

Koagölasyon bozukluğuna bağlı postpartum hemorajiye yaklaşım

Doç. Dr. Mahmut Öncöl

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Faköltesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD

Ne zaman Őüphelenmeli??

- Aile 6yküsü olanlarda
- Menoraji 6yküsünde
- Atonisi, belirgin bir lasestasyonu, plasenta retansiyonu ve direkt hemoraji yapan diğer bir nedeni **olmayan**
- **Koagölasyon bozukluğu düşünölmeli.**

3- grup

1. Tüketim koagülopatisi (DIC)
2. Trombosit bozuklukları
3. Koagülasyon faktör bozuklukları

1-Tüketim koagülopatisi (DIC)

- İnvasküler fibrin depozitine yol açan koagülasyon sisteminin diffüz aktivasyonu,
- Masif aktivasyon sonucu koagülasyon faktörlerinde ve trombositlerde tükenme,
- Hemorajik komplikasyonlar...

1-Tüketim koagülopatisi (DIC)

- %1-5'inde obstetrik komplikasyonlar
 - Abruptio plasenta
 - Sepsis, septik abortus
 - Preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu
 - Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı
 - Amniyon sıvı embolisi
 - Masif hemoraji
 - Uzun süreli intrauterin fetal ölüm.

PPH-KOAGÜLOPATİ

- Dilüsyonel koagülopati
- Lokalize tüketim
- Diffüz tüketim
- Fibrinoliz

Dilüsyonel koagülopati

- Kan kaybını telafi etmek için uygulanan kristalloid ve kolloid solüsyonlara bağlı koagülan faktörlerin veya trombositlerin dilüsyonuna bağlıdır.

Lokelize tüketim

- Plasental yatak yada uterusu bağlı **Lokelize tüketim**, abrupcio plasenta , atoni yada retansiyon plasentaya bağlı olabilir.

Diffüz tüketim

- **DiC** PPH da nadir görülür, genellikle amniyon sıvı embolisi, sepsis veya ağır/ciddi abrupsiyo plasenta ve preeklampsi gibi durumlarla ilişkilidir.

DIC

- Trombosit ↓
- Fibrinojen ↓, <200 mg/dl
- Fibrin yıkım ürünleri ↑, D-Dimer ↑
- Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı normal veya uzamış.
- Trombin zamanı ↑

Range of normal results for coagulation tests in pregnancy

Test	Normal (reference) range		
	First trimester	Second trimester	Third trimester
Prothrombin time (seconds)	9.7 to 13.5	9.5 to 13.4	9.6 to 12.9
Activated partial thromboplastin time (seconds)	23.0 to 38.9	22.9 to 38.1	22.6 to 35.0
Platelet count ($\times 10^9/L$)	174 to 391	155 to 409	146 to 429
Fibrinogen (mg/dL)	244 to 510	291 to 538	301 to 696
D-dimer (micrograms/mL)	0.05 to 0.95	0.32 to 1.29	0.13 to 1.7

Data from: Abbassi-Ghanavati M, Greer LG. Reference Table of Normal Laboratory Values in Uncomplicated Pregnancies. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics, 23rd Edition. New York: McGraw-Hill, 2010.

Disemine İnvasküler Koagölasyon Tanısında ISTH'nin Skor Sistemi

Test	Skor
Disemine intravasküler koagölasyona neden olduğu bilinen ve altta yatan bir hastalığın varlığı	Hayır = 0 Evet = 2
Trombosit sayısı (hücre/uL)	100.000'den fazla = 0 100.000'den az = 1 50.000'den az = 2
D-Dimer ve/veya fibrin yıkım ürünlerinde (FDP) artış	Artma yok = 0 Orta derecede artma = 2 Şiddetli artma = 3
Protrombin zamanında (PT) uzama	3 saniyeden kısa = 0 3-6 saniye arası = 1 6 saniyeden uzun = 2
Fibrinojen düzeyi (g/L)	1 g/L'den fazla = 0 1 g/L'den az = 1
Skor sayısı 5'ten fazla → 5'ten az →	Tanı Belirgin DİK Henüz DİK değil ancak olabilir; skoru günlük yinele

ISTH skor-gebelikte uygunmu?

- Gebelerde; termde
 - Prokoagülanlar ↑
 - Antikoagülanlar ↓
 - Protrombotik durum oluşur.
- Termde Fibrin yıkım ürünleri artmakta,
- Belirlenmiş bir cut-off değer yok
- **PPH da çok uygun değil.**

Standart Laboratuvar Koagülasyon Testleri

- Trombosit sayısı
- PT (Ekstrensek ve ortak yol-FII, V,VII ve X)
- aPTT (İntrensek ve ortak yol-FVII ve XIII hariç tüm faktörler)
- Plazma fibrinojen konsantrasyonu
- **Süre sıkıntısı !!!**



NOKTA-BAKIM ANALİZLERİ ("Point-Of-Care Testing-POCT")

- Laboratuvar dışında, özel cihazlarla yapılan testlerdir. Metreler (glukometre, hemoglobinometre vb.)

Rotasyonel Tromboelastometri (**ROTEM: Rotational Thromboelastometry**)

- Rotem:
 - Tüm koagülasyon parametrelerini hızlı bir şekilde teşhis eder.
 - Fibrinojen düzeyleri çok iyi korelasyon gösterir.
 - Fibrinojendeki düşmenin erken belirlenmesi mümkündür.

DIC-TEDAVI

Product	How provided	Clinical effect
Red blood cells	1 unit (bag) contains 300–350 mL	1 unit raises the hemoglobin concentration by 1 g/dL and the hematocrit by 3%
Fresh frozen plasma (all clotting factors)	1 unit (bag) contains 200–300 mL	1 unit raises the fibrinogen level by 7 to 10 mg/dL
Cryoprecipitate (fibrinogen, factor VIII, factor XIII, and von Willebrand factor)	1 dose (as provided by the Red Cross) comprises 2 120–158 mL bags of 5 units each; 1 dose contains protein precipitate from 10 units of fresh plasma	1 dose raises the fibrinogen level by 70 mg/dL in a 70-kg person
Platelets	1 unit (bag) contains 300 mL, from 6 units of whole blood or one apheresis donor	1 unit raises the platelet count by $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ in an adult whose surface area is 2 m^2

DİC-TEDAVİ

- Fibrinojen, diğer koagülan faktörlerinden daha önce düşer, PT/aPTT normal olsa bile.
- Fibrinojen 1-1.5 g/L, PPH' da hemostazı sağlamak için yeterli değil.
- Fibrinojen < 3 g/L, özellikle Fibrinojen < 2 g/L kanamada artış görülür eritrosit süspansiyonu veya kan ürünleri replasmanı gerekir.

Fibrinojen

- Kriyopresipitat, fibrinojen konsentresi.
- 2 Kriyopresipitat havuzu, fibrinojeni 1 gr L arttırır.
- 60 mg/kg fibrinojen konsentresi, fibrinojeni 1 gr L arttırır.
- Fibrinojeni 4 gr L nin üzerine arttırmanın bir faydası yok.

Taze Donmuş Plazma

- 1:1, 3:2, 6:4 ESP/TDP travma vakalarında uygulanır. PPK da tartışmalıdır.
- Erken TDP transfüzyonunun dezavantajı;
 - Genelde normal koagülasyon mevcut
 - TACO ve TRALI
 - TDP ile düşük fibrinojen (2–2.5 g L) ve diğer koagülasyon faktörleri
 - Orta- ağır PPK' da fibrinojen seviyesi 4–4.5 g L.
 - Kanama durduysa TDP'ye gerek yok.

ÖNERİ

- Hemostaz parametreleri normal ise TDP gerekmez.
- PT/aPTT oranı artmış ve kanama devam ediyorsa oranın 1.5'a yükselmesini önleme amacıyla 15 ml/kg TDP verilmesi önerilir.
- PT/aPTT oranı >1.5 x normal, daha fazla TDP gerekir.
- POCT' a göre replasman en az laboratuvar sonuçlarına göre yapılan replasman kadar etkilidir.

ÖNERİ

- PPH, travma veya atoni ile ilişkili ise ve hemostaz testleri çalışılmıyorsa ;
- Önce 4 Ü ES verilmeli
- Hemostatik bozukluk bu durumlarda nadir görüldüğünden daha önce TDP verilmemeli.
- Hala kanama devam ediyorsa 4 Ü TDP ver, sonrasında 1:1 ES:TDP ile transfüzyona devam et.

ÖNERİ

- PPH nedeni abruptio placentae veya amniyon sıvı embolisine bağlı ise yada kanamanın tanısı geç konuldu ise TDP daha önce verilebilir.
- Devam eden PPH' de PT aPTT normal olsa bile fibrinojen düzeyini 2 gr/L üzerinde tutulması önerilmekte. Kriyopresipitat, fibrinojen konsentresi kullanılabilir.

ÖNERİ

- Trombosit replasmanı, trombosit <75000 önerilir.
- ES:TDP:Trombosit ,1:1:1 ÖNERİLMEZ.
- 8 Ü ES ve TDP' ye rağmen devam eden masif kanamalarda, laboratuvar yok ise, 2 kriyopresipitat ve 1 trombosit verilmeli.

- Traneksamik asit
- Rekombinant Faktör VIIa
- Protrombin kompleks konsantresi kullanılabilir
- **Kanama kontrol altına alındıktan sonra venöz tromboprolifaksi uygulanmalıdır.**

2-Trombosit Bozuklukları

Trombositopeni

- %70 gestasyonel trombositopeni
- Genellikle hafiftir ve trombosit sayımı $> 70\ 000$
- Hemorajik komplikasyonlar genelde görülmez.

Trombositopeni

- Ağır preeklampsi
- HELLP sendromu
- ITP (immün trombositopenik purpura)
- DIC
- TTP (trombotik trombositopenik purpura)
- HÜS (hemolitik üremik sendrom)
- Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı
- İlaça bağlı trombositopeni
- Herediter trombositopeni

Trombosit fonksiyon bozukluğu

- Nadirdir
- Fakat önemli derecede hemorajik komplikasyonlar yapabilir
- Genellikle kalıtsaldır
- Büyük çoğunluğu çocukluk çağında kanama problemleri nedeniyle tanı alır
- Fakat nadirde olsa postpartum kanamada saptanabilir.

ITP

- 1/1000 gebelikte görülür
- Gebelikle ilişkili trombositopenilerin %5' inde görülür.
- Trombosit glikoproteinlerine karşı antikor oluşur
- Dolaşımdan makrofajlar ile temizlenir ve dalakta yıkılır.
- Çoğu hastada üretim artmasına rağmen yıkımı karşılayamaz ve trombositopeni gelişir.

ITP-TEDAVİ

- Trombosit sayımı $< 30\ 000$ olduğunda gebelikte tedavi endikedir.
- Terme yakın 50000 ve üzeri olmasını savunanlar çoğunlukta.
- **1. Kortikosteroid:**
 - 1 haftada etki göstermeye başlar
 - 2-3 hafta da maksimum cevap gözlenir

ITP-TEDAVİ

- **2. IVIG:** Steroide cevap vermeyen hastada tercih edilir
- **1 gr/kg/g, 2-3 gün**
- **1 hafta içerisinde cevap alınır.**

ITP-AKUT TEDAVİ

- Yaklaşık ITP li %30 kadın gebelikte tespit edilir.
- Çoğunda trombositopeni semptomları yoktur ve doğuma kadar teşhis edilmeden gelirler.
- %15'inde doğum zamanı trombosit $< 15\ 000$.
- Belirgin trombositopeni saptanırsa akut tedavi başlanır
 - **IVIG 1 gr/kg/g 2-3 gün + metilprednizolon 1 gr/g 3 gün 24-48 içerisinde yükselme sağlar.**

ITP-AKUT TEDAVİ

- Gebe travayda ise genellikle yeterli olmaz fakat yine de postpartum hemoraji düşünülerek bu tedavi uygulanmalıdır.
- Postpartum kanama veya sezaryen durumunda **trombosit replasmanı** yapılabilir.
- Klasik tedaviye ve trombosit replasmanına dirençli olgularda **rekombinant faktör VIIa (rFVIIa)** uygulanabilir.

Ağır Preeklampsi/HELLP Sendromu

- Trombositopeni ITP den daha fazladır.
- %15 preeklamptik hastada trombositopeni mevcuttur.
- Yaklaşık 1000 doğumdan 6 sında trombositopeni gelişir.
- <50000 trombositopeni <%5 preklamptik hastada gelişir.
- Preeklampsi ağırlaştıkça trombositopeni ağırlaşır.
- Tanısı daha kolaydır
- Genellikle TA yüksektir (HELLP te her zaman olmayabilir)
- KC enzimleri yüksektir
- Hemoliz bulguları vardır
- LDH yüksektir

Ağır Preeklampsi/HELLP Sendromu

- 24-48 saatte spontan düzeler.
- TTP den ayırmak önemli
- TTP de ciddi nörolojik bulgular olabilir (geçici fokal nörolojik anormallikler)
- TTP de trombositopeni doğumdan sonra 3 günden uzun sürer.
- Trombosit replasmanı yapılır
- Dexametazone artık HELLP sendromunda önerilmemektedir.

TTP (Trombotik Trombositopenik Purpura)- HÜS (Hemolitik Üremik Sendrom)

- **Mikroanjiyopatik hemolitik anemi**
- **Trombositopeni**
- Renal bozukluklar, ateş ve nörolojik semptomlar olabilir (her zaman değil).
- Nadir görülür
- Hayatı tehdit edebilir.
- Renal bozukluklar HÜS de belirgin
- Nörolojik hasar- TTP de belirgin

TTP-HÜS

- Konjenital veya sonradan kazanılmımlmış otoantikorlara bağlı **ADAMTS13** enzim eksikliği.
- HÜS-Shiga toksin (*Shigella dysenteriae*, E. Coli)
- TTP-ilaç (kinin)

TTP-HÜS

- Hemorajik komplikasyonlar nadirdir.
- Trombositopeni ayırıcı tanısı koymak önemli
- Hayatı tehdit edebilir.

TTP-HÜS'DA LABORATUAR BULGULARI

- **Tam Kan Sayımı**
- Anemi, genellikle normokrom normositerdir.
- Trombositopeni (TTP' de şiddetli)
- Retikülositoz Lökosit sayısı Normal/Artmış
- **Periferik Kan Yayması**
- Polikromatofilik eritrositler
- Fragmente eritrositler Çekirdekli eritrositler bulunabilir Lökosit farklılaşması normaldir (immatür granülositler beklenmez)
- **Koagülasyon ve immunoهماتolojik Testler**
- PZ : Normal
- APTZ: Normal
- Fibrinojen : Normal
- Direkt Coombs Testi: Negatif
- **Diğer Laboratuar Testleri**
- Serum LDH : Artmış
- Serum İndirekt Bilirubin: Artmış
- Serum Haptoglobulin: Belirgin azalmış
- Serum kreatinini artmış

TTP- Tedavi

- **Herediter** yada **non-herediter** olmasına göre tedavi deęiřir
- Genetik test 2-3 haftayı alacaęı için sonradan edinilmiř gibi dūřünülerek tedavi verilmelidir.
- **Plasma değişimi** yapılmalıdır.
- Plasma infüzyon non herediterde faydası yok
- Herediter TTP de **plasma infüzyon** yapılabilir.
- Trombosit replasmanı kaçınılmalıdır ancak hayatı tehdit eden kanamalarda verilebilir..

HÜS-Tedavi

- Shiga toksin nedenli HÜS' de destek tedavisi
- Kompleman aracalı HÜS' de antikompleman tedavi
- Diyaliz

Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı

- 1//5000-10000 doğumda görülür
- Bulantı, keyifsizlik, dispne, mental değişiklikler.
- KC enzimleri artmıştır
- Koagülopati, uzamış PT
- Azalmış fibrinojen
- Trombositopeni
- Hipoglisemi
- Tedavi: destekleyici, koagülopati ve elektrolit bozuklukları düzeltmek

Ağır Trombosit Fonksiyon Bozukluğu

- Çocukluk çağında teşhis edilirler
- Diş fırçalamada kanama, burun kanaması
- Kolay morarma
- Aşıda uzun süren kanama
- Menoraji

Bernard-Soulier Syndrome

- 1/1.000.000
- Otozomal resesif
- **Trombositopeni** ve PY da **dev trombositler** vardır
- Trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib/IX/V kompleksinde azalma ve yokluk
- Trombosit adezyon bozukluğu
- Kanama zamanı uzamıştır
- Tedavi: Traneksamik asit, recombinant factor VIIa (rFVIIa) 90 mcg/kg doğumdan hemen önce verilip 2 saatte bir hemostaz sağlanana kadar devam edilir.
- Trombosit replasmanı kaçınılmalıdır ancak hayatı tehdit eden kanmalarda verilebilir

Glanzmann trombastenisi

- Nadir görülür ve otozomal resesif geçişlidir.
- KZ'nın uzun,
- Trombosit sayısının normal
- Periferik yaymada trombosit kümelerinin görülmemesidir
- Trombosit GPIIb/IIIa kompleksinin eksikliği veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır
- Tedavi: Traneksamik asit, recombinant factor VIIa (rFVIIa)
- Akut kanamalarda HLA uyumlu trombosit replasmanı yapılmalıdır.

3-Koagülasyon bozuklukları

- **Von Willebrand hastalığı**
- en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğu hastalığı
- Prevelansı %1,3
- Von Willebrand faktördeki vWF kalıtsal eksiklik yada fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir.

Von Willebrand hastalığı

- **Tip I:** %70-80
- Azalmış, fonksiyon olarak normal vWF
- **Tip II:** %20,
- Yapısal olarak anormal vWF
- Tip IIB'de trombositopeni de vardır
- **Tip III:** %5-10
- Faktör VIII eksikliğine sekonder komplet vWF eksikliği

Von Willebrand hastalığı

- Hastaların çoğu doğuma yada bir ameliyata kadar tanı almazlar
- Gebelikte Faktör VIII ve vWF deki artıştan dolayı
- 1. trimesterden sonra genelde kanama görülmez
- Postpartum hemoraji yaklaşık **%30** görülür.

Von Willebrand hastalığı

- Ani PPK **Tip II** yada termde vWF %50 nin altında olanlarda görülür.
- **Faktör VIII ve vWF postpartum ani düşüştten dolayı**
- **Genellikle geçikmiş postpartum kanama (24 saatten sonra) görülür..**

Von Willebrand hastalığı- Tedavi

- Desmopressin (sentetik vasopressin analogu)
- Geçici olarak Faktör VIII ve vWF arttırır.
- **Desmopressin gebelikte kullanımı????**
- Vazokonstriksiyon: plasental perfüzyonda azalma
- Oksitoksik etki: preterm doğum
- **Profilaktik olarak doğumdan 1 saat önce verilebilir.**
- 0.3 mcg/kg, maksimum 20 mcg subkutan veya intravenoz
- yada intranasal standart doz 300 mcg verilebilir.

Von Willebrand hastalığı- Tedavi

- Kanama devam ediyor ise:
- Yada desmopressine cevap alınmadıysa:
- Kriyopresipitat veya vWF-faktör VIII konsantresi verilebilir.
- Doğumdan sonra 3-5 gün devam edilir.
- Traneksamik asit verilebilir.

Hemofili A (Faktör VIII eksikliği)- Hemofili B (Faktör IX eksikliği)

- X- bağılı resesif geçişli konjenital hastalıklardır.
- Kadınlar taşıyıcıdır genelde etkilenmezler.
- Çok nadirde olsa taşıyıcıda kanama görülebilir.
- Faktör VIII gebelikte arttığı için Hemofili A da genelde tedavi gerekmez.
- Faktör VIII seviyesi doğuma yakın az ise rFaktör VIII konsantresi veya desmopressin verilebilir.

Hemofili B (Faktör IX eksikliği)

- Postpartum kanama taşıyıcılarda gözlenebilir
- Faktör IX gebelik boyunca yükselmez.
- Desmopressine cevap vermezler
- Faktör IX seviyesi 40-50 IU/dL den az ise yada akut kanama durumunda profilaktik Faktör IX konsantresi verilmelidir.

Özet

- Koagülasyon bozukluđuna pospartum kanama nadir görülür
- Anemnez önemlidir
 - Aile hikayesi
 - Önceki doğumda, diş çekiminde ,cerrahide olan fazla kanama
 - Menoraji
- Bazı kadınlarda ilk semptom postpartum kanama olabilir.

Özet

- Antepartum teşhis edilen yada şüphelenilen hastalar hematoloğa yönlendirilmeli
- Doğum anındaki hemostazisi ve anestezisi planlanmalı
- Uygun ilaçlar ve kan ürünleri temin edilmeli
- İlk kez postpartum kanamada şüphelenilen hastalarda **standart postpartum hemorajiye yaklaşım** uygulanmalı ve hızlı bir şekilde koagülasyon bozukluğu araştırılmalı.
- Koagülasyon bozukluğu olsa bile **uterin kontraksiyonu sağlamak en önemlisi.**