

Bloed en bloedstelping

door *Emil Flaumenhaft, tandarts*

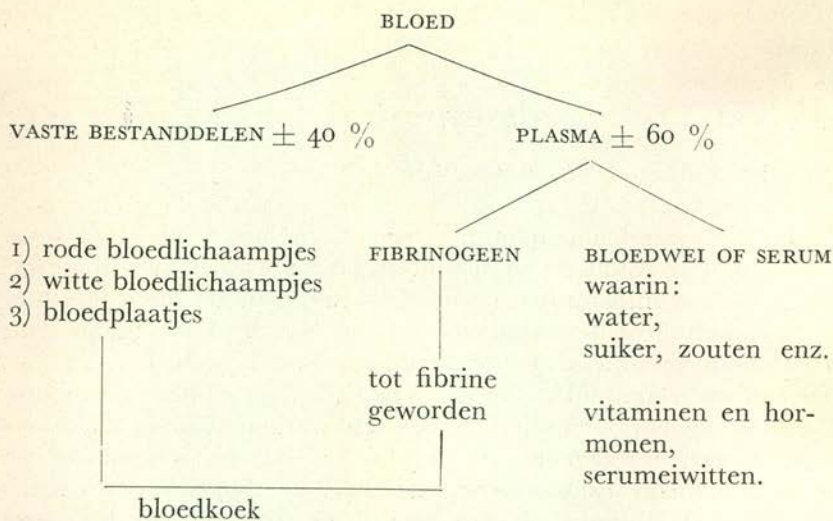
Bij een wandeling door het hartje van oud Amsterdam komt men op de hoek van de Ouderzijds Achterburgwal en de Grimburgwal voor het imposante complex gebouwen van het Binnengasthuis te staan. Achter de smeedijzeren poort, op de binnenplaats, valt een nieuw gebouw tussen de oude muren op. Bij het betreden van de binnenplaats blijkt voor dit gebouw een grote bedrijvigheid te heersen. IJzeren mandjes met flessen worden door vrachtauto's aangevoerd en weggebracht, want hier is het centraal laboratorium van de bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis gevestigd. De binnenkomende flessen bevatten vers bloed of verse moedermelk, door welwillende landgenoten afgestaan. Deze stoffen worden na verwerking en conservering naar de koelcellen vervoerd.

De techniek van het drogen van plasma werd door Flosdorp en Mudd uitgewerkt en o.a. door Spaander en Mastenbroek verbeterd in de jaren, die direct vóór en in het begin van de laatste oorlog liggen. Door de ontdekkingen van Cohn, fysisch-chemicus van de Harvard University en zijn medewerkers is het mogelijk geworden bloedplasma te fractionneren, waardoor de componenten daarvan houdbaar en dus naar alle fronten vervoerbaar werden gemaakt.

Ook in ons land wordt sinds kort menselijk bloed gefractionneerd en door het Nederlandse Rode Kruis tegen verwerkingskosten voor therapeutische doeleinden beschikbaar gesteld.

De samenstelling van het bloed.

Door de aard van zijn beroep komt de tandarts herhaaldelijk met bloed in aanraking. U weet, dat het eigenaardige rode vocht, dat wij bij een extractie of bij een incisie uit de wond zien vloeien een suspensie is van bloedlichaampjes in plasma. Het plasma is de vloeistof, die wij overhouden na het wegcentrifugeren van de bloedlichaampjes. Plasma bevat fibrinogeen, dat uit deze vloeistof kan worden afgescheiden.



Zolang het bloed in het gesloten systeem van de bloedvaten blijft, is het aan weinig veranderingen onderhevig. Afgezien van de schommelingen in zijn chemische samenstelling, die voortvloeien uit zijn functie van transporteur binnen het lichaam — zuurstof wordt uit de longen opgehaald, koolzuur wordt naar de longen gebracht, afbraakproducten kunnen dank zij het bloed door de nieren worden afgescheiden, enz. — blijft de bouw van het bloed bij een gezond mens onveranderd.

Het stollen.

Zodra het gesloten systeem van de bloedvaten beschadigd wordt en het bloed de vaten verlaat treedt onder normale omstandigheden stolling op en de bloeding komt, mede door de contractie van de vaatwanden, tot stilstand. Over het stollen bestaan talrijke hypothesen.

MORAWITZ 1904

1. Prothrombine + thromboplastine + calciumionen → thrombine
2. Fibrinogeen + thrombine → fibrine

QUICK 1947

1. Thromboplastinogeen + enzym van trombocyten → thromboplastine
2. Prothrombine + thromboplastine + calciumionen → thrombine
3. Fibrinogeen + thrombine → fibrine.

Klassiek is de hypothese van Morawitz (1) nog van 1904.

Hij meende, dat de stolling in twee fasen geschiedt. In de eerste fase ontstaat thrombine, in de tweede fase ontstaat fibrine.

Moderne onderzoekers erkennen de hypothese van Quick (2) van 1947: In de eerste fase zou thromboplastine (= thrombokinese) in de tweede fase thrombine en pas in de derde fase fibrine worden gevormd.

Thromboplastine ontstaat volgens Quick uit thromboplastinogeen onder invloed van het enzym van de trombocyten. Thromboplastinogeen is dus een nog onwerkzame, in het bloed altijd aanwezige, vorm van thromboplastine.

Thrombine wordt gevormd uit prothrombine met thrombokinese bij aanwezigheid van vrije calciumionen. Prothrombine is altijd in het plasma aanwezig.

Prothrombine is een proteïne, zeer labiel in waterige oplossing. Het plasma bevat 20 mg prothrombine op 100 cc. vloeistof.

Thrombine is een proteïne, die koolhydraten bevat. Zij is zeer gevoelig voor warmte, zuren en basen. Thrombine begint haar werking te verliezen bij een temperatuur van ongeveer 40 °C. Koel bewaard in een dicht gesmolten ampulle behoudt thrombine haar volle kracht voor langer dan drie jaren. De waarde wordt uitgedrukt in eenheden. Een eenheid thrombine is een hoeveelheid, die 1 cc. gestandaardiseerde oplossing van fibrinogeen in 15 seconden laat stollen.

Bij het stollen werkt thrombine op het fibrinogeen in en verandert dit in fibrine. Hierdoor wordt het stolsel gevormd.

Het fibrinogeen — 4 % van de vaste stoffen van het plasma — is één van de bloedewitten. Het wordt waarschijnlijk in de lever gevormd. Thrombine werkt op fibrinogeen als een enzym en het kan honderden malen haar gewicht van het fibrinogeen in fibrine omzetten.

Het is een natuurlijke toestand, dat het bloed in de bloedvaten vloeibaar is. Volgens Tocantins (3) bevat het bloed alle factoren, die de stolling tegengaan of bevorderen. De neiging van het bloed, om vloeibaar te blijven is aan de hoeveelheid en het overwicht van de antistollingsfactoren gekoppeld. Bij de stolling overwegen de bestanddelen, die de coagulatie veroorzaken.

Als het evenwicht van deze antagonistische krachten gestoord wordt ten gunste van de stollingsfactoren, kan het bloed ook in onbeschadigde bloedvaten gaan stollen. De circulatie wordt dan gestoord of verhinderd door thrombose. Indien de factoren, die het stollen veroorzaken in te kleine hoeveelheid in het bloed voorkomen, kan het bloed ook buiten de bloedvaten vloeibaar blijven en wij krijgen een hevige bloeding.

Een hevige bloeding na een extractie kan de tandarts heel wat last bezorgen. Indien de bloeding niet uit zichzelf ophoudt — de pompemde werking van het spoelwater kan dit vaak vertragen — is gewoonlijk een korte lichte compressie van de wondranden digitaal of met een tampon voldoende om een stolsel te doen ontstaan, dat de alveolus afsluit.

Haemostatica.

Blijft het bloed sijpelen of herhaalt zich de bloeding enkele uren of zelfs enkele dagen na de extractie, dan staat ons een heel arsenaal oppervlakkig werkende of inwendig te gebruiken middelen ten dienste om de bloeding te stelpen.

Het gloeiende ijzer, ferrum candens, uit de oudheid zal thans door niemand meer worden gebruikt, maar de thermocauter bewijst soms goede diensten bij een bloeding uit het slijmvlies. Adstringerende en etsende middelen zijn niet geschikt voor het stelpen van een uitgebreide bloeding maar trichloorazijnzuur zou ik bij de preparatie van een caviteit naast een bloedende papil niet gaarne missen.

In de laatste jaren zijn ook in de Nederlandse tandheelkundige literatuur enkele haemostatica aanbevolen. Vóór de oorlog heeft Sanders de werking van sangostop beschreven en Hueting heeft een artikel aan haemostyphine gewijd. Van Creveld en Hamer (4) bepleitten het gebruik van „Stollingsglobuline” bereid uit runderplasma voor het behandelen van bloedingen bij haemophilici. Na de oorlog hebben Van Dijk en Hecht (5) de locale en parentherale toepassing van „H.H.” haemostipticum Hecht aanbevolen voor gewone bloedingen en voor de behandeling van haemophilici. De herkomst en de samenstelling van dit middel werden niet aangegeven. Dit is hoogst ongewoon in een wetenschappelijke publicatie.

Bloedingen in de mond, onverschillig of ze zich spontaan of na een operatieve ingreep voordoen, zijn te wijten hetzij aan een defect van de capillairen, hetzij aan een defect van het stollingsmechanisme. Ook door een combinatie van deze oorzaken kan een bloeding ontstaan.

De bloedingen door een trauma van de bloedvaten kunnen volgens de regelen der chirurgie worden behandeld met tamponnade, hechting, ontsteking of onderbinding. Bij bloedingen, door afwijkingen van het bloed of van de vaten veroorzaakt, blijkt tamponnade vaak niet te baten en hechtingen of ontstekingen zijn hierbij uit den boze, omdat zij nieuwe wonden maken. In dergelijke gevallen

moet de tandarts de hulp van een medicus inroepen voor het toepassen van een inwendig werkend middel.

Haemophilie.

In de algemene geneeskunde heeft men zich sinds lang intensief met het probleem van de verhoogde neiging tot bloeding, de haemorrhagische diathese en met de bloederziekte, de haemophilie, bezig gehouden. Het staat vast, dat in het bloed van echte en misschien ook van pseudo haemophilici één of meer factoren ontbreken, die in het bloed van gezonde mensen aanwezig zijn. Het lag voor de hand het bloed van een haemophilicus door een transfusie van volwaardig bloed te verbeteren. In de eerste wereldoorlog is men begonnen bloedtransfusies — ook voor andere gevallen — op grote schaal toe te passen en tot voor kort was dit een zeer gebruikelijke behandelingsmethode.

Deze behandeling is reeds lang bekend, want één jaar na de ontdekking van Amerika door Columbus heeft een joodse dokter haar bij Paus Innocentius VIII verricht.

Aan de bloedtransfusie kleven echter veel bezwaren en het is geen wonder, dat deze behandelingsmethode vele ups and downs heeft ondergaan. Het is nl. niet mogelijk „zonder aanzien des persoons” bloed van één individu bij een ander in te brengen.

Door invloeden van buiten, b.v. toevoeging van bepaalde stoffen, kunnen in sommige bestanddelen van het bloed beschadigingen ontstaan, die het leven van het betrokken individu in gevaar brengen.

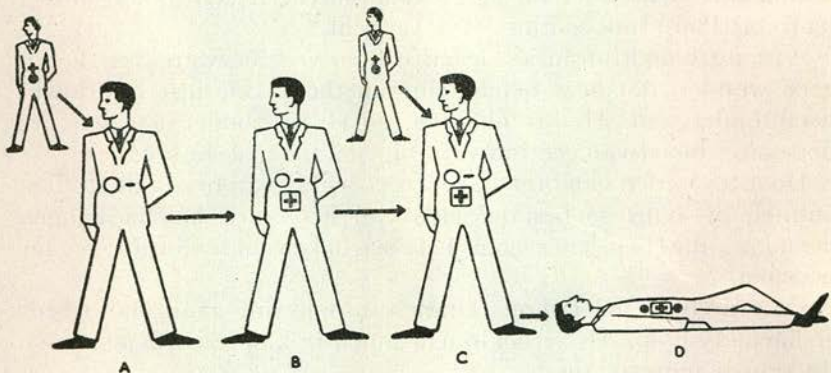
De rode bloedlichaampjes kunnen in oplossing gaan, dan treedt er haemolyse op. Als ze beginnen samen te klonteren, noemt men dit proces agglutinatie.

De agglutinatie kan de doodsoorzaak zijn bij het inbrengen van bloed bij de bloedtransfusie. Het bloedserum van een patiënt kan de erythrocyten van bepaalde mensen tot agglutinatie brengen, terwijl het bloed van andere individuen en het eigen bloed hierdoor niet beïnvloed wordt. Dit hangt af van de aanwezigheid in het bloed van de factoren genaamd A en B, van de combinatie AB of van de afwezigheid van deze factoren. De ontdekking van dit feit, door *L a n d s t e i n e r* nu 50 jaar geleden gedaan, heeft geleid tot het vaststellen van de *U* allen bekende vier bloedgroepen, A-, B-, AB- en O-groepen. Deze indeling in bloedgroepen heeft de techniek der bloedtransfusie jarenlang beheerst. Ondanks de juiste bepaling van de bloedgroepen kwamen echter bij de bloedtransfusies af en toe ongelukken voor, waarvoor men geen verklaring wist te vinden. Een tiental jaren geleden vonden *L a n d s t e i n e r* en

W i e n e r, dat de agglutinatie niet alleen afhankelijk is van de wel of niet gevoeligheid voor de factoren volgens de oude indeling in bloedgroepen, maar van een nieuwe factor, die nu algemeen de Rhesusfactor wordt genoemd. *Macacus Rhesus* is de naam van een apensoort. Het is gebleken, dat in het serum van caviae, die met Rhesusbloed waren ingespoten een antistof tegen de Rhesuserythrocyten ontstond. Dit is de Rhesusagglutinine.

De Rhesusfactor.

Ook menselijke erythrocyten kunnen agglutineren met deze Rhesusagglutinine. Deze mensen klassificeert men als Rhesuspositief. Het is gebleken, dat 85 % van de blanke bevolking Rhesuspositief is, terwijl 15 % deze factor miste, dus Rhesusnegatief was. Bij de gekleurde rassen is een veel groter percentage van de bevolking Rhesuspositief. Enkele rassen zijn dit zelfs voor honderd procent.



- A Rh— man ontvangt bloed van een Rh+ gever. C De man ontvangt opnieuw Rh+ bloed.
 B De man vormt tegenstoffen tegen Rh+ bloedlichaampjes. D De man krijgt zeer ernstige verschijnselen, doordat de tegenstoffen de Rh+ bloedlichaampjes doen samenklonteren.

Spuit men bloed van een Rhesuspositieve persoon in bij iemand, die Rhesusnegatief is, dan vormen zich in zijn bloed afweerstoffen, antisera. Wanneer men voldoende afweerstoffen heeft gekweekt, b.v. door herhaalde transfusies, dan kan op een ogenblik de reactie tussen de afweerlichamen en het getransfundeerde bloed zo sterk worden, dat zich ernstige verschijnselen gaan voordoen. Dit kan ook gebeuren als beide personen tot dezelfde, vanouds bekende, bloedgroep behoren. Dat is de verklaring van de zeldzame gevallen van mislukte transfusie bij dezelfde bloedgroepen.

De studie van het Rhesusvraagstuk staat thans in het centrum van de belangstelling. In Nederland is na de oorlog hiervoor een

wergroep gevormd en het laboratorium van de bloedtransfusiedienst in het Binnengasthuis heeft hiervoor een aparte afdeling.

Wij tandartsen zullen met het Rhesusprobleem zelden of nooit in aanraking komen. In de tandheelkundige literatuur kon ik alleen in het boek van *Burket*, *Oral Medicine*, een mededeling vinden, dat kinderen, die de verwikkelingen veroorzaakt door de Rhesusfactor, overleefd hebben, een groen-gele verkleuring van het permanente gebit vertonen.

Het fractionneren.

Om bovengenoemde gevaren te ontlopen is het beter geen bloedtransfusie toe te passen, indien deze alleen voor het stelpen van een bloeding bedoeld is. Door het fractionneren van het bloedplasma is het thans immers mogelijk het deel van het bloed met de stollingbevorderende factoren afzonderlijk te verkrijgen. Men kan deze fractie in een geconcentreerde oplossing brengen en haar werkzaamheid neemt evenredig met de concentratie toe.

In het centraal laboratorium van de bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam, dat onder leiding staat van *Dr. J. Spaander*, worden alle thans bekende producten van het menselijk bloed vervaardigd. Eerst worden in centrifuges de bloedlichaampjes verwijderd en het overgebleven plasma wordt in vacuo bij lage temperatuur gedroogd. Voor het verwerken van grote hoeveelheden is een uitgebreide installatie nodig. Er is hiervoor in het Binnengasthuis een fabriek gebouwd met geweldige compressoren en andere machines.

Het gedroogde plasma is onbeperkt in elk klimaat houdbaar. Na oplossingen kan dit plasma op plaatsen, waar geen vers bloed of bloed uit een bloedbank beschikbaar is, gebruikt worden.

In vele gevallen gebruikt men vers bloed of plasma alleen terwille van één of meer van zijn componenten, b.v. indien deze eiwitcomponenten in het plasma van de patiënt in te geringe hoeveelheid aanwezig zijn. De gewenste eigenschappen treft men bij de splitsingsproducten in veel sterkere mate aan.

Het splitsen van plasma geschiedt in een koelcel. Een flink vat plasma wordt door middel van een dompelaar op de benodigde temperatuur ver onder 0° C afgekoeld en op de gewenste pH gebracht. Door toevoeging van aether of alcohol kan men nu door wijziging van de temperatuur en van de pH de verschillende fracties stuk voor stuk neerslaan. Aether wordt in Amsterdam niet meer gebruikt om bedwelming van het personeel te voorkomen.

Voor ons tandartsen zijn van de zes bekende, de twee eerste fracties van belang. Fractie I bevat fibrinogeen en de anti-haemo-

philiefactor, Fractie II bevat o.a. prothrombine. Het fractioneringsproces geeft geen volkomen zuivere scheiding. In de fracties zijn gewoonlijk ook kleine hoeveelheden van andere eiwitten aanwezig.

Over de klinische toepassing van de menselijke bloedplasmafracties verscheen onlangs in het Ned. Tijdschrift van Geneeskunde een publicatie van H o o r w e g (6), internist van het Binnengasthuis, die ook aan het centraal laboratorium van de bloedtransfusiedienst verbonden is.

Het fibrinogeen, dat voor ons van belang is, vormt in het plasma slechts 4 % van het gehele eiwitgehalte. In de fractie I vindt men fibrinogeen geconcentreerd in een gehalte van 60 tot 75 %. Dit is dus een 15. tot 18 maal sterkere concentratie dan in een plasmaoplossing of in vers bloed bij een transfusie. Fibrinogeen is in droge steriele vorm te bereiden. Het kan gedroogd gedurende lange tijd bewaard worden met behoud van alle eigenschappen. Deze gedroogde toestand wordt in de literatuur met de term „lyophil” omschreven. Men bedoelt hiermede de neiging om gemakkelijk in oplossing te gaan. Fibrinogeen wordt door het laboratorium van de bloedtransfusiedienst beschikbaar gesteld in een hoeveelheid, die bij het drogen van 10 cc. van een 1½ % oplossing ontstond. Voor het gebruik moet men de droge stof weer oplossen in 10 cc. pyrogeenvrij aqua destillata. Gedestilleerd water is pyrogeenvrij als het geen bacteriën en ook geen stofwisselingsproducten van bacteriën bevat. Men kan pyrogeenvrij water in ampullen uit de apotheek betrekken. Voor ons doel — het klaarmaken van plasmafracties voor oppervlakkig tamponneren — is de gewone tandheelkundige injectievloeistof evengoed te gebruiken en wij hebben deze altijd bij de hand. Het gehalte aan novocaïne en eventueel adrenaline stoort het proces niet. Bij het oplossen van fibrinogeen voor een intraveneuze injectie moet men echter aqua dest. gebruiken. Deze oplossing blijft gedurende uren, soms zelfs gedurende drie tot vier dagen vloeibaar. Samengebracht met de benodigde thrombine geeft zij binnen 15 seconden een zeer cohaerent geleichtig stolsel.

Men kan een oplossing van fibrinogeen met een kleine toevoeging van thrombine opkloppen tot schuim. Dit schuim droogt tot een sponsachtige massa op. Deze fibrinespons kan men droog, of nog beter na indompeling in een oplossing van 250 eenheden thrombine per cm² spons, als tampon in de bloedende alveolus of op een wond drukken. Na enkele ogenblikken kleeft deze tampon van fibrineschuim aan de wond vast en men kan haar rustig in de wond laten zitten, daar dit materiaal volkomen resorbeerbaar is.

Nadat het fibrinogeen uit het plasma als fractie I is verwijderd,

wordt de resterende vloeistof weer afgekoeld en op de juiste pH gebracht. Fractie II kan nu met alcohol worden neergeslagen. Deze fractie bevat prothrombine. Aangezien prothrombine zeer snel haar werking verliest, wordt zij met behulp van een activator, de thromboplastine, in thrombine omgezet. Thromboplastine wordt in Amsterdam uit menselijke placentae bereid.

Het toepassen van plasmafracties.

Door het afscheiden van menselijke bloedewitten in het laboratorium in Amsterdam kunnen wij thans in onze praktijken over fibrineschuim, over thrombine en over fibrinogeen beschikken. Deze drie praeparaten kunnen plaatselijk worden toegepast. Fibrinogeen kan men bovendien in een oplossing van $1\frac{1}{2}$ % intraveneus inspuiten. De dosis bedraagt 30 tot 40 cc. (400 tot 600 mg) per keer als prophylacticum voor tandextracties bij echte of pseudo-haemophilici. De werking van deze injectie houdt ongeveer 24—36 uur aan. Voor de intraveneuze injectie hebben wij echter de bijstand van een medicus nodig.

De neurochirurgen zijn reeds in 1943 met de klinische toepassing van de plasmafracties begonnen. Met fibrineschuim is het mogelijk capillaire en veneuze bloedingen bij hersenoperaties vrijwel onmiddellijk te stelpen. De duur van deze operaties wordt belangrijk bekort, omdat het niet meer noodzakelijk is tijd te besteden aan deze complicaties, die vooral bij het werken in de diepte zeer hinderlijk kunnen zijn. Fibrineschuim wordt in de algemene chirurgie vooral voor het onderdrukken van parenchymateuze bloedingen gebruikt. Ook bij oog- en ooroperaties wordt het met succes toegepast.

De tandheelkundige literatuur bevat een groot aantal mededelingen over het toepassen van plasmafracties. Een uitgebreid onderzoek over de waarde van deze middelen in de mond-chirurgie is door een groep Amerikaanse marinelandartsen uitgevoerd. De samenvatting van de rapporten is van de hand van admiraal R a u l t (7) van de Naval Dental School in Bethesda Md. De conclusie komt hierop neer, dat het bij de banale extracties in de dagelijkse praktijk niet nodig is fibrineschuim te gebruiken, maar dat dit wel wenselijk en nodig is bij uitgebreide ingrepen en bij een haemorrhagische diathese. Mijn ervaringen met enkele gevallen zijn van dezelfde aard. Op het congres in Boston heb ik verscheiden „Table Clinics”, demonstraties met inleiding, over deze moderne stelpingsmiddelen bijgewoond. G e o f f r e y E d s a l l, medewerker van C o h n, had daar een stand met een permanente tentoonstelling van de plasmafracties ingericht.

De haemostatica van menselijke oorsprong zijn nogal kostbaar, hoewel het Nederlandse Rode Kruis, zonder winstbejag werkende, alleen de kosten van de vervaardiging berekent. De werking van deze middelen is snel en doeltreffend. De patiënt wordt daardoor veel narigheid bespaard. De tandarts spaart veel tijd en voorkomt onverwachte stoornissen tijdens en buiten de praktijkuren. Daarom lijkt mij het toepassen van deze praeparaten ook in de fonds-praktijk de juiste werkwijze.

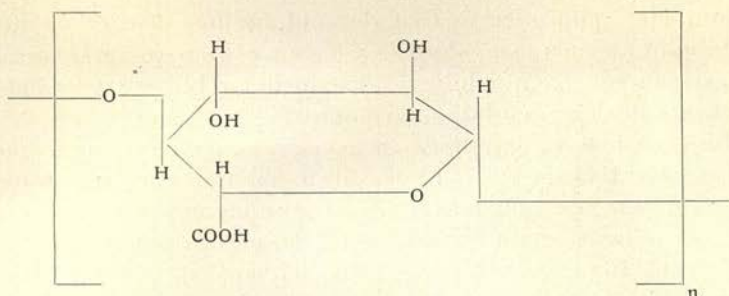
Vervangingsmaterialen.

De moeilijkheid om menselijk bloed als grondstof voor haemostatica te verkrijgen deed de haematologen naar vervangingsmaterialen omzien. De wetenschappelijke medewerkers van grote Amerikaanse pharmaceutische fabrieken hebben zich op dit gebied zeer verdienstelijk gemaakt. Het is daar te lande gebruikelijk, dat commerciële ondernemingen met grote bedragen een zuiver wetenschappelijk onderzoek, niet alleen in een eigen fabriekslaboratorium, maar ook in universiteitsinstituten mogelijk maken.

Thrombine, vervaardigd uit bloedplasma van zoogdieren, is thans verkrijgbaar. Zij komt in de handel in de vorm van een poeder, verpakt in ampullen, die groot genoeg zijn om hierin de thrombine op te lossen. Thrombine mag alléén oppervlakkig en nooit voor een parentherale injectie worden gebruikt. Bij een intravasculaire injectie ontstaat een uitgebreide thrombose. Bij proefdieren veroorzaakte een dergelijke injectie binnen enkele seconden de dood. De snelheid van de werking stijgt met de concentratie. De inhoud van een ampulle van 5000 eenheden opgelost in 5 cc. normale zoutsolutie doet een gelijk volume van menselijk bloed in minder dan één seconde stollen en tienmaal zoveel bloed stolt in 3 seconden. Eenmaal opgelost moet thrombine direct worden gebruikt, omdat zij niet houdbaar is.

In de tandheelkunde kan men de thrombine-oplossing toepassen door middel van een tampon. Bij bloedingen uit de spongiosa — b.v. na een resectie — kan men thrombinepoeder op de wond strooien. Wees zuinig met thrombinepoeder, want het kan als corpus alienum gaan werken. Voor de applicatie van poeder of oplossing moet men de wond zo droog mogelijk zuigen of deppen. Thrombine helpt niet bij patiënten, die fibrinogeen in hun bloed missen.

In plaats van fibrineschuim kan oxycel worden gebruikt. Oxycel is geoxydeerde cellulose, vervaardigd uit verbandgaas of verbandwatten. Door de oxydatie wordt cellulose veranderd in polyanhydroglucoronzuur.



Na de oxydatie behoudt het materiaal zijn gewone vorm van gaas of watten, maar werkt bloedstelpend en is resorbeerbaar.

Oxycel is gemakkelijker te plooiën en in de wond aan te brengen, dan gewoon gaas. Eenmaal met bloed doordrenkt, plakt het enigszins en het zwelt op. De tampon wordt donkerbruin of zwart. De bloedstelpende werking berust niet op het vormen van een stolsel in de mazen van de tampon, maar op het opzwellen en de kleverigheid van het materiaal. Bij de wondheling groeit het nieuwe weefsel niet door de tampon van oxycel heen. De tampon wordt dus niet in het litteken opgenomen.

Er bestaat een belangrijke contra-indicatie. Oxycel vertraagt het vormen van een callus bij de beengenezing. Men moet dus geen oxycel gebruiken bij kaakfracturen.

Oxycel is reeds in 1942 in gebruik genomen. In de laatste tijd wordt ook veel gelatine-spons toegepast.

Voor ons tandartsen is het interessant te weten, dat blijkens de publicaties van Smith (8), Blaine (9) en Frantz (10) thans experimenten aan de gang zijn, om alginaten, die ons als zelex, coeloid en andere afdruckmaterialen zo vertrouwd zijn als haemostatica te gebruiken. Verbandgaas uit alginaten is in tegenstelling tot oxycel opnieuw te steriliseren. Zijn bruikbaarheid in de kliniek is nog niet bewezen.

Talrijke publicaties over het toepassen van bovengenoemde haemostatica zijn zeer bemoedigend, ook wat hun toxiciteit betreft. Men moet echter niet vergeten, dat men alleen bij het toepassen van plasmafracties van menselijke oorsprong met zekerheid reacties van het lichaam tegen soortvreemde eiwitten kan voorkomen.

Het fibrinogeen, de fractie I van het plasma bevat de z.g. „anti-haemophiliefactor”. In 1935 hebben Bendien en Van Creveld uit normaal plasma een globulinesubstantie geïsoleerd, die de stollingstijd van het bloed van een haemophilicus verkortte, maar zij verkortte niet de stollingstijd van normaal bloed. Na oplossing in zout-solutie was dit product in vivo en in vitro werk-

zaam. Het staat niet vast of deze globuline identiek is met de „globulin accelerator” door See g e r s in 1946 verkregen. Het bloed van een haemophilicus zou vloeibaar blijven door het ontbreken van deze „globulin accelerator”.

Blijkens de talrijke publicaties over dit onderwerp zijn de haematologen druk bezig het raadsel van de haemophilie op te lossen en de weg naar een eenvoudige therapie te vinden.

Het nieuwste op dit gebied brengt de publicatie van A l e x a n d e r en L a n d w e h r (11). Zij hebben bij vier haemophilici gedurende 20 maanden de stollingstijd normaal gehouden door dagelijkse intraveneuze injecties van 150 cc. plasma. H o o r w e g (12) heeft dit nu gedurende 3 maanden gedaan bij een haemophilicus, die „normaal” een stollingstijd van meer dan 150 minuten heeft. Hij leed aan een hevig, sinds twee maanden bestaand, alle middelen trotserend, bloedwateren. Zijn stollingstijd is sinds het gebruik van plasma steeds tussen de 5 en 11 minuten gebleven, de nierbloeding staat reeds lang. Het plasma wordt gegeven om de door vroegere bloedingen kromstaande knieën weer recht te maken met behulp van oefeningen en massage. Dit gelukt zeer goed. Patiënt krijgt om de 48 uur 250 cc. plasma of 40 cc. fibrinogeen. Het is de vraag of een dergelijke therapie in ons land bij een aanzienlijk aantal haemophilici zou zijn uit te voeren. Een levenslange dagelijkse intraveneuze injectie, die alleen door een medicus kan worden gegeven, is heel wat omslachtiger dan de insuline-injecties door een diabeticus zelf verricht.

De tandarts zal zelden een echte haemophilicus in behandeling krijgen, omdat hun aantal gelukkig klein is. De internist Dr. P e u t z deelde mij mede, dat volgens zijn onderzoek in Den Haag slechts 50 gevallen voorkomen. Ze behoren tot enkele families, die ook onderling verwant zijn. Volgens V a n D i j k en H e c h t (5) leven in heel Nederland ongeveer 400 dergelijke patiënten.

Een haemophilie-kaart.

We kennen allen de patiënten, die ons vóór een extractie vertellen: „Ik ben een bloeder — ik heb na de vorige extractie bij tandarts X. in Z. liters bloed verloren”. De meeste van deze patiënten zijn zich er niet van bewust, dat zij fantaseren. Sommigen hebben inderdaad, door een oorzaak van locale aard, meer dan normaal gebloed. Het is begrijpelijk, dat de tandarts een mededeling „ik ben een bloeder” met ongeloof aanhoort en er meestal geen acht op slaat. Een juiste conclusie uit de anamnese is zelden mogelijk, ook al ondervraagt men de patiënt nader. Als regel hebben wij geen gelegenheid voor een uitgebreid bloedonderzoek. Het kan

dus gebeuren, dat men bij een echte haemophilicus een extractie verricht zonder een prophylactische intraveneuze inspuiting met fibrinogeen en zonder fibrineschuim en thrombine voor het tamponeren bij de hand te hebben. Men bezorgt de patiënt veel misère en zichzelf veel last.

Het lijkt mij wenselijk, dat alle echte haemophilici bij wie de afwijking vastgesteld is, worden voorzien van een soort identiteitsbewijs. De uniformiteit zou men bij een uitgave door een centraal orgaan, b.v. het Rode Kruis, kunnen bereiken. Deze kaart zou tevens de bloedgroep en de Rhesusgroep van de betrokkenen moeten vermelden. Bij een onverhoopte opname in een ziekenhuis, b.v. na een aanrijding of een ander ongeluk of bij een bezoek aan de tandarts, zou een dergelijk bewijs de lijder aan haemophilie goede diensten bewijzen en het zou zijn behandeling vergemakkelijken.

SAMENVATTING.

De haematologie heeft in de laatste jaren de ontdekking van nieuwe factoren gebracht, die naast de oude indeling van de mensen in vier bloedgroepen, een indeling volgens de rhesusfactor in rhesuspositieven en rhesusnegatieven noodzakelijk maakt.

De splitsing van het bloedserum maakt het thans mogelijk bepaalde fracties in geconcentreerde vorm bij de behandeling van hun deficiënties toe te passen.

Fibrinogeen, fibrineschuim en thrombine van menselijke oorsprong en enkele vervangingsstoffen van deze substanties vergemakkelijken ten zeerste de bloedstelping bij patiënten met een vertraagde stolling en bij haemophilici.

Een voorstel wordt gedaan om alle echte haemophilici van een uniform bewijs te voorzien met vermelding van hun bloedgroep en van hun rhesusindeling.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Forschung auf dem Gebiete der Hämatologie hat in den letzten Jahren zur Entdeckung neuer Faktoren geführt, die neben der bisherigen Einteilung der Menschen in vier Blutgruppen, eine Neueinteilung nach dem Rhesusfaktor in Rhesuspositive und Rhesusnegative erforderlich macht.

Die Aufspaltung des Blutserums ermöglicht es jetzt bestimmte Teile in konzentrierter Form bei der Behandlung ihrer Ausfallserscheinungen anzuwenden.

Fibrinogen, Fibrinschaum und Thrombin menschlicher Herkunft und einige Ersatzstoffe dieser Substanzen erleichtern die Blutstillung bei Patienten mit verzögerter Blutgerinnungsfähigkeit und bei Hämophilikern (Bluter).

Es wird vorgeschlagen, allen echten Hämophilikern eine genormte Bescheinigung (Bluterkarte) auszureichen, welche ihre Blutgruppe und Rhesus-einteilung angibt.

SUMMARY.

Research in the field of haematology has led to the discovery of new factors in the past few years, factors which demand, in addition to the classification of man in four blood groups, a new classification according to the Rhesus factor in Rhesus positive and Rhesus negative.

The splitting of the blood serum now makes it possible to use certain components in a concentrated form for the treatment of their deficiency.

Fibrin, fibrinfoam and thrombin of human origin and several substitutes of these substances facilitate the control of bleeding in the case of patients with delayed coagulative properties of the blood and of haemophilics.

The suggestion is put forward to issue a standardized certificate (bleeders card) to all real haemophilics, showing their blood group and Rhesus classification.

RÉSUMÉ.

Au cours des dernières années l'hématologie nous a révélé l'existence de nouveaux facteurs qui rendent indispensable d'établir, à coté de l'ancienne répartition en 4 groupes sanguins, une répartition selon le facteur rhesus en rhesus-positifs et rhesus-négatifs.

La séparation du sérum sanguin permet actuellement d'en utiliser certaines parties en forme concentrée pour traiter leurs déficiences.

Le fibrogène, l'écume de fibrine et la thrombine d'origine humaine et quelques matières de substitution de ces substances facilitent grandement la coagulation du sang chez les patients à coagulation lente et les hémophiles.

On fait la proposition de pourvoir tous les hémophiles effectifs d'un certificat uniforme indiquant leur groupe sanguin et la répartition suivant le facteur rhesus.

LITERATUUR

1. Morawitz, P.: Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung. *Beit. z. Chem. Physiol. u. Path.* 5, 133, 1904.
2. Quick, A. J.: Studies on the enigma of the hemostatic dysfunction of hemophilia. *Am. J. Med. Sc.* 214, 272, 1947.
3. Tocantins, L. M.: Relation of contacting surface and anticephalin activity to the maintenance of the fluidity and coagulability of blood. *Blood, J. Hematol.* 1, 156, 1946.
4. van Creveld, S. en Hamer, R.: Stollingsglobuline bij bloedingen na tandextracties speciaal bij lijders aan haemophilie. *T. v. T.* 47, 5, 1940.
5. van Dijk, U. J. en Hecht, E.: Tandheelkunde en haemophilie. *T. v. T.* 53, 6, 1946.
6. Hoorweg, P. G.: De klinische toepassing van menselijke bloedplasmafracties. *Ned. Tijdschr. Gen.* 92, 3162, 1948.
7. Rault, C. V.: Fibrinfoam as a clinical aid in dental surgery. *J. Am. Dent. Ass.* 33, 1419, 1946.
8. Smith, C. A. H.: A new and effective hemostatic agent. *Science*, 103, 634, 1946.
9. Blaine, G.: Experimental observations on absorbable alginate products in surgery. *Ann. Surgery* 125, 102, 1947.
10. Frantz, V. K.: Experimental studies of alginates as hemostatics. *Ann. Surgery* 127, 1165, 1948.
11. Alexander, B. en Landwehr, G.: Studies of hemophilia. *J.A.M.A.* 138, 174, 1948.
12. Hoorweg, P. G.: Persoonlijke mededeling.
13. Ultée, Judith E.: *Bloed en zwangerschap*, 1948.
14. de Vries, S. I.: *Leerboek der bloedziekten*, 1948.
15. Seegers, W. H. en Sharp, E. A.: *Hemostatic agents*, 1948.

Den Haag, Wassenaarseweg 17.