

تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية

Disseminated Intravascular Coagulation

نازلي حسين ومايكل ج. بايداس

التجلط الطبيعي أثناء فترة الحمل

يُحدث الحمل تغييرات بمستويات انتشار عوامل التجلط. ويعتمد نظام الإرقاء على تحقيق التوازن المعقد بين الصفائح ومحفزات التجلط ومسارات مضادات التحفز الذاتية. تزداد مستويات عامل فون ويليراند VWF بنسبة ٤٠٠٪ على الأقل القريب، وباستثناء العاملين الخامس والثاني، فإن باقي العوامل تُظهر زيادة من ٢٠-١٠٠٠٪ عن المستويات بالجهاز الدوري [١]. تتضمن علامات مصل الدم للتجلط المفرط بالحمل الطبيعي مستويات متزايدة من بقايا دي-ديمر (D-Dimer) وإتحاد الثرومبين - ومضاد الثرومبين (TAT) وبقايا محفزات الثرومبين ٢+١ (F1+2). وفيما يتعلق بمسارات مضادات التجلط، فتشمل مشط مسار العامل النسيجي [TFPI] والمقاومة النشطة لبروتين سي [APCR] ومشط البروتياز المعتمد على بروتين Z؛ علما بأن هذا المثبط يعمل على تعطيل العامل العاشر الفعال؛ كما أنه تم تحسين عملية التشبيط تلك ١٠٠٠ ضعف في وجود بروتين Z. و يظهر هبوط بمستويات نشاط مضادات التجلط وخاصة بروتين إس [protein S] على المستويين الحر والدوري [٢]؛ إذ تهبط مستويات هذا البروتين بشكل ملحوظ بقدر ما يصل إلى ٥٥٪ خلال فترة الحمل. هذا وبالإضافة إلى أن نسبة ٤٠٪ من السيدات قد يتطور لديهن مقاومة مكتسبة ضد بروتين سي النشط بما لا يتعلق بطفرة ليدن بالعامل الخامس. علما بأن هذه المقاومة قد تكون؛ نتيجة لزيادة بنشاط العامل الثامن أو انخفاض بنشاط بروتين إس أو خلاف ذلك؛ نظرا لوجود آليات لم يتم تعريفها حتى الآن.

يقل نشاط المحلل الفيبرين خلال فترة الحمل وذلك من خلال إفراز المشيمة لمثبط - منشط البلازمينوجين مجموعة ٢ (PAI-2) وإفراز الكبد وبطانة الأوعية الدموية لمثبط - منشط البلازمينوجين مجموعة ١ (PAI-1)؛ بما يعمل على زيادة مستويات كلا المثبتين خلال فترة الحمل. يعمل المثبطان بلازمين ألفا ٢ ومثبط الثرومبين - إنزيم

انحلال الفيبرين القابل للتنشيط (TAFI) على تثبيط البلازمين بشكل مباشر وغير مباشر؛ علماً بزيادة مستويات إنزيم انحلال الفيبرين القابل للتنشيط (TAFI) في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل.

الفيولوجية المرضية

المبادئ العامة

يعد تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية بطب التوليد على نحو نموذجي؛ نتيجة لسبب من الأسباب المرضية الثلاثة: [١] إصدار مواد شبيهة ببروتين ثروموبلاستين بما يعمل على تنشيط كل من المسارات الداخلية والخارجية و [٢] تلف الخلايا المبطنة للأوعية الدموية الذي قد يتسبب في تنشيط المسار الرئيسي و [٣] إطلاق السيوكين في أحوال إنتان الدم بواسطة بكتيريا سالبة الجرام. قد تسبب أي من الآليات السابقة تنشيطاً لبروتين الثرومبين وإنزيم البلازمين بالجهاز الدوري. يتسبب الثرومبين في تحويل الفيبرينوجين إلى الفيبرين وخلال عملية التحويل تلك، تتكون أحاديات الفيبرين. تتبلر هذه الأحاديات فيما بعد مكونة الفيبرين؛ الأمر الذي يسبب في المقابل سد الأوعية الدقيقة. وقد يشمل سد الأوعية أعضاء متعددة أو جملة الأوعية المحيطة، بل ويؤدي إلى إلحاق تلف متعدد بالعضو و يعد ذلك بالأمر الملحوظ بمرض تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية. يعمل ترسيب الفيبرين على حصر الصفائح مؤدياً إلى قلة عددها، علماً بأن تنشيط البلازمينوجين يعمل أيضاً على إصدار منتجات تفكك الفيبرين (FDP) من الفيبرينوجين المعروفة بالآتي [X, Y, D & E] و تتحد منتجات التفكك تلك مع أحاديات الفيبرين وذلك قبل التبلر في شكل أحادي الفيبرين المذاب؛ الأمر الذي يُضعف من الناحية الأخرى الإرقاء مؤدياً إلى حدوث نزيف. علاوة على ذلك، تعيق هذه المنتجات انقباض عضلتي القلب والرحم، ومن ثم يؤدي الأمر إلى إحداث نزيف وانخفاض بالضغط. يحفز الثرومبين إصدار الخلايا وحيدة النواة فيما يتعلق بالإنترلوكين ١ و ٦ وعوامل تنخر الورم إلى جانب الإصدار الباطني لمادة الثرومبوموديولين وبروتين الإندوثيلين والسليكتين. علماً بأن بروتين الإندوثيلين يتسبب في حدوث التقلص والانقباض الوعائي ثم تكوين الجلطة وسد الأوعية الدموية. ويتسبب ربط سليكتين E (الارتباط الجزئي الباطني لكريات الدم البيضاء) بالخلايا الأحادية والليمفاوية والمجبية في إصدار السيوكينات (cytokines). تتسبب هذه المنتجات في تركيب وإصدار مواد الإنترلوكين ١ و ٦ ومثبط - منشط البلاسمينوجين (PAI-1) المشتقة من الخلايا الأحادية والبلاعم الكبيرة. تحفز الإنترلوكينات التلف الباطني الإضافي؛ في حين يثبط البلاسمينوجين انحلال الفيبرين مسبباً بذلك حدوث الجلطة مرة أخرى. يُحدث البلازمين الحر بالجهاز الدوري تنشيطاً بالنظام المكمل أيضاً؛ هذا الأمر يؤدي إلى مزيد من التدمير للصفائح، بالإضافة إلى خفض عددها. إن التنشيط المكمل يؤدي أيضاً إلى النفاذية الوعائية المتزايدة مسببة انخفاض بضغط الدم. هذا، ويؤدي انتشار التلف الباطني إلى تنشيط

العامل الثاني عشر؛ علماً بأن هذا العامل المنشط يعمل على تحفيز تحويل بروتين البريكاليكرين إلى الكاليكرين؛ الأمر الذي يؤدي في المقابل إلى تنشيط الكاينينات منشطاً بذلك النفاذية الوعائية.

لذا، يمكن التلخيص بأن حدوث الانطلاق يؤدي إلى تنشيط الثرومبين والبالازمين بالجهاز الدوري، هذا وفور تنشيطهما، تصدر نتائج الدورة المفرغة، المؤدية إلى توليد منتجات تفكك الفيبرين وإصدار الإنترلوكين ١ و٦ وعوامل ألفا لتنخر الورم وتنشيط المكمل، علماً بأن التنشيط الباطني اللاحق يزيد مرة أخرى من تفاقم الموقف. وتظهر السيتوكينات الالتهابية؛ كإنترلوكين ٦ وعامل تنخر الورم - ألفا، محفزة للتجلط وذلك من خلال زيادة إنتاج عامل النسيج الباطني والتأثير على تنشيط بروتين سي من خلال إحداث تغييرات بالثرومبوموديولين ومنتلقي بروتين سي الجانبي [٣]. تتسبب السيتوكينات أيضاً في تكوين الصفيحات الزائد؛ وهذه الصفيحات الجديدة تعد أكثر حساسية بالنسبة لتنشيط الثرومبين والنشاط الزائد المحفز للتجلط [٤]. وتزداد هذه الدورة مرة أخرى سوءاً؛ نظراً لانخفاض مضادات التجلط المنتشرة بالنظام الدوري والتي يطلق عليها مضادات الثرومبين إلى جانب بروتيني (سي) و(إس). يظهر هذا الانخفاض بشكل ملحوظ بحالات تسمم الحمل وتسمم الدم؛ إذ ترتبط المستويات المنخفضة بشكل مباشر بخطورة المرض أيضاً [٥]. ثمة استهلاك لعوامل وصفيحات التجلط تؤدي إلى حدوث نزيف، علماً بأن التجلط والنزيف أمران متواجدان معا؛ ولكن في الغالب يتطلب النزيف اهتماماً من جانب طبيب التوليد.

العوامل المرضية المسببة للتجلط المنتشر داخل الأوعية

يوجد عدد من السيناريوهات العلاجية التي قد تؤدي إلى التجلط المنتشر داخل الأوعية:

- انصمام بالنخط (السائل الذي يملأ النخط ويحيط بالجنين).
- تسمم شديد بالحمل والدم.
- انقطاع الغشاء المشيمي.
- موت جنيني داخل الرحم.
- تسمم دموي بسبب البكتيريا موجبة أوسالبة .
- كبد دهني حاد بفترة الحمل.
- فقدان هائل للدم يؤدي إلى تجلط منتشر داخل الأوعية الدموية.
- نقل دم بكميات هائلة نتيجة لفقدان الدم.

إنصمام بالنخبط (السائل السلوي/الأمنيوسي) وتجلط منتشر داخل الأوعية الدموية

Amniotic Fluid Embolism and DIC

الآلية

يعد السائل السلوي سائلا غنيا بمواد محفزات التجلط وحل الفيبرين ؛ علما بأن النشاط المحفز للتجلط يعتمد بأكمله على وجود العامل النسيجي الذي يزداد تركيزه مع مرور العمر الحملي للجنين [٦]. ويرتبط الانصمام بالسائل السلوي في حالات الحمل المتكرر والأمهات الأكبر سناً وبالولادات القيصرية أو الولادات المهبلية المساعدة واستسقاء السلى وتسمم الحمل وانفصال المشيمة وتمزق الرحم وإرهاق الجنين [٧]. من الناحية الفسيولوجية المرضية، ينشأ هذا الإنصمام من القطع المتزامن بالأغشية الجنينية وأوعية الرحم التي ينتقل من خلالها السائل السلوي إلى دورة الرحم الوريدية، ثم إلى دورة الشريان الرئوي للأمام [٨]. إن وجود السائل السلوي بالجهاز الدوري يتسبب في إصدار مادة مثيلة الثرومبوبلاستين التي تنشط في المقابل عامل عشرة؛ علما بأن عامل عشرة النشط يعد المنشط الأكثر فعالية للثرومبين. ومن ثم، يحدث هذا الأمر انسداد بالجملة الوعائية المجهرية الصغيرة بواسطة جلطات الفيبرين الصغيرة الغنية بالصفائح؛ مؤدياً بذلك لتجلط مدهم منتشر داخل الأوعية. يتسبب السائل السلوي أيضا في إصدار المكمل و صفائح ذات عامل ٣ مؤدياً بذلك حدوث جلطات الفيبرين الصغيرة الغنية بالصفائح [٩]. هذا، ويتم ملاحظة مرض التجلط في ٨٣٪ من حالات انسداد السائل السلوي، كما إنه قد يظهر بشكل مبكر في غضون أربع ساعات من بدء حدث الانطلاق [٨]. يقوم التشخيص العملي للتجلط المنتشر داخل الأوعية بناء على مستويات مضادات الثرومبين ٣ ومستويات الفيبرينوبتين وجزئيات دي- ديمر وعدد الصفائح، علما بأن تشكيل استقرار ديناميكية الدم واستنشاق الأكسجين واستخدام عقاقير رافعة التوتر الوعائي هي الركائز الأساسية لرحلة العلاج. إن الإنصمام بالسائل السلوي هو الحالة الوحيدة التي يتسنى استخدام عقار الهيبارين في التجلط المنتشر داخل الأوعية بها؛ وذلك لإزالة انسداد الأوعية الدقيقة [١٠، ١١].

تسمم الحمل والتجلط المنتشر داخل الأوعية Eclampsia and DIC

هي عيوب تجلط الدم، التجلط المنتشر داخل الأوعية التي تحدث خلال اضطرابات الضغط المفرط بفترة الحمل، ولكنها ليست بالأمر الملحوظ من الناحية العلاجية.

لا تتأثر التقييمات العملية عادة: كتحديد زمن محفزات التجلط وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط ومستويات فيبرينوجين البلازما، أثناء اضطرابات الضغط الشديد بالحمل. يؤدي تسمم الحمل الشديد إلى تجلط بسيط منتشر داخل الأوعية بالجهاز الدوري؛ علما بظهوره عادة بنسبة ١٠٪ من حالات تسمم الحمل الشديد. إن الآلية الرئيسة تتمثل في إتلاف الخلايا الباطنية؛ الأمر الذي يؤدي إلى تنشيط مسارات التجلط بكلا نوعيها الداخلية والخارجية، كما يؤدي إلى اختفاء محفزات التجلط وظهور منتجات تكسير الفيبرين وتلف العضو الترفي بشكل

ثانوي لتكوين الجلطات الدقيقة. تظهر مستويات مرتفعة من معقد الثرومبين - مضاد الثرومبين، الفيبرين المذاب ومنتجات تكسير الفيبرين والبلازمين - مضاد البلازمين ألفا ٢ بالمرأة الحامل المصابة بتسمم الحمل [١١٢]. تنشأ هذه الحالات بالجهاز الدوري المحيطي وكذلك بالجهاز الدوري للمشيمة الرحمية [٥]، انخفاض عدد الصفائح ترتبط بشدة المرض. إن حدوث أعراض الخلال الدم وارتفاع إنزيمات الكبد وانخفاض عدد الصفائح في حالات تسمم الحمل الشديد السابقة (متلازمة هيلب) تصل نسبتها من ١٣٪ وحتى ١٧٪. إن تنشيط الخلايا الباطنية تتسبب في إصدار زائد لعامل فون والبيراند الذي يؤدي بدوره إلى قلة الصفائح بسبب الاستهلاك واعتلال الأوعية الدقيقة المتجلطة [١٣]. في الحالات شديدة الخطورة، انخفاض محفزات التخثر كالفيبرينوجين والصفائح الدموية قد يحدث نزيفا تلقائيا للدم.

فصل المشيمة والتجلط المنتشر داخل الأوعية

يعتبر تقدم سن الأم وارتفاع ضغط الدم واستخدام الكوكايين والتعرض للصدمة وتكرار الولادات من العوامل الخطرة المعتادة المرتبطة بانفصال المشيمة، هذا وقد تم تحديد تحولات التجلط الخلقى المتزايد أيضا بعامل خطر لحدوث انفصال المشيمة. تتضمن هذه العوامل تحول عامل ليدن الخامس ونقص بروتين إس وتحول بالجينات المحفزة للثرومبين؛ الأمور التي تم تحديدها بالأسباب المؤدية لانفصال المشيمة [١٤]. وبدراسة مرتقبة، تبين انخفاض جين عامل نمو المشيمة؛ ارتفاع وجود جين متلقي العامل النمو الباطني الوعائية ١ (s FLT1) لعوامل مضادات الأوعية الدموية المغذية للأورام في النساء اللاتي لديهن حالة متطورة من انفصال المشيمة وارتفاع شديد بضغط الدم [١٥].

تم تصنيف انفصال المشيمة على نحو الدرجات التالية [١٦]؛ تم تقديم نظام التصنيف بواسطة شير (Sher) في ١٩٧٨:

- درجة ٠: تشير إلى التشخيص التراجعي لانفصال المشيمة
- درجة ١: نزيف مهبلي
- درجة ٢: نزيف مهبلي ونزيف مستمر وآلام الرحم ومعدل غير مطمئن لضربات قلب الجنين
- درجة ٣: نزيف مهبلي وحدوث صدمة ونزيف مستمر ممتد وآلام الرحم والموت الجنيني وأحيانا الإصابة

بأمراض التجلط

ينقسم المستوى الثالث فرعياً إلى قسمين آخرين، وذلك على أساس وجود أو غياب مرض التجلط. إن مرض التجلط كما لوحظ بالمستوى الثالث فيما يتعلق بانفصال المشيمة يعمل على إصدار المواد المحفزة للتجلط ومادة مثل الثرومبوبلاستين بالجهاز الدوري؛ مسببا بذلك تنشيط مسار التجلط الخارجي مع العلم بأنه إذا ترك الأمر دون رقابة

لفترة طويلة، فإن الأمر يؤدي إلى استهلاك عوامل التجلط فضلاً عن حدوث تجلط عنيف منتشر داخل الأوعية. يظهر مرض التجلط الواضح في ١٠٪ من من الحالات التي بها [١٠] انفصال المشيمة؛ ففي حالة الانفصال الضخم، يتم ملاحظة الإصابة بالتجلط بنسبة ٢٠ إلى ٣٠٪ من الحالات. إن خطورة الإصابة بالتجلط المنتشر داخل الأوعية يعتمد على درجة الانفصال والفترة الزمنية الواقعة بين انفصال المشيمة والولادة وكذلك حالة الجنين. في الانفصال الأقل درجة، يفترض أن الاحتشاء الكامن للمشيمة يتسبب في استهلاك عوامل التجلط، كالعامل الثامن، فضلاً عن إصدار منتجات التفكك. أما في حالات الانفصال الضخم، يبدأ بروتين الثرومبوموبلاستين بالمشيمة وعوامل التجلط المنشطة في الظهور بالجهاز الدوري النظامي من خلال أوردة الرحم؛ الأمر الذي يسبب حدوث تجلط منتشر داخل الأوعية، هذا وتعد الخواص العلاجية كما هي موصوفة أدناه إلى جانب الدليل العملي. هذا، وتم تحديد مستويات مرتفعة من بروتين الثرومبوموديولين حديثاً وذلك بمراحل الانفصال الحادة [١٧]. لا يوجد هذا البروتين بالخلايا الباطنية فحسب، بل ويظهر أيضاً بالغشاء الباطني للمشيمة، هذا وقد تم تحديد وجود هذا البروتين بفرقية نقص خلايا التجلط وتسمم الحمل المسبق ومرض الذئبة الحمراء. لذا، يحتاج الأمر لتأكيد كفاءة البروتين باعتباره علامة لوجود تجلط منتشر داخل الأوعية بالمراحل الحادة لانفصال المشيمة بدراسات على نطاق أكبر.

الموت الجنيني داخل الرحم والتجلط المنتشر داخل الأوعية

يُصدر الموت الجنيني داخل الرحم إنزيمات ومواد نسيجية نخرية بالجهاز الدوري للأم، وذلك عند وفاة الجنين لأكثر من خمسة أسابيع. ففي هذه الحالة، تكون نسبة الإصابة بالتجلط ٢٥٪ تقريباً من الحالات وكذلك هو الحال فيما يتعلق بانفصال المشيمة، وذلك من خلال إصدار بروتين الثرومبوموبلاستين بالجهاز الدوري، ولكن مع استهلاك عوامل التجلط ببطء على مدار أسابيع. هذا، وتنخفض مستويات الفيبرينوجين بمصل الدم، وترتفع منتجات تفككه بالجهاز الدوري. إن هذا السيناريو العلاجي تم ملاحظته أيضاً بحالات الزوال الفردي للجنين وفي حالات حمل التوأم؛ إذ يشكل العجز في تحقيق الإرقاء أمراً ذا شأن بالنسبة للجنين الباقي على قيد الحياة وليس للأم.

الالتهابات الداخلية للرحم والتجلط المنتشر داخل الأوعية

تسبب التهابات الرحم والاجهاض السام قبل وبعد الولادة تجلطاً منتشراً داخل الأوعية، هذا ويؤدي الجرح الباطني الناتج عن العامل النخري للورم - ألفا إلى إصدار عامل نسيجي؛ علماً بأن هذا العامل النسيجي يؤدي إلى إنتاج الثرومبين الذي يتحد مع بروتين الثرومبوموديولين لتنشيط بروتين سي. ومن ثم، يتم تثبيط كل من العوامل النشطة الخامس والثامن؛ إذ يؤدي هذا الأثر المحفز للتجلط إلى ترسيب الفيبرين بجملة الأوعية المجهرية. في حالة التسمم، يوجد انخفاض بنشاط بروتيني سي و إس إلى جانب تعبير متلقي بروتين سي الباطني. يؤدي العامل النخري للورم - ألفا إلى زيادة مشط مفعول مولد البلازمين - ١، ومن ثم يحدث انخفاض انحلال الفيبرين [١٨].

ولهذا، يحدث التسمم تغييراً بالتوازن بين محفزات ومضادات التجلط فضلاً عن زيادة العوامل المحفزة للتجلط وخفض العوامل المضادة له. إن إفراغ الرحم في ظل استخدام المضاد الحيوي يساعد على وقف مزيد من تقدم المرض؛ علماً بأن اختيار المضاد الحيوي يعتمد على انتشار النماذج بالمستشفى وقابلية تأثرها. لذا، ينبغي اتخاذ المقاييس العملية والعلامات السريرية بالحسبان عند تشخيص تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية.

الإصابة بالكبد الدهني الحاد بفترة الحمل

تعد الإصابة بالكبد الدهني الحاد أمراً نادر الحدوث ومضاعفة مميتة محتملة الحدوث بفترة الحمل، كما هو من الملاحظ عادة بالفترة الأخيرة. ثمة تقارير حالة تبين الظهور المبكر بالثلاثة أشهر الثانية بالحمل أيضاً؛ كما وجد ارتباطها بالإصابة بالتجلط المنتشر داخل الأوعية؛ الأمر الذي يظهر بأغلبية المرضى لما يزيد عن ٥٠٪. وجد كاسترو وزملاؤه إصابة مجموعة من ٢٨ مريضة بأكملها بتجلط منتشر داخل الأوعية [١٩]. تتضمن إضطرابات التجلط انخفاضاً ملحوظاً بمستويات مضادات الثرومبين؛ الأمر الذي يسبق بدءاً ظهور الأعراض السريرية، فضلاً عن قلة الصفائح والإصابة بالتجلط الإستهلاكي بما يؤدي إلى انخفاض عوامل التجلط الدورية. هذا، ويستمر الشعور باضطرابات التجلط لعدة أيام حتى بعد الولادة [٢٠]؛ علماً بارتفاع معدل وفيات الأمهات والأجنة في حالات الإصابة بالكبد الدهني الحاد أثناء الحمل. بعيداً عن العلاج المدعم، يفحص الباحثون الدور المحتمل لتركيز مضادات الثرومبين بالعلاج. إن العلاج التجريبي المزود بمضادات الثرومبين لا يُظهر أي تحسن بالنتيجة السريرية، ولكنه يبدو مبشراً [١٣].

التشخيص السريري

قد يكون التمثيل السريري للتجلط المنتشر داخل الأوعية إما متميزاً بالنزيف وإما التجلط وعادة ما يكون التنوع المتعلق بالنزيف هو الأمر الملاحظ بممارسة طب التوليد. يشير التجلط النزفي المنتشر داخل الأوعية إلى الطبيعة الحادة للحالة؛ في حين يكون التجلط المنتشر داخل الأوعية ذو الطابع المتجلط يشير إلى التنشيط المزمّن لسلسلة التجلط. يتضمن التجلط النزفي أغشية الجلد أو الأغشية المخاطية؛ مسبباً بذلك إزراقاق الدم وظهور الحبرات فضلاً عن نزيف أماكن السحب الوريدي ونزيف اللثة والإصابة بالبيلة الدموية والنزيف المعوي؛ أما بالنسبة للتجلط المنتشر داخل الأوعية ذو الطابع المتجلط، فإنه قد يتضمن الأجهزة العصبية وجهازي الكلى والجهاز الرئوي؛ إذ عادة ما يتم ملاحظته في حالات التجلط المعوض المزمّن المنتشر داخل الأوعية كما هو الحال في الورم الخبيث ووفاة الجنين داخل الرحم. وعادة ما يتضمن هذا النوع من التجلط إزاحة جلطات الفيبرين الدقيقة؛ محدثاً خللاً وظيفياً بالعضو. تسبب جلطة الأوعية الدقيقة للمخ خلافاً بقشرة المخ؛ الأمر الذي يعد من الناحية السريرية أمراً واضحاً يؤدي إلى تغير في

حالة الوعي. هذا، وعلى نحو مشابه، فإن ارتباط الكلى يؤدي إلى نخر الأوعية الحاد والفشل الكلوي؛ الأمرين الظاهرين بالتجلط المنتشر داخل الأوعية. وأما عن إصابة الأوردة والشرايين الطرفية، وبما يؤدي إلى التهابات بها تنتج عنه غرغرينا. وفي هذا المجال، يتميز التجلط المنتشر داخل الأوعية بإحداث النخر الدموي بالجلد والغرغرينا بأطراف الأصابع؛ نتيجة لإصابة الشريان بجلطة الفيبرين الدقيقة، كما إنه عادة ما يتم ملاحظة هذا الأمر بالمرضى المصابين بتسمم بكتيري سلبي الجرام [٢١] وكذلك بالمرضى المصابين بقصور بروتيني سي و إس.

التشخيص المعملّي

تعد الاختبارات المعملية المجراة في حالة مريضة الولادة المصابة بالنزيف ذات قيمة، ولكن مع عدم الإغفال عن العلاج السريع؛ وذلك لقابلية توافر النتائج؛ فالتأخر غير الضروري في بدء العلاج يزيد من تفاقم الموقف. تتمثل الاختبارات المعملية الشائعة التي تعد ذات القيمة في الآتي:

١- اختبار زمن البروثرومبين

٢- اختبار زمن الثرموبلاستين الجزئي

٣- اختبار زمن الثرومبين

٤- عدد الصفيحات

٥- مستويات الفيبرينوجين

٦- منتجات تفكك الفيبرين

٧- فحص دي-ديمر

٨- مستوى مضادات الثرومبين

تقيس اختبارات تحديد زمن البروثرومبين نظام التجلط الخارجي. قد يكون هذا الإختبار محققاً زمنياً غير طبيعي بنسبة ٥٠٪ من المرضى وقد يكون طبيعياً أو قصيراً بنسبة ٥٠٪ من الحالات، ولهذا يعدّ اختبارة أقل اعتماداً عليه في تشخيص التجلط المنتشر داخل الأوعية. وقد يكون الزمن طبيعياً أو قصيراً نظراً لعوامل التجلط المنشطة الدورية: كالعامل عشرة النشط، الذي يسرع عملية تكوين الفيبرين، ومن ثمّ يحقق زمناً طبيعياً أو قصيراً لمحفزات الثرومبين.

يشكل اختبار قياس زمن الثرومبولاستين الجزئي أقل أهمية وقد يمتد تطبيقه أيضاً في ٥٠٪ إلى ٦٠٪ من

المرضى؛ فقد يكون زمن هذا الاختبار بالزمن الطبيعي أو القصير بنسبة ٥٠٪ من المرضى.

أما اختبار قياس زمن الثرومبين، فيعد أكثر اعتماداً عليه مقارنة باختباري قياس زمني البروثرومبين والثرومبولاستين المنشط الجزئي؛ علماً بأن جلطة الفيبرين غير المذابة في غضون عشرة دقائق تشير إلى عدم

احتمالية انحلال الفيبرين. في حالة بدء انحلال الجلطة في غضون هذه المدة، يظهر نشاط ملحوظ للبلازمين. يرتبط اختبار قياس زمن الثرومبين الممتد بحالات نقص الفيبرينوجين بالدم وحالات منتجات تفكك الزائدة للفيبرين.

عدد الصفائح: ينخفض عدد الصفائح بالتجلط المنتشر داخل الأوعية، كما هو مفسر أعلاه. ففي حالات نقص عدد الصفائح (أقل من ١٠٠,٠٠٠)، يجب تكرار إجراءاته لفترات تبلغ مدتها أربع ساعات؛ علماً بأن العدد المنخفض المتكرر يشير إلى الإستهلاك الزائد الذي يحدثه الثرومبين المولد. إن قلة عدد الصفائح ليست بالسمة المميزة للتجلط المنتشر داخل الأوعية، كما لوحظ في ظهور الخلل القوي المسبب للتجلط المنتشر داخل الأوعية. ومن ثم، فعدد الصفائح المنخفض لا يعد أمراً مشخفاً للتجلط المنتشر داخل الأوعية.

منتجات تفكك الفيبرين والفيبرينوجين: تنخفض مستويات فيبرينوجين مصّل الدم دون ١٠٠ ملليجرام/ديسليتر وذلك قبل التمثيل السريري؛ في حين يرتفع قياس منتجات تفكك الفيبرين نظراً لنشاط البلازمين الزائد إذ يرتفع بنسبة ٨٥٪ - ١٠٠٪ بالحالات، ولكنها لا تتنبأ بالمسار السريري للتجلط المنتشر داخل الأوعية [٢٣]. لذا، فإن اختبار منتجات تفكك الفيبرين المرتفع يشكل اختباراً غير مباشر لانحلال الفيبرين؛ إذ تشير المنتجات إلى ظهور التجلط الحاد أو الزمن المنتشر داخل الأوعية. في مواقف التجلط الحاد، تؤكد المنتجات فقط على وجود مرض التجلط المنتشر داخل الأوعية علماً بأن هذا الاختبار لا يعد اختباراً تشخيصياً. قد ترتفع نتيجة قياس منتجات تفكك الفيبرين في حالات الانسداد الرئوي واحتشاء عضلة القلب والصدمة الجراحية وكذلك في النساء المتناولات لأقراص منع الحمل وفي المرضى المصابين بالانصمام التجلطي الشرياني أو الوريدي.

يعد اختبار دي-ديمر اختباراً محدداً لمنتجات تفكك الفيبرين بل ويعد أكثر تحديداً بالتجلط المنتشر داخل الأوعية؛ على الرغم من وجود مستويات مرتفعة من دي-ديمر أيضاً بالجلطة الوريدية العميقة والانسداد الرئوي. يعد دي-ديمر مستضداً مستحدثاً متكون نتيجة هضم البلازمين للفيبرين المتشابك. إن استخدام اختبار قياس دي-ديمر إلى جانب إختباري قياس مستويات منتجات تفكك الفيبرين ومضادات الثرومبين يعد أمر أكثر حساسية لتشخيص التجلط المنتشر داخل الأوعية وذلك بالممارسة العلاجية [٢٤].

تعد مستويات مضادات الثرومبين منخفضة بالتجلط المنتشر داخل الأوعية؛ وذلك نظراً لتكون معقدات الثرومبين وعوامل التجلط، إلى جانب مضات الثرومبين بما يؤدي إلى انخفاض ملحوظ بمستوى مضادات الثرومبين في الدورة الدموية. لذا، لا يساعد اختبار قياس مضادات الثرومبين في إجراء التشخيص فحسب، بل رصد العلاج في التجلط المستمر انتشاره داخل الأوعية.

يعد فحص بقايا محفزات الثرومبين ٢+١ علامة جزئية موثوق به؛ إذ يظهر توليد عامل عشرة النشط والثرومبين. يعد فحص المتمز المناعي المرتبط بالإنزيم (إليزا) الآن أمراً متاحاً لتحديد مستويات بقايا محفزات الثرومبين ١ + ٢ ومعقدات الثرومبين- مضادات الثرومبين بالنظام الدوري [٢٥].

وعلى الرغم من توافر أغلب الاختبارات الواردة أعلاه بالمعمل الروتيني، فإن الإختبارين الآخرين يتطلبان معملا خاصا. هذا، ولا يوجد أي اختبار تحديدي منفرد يعمل على تشخيص التجلط المنتشر داخل الأوعية، علما بأن الطبيب الممارس قد يستفيد من الاختبارات العالمية الروتينية واختبارات تحديد مستويات مضادات الثرومبين ومنتجات تفكك الفيبرين، علما بأنه دائما ما يعدُّ الحصول على فحص متسلسل من الاختبارات الواردة أعلاه أمرا مرغوبا فيه.

علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية

إن توازن السائل والإرقاء النسيجي الملائم وتجنب نقص الأكسجة بالأنسجة وإزالة العامل المسبب الرئيس هي ركائز علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية. إن الدلائل التوجيهية لإدارة مريضة الولادة التي تعاني من النزف هي المبادئ ذاتها سواء ما إذا كان سبب أو معزز النزف عن طريق خلل ما بالتجلط. ومع إمكانية سحب الدم بغرض العمل المعلمي، فلا ينبغي أن يؤخر توافر النتائج بدء العلاج. يعد تحديد العوامل المسببة وإزالتها هما حجر الزاوية لعلاج التجلط المنتشر داخل الأوعية في طب التوليد. إن ولادة الجنين والمشيمة هما الهدف الأول لإدارة هذا النوع من التجلط. تعود هذه الإدارة في المقابل بعوامل البلازما للمعدلات الطبيعية؛ وذلك في غضون ٢٤ ساعة من توقف التجلط المنتشر داخل الأوعية، تعود الصفيحات لصورتها الطبيعية في غضون من سبعة إلى تسعة أيام، وهي المدة الزمنية المطلوبة لنضجها وإصدارها من نخاع العظام.

السوائل الوريدية

في بادئ الأمر، قد يكون هناك احتياج إلى سوائل للحفاظ على توازن ديناميكية الدم مع توافر الدم ومشتقات الدم بغرض النقل. تعد السوائل البلورانية: كمحلولي لكتات الرنغر و هارتمان، هي الخيارات الأولى لإستبدال السائل داخل الوريد. يبلغ حجم السائل المنقول من مرتين إلى ثلاث مرات عن فقدان التقديري للدم. إن نقل السائل البلوراني يساعد أيضا على الحفاظ على وظيفة الكلى. ويمكن استخدام بدائل البلازما كمحلول ديكستران والجيلاتين، وكذلك محلول النشا. يرتبط الديكستران بتفاعلات الحساسية، بل ويتداخل مع فرز فصائل الدم وإختبارات التوافق المتزامنة. يعد الجيلاتين أيضا بديلا مهما إلى جانب حد أقل من التفاعلات المناعية؛ إذ يعمل على تحسين وظيفة الكلى في حالة نقص حجم الدم.

الدم ومشتقاته

على الرغم من الاحتياج لدعم عملية نقل الدم، فإنه لا يوجد إجماع حول تصنيف العلاج الأمثل. ففي المريض المصاب بالنزف، يتم الاحتياج إلى مزيج مكون من البلازما المجمدة الطازجة وترسبات الدم المجمدة؛ علما

بأنه في حالة عدم وجود نرف، لا يتم الاحتياج إلى منتجات الدم بغض النظر عن الإختبارات المعملية؛ إذ لا يوجد دليل على الوقاية لاستخدام الصفائح والبلازما. قد يمثل نقل الدم بأكمله خياراً للعلاج اللازم لتصحيح الخلل الناتج عن التجلط، ولكنه ليس متوافراً في الحال، بل ويتطلب فترة من ١٨ إلى ٢٤ ساعة على الأقل للفحص. يعد نقل خلايا الدم الحمراء المعبأة أمراً ضرورياً؛ وذلك لزيادة سعة الأكسجين التحميلية. في حالة عدم توافر فصيلة الدم ذاتها، ينبغي توفر فصيلة دم أو سالب لم يجز عليها اختبار لغرض النقل. يرجى ملاحظة أن دم البنك المخزن به نقص بالنسبة للصفائح ولعاملي التجلط الخامس والثامن القابلين للتغيير. لذا، ينصح بنقل وحدتين من البلازما المجمدة الطازجة لكل من ٤ إلى ٦ وحدات منقولة من الخلايا الحمراء؛ تحتوي البلازما على جميع عوامل التجلط كما هي ظاهرة بالدم في مجمله، فضلاً عن إمكانية توافرها في الحال. يتم الحصول على هذه البلازما من مجمل الدم في غضون ٦ ساعات من التبرع، بل ويتم تخزينها على الفور بدرجة حرارة -٣٠ سلسيوس، علماً بأنه في حالة تخزينها بشكل ملائم، يتسنى استخدامها لمدة عام. هذا وعلى الرغم من عدم وجود تجارب عشوائية لاستخدام هذه البلازما في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية؛ إذ تعد هذه البلازما كما هو مفهوم عموماً ذات نفع إزاء المرضى المصابين بتجلط نشط منتشر داخل الأوعية وتجلط مسلول أو استهلاكي للذين يتلقون العلاج للاضطرابات المستبطنة قبل أي إجراء مبضعي. إن استخدام هذا النوع من البلازما في مثل هذه الظروف تم تحديده بشكل جيد بالمقارنة بالمرضى ذوي تصنيف منخفض من التجلط المنتشر داخل الأوعية مجرد من النزيف أو عملية مخططة، فلا ينبغي معالجتهم بهذه البلازما على نحو وقائي [٢٦].

تحتوي ترسبات الدم المبردة على مزيد من الفيبرينوجين مقارنة بالبلازما المجمدة الطازجة، ولكنها تحمل خطراً أكبر من الإصابة بالأمراض المعدية، كما إنها تفتقد لمضادات الثرومبين والتي تقل في الودادات المصابات بالنزيف. لا يوجد دليل حول الإستخدام الوقائي للصفائح بالمرضى المصابين بالتجلط المنتشر بالأوعية غير المعانين من النزف وليست حالتهم بالخطورة المرتفعة المسببة للنزف. تعتمد الحاجة إلى نقل الصفائح على عدد الصفائح؛ ففي حالة ما إذا كان عدد الصفائح أقل من ٥٠,٠٠٠ وتطلبت الحالة للتدخل الجراحي، قد يقتضي الأمر نقل صفائح دموية للمرضى ذوي عدد صفائح منخفض ومصابين بالنزيف؛ مما يؤكد على أن السيناريو السريري وليست التقارير المعملية هي التي توجه الطبيب لتطبيق علاجاً آخر.

إستخدام الهيبارين

قد يتطلب الأمر استخدام الهيبارين بتنوع الجلطات بمرض الجلطة المنتشرة داخل الأوعية متضمناً النظام الكلوي والغرغرينا المحيطة. ليس لعقار الهيبارين في حد ذاته أي نشاط مضاد للتجلط، ولكنه يمتزج بمضادات الثرومبين ويعمل على تحسين تفاعلها بواسطة بروتياز السيرين. ويعمل انخفاض مستويات مضادات الثرومبين بهذا

المرض على إبطال فعالية الهيبارين. يتم إعطاء الهيبارين في بادئ الأمر بجرعة التحميل يليها النقل بالحقن الوريدي المستمر بجرعة تصل من ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ وحدة في الساعة، علماً باقتضاء إجراء عمليات نقل الصفيحات في حالة قلة عددها. تعد الرقابة العملية لتأثير العلاج بالهيبارين أمراً صعباً. وفي طب التوليد، يقتضي استخدام الهيبارين في حالات الانصمام بالسائل السلوي ووفاة الجنين داخل الرحم؛ حيث يحدث الهيبارين في هذه الحالات سدا لمزيد من تحول الفيبرينوجين وعوامل التجلط الأخرى. يجب استخدام الهيبارين فقط بحالات النساء ذات جهاز دوري سليم، علماً بأنه في النزيف النشط وقطع الأوعية يمنع استخدام العلاج بالهيبارين.

استخدام بروتين سي المنشط

أظهر استخدام بروتين سي المنشط المؤتلف وجود الأثر النفعي له في علاج مرض التجلط المنتشر داخل الأوعية الناتج عن التسمم؛ فإن لديه آثار مضادة للالتهاب والتجلط، هذا وتبين احتواء الدواء على خواص محفزات انحلال الفيبرين. تتضمن الآثار الجانبية خطر النزيف الزائد المرتبط باستخدام هذا الدواء. أثبت اختبار التعمية المزدوجة والعلاج الوهمي المراقب والتجربة متعددة المراكز، الأمور التي تعمل على تقييم استخدام بروتين سي المنشط المؤتلف، نقصاً ملحوظاً بنسبة ٦.١٪ بالوفيات مقارنة بالعلاج الوهمي [٢٧]. هذا، ويوجد قليل من تقارير الحالة المعلنة باستخدام هذا البروتين في الحمل. استخدم كوباياشي وزملاؤه هذا البروتين في ١٦ حالة من الفصل المشيمي والمصابات بتجلط منتشر داخل الأوعية. وقد وجد هؤلاء ارتباطاً تناول هذا البروتين بنقص منتجات تفكك الفيبرين ومعقدات الثرومبين - ومضادات الثرومبين، بالإضافة إلى زيادة ملحوظة بمستوى الفيبرينوجين [٢٨]. وقد تبين أيضاً أن استخدام هذا البروتين ذو نفع في علاج الإصابة بالتجلط الناتج عن الإصابة بالكبد الدهني الحاد بفترة الحمل [٢٩].

دور مضاد الثرومبين الثالث في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية

يمثل مضاد الثرومبين مثبطاً رئيسياً لبروتياز السيرين الذي يعمل على تثبيط أنشطة الثرومبين متمثلاً في العوامل النشطة لكل من العوامل العاشر، التاسع، السابع، والثاني عشر. لم يكشف تطبيق اختبار التعمية المزدوجة والدواء الوهمي المراقب والتجربة متعددة المراكز على المرضى المصابين بالتسمم الحاد عن وجود أي أثر نفعي للحياة أو الوفاة بشكل عام مع استخدام جرعة مرتفعة من مضاد الثرومبين [٣٠]. وجد الباحثون بالفعل بعض الأثر النفعي حال استخدامه مع الهيبارين في الدراسات الفرعية للمتابعة، هذا ويوجد خطراً زائداً للإصابة بالنزيف مع استخدام هذا المضاد، وذلك عند مزجه بالهيبارين. لذا، يوصي باستخدامه قبل إجراء الجراحة أو الولادة، وذلك في المرضى المصابين بالتجلط المنتشر داخل الأوعية حيث إن مستويات مضاد الثرومبين المنخفضة قد يحفز النزيف الشديد بالمرضى غير المعافى.

استخدام العامل السابع النشط المؤتلف [rVIIa] في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية

توجد عديد من تقارير وتسلسلات الحالة التي تدور حول الاستخدام غير المقنن الناجح للعامل السابع النشط المؤتلف في علاج التجلط المنتشر داخل الأوعية بنزيف مرحلة ما بعد الولادة [٣١-٣٤]. إن آلية أداء العامل السابع النشط المؤتلف تكمن في تكوين معقدات مع العامل النسيجي المنكشف، وذلك في غياب العاملين السابع والعاشر؛ إذ يؤدي هذا الأمر إلى نشأة البروز المفاجئ لبروتين الثرومبين. في إطار الدراسات العملية، تبين تميز الجلطة المكونة في وجود العامل السابع النشط المؤتلف بالصلابة والقوة والمقاومة بدرجة أكبر في هضم إنزيمات انحلال الفيبرين. تتمثل الاهتمامات التي تدور حول استخدام هذا العامل بالتجلط المنتشر داخل الأوعية في احتمالية إحداث رفع مستوياته بأكثر من ١٠٠٠ ضعف عن طريق إستخدام العقار للجلطات واسعة الانتشار؛ الفكرة التي لا تدعمها الدراسات العملية. علاوة على ذلك، يعد الحدث المعلن عنه للانصمام التجلطي في ما يزيد عن ٧٠٠,٠٠٠ جرعة معدة للأفراد المصابين بالهيموفيليا منخفضاً بنسبة ١٪؛ وفي تسلسل آخر، ولغرض الاستخدام في حالات الصدمات والنزيف الضخم، فتختلف نسبته فيما بين ٥ إلى ٧٪ [٣٥]. إن هؤلاء المرضى يعانون من عوامل مرضية أخرى مشتركة: كالإصابة بالبدانة والداء السكري والأورام الخبيثة وتقدم السن. هذا، ولم تظهر دراسة متخصصة ما أي رابط بالانصمام التجلطي بالمرضى الحوامل المتناولات للعقار. في إطار المجموعة الخاصة بنا المكونة من ثمانية عشر مريضاً، لم نجد أيضاً أي تأثير جانبي معاكس يتعلق بإستخدام العقار [٣٦]. هذا وعلى الرغم من إكتشاف هذا العقار بإعتباره دواء منقذ للحياة لحالات الولادة المصابة بالنزيف، فإن إجراء مزيد من الدراسات يعد أمراً مطلوباً لتحديد استخدامه؛ علماً بوجود تقارير فردية تدور حول استخدام هذا العقار في حالة التجلط المنتشر داخل الأوعية؛ نظراً لاختلاف ظروف الولادة [٣٧، ٣٨].

النقاط الرئيسية

- ١- يعد التجلط المنتشر داخل الأوعية في حالات التوليد بمثابة كارثة دائمة ما يكون ناتج عن باثولوجيا ضمنية.
- ٢- يؤدي التجلط المنتشر داخل الأوعية إلى دورة مفرغة تسبب تنشيط المسار المكمل وإصدار السيستوكينات واستهلاك الصفائح والفيبرينوجين، فضلاً عن إصدار أحديتات الفيبرين ومنتجات التفكك الأخرى.
- ٣- تعد المحاليل البلورية: كمحلولي، لاكتات رينغر وهارتمان، الخيارات الأولى لاستبدال السوائل داخل الأوعية.

- ٤- يعد الدم ومشتقاته علاجات مطلوبة في حالة النزيف فقط.
- ٥- يتطلب استخدام عقار الهيبارين بالتجلط المتنوع المنتشر داخل الأوعية ؛ أما في طب الولادة ، فيستخدم الهيبارين في حالات الانصمام بالنخ (السائل السلوي) والموت الجنيني داخل الرحم.
- ٦- تتضمن وسائل العلاج الأخرى مضادات التجلط وبيروتين سي المنشط والعامل السابع النشط المؤتلف بالحالات المختارة.

المراجع

1. Lockwood CJ. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(4):836-43.
2. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005; 3(3):497-501.
3. Ku DH, Arkel YS, Paidas MP, Lockwood CJ. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies. *Thromb Haemost* 2003; 90(6):1074-9.
4. Esmon CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(3):343-59.
5. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, Norris L, Bonnar J. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(2):520-26.
6. Lockwood CJ, Bach R, Guha A, Zhou XD, Miller WA, Nemerson Y. Amniotic fluid contains tissue factor, a potent initiator of coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(5 Part 1):1335-41.
7. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):921-31.
8. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. *Grit Care Med* 2005; 33(10 Suppl):S279-85.
9. Green BT, Umana E. Amniotic fluid embolism. *South Med J* 2000; 93(7):721-3.
10. Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(4):623-44.
11. Richey ME, Gilstrap LC, 3rd, Ramin SM. Management of disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(3):514-20.
12. Levi M, de Jonge E, Van Der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004; 36(1):41-9.
13. Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4(12):2569-75.
14. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A, Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica* 2003; 88(7):785-8.
15. Signore C, Mills JL, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2):338-44.
16. Sher G. A rational basis for the management of abruptio placentae. *J Reprod Med* 1978; 21(3):123-9.
17. Magriples U, Chan DW, Bruzek D, Copel JA, Hsu CD. Thrombomodulin: a new marker for placental abruption. *Thromb Haemost* 1999; 81(1):32-4.
18. Dempfle CE. Coagulopathy of sepsis. *Thromb Haemost* 2004; 91(2):213-24.
19. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Part 1):211-6.
20. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2):389-95.

21. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis RB, Jr. Purpura fulminans in meningococemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1987; 317(9):571-2.
22. Molos MA, Hall JC. Symmetrical peripheral gangrene and disseminated intravascular coagulation. *Arch Dermatol* 1985; 121(8):1057-61.
23. Rocha E, Paramo JA, Montes R, Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management. *Haematologica* 1998; 83(II):1024-37.
24. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000; 28(6):1777-80.
25. Wada H, Gabazza E, Nakasaki T, et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation by hemostatic molecular markers. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(1):17-21.
26. Mueller MM, Bomke B, Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res* 2002; 107(Suppl. 1):S9-17.
27. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344(10):699-709.
28. Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Activated protein C is effective for disseminated intravascular coagulation associated with placental abruption. *Thromb Haemost* 1999; 82(4):1363.
29. MacLean AA, Almeida Z, Lopez P. Complications of acute fatty liver of pregnancy treated with activated protein C. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273(2):119-21.
30. Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb Haemost* 2006; 95(5):850-6.
31. Pepas LP, Arif-Adib M, Kadir RA. Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3Pt 2):757-61.
32. Shamsi TS, Hossain N, Soomro N, et al. Use of recombinant factor Vila for massive postpartum haemorrhage: case series and review of literature. *J Pak Med Assoc* 2005; 55(II):512-5.
33. Michalska-Krzanowska G, Czuprynska M. Recombinant factor VII (activated) for haemorrhagic complications of severe sepsis treated with recombinant protein C (activated). *Acta Haematol* 2006; 116(2):126-30.
34. Moscardo F, Perez F, de la Rubia J, et al. Successful treatment of severe intraabdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *Br J Haematol* 2001; 114(1):174-6.
35. Scarpellini S, Rizoli S. Recombinant factor Vila and the surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12(4):351-6.
36. Hossain NST, Haider S, Soomro N, et al. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. *Actu Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(10): 1200-206.
37. Gowers CJ, Parr MJ. Recombinant activated factor Vila use in massive transfusion and coagulopathy unresponsive to conventional therapy. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33(2): 196-200.
38. Baudo F, Caimi TM, Mostarda G, de Cataldo F, Morra E. Critical bleeding in pregnancy: a novel therapeutic approach to bleeding. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(6):389-93.