

دکتر جهان‌شاه صالح
دکتر امان‌الله رفوآه
دکتر منوچهر آرامی

استاد کرسی جراحی بیماریهای زنان
رئیس بخش آزمایشگاه بیمارستان زنان
دستیار

درمان نقصان فیبرینوژن در حاملگی با تزریق فیبرینوژن در بیمارستان زنان (۱)

از مجموعه مشاهدت و تجربیاتیکه طی بیست و شش سال اخیر در بیمارستان زنان حاصل شده است موارد متعددی را بخاطر دارد که بیماران در نتیجه خونریزی‌های شدید با وجود بکار بردن کلیه وسائل موجود تلف شده اند سرنوشت این قبیل بیماران منحصر بما نبوده بلکه گزارش اغلب بیمارستانها و دانشگاههای دنیا از این ماجرا حکایت مینماید تا اینکه ظرف چند سال اخیر گره این معمای لاینحل برای جهانیان گشوده شد و با مطالعاتیکه در روی فیبرینوژن پلاسما بعمل آمد عامل حقیقی این قبیل خونریزیهای وحشت‌زا کشف گردید و مشخص شد کمبود فیبرینوژن مولد این عارضه است با وجود اینکه فیبرینوژن بسیار گران قیمت و تهیه آن خارج از اشکال نبود لازم دانست که برای بیمارستان

زنان که در حقیقت یکی از مراکز اصلی مراجعات زایمانهای غیرطبیعی در تهران است مقداری تهیه و در دسترس قرار گیرد بدین منظور با زحمت فراوان مقداری فیبرینوژن از آمریکا تهیه و در بانک خون بیمارستان زنان ذخیره نمود و خوشبختانه وجود این سلاح پزشکی تاکنون چندین نفر را از مرگ حتمی در این بیمارستان و سایر بیمارستانها که به آنها کمک شده است نجات داده است از اینرو لازم دانست مشاهداتی چند که در این زمینه برای اولین بار در ایران با تزریق فیبرینوژن تهیه شده است عرضه بدارد تا همکاران از نتایج آن مستحضر شوند . امروزه مسئله کمبود فیبرینوژن از تاریکی و ابهام گذشته خارج شده و بصورت عارضه مشخص و قابل اهمیت در آمده است تا سال ۱۹۵۵ در تمام

۲- نظریه انحلال فیبرین یا فیبر-
 ینولیز - وقتی مقداری لخته خون یا
 جنین مرده یا هر جسم خارجی دیگر
 در داخل رحم محبوس شود سبب
 تراوش آنزیمی از جدار رحم میشود

روش آزمایشگاهی تعیین مقدار فیبرین (۵)

اساس این طریقه ته نشین نمودن و جدا کردن
 فیبرین از پلاسمای خون است و این عمل در نتیجه
 مهاجرت کاروردو کلسیم با پلاسمای اگسالاته انجام
 میگردد. رسوب حاصله را پس از شستو خشک
 نموده و از وزن آن خاکستری را که از
 کالسیناسیون فیبرین بدست میآید کم مینمایند
 (رجوع شود به مرجع شماره ۳)

مواد واسبابهای مورد نیاز :

۱- ۱۵ سانتی متر مکعب خون اگسالاته

۲- دستگاه ساتریفوژور

۳- ظرف ۱۰۰ و ۲۵۰ سانتی متر مکعبی

۴- کاغذ صافی

۵- توری نازی

۶- دستگاه خشک کننده باخلاء سولفوریک

۷- اتو ۱۰۰ تا ۱۱۰ درجه

۸- کیسول پلاتین

۹- ترازوی دقیق

۱۰- بیبت ۵ سانتی متر مکعبی

۱۱- اگسالات دوسود بسیار نرم (ملح سدیک آن

بهرتر از پتاسیم است)

۱۲- محلول منعقد کننده پرفورول زیر :

کاروردوسدیم ۸ گرم

کلروردوکلسیم ۱۲۵۰ گرم

آب مقطر مقدار تا ۱۰۰۰ گرم

طرز آزمایش : اول ۱۵ سانتی متر مکعب

خون از رگ گرفته و در لوله ساتریفوژ که دارای

اگسالات خنثی پتاسیم به مقدار ۰/۰۳ گرم میباشد

ریخته و سر لوله را گذاشته شدت تکانه میدهند

تا اگسالات کاملاً حل شود سپس آنرا فوراً

ساتریفوژ کرده و ۵ سانتی متر مکعب از پلاسمای

آرا در صد سانتی متر مکعب محلول منعقد کننده

میریزند.

دوم - بعد از سه ساعت در حرارت آزمایشگاه

(۱۸-۲۰ درجه) قرار میدهند مدت انعقاد بر حسب

موارد مختلفه فرق کرده و پس از انعقاد دلمه ای که

بآسانی از جدار ظرف جدا میشود پدیدار میگردد.

سوم - دلمه خون را در روی پارچه ریخته

و وقتی تمام مایع آن خارج شد زیر آب قرار میدهند

باین ترتیب فیبرین بخوبی جدا شده بشکل یک

طریقه

5 - Whipple, Froster, Sassier

دقت این طریقه ۹۶ تا ۹۷٪ است در حال عادی بطور ناشنا مقدار فیبرین ۰.۴-۰.۵ گرم در لیتر پلاسما است اگر از ۳/۵ گرم کمتر باشد (عیبوفیبرینی) میگویند کم بودن فیبرین دلیل بارزی براختلال کبدی است و دردوران سیروز کمبود فیبرین با تشدید بیماری ارتباط کامل دارد و دریرقان عفونی نیز نقصان فیبرین دیده میشود ولی در سرطان کبد و کبد قلبی ویرقان احتسابی کبد مقدار فیبرین تقریباً طبیعی است برای پیش آگهی مقدار فیبرین مهم بوده بلکه منحنی تغییرات آن اهمیت دارد در بعضی از بیماریهای عفونی مقدار فیبرین خون زیاد میشود و گاهی به ده گرم میرسد (ذات‌الریه، رماتیسیم مفصلی حاد - نفروز - لیپوئیدیک)

تعیین فوری مقدار فیبرینوژن (۶)

با این طریق میتوان در ظرف چند دقیقه کیفیت نسبی فیبرینوژن را تعیین نمود چون گاهی در موارد فوری و فوری باید مقدار فیبرینوژن را بطور سریع معلوم ساخت تا بتوان حیات مریض را بموقع نجات بخشید در این طریقه ترمبین انسانی استعمال میشود در آزمایشگاه بیمارستان زنان ترمبین کارخانه (ازتو که بنام فیبرین دکس (۷) موسومست بکار میبرود و آن بصورت آمپولهای است که هر یک دارای پنجاه واحد ن.ای.ه. (۸)

خمیر الاستیک در میآید که باز با آب مقطر آنرا میشویند بعد از شستشو فیبرین دیگر دارای کارور نبوده. بلکه اگسالات دوکلسیم دارد که در نتیجه بکار بردن اگسالات دوپتاسیم حاصل شده است. سپس آنرا در روی شیشه ساعتی که دقیقاً وزن شده قرار میدهند و مدت شش ساعت در اتو ۱۱۰ درجه میگذارند.

چهارم - بعد آنرا سرد کرده و در دسیکاتور وزن آنرا بدست میآورند و وزن شیشه ساعت را از آن کم میکنند فرض میشود که وزن آن (فیبرین + اگسالات و کلسیم) P باشد.

پنجم - این فیبرین کلسینه را در کیسول پلاتین وزن شده قرار داده و مدت ده دقیقه بشدت حرارت میدهند تا اگسالات دوکلسیم به آهک تبدیل شود سپس مدت کوتاهی آنرا در دسیکاتور (بهتر است درخلاء باشد) میگذارند و بعد از آن وزن کیسول را بطور دقیق اندازه میگیرند فرض میکنیم این اضافه وزن باشد که مقدار خاکستر حاصله است و بعد با فرمول زیر مقدار اگسالات دوکلسیم را که p' باشد حساب میکنیم.

$$p' = P \times 2/6$$

اختلاف $p - p'$ مقدار فیبرین بدون اگسالات دوکلسیم میباشد.

و لذا مقدار فیبرین در لیتر عبارت است از

$$(P - p') \times 200$$

ترمیم خشک بوده و بمقدار دو هزار تیمروسال (۹) برای حفاظت آن بکار رفته و دارای تاریخ مصرف میباشد و باید در کمتر از ۵ درجه سانتی گراد نگهداری شود. در موقع استعمال یکی از آمپولها را با یکساعتی متر مکعب سرم فیزیولوژیک مخلوط کرده و پس از محلول شدن بیش از ۶ ساعت نمیتوان از آن استفاده نمود آزمایش را در حرارت معمولی آزمایشگاه بطریق زیر انجام می دهند.

۱ - ۲۰ سانتی متر مکعب (یکقطره) پلاسمائی را که از خون اگسالته بیمار بدست آمده در لوله ای ۱۰×۷۵ میلیهتر میریزند.

۲ - در لوله دیگر ۲۰ سانتی متر مکعب پلاسمای خون طبیعی اگسالته بعنوان شاهد بکار میروند.

۳-۲۰ سی سی (یکقطره) از فیبریندکس بهتر لوله اضافه میکنند.

۴ - فوری باید ساعت را نگاه کرد.

۵ - لوله ها را بطور آهسته عود ثانیه یکدفعه تکان میدهند (جاو عقب میرند)

تفسیر

الف - هیپوفیبرینوژن امی در صورتیست که بعد از (۶۰) ثانیه هنوز انعقادی حاصل نشود.

ب - وقتی مقدار فیبرینوژن طبیعی است که بعد از ۵-۱۰ ثانیه انعقاد شروع شود ولی پس از ۳۰ تا ۴۵ - ۶۰ ثانیه کاهش انعقاد گردد بطوری که

بعد از لوله کاهش یافته و سبک و نرمی نداشته باشد.

اگر لوله شاهد مقدار فیبرینوژن را بطور طبیعی نشان ندهد آزمایش را باخون جدید باید تکرار نمود.

گاهی ممکن است در موارد کمی فیبرینوژن باز انعقاد قبل از ۶۰ ثانیه دیده شود ولی این انعقاد محکم و شدید نبوده و بعد از پنجسبده و در صورت حرکت توی لوله میافزد.

برای جلوگیری از اشتباه باید خوبی که آزمایش میشود بهیچوجه لخته نداشته باشد واگسالته نیز بمقدار زیاد بکار نرود و لوله ها کاهش تمیز و خشک بوده و فیبریندکسی که صورت محلول درآمده قبل از ۶ ساعت استعمال گردد.

با این طریقه مقدار دقیق فیبرینوژن بدست نمایی آید ولی مقدار نسبی آن برای اخذ تصمیم فوری و تعیین تکلیف بیمار کافی میباشد.

تا این اواخر برای درمان نقصان و یا فقدان فیبرینوژن از خون و پلاسمای استفاده مینمودند تا اینکه در سال ۱۹۴۹ مالونی، واگان (۱۰) و گورمان (۱۱) یک مورد آفیبرینوژن امی را بعلت جدا شدن قبل از موقع جفت شرح دادند که باموفقیت بوسیله کوهن فراکسیون (۱۲) (که حاوی فیبرینوژن است) درمان نمودند از آن بعد وسایل بهتر تصفیه

فیبریونژن ایجاد شده است و موارد متعددی از نقصان فیبریونژن بوسیله فیبریونژن معالجه گردیده است کسیکه در راه تصفیه فیبریونژن پیشقدم شد کاتر (۱۳) میباشد . اسم تجارتي فیبریونژن پارانوژن (۱۴) میباشد که عبارت از فیبریونژن خشک شده انسانی است که از پلاسمای انسان بدست آمده است و در معرض اشعه فوق بنفش قرار گرفته است .

معینا این طریقه استریلیزاسیون برای غیر فعال ساختن تمام ویروسها منجمله ویروس SH قابل اعتماد نمیشود . لذا یکی از خطرات تزریق فیبریونژن انسانی هپاتیت ویروسی است که در ۰٫۵ درصد موارد دیده میشود .

پارانوژن در شیشه های يك گرمی موجود است که در پنجاه سانتی متر مکعب آب مقطر حل نموده و حداکثر تا یکساعت پس از حل کردن باید قطره قطره داخل رگ تزریق شود .

اینک بذکر شرح حال چند مورد بیمار مبتلا به عارضه کمبود یا فقدان فیبریونژن که اخیرا در بیمارستان زنان مشاهده و با تزریق فیبریونژن درمان پیدانموده اند و مبادرت میورزد .

۱- زهرا داداش ۳۵ ساله MP4 ساعت ۸٫۴۵ بعد از ظهر ۲۴٫۵٫۳۹ بعلت دل درد و ضعف شدید بیخس زایمان - بیمارستان زنان مراجعه نموده است ناراحتی بیمار ۵ ساعت قبل شروع شده است بیمار ۸ ماه قاعدگی خود را عقب انداخته است ۲۰ روز پیش بعلت خونریزی مراجعه که پس از بهبود با استراحت و درمان طبی مرخص گردیده است قیافه بیمار از آنمی شدید و درد و ناراحتی حکایت میکرد شکم سفت دارای انقباض دائم حدود رحم بعلت سفتی شکم نامعلوم و طرز قرار گرفتن بچه غیر قابل تشخیص است - صدای قلب جنین شنیده نمیشود . در معاینه دستگاه تناسلی دهانه رحم باندازه ۴ سانتی متر باز است کیسه آب موجود . افسمان ۳۰٫۰ و سربچه در پشت آن حس میشود فشار خون ۷-۱۰٫۵ است با این علائم تشخیص جدا شدن قبل از موقع جفت داده شد جهت تسریع زایمان اقدام و کیسه آب مصنوعا پاره گردید پس از یکساعت زایمان بطور طبیعی انجام . نوزاد پسری مرده خود بخود متولد شد بلافاصله جفت و پرده ها بطور کامل خارج شد و همراه آن مقدار زیادی لخته خون خارج شد که بیش از يك کیلو گرم وزن داشت بعد از

خون وی بحدود عادی رسید و هشت روز بعد از زایمان از بیمارستان مرخص گردید .

نتیجه

۱ - در خونریزیهای دوران حاملگی مسئله کمبود فیبرینوژن همواره باید مورد توجه قرار گیرد .

۲ - در بیمارانیکه مشکوک بنقصان فیبرینوژن خون هستند آزمایش خون از نقطه نظر تعیین عیار فیبرینوژن ضروریست .

۳ - چنانچه علت خونریزی کمبود فیبرینوژن باشد با تزریق بموقع این دارو میتوان بیمار را از خطر مرگ حتمی نجات داد .

۴ - در مواردیکه دسترسی به فیبرینوژن نباشد میتوان از انتقال خون تازه استفاده نمود .

بیمار بمقدار کافی ترانسفوزیون گردید پس از مرتفع شدن علائم شوک و اصلاح شدن نبض بیمار و فشارخون جهت تسریع زایمان اقدام بپاره نمودن کیسه آب گردید درحالیکه دیلاتاسیون دوانگشت بود به فاصله نیم ساعت دهانه رحم کاملاً باز شد و زایمان بطور طبیعی انجام گردید نوزاد پسری بود مرده هفت ماهه بیرون آمد و جفت و پرده‌ها بلافاصله خود بخود خارج گردید خونریزی متوقف نگردیده و همچنان ادامه داشت تزریق سرم و پیتوسین و ترانسفوزیونهای مکرر نتیجه‌ای نداد و خونریزی متوقف نگردید بالاخره با تزریق یک گرم فیبرینوژن خونریزی قطع شد .

در روزهای بعد با داروهای مقوی و تغذیه کافی وضع بیمار بسرعت رو به بهبودی گذاشت اندازه فیبرینوژن

Jehan S. Saleh, M.D.
 Professor and Chairman
 Dept. of Gynecology,

A. Rafoua M.D.
 M. Arami, M.D.

Fibrinogen Deficiency in Pregnancy

(treated by intravenous administration of fibrinogen)

Detection of hypofibrinogenemia has become of uttermost importance to the obstetrician, since the relationship between the depletion of circulating fibrinogen and hemorrhage in obstetrics is well established. Before the last decade etiology of some of the severe hemorrhages in obstetrics were unknown. However, in the past ten years, many cases of hypofibrinogenemia of afibrinogenemia accompanied by very severe hemorrhage in a variety of obstetrical cases have been reported. Alteration of the coagulation mechanism have been observed in the following instances:

- 1 - Premature separation of placenta
- 2 - Missed abortion
- 3 - Amniotic fluid embolism or infusion
- 4 - Spontaneous abortion or abortion with local or generalised infection
- 5 - Toxemia of pregnancy with hepatic insufficiency
- 6 - Some cases of Eclampsia

The normal plasma value for fibrinogen in the non-pregnant patient is 300-400 mg in 100 ml., whereas the value in the 3rd semester increases to 450-500 mg/100 ml.

Management consists of the following:

- a) Obtaining blood for typing and crossmatching
- b) Performing a clot observation test with simple bedside procedures, such as the fibrindex determination or simple observation of blood drawn from a vein to which one ml. of thrombin is added. Failure of coagulation in the thrombin tube is indicative of afibrinogenemia and formation of a small or friable clot indicates hypofibrinogenemia. Such qualitative tests can later be confirmed with routine quantitative tests determining the exact amount of circulating fibrinogen.