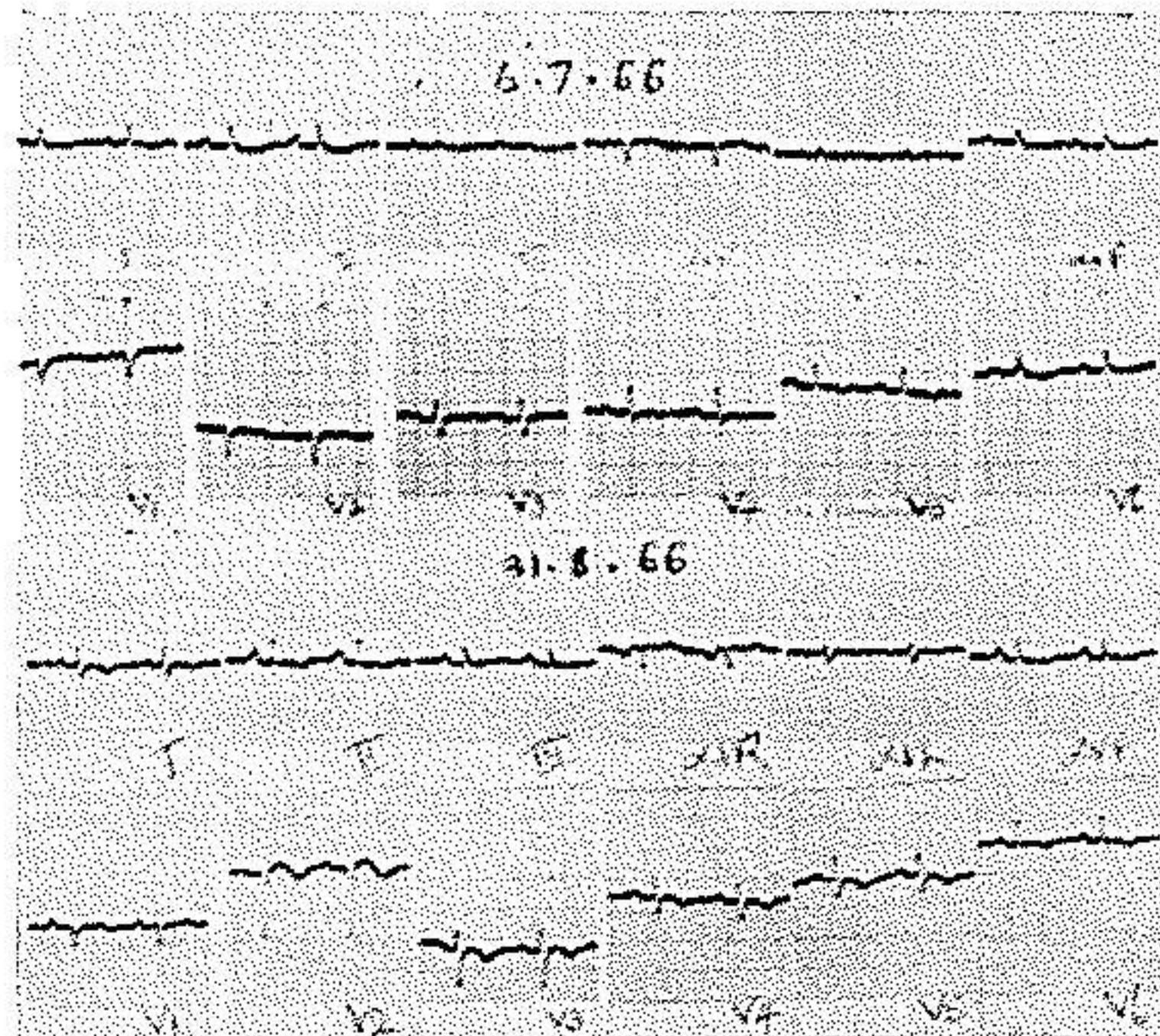
بیمار اول در انگلستان مورد مطالعه قرار گرفت و بدینوسیله از آقای دکتر جانسون رئیس بخش قلب بیمارستان سینه سوتها مپتون Dr. Johnson, M.D., F.R.C.P. Consulting Cardiologist to Wessex Cardiac and Thoracic Centre. که شرح حال و مدارک مربوطه را برایم ارسال داشته اند تشکر میشود.

۱ - بیمار خانمی است ۶۹ ساله که در تاریخ ۷ مرداد ۱۹۶۶ به بیمارستان سینه سوتها مپتون معرفی شده است. مدت دو سال تنگی نفس در حال فعالیت داشته و از ۱۸ ماه قبل خیز پاها ظاهر شده و دو ماہ بود که ضعف شدید و خواب آلودگی به تابلوی بالینی ضمیمه شده و از چند روز قبل از مراجعت زردی آورده بوده است. بیمار در تمام این مدت دو سال با تشخیص نارسائی قلب معالجه نمیشده است ولی وضع عمومی او روز بروز بدتر شده و شکایت اصلی او در حال حاضر زردی، خیز درجه ۳ پاها، ضعف شدید و خواب آلودگی است. بیمار هیچگاه درد سینه و یا هموپتیزی نداشته است.

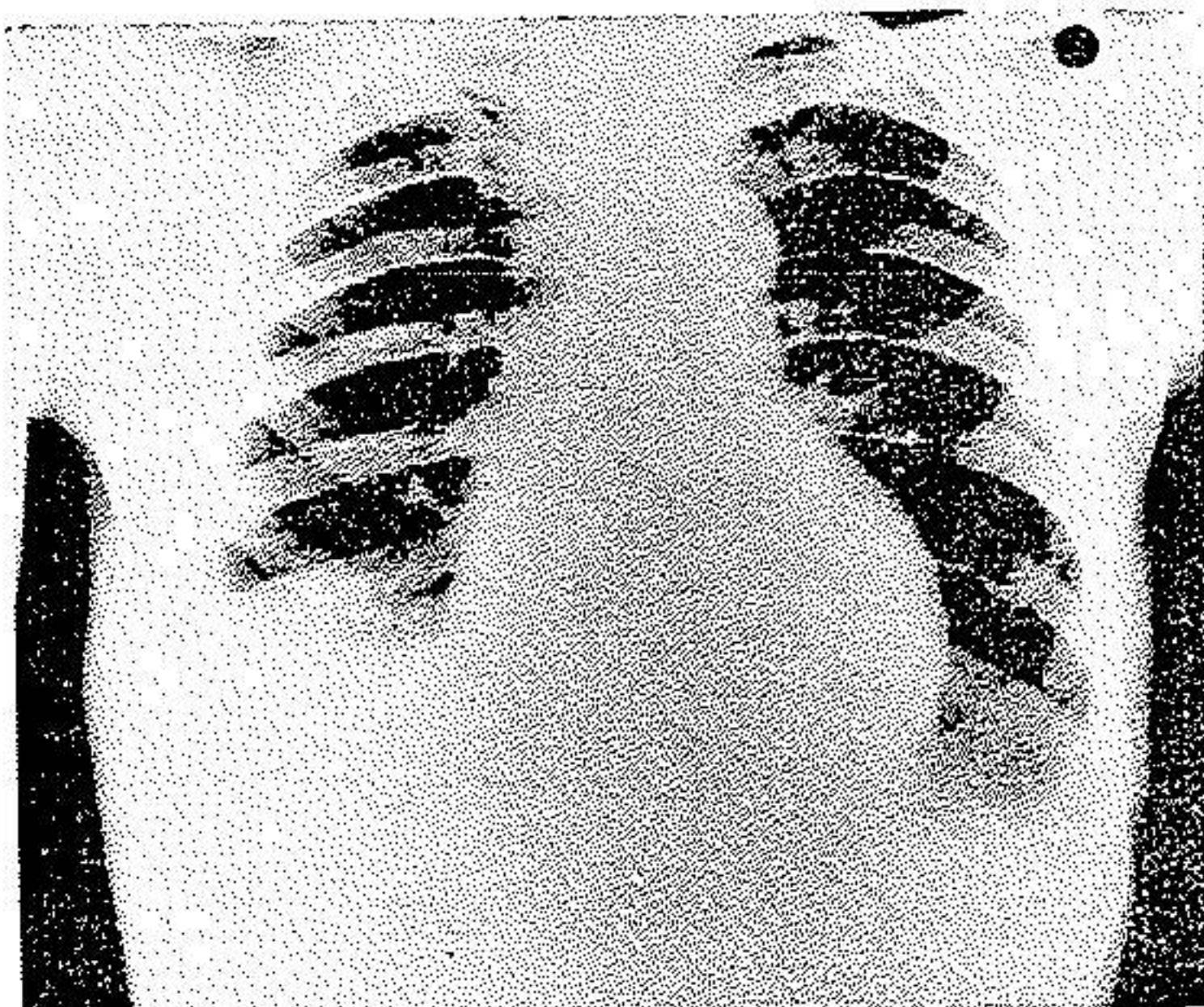
در معاينه، خانمی است لاغراندام با زردی خفيف، نبض تند و پاردوکسال، فشار خون $\frac{120}{95}$ تا $\frac{130}{90}$ میلی متر جیوه، فشار وریدی گردن خیلی بالا با X نزولی عمیق، قلب در لمس آرام است و در سمع غیر از صدای سوم زودرس صدای اضافی مسموع نیست. کبد کمی بزرگ و سفت است ولی دردناک نیست.

الکتروکاردیوگرام شکل (۱) تاکیکاردي سینوسی باول تازگم، اثر دیژیتال و مختصر برگشته بودن T در سمت چپ قلب را نشان میدهد.

در رادیوگرافی سینه شکل (۲) سایه قلب کمی بزرگتر از عادی، عروق ریوی کمی پرخون ولی آثاری از وجود کلسیم در پریکارد را نشان نمیدهد.



شكل ۱
الکتروکاردیو گرام
بیمار اول قبل از عمل (بالا)
و بعد از عمل (پائین)



شكل ۲
رادیو گرافی سینه بیمار
اول قبل از عمل

نتیجه آزمایش‌های انجام شده بدین قرار است: هموگلوبین ۱۶ گرم در لیتر ۱۱٪، بیلیروبین درادرار مثبت، فسفاتاز آلkalin ۱۱ واحد K.A درصد سی سی، بیلیروبین توتال ۴ میلیگرم درصد، Zinc turbidity = یک واحد، تیمول توربیدیتی = ۴ واحد، پروتئین توتال ۶۴ گرم (آلبومن ۲۷ و گلبولین ۳۹٪) با نسبت آلبومن مساوی ۰.۹۶، الکتروولیت‌ها طبیعی، اوره خون ۸۴ میلیگرم درصد، تست گلبولین

وجود عوامل آنتی فوکلائیک منفی، بیوپسی کبد کنثسیون مزمن و ریدی بدون آثاری از هپاتیت را نشان داده است، رادیوگرافی جمجمه طبیعی است.

بیمار با تشخیص تمپوناد مزمن قلب تحت بررسی کاتتریسم قلب و آنژیوگرافی دهلیزr است قرار میگیرد و تشخیص وجود مایع در داخل پریکارد مسلم میگردد شکل (۳ الف و ب). از پونکسیون پریکارد مابع خونی و غلیظ بودست میآید. لذا

الف



ب



شکل ۳ - آنژیوگرافی بیمار اول - شکل الف سمت راست قلب و شکل ب سمت چپ قلب را نشان میدهد: بکوچکی فضای بطن چپ حاصل از تمپوناد شدید توجه شود.

بیمار با تشخیص تمپوناد مزمن در اثر هموپریکارد تحت عمل جراحی پریکاردکتومی قرار میگیرد. Mr. Mcmillan, F.R.C.S. جراح مربوطه گزارش میدهد که پریکارد شدیداً تحت فشار مایع بوده و پس از خارج کردن ۳۰۰ سی سی مایع خونی از آن دریچه‌ای درسمت چپ و جلو پریکارد تعبیه و عمل خاتمه می‌پذیرد. ضمناً پریکارد کمی ضخیم بوده و در حدود یک میلیمتر ضخامت داشته است.

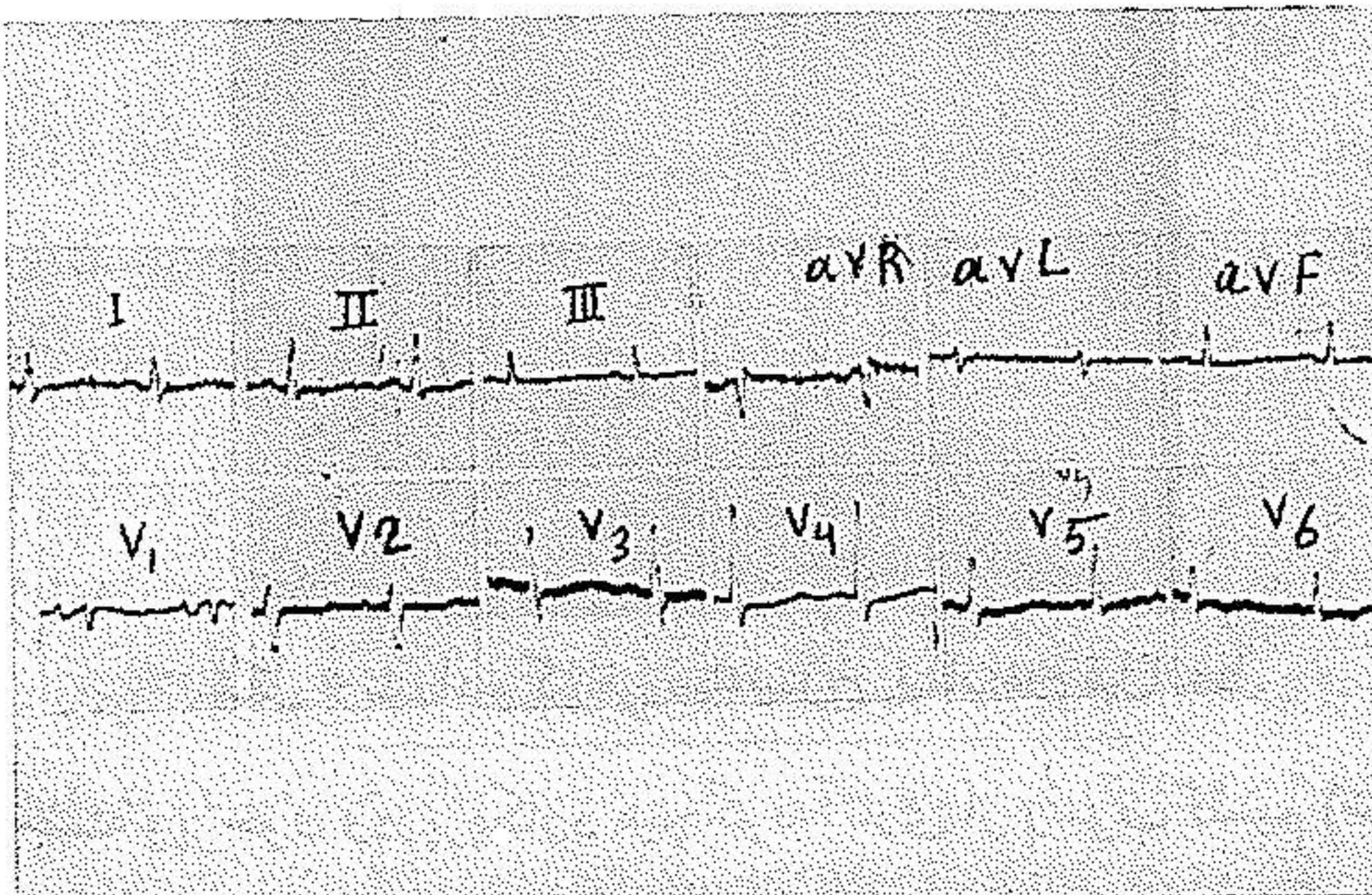
نتیجه آسیب شناسی از پرده پریکارد چنین است: تمام قسمتهاي برداشته شده از هیالین، نسوج ملتجمه فیبر و وانفیلتراسیون لنفوسيت و پلاسماسل ترکیب یافته است. آثاری از سل و یانوش پلاسم وجود ندارد.

بیمار پس از عمل بتدریج روبه بهبود میگذرد. زردی بر طرف شده، خیزها مرتفع، ضعف و خواب آلودگی بهتر میشود و بیمار باحال عمومی نسبتاً خوب مخصوص میگردد.

آزمایش سرولوژی از مایع پریکارد و خون از لحاظ ویرولوژی منفی بوده است. تنها آزمایش غیر طبیعی نزد این بیمار یک سدیمانتسیون سریع گلبو لهای قرمز در حدود ۱۰۰ میلیمتر در ساعت اول بوده است که از ابتدا تا انتهای بیماری و حتی موقع مرخص شدن از بیمارستان باقی بوده است.

۲- بیمار خانمی است سی و دو ساله، شغل ماشین نویس. شوهر و دو پسر هیجده ساله و ۷ ساله دارد. در پائیز سال ۴۵ کورتاژ میکند و در فروردین ۴۶ در تعقیب درد قفسه صدری دچار خیز دست و پا و صورت میشود. در ابتدا مختصر تبی هم میگردد است، ۴۰ روز در بیمارستانی بستری و تحت معالجه قرار میگیرد و کمی بهتر میشود. دو ماه بعد مجدداً خیز پا و آسیت میآورد. از آن به بعد گاهی بهتر بوده و گاهی خیزو آسیت فوق العاده زیاد میشده است. از یک سال قبل دیگر هیچگاه خیز کاملاً بر طرف نمیگردد و آسیت مرتب زیاد میشود تا جایی که ۷ مرتبه در اثر تنگی نفس فوق العاده و تحت فشار شدید بودن مایع آسیت، بزل شکمی و تخلیه‌ای انجام میگیرد.

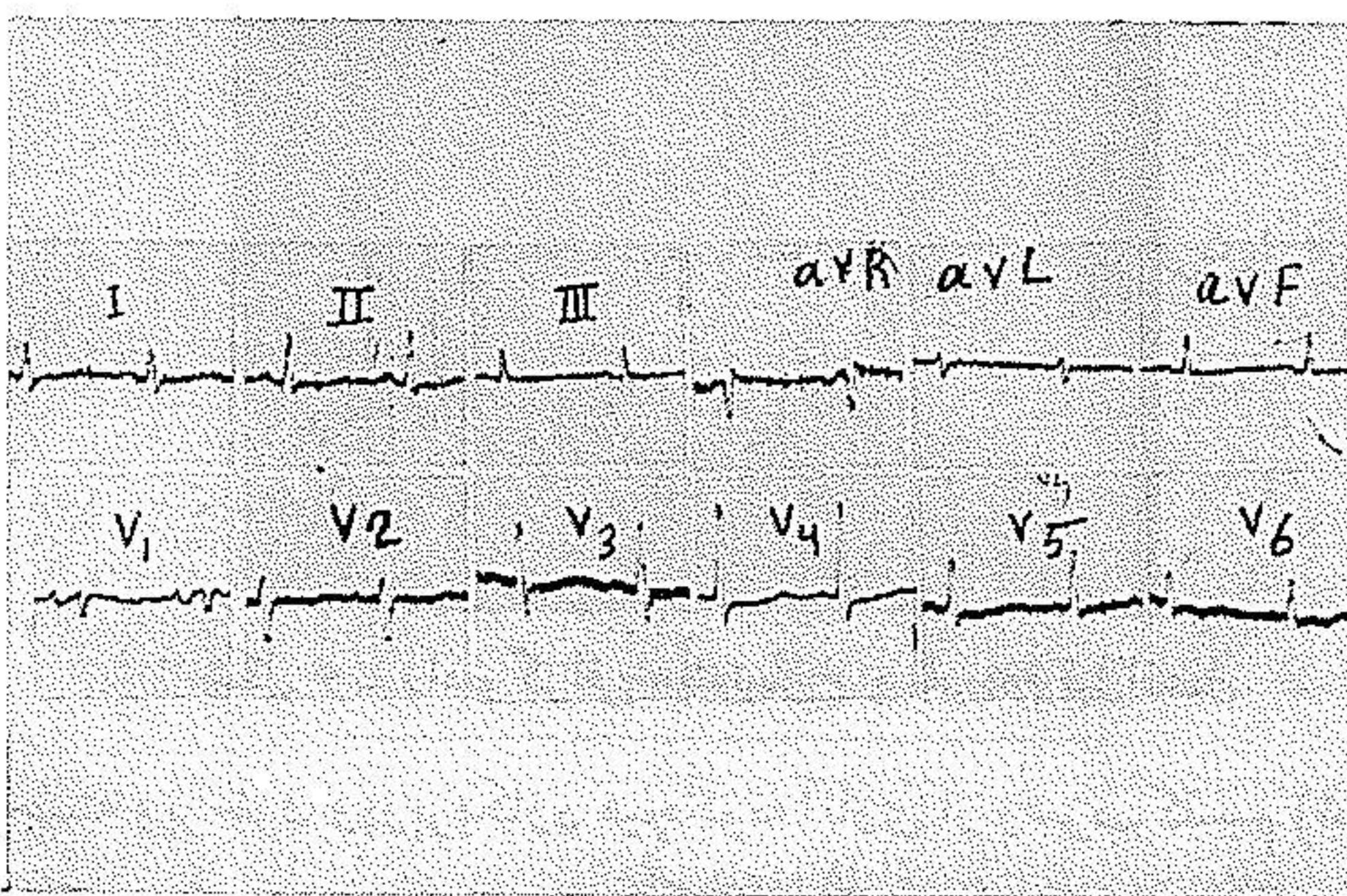
در تاریخ ۱۱/۴۷ در معاينه بیماریست با وضع عمومی نسبتاً خراب، تنگی نفس شدید، خیزپاها +++, آسیت فراوان و تحت فشار، تعداد کمی عروق وریدی در بالای شکم دیده میشود ولی با عروق قفسه صدری ارتباط واضحی ندارد. بیمار کمی رنگ پریده است، ناخنها برآق هستند، سیانوز وجود ندارد، بعض مرتب وضعیف است ولی پارادوکسیکال نمیباشد، فشار خون $\frac{100}{85}$ میلی متر جیوه است. فشاروریدی ژوگولر خیلی بالا و عروق وریدی پرخون و برجسته هستند ولذا هیچگونه بررسی موجی در آنها انجام پذیر نمیباشد، فشار وریدی ۲۵۵ میلیمتر آب از زاویه استرنوم میباشد. قلب در لمس آرام و حتی رأس قلب قابل مشخص کردن نیست، در سمع قلب غیر از یک صدای سوم خیلی بلند وضع غیر عادی وجود ندارد. در ریه ها رالهای برنشیک کم و بیش مسموع است، وضع کبد و طحال بعلت آسیت فراوان تحت فشار نامعلوم است.



شکل ۴ - الکتروکاردیوگرام بیمار دوم قبل از عمل

الکتروکاردیوگرام (شکل ۴) یک P دهیزی وسیع و بیفاریک در V₁ را نشان میدهد و بعلاوه سگمانت ST در غالب اشتقاقداً مسطح و T در V₆ منفی است. در رادیوگرافی سینه سایه قلب بزرگ (شکل ۵)، عروق ریوی و ورید کافوفقاری

در تاریخ ۱۱/۴۷ در معاینه بیماریست با وضع عمومی نسبتاً خراب، تنگی نفس شدید، خیزپاها +++, آسیت فراوان و تحت فشار، تعداد کمی عروق وریدی در بالای شکم دیده میشود ولی با عروق قفسه صدری ارتباط واضحی ندارد. بیمار کمی رنگ پریده است، ناخنها برآق هستند، سیانوز وجود ندارد، نبض مرتب وضعیف است ولی پارادوکسیکال نمیباشد، فشار خون $\frac{100}{85}$ میلی متر جیوه است. فشار وریدی ژوگولر خیلی بالا و عروق وریدی پرخون و برجسته هستند ولذا هیچگونه بررسی موجی در آنها انجام پذیر نمیباشد، فشار وریدی ۲۵۵ میلیمتر آب از زاویه استرنوم میباشد. قلب در لمس آرام و حتی رأس قلب قابل مشخص کردن نیست، در سمع قلب غیر از یک صدای سوم خیلی بلند وضع غیر عادی وجود ندارد. در ریه ها رالهای برنشیک کم و بیش مسموع است، وضع کبد و طحال بعلت آسیت فراوان تحت فشار نامعلوم است.



شکل ۴ - الکتروکاردیوگرام بیمار دوم قبل از عمل

الکتروکاردیوگرام (شکل ۴) یک P دهلیزی وسیع و بیفاز یک در V₁ را نشان میدهد و بعلاوه سگمانت ST-T در غالب اشتقاها مسطح و T در V₆ منفی است. در رادیوگرافی سینه سایه قلب بزرگ (شکل ۵)، عروق ریوی و ورید کافوفقاری است. اتو



- آثیوگر
ن خون ۷۰.

بیعی، سفال

ارعناسر غب

ر با تشخیص

عمل پریکاره

(میلیمتر) و ا

سی سی مای

های در سمت

پری شد.

امواج ورید

ورفاحشی ک

کماه بعد از

د که بیمار

ماید که متّس

است. اتو

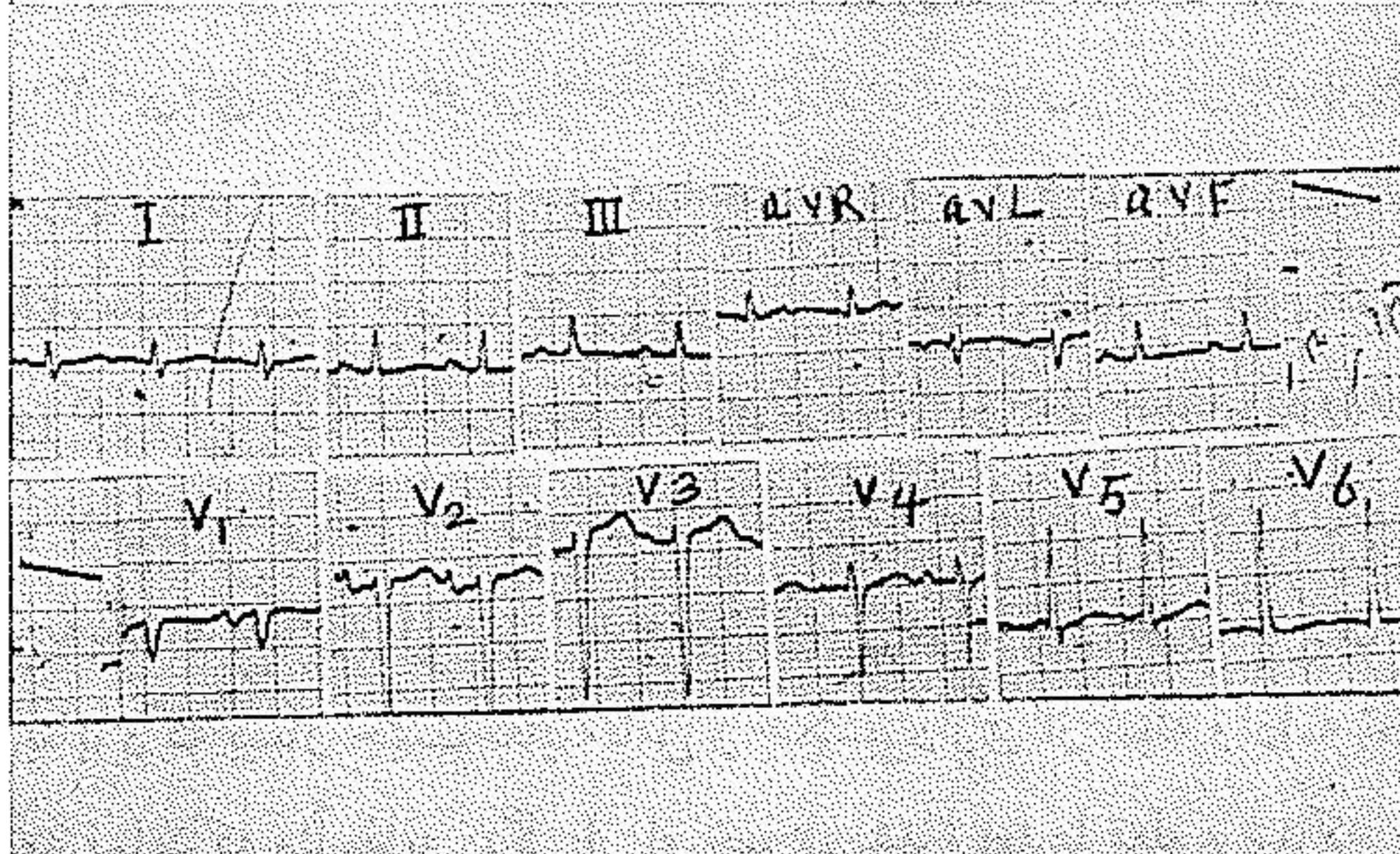
دست نیست.

آزمایش میکرسكوپی پریکارد برداشته شده، خونریزی در پریکارد با فیبروز را نشان داد. آثاری از نشوپلاسم و یا آماس اختصاصی وجود نداشته است.

۳- خانم ۲۴ ساله ایست که از سه ماه قبل چهار درد بالای شکم و استفراغ میگردد. در معاینه، کبد و کیسه صfra دردناک بوده است و در رادیو گرافی از کیسه صfra با ماده حاجب کیسه صfra پر نمیشود. فشارخون هیچ وقت از $\frac{90}{50}$ میلی متر جیوه بالاتر نمیرود و نبض مرتب و تند بوده است.

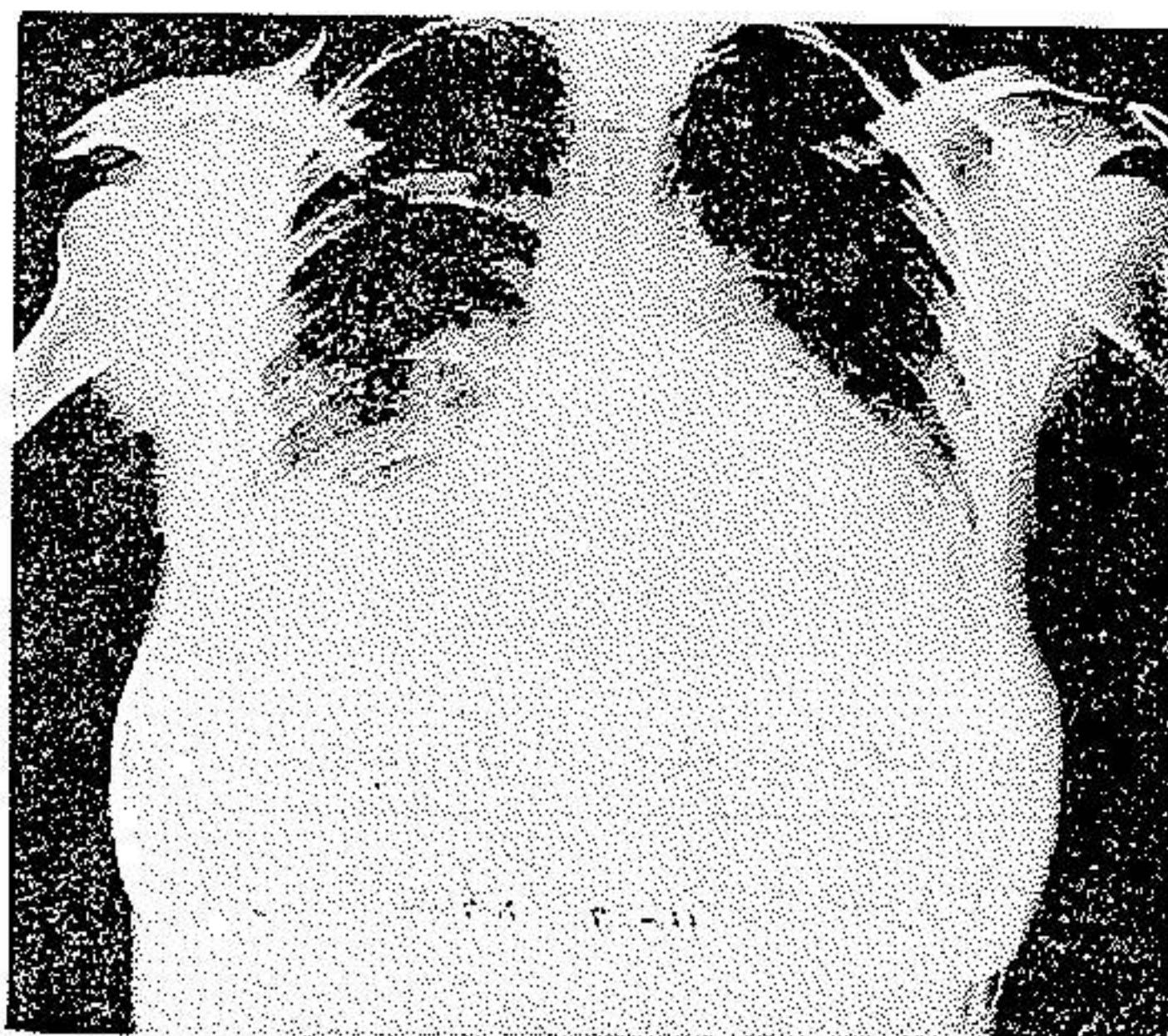
بیمار با تشخیص سنگ کیسه صfra بتهران اعزام میگردد و بعلت تندری ضربان قلب نظریه متخصص قلب خواسته میشود.

در معاینه حال عمومی نسبتاً خراب، رنگ پریده و بیمار بدخلق و ناراحت بود. خیز خفیف ژنرالیزه داشت، فشاروریدی گردن بالا با علای نزولی سریع، نبض ضعیف و تند بیش از صد در دقیقه، فشارخون $\frac{85}{55}$ میلی متر جیوه، کبد ۲ بندانگشت بزرگ و دردناک، هردو قاعده ریه‌ها بخصوص طرف چپ کمی مات و رالهای مرطوب داشت. در سمع قلب صداها ضعیف بود و صدای سوم بطور وضوح مسموع بود ولی



شکل ۸ - الکتروکاردیوگرام بیمار سوم قبل از عمل

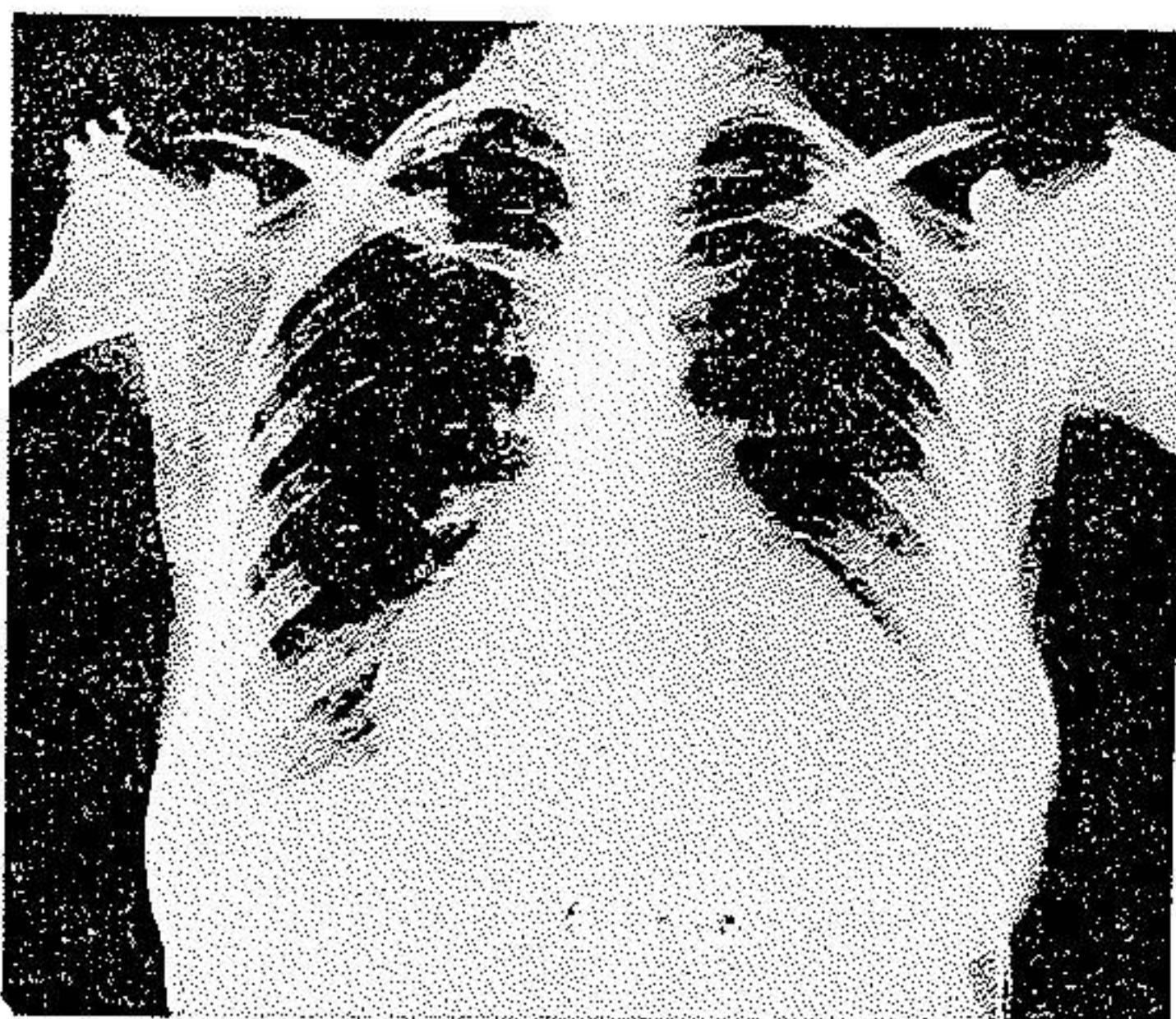
صدای اضافی دیگری وجود نداشت. الکتروکاردیوگرام تنده ضربان، کمی و لتأثر و صافی ST در D1 و D2 و aVL و V6 را نشان داد (شکل ۸) در رادیوگرافی سینه (شکل ۹) سایه قلب مثلثی و بزرگتر از معمول و عروق ریوی پرخون بودند.



شکل ۹ - رادیوگرافی سینه بیمار سوم قبل از عمل

تشخیص پریکاردیت ترشحی برای بیمار مسلم و با آنکه آزمایش‌های پاراکلینیک همه در حدود طبیعی و بخصوص سرعت سدیماتاسیون ساعت اول ۲ میلی‌متر بود بیمار تحت معالجه تجربی داروهای ضد سلی قرار گرفت و چون پس از ۱۲ روز نه تنها کوچکترین آثار بهبودی در او دیده نشد بلکه حالت رو به و خامت گذاشت لذا پونکسیون پریکارد بعمل آمد و مایع خونی غلیظی خارج گردید. بالا فاصله بیمار توسط آقای دکتر فهید عمل شد و چنین گزارش گردید: «پریکارد تحت فشار شدید مایع بوده و پس از باز کردن آن در حدود ۹۰۰ سی سی مایع خونی غلیظ از آن خارج نمودیم سپس دریچه‌ای در سمت چپ پریکارد تعییه گردید».

دوران بعداز عمل بدون هیچگونه حادثه‌ای سپری شد و بیمار بعداز ۱۲ روز باحال کاملاً خوب و وضع طبیعی، روحیه و خلق خوش از بیمارستان مرخص گردید. شکل (۱۰) رادیوگرافی سینه بیمار را چند روز بعداز تشخیص از بیمارستان نشان میدهد.

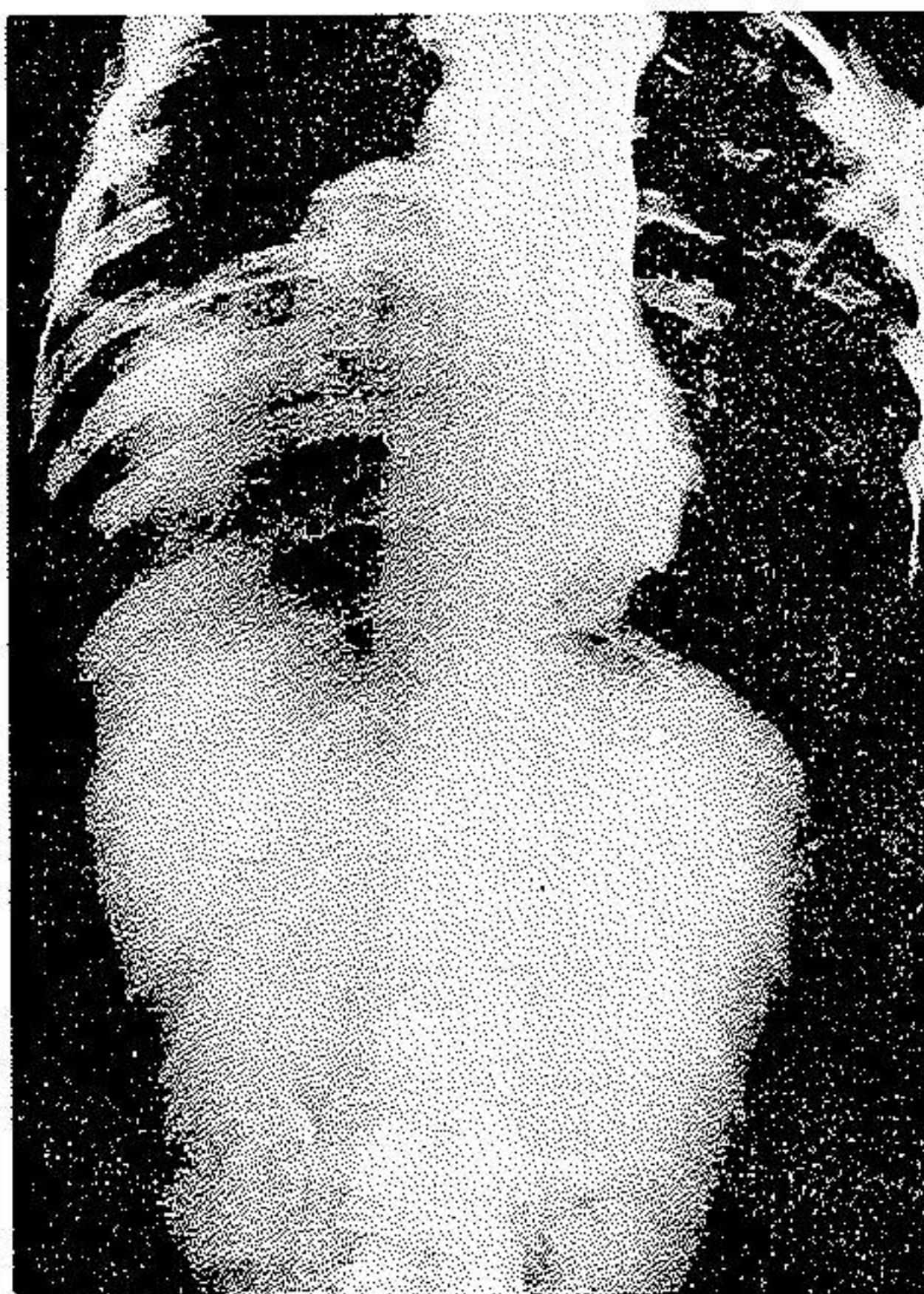


شکل ۱۰ - رادیوگرافی سینه بیمار سوم بعد از عمل

آسیب شناسی پریکاردن شان داد که پریکارد هموراژی قدیمی همراه با کنترسیون عروق دارد ولی آثاری از آماسهای اختصاصی و یانه پلاسم ندارد.

دو سه هفته پس از بهبودی این بیمار مجدداً درد ناحیه اپیگاستر و کبد توأم با استفراغ شروع شد. پس از معاينه مجدد معلوم شد که آثار تمپوناد قلب مجدد ظاهر شده است. فشار وریدی بالا و کبد بزرگ و دردناک بود. بزرگترین صدای قلب را صدای سوم تشکیل می‌داد. کلیه معالجات لازم برای درمان نارسائی قلب و همچنین تجویز داروهای مدرکاری از پیش نبردند لذا از بیمار آنژیوگرافی انتخابی دهلیز راست (شکل ۱۱) بعمل آمد و معلوم شد که مجدداً در پرده پریکارد مایع جمع شده است. بیمار مجدداً تحت عمل جراحی قرار گرفت و معلوم شد که محل پریکارد کتو می تاحدی چسبندگی پیدا کرده و بعلاوه مقداری مایع خونی در پشت قلب محبوس شده است. چسبندگی مرتفع و مایع خونی خارج و قلب آزاد گردید. بعد از عمل حال عمومی بسرعت بهبودی یافت و پس از سه هفته بیمار مرخص گردید. متاسفانه مجدداً قریب به یکماه بعد مراجعت کرد در حالیکه کلیه آثار تمپوناد رجعت کرده بود. در این دفعه کبد بزرگ و سفت و مختصر آسیتی هم ضمیمه گردیده بود.

کلیه آزمایشها انجام شده مجدداً منفی بود، سرعت رسوب گلبو لی طبیعی،



شکل ۱۱ آنژیوگرافی بیمار سوم که وجود مایع در پریکارد را مسلم میدارد.

پونکسیون مغز استخوان عادی، تست لاتکس و مانتو منفی، کشت مایع آسیت چه در محیط عادی و چه در محیط اختصاصی سل منفی بود.

معالجات نارسائی قلب و تجویز مدرها جواب نداد ولذا این بار دیگر بدون آنژیوگرافی با تشخیص کلینیکی تمپوناد مجدد قلب و یا adhesive pericarditis برای انجام عمل پریکاردکتومی توtal بجرایح سپرده شد ولی در عمل مشاهده گردید که پریکارد آزاد است و در آن هیچگونه مایعی وجود ندارد. در عوض خود قلب است که بزرگ شده و جدار بطنها فوق العاده نازک میباشد. بعلت نازکی شدید جدار بطن، جراح صلاح به بیوپسی از میوکارد نمیبیند و عمل را ختم میکند.

در حال حاضر چنین بنظر میرسد که یک نوع میوپاتی paperlike ضمیمه شده است و میتوان چنین حدس زد که عاملی که موجب پیدایش پریکارдیت خونی بود کم کم بر روی عضله قلب نیز اثر کرده و وضع موجود را به بار آورده است.

بحث

پریکاردیت مزمن ترشحی بیش از بیست سال (۴) است که شناخته و نامگذاری شده است و تابحال مکرر شرح حالهای چه ازانواع باعلت و چه بدون علت آن منتشر گردیده است. در تمام این حالات مایع خیلی زیاد بتدریج در پریکارد جمع شده، سایه قلب خیلی بزرگ بوده و بیمار جز در اوآخر دوران بیماری آثار کلینیکی زیادی نداشته است و بخصوص درهیچیک از این موارد مایع از ابتدا خونی نبوده است. این سه بیمار از هر جهت باموارد منتشر شده فرق دارند. اولاً مایع پریکارد زیاد نبوده و بامقدار کم آن، قلب تحت فشار قرار گرفته و ثانیاً مایع آن مایعی بوده از ابتدا خونی و غلیظ، بعلاوه با آنکه مایع کم بوده آثار کامل و شدید یک تمپونادر مزمن در کار بوده است. جالب آنکه پریکارد نتوانسته خود را توسعه دهد و باوضع جدید آشنا سازد. در حقیقت پریکارد در این بیماری مثل پرده ثابت و غیرقابل کششی بوده که قلب را فراگرفته، ترشح مایع خونی در این محفظه ثابت به قیمت کسری فضای لازم برای قلب تمام گردیده، قدرت پذیرش خون برای قلب در زمان دیاستول کاهش یافته لذا خون دردهای و اورده مربوطه پس زده تحت فشار قرار گرفته است بهمین دلیل این بیماران تمام آثار کلینیکی و علائم فیزیکی یک پریکاردیت فشارنده (Constrictive Pericarditis) را دارا بوده‌اند. فشاروریدی بالا، یا نزولی سریع، کبد بزرگ، یرقان، آسیت و خیزپاها بهمین دلیل موجود بوده است. ضمناً در این بیماران از آنجاکه قلب خون کمتری دریافت می‌کند پس بازده آن نقصان می‌یابد. اگر انتها سرد است و بیماران از لحاظ خلق غیرعادی هستند و فشار خونشان پائین است همه در نتیجه کاهش دبی قلب است. بعلاوه نبض و فشار خون پارادوکسیکال گاهی وجود دارد بدین معنی که در زمان شهیق نبض ضعیف و حتی نساقید می‌شود و فشار خون پائین می‌افتد و در زمان زفير مجدداً بوضع عادی بر می‌گردد و این بعلت آنستکه با پائین رفتگ دیافراگم پرده پریکارد بیشتر کشیده شده از وسعت آن باز هم بیشتر کاسته می‌شود (۱۴). از لحاظ سمعی هیچگونه آثار عارضه در چهاری وجود

نداشته، صداها کمی خفه و معمولاً بلندترین صدا را صدای سوم (Rapid Filling) تشکیل میداده است. گاهی بیماران تنگی نفس داشته‌اند که میتواند هم بعلت کمی دبی قلب و هم بعلت زیاد شدن آسیت و بالا رفتن دیافراگم باشد. در صورت اخیر فضای تنفسی که خود توسط قلب حجیمتراز معمول نقصان یافته باز هم بیشتر کاهش می‌یابد.

تشخیص: با در نظر گرفتن علائم بیماری از لحاظ بالینی تشخیص تحت فشار بودن قلب نسبتاً آسان و تا حدودی مسلم است ولی باید دانست آیا قلب بعلت فیبروالاستوز آندوکاردو یا کارديومیوپاتی و یا عوارض پریکارد تحت فشار است؟ آیا پریکارد بعلت التصاق و آهکی شدن (Constrictive Pericarditis) غیرقابل اتساع است؟ و یا اینکه وجود مایع تحت فشار (تمپوناد) در آن مانع درسر راه قلب شده است؟ اینها مطالبی است که توسط وسائل کمکی که در اختیار هست بایستی روش گردد.

الکتروکاردیوگرام: این آزمایش تا حدودی به تشخیص کمک مینماید و در غالب کارديومیوپاتی‌ها، در کلیه فیروزهای آندوکاردو یا آندومیوکارد تغییراتی نسبتاً مشخص را نشان میدهد. در ضایعات پریکارد بصورت تغییرات ST، کمی ولتاژ کلی و بخصوص اینکه آثاری از هیپرتروفی بطن و یا نقص هدایت (conduction defect) نشان نمیدهد خیلی خوب میتواند موجب هدایت به تشخیص و بالا اقل نزدیک شدن به آن شود.

رادیوگرافی سینه: کمک فوق العاده مینماید. سایه قلب کمی بزرگتر از عادی است و ضمناً آثار رسوب کلسیم در پریکارد دیده نمیشود. بزرگتر از عادی بودن سایه قلب مؤید عارضه قلبی است ولی نمیتواند مسلم کند که این بزرگی در کجاست آیا خود قلب بزرگ است؟ آیا گشاد شده است؟ و یا اینکه مایعی در پریکارد موجب این توسعه حجم گردیده است؟ ولی دوچیز را مسلماً رد میکند اولاً چون حجم قلب خیلی بزرگ نیست در حالیکه بیمار آثار از دیاد فشار وریدی را

دارد پس يك پريکارديت ترشحی مزم من بنحوی که تابحال بکار رفته است (۲) رد میشود . ثانیاً چون رسوب کلسیم در جدار پريکاردیده نمیشود احتمال وجود پريکارديت التصاقی بر طرف میگردد .

آنژیوگرافی : رادیوگرافی ساده همانطور که ذکر آن رفت فقط حجم تر بودن سایه قلب را میتواند بر ملا کند . برای آنکه ثابت شود که این بزرگی حجم در اثر وجود مایعی در پريکارد است بهترین وسیله آنژیوگرافی است . کاتتری را از یکی از وریدهای بازو وارد کرده و تا دهلیز راست هدایت میکنیم . درست است که میتوان با تکیه دادن نوک کاتتر به جدار دهلیز (شرط وجود فاصله بین کاتتر و سایه جداری قلب) وجود مایع در پريکارد را مشخص ساخت ولی بهترین کار اینست که در حدود ۲۰ سی او ر گرافین ۷۶٪ با فشار داخل دهلیز راست تزریق نمود و بلافاصله عکسبرداری کرد (Selective Right Atrial Angiography) شکل های ۳ و ۷ و ۱۱ بخوبی نشان میدهد که بین جدار دهلیز پرشده از ماده حاجب و جدار خارجی سایه قلب فاصله واضحی موجود میباشد که بهترین مورد وجود مایع در پريکارد میباشد .

بزل پريکارد : پس از آنکه معلوم شد که مایعی در پريکارد موجود است برای تعیین نوع این مایع بهترین راه پنکسیون پريکارد میباشد . در این بیماران پنکسیون از خارج واژر اس قلب انجام گردید . مایع خارج شده مایعی بوده خونی غلیظ که بخصوص بلافاصله ژلیفیه گردیده و با تکان دادن، باز بصورت مایع درآمده است .

درمان : بانحوه تحقیقی که ذکر شد وجود يك تمپوناد مزم پريکارد حاصل از وجود يك هموپريکارد غلیظ مسلم میگردد . بهترین راه برای آزاد کردن قلب آزاد کردن پريکارد میباشد و چون علت تشکیل هموپريکارد نامعلوم است بنابراین شک نیست که پريکاردیو تومی فقط نمیتواند بجز نتیجه هوقت ، خاصیت درمانی کلی داشته باشد . لذا این بیماران تحت عمل پريکاردکتومی قرار گرفتند و دریچه ای در پريکارد چپ آنها تعبیه گردید .

پس از عمل به تدریج خیزپاها بر طرف گردید. فشار وریدهای ژوگولر پائین آمد و بیماران بهبودی موقت پیدا کردند. اگر آسیت بیمار دوم تا مدتی بعد هنوز هم کاملاً بر طرف نگردیده است بظن قوی مربوط به افزوده شدن یک فیبروز قلبی به آن بوده که نتیجه دو سال تأخیر در تشخیص و تعویق در اقدام به پریکاردکتومی بوده است.

از آنجاکه یکی از علل پریکارديتهای التصاقی هموپریکارد ها میباشد و بازگشت آثار تمپوناد در بیمار سوم نیز نشان داد که امکان چسبندگی اطراف دریچه تعییه شده زیاد است لذا بنظر میرسد که صلاح آن باشد که در این بیماران از وله اول پریکاردکتومی توتال نمود و به پریکاردکتومی موضعی و ایجاد دریچه قناعت ننمود. آسیب‌شناسی: در آسیب‌شناسی پرده برداشته شده پریکارد تغییراتی دال بر بیماری بخصوصی دیده نشد. پریکاردها ضخیم و فیبروزه بوده است و بخصوص آثاری از نئوپلاسم و یا عفونت اختصاصی در آن دیده نشده است.

علت: علت این بیماری مثل پریکاردیت‌های ترشحی مزمن نامعلوم است.

کلیه آزمایشهای انجام شده برای بیماران طبیعی بوده است غیر از سرعت رسواب گلبو لهای قرمز که در بیمار اول همیشه بالا بوده است.

بچه علت مایع پریکارد خونی است؟ موضوعی است که در حال حاضر بهیچوجه درباره آن نمیتوان اظهار نظر نمود.

بچه علت پریکارد در این نوع بیماری قابلیت توسعه ندارد و مایع در آن زود تحت فشار قرار میگیرد در حالیکه در پریکاردیت ترشحی مزمن اینقدر وسیع میگردد و سالها میگذرد بدون اینکه مایع تحت فشار قرار گیرد؟ شاید بعلت وجود خون و فیبرین از لحظات اول عارضه باشد چون فیبرین به جدار پریکارد می‌چسبد و تشکیل فیبروز را در پریکارد تسریع مینماید و وقتی که پریکارد ضخیم شده فیبروزه هم شد شک نیست دیگر خاصیت ارتجاعی نخواهد داشت ولذا پریکارد دیگر خیلی بزرگتر نمیشود. در عوض مایع ترشحی داخل آن تحت فشار قرار میگیرد.

علت مرگ بیمار دوم چندماه بعد از عمل و عود بیماری در بیمار سوم وضمیمه شدن یک میوپاتی در وله آخر همه نامعلوم و بدون شک وابسته به اصل بیماری است که در حال حاضر از نظر ما ناشناخته میباشد.

خلاصه :

سالهاست، که پریکاردیت‌های ترشحی مزمن چه ساعت و چه بدون علت شناخته شده‌اند و مکرر شرح حالهای منتشر گردیده است. در تمام این حالات مایع تجمعی در پریکارد زیاد، سایه قلب خیلی بزرگ و بیمار سالها مبتلا بعارضه قلبی بوده است بدون اینکه شکایت و ناراحتی فوق العاده‌ای داشته باشد و بعلاوه مایع پریکارد مایعی بوده روشن که جز در موارد تکرار پنکسیون و تروماتیسم هیچگاه خونی نبوده است.

در این مقاله شرح حال ۳ بیمار ذکر شده است که با تشخیص‌های نارسائی قلب راست، سیروز کبد و کلسیستیت و سنگ کیسه صفراء تحت معالجه بوده‌اند و بالاخره تشخیص واقعی «تمپونادر اثر هموپریکارد مزمن» بوده است. راه تشخیص عبارت است از : ۱ - آثار کلینیکی حاصل از عوامل فشار نده قلب ۲ - الکتروکاردیو گرام‌هاینگ باعارضه پریکارد و بدون داشتن آثار ضایعه میوکارد، آندوکارد و یا نقص هدایت ۳ - رادیو گرافی سینه با سایه قلب بزرگتر از عادی ولی بدون علائم رسوب کلسیم در پریکارد ۴ - آنژیو گرافی که بانسان دادن فاصله بین دهلیز راست و کناره راست سایه قلب، وجود مایع پریکارد را مسلم می‌سازد. ۵ - بالاخره پنکسیون پریکارد که یک مایع خونی غلیظ را بیرون می‌آورد.

علت این پریکارдیت هم‌مثل انواع ترشحی مزمن نامعلوم است. علت خونی بدون آن از ابتدا نامشخص است. علت ایجاد تمپوناد مزمن و عدم گسترش پریکارد در این عارضه وجود هموپریکارد و رسوب فیبرین بر روی پریکارد و توسعه سریع فیبروز در آن فرض گردیده است. معالجه با پریکاردکتومی و نتیجه آن موقتاً مطلوب است.

Summary

Since long time ago «chronic effusive pericarditis» with Known or unknown ethiology, has been diagnosed, and frequent observations have been published.

In all of them the pericardial effusion has been plenty, the heart shadow very large and the patient has had it for a long time without having any severe complaints or uncomforatableness. Besides, the pericardial effusion has never been haemorrhagic otherwise due to repeated pericardial punctures

There are the histories of 3 female patients who have been under unresponsive treatment for the right heart failure, liver cirrhosis and cholelithiasis and ultimately the real diagnosis of chronic tamponade by haemopericardial effusion has been set out. The way of approach is by:

1 - Clinical observation and the physical signs of the heart which is under pressure.

2 - Electrocardiogram going with pericardial damage without any endocardial, myocardial, or conduction abnormality.

3 - Chest X-ray of enlarged heart shadow without pericardial calcification.

4 - Selective right atrial Angiography which shows a gap between the right atrial wall and the right silhouette of the heart shacow.

5 - Finally, pericardial puncture which produce a condensed haemorrhagic effusion.

The ethiology of this disorder, like the chrohic effusive pericarditis, is unknown.

The cause of producing chronic tamponade and unexpansibility of the pericardium is presumed to be rapid formation of the fibrosis in a very well fibrine availability of a haemopericardial effusion.

Treatment is by pericardectomy and the result is temporarily promising.

Résumé

Dans cet article, après une revue générale sur les Péricardites chroniques, on a rappelé le cas de trois malades qui avaient subi le traitement de l'insuffisance cardiaque, de la cirrhose hépatique de la cholécystite et de la lithiasis biliaire Enfin on a trouvé le diagnostic réel; c'était la tamponade du cœur par l'hémopéricarde chronique. Les traits du diagnostic sont:

- 1 - Les signes cliniques dûs à la compression du cœur.
- 2 - Les signes d'E.C.G. qui présentent seulement une lésion du péricarde, mais non du myocarde, de l'endocardie ou des troubles de conduction.
- 3 - L'ombre étendu du cœur en RX., sans les signes de la sedimentation du calcium dans le Péricarde.
- 4 - La distance trouvée entre l'oreillette droite et le côté droit du cœur, dans l'examen d'angiographique.
- 5 - Le liquide concentré, contenant du sang, obtenu par la ponction péricardique.

L'étiologie de cette forme de péricardite à épanchement est en core inconnu comme celui de tous les autres. On droit que l'hémopéricarde, le sédiment de fibrine et le développement rapide du tissu fibrosé sont les causes de la tamponade chronique du cœur.

References

- 1 - Lower R. Lancet 2, 539, 1935
- 2 - D. Evan Bedford; B. Heart Journal, **26**, 499, 1964.
- 3 - Poul wood; Diseases of the heart and circulation, third Edition, 1968, Pub. Eyre & spottiswoode, London, 782
- 4 - Blumenfeld, H, and Thomas, S. F. Radiology, **44**, 335, 1945.
- 5 - Sawyer, C.G., and al., Amer. Heart J. **44**, 207, 1952.
- 6 - Meltzer, J.I., Amer. J. Med. **20**, 638, 1945.
- 7 - Bergen, S.S. Circulation, **22**, 144, 1960.

8 - Kong, T.Q., Kellum, R.E., and Hoserick, J.R., Circulation, **26**, 7, 1962.

9 - Kern, R. A., soloff, L. A., Snape, W.J. and Bello, C.T.; (Myxoedema heart). Amer. J. med. sci. **217**, 609, 1949.

10 - Soloff, L.A., and Bello, C.T., anaemia. Circulation, **2**, 298, 1950.

11 - Gonin, A., and Perrin, A., Arch. Mal. Coeur **47**: 1001, 1954.

12 - Steinberg, I., Amer. J. Roentgen. **84**: 409, 1960.

13 - Tabatznik, B., and Isaacs, J.P., Amer. J. Cardiol., **7**, 83, 1961.

14 - Poul wood,: Diseases of the heart and circulation. Second edition. 1956. Pub. Eyre & Spottiswoode, London, 678