

## Η ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

I. Θανασάς<sup>1</sup>, Ο. Κούκουρα<sup>2</sup>, Γ. Κουμαντάκης<sup>3</sup>, Στ. Σηφάκης<sup>4</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αιμορραγία μετά από οξεία διαταραχή της αιμόστασης αποτελεί ένα από τα πιο σοβαρά συμβλήματα στη μαιευτική πράξη. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) αποτελεί μια γενικευμένη θρομβοαιμορραγική διαταραχή, η οποία προκύπτει από την ευρεία ενεργοποίηση των συστημάτων πήξης και ινωδόλυσης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας η ΔΕΠ μπορεί να οφείλεται σε πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, σε ενδομήτριο θάνατο με παραμονή του εμβρύου, εμβολή αμνιακού υγρού, σηψαιμία, προεκλαμψία σχετιζόμενη ή όχι με σύνδρομο HELLP, κεραινοβόλο πορφύρα, οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης, καθώς και μετά από μαζική μετάγγιση αίματος με σκοπό την αντιμετώπιση επιπλοκών της εγκυμοσύνης. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι ζωτικής σημασίας, με δεδομένο τον αυξημένο κίνδυνο μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠ στη μαιευτική προϋποθέτει το συντονισμό και τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων.

*Όροι ευρετηρίου: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, εγκυμοσύνη, αποκόλληση πλακούντα, προεκλαμψία, αιμορραγία.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

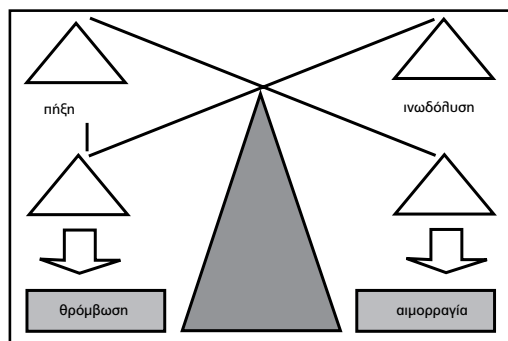
Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) αποτελεί επίκτητη διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση της αιμόστασης, τη δημιουργία θρομβίνης και τελικά το σχηματισμό και την εναπόθεση ινώδους, κυρίως στα μικρά αγγεία. Η εναπόθεση αυτή είναι δυνατό να οδηγήσει σε μικροθρομβώσεις και στις σοβαρότερες μορφές του συνδρόμου στην κατανάλωση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων της πήξης, με αποτέλεσμα την αιμορραγική διάθεση, καθώς και σε καταστροφή των ερυθροκυττάρων της κυκλοφορίας λόγω τραυματισμού τους<sup>1</sup>.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας η ΔΕΠ είναι δυνατό να εμφανιστεί με ένα ευρύ φάσμα κλινικο-εργαστηριακών εκδηλώσεων, το οποίο κυμαίνεται από τη μικρού βαθμού αντιρροπούμενη ΔΕΠ με υψηλά προϊόντα διάσπασης του ινώδους, διαλυτά συμπλέγματα και υψηλή σχέση παραγόντων πήξης VIII/VIIC, έως τη μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ με σοβαρότατους κινδύνους. Η τελευταία μορφή της ΔΕΠ διακρίνεται περαιτέρω σε εκείνη στην οποία διατηρείται ικανοποιητική αιμόσταση, αλλά υπάρχει πτώση του ινωδογόνου, των αιμοπεταλίων, των παραγόντων της πήξης, υψηλά προϊόντα διάσπασης του ινώδους και συμπλέγματα ινώδους, καθώς και στη μη αντιρροπούμενη ΔΕΠ με πλήρη απώλεια της αιμόστασης, πτώση του ινωδογόνου, των αιμοπεταλίων, των παραγόντων της πήξης και υψηλά προϊόντα διάσπασης του ινώδους<sup>2</sup>.

Η εργαστηριακή διερεύνηση της ΔΕΠ περιλαμβάνει μία σειρά εξετάσεων που αφορούν στη διάγνωση της υποκείμενης νόσου, αλλά και στην ανίχνευση των διαταραχών της πήξης. Η κλινική υποψία σε συνδυασμό με την εργαστηριακή επιβεβαίωση πρέπει να οδηγούν στην άμεση επιθετική θεραπευτική παρέμβαση, με δεδομένο ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα του συνδρόμου είναι πολύ υψηλή. Η διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες, λόγω των αιματολογικών και αιμοδυναμικών μεταβολών που παρατηρούνται στις δύο αυτές καταστάσεις. Η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη της τη δυνητική εμβρυοτοξική δράση κάποιων θεραπευτικών μέσων, με προτεραιότητα πάντα στη διάσωση της μητέρας, που εξασφαλίζει και τη διάσωση του εμβρύου.

### Η ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ο όρος αιμόσταση αναφέρεται στις διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, η οποία μπορεί να οφείλεται σε τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος. Η αιμόσταση είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός που αποσκοπεί κυρίως



Σχήμα 1. Αιμοστατική ισορροπία. Οποιαδήποτε εκτροπή από το φυσιολογικό του αιμοστατικού μηχανισμού συνεπάγεται την εμφάνιση παθολογικών κλινικοεργαστηριακών εκδηλώσεων. Η στροφή της ισορροπίας προς τα δεξιά έχει σαν αποτέλεσμα την αιμορραγία, ενώ η στροφή προς τα αριστερά εκδηλώνεται με θρόμβωση.

στην επίσχεση της αιμορραγίας με το σχηματισμό αιμοστατικού θρόμβου στο σημείο της αγγειακής βλάβης, αλλά και στην αποκατάσταση της βλάβης του τοιχώματος του αγγείου, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα τη στεγανότητά του, τη βατότητα του αυλού του και την ομαλή ροή του αίματος. Οποιαδήποτε διαταραχή του αιμοστατικού μηχανισμού έχει ως επακόλουθο την εμφάνιση παθολογικών, κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Έτσι, η ανεπάρκεια των παραγόντων της πήξης, ή η αυξημένη δραστηριότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού εκδηλώνεται ως αιμορραγία, ενώ η ανεπάρκεια των αναστολέων της αιμόστασης ή η αυξημένη δραστηριότητα του πηκτικού μηχανισμού οδηγεί κλινικά σε θρόμβωση<sup>3</sup> (σχήμα 1).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οι φυσιολογικές αλλαγές που υφίσταται ο πηκτικός μηχανισμός δημιουργούν μια κατάσταση αυξημένης πηκτικής δραστηριότητας (υπερπηκτικότητα), σε αντίθεση με την ινωδολυτική δραστηριότητα η οποία υπολείπεται<sup>4</sup>. Η υπερπηκτικότητα, η οποία αποδίδεται σε διαταραχή των αιμοπεταλίων, των παραγόντων της πήξης, των φυσικών αναστολέων της πήξης, αλλά και της ινωδολυτικής δραστηριότητας, αν και προστατεύει τη γυναίκα από αιμορραγικές επιπλοκές κατά τον τοκετό, προδιαθέτει σε θρομβωτικές εκδηλώσεις<sup>5</sup>. Οι φυσιολογικές μεταβολές της αιμόστασης στην εγκυμοσύνη φαίνονται στον πίνακα 1.

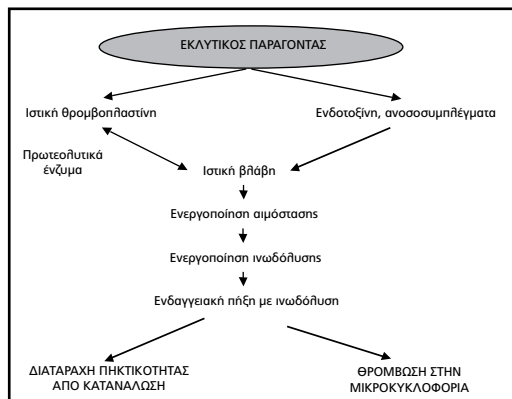
Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις φυσιολογικές μεταβολές κατά την εγκυμοσύνη πιθανότατα να οφείλονται στις ορμονικές αλλαγές, καθώς επίσης και στις αλλαγές που συμβαίνουν στο λιπιδαιμικό προφίλ κατά τη διάρκεια της κύησης. Η υπερλιπιδαιμία που φυσιολογικά εμφανίζεται στην εγκυμοσύνη και αποδίδεται στην επίδραση των οιστρογόνων, προκαλεί αύξηση του παράγοντα VII, του ινωδογόνου και των αναστολέων των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου, επηρεάζοντας πιθανότατα και τη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>5</sup>.

#### ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Είναι γνωστό ότι σε οποιοδήποτε τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος ο οργανισμός αντιδρά με την κινητοποίηση του αιμοστατικού μηχανισμού, που αποσκοπεί στην αναστολή της αιμορραγίας από τα χαίνοντα αγγεία. Ταυτόχρονα κινητοποιούνται οι μηχανισμοί ροής του αίματος, καθώς και οι φυσιολογικοί ανασταλτές και ο μηχανισμός της ινωδόλυσης, έτσι ώστε ο σχηματισμός του θρόμβου να περιορίζεται μόνο στο σημείο που χρειάζεται, διατηρώντας την ακεραιότητα του αγγειακού συστήματος.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση του συνδρόμου της ΔΕΠ είναι η ύπαρξη ενός εκλυτικού παράγοντα, ο οποίος δρα άμεσα ή έμμεσα. Τα άμεσα αίτια, όπως η ιστική θρομβοπλαστίνη ή τα πρωτεολυτικά ένζυμα ενεργοποιούν την πήξη του αίματος ή την ινωδόλυση, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ινώδους και δευτεροπαθή ινωδόλυση. Τα έμμεσα αίτια, όπως οι ενδοτοξίνες και τα ανοσοσυμπλέγματα, δεν προκαλούν απευθείας την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης, αλλά βλάβη του ενδοθηλίου και των ιστών και έχουν σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση ιστικής θρομβοπλαστίνης και την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού<sup>6</sup> (σχήμα 2).

Πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου της ΔΕΠ φαίνεται να έχει η επαφή του αίματος με τον ιστικό παράγοντα (TF) στο σημείο της βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου. Ο ιστικός παράγοντας είναι μια θρομβοπλαστίνη, η οποία έχει απομονωθεί στον πλακούντα και στο αμνιακό υγρό και που πιθανότατα μπορεί να παραχθεί από τα κύτταρα των λαχνών του πλακούντα<sup>7</sup>. Αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης είναι η ενεργοποίηση του συνόλου του μηχανισμού αιμόστασης και της φυσιολογικής ινωδόλυσης, η οποία εξαρτάται από τη σχέση της ποσότητας του εκλυτικού παράγοντα και του χρόνου εισόδου του. Έτσι, αν το εκλυτικό αίτιο εισέλθει ταχέως στην κυκλοφορία και σε μεγάλη ποσότητα, το σύνδρομο εκλύεται οξέως και είναι βαρύ, ενώ αντίθετα η επί μακρό διάστημα είσοδος του εκλυτικού αιτίου σε μικρές ποσότητες οδηγεί στη δημιουργία μιας λανθάνουσας εκδήλωσης του συνδρόμου. Σε περίπτωση που ο βαθμός της αντίδρασης είναι μεγαλύτερος επέρχονται στο αίμα μεταβολές που χαρακτηρίζουν τη ΔΕΠ με αυξημένη ή παθολογική ινωδόλυση. Η εκτεταμένη ενεργοποίηση της πήξης οδηγεί σε παραγωγή θρομβίνης και εναπόθεση ινώδους στα αγγεία. Η καταπόνηση των παραγόντων της αιμόστασης περιλαμβάνει κυρίως το ινω-



Σχήμα 2. Σχηματική παράσταση του αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού του συνδρόμου ΔΕΠ.

δογόνο, τα αιμοπετάλια, τους παράγοντες V, VIII και XIII, καθώς και το πλασμινογόνο. Η κατανάλωση όλων των παραγόντων αυτών οδηγεί στην εκδήλωση διάχυτης αιμορραγικής διάθεσης, στην οποία συμβάλλει και η ταυτόχρονη ενεργοποίηση του μηχανισμού της ενωδολύσης και της φαγοκυττάρωσης<sup>8</sup>.

Η εκτεταμένη ενδοθηλιακή βλάβη των αγγείων της πυέλου και η απελευθέρωση θρομβοπλαστινικών ουσιών στην κυκλοφορία της εγκύου είναι συχνή στις επιπλοκές της κύησης, καθώς και κατά τη διάρκεια ενός εργώδους τοκετού<sup>9</sup>. Παθολογικές καταστάσεις στην εγκυμοσύνη,

όπως η βαριά προεκλαμψία, η εκλαμψία, η πρόωγη αποκόλληση του πλακούντα, ο ενδομήτριος θάνατος με κατακράτηση του νεκρού εμβρύου, η εμβολή από αμνιακό υγρό και άλλες (πίνακας 2) είναι δυνατόν -και πάντα ανάλογα με τη βαρύτητά τους- να προκαλέσουν σε άλλοτε άλλο βαθμό διαταραχή του πήκτικου μηχανισμού, με αποτέλεσμα την κλινική ή υποκλινική εκδήλωση του συνδρόμου της ΔΕΠ.

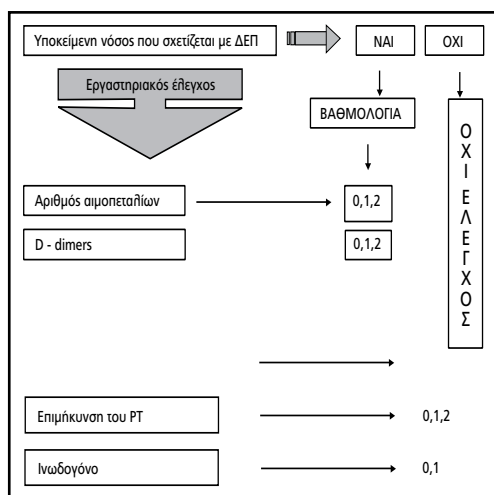
Σε έγκυες με προεκλαμψία βαριάς μορφής παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα δεικτών πήκτικης και ενωδολυτικής δραστηριότητας, αλλά η κλινική εκδήλωση του συνδρόμου ΔΕΠ δεν είναι συχνή. Σε ορισμένες ασθενείς με σύνδρομο HELLP παρατηρούνται στοιχεία αντιρροπούμενης ΔΕΠ, κατάσταση η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί σαν «χρόνια ΔΕΠ»<sup>10</sup>. Έχει διαπιστωθεί πως τα προϊόντα αποδόμησης ενωδους βρέθηκαν σε διπλάσια επίπεδα στην προεκλαμψία συγκριτικά με την φυσιολογικά εξελισσόμενη εγκυμοσύνη. Επίσης, ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων και ο βαθμός συγκόλλησής τους φαίνεται να είναι αυξημένος 2-5 εβδομάδες πριν την κλινική εκδήλωση του προεκλαμπτικού συνδρόμου. Η πήκτολογική διαταραχή της προεκλαμψίας χαρακτηρίζεται από αύξηση του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης III, μείωση της ελεύθερης αντιθρομβίνης III, αυξημένη κατανάλωση του παράγοντα VIII της πήξης και ελάττωση του χρόνου ημιζωής των αιμοπεταλίων<sup>11</sup>.

Σοβαρά προβλήματα πήκτικότητας σπάνια συνοδεύουν την αποκόλληση του πλακούντα, εκτός και αν αυτή είναι μεγάλη και καταλήξει στο θάνατο του εμβρύου και σε αιμορραγικό σοκ της μητέρας, όπου η μέση απώλεια του αίματος υπολογίζεται της τάξης των 2.500ml. Η εκδήλωση ΔΕΠ σε κύσεις με αποκόλληση του πλακούντα που συνοδεύεται από εμβρυϊκό θάνατο ανέρχεται στο 30% των περιπτώσεων. Αντίθετα, στην περίπτωση που δεν συνοδεύεται από το θάνατο του εμβρύου, η συχνότητά της είναι σχεδόν μηδενική<sup>12</sup>. Η ΔΕΠ, ακόμη και σε περιπτώσεις σοβαρής αποκόλλησης του πλακούντα, προκύπτει από τη συστηματική κατανάλωση των παραγόντων της πήξης και την ενεργοποίηση του ενωδολυτικού συστήματος, παρά από την τοπική κατανάλωσή τους από το οπισθοπλακουντιακό αιμάτωμα. Το ερέθισμα για την κατανάλωση αυτή είναι η συνεχής απελευθέρωση θρομβοπλαστίνης από την τροφοβλάστη στη συστηματική κυκλοφορία. Συνεπώς φαίνεται ότι η απελευθέρωση αυτού του πλακουντιακού ιστικού παράγοντα και ενός άμεσου ενεργοποιητή του συμπλέγματος προθρομβίνης οδηγεί στη διαταραχή του πήκτικου μηχανισμού<sup>13</sup>.

Ο ενδομήτριος θάνατος με παραμονή του νεκρού εμβρύου εντός της μήτρας, είναι δυνατό να προκαλέσει διαταραχή του πήκτικου μηχανισμού, όπως χαρακτηριστικά είναι γνωστή ως «χρόνια ΔΕΠ»<sup>6</sup>. Ο ενδομήτριος θάνατος δεν συνεπάγεται την άμεση έναρξη της διαταραχής του πήκτικου μηχανισμού. Έχει αναφερθεί ότι αν το νεκρό έμβρυο δεν αποβληθεί σε χρονικό διάστημα 4-5 εβδομάδων από το θάνατό του, στο 50% των περιπτώσεων θα εκδηλωθεί ΔΕΠ<sup>14</sup>. Η εκδήλωση του συνδρόμου που σχετίζεται με τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο αποδίδεται στην απελευθέρωση νεκρωτικού ιστού από το έμβρυο στην κυκλοφορία της μητέρας, ο οποίος δρα σαν θρομβοπλαστίνη και ενεργοποιεί τον πήκτικό μηχανισμό. Η κατανάλωση του ενωδους λαμβάνει χώρα τόσο στον πλακούντα, όσο και στον ενδαγγειακό χώρο. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να συμβεί και σε πολύδυμες κύσεις μετά τον ενδομήτριο θάνατο του ενός εμβρύου<sup>12</sup>.

Η εμβολή από αμνιακό υγρό αποτελεί μια σπάνια και ταυτόχρονα πολύ σοβαρή επιπλοκή της εγκυμοσύνης. Το αμνιακό υγρό διαθέτει θρομβοπλαστινικές ιδιότητες, λόγω της μεγάλης περιεκτικότητάς του σε ιστικό παράγοντα (TF), τα αυξημένα επίπεδα του οποίου στην κυκλοφορία της μητέρας είναι δυνατό να οδηγήσουν σε αυξημένη πήκτική δραστηριότητα και πιθανή εκδήλωση του συνδρόμου ΔΕΠ<sup>15</sup>. Η μαζική ενδαγγειακή πήξη έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία πολλαπλών αιμοπεταλιακών θρόμβων, οι οποίοι προκαλούν εμβολές στα πνευμονικά αγγεία, από την έκταση της οποίας κρίνεται και η πιθανότητα επιβίωσης της ασθενούς<sup>16</sup>.

Το σπηκτικό σοκ αποτελεί μορφή καταπληξίας, η οποία οφείλεται σε αθρόα διεύδυση διαφόρων μικροοργανισμών στη μητρική κυκλοφορία. Η φλεγμονώδης αντίδραση, η οποία χρησιμεύει στο να κινητοποιεί τους χυμικούς και ιστι-



Σχήμα 3. Αλγόριθμος για τη διαγνωστική προσέγγιση της ΔΕΠ ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτιολογία, όπως αυτός προτείνεται από την υποεπιτροπή για τη ΔΕΠ της International Society Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Η βαθμολογία για τις εξεταζόμενες παραμέτρους έχει ως εξής: αριθμός αιμοπεταλίων/ml:  $>100.000=0$ ,  $<100.000=1$ ,  $<50.000=2$ . D-dimers: normal=0,  $>2=1$ ,  $>3=2$ . Επιμήκυνση PT (sec):  $<3=0$ ,  $>3-6=1$ ,  $>6=2$ . Ινωδογόνο (g/l):  $>1=0$ ,  $<1=1$ . Με βάση τη συνολική βαθμολογία: αν το σύνολο της βαθμολογίας είναι  $>5$ , τότε η εικόνα είναι συμβατή με έκδηλη ΔΕΠ, ενώ σε περίπτωση που είναι  $<5$ , τότε μάλλον πρόκειται για μη φανερά έκδηλη ΔΕΠ.

κούς μηχανισμούς του οργανισμού με σκοπό την εξουδετέρωση των βλαπτικών παραγόντων, προκαλεί επιπλέον και την κινητοποίηση των συστημάτων πήξης του αίματος και ινωδολύσης, με αποτέλεσμα τη θρόμβωση των μικρών αγγείων και πιθανά την εκδήλωση ΔΕΠ.

Η τελευταία σε αυτή την περίπτωση χαρακτηρίζεται από ανώμαλη

διέγερση του ινωδολυτικού συστήματος από τις ενδοτοξίνες και αυξημένη παραγωγή πλασμίνης που καταβολίζει την ινική και προκαλεί πρόσθετη αιμορραγική διάθεση<sup>17,18</sup>.

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης ή όπως αλλιώς ονομάζεται οξεία κίτρινη ατροφία του ήπατος είναι σπάνια επιπλοκή της εγκυμοσύνης, η οποία συνήθως εμφανίζεται στο τελευταίο τρίμηνο ή στη λοχεία<sup>19</sup>. Η εξέλιξη της νόσου χαρακτηρίζεται από βαριές διαταραχές της αιμόστασης, όπως θρομβοπενία και ελάττωση των παραγόντων της πήξης που οφείλονται στην αυξημένη καταστροφή τους στην περιφέρεια και στη μειωμένη παραγωγή τους από το ήπαρ. Αν και τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της εκδήλωσης ΔΕΠ, η διάκριση ανάμεσα σε αυτή και την οξεία ηπατική ανεπάρκεια τις περισσότερες φορές είναι δύσκολη.

#### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η έγκαιρη διάγνωση έχει πολύ μεγάλη σημασία για την πρόγνωση και τελικά την καλή έκβαση της νόσου. Η κλινική εικόνα της ΔΕΠ στην εγκυμοσύνη είναι συνδυασμός της υποκείμενης νόσου με ταυτόχρονη εκδήλωση αιμορραγικών και θρομβωτικών επιπλοκών. Τα συχνότερα κλινικά ευρήματα είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις με τη μορφή εκχυμώσεων, πετεχιών, αιματωμάτων, επιστάξεων, ουλορραγιών, αιμορραγιών από το πεπτικό σύστημα, από τα χειρουργικά τραύματα, από τα σημεία των φλεβοκεντήσεων. Ταυτόχρονες αιμορραγικές εκδηλώσεις σε διαφορετικά σημεία συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ΔΕΠ<sup>20</sup>. Οι εκδηλώσεις αυτές, οι οποίες αποτελούν το 65-80% των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, είναι αποτέλεσμα της κατανάλωσης των παραγόντων της πήξης (κυρίως του ινωδογόνου, του παράγοντα V και του παράγοντα VIII), των αυξημένων επιπέδων των προϊόντων αποδομής του ινώδους, τα οποία λειτουργούν ως επίκτητα αντιπηκτικά, καθώς και της θρομβοπενίας. Έτσι, κάθε κλινική επιδείνωση της υποκείμενης νόσου θα πρέπει απαραίτητα να συνοδεύεται από εργαστηριακό έλεγχο για το ενδεχόμενο εγκατάστασης του συνδρόμου. Σημειώνεται δε ότι τα κλινικά ευρήματα της ΔΕΠ συχνά συγκαλύπτονται από τη νόσο, ενώ επιπλέον η επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι απαραίτητη για την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Η αιμόλυση, η οποία εμφανίζεται, οδηγεί σε ελάττωση της τιμής του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης, ευρήματα όμως που απαντώνται συχνά στην κύηση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέφτει κάτω από  $100.000/\text{ml}^3$  λόγω της αυξημένης καταστροφή τους στη μικροκυκλοφορία. Στο περιφερικό αίμα ανευρίσκονται σχιστοκύτταρα και ακανθοκύτταρα, λόγω της πρόσκρουσης των ερυθροκυττάρων στις μικροαγγειακές θρομβώσεις. Το PT παρατείνεται άνω του 60%, το APTT περισσότερο από 40sec και τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος πέφτουν κάτω από  $200\text{mg/dl}$  λόγω της διάσπασης του από τη θρομβίνη και τη μετατροπή του σε ινώδες. Τέλος, η αύξηση των επιπέδων των D-dimers και των μονομερών του ινώδους αποτελούν δείκτες ενεργοποίησης της πήξης του αίματος και της ινωδολύσης<sup>21-23</sup>. Από τους παραπάνω παράγοντες πρακτική εφαρμογή στη διαγνωστική διερεύνηση της ΔΕΠ έχει μόνο ο προσδιορισμός των D-dimers, με θετική προγνωστική αξία που προσεγγίζει το 100%<sup>24</sup>. Ωστόσο, στην αξιολόγηση των παραγόντων πήξης θα πρέπει πάντα να συνεκτιμώνται οι φυσιολογικές μεταβολές τους, που εμφανίζονται στα πλαίσια μίας κύησης (πίνακας 1). Η θρομβοπενία που αποτελεί ίσως το πιο σταθερό εύρημα, η επιμήκυνση του PT, τα ελαττωμένα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα και η αύξηση των D-dimers αποτελούν τις τέσσερις σταθερές παραμέτρους που έχουν προταθεί από την υποεπιτροπή της ISTH (International Society Thrombosis and Haemostasis), με σκοπό την απλοποίηση της διάγνωσης του συνδρόμου της ΔΕΠ (σχήμα 3).

Πίνακας 1. Τα αιμοπετάλια, οι μηχανισμοί πηκτικότητας, οι αναστολείς της πήξης, η ινωδολύση και οι δείκτες πηκτικής δραστηριότητας υφίστανται φυσιολογικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Αριθμός αιμοπεταλίων (PLT)	Στα κατώτερα φυσιολογικά
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV)	Μικρή αύξηση
Συσώρευση αιμοπεταλίων	Αύξηση
Χρόνος ροής	Μικρή επιμήκυνση
Χρόνος προθρομβίνης (PT)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής (APTT)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Ινωδογόνο (FIB)	Αύξηση έως και 4 φορές
Προθρομβίνη	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Παράγοντας V	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Παράγοντας VII	Αύξηση έως και 10 φορές
Παράγοντας VIII	Αύξηση έως και 5 φορές
Παράγοντας IX	Ποικίλα αποτελέσματα
Παράγοντας X	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Παράγοντας XI	Ελάττωση έως και το μισό
Παράγοντας XII	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Παράγοντας XIII	Αμειωση αύξηση και στη συνέχεια ελάττωση μέχρι το μισό
Παράγοντας von Willebrand (vWF)	Αύξηση έως και 5 φορές
Προκαλκικρεΐνη (PK)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Κινογόνο υψηλού μοριακού βάρους (HMWK)	Αύξηση
Αντιθρομβίνη (AT)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Πρωτεΐνη C (PC)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Πρωτεΐνη S ολική (PS)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Πρωτεΐνη S ελεύθερη (PS)	Ελάττωση έως και το μισό
Συμπαράγοντας II της ηπαρίνης (HcoF II)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Ομοκυστεΐνη	Ελάττωση
α2-μακροσφαιρίνη (α2-MG)	Αύξηση
Θρομβομοδουλίνη (TM)	Αύξηση
Πλασμινόγιο	Αύξηση έως και 3 φορές
Αναστολέας του πλασμινογόνου (tPA)	Ελάττωση
Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1)	Αύξηση
Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-2 (PAI-2)	Αύξηση έως και 4 φορές
α2-αντιπλασμίνη (α2AP)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI)	Χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές
Χρόνος λύσης θρόμβου ενσφαιρινών (ELCT)	Βράχυνση έως και 6 φορές
Ινωδοπεπτιδίο (FPA)	Αύξηση έως και 3 φορές
Θραύσμα 1+2 της προθρομβίνης (F1+2)	Αύξηση έως και 3 φορές
Σύμπλεγμα θρομβίνης-προθρομβίνης (TAT)	Αύξηση έως και 2 φορές
(D-dimers)	Αύξηση έως και 3 φορές

Πρόσφατα, τέσσερα νέα διαγνωστικά κριτήρια έχουν προταθεί για την εργαστηριακή διερεύνηση και τελική διάγνωση της ΔΕΠ<sup>25</sup>. Αυτά είναι τα εξής:

- 1) Η ανίχνευση της προθρομβωτικής δραστηριότητας, η οποία χαρακτηρίζεται από την αύξηση των επιπέδων στα τμήματα προθρομβίνης 1 και 2 στο αίμα, στα ινωδοπεπτιδία Α και Β, στο σύμπλεγμα θρομβίνης-αντιθρομβίνης, στη διαλυτή θρομβίνη, καθώς και από τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.
- 2) Η ανίχνευση της ινωδολυτικής δραστηριότητας, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση των επιπέδων των D-dimers, των προϊόντων αποδομημένου ινωδογόνου, του συμπλέγματος πλασμίνης-α2-αντιπλασμίνης και του διαλυτού ινώδους.
- 3) Η κατανάλωση του αναστολέα, η οποία εμφανίζεται με αύξηση στα επίπεδα αίματος του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης και του συμπλέγματος πλασμίνης-α2-αντιπλασμίνης, καθώς και μειωμένη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III και της α2-αντιπλασμίνης.
- 4) Η βλάβη ζωτικών οργάνων, η οποία εμφανίζεται με αύξηση της γαλακτικής δεϋδρογονάσης του ορού και της κρεατινίνης και μείωση του pH και της PO<sub>2</sub> στο αίμα.

Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από αυτές τις δοκιμασίες δεν είναι διαθέσιμες στην πλειονότητα των εργαστηρίων και επιπλέον δε συνιστώνται ακόμη ως εξετάσεις ρουτίνας για τη διάγνωση της ΔΕΠ. Επιπλέον, πάντα παραμένει χρήσιμη η αδρή κλινική δοκιμασία εκτίμησης του μηχανισμού πηκτικότητας, η οποία μπορεί να γίνει δίπλα στο κρεβάτι της ασθενούς και μάλιστα πριν ακόμη ο θεράπων ιατρός να έχει στη διάθεσή του

*Πίνακας 2. Παθολογικές καταστάσεις στη Μαιευτική, οι οποίες είναι δυνατό να επιπλακούν με το σύνδρομο της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης*

*Προεκλαμψία - εκλαμψία - σύνδρομο HELLP  
Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα  
Προδρομικός πλακούντας - σιφρός πλακούντας  
Ενδομήτριος θάνατος με κατακράτηση νεκρού εμβρύου  
Εμβολή αμνιακού υγρού  
Ενδομήτρια λοίμωξη  
Κεραυνοβόλος πορφύρα  
Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης  
Ρήξη μήτρας  
Ατονία μήτρας  
Ασύμβατη μετάγγιση αίματος  
Βαριά έμβρυο - μητρική αιμορραγία*

αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα, λαμβανομένου πάντα υπόψη ότι το σύνδρομο ΔΕΠ δεν είναι ένα σύνδρομο στατικό, αλλά συνεχώς εξελισσόμενο. Έτσι, επιβάλλεται ο επαναλαμβανόμενος εργαστηριακός έλεγχος και η σύγκριση των αποτελεσμάτων, τόσο μεταξύ τους, όσο και με την κλινική πορεία της νόσου, με σκοπό την έγκαιρη εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής<sup>20</sup>.

#### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης αποτελεί δύσκολο έργο, που απαιτεί τον συντονισμό και τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων σε τριτοβάθμια νοσοκομεία με εξειδικευμένες μονάδες και σχετική εμπειρία. Πρωταρχικό στόχο αποτελεί η έγκαιρη αναγνώριση και σωστή αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου (εκλυτικό αίτιο του συνδρόμου), επισημαίνοντας ότι ακόμη και σε παρουσία σοβαρού προβλήματος στην πήξη, σημαντική αιμορραγία θα συμβεί μόνο όταν η ανατομική ακεραιότητα του αγγειακού συστήματος έχει διαταραχθεί. Η θεραπεία της ΔΕΠ αποσκοπεί στη διατήρηση του όγκου του αίματος, στη διόρθωση των διαταραχών της αιμόστασης με αντικατάσταση των παραγόντων πήξης, στην πρόληψη μη αναστρέψιμων βλαβών σε ζωτικά όργανα και στην καρδιοαναπνευστική υποστήριξη όταν απειλείται η ζωή της εγκύου<sup>26,27</sup>.

Έτσι, η αντιμετώπιση της πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα πρέπει να εστιασθεί στην απομάκρυνση της βλάβης με άμεση συνήθως πρόκληση τοκετού. Ο τοκετός μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι κολπικός, ενώ η καισαρική τομή προτιμάται στις περιπτώσεις που απειλείται η ζωή της μητέρας ή του εμβρύου, καθώς και σε περιπτώσεις μεγάλης ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας<sup>28</sup>. Η επιλογή αιμορραγία αντιμετωπίζεται με χορήγηση ωκυτοκίνης, προσταγλανδινών και μαλάξεις της μήτρας<sup>29</sup>. Αν κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής η αιμορραγία δεν ελέγχεται, ενδείκνυται η ενδομήτρια χορήγηση βασοπρεσίνης<sup>30</sup>. Η μαιευτική υστερεκτομία αποτελεί λύση ανάγκης, στην οποία θα πρέπει να καταφεύγει ο μαιευτήρας σε περίπτωση μη ελεγχόμενης αιμορραγίας και με δεδομένο το μεγάλο κίνδυνο ακατάσχετης αιμορραγίας που επίσης συνοδεύει την επέμβαση αυτή. Η αντιμετώπιση της προεκλαμψίας συνίσταται στον έλεγχο της υπέρτασης, τη χορήγησηθειϊκού μαγνησίου και τη συστηματική-τακτική παρακολούθηση, τόσο της μητέρας, όσο και του εμβρύου<sup>31</sup>. Η μη ελεγχόμενη υπέρταση, η θρομβοπενία, η νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία, αλλά και η επιβάρυνση της κατάστασης του εμβρύου, που συνήθως απαντώνται στη βαριά προεκλαμψία και το σύνδρομο HELLP, αποτελούν ενδείξεις άμεσης διεκπεραίωσης του τοκετού, συνήθως με καισαρική τομή<sup>32</sup>. Σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου με κατακράτηση του νεκρού εμβρύου θεραπεία εκλογής αποτελεί η άμεση κένωση της μήτρας. Στην εμβολή αμνιακού υγρού κύριος στόχος είναι η πρόληψη του άμεσου θανάτου της εγκύου από καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια. Απαραίτητη κρίνεται η τοποθέτηση καθετήρα Swan-Ganz, καθώς και η χορήγηση ντοπαμίνης, με σκοπό την ανάνηψη της ασθενούς, ενώ σε περίπτωση που αυτή δεν ανταποκρίνεται, ίσως ενδείκνυται η περιθανάτια καισαρική τομή κατά τη διάρκεια των προσπαθειών της ανάνηψης<sup>16</sup>. Η αντιμετώπιση των καταστάσεων σηπτικής καταπληξίας θα πρέπει να στοχεύει στην εκρίζωση της λοίμωξης και την καρδιοαναπνευστική υποστήριξη της ασθενούς, εφόσον αυτή χρειάζεται. Συνήθως επιβάλλεται η αντικατάσταση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων. Η δεσμοπρεσίνη χορηγούμενη ενδοφλέβια έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει την απώλεια αίματος και ενισχύει τη συγκέντρωση του παράγοντα VIII και μπορεί να χορηγηθεί κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις<sup>33</sup>.

Πέρα από την αιτιολογική θεραπεία του συνδρόμου, η αντιμετώπιση της αιμορραγικής συνδρομής με θεραπεία υποκατάστασης (διατήρηση του όγκου του αίματος και διόρθωση των διαταραχών της αιμόστασης) είναι ζωτικής σημασίας. Η αποκατάσταση της ανεπάρκειας των παραγόντων της πήξης γίνεται με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP-Fresh Frozen Plasma), μια μονάδα του οποίου θα πρέπει να χορηγείται για κάθε τέσσερις μονάδες συμπτωνω-



μένων ερυθροκυττάρων. Η χορήγηση ολικού αίματος, το οποίο όμως δεν περιέχει παράγοντες πήξης, αποσκοπεί στη διατήρηση του αιματοκρίτη γύρω στο 30% (Hb=10mg/dl), με δεδομένο ότι κάθε μονάδα αίματος αυξάνει την τιμή του αιματοκρίτη περίπου κατά 1.5mg/dl. Η χορήγηση κρυοκαθιζήματος και αιμοπεταλίων εξαρτάται από τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα του ινωδογόνου, τον χρόνο προθρομβίνης και τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης. Αν τα αρχικά επίπεδα του ινωδογόνου είναι λιγότερο από 50mg/dl (η τιμή του ινωδογόνου θα πρέπει να διατηρείται πάνω από 100mg/dl) έχει ένδειξη η χορήγηση κρυοκαθιζήματος πλούσιο σε ινωδογόνο. Επίσης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα πάνω από 50.000/ml<sup>3</sup>. Σε κάθε περίπτωση θρομβοπενίας κάτω από το προαναφερόμενο όριο απαιτείται η χορήγηση αιμοπεταλίων, αναμένοντας κάθε ασκός να αυξήσει τον αριθμό τους περίπου κατά 10.000/ml<sup>3</sup>. Η αναμενόμενη αύξηση του ινωδογόνου είναι 10mg με κάθε ασκό φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος και 2-5mg για κάθε 100ml κρυοκαθιζήματος<sup>34-37</sup>.

Εκτός από τα βασικά αυτά θεραπευτικά μέτρα, η αντιμετώπιση της ΔΕΠ περιλαμβάνει ακόμη τη χορήγηση ηπαρίνης και ορισμένων συμπτωτικών αναστολέων της πήξης, όπως η αντιθρομβίνη (ΑΤ) και η πρωτεΐνη C (PC). Η θεραπευτική αξία της ηπαρίνης στην ΔΕΠ είναι αμφιλεγόμενη. Αν και έχει διαπιστωθεί ότι επιτείνει τη δράση της αντιθρομβίνης, με αποτέλεσμα την αναστολή του σχηματισμού θρόμβου με την αδρανοποίηση της ελεύθερης θρομβίνης, οι περισσότεροι από τους ερευνητές, ακόμη και οι υπέρμαχοι της χορήγησης ηπαρίνης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι θα πρέπει να αποφεύγεται, δεδομένου του κινδύνου επιδεινώσεως της αιμορραγικής διάθεσης. Η χορήγηση ηπαρίνης πιθανότατα έχει ρόλο στις επιπλοκές εκείνες της εγκυμοσύνης που παρά τη θεραπεία υποκατάστασης η αιμορραγία συνεχίζεται και η κλινική κατάσταση της εγκύου επιδεινώνεται<sup>38</sup>. Η χορήγηση αντιθρομβίνης ή πρωτεΐνης C φαίνεται ότι προσφέρει σημαντικά οφέλη στην αντιμετώπιση του συνδρόμου. Στη ΔΕΠ τόσο η αντιθρομβίνη, όσο και η πρωτεΐνη C καταναλώνονται, με αποτέλεσμα να δικαιολογείται η χορήγησή τους, ιδιαίτερα σε σηπτικές καταστάσεις, όπου μάλιστα ασκείται και αντιφλεγμονώδης δράση, αυξάνοντας την παραγωγή προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>39,40</sup>.

Πρόσφατα, νέα θεραπευτικά μέσα έχουν δοκιμασθεί για την αντιμετώπιση του συνδρόμου της ΔΕΠ. Έτσι, η ενεργός μορφή της βιταμίνης D3 (α,25-dihydroxyvitamin), η οποία προκαλεί ελάττωση της παραγωγής του ιστικού παράγοντα και αύξηση της σύνθεσης της θρομβομοδουλίνης, θεωρείται σήμερα χρήσιμη στην αντιμετώπιση της ΔΕΠ από σηψαιμία. Επίσης, άλλοι παράγοντες όπως το gabexate mesylate (που αποτελεί συνθετικό αναστολέα της θρομβίνης και της πλασμίνης), η απροτινίνη (ένας άλλος αναστολέας πρωτεάσης που μελετήθηκε σε ζωικά μοντέλα με διαταραχή της ηπικτικότητας), ο TFPI (ενδογενής αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα), το ανασυνδυασμένο NAPc2 (το οποίο αναστέλλει το σύμπλεγμα TF/VIIa/Xa) και τα διθειοκαρβαμιδικά (dithiocarbamates) φάρμακα που αναστέλλουν την οδό των NF-kB (μηχανισμό κλειδί για τη μεταγραφή και την επαγωγή του ιστικού παράγοντα), αποτελούν σήμερα μορφές εναλλακτικής αντιμετώπισης της ΔΕΠ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη λοχεία<sup>41,42</sup>. Η καθιέρωση στην κλινική πράξη δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί και η χρησιμοποίησή τους γίνεται κυρίως σε κέντρα με ανάλογη εμπειρία ή σε κλινικά ερευνητικά πρωτόκολλα.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το σύνδρομο Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης αποτελεί μία ιδιαίτερα επικίνδυνη κατάσταση όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβryo. Χαρακτηρίζεται από παθολογική ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης εντός των αγγείων, με αποτέλεσμα την παρουσία θρομβώσεων στα μικρά αγγεία και την αιμορραγική διάθεση, λόγω μεγάλης κατανάλωσης των παραγόντων πήξης από τους θρόμβους. Η διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνει την συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών ευρημάτων. Η κλινική υποψία μπορεί να τεθεί σε συγκεκριμένες καταστάσεις που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας και οι οποίες μπορούν μέσω παρόμοιων μηχανισμών να ενεργοποιήσουν το μονοπάτι της ενδαγγειακής πήξης. Σε περιπτώσεις σοβαρής κλινικής υποψίας ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται, με δεδομένο ότι το σύνδρομο ΔΕΠ αποτελεί μία δυναμική διαδικασία. Η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει αρχικά να κατευθύνεται προς την αιτιολογική αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου και ταυτόχρονα στην αντιμετώπιση των θρομβωτικών και αιμορραγικών συνεπειών του συνδρόμου. Η επιθετική θεραπεία αποσκοπεί στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας του συνδρόμου, η οποία εντούτοις παραμένει υψηλή, ειδικά όταν το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται στη διάρκεια της κύησης.

#### SUMMARY

The bleeding after acute hemostasis disorder constitutes one of the most severe events in obstetric clinical practice. The disseminated intravascular coagulation (DIC) is a generalized thrombohemorrhagic disorder that results by the wide activation of coagulation and fibrinolysis systems. During pregnancy and puerperium, the DIC may be due a variety of complications such as premature detachment of the placenta, intrauterine death, amniotic fluid embolism,

sepsis, preeclampsia associated with or without HELLP syndrome, fulminant purpura, acute fat liver of the gestation and upon mass blood transfusion. The timely diagnose and facing of the syndrome are of vital importance given the increased percentage of maternal or perinatal mortality and morbidity. The effective treatment of DIC in obstetrics is based on the coordination and collaboration of many medical specialties.

*Key words: disseminated intravascular coagulation, pregnancy, placenta abruption, preeclampsia, massive bleeding.*

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Clin Lab Sci* 2000; 13:239-245.
2. Schmaier AH. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:1937-1938.
3. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 6:1627-1632.
4. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:125-130.
5. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:153-168.
6. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8:1-31.
7. Edstrom CS, Calhoun DA, Christensen RD. Expression of tissue factor pathway inhibitor in human fetal and placental tissues. *Early Hum Dev* 2000; 59:77-84.
8. Nizzi FA, Mues G. Hemorrhagic problems in obstetrics, exclusive of disseminated intravascular coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:1171-1182.
9. Lurie S, Feinstein M, Mamet Y. Disseminated intravascular coagulopathy in pregnancy: thorough comprehension of etiology and management reduces obstetricians stress. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263:126-130.
10. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Charine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:444-448.
11. Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, Takagi M, Nakasaki T, Shimura M, et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1999; 60:273-278.
12. Axt R, Hippach M, Mink D, et al. Maternal and neonatal outcome in a monochorionic twin pregnancy complicated by single uterine demise. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26:155-157.
13. Burrow GN, Duffy TP, Copel JA. Medical complications during pregnancy. Elsevier Saunders 2004.
14. Pollak L, Schiffer J, Leonov Y, Zaidenstein R. Acute subdural hematoma following disseminated intravascular coagulation associated with an obstetric catastrophe. *Isr J Med Sci* 1995; 31:489-491.
15. Uszynski M, Zekanowska E, Uszynski W. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:163-166.
16. Davies S. Amniotic fluid embolism and isolated disseminated intravascular coagulation. *Can J Anaesth* 1999; 46:456-459.
17. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care* 2001; 16:167-177.
18. Damas P, Canivet JL, Groote D, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25:405-412.
19. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:215-220.
20. Muller-Berghaus G, ten Cate G, Levi M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established, as well as new, diagnostic approaches. *Thromb Haemost* 1999; 82:706-712.
21. Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15:290-297.
22. Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:633-638.
23. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:657-666.
24. Wada H, Gabazza E, Nakasaki T, et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation by hemostatic molecular markers. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:17-21.
25. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000; 28:1777-1780.
26. Levi M, Jonge E. Current management of disseminated intravascular coagulation. *Hosp Pract* 2000; 35:59-66.
27. Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Diagnosis and management of acute obstetrical DIC. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:161-167.
28. Arabin B, Van Eyck J, Laurini RN. Hemodynamic changes with paradoxical blood flow in expectant management of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1998; 91:796-798.
29. De Abajo FG, Meseguer CM, Antinolo G, et al. Labor induction with dinoprostone or oxytocine and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1637-1643.
30. Lurie S, Appleman Z, Katz Z. Subendometrial vasopressin to control intractable placental bleeding. *Lancet* 1997; 349:698.
31. Lu JF, Nightingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and preeclampsia. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:305-314.
32. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981-991.
33. Teitel JM. Unexpected bleeding disorders. Algorithm for approach to therapy. *Clin Lab Haematol* 2000; 22:26-29.
34. Maxson JH. Management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2000; 12:341-352.
35. Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:999-1044.
36. Faulkner WR. Laboratory diagnosis of DIC. *Lab Reg* 1995; 17:1-5.



37. Finley BE. Acute coagulopathy in pregnancy. *Med Clin North Am* 1989; 73:723-743.
38. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: yet another treatment paradox? *Thromb Haemost* 2001; 85:947-949.
39. Maruyama I. Recombinant thrombomodulin and activated protein C in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82:718-721.
40. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* 2001; 344:699-709
41. Ramsay MA. Aprotinin administration and disseminated intravascular coagulation. *Anesth Analg* 1996; 83(2):433.
42. Ten Cate H, Timmerman JJ, Levi M. The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82:712-717.

---

<sup>1</sup>Ι. Θανασάς, Επίκουρος, Επιμελητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Νοσοκομείο Λαμίας

<sup>2</sup>Ο. Κούκουρα, Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

<sup>3</sup>Γ. Κουμαντάκης, Ειδικευόμενος, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Αθήνα

<sup>4</sup>Στ. Σηφάκης, Επιμελητής Α΄ Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Πανεπιστημιακή Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ Ηρακλείου Κρήτης