

AMNIONVOG-EMBOLISME (AMNIOTIC FLUID EMBOLISM)

'N BEWESE GEVAL EN 'N KORT SAMEVATTING VAN DIE LITERATUUR

J. J. DE WET, M.B., CH.B. (KAAPSTAD) EN J. G. STEYTLER, B.SC. (STELLENBOSCH), M.SC., M.B., CH.B. (KAAPSTAD)

Kliniese Assistent, Departemente Verloskunde en Ginekologie, en Patologie, Karl Bremer-Hospitaal, Bellville, Kaap

Daar is nou reeds soveel gevalle van amnionvog-embolisme gerapporteer wat deeglik gestaaf is, dat die bestaan van hierdie seldsame dog katastrofiese verloskundige komplikasie as 'n patologiese entiteit nie langer betwyfel kan word nie.

Meyer¹ (1926) was die eerste om die toestand te beskryf, maar dit was eers in 1941 dat Steiner en Lushbaugh² die kliniese implikasies ondersoek, bevestig, en eksperimenteel bewys het nadat hulle 8 gevalle wat skielik in kraam met skok oorlede is, nagespeur het. Baie van hierdie gevalle het voorheen waarskynlik te lande gekom in die kategorie van sogenaamde 'idiopatiese obstetrisiese skok', postpartum bloeding, idiopatiese longedeem, ens.

BESKRYWING VAN 'N GEVAL

'n Kleurlingvrou, 29 jaar oud, para 7, is as 'n noodtoelating opgeneem by 35 weke swangerskap met 'n geskiedenis van 'n pynlose vaginale bloeding van \pm 6 onse, 3 dae vantevore en sedertdien 'n aanhoudende, effens bloederige vaginale afskeiding. Voor die bloeding was die swangerskap normaal. Die vorige swangerskappe en verlossings was sonder voorval.

By Ondersoek

Buik 35 weke grootte, verteksligging, skedel in die bekkeningang in die L.O.A.-posisie, en die fetale hart gereeld teen 'n snelheid van 140 per minuut. Geen teerheid of buikspanning teenwoordig nie.

Algemeen. Effe edeem. Hemoglobien 10.5 g. %. Pols 88 per min. Bloeddruk 165/110 mm. Hg. Die urine was vry van eiwit

en suiker. Geen vaginale bloeding. Bloedgroep O, Rh. positief, stollingstyd 3 minute, 'Fibrindex'-toets: 5 sekondes.

Vaginale ondersoek. 'n Vae massa is in die anterior fornix gevoel. Die os was 2 vingers ontsluit. Placenta previa, graad I-II gevoel. Geen bloeding. Vliese nie gebreek nie weens prematuriteit.

Behandeling. Soutvry dieet, reserpien 0.25 mg. t.d.s., chlorotiasied 0.5 g. b.d. en puroverin retard 1 tablet elke 4 uur.

Na Toelating

Een dag na toelating. Toestand bevredigend, bloeddruk 130/90 mm. Hg.

Drie dae na toelating. Pols 120 per minuut, temperatuur 99.6° F. Fetale hart nie hoorbaar nie, sametrekkinge waarneembaar en 'n onwelriekende vaginale afskeiding teenwoordig. Pasiënt sweet baie en daar is 'n effense hoes teenwoordig. Longvelde skoon. Vaginale depper geneem en penisillien en streptomisien toegedien.

Tien uur later is 'n manlike doodgebore baba, gewig 6 pd. 5 onse, spontaan verlos. Moederlike pols 140 per minuut, temperatuur 101° F. Na 'n derde stadium van 10 minute is die placenta spontaan en volledig verlos, onmiddellik gevolg deur 'n hewige, massiewe bloeding uit 'n verslakte uterus. Binnearse metergin 0.4 mg., is gegee en 'n pitosien-indruppeling en bloedoortapping is begin. Uterus trek beter saam en bloeding verminder, maar pasiënt se pols en bloeddruk nie waarneembaar nie en terwyl tweede pint bloed ingepomp word, sterf die pasiënt. Totale bloedverlies: \pm 100 onse.

Nekropsie

Algemene ondersoek van die liggaam het geen positiewe bevindinge opgelewer nie, behalwe vir bleekheid van die naels



Afb. 1, X450. Fibrin kleuring dui aan twee klein pulmonale bloedvate met genuklieerde plaveiselepitelselle teenwoordig in die lumina.



Afb. 2, X450. Fibrin kleuring dui aan 'n pulmonale arteriool met musienagtige debris tesame met 'n paar rooibloedselle teenwoordig in die lumen van die bloedvat.

lippe en konjunktivas. Die lykskouing is gedoen 27 uur nadat die pasiënt oorlede is.

Die hart was van normale grootte, uitgeset en sag, met effense bleekheid van die miokardium. Die regter-ventrikel, pulmonale arterie, asook die vertakkings daarvan, het vloeibare bloed bevat. Die longe het 'n geringe atelektatiese voorkoms gehad met donker, hiperemiese, vogtige sny-oppervlaktes, terwyl die longbloedvate makroskopies geen merkwaardige tekens van belang getoon het nie.

Die lewer was effens vergroot, sag en bleek, terwyl die milt 'n normale grootte gehad het met 'n gerimpelde kapsel en hiperemiese pulpa. Die biniere en pankreas was makroskopies normaal. Die niere het 'n effense granulêre, bleek korteks getoon, waarvan die kapsels taamlik moeilik afgestroop het, terwyl die niermedullas 'n meer hiperemiese voorkoms gehad het.

Die uterus was ongeveer die grootte van 'n swangerskap van 30 weke en het by ondersoek geen patologiese veranderinge getoon nie. Die fetus was by ondersoek 'n manlike, doodgebore baba van 2,854 g. met die algemene tekens van outolise teenwoordig, terwyl die plasenta ook niks merkwaardigs van belang aangetoon het nie.

Daar is oorspronklik gemeen dat die oorsaak van dood skok was as gevolg van postpartum bloeding en gevolglik is daar gesoek na intravaskulêre deponering van fibrin. Daar is dus voortgegaan met fibrinleerings, naamlik Weigert se metielvioletole-fibrinleuring en die fosforstaansuur, hematoksiliën- en eosienleuring, op snitte van die longe, hartsier, lewer, niere en uterus.

Daar is by ondersoek van die longweefsel wat só gekleur is, opgemerk dat musienagtige debris, epiteelselle, asook lanugo teenwoordig was in die kleiner pulmonale arteries en arteriole, op grond waarvan die diagnose van amnionvog-embolisme dus gemaak is.

Verdere histologiese bevindinge in die longe was dié van hiperemie met geringe pulmonale edeem terwyl die lewer troebel swelling van die lewerselle en geringe diffuse vetterige degeneratiewe veranderinge aangetoon het. Die nierbuisie-epiteelselle het matige vetterige degeneratiewe veranderinge aangetoon terwyl die kapsels van Bowman effens verdik was.

Histologiese ondersoek van die doodgebore baba het slegs hiperemie van die longe, lewer, milt en leptomeninges aangetoon.

Opsomming

Die kardinale punte van hierdie geval is dan: Plasenta previa Graad II anterior, met pre-eklampsie; doodgeboorte; amnionvog-embolisme en postpartum bloeding; en moederlike sterfte.

Kommentaar

As die moontlikheid van amnionvog-embolisme oorweeg was voor die verlossing, kon die nodige voorsorgmaatreëls getref geword het, nl. stollingstoetse, bloed en fibrinogeen in gereedheid, ergometrië binnears na die tweede stadium, ens. Moontlik kon die moederlike sterfte dan vermy geword het.

In nabetraging, na die lykskouing, was dit duidelik dat die amnionvog-embolisme waarskynlik begin het voor die verlossing op dié stadium toe die pasiënt polsversnelling, koors, ens. begin ontwikkel het.

BESPREKING

Voorkoms

Die toestand is seldsaam, maar met groter bewuswording daarvan sal stellig 'n hoër voorkoms gevind word. Steiner en Lushbaugh² het die voorkoms bereken op 1 : 8,000 bevallings, terwyl Barno en Freeman³ gedurende die 'Minnesota maternal mortality study' 'n voorkoms van 1 : 37,000 bevallings gevind het. As 'n oorsaak van moederlike mortaliteit het hulle dit vyfde in volgorde gevind!

Hoewel daar al verskeie gevalle met herstel gerapporteer is, bv. Firth,⁴ is dit moeilik om hierdie gevalle as sodanig te aanvaar aangesien die finale diagnose hier noodwendig op nadoodse histologie berus. Sover bekend is die geval wat hier gerapporteer word die eerste in die Suid-Afrikaanse literatuur.

Kliniese Beeld

(a) Simptome en Tekens

Die uitstaande, feitlik kenmerkende beeld is skielike skok, tagikardie, rusteloosheid, dispnee en sianose, soms voorafgegaan deur kouekoors of braking. Dit kan gedurende, net voor, of net na die verlossing plaasvind. Dood volg gewoonlik onmiddellik of binne 'n paar uur. In $\pm 40\%$ van pasiënte wat die onmiddellike insident oorleef, ontwikkel 'n stollingsdefek wat dan ook weer kan lei tot sterfte as gevolg van 'n massiewe postpartum bloeding. Ander bevindings wat soms teenwoordig is, is pulmonêre edeem, akute cor pulmonale, regter ventrikulêre versaking, en hiperpireksie. Pyn in die borskas of epigastrium kom ook soms voor, maar is gewoonlik nie 'n uitstaande simptome nie. Röntgenologies is die beeld soos dié van miliêre longtuberkulose.³²

(b) Aanduidende Omstandighede en Predisponerende Faktore

'n Kombinasie van die volgende faktore word gewoonlik in wissellende verhouding gevind: stormagtige, tetaniese uteruswerking, hoë pariteit, hoë ouderdom, groot baba, pitosiengebruik, gebreekte vliese, mekonium in die vrugwater, intra-uterine dood, en verlengde swangerskap. Die mees konstante faktore is hewige sametrekkinge van die uterus en gebreekte vrugvliese.¹⁴

(c) Ander Bevindings

1. In die gevalle wat die onmiddellike episode oorleef, maak bloedingsneigings weens 'n verstoorde stollingsmeganisme dikwels hul verskyning. Gewoonlik is daar 'n demonstreerbare verlaging van al die stollingskomponente van plasma—fibrinogeen, protrombien, plaatjies en die versnellingsfaktore soos Faktor V en Faktor VII. Die klem val egter op die fibrinogeenverlaging omdat die toestand gewoonlik gekorrigeer kan word deur fibrinogeen alleen toe te dien en omdat die vermindering van die ander plasmabestanddele gewoonlik nie ernstige afmetings aanneem nie.¹²

Soms is daar ook heparienagtige stowwe^{7,8} teenwoordig in die bloed, met of sonder fibrinogeenverlaging, wat die bloedingsneiging veroorsaak. In amnionvog-embolisme speel hierdie proses waarskynlik 'n groter rol as in die ander tipes van die 'obstetrisie bloedingsindroom'²⁰ soos abruptio placentae, teruggehoue dooie fetus, septiese aborsie, ens.

Aktiewe fibrinolisiene^{8-10,20} is ook al herhaaldelik gedemonstreer in gevalle wat met abnormale bloeding voorgedoen het.

Behalwe die meer ingewikkelde en tydrowende laboratoriumbepalings kan die volgende toetse onmiddellik by die bed uitgevoer word om die aard van die defek te help bepaal:³⁰

- (i) Wiener se stolselwaarnemingstoets.
- (ii) Fibrinindex-toets (trombien+plasma van pasiënt+kalsium).
- (iii) Vir heparien: pasiënt se bloed+, normale bloed'=geen stolsel.
- (iv) Vir fibrinolise: pasiënt se bloed+gestolde, normale bloed'=stolsel los op.

2. In gevalle wat sterf en waar 'n lykskouing nie gedoen kan word nie, kan volgens Gross en Benz¹⁵ se aanbeveling 'n naald en spuit gebruik word om regter-ventrikelbloed af te trek en hierin dan te soek na vrugwaterbestanddele.

3. Aangesien hartkateterisasie vandag as 'n betreklike vereenvoudigde en veilige prosedure uitgevoer kan word, is dit deur Barno en Freeman³ voorgestel as 'n moontlike metode om 'n monster bloed vir ontleding te bekom in ver-

dagte gevalle. Dit sal egter maar selde 'n praktiese uitvoerbare hulpmiddel tot diagnose wees.

Om die tipiese beeld te illustreer kan die volgende geval³ as voorbeeld geneem word: Die pasiënt, 24 jaar oud, para 1, is toegelaat 3 weke na haar verwagte datum vir 'n elektiewe kraaminduksie. Voorgeboortelik was alles normaal. Pitosien-indruppeling, 6 eenhede per 100 ml. om die serviks 'ryp' te maak, is 3 maal herhaal. Een uur later het sy koue rillings gekry—temperatuur 102°F. 'n Amniotomie is gedoen en 'n pitosieninfuus herhaal. Geen aktiewe baring nie. Volgende dag: pitosien is herhaal waarop hewige sametrekings gevolg het nadat die spoed van die indruppeling vermeerder is tot 48 druppels per minuut. Ses uur later, by volle ontsluiting van die serviks, het die pasiënt skielik kortasem, sianoties, pols- en bloeddrukloos geword, en 'n stuiptrekking ontwikkel. Fetale hartklanke nie meer waarneembaar nie. Sterfte het onmiddellik daarna gevolg.

Nekropsie. Bloed in die regter-atrium bevat sigbare lanugo en mikroskopies is die longbeeld tipies van amnionvog-embolisme. Verdere bevindings almal negatief.

Differensiële Diagnostiek

Veral twee groepe toestande moet onderskei word, naamlik gevalle met akute skok, wat soms oënskynlik 'onverklaard' mag wees, asook ander oorsake van bloeding om en by die verlossing.

Behalwe toestande van 'n meer interne geneeskundige aard soos miokardiale infarksie, inwendige bloeding, longembolus van weë veneuse trombi of lug, ens., moet veral abruptio placentae, uteruskeur, atoniese postpartum bloeding, akute inversie van die uterus, akute bynierversaking, eklampsie, Mendelson se suur-aspirasie-sindroom, anafilaktoïede skok van diverse oorsprong, onverenigbare bloedreaksies²² en septisemie,²³ onderskei word. 'n Belangrike punt mag wees dat skok die bloeding voorafgaan.²

Patologiese Anatomie

Makroskopies is daar dikwels longedeem en die ander algemene letsels van dood in akute skok, soos bv. uitsetting van die hart.

Mikroskopies is die kardinale kenmerk die teenwoordigheid van amorf debrisis, lanugo, musien, vet en gal, epiteelselle van fetusoorsprong, en, minder algemeen, fibrien-embolieë in die kleiner longarterioles en kapillêres.^{2,11} Shotton en Taylor¹⁷ se geval het ook vrugwaterbestanddele in die brein getoon.

Dit is reeds lank bekend dat chorionselle soms by nekropsie op pasiënte wat aan ander oorsake oorlede is in die puerperium, gevind word in die kleiner longvate.¹² Die teenwoordigheid van amniotiese debrisis word egter nie post-mortem gevind in pasiënte wat toevallig aan ander oorsake oorlede is kort na kraam nie.

Deur rooiselle, gemerk met radio-aktiewe chroom, in die vrugwater te spuit en na die verlossing daarvoor in die moederlike sirkulasie te soek, het Sparr en Pritchard¹³ gevind dat die infuus van amnionvog gedurende normale baring nie plaasvind nie, d.w.s. die teenwoordigheid van amniotiese debrisis in die longvate is patologies.

Volgens onlangse werk van Attwood¹¹ kan met spesiale kleuringsmetodes ('Alcian green' vir musien en 'phloxin' vir epiteelselle) emboliese debrisis duideliker en in groter hoeveelheid aangetoon word as met hematoksilien en eosien. Hierdie metode toon soms embolieë wat nie met die gewone kleuring

gevind word nie en word tans uitgevoer op die weefsels van die pasiënt.

Gross en Benz¹⁵ het dit ook in die drywende deel van regter-ventrikel bloed met afswaaiing gevind. Drie lae vorm, en van die boonste laag kan smere gemaak en gekleur word om vrugwaterbestanddele aan te toon.

Patogenese

Dat amnionvog, veral as dit met mekonium bevek is, by binnearse indringing onmiddellike dood, hewige skok en bloedingsneigings kan veroorsaak^{2,7} asook dat dit trombo-plastienaktiwiteit bevat,^{5,16} is herhaaldelik deur verskeie werkers eksperimenteel bewys by diere, bv. Steiner en Lushbaugh,² Reid, Weiner en Robey,⁵ en Schneider.⁷

Klinies kan hierdie proses slegs plaasvind as die vliese hoër op geskeur is en nog heel is oor die interne os, of as die vliese oor die serviks geskeur is, terwyl die fetus se voorliggende deel besig is om die serviks dig af te sluit. Vermoedelik kan die vrugwater dan intravaskulêr toegang tot die moederlike sirkulasie vind, eerstens deur middel van die veneuse sinusse onder die plasenta as daar gedeeltelike loslating is; tweedens, deur middel van die servikale venes as daar klein skeurtjies teenwoordig is; en derdens, tydens blootlegging van die moederlike venes in die uterus, wanneer die uterus skeur, of by keisersnit of plasenta previa.

Volgens Steiner en Lushbaugh² is die meganisme van dood hoofsaaklik meganiese embolisering van die pulmonêre sirkulasie deur die amorf deeltjies, gevolg deur pulmonêre arteriële kramp en 'n meegaande anafilaktoïede skokreaksie. Schneider⁷ stem grootliks hiermee saam nadat hy die beeld gereproduseer het deur honde met mekonium in te spuit. Hy postuleer ook dat die longarteriële kramp weens vrystelling van serotonien¹⁸ uit afgebreekte plaatjies kan ontstaan. Op hierdie basis kan die stollingsdefek voorkom as gevolg van die vrystelling van heparienagtige stowwe, of weens die aktivering van fibrinolisen. Dit is welbekend dat laasgenoemde twee verskynsels kan plaasvind in enige toestand van ernstige skok.^{7,19,21}

In anafilaktoïede skok lei die vasomotoriese kollaps tot heparienvrystelling as gevolg van vagusprikkeling.²⁰ Laasgenoemde teorie pas dan ook in by die gevalle van amnionvog-embolisme wat nie tekens van inkorting van die pulmonêre sirkulasie, of vermindering van die plasma-stollingskomponente toon nie.^{7,21} Quick²² stem saam dat heparienvrystelling 'n rol mag speel, maar meen dat fibrinolise 'n toevallige bevinding is.

Hierteenoor staan die teorie van Reid, Weiner, en Robey⁵ dat die skok en bloedingsneigings hoofsaaklik ontstaan weens trombo-plastieninfuus met gevolglike wydverspreide intravaskulêre stolling (en defibrinasie met vermindering van al die stollingskomponente), en fibrienembolieë. Verskeie gevalle, wat hierdie teorie gedeeltelik staaf, is reeds gerapporteer.²³ Die feit dat daar min tekens van intravaskulêre fibrienderponering by nekropsie gevind word, kan verklaar word deur die aktivering van die fibrinolisesisteam, soos beskryf deur Moloney *et al.*,¹⁰ Astrup,¹⁹ en andere.

McKay, Hertig, *et al.*,²⁴ het ook op die patologiese ooreenkoms van amnionvog-embolisme (en ander akute noodlottige swangerskapstoestande), en die algemene Schwartzmanreaksie, waar fibrienembolise prominent is, gewys; ook dat in swangerskap, sowel as gedurende kortisoonbehandeling, slegs 'n enkele dosis 'toksien' die reaksie kan presipiteer.

In Ratnoff en Vosburgh⁸ se geval is bewys gelewer van hipofibrinogenemie, trombositopenie, antitrombienaktiwiteit, en fibrinolise.

By monde van Stefanini *et al.*²⁵ kan gesê word dat al die bogenoemde faktore waarskynlik 'n rol speel in 'n wisselende graad van belangrikheid van geval tot geval.

Behandeling

Hoewel die toestand feitlik altyd noodlottig is, sal die mortaliteit moontlik verlaag kan word deur wyer bewuswording van die entiteit. As voorbehoedende maatreël kan die onversigtige gebruik van pitosien sonder behoorlike toesig, beklemtoon word en in die geval van postpartum bloeding, waar die gewone oorsake uitgeskakel is, moet aan stollingsdefekte gedink word. Suurstof, morfiën, binnearse atropien en papaverien (om die vaguseffekte te blokkeer en die pulmonêre vate en brongiole te verslap), en aminofillien vir dieselfde doel, mag van waarde wees. Adrenalin is verbode weens die reeds bestaande arteriële kramp. Binnearse vog en bloed moet weerhou word in die teenwoordigheid van akute pulmonêre edeem.

In gevalle wat met postpartum bloeding voordoen, is die eerste oorweging die vervanging van die bloedvolumeverlies, verkieslik met vars bloed wat al die stollingsfaktore soos Faktor V en Faktor VII, ook bevat. Bloedoortapping alleen kan egter nie altyd die stollingsdefek korreger nie en dan moet fibrinogeen gegee word.^{28,31} Van 4 tot 12 g. mag nodig wees.²⁷ Binnearse kortisoon, 100-200 mg., word gegee teen fibrinolise.²⁸ Protamiensulfaat, 20-50 mg., kan stadig intraveneus toegedien word as heparienagtige stof gevind is.³⁰ Dit moet egter baie versigtig toegedien word tensy dit gekontroleer kan word met titrasie, want 'n oormaat kan in sigself anti-stollend wees.²⁹

Daar moet egter onthou word dat die tonus van die uterus, selfs in gevalle met 'n stollingsdefek, nog altyd die belangrikste hemostatiese meganisme is.³¹ Gevolglik moet oksitosiese middels ook hier 'n belangrike plek in die behandeling van die bloeding inneem.

SUMMARY

A fatal case of amniotic fluid embolism in a Coloured multipara with toxæmia and placenta prævia, which resulted in an intra-uterine death and postpartum bleeding, is reported.

This is presumably the first case with histological evidence to be reported in the South African medical literature.

The condition is outlined and the relevant literature briefly reviewed.

Ons dank aan prof. J. N. de Villiers en prof. H. W. Weber vir hulle belangstelling en kritiek, asook aan die Mediese Superintendent van die Karl Bremer-Hospitaal, dr. R. L. M. Kotzé, vir die reg tot publikasie.

VERWYSINGS

- Meyer, R. J. (1926): *Brasil-med.*, 2, 303.
- Steiner, P. E. en Lushbaugh, C. C. (1941): *J. Amer. Med. Assoc.*, 117, 1245 en 1340.
- Barno, A. en Freeman, D. W. (1959): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 77, 1199.
- Firth, J. (1957): *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 64, 385.
- Reid, D. E., Weiner, A. E. en Robey, C. C. (1953): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 66, 465.
- Jackson, D. P. *et al.* (1955): *Obstet. and Gynec.*, 5, 223.
- Schneider, C. C. (1955): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 69, 758.
- Ratnoff, O. D. en Vosburgh, G. J. (1952): *New Engl. J. Med.*, 247, 970.
- McFarlane, R. G. en Biggs, R. (1948): *Blood*, 3, 1167.
- Moloney, W. C. *et al.* (1949): *New Engl. J. Med.*, 240, 596.
- Attwood, H. D. (1958): *J. Path. Bact.*, 76, 11.
- Celeen, W. in Henke, F. en Lubarsch, O. (1931): *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlyn: Springer.
- Parr, R. A. en Pritchard, J. A. (1958): *Surg. Gynec. Obstet.*, 107, 560.
- Paxson, N. F. *et al.* (1958): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 75, 618.
- Gross, P. en Benz, E. J. (1947): *Surg. Gynec. Obstet.*, 85, 315.
- Rendelstein, F. D. *et al.* (1951): *Acta Haemat. (Basel)*, 6, 18.
- Shotton, D. M. en Taylor, C. W. (1949): *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 56, 46.
- Schneider, C. L. (1959): *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 57, 634.
- Astrup, T. (1956): *Lancet*, 2, 565.
- Cohen, A. M. en Sikkal, A. (1958): *Acta obstet. gynec. scand.*, 37, 8.
- Van Sante, Th. J. (1956): *Ned. T. Geneesk.*, 100, 3354.
- Quick, A. J. (1957): *Hemorrhagic Diseases*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Tuller, M. A. (1957): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 73, 273.
- McKay, D. G. *et al.* (1953): *Ibid.*, 66, 507.
- Stefanini, M. *et al.* (1959): *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 57, 601.
- Hodgkinson, C. P. *et al.* (1955): *Obstet. and Gynec.*, 5, 465.
- Reid, D. E., Robey, C. C. en Weiner, A. E. (1956): *J. Amer. Med. Assoc.*, 161, 1244.
- Stefanini, M. en Dameshek, W. (1955): *The Hemorrhagic Disorders: A Clinical and Therapeutic Approach*. New York: Grune and Stratton.
- Ware, A. G. en Strangnell, R. (1957): *Ann. Intern. Med.*, 46, 450.
- Longo, L. D., Caillouette, J. C. en Russell, K. P. (1959): *Obstet. and Gynec.*, 14, 97.
- Pritchard, J. A. (1958): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 76, 347.
- Stallworthy, J. in Holland, E. en Bourne, A. (1959) *British Obstetric and Gynaecological Practice*, 2de uitgawe, Obstetrics. Londen: Heinemann.
- Pritchard, J. A. (1956): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 72, 946.