

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation

Rytis Trojanas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

### Abstract

**Background.** Disseminated intravascular coagulation is a condition in which systemic coagulation is activated, resulting in large amounts of fibrin in the lumen of small and midsize blood vessels. Thrombi made out of fibrin can disrupt blood flow to internal organs, causing multiple organ dysfunction syndrome. Gradual depletion of platelets and coagulation factors can result in bleeding and hemorrhagic necrosis, which can become the predominant sign of the disseminated intravascular coagulation.

**Aim:** to review the newest literature and articles about disseminated intravascular coagulation, its pathophysiology, diagnostics and treatment options.

**Methods.** The research of literature was conducted using PubMed, Wiley Online Library, Elsevier international databases. Keywords and their combinations were used during research: disseminated intravascular coagulation, coagulopathy, fibrinolysis, platelets, thrombocytopenia. 30 publications were analyzed and included.

**Conclusions.** Disseminated intravascular coagulation is not a disease in itself, rather it occurs as a complication of systemic inflammation in sepsis, major trauma, malignant tumors or obstetric calamities. During systemic inflammation, large amount of tissue factor is exposed, consequently coagulation system is activated. Due to prolonged activation of coagulation, physiological anticoagulation and endogenous fibrinolysis are disturbed, also the activation of platelets is triggered. These processes result in generation of huge amounts of thrombin and fibrin. At the same time the risk of bleeding increase because of usage of platelets and coagulation factors. Disseminated intravascular coagulation diagnosis is based on international diagnostic criteria, which include platelet count, prothrombin time or international normalization ratio and the concentration of fibrin degradation products, like D-dimers. The keystone of treatment in disseminated intravascular coagulation is to treat the disease, which caused the syndrome at the first place.

**Keywords:** disseminated intravascular coagulation, coagulopathy, fibrinolysis, platelets, thrombocytopenia.

# Diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos patogenezė ir diagnostika

Rytis Trojanas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

## Santrauka

**Įvadas.** Diseminuota intravaskulinė koaguliacija yra būklė, kuomet aktyvuojama sisteminė koaguliacija, todėl smulkiose ir vidutinėse žmogaus organizmo kraujagyslėse susidaro didelis kiekis fibrino. Iš fibrino sudaryti trombai gali sutrikdyti kraujotaką į vidaus organus, taip sukeldami dauginės organų disfunkcijos sindromą. Palaipsniui išėikvojant krešėjimo sistemos faktorius bei trombocitus, vyraujantys diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos simptomai gali būti kraujavimas bei hemoraginės nekrozės.

**Tikslas:** išanalizuoti naujausią literatūrą bei publikuotus straipsnius, kuriuose aprašoma diseminuota intravaskulinė koaguliacija, jos patofiziologija, diagnostikos bei gydymo metodai.

**Metodai:** literatūros paieška atlikta pasitelkiant tarptautines duomenų bazes PubMed, Wiley Online Library, Elsevier. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai: diseminuota intravaskulinė koaguliacija, koagulopatija, fibrinolizė, trombocitai, trombocitopenija. Paieškos metu atrinkta 30 straipsnių.

**Išvados.** Diseminuota intravaskulinė koaguliacija pati iš savęs nėra liga, tačiau pasitaiko kaip komplikacija dėl sisteminio uždegimo sepsio, didelės traumos, piktybinių navikų ar skubių akušerinių būklių metu. Sisteminio uždegimo metu atidengiamas didelis audinių faktoriaus kiekis, todėl aktyvuojama krešėjimo sistema. Dėl ilgalaikės krešėjimo aktyvacijos sutrinka fiziologiniai antikoaguliaciniai procesai, endogeninė fibrinolizė bei aktyvuojami trombocitai. Visi šie procesai lemia didelio kiekio trombiną susidarymą ir fibrino nusėdimą. Tuo pačiu metu didėja kraujavimo rizika, nes trombocitai ir krešėjimo faktoriai yra išnaudojami dėl sisteminės koaguliacijos. Diseminuota intravaskulinė koaguliacija diagnozuojama remiantis tarptautiniais diagnostikos kriterijais, kuriuos sudaro trombocitų koncentracija, protrombino laikas ar tarptautinis normalizuotas santykis bei fibrino degradacijos produktų, pavyzdžiui D-dimerų, koncentracija. Esminis šio sindromo gydymo aspektas yra būklės, sukėlusios DIK sindromą, korekcija.

**Raktažodžiai:** diseminuota intravaskulinė koaguliacija, koagulopatija, fibrinolizė, trombocitai, trombocitopenija.

## 1. Įvadas

Daug klinikinių būklių, įskaitant sunkias infekcijas, piktybinius navikus ar ligas, susijusias su dideliu audinių sužalojimu (trauma, ūminis pankreatitas ir sisteminis uždegimas) gali sukelti krešėjimo sistemos aktyvaciją (1). Ši aktyvacija dažnu atveju būna subklinikinė ir nenustatoma paprastų kraujo tyrimų metu, tačiau gali būti pastebėta didelio jautrumo hemostazės aktyvacijai tyrimais, pavyzdžiui peptidų, išskiriamų iš krešėjimo faktorių ar aktyvuotų krešėjimo fermentų kompleksų bei jų inhibitorių koncentracijos nustatymais. Žymaus hemostazės aktyvavimo metu krešėjimo fermentų bei trombocitų kiekis gali sumažėti tiek, kad būtų pastebėtas rutininių krešėjimo tyrimų metu, pavyzdžiui kaip pailgėjęs protrombino laikas (PL) ar aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas (ADTL) bei sumažėjusi trombocitų koncentracija (2). Dar žymesnė hemostazės aktyvacija gali pasireikšti kaip diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK). DIK sindromas paprastai pasireiškia sinchronišku krešulių susiformavimu kraujagyslių spindyje bei padidėjusiu polinkiu į kraujavimą (3). Taip pat, intravaskulinė koaguliacija gali sutrikdyti organų aprūpinimą krauju ir kartu su hemodinamikos ir metaboliniais sutrikimais prisidėti prie dauginio organų nepakankamumo išsivystymo. Tuo pačiu metu trombocitų bei krešėjimo baltymų panaudojimas krešėjimui ir tolesnis jų išsekvojimas gali sukelti stiprų kraujavimą. Kraujavimas gali būti dominuojantis simptomas pacientui su diseminuota intravaskuline koaguliacija ir taip apsunkinti jo gydymą (4). Šiame straipsnyje

apžvelgiama diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos patofiziologija, klinikiniai požymiai bei diagnostikos galimybės.

## 2. Apibrėžimas

Diseminuota intravaskulinė koaguliacija yra įgytas sindromas, kuriam būdinga plati ir nekontroliuojama kraujo krešėjimo aktyvacija, lemianti intravaskulinio fibrino susidarymą. Svarbiausias DIK sindromo bruožas yra lokalias krešėjimo sistemos aktyvacijos sisteminis išplitimas bei fiziologinių koaguliacijos inhibitorių, slopinančių trombino sintezę, stoka (5). Remiantis Tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos apibrėžimu, DIK yra įgytas sindromas, pasireiškiantis nelokaluotu intravaskuliniu krešėjimo aktyvavimu, atsirandančiu dėl įvairių priežasčių. Sindromas kyla kraujagyslėse, kurioms gali sukelti pažeidimą, lemiantį tolimesnį žalą vidaus organams (6).

## 3. Priežastys

Diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos klinikinis ir laboratorinis spektras gali svyruoti nuo ūmios, sunkios faktorių išsekvojimo koagulopatijos iki poūmės ar net lėtinės koagulopatijos (7). Šis būklės įvairumas gali būti painus, ypač dėl to, kad kartais vadinamasis DIK sindromas nėra diseminuotas, intravaskulinis ar susijęs su sutrikusiu krešėjimu. Ūmiam, sunkiam DIK sindromui būdingas difuzinis daugelio organų kraujavimas, hemoraginės nekrozės, mikrotrombai smulkiosiose kraujagyslėse ir trombai vidutinio ir plataus spindžio kraujagyslėse (8). Ši būklė gali pasireikšti sepsio, didelės traumos, skubių

akušerinių būklių ir ūmių imunologinių reakcijų metu. Skirtingai nuo ūmiu, sunkiu DIK sindromu sergančio paciento, kiti pacientai gali turėti lengvus, ilgai besitęsiančius simptomus ar net subklinikinę ligos nustatymą laboratoriniais tyrimais (9). Šiuo atveju, pasireiškia lėtinė hiperkoaguliacija, kurią gali sukelti piktybiniai navikai, ypač mucinus sintetinančios adenokarcinomos ar ūmi promielocitinė leukemija. Diseminuota intravaskulinė koaguliacija savaime nėra liga, veikiau išsivysto kaip komplikacija pagrindinės būklės, dėl kurios aktyvuojama krešėjimo sistema (10).

#### 4. Patofiziologija

Įvairūs patogenezės mechanizmai prisideda prie krešėjimo sistemos sutrikimo išsivystymo diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos metu. Krešėjimo iniciacija ir propagavimas kartu su fiziologinių antikoaguliacinių procesų sutrikimu bei endogeninės fibrinolizės deficitu, atsirandantys dėl sisteminio uždegimo aktyvavimo, sukelia trombocitų aktyvaciją ir fibrino nusėdimą (11). Svarbūs uždegimo mediatoriai, valdantys šiuos procesus, yra tumorų nekrozės faktorius (TNF)- $\alpha$ , interleukinas (IL)-1 ir IL-6. Be to, naujausi tyrimai rodo, kad intravaskuliniai tinkleliai, sudaryti iš denatūruotos suardytų ląstelių DNR, įstrigusių neutrofilų, trombocitų, fibrino bei katijoninių baltymų, pvz. histonų, taip pat prisideda prie trombo susidarymo kraujagyslės spindyje (12). Trombino sintezė DIK sindromo metu prasideda dėl audinių faktoriaus ir VII faktoriaus aktyvacijos, kurie vėliau sukelia Xa bei IXa faktorių gamybą. Aktyvuotos mononuklearų ląstelės, endotelis ar

piktybinės ląstelės sukelia audinių faktoriaus ekspoziciją. DIK sindromo metu visi antikoaguliaciniai procesai yra nepakankami. Stebimas reikšmingas audinių faktoriaus kelio inhibitoriaus funkcijos disbalansas, palyginus su padidėjusia nuo audinių faktoriaus priklausomo krešėjimo kaskados kelio aktyvacija (13). Be to, išsivysto žymus baltymo C sistemos nepakankamumas, kas lemia dar didesnę trombino sintezės slopinimo sutrikdymą. Baltymo C sistemos pažeidimą lemia trombomodulino ekspresijos ant endotelio ląstelių sumažėjimas kartu su sumažėjusia pačio baltymo C sinteze bei spartesne jo degradacija (14). Taip pat, DIK sindromo metu reikšmingai sumažėja antitrombino, pagrindinio trombino inhibitoriaus, koncentracija kraujo plazmoje dėl jo išsekimo, sutrikusios sintezės ir greitesnės degradacijos veikiant aktyvuotų neutrofilų išskiriamai elastazei. Papildomai, endogeninė fibrinolizė iš esmės tampa neaktyvi dėl ilgalaikio plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1), svarbiausio plazminogeno aktyvacijos ir sintezės regulatoriaus, koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimo (15).

#### 5. Klinika

Ūmus DIK sindromas yra koagulopatinė būklė, kada pagaminamas didelis trombino perteklius, nusveriantis fiziologinius antikoaguliacinius procesus kraujo plazmoje. Ūminį DIK dažnai sukelia gausus audinių faktoriaus kiekis, išskiriamas į intravaskulinį tarpą. To pasekoje fibrino trombai nusėda mikrovaskulinėse struktūrose ir gali sukelti daugelio organų disfunkcijos sindromą (DODS) (16). DODS

pradžioje dažniausiai pažeidžia plaučius bei inkstus, o vėliau seka smegenų, širdies, kepenų, blužnies, antinksčių, kasos ir virškinamojo trakto pažeidimas (17). Trombinas atlieka šias prokoaguliacines funkcijas (18):

- Verčia fibrinogeną į fibriną.
- Aktyvuoja faktorius V, VIII ir XI, taip skatindamas tolimesnę trombino sintezę.
- Aktyvuoja faktorių XIII, kuris skatina fibrino polimerizaciją.
- Sukelia trombocitų agregaciją, kuri skatina dar didesnę trombino sintezę.

Šios trombino funkcijos lemia tolimesnę krešėjimo faktorių aktyvavimą, todėl susidaro daugiau trombino ir daugiau fibrininių krešulių. Tai galiausiai užveda fibrinolizę, kurios metu fibrino trombai yra skaidomi veikiant plazminui. Taip susidaro fibrino degradacijos produktai. Šie produktai, esantys kraujagyslių spindyje, slopina fibrino polimerizaciją bei trombocitų agregaciją per GPIIb/IIIa fibrinogeno receptorius. Kartu su trombocitopenija, fibrinogeno bei krešėjimo faktorių išsekimo šie produktai prisideda prie dažniausiai nustatomo DIK sindromo klinikinio požymio: kraujavimo (19). Odoje kraujavimai gali pasireikšti įvairiai: petechijomis, purpura, čiuopiama purpura, hemoraginėmis pūslėmis, poodinėmis disekuojančiomis hematomomis bei kraujavimais iš žaizdos ar intraveninio kateterio vietos (20).

## 6. Diagnostika

Diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos diagnozė visada nustatoma kitos ligos, sukėlusios DIK, fone. Dažnu atveju pacientų, sergančių DIK

sindromu, būklė sparčiai blogėja, todėl diagnostiniai tyrimai turi būti atliekami greitai ir tiksliai (21). DIK sindromo diagnozė remiasi rutininių laboratorinių krešėjimo tyrimų rezultatais. Vertinamas protrombino laikas (PL) arba aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas (ADTL), kurie rodo vidinį krešėjimo kaskados kelią, trombocitų skaičius, kuris gali ženkliai nukristi DIK metu, taip pat, fibrinogeno koncentracija kraujo plazmoje bei fibrinolizės markerių, pavyzdžiui D-dimerų koncentracija kraujo plazmoje. Nei vienas iš šių tyrimų atskirai negali patvirtinti diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos diagnozės, tačiau, kartu apjungti į vertinimo sistemą, gali padėti nustatyti DIK sindromą (22).

Tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos diagnostikos kriterijai yra:

1. Pacientui, sergančiam liga, kuri gali sukelti DIK, rekomenduojama paimti krešėjimo sistemą atspindinčius laboratorinius kraujo tyrimus – protrombino laiką (PL), aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (ADTL), trombocitų, fibrinogeno bei D-dimerų koncentraciją kraujo plazmoje (23).
2. Tyrimų rezultatus įvertinti balais:
  - Trombocitų skaičius ( $> 100 \cdot 10^9/l = 0$  balų;  $< 100 \cdot 10^9/l = 1$  balas;  $< 50 \cdot 10^9/l = 2$  balai) (24).
  - D-dimerų koncentracija (normos ribose = 0 b.; vidutiniškai padidėjusi = 2 b.; stipriai padidėjusi ( $> 4000 \mu g/l$ ) = 3 b.) (25).
  - Prailgėjęs protrombino laikas ( $< 3 s = 0$  b.; 3-6 s = 1 b.;  $> 6 s = 2$  b.) (26).

- Fibrinogeno koncentracija ( $> 1 \text{ g/l} = 0 \text{ b.}; < 1 \text{ g/l} = 1 \text{ b.}$ ) (27).
3. Susumavus balus, jeigu gaunama virš 5 balų, galima diagnozuoti diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją (23-27).

Rotacinė tromboelastografija (ROTEM) tampa vis dažniau naudojama klinikinėje praktikoje, ypač kritinės būklės pacientams, įskaitant DIK sindromu sergančius pacientus. Tromboelastografijos pranašumas, lyginant su tradiciniais laboratoriniais tyrimais, yra gebėjimas įvertinti trombocitų funkciją ir trombozės tirpymo efektyvumą (28). Atsiranda vis daugiau įrodymų, patvirtinančių koreliaciją tarp kliniškai reikšmingo organų nepakankamumo bei pacientų išgyvenamumo bei tromboelastografija nustatytos prokoaguliacinės ar antikoaguliacinės būsenos. Nors įrodymų, kad DIK sindromą galima diagnozuoti tromboelastografijos būdu vis dar trūksta, šis metodas tampa vis plačiau naudojamas vertinant krešėjimo sistemos funkciją klinikinėje praktikoje (29).

## 7. Gydymas

Diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos gydymo pagrindas yra būklės, sukėlusios DIK sindromą, gydymas. Tačiau tam tikrais atvejais, rekomenduojama (30):

- Trombocitų transfuzija pacientams, kuriems yra nustatytas aktyvus kraujavimas bei trombocitų koncentracija  $< 50 \cdot 10^9/l$  arba pacientams, kurių rizika kraujavimo išsivystymui yra didelė, o trombocitų koncentracija  $< 20 \cdot 10^9/l$ .

- Šviežiai šaldytos plazmos transfuzija rekomenduojama pacientams, kuriems nustatytas aktyvus kraujavimas kartu su bent 1,5 karto prailgėjusiu protrombino laiku (PL) ar aktyvuotu daliniu tromboplastino laiku (ADTL) arba sumažėjusia fibrinogeno koncentracija žemiau  $1,5 \text{ g/dL}$ .
- Fibrinogeno koncentrato ar krioprecipitato skyrimas gali būti skiriamas aktyviai kraujuojantiems pacientams, kuriems išlieka sunki hipofibrinogenemija (mažiau  $1,5 \text{ g/dL}$ ) po šviežiai šaldytos plazmos transfuzijos.
- Protrombino komplekso koncentratas gali būti skiriamas pacientams su aktyviu kraujavimu, jeigu šviežiai šaldytos plazmos transfuzija nėra įmanoma.
- Pacientams, kuriems dominuoja trombozė, galima skirti mažos molekulinės masės heparino terapines dozes. Kritiškai sunkiems pacientams be kraujavimo požymių, galima skirti mažos molekulinės masės hepariną giliųjų venų trombozės profilaktikai.

## 8. Išvados

Diseminuota intravaskulinė koaguliacija yra būklė, pasireiškianti sisteminė krešėjimo aktyvacija, galinčia sukelti trombinę smulkių bei vidutinių kraujagyslių obstrukciją ir kartu besivystančiu trombocitų bei krešėjimo faktorių išsekimo, dėl kurio vystosi hemoraginės komplikacijos. DIK sindromas praktiškai visada yra antrinis ir gali būti sukeltas sepsio, piktybinių navikų, sunkios traumos ar skubių akušerinių būklių. Tiksliai DIK sindromo diagnozė remiasi paprasta diagnostine sistema, kuri remiasi rutininiais laboratoriniais kraujo tyrimais.

Tarptautinė DIK diagnostikos sistema apjungia trombocitų koncentraciją, protrombino laiką ar INR bei fibrino degradacijos produktų, pavyzdžiui D-dimerų koncentraciją. Šioje sistemoje surinkus virš 5 balų galima diagnozuoti diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją. DIK sindromas neturi

1. Chang, Jae C. “Disseminated Intravascular Coagulation: Is It Fact or Fancy?” *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis* 29, no. 3 (April 2018): 330–37.
2. Thachil, Jecko. “Disseminated Intravascular Coagulation - New Pathophysiological Concepts and Impact on Management.” *Expert Review of Hematology* 9, no. 8 (August 2016): 803–14.
3. Levi, Marcel, and Suthesh Sivapalaratnam. “Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis and Diagnosis.” *Expert Review of Hematology* 11, no. 8 (August 3, 2018): 663–72.
4. Levi, M., and H. Ten Cate. “Disseminated Intravascular Coagulation.” *The New England Journal of Medicine* 341, no. 8 (August 19, 1999): 586–92.
5. Papageorgiou, Chrysoula, Georges Jourdi, Eusebe Adjambri, Amanda Walborn, Priya Patel, Jawed Fareed, Ismail Elalamy, Debra Hoppensteadt, and Grigoris T. Gerotziafas. “Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies.” *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and* specifinio gydymo, tačiau esminis gydymo momentas yra būklės, sukėlusios diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, gydymas.

## 9. Literatūros sąrašas

*Applied Thrombosis/Hemostasis* 24, no. 9\_suppl (December 2018): 8S-28S.

6. Iba, Toshiaki, Jerrold H. Levy, Theodore E. Warkentin, Jecko Thachil, Tom van der Poll, Marcel Levi, and Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. “Diagnosis and Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 17, no. 11 (November 2019): 1989–94.
7. Levi, Marcel. “Disseminated Intravascular Coagulation: A Disease-Specific Approach.” *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 36, no. 4 (June 2010): 363–65.
8. Kalpatthi, Ram, and Joseph E. Kiss. “Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Heparin-Induced Thrombocytopenia, and Disseminated Intravascular Coagulation.” *Critical Care Clinics* 36, no. 2 (April 2020): 357–77.
9. Levi, Marcel, and Tom van der Poll. “Disseminated Intravascular Coagulation: A Review for the Internist.” *Internal and Emergency Medicine* 8, no. 1 (February 2013): 23–32.

10. Levi, Marcel. "Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: An Update." *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 45, no. 4 (June 2019): 342–47.
11. Levi, Marcel, and Tom van der Poll. "Coagulation and Sepsis." *Thrombosis Research* 149 (January 2017): 38–44.
12. McDonald, Braedon, Rachelle P. Davis, Seok-Joo Kim, Mandy Tse, Charles T. Esmon, Elzbieta Kolaczowska, and Craig N. Jenne. "Platelets and Neutrophil Extracellular Traps Collaborate to Promote Intravascular Coagulation during Sepsis in Mice." *Blood* 129, no. 10 (March 9, 2017): 1357–67.
13. Østerud, B., and E. Bjørklid. "The Tissue Factor Pathway in Disseminated Intravascular Coagulation." *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 27, no. 6 (December 2001): 605–17.
18. Crawley, J. T. B., S. Zanardelli, C. K. N. K. Chion, and D. A. Lane. "The Central Role of Thrombin in Hemostasis." *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 5 Suppl 1 (July 2007): 95–101.
19. Boral, Benjamin M., Dennis J. Williams, and Leonard I. Boral. "Disseminated Intravascular Coagulation." *American Journal of Clinical Pathology* 146, no. 6 (December 1, 2016): 670–80.
20. Singh, Parmvir, and Robert A. Schwartz. "Disseminated Intravascular Coagulation: A
23. Wada, Hideo. "Disseminated Intravascular Coagulation." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 344, no. 1–2 (June 2004): 13–21.
14. Gando, Satoshi, and Takeshi Wada. "Disseminated Intravascular Coagulation in Cardiac Arrest and Resuscitation." *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 17, no. 8 (August 2019): 1205–16.
15. Levi, M. "Pathogenesis and Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation." *International Journal of Laboratory Hematology* 40 Suppl 1 (May 2018): 15–20.
16. Gando, Satoshi, Atsushi Shiraishi, Kazuma Yamakawa, Hiroshi Ogura, Daizoh Saitoh, Seitaro Fujishima, Toshihiko Mayumi, et al. "Role of Disseminated Intravascular Coagulation in Severe Sepsis." *Thrombosis Research* 178 (June 2019): 182–88.
17. Gando, Satoshi. "Microvascular Thrombosis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome." *Critical Care Medicine* 38, no. 2 Suppl (February 2010): S35-42.  
Devastating Systemic Disorder of Special Concern with COVID-19." *Dermatologic Therapy* 33, no. 6 (November 2020): e14053.
21. Levi, Marcel, and Marie Scully. "How I Treat Disseminated Intravascular Coagulation." *Blood* 131, no. 8 (February 22, 2018): 845–54.
22. Gando, Satoshi, Marcel Levi, and Cheng-Hock Toh. "Disseminated Intravascular Coagulation." *Nature Reviews. Disease Primers* 2 (June 2, 2016): 16037.
24. Laursen, Mathies Appel, Julie Brogaard Larsen, and Anne-Mette Hvas. "Platelet Function in Disseminated Intravascular



- Coagulation: A Systematic Review.” *Platelets* 29, no. 3 (May 2018): 238–48.
25. Toh, Cheng Hock, Yasir Alhamdi, and Simon T. Abrams. “Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation.” *Annals of Laboratory Medicine* 36, no. 6 (November 2016): 505–12.
26. Iba, Toshiaki, Marcel Levi, and Jerrold H. Levy. “Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation.” *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 46, no. 1 (February 2020): 89–95.
27. “Disseminated Intravascular Coagulopathy.” *Transfusion Medicine and Hemostasis*, January 1, 2019, 749–55.
28. Brenner, T., K. Schmidt, M. Delang, A. Mehrabi, T. Bruckner, C. Lichtenstern, E. Martin, M. A. Weigand, and S. Hofer. “Viscoelastic and Aggregometric Point-of-Care Testing in Patients with Septic Shock - Cross-Links between Inflammation and Haemostasis.” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 56, no. 10 (November 2012): 1277–90.
29. Levi, M. “Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation.” *International Journal of Laboratory Hematology* 36, no. 3 (June 2014): 228–36.
30. Wada, H., J. Thachil, M. Di Nisio, P. Mathew, S. Kurosawa, S. Gando, H. k Kim, et al. “Guidance for Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation from Harmonization of the Recommendations from Three Guidelines.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 11, no. 4 (2013): 761–67.