

## اضطرابات النزيف الوراثية في طب الولادة (التوليد)

نازلي حسين و مايكل ج. بايداس

### مقدمة

تكتسب اضطرابات النزيف الوراثية في الإناث أهمية خاصة، حيث يمكن تشخيص هذه الاضطرابات في مرحلة مبكرة عند بدء الحيض. كما يساعد التشخيص الصحيح لهذه الاضطرابات في هذه المرحلة المبكرة على توفير الدعم لهذه المجموعة من المراهقين. وقد وجد أن حالات الحمل لدى هذه الفئة من النساء يكون مقترناً بالنزيف في مرحلة مبكرة من الحمل والإجهاض المتكرر والانفصال المفاجئ (أو المبكر) للمشيمة ووفاة الجنين داخل رحم الأم وزيادة نسبة حدوث نزيف ما بعد الولادة الابتدائي والثانوي.

يناقش هذا الفصل بالتفصيل حالات الحمل لدى النساء اللاتي يعانون من نوعين من أشهر اضطرابات النزيف الوراثية في المجتمع ويلقي الضوء على مبادئ علاج السيدات اللاتي يعانون من أمراض النزيف الوراثية الأخرى نادرة الحدوث.

### مرض فون ويلبراند

#### Von Willebrand Disease

يعدُّ مرض فون ويلبراند [vWD] من أكثر أمراض النزيف الوراثية التي تصيب النساء شيوعاً. حيث يبلغ معدل إنتشار هذا المرض في المجتمع حوالي 1٪ [1]، فهو مرض يُسمى بالاضطراب الصبغوي الجسدي السائد باستثناء النوع الثالث وبعض الأنواع الفرعية من النوع الثاني من هذا المرض. ويصنف هذا المرض إلى ثلاثة أنواع رئيسة وتشمل، النوع الأول ويشتمل على نقص كمي في عامل فون ويلبراند، أما النوع الثاني فيحتوى على عيب نوعي في عامل فون ويلبراند. وينقسم النوع الثاني إلى أربعة أنواع فرعية. يتميز النوع ٢أً بالنقص في جزيئات البروتين المرتبطة مع بعضها بروابط كيميائية والمكونة لعامل فون ويلبراند. ويتميز النوع ٢ب بشدة انجذاب عامل فون ويلبراند للبروتين المرتبط بالصفائح الدموية الخاص به. ويتميز نوع ٢م بقلة انجذاب عامل فون ويلبراند للصفائح

الدموية الخاص به. أما النوع ٢ فيتميز بقلة الارتباط بين عامل فون ويلبراند والعامل الثامن للتجلط. أما بالنسبة للنوع الثالث من المرض فيكاد يكون عامل فون ويلبراند منعدم تماما. ومن المهم أن يتم تصنيف المرض إلى أنواع فرعية من أجل أن يكون هناك علاج فعال للمرض.

### التشخيص

تشمل الدرجة الأولى من الفحوصات المعملية، فصائل الدم و صورة دم كاملة ؛ و ذلك لاستبعاد قلة عدد الصفيحات الدموية وأيضا وقت البروثرومبين ووقت الثرومبوبلاستين الجزئي النشط و قياس الفيبرينوجين في الدم لاستبعاد النقص في عوامل تجلط الدم.

أما الدرجة الثانية من الفحوصات المعملية فتشمل قياس العامل الثامن للتجلط في الدم و قياس نشاط العامل المساعد ريستوسيتين (مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين) [٢] أما عن قياس وقت النزيف فهو اختبار مجتاح و يضيع الوقت و لم يعد حساس أو متخصص (دقيق) في تشخيص المرض. وقد وجد حديثا أن أحد الاختبارات وهو ب ف أ- ١٠٠ [PFA-100] (Dade-Behring ديد بهرنج) يتميز بحساسية للمرض من ٩٠٪ إلى ١٠٠٪ و خصوصية (دقة) من ٨٨٪ إلى ٩٥٪ في تشخيص نقص عامل فون ويلبراند و الأمراض الأخرى المتعلقة بقصور في وظائف الصفيحات الدموية في الأشخاص المعروفين بوجود هذه الأمراض لديهم.

### مرض فون ويلبراند والحمل

وينبغي قبول المرضى المعروف أنهم يعانون من مرض فون ويلبراند في مراكز متخصصة مع إمكانية الوصول إلى الدم و منتجات الدم و أن يكونوا على اتصال دائم مع طبيب أمراض الدم و طبيب توليد مختص بأمراض الدم و الولادة. عندما يرتفع معدل عامل فون ويلبراند في الدم أثناء الحمل ليصل الى تركيز ٥٠ وحدة دولية / ديسيلتر فهو يعدُّ معدل آمن للتعامل مع الولادة. و ينبغي الحصول على معدلات العامل الثامن للتجلط و العامل المساعد ريستوسيتين و تكرر في الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل إلى الولادة. غالبا ما يتم تشخيص المرض في فترة ما قبل الحمل. إذا كان المرض خفيف قد يتم اكتشافه لأول مره أثناء فترة الحمل. المرأة المصابة بمرض فون ويلبراند أكثر عرضه لنزيف ما قبل الولادة و الإجهاض و نزيف ما بعد الولادة و تجمع دموي عجاني. وجد أن احتمالية خطورة الإجهاض أعلى في النساء المصابات بمرض فون ويلبراند فمن بين ١٠٢ امرأة تم تشخيصها بمرض فون ويلبراند من اللاتي تم مسحهن بمركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها أبلغوا عن نسبة ١٥٪ إجهاض مقارنة ب ٩٪ في مجموعة الضبط [٣]. كما وجد أن خطورة نزيف ما قبل الولادة أعلى (نسبة الترجيح ١٠,٢ ، ٩٥٪ معامل الثقة

الفاصلة: ٧,١ ، ١٤,٦). ووجد أن نسبة المضاعفات الأخرى مثل المخاض (الولادة) المبكر والانفصال المفاجئ (أو المبكر) للمشيمة وفاة الجنين داخل رحم الأم لم تعلق بالمقارنة مع مجموعته من ٤٠٦٧ ولادة لسيدات يعانين من مرض فون ويلبراند [٢]. وفي نفس الدراسة وجد أن النساء المصابات بمرض فون ويلبراند أكثر عرضة إلى نزيف ما بعد الموضوع (نسبة الترجيح ١,٥ ، ٩٥٪ معامل الثقة الفاصلة: ١,١ ، ٢). جنبا إلى جنب مع زيادة احتمالية خطورة نقل الدم إلى خمس أضعاف. لذلك من المهم معرفة نوع المرض ؛ لأنه يؤثر لاحقا على كيفية التعامل مع المرض وعلاجه.

### التشخيص قبل الولادة

إن تشخيص مرض فون ويلبراند ليس مطلوباً قبل الولادة وذلك على النقيض من حالات الهيموفيليا. وينبغي تقديم المشورة للزوجين من قبل مستشار علم الوراثة عن توريث المرض في الجنين.

### الرعاية الصحية قبل الولادة

إن الحمل يسبب ارتفاعاً في مستوى تركيز العامل الثامن للتجلط وعامل فون ويلبراند ولكن هذا الارتفاع قد يتأخر حيث إنه لا يوجد ارتفاع ملحوظ في مستواه في أول و ثاني ثلاثة أشهر من الحمل. و يعدُّ تركيز ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر آمن للتعامل مع الولادة. وينبغي الحصول على معدلات العامل الثامن للتجلط و العامل المساعد ريستوسيتين و تكرر الجرعة في الثلاث أشهر الأخيرة من الحمل لتسهيل الولادة. يجب أن يتم عمل فحوصات معملية للمرأة التي ستخضع إلى إجراء مبضعي يتطلب جراحه مثل الخزعة من زغابات المشيمة و بزل السائل الامنيوسى و تطويق عنق الرحم؛ وذلك لتحديد مستويات تركيز العامل الثامن للتجلط و مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين قبل أى إجراء مبضعي كي يتم تقييم الوقاية المطلوبة [٤].

### الولادة

إن الولادة الطبيعية (المهبلية) هي الواجبة في هذه الحالات و يتم اللجوء للعمليات القيصرية فقط لأسباب تتعلق بالولادة نفسها. و يجب أن تتم مراقبة الجنين أثناء الولادة باستخدام التراجيم الخارجية كما يجب تجنب وضع الأقطاب على فروه رأس الجنين و تجنب أخذ عينات دم من الجنين. و يمنع استخدام أداة إستخراج الجنين بالفراغ (الشفاط). لا يوجد ما يمنع استخدام التخدير الموضعي إذا كان معدل مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين والعامل الثامن للتجلط في الدم أعلى من تركيز ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر و يكون فحص التجلط في الدم طبيعى. وعندما يتم السماح لها بالولادة لابد من الحصول على نتيجة تحاليل مستوى تركيز العامل الثامن للتجلط في الدم و مركب عامل فون ويلبراند: العامل المساعد ريستوسيتين و وقت الثرومبوبلاستين النشط الجزئي و صورة دم كامله. و يجب تجهيز كيس من مركز العامل الثامن للتجلط ليكون موجودا إذا دعت إليه الحاجة. يمكن

إعطاء (دي دي إيه في بي) (DDAVP) كوقاية من نزيف ما بعد الولادة في بداية العملية القيصرية أو بعد ربط الحبل السري و ذلك لأنه يأخذ من ٤٠ الى ٥٠ دقيقة كى يعمل. كما يمكن إعطاؤه أثناء الحمل بدون أى أعراض جانبية و يفضل إعطاؤه في النصف الأخير من المرحلة الثانية في الولادة للحصول على التأثير الأمثل. وكذلك يجب تجنب حدوث نقص في نسبة الصوديوم في الدم في أثناء استخدام الأوكسيتوسين.

#### المبادئ التوجيهية المحددة لإعطاء (دي دي إيه في بي) (DDAVP)

إن الوقاية أو العلاج باستخدام (دي دي إيه في بي) يعتمد على مستوى تركيز عوامل التجلط و النزيف. يوصى باستخدام جرعه محده من (دي دي إيه في بي) في الوريد وهي ٠,٣ ميكروجرام / كيلوجرام مخفف في ٥٠ ميلي لتر لمحلول ملح عن طريق التسريب البطيء و يعطى للمريض على مدار ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة. و تبدأ قبل الولادة أو الجراحة بحوالي ٣٠ دقيقة. و من المتوقع زيادة في مستوى تركيز عامل فون ويلبراند و العامل الثامن للتجلط في الدم في خلال من ٣٠ إلى ٦٠ دقيقة تقريبا بعد التسريب الوريدي و تستمر الإستجابة لمدة من ٦ إلى ١٢ ساعة و يمكن تكرار الجرعة بعد ٨ إلى ١٢ ساعة ثم مره واحده يوميا من يوم الى ثلاثة أيام.

و يعدُّ البخاخ الأنفي أيضا طريقه مناسبة لإعطاء جرعة (دي دي إيه في بي) بعد الولادة خاصة في جلسات العيادة الخارجية و ذلك باستخدام بخاخه عالية التركيز ١,٥ ميلليجرام / ميليلتر: أقل من ٥٠ كيلوجرام : ١٥٠ ميكروجرام / البخة الواحدة. أكثر من ٥٠ كيلوجرام : ٣٠٠ ميكروجرام / بخة واحدة في كل فتحة أنف. يتم أخذ قرار إعادة الجرعة عن طريق الحالة الصحية للمريض و فحوصاته المعملية. يمكن استخدام البخاخ الأنفي مرة كل ١٢ ساعة من جرعتين إلى أربع جرعات.

يعدُّ نقص الصوديوم في الدم وتسرع المناعة من المخاطر المحتملة لـ (دي دي إيه في بي). تقليل تناول المياه في أثناء فترة إعطاء الدواء.

إذا لم يكن الـ (دي دي إيه في بي) مناسباً فيتم إعطاء كيس من مركز عامل فون ويلبراند بجرعة أوليه من ٣٠ الى ٦٠ وحدة من العامل المساعد ريستوسيتين يليها بحوالي ١٢ إلى ٤٨ ساعة جرعة من ٢٠ إلى ٤٠ وحدة من العامل المساعد ريستوسيتين ؛ و ذلك للحفاظ على تركيز عامل فون ويلبراند أعلى من ٣٠ وحدة دولية /ديسيلتر لمدة من ٣ إلى ٥ أيام (للإشارة : للعمليات الجراحية الكبرى الجرعة الأولية من مركز عامل فون ويلبراند هو من ٤٠ الى ٦٠ وحدة من العامل المساعد ريستوسيتين يليها من ٢٠ الى ٤٠ وحدة من العامل المساعد ريستوسيتين للحفاظ على تركيز عامل فون ويلبراند من ٥٠ الى ١٠٠ وحدة دولية / ديسيلتر لمدة من ٧ إلى ١٤ يوماً).

#### ما بعد الولادة

إن إزدیاد مخاطر نزيف ما بعد الولادة الابتدائي و الثانوي موثقة علميا [٢]. كما أن معدل تركيز عوامل التجلط المذكورة أنفا يبدأ في النقصان تدريجياً في اليوم ٧-٢١ بعد الولادة. أفاد قادر و زملاؤه أن معدل حدوث

نزيف ما بعد الولادة الثانوي في النساء المرضي بمرض فون ويلبراند يصل إلى ٢٠٪ [٧]. إن معدل إنتشار نزيف ما بعد الولادة في المجتمع أقل من ١٪. كما أن معدل الفاصل الزمني لنزيف ما بعد الولادة الثانوي يقدر بحوالي ١٥ ± ٥.٢ يوم [٨] و يجب على طبيب الولادة أن يعي ذلك جيدا لهذه الفئة من المرضى و يجب أن تكون زيارات ما بعد الولادة أسبوعية لتفادي حدوث هذه المضاعفات. يعتبر التجمع الدموي العجاني من المضاعفات قليلة الحدوث في المجتمع حيث وجد أن معدل الحدوث قليل ٢ / ١٠٠٠٠ امرأة في جماعه من ٢٦١٨٧ من الولادات الطبيعية (المهبلية) و أيضا التي تمت بأدوات. أفاد جرير و زملاؤه أن معدل الحدوث هو ١ من ١١ بينما أفاد و قادر و زملاؤه أنه ٣ من ٤٩ ولادة. و يمكن استخدام ديزموبريسين بأمان في فترة ما بعد الولادة لأن كميته صغيره منه فقط هي التي تعبر إلى لبن الأم. كما يجب فحص المولود لمعرفة نوع الخلل و يتم تقديم الاستشارة للأبوين على حسب ذلك.

### الهيموفيليا

#### Hemophilila

هو مرض نزي وراثي مرتبط بالكروموسوم (المرتبط بالجنس) نتيجة للنقص في العامل الثامن أو العامل التاسع. هيموفيليا أ سببها نقص في العامل الثامن و يصيب واحد من ٥٠٠٠ ذكر بينما هيموفيليا ب سببها نقص في العامل التاسع و يصيب واحد من ٣٠ الف ذكر في المجتمع. إن النقص في العاملين الثامن و التاسع مسؤولون عن النزف التلقائي في المفاصل و نزيف العضلات و نزيف في المخ و ذلك في فترة الشباب (سن الرشد) مما يؤثر على نوعية الحياة لهذه الفئة من المجتمع. و بما أن المرض ينتقل على الكروموسوم الجنسي x فالمرأة تعمل كناقل أو حامل للمرض. و ربما تعاني هؤلاء النساء من طول مدة النزيف بعد جروح صغيرة أو رضوض أو الإجراءات الجراحية و ذلك يعتمد على مستوى تركيز هذه العوامل في الدم .

### التشخيص في فترة ما قبل الولادة

يحمل التشخيص قبل الولادة مكانا مهماً في النساء اللاتي يحملن جنين المرض. في حين لا يتأثر الأطفال الإناث و هنالك فرصه بنسبه ١ : ٤ ان يتأثر الطفل الذكر و لذلك قد يختار الآباء إنهاء الحمل في الطفل المصاب. تشتمل الوسائل المتاحة للتشخيص قبل الولادة على وسائل غير مبضعية للتشخيص الجيني في مرحلة ما قبل الغرس و الكشف عن خلايا الدم الجنينية في مصل الأم لمعرفة نوع جنس الجنين و يوجد وسائل أخرى اجتياحية أو تتطلب جراحة مثل الخزعة من زغابات المشيمة و بزل السائل الأمنيوسي [٩-١٠]. بما أن وسائل التشخيص قبل الولادة قد تكون غير موجودة في جميع المراكز فتحليل ال دي ان ايه الذي تم الحصول عليه بعينات من زغابات المشيمة أو بزل السائل الأمنيوسي لازالت تستخدم على مدى واسع لتشخيص الجنين الذكر المصاب. يجب أن يكون

هناك تقييم كمي للعامل الثامن و التاسع عند إجراء أي إختبار اجتياحي أو جراحة و يجب التعويض المناسب إذا لزم الأمر. و يقدر أن ٥٠٪ من حالات الهيموفيليا بسبب طفرات عشوائيه و هذا يؤكد على أهمية أن يأخذ طبيب التوليد التاريخ المرضي المفصل و الدقيق لأي مرض نزفي وراثي.

### الرعاية الصحية ما قبل الولادة و أثناء الولادة

تزداد مستويات العامل الثامن و التاسع أثناء الحمل. يزداد مستوى تركيز العامل الثامن بينما مستوى تركيز العامل التاسع لا يتغير (ارجع إلى فصل التغيرات الدموية أثناء الحمل). و يوصى بأن يتم عمل فحوصات لتحديد مستوى تركيز هذه العوامل في الدم أثناء الحجز في أول زيارة و كل ثلاثة أشهر من الحمل و أثناء الولادة. في حالة عدم التمكن من قياس مستوى عوامل التجلط في الدم أثناء الولادة يتم استخدام آخر تحليل مستوى تركيز عوامل التجلط في الدم في آخر ثلاثة شهور في الحمل. يفضل أن يكون مستوى التركيز أعلى من ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر. و يجب استخدام طرق خارجية لمراقبة الجنين، و ممنوع استخدام طرق عنيفة مثل أقطاب فروة رأس الجنين. و يجب تجنب طول مدة الولادة و خاصة في المرحلة الثانية منها، و ذلك منعا لحدوث نزيف في المخ كما يجب تجنب التوليد باستخدام الأدوات، و ذلك لتقليل معدل حدوث نزيف أو تجمع دموي في مخ المولود.

و في دراسة شملت الأطفال حديثي الولادة المصابين بنزيف في المخ وجد أن معدل انتشار الهيموفيليا بينهم ١٠٪ في الحالات الخفيفة و ٣١٪ في الحالات المتوسطة و ٥٩٪ في الحالات الشديدة. إن معدل خطورة النزيف في المخ عامة يؤثر في الطفل المصاب بنسبة من ١٪ إلى ٤٪ [١٢]. و يجب إجراء العملية القيصرية فقط لأسباب متعلقة بالولادة. لا يوجد موانع للتخدير الموضعي إذا كانت فحوصات التجلط و العامل الثامن و العامل التاسع أعلى من ٥٠ وحدة دولية/ ديسيلتر. و تزداد فرصة حدوث نزيف ثانوي في هذه المجموعة من السيدات ما بعد الولادة عندما تعود مستويات تركيز هذه العوامل للأساس.

و في دراسة جماعية شملت ٨٢ امرأة وجد قادر و زملاؤه أن معدل خطورة حدوث نزيف ابتدائي بعد الولادة ٢٢٪ و حدوث نزيف ثانوي بعد الولادة ١١٪ [١٣].

تشتمل الوقاية على حمض الترانيكساميك و حبوب منع الحمل (للأمهات غير المرضعات). يجب الحصول على عينة دم من الحبل السرى لتقييم مستوى عوامل التجلط في دم المولود، و ذلك لتعويضه إذا احتاج الأمر.

### اضطرابات النزف الوراثية نادرة الحدوث و الحمل

وتشمل هذه الأمراض نقص في العامل الثامن و الفيبرينوجين و العامل السابع و العاشر و الحادي عشر و العامل الثالث عشر. كلهم يمثلوا من ٣٪ إلى ٥٪ من الأمراض النزفية الوراثية [١٤]. و قد وجد أن نقص العامل

السابع و الثالث عشر هما الأكثر شيوعاً في المجتمع. تتطلب الرعاية الصحية لهؤلاء النساء نظام متعدد التخصصات و اتصال وثيق بين طبيب التوليد و طبيب أمراض الدم و طبيب التخدير و طبيب أطفال متخصص بأمراض الدم. من الصعب وصف مشكلات و مضاعفات الحمل و الولادة بصفة فردية. و اعتماداً على رأي الإجماع، فإن المبادئ التوجيهية يكتبها القادة المفكرين من المراكز المحترمة المتوفرة لتقديم المساعدة في علاج هذه الفئة المذكورة أعلاه من النساء [١٣-١٧].

### التشخيص ما قبل الولادة

ينصح بتشخيص ما قبل الولادة عندما يكون الأبوان حاملين للمرض. و يمكن معرفة الخلل في طفرة معينة في الآباء لاستبعاد العيوب الوراثية في الجنين. كما يستخدم تشخيص ما قبل الولادة لتشخيص النقص في العوامل السابع و العاشر و الثالث عشر [١٨-١٩]. و يجب تقييم عوامل التجلط قبل القيام بأي إجراء مبضعي مثل الخزعة من زغابات المشيمة و بزل السائل الأمنيوسي و تطويق عنق الرحم .

### الرعاية الصحية قبل الولادة و أثناء الولادة

من المستحسن أن يتم تحليل مستوى تركيز عوامل محددة في الدم في أثناء الزيارة الأولى لمتابعة الحمل التي يتم فيها حجز المريضة و تكرر في الأسبوع ٢٨ و ٣٤ من الحمل. إن النساء اللاتي يعانين من نقص العامل الثالث عشر يعانين من الإجهاض المتكرر في الأسبوع الخامس أو السادس من الحمل و قد يلجأن لعلاجات تعويضية في بداية الحمل (الجدول رقم ٧-١) [١٦]. إن فحوص التجلط و تقييم مستوى تركيز عوامل التجلط في الدم مطلوب قبل دخول المرأة في مرحلة الولادة. فتقييم عوامل التجلط على فترات محددة و مخططة يساعد إذا جاءت المرأة المصابة إلى الطوارئ مع عدم وجود تجهيزات معملية للتقارير الفورية. و لتجنب هذه المواقف ربما يتم اختيار تحريض المخاض و لكن وجد أن ذلك يترافق مع زيادة خطورة الولادة الطويلة و القيصرية أيضاً.

إن كل أشكال مراقبة الجنين المبعضية يجب تجنبها. و المبادئ التوجيهية لهذه الحالة مشابهة لمرضى الهيموفيليا. إن الولادة القيصرية لا تحمل أي مميزات عن الولادة المهبلية [٢٠]. و يوجد تقارير عن حالات أجنة أصيبوا بنزف في المخ أثناء الولادة البطنية [٢١]. و يمكن حدوث نزيف في مخ الجنين أثناء فترة ما قبل الولادة أيضاً في حالات النقص الشديد لعوامل التجلط. تمنع الولادة باستخدام أدوات توليد و خاصة الشفط لهذه الفئة من النساء. ولا يمنع التخدير الموضعي في حالة أن عوامل التجلط طبيعيه و يعطى الوقاية في حالة أن عوامل التجلط كانت أقل من الطبيعي، و ذلك لمدة من ٣ إلى ٥ أيام بعد الولادة المهبلية و من ٧ إلى ١٠ أيام بعد الولادة القيصرية.

الجدول رقم (١، ٧). اختيارات العلاج للنساء المصابات باضطرابات النزيف الوراثية نادرة الحدوث .

المرجع	الإختيارات الأخرى	العلاج المفضل	
	البلازما المتجمدة الجديدة	البلازما المتجمدة الجديدة	نقص في العامل الخامس
[١٧]	مركز العامل السابع	العامل السابع المترابط النشط	نقص في العامل السابع
[٢٣]	البلازما المتجمدة الجديدة	مركز البروثرومبين المعقد	نقص في العامل العاشر
[١٥]	البلازما المتجمدة الجديدة	مركز العامل الحادي عشر	نقص في العامل الحادي عشر
	حمض الترانكسميك		
[١٦]	البلازما المتجمدة الجديدة	مركز العامل الثالث عشر	نقص في العامل الثالث عشر
	الرسابة البردية		

### النقاط الأساسية

- ١- معرفة التشخيص الصحيح مهم
- ٢- يجب حجز النساء الحوامل في مراكز مدعومة بأطباء أمراض دم و أطباء توليد للحالات الخطرة ويكونوا على اتصال وثيق
- ٣- تجنب الولادة القيصرية فقط لأسباب في الولادة
- ٤- التخدير الموضعي ليس ممنوعاً في حالة أن عوامل التجلط و اختبارات التجلط طبيعية
- ٥- تجنب الولادة بأدوات
- ٦- يشتمل العلاج على الاستعاضة و الدم و مشتقاته مع زيادة خطورة انتقال العدوى الفيروسية

### المراجع

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69(2):454-9.
2. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1165-9.
3. Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia* 2004; 10(2):158-61.
4. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14(2):171-232.
5. Marrache D, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Roger-Christoph S, Benhamou D. Epidural analgesia for parturients with type 1 von Willebrand disease. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16(3):231-5.
6. Varughese J, Cohen AJ. Experience with epidural anaesthesia in pregnant women with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2007; 13(6):730-33.
7. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(3):314-21.

8. Roque H, Funai E, Lockwood CJ. von Willebrand disease and pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(5):257-66r
9. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009; 144(3):303-7.
10. Bustamante-Aragones A, Rodriguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C, *et al.* Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia* 2008; 14(3):593-8.
11. Ljung RC. Prenatal diagnosis of haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5(2):84-7.
12. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21 (4):289-95.
13. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(1):56-64.
14. Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009; 15(5):990-1005.
15. Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia* 2008; 14(6):1183-9.
16. Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(4):255-60.
17. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; 12(4):413-6.
18. Killick CJ, Barton CJ, Aslam S, Standen G. Prenatal diagnosis in factor XIII-A deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80(3):F238-9.
19. Ariffin H, Millar DS, Cooper DN, Chow T, Lin HP. Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(5):418-20.
20. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008; 140(4):378-84.
21. Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective cesarean section. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13(4):473-5.
22. Ellestad SC, Zimmerman SA, Thornburg C, Mitchell TE, Swamy GK, James AH. Severe factor V deficiency presenting with intracranial haemorrhage during gestation. *Haemophilia* 2007; 13(4):432-4.
23. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008; 14 (6):1176-82.