

## تدبير الإجهاضات (حالات خاصة)

عزام أبو طوق\*

### المُلخَص

خلفية البحث وهدفه: إن عوز الفيبرينوجين هو اضطراب نزفي نادر مع انتشار يقدر بنحو 1/مليون<sup>2,1</sup>. وهو داء جسيمي مقهور ينجم عن زواج الأقارب بطفرات في أي من الجينات الثلاثة (FGA, FGB and FGG). يؤدي الفيبرينوجين دوراً مهماً في تشكيل الخثرة بواسطة تحوله إلى فيبرين بواسطة الترومبين. يكون التصاق الصفائح المحرض بال ADP وتجمّعها ضعيفاً أيضاً لدى هؤلاء المرضى، في حين يكون تجمع الصفائح المحرض بالترومبين والكولاجين طبيعياً. هدَفَ البحث إلى تحديد نسبة نجاح المعالجة المعیضة وإيجاد نسبة الفيبرينوجين المطلوبة لمعالجة الإسقاطات المتكررة. كانت طرائق البحث بواسطة مراجعة التظاهرات السريرية، وتدبير المریضات المصابات بعوز الفيبرينوجين، كما ناقشنا المعالجة الوقائية وتدبير الحمل لدى هؤلاء المرضى. النتائج: حدثت حمل لدى خمس مریضات بأعمار حملية مختلفة بعد تطبيق العلاج. الاستنتاج: إن تركيز الفيبرينوجين يجب أن يكون 60مغ/دل خلال الحمل. أهمية البحث: إن تطوير اختبارات جديدة لتمييز المرضى عاليي الخطورة والمعالجة المعیضة الآمنة ستحسن تدبير عوز الفيبرينوجين في المستقبل. كلمات مفتاحية: عوز الفيبرينوجين، مراكز الفيبرينوجين، الرسابة القرية، البلازما الطازجة المجمدة، اضطرابات نزفية نادرة.

\* أستاذ مساعد- قسم التوليد والنسائية- الطب البشري- جامعة دمشق.

## Treatment of Specials Abortions

Azaam Abou Tok\*

---

### Abstract

Afibrinogenemia is a rare bleeding disorder with an estimated prevalence of 1:1,000,000. It is an autosomal recessive disease resulting of marriages of relatives in an excess of the 3 genes (FGA, FGB, and FGC) fibrinogen play an important role in formation of blood clot being transformed to fibrin via thrombin.

The combination and adhesion of paletes stimulated by ADP is also weak in those patients, but on the other side the combination of paletes stimulated by thrombin and collagen is normal.

The research aims to define the success of replacement therapy and to realize the rate of fibrinogen which is required for the therapy of recurrent miscarriages.

The methods of research were taken by reviewing the clinical features and the management of patients who are suffering of fibrinogenemia.

We already discussed the protective therapy and the pregnancy of those patients.

Results: Five pregnants were noted in different pregnancy ages after the application of therapy.

Conclusions: A fibrinogen concentration must be 60/mg / dl during the pregnancy.

The importance of research: The development of new tests to identify higher risk patients and of safer replacement therapy will improve the management of afibrinogenemia in the future.

Key words: Fibrinogeneing, Fibrinogen concentration, sediments, frozen, fresh plasma , rare bleeding disorders

---

---

\* Ass. Prof. Gynecology Obstetric, faculty of Medicine, Damascus University.

**المقدمة:**

إن فعالية الفيبرين هذه المضادة للترومبين تكون غائبة لدى مرضى عوز الفيبرينوجين الذين يظهرون زيادة فعالية البروترومبين وتصنيع الترومبين<sup>25,24,7</sup>، فضلاً عن أن الترومبين الحر قد يفعل الصفائح لإطلاق العديد من عوامل النمو التي تسبب تكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية وتنمي البطانة الوعائية.<sup>26</sup> وقد تُسهم هذه الشذوذات جميعها في تطوير الاختلالات الخثارية.<sup>26-24,7</sup> وكذلك تقترح الدراسات خارج الجسم الحي أن خثرات كبيرة من الصفائح ضعيفة الترابط تتشكل بغياب الفيبرينوجين<sup>27</sup>، إن الوجود المرافق لبعض الاضطرابات الخثرية لدى بعض المرضى (مثال: عوز بروتين c، والتهاب كبد c، وجود أجسام قريبة، والأضداد المضادة للكارديوليبين) قد تُسهم أيضاً بالخثار.<sup>29,28</sup> يؤدي الفيبرينوجين أيضاً دوراً بشفاء الجروح، مع تقارير تشير إلى ضعف شفاء الجروح التالية للجراحة وبطء شفاء قرحات الأرجل لدى مرضى عوز الفيبرينوجين<sup>31,30,3</sup>، وكذلك فإن تمزق الطحال العفوي هو أيضاً تظاهرة أخرى نادرة.<sup>34-32,13</sup> إن المعالجة المعيشية هي حجر الأساس في معالجة الهجمات النزفية لدى مرضى عوز الفيبرينوجين، وتتضمن مركزات الفيبرينوجين المستخلصة من البلازما، والرسابة القوية، والبلازما الطازجة المجمدة (FFP).<sup>36,35,5</sup>

إن كمية الفيبرينوجين المطلوبة تحسب كما يأتي:

$$Dose(g)$$

$$= 0.07 \times \text{desired increment} \left( \frac{g}{l} \right)$$

$$\times (1 - \text{hematocrit})$$

$$\times \text{patient weight (kg)}.$$

تقدم المعالجة يومياً أو كل يومين اعتماداً على الاستطباب، والاستجابة، واستهلاك الفيبرينوجين، ومراقبة فعالية الفيبرينوجين<sup>36,5</sup>. إذ إن نصف عمر الفيبرينوجين هو تقريباً 4 أيام.<sup>36</sup>

إن أكثر التظاهرات السريرية شيوعاً لدى مرضى عوز الفيبرينوجين هي النزف من مكان لقط السرر الذي يمكن أن يكون مهدداً للحياة، أو كذلك النزف من السطوح المخاطية، وخاصة النزف الطمئي، والرعاف، والنزف من تجويف الفم<sup>3</sup> تشاهد نزوف الجهاز العضلي الهيكلي في نحو نصف المرضى<sup>11,3</sup> (بما فيها تدمي المفصل)، وفي بعض الحالات كانت أكثر مشاهدة من النزوف المخاطية.<sup>12</sup> إن هذه النتائج المتناقضة عن التكرارات النسبية للاختلالات النزفية تعود جزئياً إلى قلة عدد المرضى في البحوث المختلفة،<sup>12,3</sup> إن النزف المعدي المعوي والبولي أقل تكراراً،<sup>3</sup> في حين أن النزف داخل القحفي نادر،<sup>15,12,3</sup> على كل، فإن الهجمات المتكررة من النزوف داخل القحفية ذُكرت.<sup>16,14,12</sup> وكذلك فإن تدمي البريتوان ونزف الجسم الأصفر عقب تمزق جريب خلال الإياضة أيضاً تظاهرات نادرة.<sup>20,17,13</sup>

إن الميل للنزف مختلف بشدة في عوز الفيبرينوجين (بروح بين عدد قليل إلى هجمات عدة/ السنة) حتى عند المرضى الذين لديهم الطفرة نفسها،<sup>21,12,5</sup> إن وجود جينات معدلة (لم تحدد حتى الآن)، أو وجود اضطرابات خثارية مرافقة قد وُضِعَ كتفسير لهذا الاختلاف.<sup>16,14,12</sup>

وفضلاً عن ذلك فإن النزوف الفموية، النزوف عقب الرضوض البسيطة، والنزوف الشديدة خلال الإجراءات التداخلية هي أيضاً من التظاهرات الأساسية لعوز الفيبرينوجين.<sup>11,3,2</sup>

وبشكل متناقض، فإن الاختلالات الخثارية العفوية قد ذُكرت أيضاً لدى مرضى عوز الفيبرينوجين، بما فيها خثرات الشرايين المحيطية والأوردة الدماغية والكبدية،<sup>23,22,3</sup> يؤدي الفيبرين دور تلقيم راجع سلبي لتصنيع الترومبين؛ وذلك بإنقاص تفعيل البرثرثرومبين وكذلك يربط ويعزل الترومبين.<sup>25,24</sup>

الفيبرينوجين بمقدار 0,015 غ/ل وتعَدّل مقاييس التخثر في يوم التسريب.<sup>40</sup>

كان مستوى الفيبرينوجين الوسطي بعد التسريب 1,45 غ/ل مع تراجع في كل من الترومبين، وزمن الترومبوبلاستين الجزئي الفعال<sup>41</sup>، كان وسطي الجرعات الوحيدة والكلية لكل هجمة نزفيه هو 2 غ و 4 غ على التوالي. ووسطي مدة العلاج يوم واحد<sup>41</sup>، طَوّر مريض واحد أعطي تسريباً وقائياً تفاعلاً ناعياً، ومريض آخر خضع لتصنيع عظمي طور خثار وريد عميق وصمة رئوية رغم المعالجة الوقائية بعد الجراحة بالهيبارين.<sup>41</sup> ولم تذكر تأثيرات جانبية أخرى<sup>41</sup>. في دراسة حديثة أخرى ترقبية غير مضبوطة، تمّ تحقيق المستويات المطلوبة من الفيبرينوجين خلال ساعة بعد تسريب FIBRINOGENE T1، وكان اختلاف الحركية الدوائية بين المرضى قليلاً جداً<sup>39</sup>، كان وسطي نصف عمر الفيبرينوجين 3,4 يوماً وتعَدّل المعايير التخثرية مدة 6-10 أيام بعد التسريب<sup>39</sup>، كما أظهر إعطاء مركّزات الفيبرينوجين تصحيحاً لالتصاق الصفائح وتجمع الصفائح المحرض بال ADP حتى مع سويات فيبرينوجين منخفضة تعادل 10% من الطبيعي.<sup>8</sup>

تمثل الرسابة القرية وال FFP معالجة معيضة بديلة وتعطى فقط في حالات الطوارئ عند عدم توافر مركّزات الفيبرينوجين<sup>36,35,21</sup>. تكون الرسابة القرية وال FFP إمّا من متبرع وحيد، أو من حوض جمع الرسابة<sup>35</sup>، الرسابة القرية وال FFP من متبرع وحيد قد تكون معطلة فيروسياً (باستخدام معالجة ضوئية مرئية/ زرقّة الميثيلين methylene blue/visible light treatment) أو غير معطلة فيروسياً<sup>35</sup>، الرسابة القرية المجموعة بالحوض غير معطلة فيروسياً<sup>35</sup>.

وفقاً للإرشادات الحالية يفضل ال FFP المعطل فيروسياً؛ على الرسابة القرية غير المعطلة فيروسياً إلا إذا كان غير مسموح بزيادة الحجم.<sup>35</sup>

إن تقديم المعالجة كل يومين يكون كافياً في غياب الاستهلاك. من أجل النزوف العفوية فإن مستوى الفيبرينوجين المنصوح به هو  $1 < \text{غ/ل}$  حتى الوصول إلى الاستقرار الدموي و  $0,5 < \text{غ/ل}$  حتى الشفاء الكامل للسطح النازف<sup>36,5</sup>، على كل، فإن العديد من الأطباء يطمحون إلى الوصول إلى أعلى المستويات الممكنة للفيبرينوجين غالباً بسبب اهتماماتهم بتحقيق الاستقرار الدموي بسويات أخفض. على كل فإن هذه الاستراتيجية قد تزيد من خطورة الخثار.<sup>12</sup>

إن مركّزات الفيبرينوجين هي المعالجة المعیضة المختارة<sup>36,35</sup>، إذ أنّ فائدتها الرئيسية مقارنة بالمعالجات المعیضة الأخرى أنها معطلة فيروسياً، فضلاً عن حجم تسريب أقل وتفاعلات تحسسية أقل<sup>2</sup>، يُجرى التعطيل الفيروسي لمركّزات الفيبرينوجين إمّا بالمطهرات الحالة (إما وحدها، أو بالاشتراك مع الحرارة و/أو الترشيح بالنانو) أو بالبسترة<sup>21</sup>، على كل فإن الفيروسات المغلفة اللاشحمية مثل parvovirus B19 والتهاب الكبد A قد تنجو بعمليات التعطيل الفيروسي الحالية.<sup>38,37,35</sup>

وفوق ذلك وحيث إنّ مركّزات الفيبرينوجين جميعها مشتقة من البلازما، فإن هنالك خطورة نظرية لنقل العوامل المرضية الجديدة اللافيروسية (مثل البريونات prions)<sup>35,21</sup> يوجد حالياً خمسة مركّزات من الفيبرينوجين:

Haemocomplettan® P (CSL Behring, Marburg, Germany), Clottagen® and FIBRINOGENE T1® (LFB, Les Ullis, France), Fibrinogen HT® (Benesis, Osaka, Japan) and FibroRAAS® (Shangai RAAS, Shangai, China)<sup>39,21</sup>.

هذه المركبات غير متوافرة أو موافق عليها في الدول جميعها ولا يوجد دراسات تقارن فعاليتها.

في دراسة مفتوحة غير مضبوطة كان نصف عمر Haemocomplettan P من 2,5 - 5,2 يوماً (مشابه لنصف عمر الفيبرينوجين في الأشخاص الطبيعيين)<sup>40</sup>. إن جرعة 1 مغ/كغ من Haemocomplettan P تزيد تركيز

أخفض من الفيبرينوجين. وكذلك فإن الاختلالات الخثرية قد دُكرت خلال المعالجة المعيزة بالحمل.<sup>13</sup> يبدو أن المتطلبات من الفيبرينوجين تزداد بتقدم الحمل<sup>53,13</sup>. خلال المخاض فإن بعض الباحثين نصحوا بمستويات أعلى (<2 غ/ل) لمنع انفكك المشيمة<sup>53</sup>، ذكرت حالات تمت الولادة فيها مهلبياً وأخرى بالقيصرية<sup>59,53</sup>. ويبدو خلال النفاس أن مستويات أخفض من الفيبرينوجين كافية لمنع النزف<sup>53</sup>. يجب أن تحدث الولادة في الأقسام التوليدية في مشافٍ لديها مركز نقل للدم.

هدف البحث: تحديد نسبة نجاح المعالجة المعيزة وإيجاد نسبة الفيبرينوجين المطلوبة لمعالجة الإسقاطات المتكررة.

#### المواد والطرائق:

عنوان الدراسة: الإسقاطات المتكررة - المعالجة الحديثة  
هدف الدراسة: تحديد نسبة نجاح المعالجة المعيزة لمرضى عوز الفيبرينوجين، وإيجاد نسبة الفيبرينوجين المطلوبة لمعالجة الإسقاطات المتكررة عند مريضات عوز الفيبرينوجين.

نوع الدراسة: دراسة مستقبلية

أجريت الدراسة على مريضات عدضة في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق (ليكون مكاناً لتطبيق الفيبرينوجين) وأجريت معالجتها كمریضة خارجية، في حين عُولجت باقي المريضات في عيادة خاصة وعلى نفقتهن الشخصية، وبناء على طلبهن الشخصي.

مدة الدراسة: المدة الواقعة بين 2010\7\25 حتى 2011\7\25.

طريقة الدراسة: أُخذت موافقة اللجنة الأخلاقية ولجنة البحث العلمي في جامعة دمشق لتطبيق الفيبرينوجين لهؤلاء المريضات، ثم قييمت هؤلاء المريضات من النواحي الطبية كلّها واستبعاد أية عوامل أخرى للإسقاط، ومتابعتهن طيلة مدة الدراسة بعد وضع التشخيص.

دُكرت الاختلالات الخثرية لدى مرضى عوز الفيبرينوجين بعد المعالجة المعيزة، بما فيها احتشاءات بالقدم، وخنق صدر، وخنار أوردة مبيضية وكلوية، وخنار وريدي عميق وصمة رئوية.<sup>44,41,15,13,12</sup>

إن تحويل المرضى الذين يظهرون خناراً بعد المعالجة بالرسابة القرية إلى مركزات الفيبرينوجين ينقص خطر نكس الخنار<sup>15</sup>. إن تدبير الاختلالات الخثرية يشكل مشكلة نتيجة ميلهم للنزف.

عند المرضى الذين حدث لديهم اختلاط خثري ناكس رغم المعالجة بالهيبارين والأسبرين فإن المعالجة بالبيرودين lepirudin (مثبط مباشر للثرومبين) يبدو أنه فعال.<sup>45</sup> يمكن استخدام مضادات انحلال الفيبرين (ترانكزيميك اسيد وأمينوكاربوريك اسيد tranexamic acid and aminocaproic acid) وقائياً قبل التداخلات السنوية.<sup>36,5</sup>

<sup>36</sup>. يمكن وضع التشخيص قبل الولادة إذا كان كلا الوالدين متخالفي الأمشاج لطفرة عوز الفيبرينوجين، أو لديهم بالأصل طفل مصاب.<sup>52</sup>

يبدو أن الفيبرينوجين يُسهم بانغراس المشيمة<sup>53</sup>؛ ولذلك فهناك خطر عالٍ للإسقاط لدى مرضى عوز الفيبرينوجين الذي يحدث عادة بعمر 6-8 أسابيع حملية إذا لم تعط المعالجة المعيزة<sup>56-53,12,3</sup>. ويمكن أن يحدث حمل ناجح إن عولجن بمركزات الفيبرينوجين، أو بالرسابة القرية<sup>58,57,55,53,49,13,3</sup>؛ ولكن يبدو أن الولادة المبكرة تزداد رغم المعالجة المعيزة<sup>53</sup>. وكذلك فإن انفكك المشيمة الباكر أيضاً دُكر.

رغم المعالجة المعيزة بمركزات الفيبرينوجين أو بالرسابة القرية.<sup>58,13</sup>

يجب البدء بالمعالجة المعيزة أبكر ما يمكن بالحمل منعاً لفقدان الجنين، وربما بدءاً من الأسبوع الخامس للحمل.<sup>53,36,5</sup> ويجب أن تستمر للحفاظ على مستوى فيبرينوجين < 1 غ/ل<sup>36</sup>، وقد ذكرت الاختلالات النزفية عند مستويات

الحركة، ومنع السفر؛ وذلك بتطبيق المادة في منزل المريضة.

بعد أن كانت الشكوى الرئيسية لهؤلاء المريضات هي حدوث إسقاطات متكررة، وبعمر حملي يراوح بين 6 - 7 أسابيع بدءاً من اليوم الأول إلى آخر دورة طمثية، استمر الحمل لديهن بعد تطبيق الفيبرينوجين، وحالياً المريضات حوامل وبأعمار حملية 12 - 14 - 20 - 21 - 28 أسبوعاً حملياً على التوالي.

المناقشة: حُوِّظَ في دراستنا على تركيز الفيبرينوجين المصلي بين 45 - 70 مغ/دل خلال الثلث الحلي الأول، ثم زدنا الجرعة خلال الثلث الحلي الثاني للمحافظة على تركيز الفيبرينوجين المصلي بحدود 70 مغ/دل.

في دراسة لـ P. K. MENSAH, C. OPPENHEIMER, C. WATSON and S. PAVORD.<sup>61</sup> أُعْطِيَ الفيبرينوجين مع استمرار حتى 34 أسبوعاً حيث تم إنهاؤه بقيصرية انتخابية

وفي دراسة أخرى لـ Kanayama N, Kobayashi T, Terao T, Asahina T, Tokunaga N<sup>62</sup> وجد أن النزف المهلي يبدأ عادة بعمر حملي 5 أسابيع ويحدث الإسقاط عفويا بعمر حملي 6-8 أسابيع في حال عدم تسريب الفيبرينوجين، ويجب أن تكون سويات الفيبرينوجين على الأقل 0.6 غ/ل، وأن تكون أكبر من 1 غ/ل إن أمكن ذلك خلال الحمل، مع زيادة الكمية المطلوبة من الفيبرينوجين مع تقدم الحمل وحدث المخاض، ويجب أن تكون سويات الفيبرينوجين خلال المخاض بالتسريب الوريدي المستمر على الأقل 1.5 غ/ل و أعلى من 2 غ/ل إن أمكن لمنع حدوث انفكك المشيمة، وتكون مدة النفاس طبيعية مع نقص الكمية اللازمة من الفيبرينوجين.

وفي دراسة أخرى لـ Takao Kobayashi, Toshihiko Asahina, Kayoko Maehara, Mariko Itoh, Naohiro Kanayama, Toshihiko Terao.<sup>63</sup> أُعْطِيَ المريضة الفيبرينوجين أسبوعياً للمحافظة على

تركيز < 60 مغ/دل مع حدوث انفكك مشيمة بعد البدء

سُجِّبَتْ تحاليل دموية للمريضات بهدف تحديد تركيز الفيبرينوجين البدئي لدى كل منهن، إذ كان تركيز الفيبرينوجين لديهن جميعاً أقل من 10 مغ/دل. تم تسريب الفيبرينوجين البشري (1 غ وريدي) كل ثلاثة أيام، ثم زيادة الجرعة إلى 1 غ وريدياً كل يومين بهدف المحافظة على تركيز الفيبرينوجين المصلي بين 45 - 70 مغ/دل. عينة الدراسة: عائلة مؤلفة من 10 أخوات، شُخِّصَتْ عوز الفيبرينوجين لدى خمس منهن بعد شكوى من إسقاطات متكررة، أُجْرِيَتْ الدراسة على هؤلاء المريضات الخمس بشكل متزامن

النتائج: كانت عينة الدراسة مؤلفة من خمس مريضات، المريضة الأولى كانت تعاني من 10 إسقاطات إذ تم البدء بالدراسة عليها، والمريضة الثانية كان لديها 7 إسقاطات، والمريضة الثالثة كان لديها 6 إسقاطات، والمريضة الرابعة كان لديها 9 إسقاطات، في حين المريضة الخامسة كان لديها 8 إسقاطات. كانت سويات الفيبرينوجين المصلية لدى المريضات جميعهم أقل من 60 مغ/دل، مع تطاول زمن الترومبوبلاستين الجزئي إلى أكثر من 100 ثانية، ونقص زمن البروترومبين إلى أقل من 50% من قيمة الشاهد.

بدأنا بتسريب مراكز الفيبرينوجين (1 غ وريدي) كل ثلاثة أيام خلال الثلث الحلي الأول للمحافظة على تركيز الفيبرينوجين المصلي بين 45 - 70 مغ/دل، ثم زدنا الجرعة خلال الثلث الحلي الثاني إلى 1 غ وريدياً كل يومين للمحافظة على تركيز الفيبرينوجين المصلي بحدود 70 مغ/دل .

كان سير الحمل هادئاً لدى هؤلاء المريضات باستثناء بعض الهجمات النزفية الخفيفة لدى إحداهن، وتوقفت عفويّاً، فضلاً عن هجمة مخاض باكر لدى المريضة نفسها عُولِجَتْ بالنيفيديبين 10 مغ فمويّاً كل 6 ساعات فضلاً عن الراحة بالسرير والإكثار من السوائل، والإقلال من

العفوي للمخاض بعمر حملي 37 أسبوعاً، كان تركيز الفيبرينوجين قبل بدء المخاض 96 مغ/دل، ولكنه انخفض عند تشخيص الانفكاك إلى 33 مغ/دل، أُجريت قيصرية مع تسريب 2 غ فيبرينوجين وريدياً في أثناء الجراحة وبعدها للمحافظة على تركيز الفيبرينوجين 147 و196 مغ/دل على التوالي.

وبالمقارنة بين دراستنا والدراسات السابقة نلاحظ تقارب العمر الحملي عند حدوث الإسقاطات (6-8 أسابيع)، واستمرار الحمل عند تطبيق الفيبرينوجين للمرضى.

كانت سوية فيبرينوجين المصل سواء في الدراسات سابقة الذكر <60 مغ/دل، في حين يمكن حسب دراستنا البدء بالحصول على سوية فيبرينوجين 45 مغ/دل، وزيادتها تبعاً للعمر الحملي.

لم يتم وفق الدراسة الحالية تقييم العمر الحملي الذي يجب إنهاء الحمل فيه، وطريقة الإنهاء، والإختلاطات المرافقة؛

وذلك لأنّ الدراسة مستمرة ولم يصل أي من الأجنة حتى تاريخه إلى عمر حملي يمكن إنهاء الحمل فيه بأمان. الاستنتاج: وفقاً لهذه الدراسة فإنّ تركيز الفيبرينوجين المصلي يجب أن يكون 60 مغ/دل حتى يمكن البدء بالحمل، ويحافظ عليه عند هذا التركيز خلال الثلث الحملي الأول مع الانتباه إلى ضرورة زيادة تركيز الفيبرينوجين في المصل لتصل إلى 70 مغ/دل خلال الثلث الثاني للحمل، حيث تتم الزيادة تدريجياً تبعاً للعمر الحملي، وحسب حالة كل مريضة على حدة.

#### التوصيات:

1- الابتعاد عن زواج الأقارب، ولاسيما المصابين بهذا التناذر.

2- الانتباه لمريضات الإسقاط المتكررة العفوية لاحتمال وجود التناذر.

3- البدء بالمعالجة المبكرة في بداية الثلث الأول للحمل.

\*: Haemocomplettan® P, 1g , CSL Behring , Germany

## References

- \*\*Treatment of congenital fibrinogen deficiency: overview and recent findings, Konstantinos Tziomalos, Sofia Vakalopoulou, Vassilios Perifanis, and Vassilia Garipidou, Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece, PMID: PMC2762433, Published online 2009 October 12
1. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost.* 2004;2(2):248–256.
  2. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood.* 2004;104(5):1243–1252.
  3. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol.* 1999;107(1):204–206.
  4. Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J Thromb Haemost.* 2006;4(10):2115–2129.
  5. Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia.* 2008;14(6):1151–1158.
  6. Castaman G. Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in patients with rare inherited coagulation disorders. *Blood Transfus.* 2008;6(Suppl 2):s39–s44.
  7. Dupuy E, Soria C, Molho P, et al. Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: possible relevance to in vivo circulating thrombin. *Thromb Res.* 2001;102(3):211–219.
  8. Reininger AJ, Reininger CB, Spannagl M, et al. Effect of fibrinogen substitution in afibrinogenemia on hemorheology and platelet function. *Thromb Haemost.* 1995;74(3):853–858.
  9. De Marco L, Girolami A, Zimmerman TS, Ruggeri ZM. von Willebrand factor interaction with the glycoprotein IIb/IIIa complex. Its role in platelet function as demonstrated in patients with congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1272–1277.
  10. Soria J, Soria C, Borg JY, et al. Platelet aggregation occurs in congenital afibrinogenemia despite the absence of fibrinogen or its fragments in plasma and platelets, as demonstrated by immunoenzymology. *Br J Haematol.* 1985;60(3):503–514.
  11. Vakalopoulou S, Rizopoulou D, Zafiriadou E, et al. Management of acute bleeding in a patient with congenital afibrinogenemia. *Haemophilia.* 2006;12(6):676–678.
  12. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost.* 2006;4(7):1634–1637.
  13. Roque H, Stephenson C, Lee MJ, et al. Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia: a report of two successful pregnancies. *Am J Hematol.* 2004;76(3):267–270.
  14. Parameswaran R, Dickinson JP, de LS, Keeling DM, Colvin BT. Spontaneous intracranial bleeding in two patients with congenital afibrinogenemia and the role of replacement therapy. *Haemophilia.* 2000;6(6):705–708.
  15. Henselmans JM, Meijer K, Haaxma R, Hew J, van der MJ. Recurrent spontaneous intracerebral hemorrhage in a congenitally afibrinogenemic patient: diagnostic pitfalls and therapeutic options. *Stroke.* 1999;30(11):2479–2482.
  16. Menart C, Sprunck N, Duhaut P, et al. Recurrent spontaneous intracerebral hematoma in a patient with afibrinogenemia. *Thromb Haemost.* 1998;79(1):241–242.
  17. Koussi A, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Intra-abdominal hemorrhage due to a ruptured corpus luteum cyst in a girl with congenital afibrinogenemia. *Eur J Pediatr.* 2001;160(3):196.
  18. Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Congenital afibrinogenemia: successful prevention of recurrent hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptive. *Am J Hematol.* 1995;49(4):363–364.
  19. Bottini E, Pareti FI, Mari D, et al. Prevention of hemoperitoneum during ovulation by oral contraceptives in women with type III von Willebrand disease and afibrinogenemia. Case reports. *Haematologica.* 1991;76(5):431–433.
  20. Schneider D, Bukovsky I, Kaufman S, Sadovsky G, Caspi E. Severe ovarian hemorrhage in congenital afibrinogenemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1981;3(60):4–431.
  21. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Treatment of congenital fibrinogen disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(7):979–992.
  22. Fuchs RJ, Levin J, Tadel M, Merritt W. Perioperative coagulation management in a patient with afibrinogenemia undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(5):752–756.



23. Oruc N, Tokat Y, Killi R, Tombuloglu M, Ilter T. Budd-Chiari syndrome in an afibrinogenemic patient: a paradoxical complication. *Dig Dis Sci.* 2006;51(2):378–380.
24. Mosesson MW, Antithrombin I. Inhibition of thrombin generation in plasma by fibrin formation. *Thromb Haemost.* 2003;89(1):9–12.
25. de Bosch NB, Mosesson MW, Ruiz-Saez A, Echenagucia M, Rodriguez-Lemoin A. Inhibition of thrombin generation in plasma by fibrin formation (Antithrombin I) *Thromb Haemost.* 2002;88(2):253–258.
26. Korte W, Feldges A. Increased prothrombin activation in a patient with congenital afibrinogenemia is reversible by fibrinogen substitution. *Clin Investig.* 1994;72(5):396–398.
27. Remijn JA, Wu YP, Ijsseldijk MJ, et al. Absence of fibrinogen in afibrinogenemia results in large but loosely packed thrombi under flow conditions. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):736–742.
28. Hanano M, Takahashi H, Itoh M, Shibata A. Coexistence of congenital afibrinogenemia and protein C deficiency in a patient. *Am J Hematol.* 1992;41(1):57–60.
29. Girard C, Guillot B, Biron C, et al. Digital skin necrosis in congenital afibrinogenemia associated with hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinaemia and anticardiolipin antibodies. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(1):56–59.
30. Kinebuchi A, Ohtsuka T, Ishida S, et al. Leg ulcer presenting in a patient with congenital afibrinogenemia. *Eur J Dermatol.* 2002;12(1):70–72.
31. Rupec RA, Kind P, Ruzicka T. Cutaneous manifestations of congenital afibrinogenemia. *Br J Dermatol.* 1996;134(3):548–550.
32. Shima M, Tanaka I, Sawamoto Y, et al. Successful treatment of two brothers with congenital afibrinogenemia for splenic rupture using heat- and solvent detergent-treated fibrinogen concentrates. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(5):462–465.
33. Fried K, Kaufman S. Congenital afibrinogenemia in 10 offspring of uncle-niece marriages. *Clin Genet.* 1980;17(3):223–227.
34. Ehmann WC, al-Mondhiry H. Congenital afibrinogenemia and splenic rupture. *Am J Med.* 1994;96(1):92–94.
35. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia.* 2008;14(4):671–684.
36. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004;10(5):593–628.
37. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007;370(9585):439–448.
38. Chandra S, Groener A, Feldman F. Effectiveness of alternative treatments for reducing potential viral contaminants from plasma-derived products. *Thromb Res.* 2002;105(5):391–400.
39. Negrier C, Rothschild C, Goudemand J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly secured fibrinogen concentrate. *J Thromb Haemost.* 2008;6(9):1494–1499.
40. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(3):239–246.
41. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(3):247–253.
42. Haberer JP, Obstler C, Samama CM, et al. Postoperative deep venous thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia treated with fibrinogen concentrates. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(6):519–521.
43. De Mattia D, Regina G, Giordano P, et al. Association of congenital afibrinogenemia and K-dependent protein C deficiency—a case report. *Angiology.* 1993;44(9):745–749.
44. Cronin C, Fitzpatrick D, Temperley I. Multiple pulmonary emboli in a patient with afibrinogenemia. *Acta Haematol.* 1988;79(1):53–54.
45. Schuepbach RA, Meili EO, Schneider E, Peter U, Bachli EB. Lepirudin therapy for thrombotic complications in congenital afibrinogenemia. *Thromb Haemost.* 2004;91(5):1044–1046.
46. Ra'anani P, Levi Y, Varon D, Gitel S, Martinowitz U. Congenital afibrinogenemia with bleeding, bone cysts and antibodies to fibrinogen. *Harefuah.* 1991;121(9):291–293.

47. De Vries A, Rosenbrg T, Kochwa S, Boss JH. Precipitating antifibrinogen antibody appearing after fibrinogen infusions in a patient with congenital afibrinogenemia. *Am J Med.* 1961;30:486–494.
48. Ehmann WC, al-Mondhiry H. Splenic rupture in afibrinogenemia: conservative versus surgical management. *Am J Med.* 1995;99(4):444.
49. Aygoren-Pursun E, Martinez SI, Rusicke E, et al. Retrochorionic hematoma in congenital afibrinogenemia: resolution with fibrinogen concentrate infusions. *Am J Hematol.* 2007;82(4):317–320.
50. Rizk DE, Kumar RM. Congenital afibrinogenemia: treatment of excessive menstrual bleeding with continuous oral contraceptive. *Am J Hematol.* 1996;52(3):237–238.
51. MacKinnon HH, Fekete JF. Congenital afibrinogenemia. Vascular changes and multiple thromboses induced by fibrinogen infusions and contraceptive medication. *Can Med Assoc J.* 1971;104(7):597–599.
52. Neerman-Arbez M, Vu D, bu-Libdeh B, Bouchardy I, Morris MA. Prenatal diagnosis for congenital afibrinogenemia caused by a novel nonsense mutation in the FGB gene in a Palestinian family. *Blood.* 2003;101(9):3492–3494.
53. Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N, Asahina T, Terao T. Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenaemia. *Br J Haematol.* 2000;109(2):364–366.
54. Evron S, Anteby SO, Brzezinsky A, Samueloff A, Eldor A. Congenital afibrinogenemia and recurrent early abortion: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985;19(5):307–311.
55. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2005;11(4):295–307.
56. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):356–366.
57. Inamoto Y, Terao T. First report of case of congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153(7):803–804.
58. Kobayashi T, Asahina T, Maehara K, et al. Congenital afibrinogenemia with successful delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;42(1):66–69.
59. Trehan AK, Fergusson IL. Congenital afibrinogenaemia and successful pregnancy outcome. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(7):722–724.
60. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia.* 2002;8(3):308–321.
61. P. K. MENSAH, C. OPPENHEIMER, C. WATSON. Congenital afibrinogenaemia in pregnancy. *Haemophilia.* 2010 .17, 155–171
62. Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N. natal and peripartum management of congenital afibrinogenaemia. *Br J Haematol.* 2000 May;109(2):364-6.
63. Takao Kobayashi, Toshihiko Asahina, Kayoko Maehara. Congenital Afibrinogenemia with Successful Delivery. *Gynecologic and obstetric investigation . February 26, 2010.vol.42.no.1.1996.*

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2015/07/07.  
تاريخ قبوله للنشر 2016/03/09.