Archive of SID

استاندارد نمودن آزمایش زمان پروترومبین با استفاده از معرف ساخته شده و ارزیابی کیفیت کنترل بیماران تحت درمان با وارفارین

دکتر امیر زرگرزاده[1]، دکتر عباسعلی پور آذر، دکتر مریم مربی

چکیده مقاله.

مقدمه. رایجترین روش کنترل درمان با داروهای ضد انعقاد خوراکی، آزمایش زمان پروترومبین (PT) می‌باشد. گستردگی روشهای مورد استفاده برای انجام آزمایش PT، همچنین روشهای مختلف گزارش نتایج آزمایش باعث شده‌اند که نتایج آزمایشگاههای مختلف قابل مقایسه نبوده و تعیین مناسبترین سطوح درمانی داروهای ضد انعقاد خوراکی دشوار باشد. در این مطالعه روشهای مختلف گزارش نتیجهٔ آزمایش PT با استفاده از معرف ساخته شده مقایسه و کیفیت کنترل تعدادی از بیماران که با وارفارین درمان می‌شدند مورد بررسی قرار گرفت.

روشها. نمونه‌های خون وریدی ۲۳ فرد سالم به عنوان کنترل و ۳۹ بیمار که با وارفارین درمان می‌شدند مورد بررسی قرار گرفت. معرفهای مورد استفاده، کیت بیومریو محصول فرانسه و معرف تهیه شده توسط گروه پژوهش بود. نحوه آزمایش به روش Manual tilt - tube technique بود. مقایسهٔ روشهای مختلف گزارش آزمایش PT با آنالیز رگرسیون خطی انجام گرفت.

نتایج. مقایسه خطوط رگرسیون به دست آمده از مقادیر PT به ثانیه، PAP، PTR و INR با استفاده از دو معرف، نشان می‌دهد که قابلیت تعویض مقادیر INR به دست آمده با استفاده از دو معرف بسیار بالا و INR مستقل از حساسیت معرف ترومبوپلاستین بکار رفته برای انجام آزمایش PT می‌باشد. ارزیابی کیفیت کنترل بیمارانی که با وارفارین درمان می‌شدند با در نظر گرفتن محدودهٔ درمانی INR نشان می‌دهد که از بیماران مورد مطالعه ۳۱ درصد با کیت بیومریو و ۲۸ درصد با معرف تهیه شده، در محدودهٔ درمانی و ۱۱ درصد با هر دو معرف پایین‌تر از محدودهٔ درمانی و ۵۸ درصد با کیت بیومریو و ۶۱ درصد با معرف تهیه شده بالاتر از محدودهٔ درمانی قرار داشتند.

بحث. استاندارد نمودن آزمایش PT با دقت قابل قبول تنها توسط بیان PT بر حسب INR حاصل می‌گردد. درصد بالای بیماران خارج از محدودهٔ درمانی با استفاده از دو معرف به کنترل نامناسب بیماران درمان شده با وارفارین مورد مطالعه اشاره می‌نماید.

● *واژه‌های کلیدی.* وارفارین، زمان پروترومبین، درصد فعالیت پروترومبین، نسبت زمان پروترومبین، ایندکس پروترومبین.

مقدمه.

آزمایش زمان پروترومبین PT (Prothrombin Time) یک مرحله‌ای یا به طور خلاصه آزمایش زمان پروترومبین در سال ۱۹۳۵ توسط Armand J. Quick ارایه شد (۱، ۲). این آزمایش ابتدا برای اندازه‌گیری پروترومبین معرفی گردید و بنابراین به این نام خوانده شد (۳). آزمایش با افزودن کلسیم و ترومبوپلاستین بافتی به پلاسمای سیتراته انجام می‌گیرد و زمان لازم برای ایجاد لخته، زمان پروترومبین می‌باشد (۴، ۵). ترومبوپلاستین بافتی در حضور کلسیم، مسیر خارجی انعقاد را فعال می‌کند. بنابراین آزمایش PT به منظور تشخیص کمبود مادرزادی یا اکتسابی فاکتورهای I، II، V، VII و X به کار می‌رود (۶، ۷). داروهای ضد انعقاد خوراکی، سنتز کبدی فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K یعنی فاکتورهای II، VII، IX و X را مختل می‌کنند و آزمایش PT سه فاکتور (II, VII, X) از این چهار فاکتور را اندازه‌گیری می‌کند. بنابراین آزمایش PT برای کنترل درمان با داروهای ضد انعقاد خوراکی نیز استفاده می‌شود (۶-۸). علاوه بر روشهای مختلف دستی، دستگاههای اتوماتیک مختلف نیز برای انجام آزمایش PT مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۸). از نظر کاربردی اصطلاح ترومبوپلاستین معمولاً به عصارهٔ فسفولیپید - پروتئینی بافتهای شش، مغز و جفت اشاره می‌کند که فاکتور بافتی و فسفولیپیدهای لازم برای فعال نمودن فاکتور X توسط فاکتور VII را شامل می‌شود (۵). امروزه معرفهای ترومبوپلاستین بسیاری در دسترس می‌باشند که از مغز، شش یا جفت انسان، خرگوش، گاو یا میمون به دست آمده‌اند (۹). روشهای مختلف گزارش نمودن نتیجهٔ آزمایش زمان پروترومبین به قرار زیر است.

● **زمان پروترومبین به ثانیه.** ساده‌ترین روش گزارش نمودن نتیجهٔ آزمایش PT، بیان PT به ثانیه است (۳). PT به ترومبوپلاستین و روش انجام آزمایش وابسته می‌باشد (۱۰).

● **درصد فعالیت پروترومبین (PAP).** فعالیت پروترومبین با مراجعه به منحنی رقّت به دست می‌آید. منحنی رقّت یا با رقیق نمودن مخلوط پلاسمایی طبیعی در سرم فیزیولوژی به دست می‌آید یا متوسط چندین منحنی رقّت می‌باشد که هر کدام از رقیق نمودن یک پلاسمای طبیعی در سرم فیزیولوژی به دست آمده‌اند. برای ترسیم منحنی رقّت، سرم فیزیولوژی (کلرید سدیم ۰/۹ درصد) و محلول بافر (بافر میکائیلیس) استفاده شده است (۱۰). PAP به معرف ترمبوپلاستین و رقیق کننده بکار رفته وابسته می‌باشد(۳، ۱۰).

● **نسبت زمان پروترومبین (Prothrombin Time Ratio).** نسبت زمان پروترومبین عبارت از نسبت PT بیمار به میانگین PT نرمال MNPT (Mean Normal Prothrombin) می‌باشد. MNPT

۱- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

www.SID.ir

Archive of SID

میانگین هندسی مقادیر PT نمونه‌های پلاسمایی تازه حداقل ۲۰ فرد سالم می‌باشد که با ترومبوپلاستین و روش بکار رفته برای تعیین PT بیمار تست شده‌اند (۱۰، ۱۱). چون مقادیر PT از توزیع نرمال پیروی نمی‌کنند بنابراین تبدیل آنها به لگاریتم و محاسبهٔ میانگین هندسی توصیه می‌شود(۵، ۱۲). استفاده از PTR به جای PT مقداری از انحراف ناشی از روش تشخیص لخته در آزمایش PT را حذف می‌کند چون اگر PT بیمار و نرمال به یک نسبت تغییر کنند نسبت تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. اما PTR نیز به ترومبوپلاستین و تا اندازه‌ای روش انجام آزمایش وابسته می‌باشد (۱۰، ۱۳).

● **ایندکس پروترومبین** PI (Prothrombin Index). این روش کمتر استفاده می‌شود. ایندکس پروترومبین رابطه معکوس با PTR دارد که به صورت درصد بیان می‌شود و به راحتی با PAP اشتباه می‌شود (۳).

● INR (International Normalized Ratio). پاسخ‌گویی ترومبوپلاستین‌ها به اثرات داروهای ضد انعقاد متفاوت است. این اختلاف ناشی از تفاوت منبع و روش تهیهٔ ترومبوپلاستین می‌باشد. تفاوت پاسخگویی بین ترومبوپلاستین‌های تهیه شده از یک منبع توسط سازندگان مختلف همچنین بین سریهای ساخت مختلف یک ترومبوپلاستین نیز وجود دارد (۴، ۱۳-۱۶).

روش قابل اجرا برای استاندارد نمودن آزمایش PT پیشنهاد گردید و آن عبارت از کالیبراسیون معرفها در مقابل ترومبوپلاستین رفرانس اولیه IRP 67/40 بود (۸). مدل کالیبراسیون بر اساس الگوهای ارایه شده توسط کمیته بین‌المللی ترومبوز (ICTH)، سازمان جهانی بهداشت (WHO) و کمیتهٔ بین‌المللی استاندارد در خون‌شناسی (ICSH) انتخاب گردید (۹، ۱۷، ۱۸). سیستم استاندارد نمودن بین المللی آزمایش PT هر سیستم را از طریق یک معادلهٔ ساده به سیستم رفرانس مرتبط می‌کند. معادله به صورت:

$$PTR\ 67/40 = PTR_{Test}^{ISI}$$

می‌باشد. در این معادله، PTR به دست آمده از طریق آزمایش به PTR به دست آمده با IRP 67/40 تبدیل می‌شود. PTR 67/40 معمولاً INR نامیده می‌شود و ISI بیانگر حساسیت سیستم آزمایش در مقایسه با حساسیت IRP 67/40 به کاهش ایجاد شده در فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K توسط داروهای ضد انعقادی خوراکی می‌باشد. ISI معرف ترومبوپلاستین IRP 67/40 عدد یک در نظر گرفته می‌شود (۱۲). سیستم استاندارد نمودن بین‌المللی آزمایش PT بر پایهٔ سلسله مراتب فرآورده‌های رفرانس قرار دارد. وجود فرآورده‌های رفرانس متعدد به علت اندازهٔ محدود سری ساخت آنها ضرورت دارد. به علاوه تهیهٔ معرفهای ترومبوپلاستین مورد استفاده از منابع مختلف، وجود فرآورده‌های رفرانس تهیه شده از منابع مختلف را ضرورت می‌بخشد (۱۰)، زیرا به منظور بالا بردن دقت کالیبراسیون یک ترومبوپلاستین مقایسه باید بین فرآورده‌های مشابه از گونه‌های یکسان شود (۸).

روشها.

● **معرفها.** کیت PT Biomerieux sa, Marcy Etoile France (Lot No. 240294/672804)، ویالهای مورد نیاز کیت بیومریو پس از اطمینان از تاریخ انقضای معتبر و آماده شدن به منظور یکنواخت کردن با یکدیگر مخلوط شدند و سپس در مقادیر لازم برای استفاده در لوله‌های آزمایش درب‌دار ریخته شده و فریز شدند.

معرف ترومبوپلاستین تهیه شده از مغز خرگوش به دست آمد. برای تهیهٔ آن ابتدا بافت مغز با استفاده از روش Volle به پودر تبدیل گردید (۱۹) و سپس از پودر عصارهٔ سرم فیزیولوژی تهیه شد (۲۰-۲۵). معرف تهیه شده در مقادیر مناسب برای استفاده در لوله‌های آزمایش درب‌دار ریخته شد و به منظور پایداری بیشتر فریز گردید (۱۱، ۲۲، ۲۶، ۲۷).

● **نمونه‌های خون.** نمونه‌های خون وریدی ۲۳ فرد سالم و ۳۹ بیمار که با وارفارین درمان می‌شدند مورد مطالعه قرار گرفتند. برای تهیهٔ نمونهٔ خون، ۴/۵ میلی‌لیتر خون بدون تأخیر در لوله آزمایش حاوی ۰/۵ میلی لیتر محلول سیترات سدیم ۳/۵ درصد وارد می‌شد. لوله چند بار به آرامی برگردانده می‌شد تا خون و محلول سیترات سدیم مخلوط شوند (۸). لوله‌های حاوی خون سیتراته در دمای آزمایشگاه قرار گرفته (۸، ۱۱) و در اسرع وقت سانتریفوژ شدند (۲۸). سانتریفوژ با دور ۲۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه انجام گرفت تا پلاسمای فاقد پلاکت به دست آید. پلاسماها تا موقع آزمایش در دمای آزمایشگاه قرار گرفتند (۱۱، ۱۷، ۲۹). آزمایش PT روی پلاسماها در عرض ۴ ساعت پس از خون‌گیری انجام گرفت. خون‌گیری برای جلوگیری از همولیز و آلودگی بافتی با سرنگ یکبار مصرف انجام گرفت (۲۸). نحوه انجام آزمایش PT با دو معرف به روش Manual tilt tube technique بود (۲۸) و کلیه آزمایشها در ۹ روز غیر متوالی انجام شدند.

● **بیماران.** بیماران مورد مطالعه به صورت تصادفی از بیمارانی انتخاب شدند که برای حداقل یکماه با وارفارین درمان می‌شدند و برای انجام آزمایش PT به آزمایشگاه بیمارستان نور اصفهان مراجعه نموده بودند. برای هر بیمار پرسشنامه‌ای تکمیل می‌شد.

● **ترسیم منحنی رقّت.** برای محاسبهٔ PAP منحنی رقّت دو معرف ترومبوپلاستین ترسیم گردید. این منحنی‌ها میانگین سه منحنی در فواصل ۵ روز (یک روز بعد از فریز، ۵ روز بعداز فریز و ۱۰ روز بعد از فریز کردن معرف) بودند (۱۱، ۲۳، ۲۹).

● **کالیبراسیون و محاسبات آماری.** برای تعیین ISI معرف تهیه شده کیت بیومریو به عنوان رفرانس در نظر گرفته شد و معرف تهیه شده در مقابل آن کالیبره گردید (۳۰). خط کالیبراسیون با استفاده از مقادیر PT تمام افراد سالم مورد مطالعه و بیمارانی که حداقل یک ماه وارفارین را با دوز ثابت مصرف نموده بودند (بیماران پایدار شده با وارفارین به مدت حداقل یک ماه) و INR محاسبه شدهٔ آنها با کیت بیومریو در محدودهٔ ۱/۵ تا ۵ بود محاسبه گردید (۹). محاسبه خط کالیبراسیون با آنالیز رگرسیون ارتوگونال انجام گرفت (۸، ۲۸). برای مقایسهٔ روشهای مختلف گزارش نمودن آزمایش PT از مقادیر PT، PAP، PTR و INR تمام بیماران مورد مطالعه با استفاده از دو معرف استفاده گردید.

مقادیر PAP با مراجعه به منحنی‌های رقّت دو معرف، محاسبه

www.SID.ir

Archive of SID

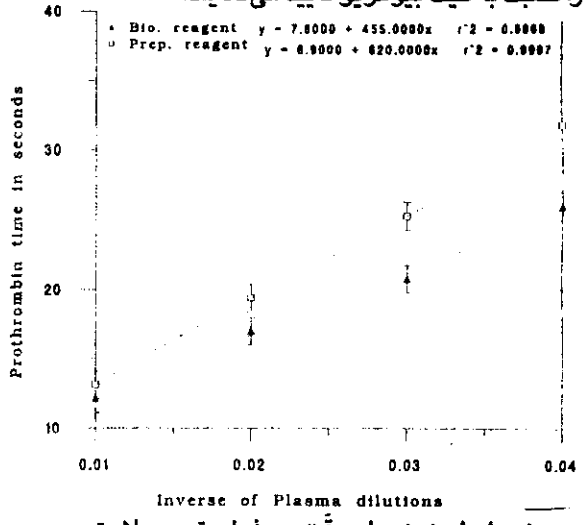
شدند (نمودار ۱). مقادیر PTR با تقسیم PT بیمار بر MNPT محاسبه شد. MNPT میانگین هندسی مقادیر PT تمام افراد سالم مورد مطالعه در نظر گرفته شد. میانگین هندسی مقادیر PT با محاسبهٔ آنتی‌لگاریتم میانگین لگاریتم‌های مقادیر PT به دست آمد (۱۱). مقادیر INR از فرمول $INR = PTR_{Test}^{ISI}$ محاسبه شد. بررسی ارتباط مقادیر PT، PAP، PTR و INR بیماران مورد مطالعه به دست آمده با دو معرف با آنالیز رگرسیون خطی انجام گرفت.

● ارزیابی کیفیت کنترل بیماران درمان شده با وارفارین. به منظور ارزیابی کیفیت کنترل بیمارانی که در حال درمان با وارفارین بودند از مقادیر INR بیماران پایدار شده با وارفارین به مدت حداقل یک ماه با استفاده از دو معرف استفاده گردید.

نتایج.

■ نتایج منحنی‌های رقّت معرفهای ترومبوپلاستین. در مقایسه منحنی‌های رقّت دو معرف مشاهده می‌شود که منحنی رقّت معرف ساخته شده بالاتر از منحنی رقّت کیت بیومریو قرار دارد و این نشان می‌دهد که مقادیر PT رقّت‌های مختلف پلاسما با استفاده از معرف ساخته شده طولانی‌تر از مقادیر PT با استفاده از کیت بیومریو می‌باشد (نمودار ۱).

همچنین با افزایش رقّت مخلوط پلاسمایی، منحنی رقّت معرف ساخته شده از منحنی رقّت کیت بیومریو بیشتر فاصله می‌گیرد. بنابراین منحنی‌های رقّت دو معرف، حساسیت بیشتر معرف ساخته شده را نسبت به کیت بیومریو تأیید می‌نمایند.



نمودار ۱. منحنی‌های رقّت معرفهای ترومبوپلاستین.

■ نتایج نهایی کالیبراسیون. نتایج نهایی کالیبراسیون کیت بیومریو در مقابل معرف ساخته شده در جدول ۱ آمده است. بررسی آماری مقادیر PT (افراد سالم و بیماران) مورد استفاده در محاسبات کالیبراسیون با استفاده از آزمون T روی نمونه‌های وابسته، نشان می‌دهد که بین مقادیر PT افراد سالم با استفاده از دو معرف همچنین بین مقادیر PT بیماران با استفاده از دو معرف اختلاف معنی‌دار وجود دارد و مقادیر PT افراد سالم و بیماران با استفاده از معرف ساخته شده طولانی‌تر از مقادیر PT افراد سالم و بیماران با استفاده از کیت بیومریو هستند ($P < ۰/۰۵$). البته ISI معرف ساخته شده نسبت به بیومریو به رفرانس سازمان جهانی بهداشت نزدیک‌تر است.

جدول ۱. میانگین‌های هندسی زمانهای پروترومبین، محدودهٔ نرمال زمان پروترومبین و ISI معرفهای ترومبوپلاستین.

نوع معرف	میانگین هندسی مقادیر PT افرادسالم (ثانیه)	میانگین هندسی مقادیر PT بیماران (ثانیه)	ISI	محدودهٔ نرمال MNPT±2SD (ثانیه)
کیت بیومریو	۱۲/۱	۲۱/۷	۲/۰۵	۱۲/۱±۰/۷
معرف‌تهیه‌شده	۱۳/۱	۲۶/۴	۱/۷	۱۳/۱±۲/۲

■ مقایسهٔ روشهای مختلف گزارش نمودن آزمایش PT. حاصل مقایسه معرفهای ساخته شده و کیت بیومریو با استفاده از روشهای مختلف گزارش نمودن نتیجه آزمایش PT در نمودار ۲ مشاهده می‌شود. مقایسه این روشها از مقادیر PT، PAP، PTR، INR تمام بیماران مورد مطالعه با استفاده از دو معرف و به وسیله آنالیز رگرسیون خطی صورت پذیرفته است.

همانطور که مشاهده می‌شود خط رگرسیون به دست آمده از مقادیر INR از ضریب همبستگی بالاتری ($r^2=۰/۸۸$) نسبت به سه خط دیگر برخوردار می‌باشد.

■ ارزیابی کیفیت کنترل بیمارانی که با وارفارین درمان می‌شدند. نتایج ارزیابی کیفیت کنترل بیماران درمان شده با وارفارین با استفاده از دو معرف نشان می‌دهد که از ۳۶ بیمار، ۳۱ درصدشان با کیت بیومریو و ۲۸ درصدشان با معرف تهیه شده در محدوده درمانی، ۱۱ درصدشان با هر دو معرف پایین‌تر از محدوده درمانی و ۵۸ درصدشان با کیت بیومریو و ۶۱ درصدشان با معرف تهیه شده بالاتر از محدوده درمانی قرار داشتند (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع فراوانی بیماران پایدار شده با وارفارین بر حسب میزان INR با معرفهای ترومبوپلاستین

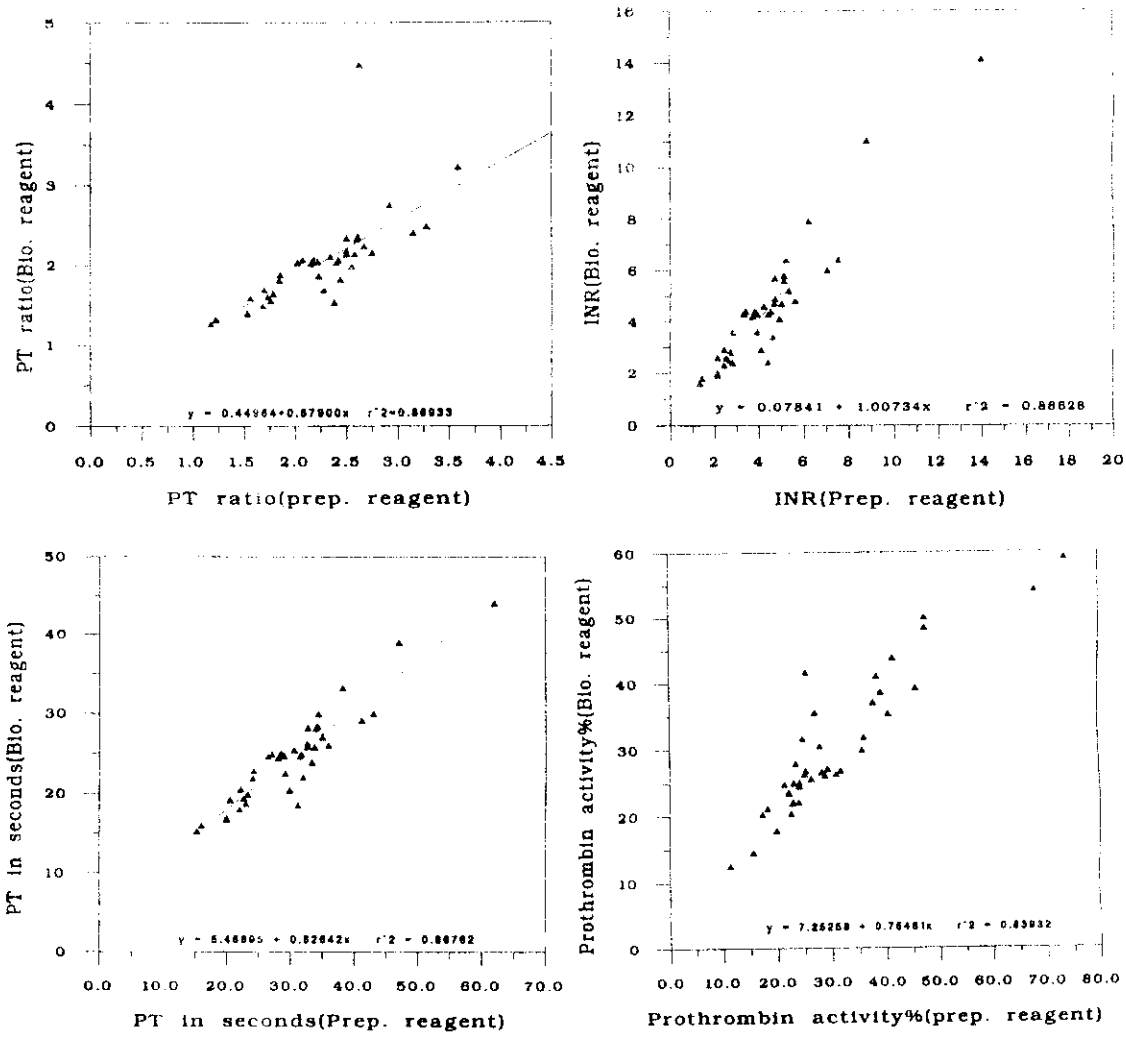
مقدار INR	نوع معرف	
	کیت بیومریو تعداد (درصد)	معرف تهیه شده تعداد (درصد)
INRدر محدودهٔ درمانی	۱۱ (۳۱)	۱۰ (۲۸)
INR بالای محدودهٔ درمانی	۲۱ (۵۸)	۲۲ (۶۱)
INR زیر محدودهٔ درمانی	۴ (۱۱)	۴ (۱۱)

بحث.

خط رگرسیون به دست آمده از مقادیر PT بیماران مورد مطالعه با استفاده از دو معرف از ضریب همبستگی بالایی برخوردار می‌باشد که نمایانگر پراکندگی کم نقاط اطراف خط می‌باشد و اینکه دو معرف قابل مقایسه هستند. خط از مبدأ عبور نکرده و شیب آن از عدد یک فاصله دارد که نشان می‌دهد مقادیر PT به دست آمده با

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۲. مقایسه معرفهای ترومبوپلاستین
با استفاده از روشهای مختلف (PT[۴], PAP[۳], PTR[۲], INR[۱])

به علاوه با وجود استفاده از رقیق کنندهٔ یکسان (بافر میکائیلیس) برای دو معرف، مقادیر PAP به دست آمده با استفاده از دو معرف متفاوت هستند که این تأییدی بر وابسته بودن PAP به معرف بکار رفته برای انجام آزمایش می‌باشد و اینکه استفاده از PAP روش مناسبی برای استاندارد نمودن آزمایش PT نمی‌باشد. ضریب همبستگی خط رگرسیون محاسبه شده از مقادیر PTR بیماران مورد مطالعه با استفاده از دو معرف مشابه ضریب همبستگی خط به دست آمده از مقادیر PT بیماران می‌باشد. شیب خط با شیب دو خط قبلی قابل مقایسه است ولی این خط نسبت به دو خط قبلی بسیار نزدیکتر به مبدأ می‌باشد. این توضیحات نشان می‌دهد که استفاده از PTR، قابلیت تعویض نتایج به دست آمده با استفاده از دو معرف را افزایش می‌دهد. قابلیت تعویض مقادیر PTR به دست آمده با استفاده از دو معرف با

استفاده از معرف تهیه شده طولانی‌تر از مقادیر PT به دست آمده با استفاده از کیت بیومریو می‌باشند و قابلیت تعویض مقادیر PT به دست آمده با استفاده از دو معرف با افزایش PT کاهش می‌یابد. به علاوه مشاهده می‌شود که با وجود استفاده از روش آزمایش یکسان (روش دستی) با دو معرف، مقادیر PT به دست آمده با استفاده از دو معرف متفاوت هستند و این تأییدی بر وابسته بودن PT به حساسیت معرف بکار رفته برای انجام آزمایش می‌باشد و اینکه PT به تنهایی روش مناسبی برای گزارش نمودن نتیجهٔ آزمایش PT نمی‌باشد. خط رگرسیون به دست آمده از مقادیر PAP بیماران مورد مطالعه با استفاده از معرفهای ترومبوپلاستین از ضریب همبستگی نسبتاً بالایی برخوردار می‌باشد که نمایانگر پراکندگی نسبتاً کم نقاط اطراف خط است و اینکه این دو معرف قابل مقایسه هستند. اما خط از مبدأ عبور نکرده و شیب آن نیز از عدد یک فاصله دارد که این نشان می‌دهد که مقادیر PAP به دست آمده با استفاده از **دو معرف قابل معاوضع نیستند. قابلیت تعویض مقادیر PAP به** دست آمده با استفاده از دو معرف با افزایش PAP کاهش می‌یابد و افزایش PTR کاهش می‌یابد به علاوه مشاهده می‌گردد که استفاده از PTR کامی در جهت استاندارد نمودن آزمایش PT می‌باشد ولی PTR نیز تحت تأثیر معرف بکار رفته برای انجام آزمایش می‌باشد. خط رگرسیون به دست آمده از مقادیر INR بیماران مورد مطالعه با استفاده از دو معرف از ضریب همبستگی بالاتری نسبت به سه خط قبلی برخوردار می‌باشد. شیب خط تقریباً یک و خط بسیار نزدیک به مبدأ قرار دارد و زاویهٔ آن با محور X تقریباً ۴۵ درجه است. این خط نشان می‌دهد که قابلیت تعویض مقادیر INR به دست آمده با استفاده از دو معرف بسیار بالا و INR مستقل از حساسیت معرف ترومبوپلاستین به کار رفته برای انجام آزمایش PT می‌باشد. به علاوه، سیستم INR روش مناسبی برای استاندارد نمودن آزمایش PT می‌باشد. از ۳۶ بیمار مورد مطالعه که با وارفارین درمان می‌شدند یک نفر مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلب و ۳۵ نفر مبتلا به دریچهٔ مکانیکی قلب بودند. محدوده درمانی INR برای **بیماران مبتلا به تنگی میترال ۲ تا ۳ و برای بیماران دارای دریچه** مکانیکی قلب ۲/۵ تا ۳/۵ می‌باشد. در این تحقیق، محدوده درمانی

www.SID.ir

Archive of SID

معرف تهیه شده به ترتیب ۶۹ و ۷۲ درصد از بیماران مورد مطالعه INR بالای حد درمانی داشتند که به کنترل نامناسب اینگونه بیماران اشاره می‌نماید. از آنجاییکه اکثر بیماران برای تمامی عمر از داروی وارفارین باید استفاده کنند تأسیس کلینیکهای مخصوص مراقبت و کنترل منظم آزمایش PT و INR برای این بیماران بسیار ضروری به نظر می‌رسد.

قدردانی و تشکر.

در پایان لازم است از زحمات ارزشمند جناب آقای آزرم در آزمایشگاه بیمارستان سیدالشهداء و سرکار خانم اکرم کریمی که در حروف نگاری این مقاله نهایت تلاش و دقت را نمودند سپاسگزاری نماییم.

مراجع.

1- Quick AJ, Stanley Brown M, Bancroft FW. A Study of the coagulation defect in hemophilia and in jandice. Am J Med Sci 1935; 190: 501-11.
2- Quick AJ. The prothrombin in hemophilia and in obstructive jundice. J Biol Chem 1935; 109: 123-124.
3- Dacie JV, Lewis SM. Practical hematology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1984: 216-218, 259-264, 433-434.
4- Vanscoy GY, Krause JR. Warfarin and the international normalized ratio: reducing interlaboratory effects. DICP 1991; 25(11): 1190-2.
5- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller H, Bussey H. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1995; 108(4): Suppl. 2315-2465.
6- Thromboplastin reagent for prothrombin time test/Helena Laboratories/Package Insert/1990.
7- Thromboplastin reagent for prothrombin time test/ortho Diagnostic Systems/Package Insert/1992.
8- Thomson JM. Blood coagulation and haemostasis: A practical guide. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1985: 341-409.
9- Moriarty HT, Lam po Tang PRL, Anastas N. Comparison thromboplastins using the ISI and INR system. Pathology. 1990; 22: 71-76.
10- Van den Besselaar AmHP. International standardization of laboratory control of oral anticoagulant therapy: A survey of theromboplastin reagents used for prothrombin time testing. J Heart Valve Dis 1993; 2 (1): 42-52.
11- Van den Besselaar AmHP. The response of Quic's prothrombin time test to oral anticoagulation: influence of thromboplastin source and calcium chloride concentration. Arch Patho Lab Med 1994; 118: 145-9.
12- Tas'o C, Swedlund J, Neofotistos D. Implications of use of low international sensitivity index thromboplastins in prothrombin time testing. Arch Pathol Lab Med 1994; 118 (12): 1183-7.
13- Foster PA. Problems with the international normalized ratio. Blood 1992; 80 (10): 2690-1.
14- Drug Facts and Comparisons. St Louis, Facts and Comparisons, 1996; 323-331.
15- Bradlow BA, Gomperts Ed, Hockley J. A human brain thromboplastin standard for distribution in south Africa. S Afr Med J 1976; 50 (50): 1989-92.
16- Poller LA. Simple nomogram for the derivation of international normalized ratios for the standardization of prothrombin times. Thromb Haemost 1988; 60 (11): 18-20.
17- Poggio M, Van den Besselaar AmHP, Van der Veld EA, Bertine RM. The effect of some instruments for prothrombin time testing on the international sensitivity index (ISI) of two rabbit tissue thromboplastin reagents. Thromb Haemost 1989; 62 (3): 868-74.
18- Loeliger EA. The effect of instrumentation on thromboplastin calibration. Thromb Haemost 1992; 67(5): 588-9.
19- Volle NH. Extraction of thrombokinase. U.S. 2, 349, 316, May 23, 1944, Via Chem abs. 39 (p724).
20- Hurn M, Barker MW, Magath TB. The determination of prothrombin time following the adminstration of dicumarol with special reference to thromboplastin. J Lab Clin Med 1945; 30: 432-47.
21- Brambel CE. Thromboplastin reagent: Development of a more suitable preparation for measuring accelerated clotting tendency and for use following adminstration of dicumarol. Arch Surg 1945; 50: 137-47.
22- Quick AJ. the nature of the bleeding in jundice. JAMA 1983; 110: 1658-1662.
23- Fuller J. Frozen thromboplastin extracts in prothrombin determination. Am J Clin Pathol 1947; 17: 891-6.
24- Swart EA, Singher HO. Preparation of a standard thromboplastin for use in prothrombin time assays. Am J Clin Pathol 1961; 35: 184-9.
25 - Spurling NW, Sarvory J. The influence of residual factor VII on the Sensitivity of brain thromboplastin. Thromb Haemost 1978; 39(3): 592-9.
26- Quick AJ. Hemorrhagic diseases. Philadelphia: Lea & Febiger 1957; 375-87.
27- Quick AJ. Hemorrhagic diseases and thrombosis. Philadelphia: Lea & Febiger 1966: 391-5, 437-9.
28- WHO Expert Committee on Biological Standardization, 33rd Report. WHO Technical Report Series 1983; 687: 81-105.
29- Thromboplastin with calcium/Biomerieux SA/Package Insert/1993.
30- Bird AR, Kossew B, Mulligan TP. Regional Thromboplastin standardization using a human brain extract. S Afr Med J 1989; 75 (11): 538-40.

www.SID.ir