



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**OBSTETRİK NEDENLERLE DİSSEMİNE
İNTRAVASKÜLER KOAGULASYON GELİŞEN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. SERDAR BAŞARANOĞLU
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

DİYARBAKIR-2013



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**OBSTETRİK NEDENLERLE DİSSEMİNE
İNTRAVASKÜLER KOAGULASYON GELİŞEN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. SERDAR BAŞARANOĞLU
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

TEZ DANIŞMANI: YRD.DOÇ.DR. MEHMET SİDDİK EVSEN

DİYARBAKIR-2013

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	v,vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	52
6.SONUÇ.....	60
7.KAYNAKLAR.....	61

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Talip Gül, Doç. Dr. Ahmet Yalınkaya, Yrd. Doç. Dr. M.Erdal Sak, Yrd. Doç. Dr. H. Ender Soydinç, Yrd. Doç. Dr. Ali Özler, Yrd. Doç. Dr. A.Kadir Turgut, Yrd. Doç. Dr. Neval Yaman Görük, Yrd. Doç. Dr. Senem Yaman Tunç, Uz. Dr. Elif Ağaçayak, tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Palancı, bilgi ve birikimlerini paylaşan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Sıddık Evsen'e katkılarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim. Bu sürede beraber vakit geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde ve polikliniklerde beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma, emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme ve aileme canı gönülden teşekkür ederim.

Dr. Serdar BAŞARANOĞLU

ÖZET

Çalışmamızda obstetrik nedenlerle DİK gelişen hastaların antepartum değerlendirilmesi, gelişebilecek komplikasyonların önceden tahmini, önlenmesi ve maternal morbidite ve mortalitenin azaltılması yönünde hekime yol gösterici bilgilerin sunumunu amaçladık. Temmuz 2006-Haziran 2013 tarihleri arasında, kliniğimizde ve/veya dış merkezde doğumunu yapan veya doğum sonrası kliniğimize transfer edilen hastalar dahil edildi. Obstetrik nedenlerle DİK tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi ve hastaların DİK skorlaması International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterlerine göre yapıldı. Hastalar etyolojilerine göre dört gruba ayrıldı. Bunlar grup-1 (hipertansif gebelikler), grup-2 (post-partum kanaması olanlar), grup-3 (dekolman plasentalı hastalar) ve grup-4 (diğerleri) olmak üzere sınıflandırıldı. Dış merkezde doğumunu yapan ve postpartum dönemde takip gerektiren hastalara yapılan cerrahi müdahaleler, kliniğimize transfer süreleri ve kliniğimizde değerlendirildikten sonra tekrar cerrahi müdahale gereken hastalar ile yapılan cerrahi müdahaleler not edildi. Taburculuk sonrası gelişen sekel ve komplikasyonlar, ex olan hastaların mortalite nedenleri kaydedildi. Çalışmamıza obstetrik nedenlerle DİK tanısı konulan 52 hasta dahil edildi. DİK nedeniyle 12 hastamız (12/52) ex olduğunu ve mortalite oranını %23,1 olarak tespit ettik. Obstetrik nedenlerle bağlı DİK görülme insidansı % 0,314 olarak bulundu. Başvuru esnasında hesaplanan DİK skorlamalarında ex olan hastaların tamamının aşıkâr DİK kriterlerine (≥ 5 puan) uygun olduğu gözlemlendi. Ex olan hastaların ortalama değerini ($5,75 \pm 2,34$) olarak tespit ettik ve bu değerlerin diğer hastalara göre yüksek olduğu ($4,97 \pm 2,00$) görüldü fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,303$). DİK prognozu hakkında günümüzde yapılan çalışmalar az sayıda vakalarla sınırlıdır. Çalışmamıza göre artmış INR değerinin ($>2,0$) ve takiplerde yükselen LDH seviyesinin mortalite tahmininde öngöründe bulunabileceğini düşündürmekte fakat bunun için daha geniş serili çalışmaların olması kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Yaygın damar içi pıhtılaşma, obstetrik kanama, relaparotomi, gebelik, etiyoloji, tedavi, patogenezi, tanı

ABSTRACT

In our study, we aimed the guiding to physician antepartum evaluation the patients who develop DIC with obstetric reasons, prediction and prevention of complications, and the presentation of information to reduce maternal morbidity and mortality. Patients who delivered in our clinic and/or the external center or post-natal transferred to the clinic were included between July 2006 and June 2013. Patients diagnosed with obstetric DIC reasons were included in the study and DIC score was made according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria. Patients were divided into four groups according to the etiology. These were classified group-1 (hypertensive pregnancies), group-2 (post-partum bleeding ones), group-3 (placental abruption patients) and group-4 (among others). External center giving birth and follow-up of patients requiring surgical interventions in the postpartum period, transferred times to our clinic and after evaluating the patients in our clinic to be surgically again and surgical interventions were noted. Sequelae and complications occurring after discharge, causes of mortality in patients with ex were recorded. 52 patients diagnosed with obstetric DIC reasons included the study. Twelve our patient is ex due to DIC and we detected mortality rate 23.1% (12/52). The incidence of DIC due to obstetric reasons were found to be 0.314%. During the recourse, calculated DIC scores were found to be appropriate (≥ 5 points) in all ex patients with overt DIC criteria. We detected ex patients with an average value (5.75 ± 2.34) and these values were observed higher than the other patients (4.97 ± 2.00) but this was not statistically significant ($p = 0.303$). The prognosis of DIC cases have limited a small number of studies. According to our study, increased INR values (> 2.0) and at the follow-up, increasing value of LDH suggest the prediction of mortality prediction but we believe that to be larger series of studies.

Key words: Disseminated intravascular coagulation, major obstetric hemorrhage, relaparotomy, pregnancy, etiology, treatment, pathogenesis, diagnosis

KISALTMALAR

DİK: dissemine intravasküler koagulasyon

TF: doku faktörü

t-PA: doku plazminojen aktivatörü

u-PA: ürokinaz plazminojen aktivatörü

AT: antitrombin

TFPI: doku faktör yolu inhibitörü

APC: aktive protein C

PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1

FYÜ: fibrin yıkım ürünleri

INR: International Normalized Ratio

PTT: protrombin zamanı

a-PTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

TT: trombin zamanı

PF 1+2: profragment 1+2

FP A-B: fibrinopeptide A-B

TAT: trombin-antitrombin kompleksi

TNF- α : tümör nekrosis faktör α

IL-1: interlökin 1

IL-6: interlökin 6

F-V: faktör beş

F-Va: aktive faktör beş

F-VII: faktör yedi

F-VIIa: aktive faktör yedi

F VIII- faktör sekiz

F-VIIIa: aktive faktör sekiz

F-IXa: faktör dokuz

F-IXa: aktive faktör dokuz
F-X: faktör on
F-Xa: aktive faktör on
F-XI: faktör on bir
F-XIa: aktive faktör on bir
F-XII: faktör on iki
F-XIIa: aktive faktör on iki
vWf: von wille brand faktör
ALT: alanin amino transferaz
AST: aspartat amino transferaz
LDH: laktat dehidrogenaz
t.bil: total bilirubin
Cr.:kreatinin
WBC: white blood cell
Hgb: hemoglobin
Hct: hematokrit
Plt: trombosit, platelet
MPV: mean platelet volume
TAH: total abdominal histerektomi
BİİAL: bilateral internal iliak arter ligasyonu
SAK: subaraknoid kanama
HİE: hipoksik iskemik ensefalopati
ARDS: akut respiratuar distres sendromu
PRES: posterior reversible ensefalopati sendromu
İKK: intrakranial kanama
ERS: eritrosit süspansiyonu
TDP: taze donmuş plazma
AVM: arteriovenöz malformasyon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), vücutta hemostatik dengenin bozulması sonucu koagülasyon sisteminin damar ağı içerisinde yaygın fibrin oluşumuna yol açarak uyarılması durumudur. Edinsel bir hemostaz bozukluğu olmakla beraber doğal antikoagülan mekanizmaların yetersizliği ve fibrinolizisin denetimden çıkması da ön planda izlenmektedir.

Vasküler alanda oluşan fibrin pıhtılarına bağlı küçük ve orta çapta damarlar tıkanabilir; bunun sonucunda organ perfüzyonu bozulabilir ve progresif seyretmesi durumunda multiorgan yetmezliği gelişebilir. Yaygın pıhtılaşma sonucunda trombositlerin ve pıhtılaşma proteinlerinin tüketimine bağlı kanama komplikasyonları da meydana gelebilir.

Primer bir hastalık olmamakla beraber hemen her zaman çeşitli hastalıkların ve patolojik durumların komplikasyonu olarak meydana gelen bir sendromdur. Özellikle ağır enfeksiyonlar, sepsis, maligniteler, ağır doku hasarına yol açan travmalar, obstetrik ve vasküler komplikasyonlar, toksik ve immunolojik reaksiyonlardan sonra meydana gelebilir (1). Yapılan araştırmalar sonucunda DİK'in patofizyolojisinde çeşitli proinflatuar sitokinlerin tetiklemesi sonucu ortaya çıkan doku faktörünün (tissue factor, TF) koagülasyon aktivasyonu ve trombin oluşumunun yer aldığı, sonrasında fizyolojik antikoagülan mekanizmaların yetersiz kalması ve bozulmuş fibrinolizin rol oynadığı bildirilmektedir (2,3).

Günümüzde yeni tedavi stratejileri doku faktörü üzerinden koagülasyon kaskadının bloke edilmesi veya antikoagülan sistemlerin aktive edilmesi gibi bilgilere dayanarak gündeme gelmektedir (4).

Tıp ve teknolojideki ilerlemelere rağmen DİK patofizyolojisi standart tanı kriterleri ve tedavisi konusunda hala ciddi zorluklar ve farklılıklar bulunmaktadır. Bu çeşitliliğin görülmesinde birden çok farklı hastalığın DİK patofizyolojisinde rol alması, klinik seyrin değişkenlik göstermesi (hemoraji-tromboz), laboratuvar parametreleri arasında farklılık olması ve tedavi prensiplerinde hala görüş birliğinin sağlanamaması şeklinde sıralanabilir (5).

Bütün yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde uygulanan tedavilere rağmen, DİK'in mortalite ve morbiditesi hala çok yüksektir. Bu başarısızlığın sebebine bakıldığında spesifik bir tedaviyi yönlendirecek kanıtların azlığı ve optimal tedavi hakkında hala bir fikir birliğinin olmadığı görülmektedir. Günümüzde erişkin kadın hastalarda en sık obstetrik nedenlere bağlı DİK gelişmektedir. Dünya genelinde gelişmişliğin bir göstergesi olan maternal mortalite oranı, DİK in önlenabilir bir tablo olması nedeniyle dikkatleri bu yöne çekmektedir.

Bu çalışmada obstetrik nedenlerle DİK gelişen hastaların antepartum değerlendirilmesi ve gelişen komplikasyonların önceden tahmininde, önlenmesinde ve en önemlisi maternal morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kliniğimizde DİK tanısı alan hastaların sunumu amaçlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

Dissemine İnvasküler Koagölasyon (DİK)

Tanı kriterleri, patofizyolojisi ve tedavisi konusunda ciddi sıkıntılar bulunan DİK; dolaşıma vücuttaki antikoagölün mekanizmaların nötralize edemeyeceği miktarda koagölün maddelerin girmesiyle yaygın damar içi pıhtılaşmanın geliştiği klinikopatolojik bir sendromdur. Primer bir hastalık olmamakla beraber altta yatan hastalığa karşı verilen patolojik bir cevaptır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Cemiyeti (International Society of Thrombosis & Hemostasis, ISTH) tarafından yapılan tanımlamada ise DİK, çeşitli nedenler sonucu ortaya çıkan spesifik bir odak olmaksızın koagölasyon sisteminin aktive olması ile karakterize edinsel bir sendrom olarak tanımlanır (6).

Günümüzde birçok yönü aydınlatılmış olsa da, tromboz ile kanama arasındaki anormal ilişkiden dolayı mevcut tedavilere meydan okuyan bir klinik antitedir. İnvasküler alanda yaygın fibrin birikimi dokularda iskemi ve nekroza yol açabilir. Bununla beraber pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin aşırı kullanımı ile sekonder fibrinolizis sonucu hemorajik diyatez görülür. Kanama sonrası birçok organın kanlanması azalmaya yol açarak, hemodinamik ve metabolik bozuklukla beraber çoklu organ yetmezliği gelişimine katkıda bulunur (7).

Tüketim koagülopatisi veya defibrinasyon sendromu olarakta adlandırılan DiK hastanelerde yatan hastalarda koagülopatinin en sık görülen sebeplerindendir. Pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin tüketilmesi sonucu meydana gelen kanama ilk bulgu olmasına rağmen, mortalite ve morbiditenin asıl nedeni mikrovasküler trombozistir (8).

Tarihçe

DİK tarihin eski dönemlerinden itibaren bilinen fakat tanımı yapılamayan bir tablodur. Tüm dünyada felakete yol açan ve milyonlarca insanın ölümüne neden olan veba hastalığı, tromboz ve fibrinolizise bağlı kanama ve vücudun periferik uzuvlarında gangren oluşumu nedeniyle siyah ölüm olarak tariflendirilmiştir. Günümüzde ise DİK'e en sık obstetrik komplikasyonların neden olduğu rapor edilmektedir. Blainville ve Dupuy beyin dokusu enjekte ettikleri hayvanlarda mortal intravasküler trombozis oluşturmuştur. Sonrasında Nauyn tarafından yapılan deneysel çalışmada kan transfüzyonu yapılan hayvanlarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Foa ve Pellacani tarafından 1884'de çeşitli organ ekstreleri enjekte ettikleri hayvanlarda hemoraji ve trombozis gözlemlenmiştir. Geçtiğimiz yüzyılda insanlarda kan transfüzyonuna bağlı hemolitik reaksiyon ve fibrin yıkımı gösterilmiştir. Schneider ve ark. dekolman plasentalı bir hastada fibrinojen seviyesindeki azalmayı ve mikroskobik fibrin embolilerini belirtmiştir (9).

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, DİK'e bağlı akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, gastrointestinal mukozanın hemorajik nekrozu, akut pankreatit ve pulmoner yetmezlik geliştiği ve bu organ yetmezlikleri 1963 yılında yayınlanan bir makalede "DİK Sendromları" olarak isimlendirilmiştir (10,11). Merskey tarafından serum fibrin yıkım ürününü tanımlayan laboratuvar testleri geliştirildi, daha sonra yapılan çalışmalarda Marder grubu fibrin yıkım ürünü ile ilişkisi olan fibrinojeni tanımlamışlardır. Aynı dönemde Mc Kay, DİK'i ayrı bir klinik antite olarak tarif etmiş, 1972'de ise Colman DİK ile ilgili bilgilerini ve tecrübelerini yayınlamıştır.

DİK'in tanısal kriterleri Merskey tarafından dile getirilmiş ve bu kriterlerin altta yatan hastalığa ve laboratuvar bulgularına göre tanımlanması gerektiğini ifade etmiştir (12). Tüm bu gelişmelere rağmen günümüzde DİK hala büyük bir klinikopatolojik ve terapötik problem olmaya devam etmektedir.

İnsidans

Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) tarafından 1979'da DİK için tanısal kriterler belirlenirken altta yatan hastalıklar, klinik ve laboratuvar bulguları baz alınmıştır (13). International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)/Scientific and Standardization Committee (SSC) tarafından 2001 yılında DİK'in tanısal kriterleri yayınlanmıştır (14). Genel olarak bakıldığında hastaneye kabul edilen 1000 hastadan birinde DİK geliştiği tahmin edilmektedir (15). Fakat DİK insidansı, düşünülen veya laboratuvar parametreleri ile dökümente edilenden daha fazladır. Çünkü klinik olarak tespit edilen kanama ve trombozun derecesi anormal laboratuvar parametreleri ile her zaman orantılı değildir. Bu oranın acil servis başvurularında veya yoğun bakım ünitelerinde daha fazla olacağı aşıkardır. Erişkinlere nazaran çocuk hastalarda DİK daha sık görülmektedir. Çocukluk çağında DİK'e yol açan en sık neden infeksiyonlar iken, erişkinlerde ise özellikle kadınlarda obstetrik komplikasyonlardır (16).

Doğal antikoagulan ve fibrinolitik sistemlerin işleyişini düzenlenmesinde en önemli organ damar endotelidir. Normal şartlar altında antikoagulan aktivite gösteren, hasarlandığında veya işlevleri bozulduğunda pıhtılaşmayı kolaylaştıran bir doku özelliği göstermektedir.

Endotel dokusu birçok doğal antikoagulan ve fibrinoliz uyarıcı molekülün üretimi ve işlev görmesini sağlamaktadır. Mikrodolaşım sisteminin bir bozukluğunda veya hasarında, dolaşımdaki hasarın şiddetine göre bulgular geniş bir yelpazede gelişebilir hatta organ yetmezliğine ilerleyebilir. Yaygın pıhtılaşma uyarımına sıklıkla fibrinolitik sistem ve/veya doğal antikoagulan sistem bozuklukları da eşlik eder. Bu bozukluklar, doğal antikoagulan ve fibrinolitik moleküllerin tüketimi, sitokinler, proteazlar veya hormonların etkisiyle hasarlanan ya da işlevi bozulan mikrovasküler endotel tarafından yeterince üretilmemeleri ya da hastada mevcut komorbid durumdan dolayı bu mekanizmaların iyi çalışmaması nedeniyle ortaya çıkabilir.

Gebelerde, koagulan aktivitenin artışı, antikoagulan mekanizmada azalma gibi nedenlerden dolayı gebelik komplikasyonlarının DİK ile sonuçlanması kolaylaşmaktadır.

Dissemine Intravasküler Koagülasyon Patogenezi

Çeşitli etyolojik faktörlerin endotel hasarı oluşturmaya yanıt olarak normal koagülasyon mekanizmasının kontrolsüz ve sistemik aktivasyonu DİK patogenezinde temel rol oynamaktadır (17). Hastalığın başlangıcında açığa çıkan doku hasarı ile kana salınan yıkım ürünleri veya toksinler, endotoksin, immün kompleksler, hipoksi veya asidozun rolü üzerinde durulmaktadır. Bu faktörlerin etkisi sonucu doku faktörü salınması, koagülasyon kaskadının başlamasına neden olmakta ve aşırı miktarda üretilen trombin DİK patogenezinin temelinde yer almaktadır.

Aşırı trombin üretimi fibrinojen, FV ve FVIII gibi doğal substratlarının tüketimine yol açmakta ayrıca trombosit ve endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak trombositlerin aktivasyon ve agregasyonuna sağlayan güçlü bir agonist gibi davranmaktadır. Bununla beraber trombin endotel hücrelerinden t-PA salınımına neden olmaktadır (18). Bundan sonraki kısımda fizyolojik antikoagulan sistemlerin yetersiz kalması ve bozulmuş fibrinolizin patogeneze rol aldığı bilinmektedir. Koagülasyon kaskadı sonunda oluşan fibrin monomerlerinin varlığında plazminojenden plazmin meydana gelmekte ve sekonder fibrinoliz başlamaktadır. Bu nedenle DİK seyrinde izlenen klinik ve laboratuvar bulgular bu iki önemli proteazın (trombin ve plazmin) neden olduğu tablo sonucudur. Plazmin üretimine göre göreceli olarak artmış trombin üretimi küçük ve orta çaplı damarlarda trombüs ve/veya mikro dolaşımda fibrin birikimine neden olmakta buna bağlı organlarda iskemi ve fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır.

Diğer yandan aşırı sekonder fibrinolizin varlığı nedeni ile hemostatik elemanlar tüketilmekte ve yaygın kanamalar oluşmaktadır. Bu yüzden DİK kanama ve trombüs oluşumunun aynı zamanda hastalarda gelişebildiği bir sendromdur.

Çok geniş yelpazede yer alan hastalıkların seyri esnasında oluşan DİK patogenezi en basit şekilde özetlenebilirse de yapılan çalışmalarda olayın oldukça karmaşık olduğu koagulan-antikoagulan sistem dışında trombosit, lökosit, endotel hücre etkileşimleri ve aktivasyonlarının, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve/veya genetik bazı yatkınlık durumlarının büyük önem taşıdıkları giderek daha iyi anlaşılmaktadır (19)

Gebelikte DİK patofizyolojisi ve patogenezi

Gebelik seyrinde koagulasyon sistemi peripartum kanamayı önlemek amacıyla aktive edilmiş durumdadır. Bu koagulasyon parametreleriyle beraber plasental yatakta bulunan trofoblastlar vasküler endotelial hücrelerde bulunan doku faktörlerine benzer yapılar içerirler.

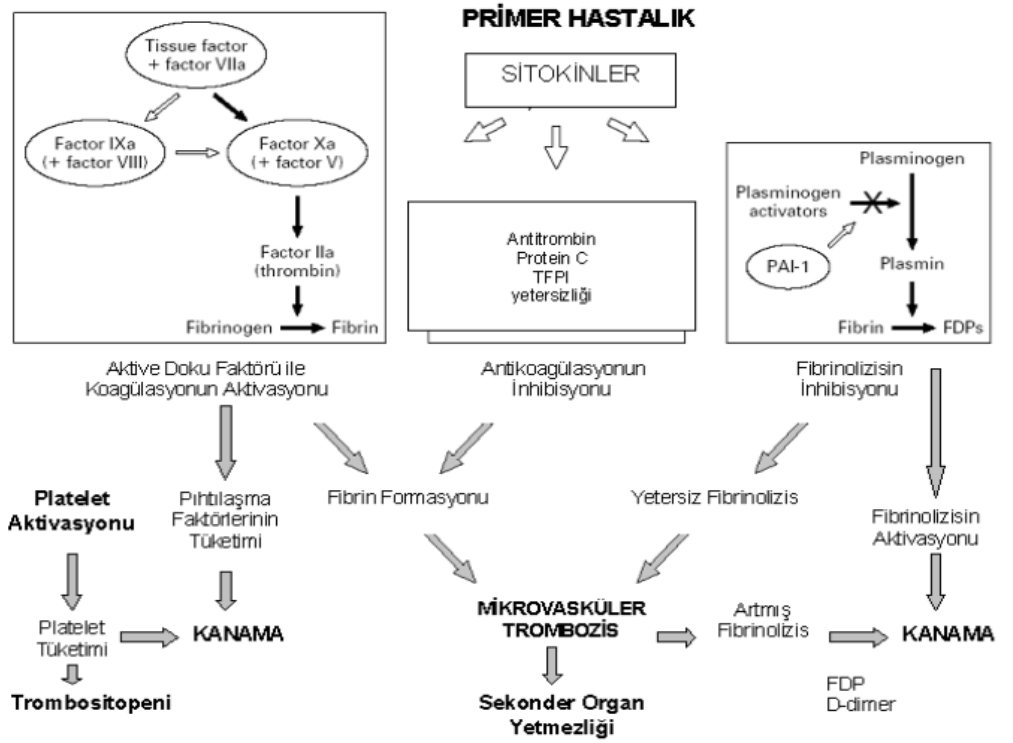
Fizyolojik düzenleyici mekanizmaların etkisinin azalması veya kaybolması sonucu aşırı trombin üretimi gebelerde gelişen DİK tablosunda devam eder. Kontrolsüz ve aşırı trombin üretimi hedef organlarda hasara, tablonun ilerlemesi durumunda organ kaybına neden olabilir (Şekil-1). Buna ek olarak, yaygın fibrinolizis bir yandan fibrin yıkım ürünlerinin üretimine bir yandan trombosit azalması (tüketim koagulopatisi) ve kanama diyatezleri ile sonuçlanır.

Gebelikte koagulasyon-fibrinolizis kaskadı dekolman plasenta veya ölü fetus gibi fetoplasental doku hasarına neden olan durumlarla başlatılabilir. Hemorajik şok, preeklampsi/HELLP gibi durumlarda gelişen endotel hasarı aşırı miktarda doku faktörüne maruz kalınmasıyla karakterize trombosit adezyon, agregasyonu ve fibrin oluşumuna yol açar (Şekil-2).

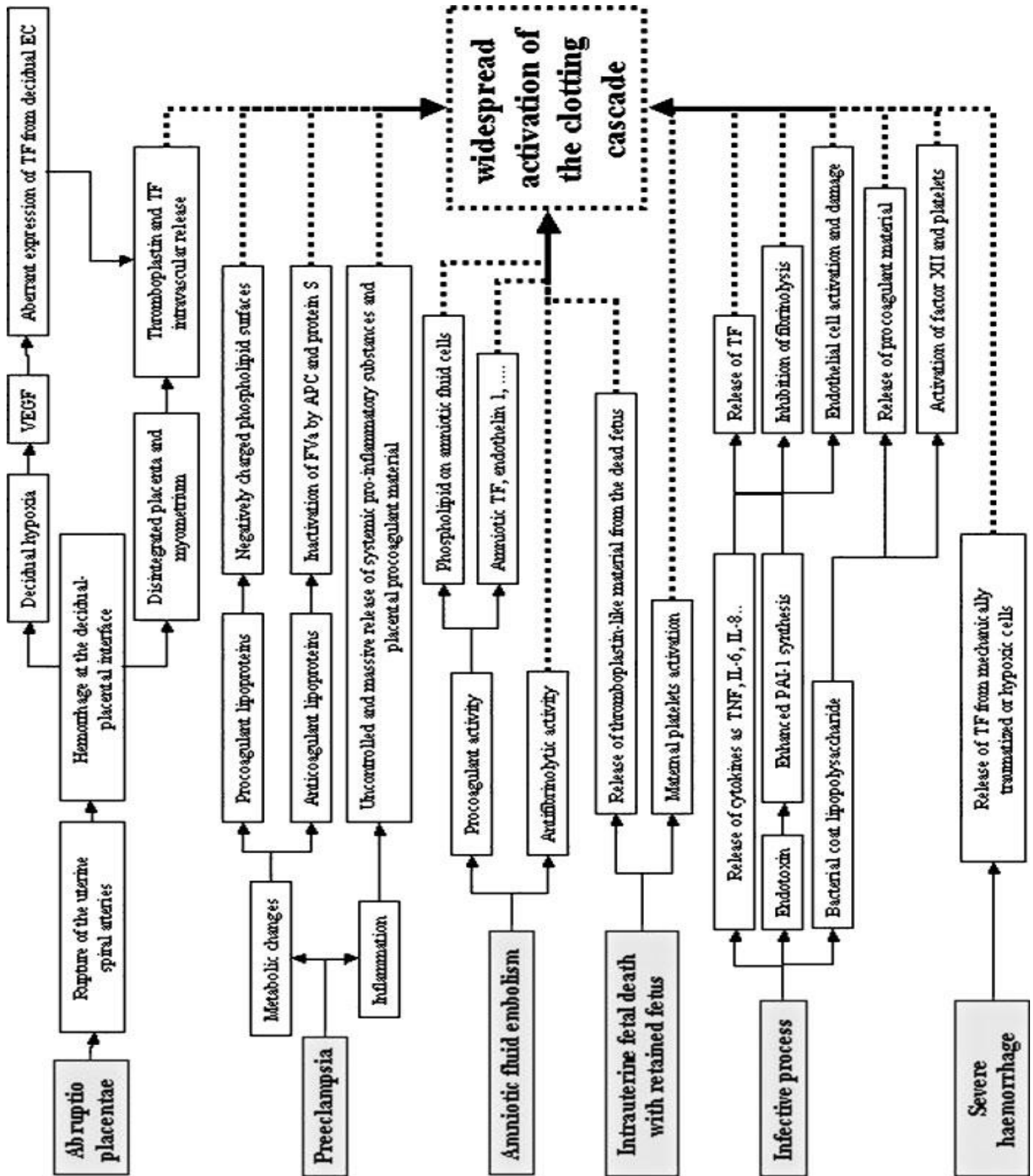
Obstetrik DİK aynı zamanda, gebeliğin akut yağlı karaciğer yetmezliğine bağlı kanama pıhtılaşma faktörlerinin derin kaybı ile tetiklenebilir. obstetrik nedenlerle gelişen sepsiste DİK ve sistemik inflamatuvar response sendromu arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir.

DIK patogenezi temel olarak üç bölümde inceleyebiliriz (20-22);

- 1.) Pıhtılaşmanın fizyolojik ya da fizyolojik olmayan uyaranlarla tetiklenmesi (aşırı trombin üretimi) (20)
- 2.) Fizyolojik antikoagulan sistemin baskılanması (21)
- 3.) Fibrinolitik sistemin baskılanması (bozulmuş fibrinolizis) (22)



Şekil-1 DİK patogenezi



Şekil-2 Obstetrik ve jinekolojik hastalarda DİK patogenezi (23)

Aşırı Trombin Üretimi; fizyolojik şartlarda damar yatağında meydana gelen hasar sonrası trombin üretimi ve ona bağlı pıhtı oluşumu sadece hasarlı bölge ile sınırlı kalmaktadır. Doğal inhibitör mekanizmaların devreye girmesi ile koagülasyon sağlanmaktadır. Aşırı trombin üretiminin inhibe edilmemesi sonucu trombin hasarlı yapılarda birikimi devam etmekte ve trombinin sistemik etkilerinin engellenememesi DİK gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Doku faktörü koagülasyonun fizyolojik aktivatörüdür (20).

Doshi ve ark. (24) ratlarda yapmış oldukları çalışmada doku faktörü yokluğunun kanamaya bağlı ölümle sonuçlandığını göstermişlerdir. Monositler, makrofajlar, subendotelyal yapılar, plasenta potansiyel birer TF kaynaklarıdır (21). Biemond ve ark. (25) tarafından deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarında TF ve FVIIa'ya karşı antikorlar verilerek ekstrinsik yolağın engellenmesi ile baboon ve şempezelere endotoksin ve bakteri uyarısına bağlı trombin ve fibrin oluşumunu engellemiştir. E.coli enfeksiyonlarında salınan endotoksinler, monosit ve endotel hücrelerini direk etkiler veya tümör nekrozis faktör (TNF- α), IL-1 ve IL-6 üzerinden TF'nin damar içine salınımını uyarır. Endotoksinlerin trombositleri uyarması ile trombosit yüzeyindeki P-selektine inflamasyon bölgesindeki trombositlerin lökosit ve endotel hücrelerine yapışmasına neden olur ve bunun sonucunda trombositopeni gelişir (26). Bununla beraber proteaz aktivitesinin azalmasıyla hasarlı endotelden salınım gösteren von wille brand faktör (vWF) multimerleri yıkıma uğramaz ve küçük damarlarda trombosit tüketimine ve tromboza neden olurlar.

Fizyolojik Antikoagulan Sistemlerin İnhibisyonu; Fizyolojik şartlarda trombin üretiminin hasarlı bölge ile sınırlandırılmasında önemli rolleri olan AT, protein C sistemi, doku faktör yolu inhibitörü (TFPI), heparin kofaktör-II, trombomodülin gibi doğal antikoagulanların DİK'li olgularda aşırı ve sistemik trombin üretimi nedeniyle yetersiz kaldığı bilinmektedir (27).

Antitrombin; inhibitör etkisi trombin ve FXa.'ya karşı daha fazla olmakla beraber FIXa, FXIa, FXIIa ve FVIIa-TF kompleksini inhibe etme kapasitesine sahip olan önemli bir doğal antikoagulandır. AT düzeyinin yetersiz kalması ile fibrin formasyonu daha da artmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda düşük AT düzeyinin sepsis ve DİK'te yüksek mortalite oranı arasında ilişki tespit edilmiştir (28,29). Vücudun bir diğer regülatör savunması protein C ve protein S sistemidir. Protein C aktivasyonu aşırı fibrin formasyonuna karşı savunma mekanizmasıdır. Protein C aktivasyonu trombin-trombomodulin kompleksine bağlandıktan sonra meydana gelir. Trombin; trombomoduline bağlanmasından sonra, FV ve FVIII aktivasyonu, fibrin yapımı, trombosit aktivasyonu gibi koagülasyon özelliklerini kaybeder. Protein C aktivasyonundan sonra (aktive protein C-APC oluşumu) Protein S kofaktörlüğünde FVa ve FVIIIa'yı proteolitik olarak inaktive eder ve trombin yapımını sınırlandırır. DİK gelişen olgularda Protein S ve protein C seviyelerinde belirgin azalma bilinmektedir. DİK seyrinde gelişen karaciğer fonksiyon kaybı plazma AT seviyesini azaltacaktır. Bunun yanında aktive granülositler tarafından salgılanan elastaz dolaşımdaki AT'yi parçalayarak miktarını daha da düşürecektir. Gittikçe azalan AT miktarı, bir yandan trombin miktarını arttıracak diğer yandan DİK gelişimini hızlandıracaktır (30,31).

Bozulmuş fibrinoliz; fibrinolitik sistem, damar yatağında sıvı akışkanlığını sağlamak ve oluşan trombüslerin ortadan kaldırılması açısından önemlidir. Fibrinolitik sistemde, temel inhibitör olan PAI-1 tarafından düzenlenmektedir. DİK'te koagülasyonun maksimum olduğu dönemde fibrinolitik sistem veya plazminojen sistemi baskılanmıştır. Burada PAI-1 seviyesinin yüksek olması önemli bir nedendir. Endotel hücrelerinden plazminojen aktivatörlerinin salınımı kinin sistemleri, staz, anoksi ve diğer uyarılara fibrinolizisin aktivasyonu sağlamak amacıyla bir cevap niteliği taşımaktadır.

Plazminojenden doku ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri (t-PA ve u-PA) oluşur ve 92-antiplazmine bağlanarak plasmin-92-antiplasmin (PAP) kompleksini oluşturur. PAI-1 aktive olan plasminojenin önemli inhibitörüdür ve DİK oluşumunda önemli bir yeri olduğu görülmektedir (32). Aktifleşmiş plazmin dolaşımında fibrinojen ve fibrini monomerlerine ayırır ve fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) oluşur. Bunlar X, Y, Z fragmanlarını içerir. Diğer FYÜ fragmanları olan D ve E ise, trombosit membranlarına yüksek afinite gösterir ve derin trombosit defektlerine neden olur. Bunun sonucunda trombositler nonfonksiyone hale gelir ve kanama artar. D-dimer salınımı plazminin polimerize fibrini yıkması sonucu oluşur. Hem koagülasyon hem de fibrinolizisin aktivasyonunun D-dimer önemli bir göstergedir. Fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer aynı zamanda IL-1, IL-6, PAI-1 ve TF salınım ve sentezini artırır. Artan IL-1 ve IL-6 vasküler endotel hasarı ve yırtılmalara neden olur ve bu tablo end organ hasarı riskini artırır (33).

Martin ve ark (34) yaptıkları çalışmada çeşitli sitokinlerin DİK'li hastalarda PAI-1 yapımını ve salınımını stimule ederek, endotel hücrelerden t-PA salınımını azaltarak antifibrinolitik aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda PAI-1 düzeyleri sepsis ve travmaya bağlı DİK li olgularda yüksek seyretmiş ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir (35).

Laboratuvar Tetkiki ve Tanı

Literatür verileri ışığında günümüzde DİK tanısını tek başına koyduran herhangi bir laboratuvar testi yoktur (36). Tıp ve teknolojiye gelişmelere rağmen mevcut tedavide gelişmelerin sağlanamaması tanı koyma konusundaki zorluklar da sorumlu olabilir. Risk faktörleri olan bir hastada tromboz, kanama bulguları ve/veya multiorgan yetmezliği gelişmesi durumunda hastalığa bağlı DİK geliştiğinden şüphe edilmelidir. DİK tanısında en kesin kriter mikrovasküler düzeyde trombüs oluşumu ve bununla ilişkili olarak endotel değişiklikleri ve mononükleer hücre infiltrasyonunun gösterilmesidir. Fakat bu yöntem hiçbir zaman pratik ve uygun bir yöntem olmamaktadır.

Koagülasyonda tanı amaçlı kullanılan testler daha pratik fayda sağlar. Bick ve ark tarafından yapılan çalışmada DİK'in kesin tanısı için dört laboratuvar bulgusunun belirtilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (2).

Bunlar;

- 1) **Prokoagulasyonda artış ve harcanım:** Protrombin zamanı (PTT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı (TT) uzaması, trombositopeni, profragment 1+2 (PF 1+2), fibrinopeptide A-B (FP A-B) ve trombin-antitrombin kompleksi (TAT) artması.
- 2) **Fibrinolitik aktivasyon:** D-dimer, FYÜ, plazmin, Plazmin-antiplazmin kompleks artması.
- 3) **İnhibitör tüketimi:** AT, Protein C, Protein S, α -2 Antiplazmin azalması
- 4) **Organ hasarı bulguları:** Laktik dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin artması.

DİK Tanısında Kullanılan Labaratuar Parametreleri

Pratik uygulamada DİK tanısında kullanılan labaratuar parametreleri tam kan, periferik yayma, PTT, aPTT, TT, fibrinojen düzeyi ve FYÜ veya D-dimer düzeyinden oluşur. Bununla beraber end-organ tutulumunun araştırılması amacıyla ALT, AST, LDH, üre, Cr, total bilirubin seviyelerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda koagulasyon testlerinde meydana gelen bozulma ile organ hasarının ilişkili olduğu gösterilmiş ve koagulasyon testlerindeki bozulmanın her zaman aynı anda ortaya çıkmadığı, tanıyı kesinleştirmek için aralıklı koagulasyon profili bakmanın gerektiği üzerine vurgu yapılmıştır (37).

Yaygın damar içi pıhtılaşması testleri aşağıda sınıflandırılmıştır (38):

1. Tam kan sayımı (trombosit sayısı)
2. Koagülasyon faktörleri ve inhibitörleri
3. Damar içi fibrin oluşumu testleri ve fibrin yıkım ürünleri
4. Trombin oluşum belirteçleri
5. Fibrinolitik göstergeler

1– Tam kan sayımı:

DİK tanı ve teşhisinde oldukça duyarlı bir testtir fakat özgün değildir. Ucuz ve kolay ulaşılabilir bir testtir. DİK’te devamlı trombin oluşumu trombosit sayısı ile yakın ilişkilidir. Trombinin aktivasyonu ile trombosit kümelenmesi meydana gelir buna bağlı trombosit miktarı azalır. DİK li hastalarda trombosit sayısı 2.000-3.000/mm³ olabileceği gibi 100.000/mm³ üzerinde trombosit sayıları ile de karşılaşılabilir (39). Trombositopeninin derecesi ve mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları mutlaka periferik yayma ile değerlendirilmelidir. Mikrotrombüsler nedeniyle trombosit ömründe azalma ve trombosit turn-overında artış, periferik yaymaya dev trombositler şeklinde yansır. Periferik yaymada hastaların yaklaşık %50’sinde şistositler görülebilir. Şistositler mikroanjiopatik hemolitik anemi, mikropıhtı formasyonuna bağlı gelişen eritrosit hasarının göstergesidir ancak şistositoz derecesi ile hastalığın prognozu arasında korelasyon bulunmamıştır (40).

2–Koagülasyon faktörleri ve inhibitörleri testleri (PT ve aPTT):

Protrombin time (PT) ile ekstrinsik ve ortak yol kontrol edilir. Parsiyel tromboplastin time (PTT) uzaması FVII ve ortak yolda yer alan FX, FV, protrombin ve fibrinojen eksikliğinde görülür. Bununla beraber karaciğer hastalığı, K-vitamin eksikliği, varfarin veya heparin tedavisi ve yüksek düzeyde FYÜ varlığında PT uzaması görülebilir (41). DİK'li olguların % 90'dan fazlasında FV ve fibrinojenin düşmesi ve fibrin yıkım ürünlerinin artması ile PT değeri uzar (42).

PT sonucu genellikle Uluslararası Normalizasyon Oranı (International Normalized Ratio [INR]) olarak bildirilir. INR değeri WHO tarafından duyarlılığı standart olarak kabul edilen bir doku tromboplastin örneğine göre uyarlanmış protrombin zamanını verir. INR hesaplanması $INR = \frac{\text{hastanın PT'si}}{\text{ortalama normal PT}}$ ISI formülü şeklindedir. Burada ISI (International Sensitivity Index) PTT ölçümünde kullanılan kitin referans alınan doku tromboplastinine göre duyarlılığını gösterir. Hastalar için hedeflenen INR değeri tedavi edilen hastalığa göre değişkenlik gösterir. Günümüzde PTT için normal referans aralığı 11-13 saniyedir fakat her laboratuvar kendi alet donanımına göre normallerini belirlemelidir. aPTT intrinsik (F XII, XI, IX, VIII) ve ortak (FX, FV, prothrombin, fibrinogen) yolda yer alan faktörlerin eksikliğinde uzar (41). aPTT'nin normal deger aralığı geniş olduğu için sınırlı bir yararlılığı vardır (43). Karaciğer hastalığında, vitamin K eksikliğinde, terapötik amaçlı varfarin ve heparin kullanımında ve artmış FYÜ kullanımında aPTT uzaması görülür. DİK tablosunda aPTT değeri uzamış bulunur fakat normal değerinin geniş bir sınır içinde olmasından dolayı DİK için her zaman bir kriter değildir. aPTT için normal referans aralığı 23 - 35 saniyedir.

Fibrinojen bir akut faz reaktanı olduğundan DİK te meydana gelen tüketime rağmen DİK tanısında çok yararlı değildir ve hastalığın seyri boyunca sabit seyredebilir . AT ve protein C gibi koagülasyonun fizyolojik inhibitörlerinin azalmış plazma düzeyleri koagülasyon aktivasyonunun devam ettiğini gösterir. Şiddetli DİK’li hastalarda düşük plazma protein C konsantrasyonu kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.

3–Damar içi fibrin oluşumu ve fibrin yıkım ürünlerinin testleri:

DİK tanısında plazmada fibrin bulunması mutlak gereklidir. Fibrin monomer seviyeleri ölçülebilir ve damar içinde fibrin varlığını doğrulayabilir. Fibrin yıkım ürünlerinin ölçümü fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren önemli bir testir, ancak özgünlüğü sınırlıdır.

FYÜ; karaciğerde metabolize olup böbreklerden atıldığı için FYÜ düzeyi karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına da bağlıdır. Serumda FYÜ’nin düzeyleri DİK’li hastaların %80–100’ünde yükselir. Bununla birlikte hızla dolaşımdan temizlendiği için FYÜ yokluğu DİK’i ekarte ettirmez. DİK için özgün olmayan bir diğer test de D–dimer’dir. D–dimer, trombin ve plazmin aktivitesini ölçmede önemlidir. D–dimer ölçümü, koagülasyon ve fibrinolizis aktivasyonunu doğrulamak için, FYÜ’nün ölçümünden daha duyarlıdır (40,43).

4–Trombin oluşumu ve koagülasyon aktivasyonu ile ilgili belirleyiciler:

Plazmaya trombin eklenmesiyle pıhtı oluşması için geçen süre trombin zamanı (TT) tespiti için kullanılır. Trombin inaktivasyonu durumunda veya

plazmadaki bazı maddelerin etkisi ile fibrinojenin parçalanması önleniyorsa trombin zamanı uzar.

Fibrinojenin azaldığı, disfibrinojenemi, heparin varlığında veya FYÜ'nin arttığı durumlarda TT uzar. Spesifik olmadığı için sık kullanılmayan bir test olup heparin etkisi, düşük fibrinojen ve yüksek fibrin yıkım ürünlerini göstermede faydalıdır (51). DİK'li olgularda PTT, aPTT ve TT değerleri genellikle uzamıştır, ancak PTT ve aPTT normal veya kısalmış da olabilir. DİK'in prognozunda ve terapötik yaklaşımların monitörize edilmesinde aralıklı olarak PT, aPTT bakılması daha faydalıdır.

5–Fibrinolitik göstergeler:

FYÜ teorik olarak fibrinolitik aktivite için bir indikatör gibi görünse de, oluşan fibrin miktarı ile ilişkilidir. İmmünolojik metodlarla ölçülebileceği gibi FYÜ'nin bazı stafilokok zincirlerine bağlanma yeteneğine dayanan testlerle de ölçülebilir. Fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren önemli bir testtir, immünolojik metodlarla ölçülebileceği gibi FYÜ'nin bazı stafilokok zincirlerine bağlanma yeteneğine dayanan testlerle de ölçülebilir. Serumda FYÜ monomerlerinin varlığı DİK'i düşündürmelidir. FYÜ düzeyi artışı fibrinolizin aktive olduğu DİK'in başlangıcından itibaren hemen her vakada olabilir. FYÜ yüksekliği DİK dışında pulmoner embolide, hepatik ve renal yetmezlikte, myokard infarktüsünde, arteriyel ve venöz tromboembolide de yükselebileceğinden DİK için tek başına tanı koydurucu bir test değildir (45).

Bu yüzden FYÜ tek başına kullanılmamalı, diğer testlerle kombine edilmelidir. Bununla birlikte hızla dolaşımdan temizlendiği için FYÜ'nin yokluğu

DİK'i ekarte ettirmez. Trombin ve plazmin aktivitesini ölçümünde D-dimer monomerleri önemlidir.

FXIIIa bir yandan pıhtıyı stabilize ederken diğer yandan plazmin pıhtıyı çözer ve bu sırada FYÜ ve D-dimer ortaya çıkar. İntravasküler fibrin formasyonu açısından normal D-dimer düzeyinin yüksek negatif tahmin edici değere sahip olduğu saptanmıştır bu yüzden DİK'li hasta değerlendirirken kullanılan testler arasında en güvenilir test D-dimer düzeyi ölçümüdür (46). Pıhtılaşmada rol oynayan temel faktörlerden biri de fibrinojendir. Ağır tüketim koagülopatisinde bile plazma seviyeleri normal veya yüksek seyredebilir. DİK veya diğer koagülopatilerin ayırıcı tanısında fibrinojen düzeyi önemli rol oynar. Ağır tüketime rağmen plazma seviyesi uzun bir süre boyunca normal veya yüksek seyredebilir (47). Bunda fibrinojenin aynı zamanda akut faz reaktanı olmasının etkisinde vardır. Fibrinojen seviyesinin 80 mg/dl'nin altına düşünceye kadar PTT, aPTT ve TT'de uzama görülmeyebilir. Hoppener ve ark. (48) tarafından yapılan çalışmada düşük fibrinojen seviyesinin sensitivitesi %22 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarında akut DİK'li hastaların %70'inde fibrinojen düzeyinin 150 mg/dl nin altında olduğu ve fibrinojen düzeyinin 50mg/dl nin altına düştüğünde ise kanama riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (42,49). DİK li hastalarda fibrinolitik aktivitenin yetersiz olduğunu gösteren bulgulardan biri de yüksek PAI-1 seviyeleridir. PAI-1 seviyesinin yüksek bulunması DİK gelişen hastalarda kötü prognostik bir göstergedir (50).

Dissemine Intravasküler Koagülasyon Tanısında Skorlama Sistemleri

Günümüzde DİK tanısı konulmasında farklı skorlamalar uygulanmaktadır. Japonya Sağlık Bakanlığı 1987 yılında hematopoetik malignensisi olan ve olmayan

hastalarda tromboz ve hemorajinin bulunduğu klinik bulgular ile PTT, fibrinojen, FYÜ ve trombosit sayısı gibi labaratuvar bulgularının kullanılarak kriter kabul edildiği iki farklı skorlama sistemi bildirmişlerdir (13).

Günümüzde ise International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) tarafından 2001 yılında geliştirilen skorlama sistemi kullanılmaktadır (14). Bu sorlamada aşikar DİK ve aşikar olmayan DİK olmak üzere iki gruba ayrılır ve skorlamalar da buna göre yapılır. DİK tanısı için yapılan skorlama Tablo-1’de verilmiştir. Yapılan skorlamada 5 puan veya üzerinde ise belirgin DİK olarak kabul edilir ve tedavi yaklaşımı etyolojiye yönelik uygulanır.

Skorlama 5 puanın altında ise belirgin olmayan DİK olarak düşünülür ve daha sensitif testler uygulamaya konulur. Bunlar Protein C, Protein S, TAT, PF1+2, FP A-B gibi maliyeti yüksek, rutinde kullanımı zor ve tanı-takipte faydalarının sınırlı olduğu testlerdir.

Tablo-1; ISTH tarafından 2001 yılında geliştirilen DİK skorumlama sistemi

1. Risk değerlendirmesi: DİK'e yol açabilecek hastalık var mıdır?

- a. **Evet:** Aşağıdaki işlemlere devam et
- b. **Hayır:** Bu algoritmayı kullanma

2. Rutin Koagülasyon testlerini (PT, aPTT, Trombosit sayısı, FYÜ veya D-dimer) çalış.

3. Test sonuçlarını skorla

a. **Trombosit sayısı**

>100.000	0 puan
<100.000	1 puan
< 50.000	2 puan

b. **PT' de uzama**

< 3 sn	0 puan
> 3 sn, < 6 sn	1 puan
> 6 sn	2 puan

c. **Fibrinojen düzeyi**

> 100mg/dl	0 puan
< 100 mg/dl	1 puan

d. **FYÜ/D-dimer**

Artma yok	0 puan
Orta derece artma	2 puan
Belirgin artma	3 puan

4. Skorları Hesapla

5. **> 5 = Belirgin DİK;** günlük skorumlama yap.

< 5 = Belirgin olmayan DİK'i düşündürür (fakat yeterli değil), 1 -2 gün süreyle tekrarla.

ETYOLOJİ

DİK primer bir hastalık olmayıp hemen her zaman başka hastalık ve patolojilerin bir sonucudur. Endotel hasarına neden olan hipoksi, asidoz, yanık, travma vs. gibi birçok patolojik durum DİK'e sebep olabilir.

Etyolojide tanımlanmış bir çok klinik durum yer alır. Bunlar içerisinde çocukluk döneminde en sık DİK'e yol açan nedenler, enfeksiyon ve travmadır (51). DİK en sık gram negatif bakteri sepsislerinde görülmekle beraber, gram pozitif bakteriler, çeşitli virüsler (varisella, rubella, rubeola, influenza, hepatit, sitomegalovirus), tüberküloz basili, mantarlar veya parazitlerle oluşan

enfeksiyonlarda da gelişebilir (52). Erişkinlerde DİK etyolojisinde yer alan en sık nedenler obstetrik komplikasyonlar, miyokard infarktüsü ve karsinomlardır (2,4).

Doku faktörü beyin, akciğer, plasenta ve böbrek gibi birçok organdan salınmaktadır. Sepsisli hastalarda TF'nin travma geçirenlere göre çok yüksek değerlerde saptamasından sonra, ağır enfeksiyonlarda koagülasyon sisteminin tetiklendiği tespit edilmiştir (53).

Kadınlarda gebeliğe bağlı DİK gelişiminin etyolojisinde sepsis, septik abort, intrauterin fetal kayıp, amniyon sıvı embolisi, plasental dekolman, gebeliğin hipertansif hastalıkları (preeklampsi, eklampsi, HELLP), gebeliğin akut yağlı karaciğeri, postpartum kanama gibi nedenler yer alabilir. Gebelikte DİK gelişimi obstetrik komplikasyonlar sonucu oluşur. Örneğin amniyotik sıvı embolisi ve plasenta dekolmanlı olgularda yüzde 50'den fazla DİK gelişebilir. Bu hastalarda tromboplastin benzeri maddelerin maternal sirkülasyona geçişi muhtemel nedenlerdendir (54).

Plasental dekolmanın ayrılma derecesi ile DİK şiddeti birbiriyle ilişkilidir. Amniyotik sıvı embolisi gelişen hastalarda sıklıkla doğumda veya peripartum dönemde ani kardiorespiratuar kollaps gelişimi gözlenir. Daha az sıklıkla hemodinamik ve respiratuar değişiklik olmadan sadece kanamayla da DİK görülebilir.

Bununla beraber kısa süreli ve kendini sınırlayan fulminan DİK'te oluşabilir. HELLP sendromlu olguların %20 sinde DİK görülebilir (55). ABY gelişen hastaların %84 ünde HELLP görülmekte iken %7 si ağır preeklampsi ile komplikedir. Gebeliğin akut yağlı karaciğerinin de bir komplikasyonu olarak da DİK gelişebilir. Ölü fetus veya plasentadan salınan doku faktörleri vücutta etkilerini

yavaşça göstererek DİK ve fibrinolizis gelişimini başlatır. Bir çalışmada intrauterin ölümlerin %10 unda dört hafta içerisinde hipofibrinojenemi geliştiği tespit edilmiştir. DİK varlığı acil bir terminasyon endikasyonudur.

Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

Gebeliğe bağlı gelişen hipertansiyon genellikle 20. gebelik haftasından sonra görülmektedir. Gebelikte görülen hipertansiyon etyolojik olarak birbirinden farklı iki gruba ayrılır. İlki gebelikte ortaya çıkan ve doğum ile gerileyen "Gestasyonel hipertansiyon", ikincisi ise herhangi bir nedene bağlı olarak gebelikten önce var olan ve gebeliğe eşlik eden "Pregestasyonel (Kronik) hipertansiyon" dur. Pregestasyonel hipertansiyonda mevcut hipertansiyonun tedavisi ön planda iken, gebeliğin bağlı gelişen hipertansiyonda kan basıncı yüksekliğinin önemi altta yatan patolojiye neden olan gebelik ve eklerinin bir göstergesidir.

Sınıflandırma

Gebeliğin hipertansif hastalıkları başvuruda esnasında hastalığın prognozunun belirlenmesi, gebeliğin yönetimi, maternal ve fetal risklerin değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu konuda şu ana kadar çok çeşitli sınıflamalar öne sürülmüştür fakat hala tam bir fikir birliğine ulaşamamıştır. Günümüzde gebelikte hipertansiyon sınıflandırması 'National Institutes of Working Group On Hypertension In Pregnancy' tarafından hazırlanmış ve dünya çapında araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir.

Bu sınıflandırma şu şekildedir (56);

- 1) Gestasyonel hipertansiyon
- 2) Preeklampsi – Eklampsi- HELLP
- 3) Kronik hipertansiyon (Pre-gestasyonel hipertansiyon)
- 4) Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze preeklampsi

1) Gestasyonel hipertansiyon;

Tanı kriterleri (57)

- ° Kan basıncı değerinin gebelikte ik kez $\geq 140/90$ mmHg olması ve buna proteinürinin eşlik etmemesi,
- ° Postpartum 12. haftadan önce kan basıncı değerlerinin normale dönmesi,
- ° Preeklampside görülen epigastrik ağrı ya da trombositopeni gibi diğer bulguları eşlik etmesi olabilir,
- ° Kesin tanı sadece postpartum konur.

Burada bilinmesi gereken hafif gestasyonel hipertansiyonun % 25-50 'nin gebeliğin ilerleyen haftalarında preeklampsiye dönüşebileceğidir.

Preeklampsi – Eklampsi- HELLP;

Preeklampsi – Eklampsi tanı kriterleri (57)

° Gebelik öncesi normotansif olduğu bilinen bir gebenin en az 4-6 saat ara ile alınan iki kan basıncı ölçümünün $\geq 140/90$ mmHg olması,

° En az 4-6 saat ara ile alınan spot idrar örneğinde 30 mg/dl (+1 dipstik) veya üzeri protein bulunması veya 24 saatlik toplanan idrar spesimeninde total protein kaybının 0.3 gr ve üzeri olmasıdır.

Bu kriterlerin dışında hastada aşağıdaki bulguların varlığında ise ağır preeklampsi düşünülmelidir. Bunlar;

° Kan basıncı değerinin $\geq 160/110$ mmHg (hasta yatağında dinlenirken ve 6 saat ara ile ölçülmeli)

° 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ≥ 2 gr ya da spot idrarda dipstick ile $\geq +2$ olması

° Daha önceden yüksek olduğu bilinmiyorsa serum kreatinin değerinin >1.2 mg/dL olması

° Trombositopeni (<100000 mm³)

° Mikroanjiopatik hemoliz (artmış LDH)

° Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (ALT veya AST yüksekliği)

° Persistan baş ağrısı veya serebral veya görsel bozukluklar

° Persistan epigastrik ağrı

Eklampsi, tüm dünyada maternal mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan, acil, hayatı tehdit eden bir durumdur (58). Preeklampsik hastalarda 20. gebelik haftasından sonraki takiplerinde, doğum eylemi öncesinde, doğum eylemi sırasında ya da doğumdan sonra konvülsiyon gelişmesidir. Konvülsiyonlar genel olarak grand mal tipindedir ve diğer konvülsiyon nedenlerinin ayırıcı tanısı henüz yapılamamış olduğu hallerde de "eklampsi" olarak değerlendirilir. Eklampsik kadınların %10'unda özellikle nullipar hastalarda postpartum 48 saat içerisinde eklampsi krizi gelişebilir. Preeklampsi ve/veya eklampsi, plasentanın hidropik şişmesi, çoğul gebelik veya molar gebelikte 20.gebelik haftasından önce (fetus olsun veya olmasın) görülebilir (59). Hipertansiyon, proteinüri ve anormal laboratuvar bulguları 20. gebelik haftasından önce görülürse, lupus nefriti, Hemolitik-Üremik sendrom (HÜS), Antifosfolipit sendromu (APS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) göz önünde bulundurulmalı fakat molar gebelik olmadan da 20. haftadan önce nadirde olsa preeklampsi gelişebileceği unutulmamalıdır (60). Bazen hidrops fetalis seyrinde preeklampsi görülebilir ve ayna sendromu (Mirror sendromu) olarak adlandırılır. Hidropik plasentadaki vasküler değişiklikler nedeniyle oluştuğu düşünülmekte ve tedavi sonrası gerilediği görülmektedir (61).

HELLP sendromu tanı kriterleri

Hemoliz

Anormal periferik kan yayması

Artmış bilirubin > 1.2 mg/dl

Artmış laktik dehidrogenaz > 600 IU/L

Artmış Karaciğer Enzimleri

SGOT yükselişi 70 IU/L veya daha fazla

Laktat dehidrogenaz artışı >600

Trombositopeni

Trombosit sayısı < 100.000 /mm³

HELLP sendrom şiddetli preeklampsinin bir varyantıdır. İlk defa Weinstein tarafından tanımlanmış Hemoliz (H) , karaciğer enzimlerinde yükselme (EL) ve trombosit sayısında azalma (LP) ile karakterize bir sendromdur. En sık rastlanan bulgusu trombositopenidir (<100.000/mm³). Sıbai ve ark. (62) bu sendromu ağır preeklampsi veya eklampsi olan kadınların % 20 'sinde tespit etmişlerdir. Gözden kaçırılmaması gereken bir diğer nokta ise yaklaşık olarak gebeliklerin %20–25' inde hipertansiyon olmadan da HELLP sendromunun görülebilmesidir. Sıklıkla 27-36. gebelik haftalarında görülür. Hastaların % 30'unda post-partum 6. güne kadar HELLP sendromu gelişimi bildirilmiştir (63).

HELLP sendromlu hastalarda plasental abrupsiyon (% 7), akut renal yetmezlik (%2), pulmoner ödem (%6) ve subkapsüler karaciğer hematomu (%1) gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Daha önceki gebeliğinde HELLP sendromu öyküsü olan hastalarda takip eden gebeliklerde preeklampsi, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin fetal kayıp, plasental dekolman, operatif doğum riskini arttırmaktadır.

Kronik hipertansiyon (Pre-gestasyonel hipertansiyon)

Tanı kriterleri (57)

- ° Gebelikten önce tespit edilmiş hipertansiyon,
- ° 20. gebelik haftasından önce tespit edilen hipertansiyon varlığı (gestasyonel trofoblastik hastalık olmadan)
- ° Doğumdan sonraki 6. Haftadan sonra devam eden hipertansiyon.

Kronik hipertansiyonlu hastalarda proteinüri eşlik etmeyebilir. Kan basıncı 2. ve erken 3. trimesterde düşme eğiliminde olduğundan özellikle takipsiz gebelerde kronik hipertansiyon tanısı koymak zor olabilir.

Kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze preeklampsi

Kronik hipertansiyonlu hastalarda ortaya çıkan preeklampsi olarak tanımlanır.

Tanı kriterleri (57)

1. 20. gebelik haftasından önce proteinürisi olmayan hipertansif hastada 0.3 gr/24 saat ve üzeri olmak üzere yeni başlayan proteinüri,
2. 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olan kadında
 - ° Aniden artış gösteren proteinüri (üriner enfeksiyon olmayan hastada 4 saat ara ile ölçülen idrar tahlilinde proteinürinin dipstik testi ile +2 veya 24 saatlik idrarda 0.3 gr veya daha fazla artışı)

- ° Önceden kan basıncı kontrol altına alınmış bir hastada kan basıncında ani artış
- ° Trombositopeni ($< 100.000/mm^3$)
- ° ALT veya AST düzeylerinin anormal yükselişi

Dekolman Plasenta (abruptio placentae)

Plasentanın 20.gebelik haftasından sonra, doğumdan önce uterus duvarından kısmen veya tamamen ayrılmasıdır. İnsidansı %0,49-1,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (64). Hafif dekole olguların gözden kaçması nedeniyle insidansın daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Plasenta dekolmanı acil müdahale gerektiren bir obstetrik patolojidir. Maternal ve perinatal mortalite ve morbidite üzerinde önemli rol oynar. Plasental dekolmanlı hastalarda maternal mortalite oranı %1 oranında bildirilmekte ve başlıca ölüm nedenleri olarak hipovolemik şok, postpartum kanama, DİK ve akut böbrek yetmezliği gibi nedenlere bağlı gelişmektedir. Antepartum fetal beslenmenin bozulması nedeniyle perinatal mortalite oranları %4,4 ile 67,3 arasında değişmektedir ve ölümlerin yaklaşık %50'si antenatal dönemde gerçekleşir. Maternal mortalitenin ensık nedeni antenatal hemorajidir (65). Bu tablo bazen couvelaire uterusu neden olarak postpartum kanama ve bazen histerektomiye neden olabilmektedir.

Abruptio Plasenta Risk Faktörleri

- °Prematur membran rüptürü (PPROM)
- °Çoğul gebelik
- °Koryoamnionit
- °Preterm doğum eylemi
- °Tiroid hastalıkları
- °Trombofililer
- °Myoma uteri
- °Plasenta ve umbilikal kord anomalileri
- °Tütün, kokain
- °Alkol
- °Hipertansiyon
- °Dış travma

Amniyon Sıvı Embolisi (AFE)

Ani kardiyovasküler kollaps ile beliren, hızlı gelişen mental durum bozukluğu ve DİK ile karakterize nadir görülen ancak sıklıkla ölümle sonuçlanan obstetrik bir patolojidir. Tarihte ilk kez 1926 yılında Meyer tarafından doğum sırasında ani olarak ölen bir hastanın akciğer kılcallarında fetal hücre ve artık maddelerin olduğunu tarif etmiştir. Steiner ve Lushbaugh 1941 yılında antepartum veya erken postpartum dönemde gelişen kollaps sonucu maternal ölümlerin AFE ile olan ilişkisini açıklamışlardır. AFE patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (66). Amniyon sıvısı tromboplastin benzeri etkiyle vücutta DİK gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Tipik olarak doğum anında veya erken postpartum dönemde gelişebileceği gibi postpartum 48 saat içinde de oluşabilir. Genel olarak %70'i doğum öncesinde oluşur. İndüklenmiş düşük, fetösit, intrapartum amnioinfüzyon, transabdominal

amniosentez, künt abdominal travma, servikal sütürün alınması ve plasentanın elle halas edilmesi sonrasında oluşabilir.

Hastalarda en sık görülen bulgu ve semptomlar; %100 görülen hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve siyanoz; %50 görülen D  K ve %20 görülen nöbetlerdir. Yine hastaların %87'sinde kardiyak arrest, %48-72'sinde dispne gelişir. AFE tanısı klinik prezentasyona dayanır ve ayırıcı tanılar ekarte edilerek konulur. Bu hastalarda hemogram, koagülasyon parametreleri, arter kan gazları, kardiyak enzimler ve elektrolitler gibi laboratuvar testleri nonspesifiktir.

  ntrauterin Fetal Kayıp (IUMF)

20. gebelik haftasından sonra veya 500 gramdan büyük, doğumdan sonra hiç bir canlılık belirtisi olmayan doğumlar   l   doğum olarak adlandırılır.   l   doğum oranları son yıllarda tıp ve teknolojikteki gelişmelere paralel olarak 11.5/1000'den 5.1/1000'e gerilemiştir. Gebelik kayıpları gelişmiş ülkelerde 20. gebelik haftasından (erken fetal kayıp)   nce onda bire, 20. gebelik haftasından sonra (geç fetal kayıp) ise 200 de bir oranında sonuçlanmaktadır (67). Geç fetal kayıpların nedenleri başlıca maternal, plasental veya fetal nedenlerden olabilir. Yapılan bu sınıflamaya rağmen geç fetal kayıpların yaklaşık %10'u "açıklanamayan fetal kayıp" olarak değerlendirilmektedir.

  ntrauterin fetal kayıp sonrası maternal koagülasyon mekanizmalarındaki bozulmalar fetal   l  m sonrasında bir ay öncesine kadar nadiren gelişmektedir. Daha uzun süreli fetal kayıplarda kadınların yaklaşık dörtte birinde tüketim koagülopatisi gelişebilmektedir. Gelişen tablo sıklıkla fibrinojen konsantrasyonu 100 mg/dl veya

daha altına, bazen potansiyel olarak daha da tehlikeli seviyelere düşer. Eş zamanla serumda fibrin yıkım ürünleri yükselir.

Trombosit sayısı düşme eğilimindedir ama fibrinojen seviyesi oldukça düşük olsa da ağır trombositopeni nadirdir. Gebeliğin tahliyesi sonrası labaratuvar bulguları düzelebilirse de bu oldukça yavaş olur (68).

Postpartum Kanamalar (PPK)

Postpartum kanama doğum sonrası ilk 24 saat içerisinde oluşan > 500 ml, hemodinamide bozukluğa yol açan ve anne hayatını tehdit edebilen, kan ve kan ürünleri replasmanı gerektirecek obstetrik kanamalar olarak tarif edilir.

Doğumun 3. evresinin tamamlanmasından sonra spontan vajinal yolla doğum sonrası 500 ml, sezeryan doğum sonrası 1000 ml'den fazla kanama olması durumunda postpartum kanamadan bahsedilir. Subjektif karar verilemediği durumlarda prepartum ve postpartum ölçülen hematokrit değerleri arasında %10'dan fazla farklılık olması durumunda da postpartum kanama tanısı konulabilir. Dünyada maternal mortalitenin en sık sebebi olup dünya genelinde her yıl 140.000 kadın postpartum kanama nedeniyle kaybedilmektedir. Bu durum ülkemiz içinde geçerli olup ülkemizdeki başlıca maternal ölüm nedeni obstetrik kanamalardır. Postpartum kanamalar erken postpartum kanama (ilk 24 saatte ortaya çıkan) ve kronik seyir gösteren geç postpartum kanama (postpartum 24. saatten 12. haftaya kadar devam eden) olmak üzere ikiye ayrılır. Maternal mortaliteye neden olan kanamaların yarısı doğumun 3. evresinde ilk 24 saatte gerçekleşir. Kanamanın en sık nedeni uterin

atonidir. Geç postpartum kanamalar tüm doğumların %1-3'nde izlenir. Bu hastalar postpartum 2. haftada başvururlar ve en sık neden plasental retansiyondur.

*Erken post partum kanama nedenleri (ilk 24 saat) (69,70);

- Uterin atoni (%75-90).
- Genital traktus travması
- Uterin rüptür
- Uterin inversiyon
- Placenta yapışma anomalileri
- Koagülopati

*Geç post partum kanama nedenleri (24. saat' ten sonra-6. haftaya kadar)

- Placental yataęın subinvolsyonu
- Placental retansiyon
- Enfeksiyon (endometrit)
- Koagülopati
- Myometrial lacerasyonlar
- Uterin arterio-venöz malformasyon (AVM)

Akrep veya yılan sokması

Ülkemizde özellikle kırsal ve dağlık kesimlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Vcoda giren toksinin şiddetine göre hastada lokal ve sistemik belirtiler ortaya çıkabilir. Lokal bulgu olarak dem, hematoma ve gangrenöz lezyonlar, sistemik bulgu olarak da ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, hafif sarılık, delirium, konvulziyon, koma görülebilir. Mortalite 6-48 saat içerisinde sekonder enfeksiyonlar, DİK, nörotoksisite, akut böbrek yetmezliği, intrakranial kanama nedenleri ile oluşabilir. Toksik tablonun ilerlemesi durumunda anemi,

lökositoz, trombositopeni, hipofibrinojenemi, koagülasyon testlerinde bozulma, proteinüri ve azoteminin de olabileceği bildirilmektedir (71).

Toksinin vücutta intrensik yada ekstrensik pıhtılaşma mekanizmasının aktivasyonu sonucu sistemik dolaşımda trombin oluşumunu meydana getirerek DİK'e neden olduğu düşünülmektedir (72).

Sepsis ve septik şok

Sepsis prognozu yönüyle modern tıbbın en kompleks hastalıkları arasında yer almaktadır. Daha çok gram negatif bakteriler tarafından oluşturulmakla beraber gram pozitif bakteriler, virüs, parazit gibi etkenler tarafından da oluşabilir. Gebelerde septik şok genellikle peripartum dönemde ortaya çıkar ve korioamniyonit, postpartum endometrit, septik abortus ve üriner sistem infeksiyonlarını takiben gelişir. Gebelikte sepsis için uzamış membran rüptürü, rest plasenta, operatif doğum ve genitoüriner sistemin uzun süreli kateterizasyonu risk faktörleridir. Enfeksiyona neden olan ajanlar gram-negatif koliformlar, anaerobik ve aerobik streptokoklar, Bacteroides ve Clostridia türleridir.

Bu hastaların jinekolojik muayenelerinde serviks ve vajenden kötü kokulu akıntı, pelvik ve abdominal ağrı, belirgin suprapubik hassasiyet, peritonit bulguları, uterus veya serviks hareketlerinde ağrı, hemolize bağlı sarılık ve sepsisemi, 38-40°C ateş (endotoksik şok varsa hipotermi), artmış nabız ile kendini gösterir. Hastalığın ilerlemesi durumunda septik şoka yönelik destek tedavisine ek olarak gerektiğinde primer infeksiyon alanına yönelik cerrahi tedavi de uygulanması gerekebilir.

TEDAVİ

Genel Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde DİK tedavisi hakkında hala tam görüş birliği sağlanamamıştır. Literatürde bu konu ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına spesifik DİK tedavisine yönelik katkı sağlayacak kanıtlar azdır ve optimal DİK tedavisi hakkında hala fikir birliğine varılamamıştır. Bunun en önemli nedeni DİK'e yol açan hastalıkların çeşitliliğidir. Sendroma neden olan hastalığın şiddetinin her hastada farklı seyretmesi, tüketim koagülopatisi ve fibrinolizin derecesini saptamada zorluklar, klinik ve laboratuvar anormallikler, homojen hasta grupları oluşturulamadığı için iyi organize edilmiş kontrollü çalışmaların eksikliği gibi faktörler yer almaktadır. Bu yüzden DİK nedeni ile takip edilen hastalarda altta yatan hastalığın tipine bağlı, kanama veya trombotik olayların birarada olması gibi değişkenler göz önüne alınarak tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Tedavinin en önemli noktası ise destek tedavisinin primer hastalığa yönelik hızla başlatılması ve yoğun şekilde uygulanmasıdır. Prokoagulan ve antikoagülasyonun kontrolsüz aktivasyonunu tetikleyen faktörler ortadan kalkmadığı sürece DİK tedavisinden bahsetmek imkansızdır. Yoğun bakım şartlarının olduğu merkezlerde tedavi edilmesi gereken bu olgularda kardiyovasküler hemodinamik dengeler iyi ayarlanmalı, elektrolit dengesi korunmalı, gaz alışverişi sağlanmalıdır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Temmuz 2006-Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran, kliniğimizde ve/veya dış merkezde doğumunu yapan veya yapmış olup kliniğimize transfer edilen hastalar dahil edilmiştir. Kliniğimizde bu tarihler arasında toplamda 16548 doğum olmuştur. Refere edilen olguların DİK skorlaması International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterlerine (14) göre yapılmış ve obstetrik nedenlerle DİK tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların dışında DİK'e neden olabilecek jinekolojik hastalığı olanlar (ektopik gebelik, jinekolojik maligniteler, jinekolojik enfeksiyonlar, tromboflebit), trombosit tüketimine neden olan vaskülit, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, antineoplastik tedavi görenler, yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olabilecek hematolojik malignitesi olan, kan transfüzyon reaksiyonu gelişen, crush yaralanması, hemorajik pankreatit, metastaz ve diğer maligniteler (meme, akciğer, gastrontestinal sistem), kronik inflamatuvar bozukluğu olan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Bunların dışında verilerinde çalışma kapsamında çalışılan parametrelerde eksik bilgisi olan hastalarda çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara ait demografik veriler, labaratuvar parametreleri (rutin tamkan, biyokimya, koagulasyon parametreleri), fizik muayene bulguları, jinekolojik ve obstetrik öyküleri, sistolik-diastolik kan basınçları, doğum şekli, doğum sonrası yapılan kan transfüzyon tipleri ve miktarları, başvuru sonrası komplikasyon gelişen hastalarda yapılan cerrahi müdahaleler, postpartum dönemde gelişen komplikasyonlara hastane arşiv dosyalarından ve elektronik arşiv veri tabanından ulaşılarak temin edilmiştir. Demografik verilerde hastaların yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, gestasyonel haftaları, gebelik takiplerinin yapılp yapılmadığı, geçirilmiş obstetrik veya jinekolojik cerrahi operasyonları, hastanede kalma süreleri kaydedildi.

Hastalar DİK e neden olabilecek hastalıklar nedeniyle dört gruba ayrıldı. Bunlar grup-1 (hipertansif gebelikler), grup-2 (post-partum kanaması olanlar), grup-3 (dekolman plasentalı hastalar) ve grup-4 (diğerleri) olmak üzere sınıflandırıldı. Başvuru esnasında gönderilen kan tahlillerinden tam kan (hgb, hct, plt), biyokimya (ALT, AST, LDH, üre, cr, t.bilirubin) koagulasyon değerleri (INR, A-PTT, PTT, fibrinojen, d-dimer) gibi labaratuvar parametreleri kaydedildi.

Bunlara ait sonuçlardan DİK skorlaması ISTH kriterlerine göre hesaplandı. Labaratuvar sonuçlarına göre kan ve kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu-ERS, taze donmuş plazma-TDP, tazekan, random, trombosit süspansiyonu, fibrinojen deriveleri) transfüzyonu yapılan miktarlar not edildi. Fizik muayane bulgularında DİK şüphesine neden olabilecek peteşi, purpura, mukozalarda kanama, ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde ve vücudun diğer kısımlarında bulunan ekimotik sahalar, jinekolojik muayenede genital traktus yaralanması olan, uterin atoni ve uterus rüptür şüphesi olanlar kaydedildi. Başvuru esnasındaki sistol-diyastol ve nabız değerleri not edildi.

Dış merkezde doğumunu yapan ve postpartum dönemde takip gerektiren hastalara yapılan cerrahi müdahaleler, kliniğe transfer süreleri ve kliniğimizde değerlendirildikten sonra tekrar cerrahi müdahale gereken hastalar ile yapılan cerrahi müdahaleler not edildi. Hastaların taburculuk sonrası gelişen sekel ve komplikasyonlar, ex olan hastaların mortalite nedenleri kaydedildi. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi yerel Etik Kurulundan onay alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 bilgisayar programı kullanıldı. Çalışılan veriler yüzde, ortalama artı/eksi standart sapma olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını anlamak için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılan numerik veriler Student-t testi ile, normal dağılmayanlar Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik verilerin analizinde ise Ki-Kare testi uygulandı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince kliniğimizde 16548 doğum olduğu tespit edildi. Çalışmamıza obstetrik nedenlerle DİK tanısı konulan 52 hasta dahil edilmiştir. Kliniğimizde obstetrik nedenlerle başvuran hastalarda DİK görülme insidansı % 0,314 olarak değerlendirildi. Hastalarımızın 16'si (%30,8) normal doğum ile 36'sı (%69,2) ise sezeryan ile doğum yapmış olduğu izlendi. Hastalar hipertansif gebeliği olanlar (grup-1), post-partum kanama nedeniyle başvuranlar (grup-2), dekolman plasenta olanlar (grup-3) ve diğerleri (grup-4) olmak üzere gruplandırıldı. Gruplara ait demografik veriler ve başvuru esnasındaki hematolojik, biyokimya ve koagülasyon paneli parametreleri tablo 3-6'de verilmiştir.

Tablo-3; grup-1 olgulara ait demografik veriler ve labaratuvar parametreleri (tam kan, biyokimya ve koagulasyon paneli) sonuçları

	N	mean±SD	min.-max.
Yaş	20	29,45±7,67	17-42
Gravida	20	3,9±3,1	1-10
Parite	20	2,6±2,7	0-8
Abortus	20	0,60±0,94	0-3
Yaşayan	19	2,3±2,2	0-7
Hct (%)	20	28,55±7,1	13,2-43,8
Hgb (g/dL)	20	9,7±6,7	6,29-13,2
Plt (K/uL)	20	45.335±22.328	11.200-90.200
WBC (K/uL)	20	12.414 ±5.637	4.620-25.700
MPV (fL)	20	3,97±4,55	0.00-10.40
ALT	20	400,2±380,4	13-1243
AST	20	937,5±986,4	18-3530
LDH	20	1750,6±953,2	277-4481
Üre	20	55,6±33,8	17-124
Cr.	20	4,8±1,7	0.47-4.76
t.bilirubin	20	6,4±8,5	0.3-37,5
INR	20	1,75±0,68	0.81-3,75
aPTT	20	58,9±33,8	22.0-164.8
PTT	20	22,4±8,2	9.7-36.0
fibrinojen	20	83,3±57,4	12-258

Tablo-4; grup-2 olgulara ait demografik veriler ve labaratuvar parametreleri (tam kan, biyokimya ve koagulasyon paneli) sonuçları

	N	mean±SD	min.-max.
Yaş	22	31,9±6,2	20-43
Gravida	22	4,7±3,7	1-16
Parite	22	3,6±2,6	1-12
Abortus	22	0,95±2,68	0-13
Yaşayan	22	3,3±2,5	0-11
Hct (%)	22	25,4±6,6	9,37-36,0
Hgb (g/dL)	22	8,8±2,2	3,31-12,7
Plt (K/uL)	22	55.863±22.723	21.700-104.000
WBC (K/uL)	22	11.164±5.824	3.290-30.600
MPV (fL)	22	6,4±3,2	0,0-10,2
ALT	22	58,1±122,3	6-508
AST	22	127,6±264,5	10-915
LDH	22	524,7±541,0	118-1.846
Üre	22	28,1±22,8	7-114
Cr.	22	2,1±5,3	0,36-25,0
t.bilirubin	22	1,7±2,5	0,20-11,8
INR	22	1,7±0,7	1,10-3,94
aPTT	22	72,3±46,1	24,7-177,3
PTT	22	20,79±9,03	13,2-50,0
fibrinojen	22	78,6±35,6	32-174

Tablo-5; grup-3 olgulara ait demografik veriler ve labaratuvar parametreleri (tam kan, biyokimya ve koagulasyon paneli) sonuçlar

	N	mean±SD	min.-max.
Yaş	4	29,8±4,6	23-33
Gravida	4	4,3±1,7	2-6
Parite	4	3,8±1,9	1-5
Abortus	4	0,3±0,5	0-1
Yaşayan	4	2,8±1,5	1-4
Hct (%)	4	23,6±6,1	18,1-32,2
Hgb (g/dL)	4	8,03±1,92	6,2-10,7
Plt (K/uL)	4	75.525±49.334	21.500-138.000
WBC (K/uL)	4	13.590±4761	7.660-18.800
MPV (fL)	4	5,6±3,7	0,0-7,8
ALT	4	12,3±6,9	6-20
AST	4	24,3±10,9	10-35
LDH	4	381,8±76,3	278-448
Üre	4	23,3±6,1	16-30
Cr.	4	0,60±0,07	0,52-0,67
t.bilirubin	4	0,92±0,68	0,20-1,50
INR	4	1,4±0,2	1,10-1,54
aPTT	4	61,60±33,98	26-106,9
PTT	4	16,6±2,6	12,7-18,3
fibrinojen	4	92,0±31,4	65-137

Tablo-6; grup-4 olgulara ait demografik veriler ve labaratuvar parametreleri (tam kan, biyokimya ve koagulasyon paneli) sonuçları

	N	mean±SD	min.-max.
Yaş	6	30,2±3,8	26-36
Gravida	6	5,3±4,5	2-11
Parite	6	3,2±3,5	1-10
Abortus	6	1,3±2,8	0-7
Yaşayan	6	3,0±3,5	1-10
Hct (%)	6	31,3±9,9	21,1-47,5
Hgb (g/dL)	6	10,5±3,2	7,2-15,7
Plt (K/uL)	6	59.483±44.655	11.700-105.000
WBC (K/uL)	6	5,1±6,0	2.750-34.500
MPV (fL)	6	15.986±12.383	0,0-13,9
ALT	6	79,8±128,7	15-342
AST	6	228,0±318,5	23-867
LDH	6	901,2±693,2	187-1.995
Üre	6	130,2±149,1	15-413
Cr.	6	3,00±2,99	0,52-8,46
t.bilirubin	6	2,40±3,03	0,30-8,40
INR	6	1,57±0,38	0,90-1,98
aPTT	6	53,8±22,3	22,7-81,5
PTT	6	21,5±3,4	17,4-27,2
fibrinojen	6	146,7±184,3	39-520

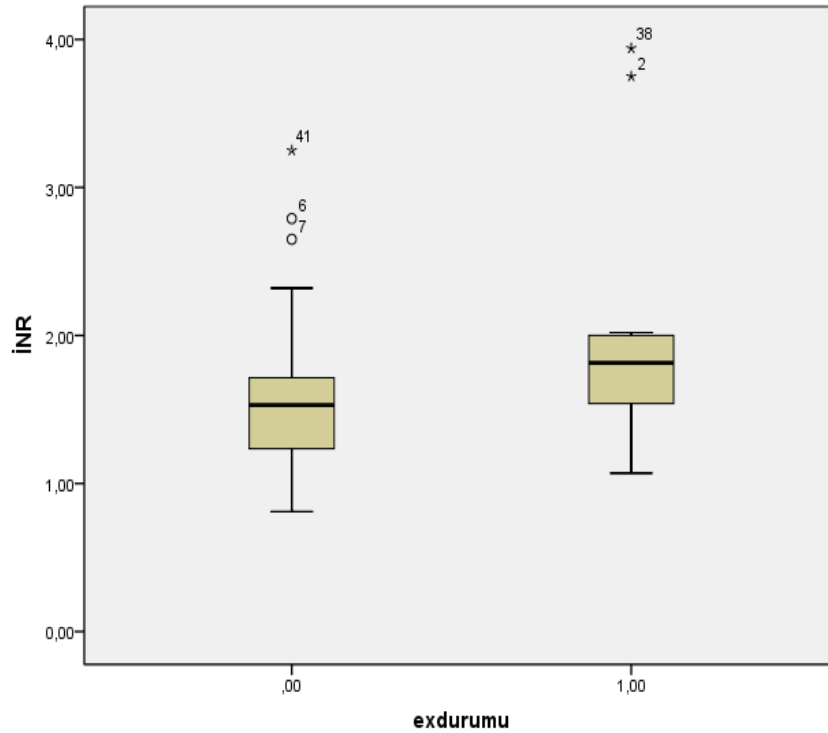
Grup-1 ve grup-2 kendi aralarında laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandığında hgb, ALT, AST, LDH, üre, cr. ve total bilirubin değerleri ile sistol-diastol TA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu fakat diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (tablo-7).

Tablo-7: Grup-1 ve grup-2 olguların laboratuvar ve TA değerlerinin karşılaştırılması

	DIK grup	N	mean±SD	p
Hct (%)	1	20	28,5±7,1	0,994
	2	22	25,4±6,6	
Hgb (g/dL)	1	20	9,7±6,7	0,212*
	2	22	8,8±2,2	
Plt (K/uL)	1	20	45.335±22.328	0,812*
	2	22	55.863±22.723	
WBC (K/uL)	1	20	12.414±5.637	0,520
	2	22	11.164±5.824	
ALT	1	20	400,2±380,4	0,000*
	2	22	58,1±122,3	
AST	1	20	937,5±986,4	0,001*
	2	22	127.6±264,5	
LDH	1	20	1750,6±953,2	0,130*
	2	22	524,7±541,0	
Üre	1	20	55,6±33,8	0,027*
	2	22	28,1±22,8	
kr.	1	20	4,8±1,7	0,162*
	2	22	2,1±5,3	
t.bilirubin	1	20	6,4±8,5	0,017*
	2	22	1,7±2,5	
INR	1	20	1,75±0,68	0,962
	2	22	1,7±0,7	
aPTT	1	20	58,9±33,8	0,080
	2	22	72,3±46,1	
PTT	1	20	22,4±8,2	0,682
	2	22	20,79±9,03	
fibrinojen	1	20	83,3±57,4	0,489
	2	22	78,6±35,6	
d-dimer	1	20	16,3±12,1	0,255
	2	22	20,6±50,0	
sistol	1	20	143,5±42,3	0,142*
	2	22	95,0±33,1	
diastol	1	20	87,5±30,6	0,076*
	2	22	59,2±22,4	

P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grup-1 olgular kendi içerisinde labaratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde ex hastalarda INR değerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu ($p<0,139$), LDH, üre, cr., t.bilirubin, D-dimer ve yoğun bakımda sürelerinin arttığını, fibrinojen seviyesinin düşük olduğu fakat bunların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Ex olan hastalarla diğer hastalar kıyaslandığında kaogulasyon parametrelerinden INR değerinin yükseldiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,078$) (figüre-1). Bununla beraber tüm hastalar değerlendirildiğinde ex olan hastalarda ALT, AST, üre, cr., fibrinojen değerlerinin daha düşük olduğu LDH, t.bilirubin ve D-dimer değerlerinin diğer hastalarla kıyaslandığında daha yüksek olduğu gözlemlendi (tablo-8).

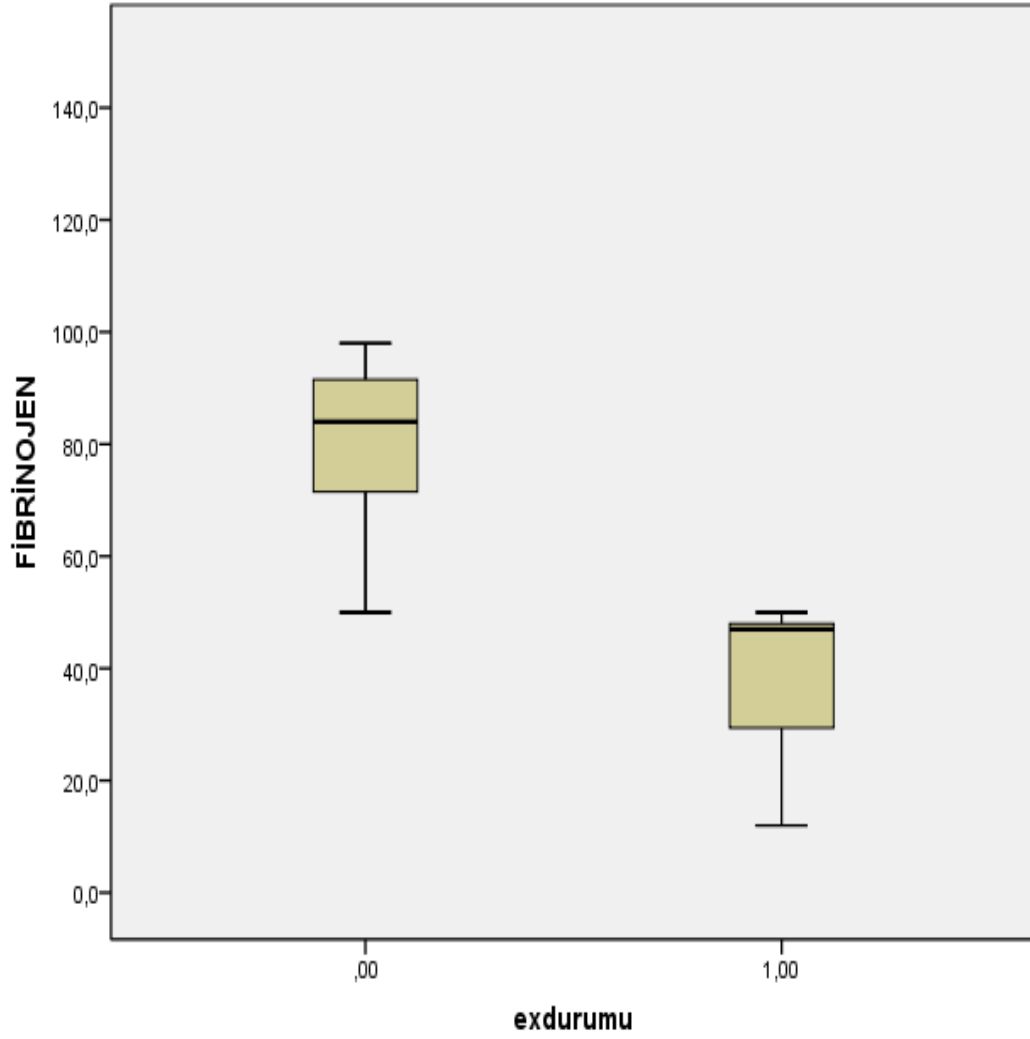


Figüre-1; ex olan hasta (1.00) ve diğer hastalar (0.00) arasında INR değerinin gösterimi ($p<0,078$)

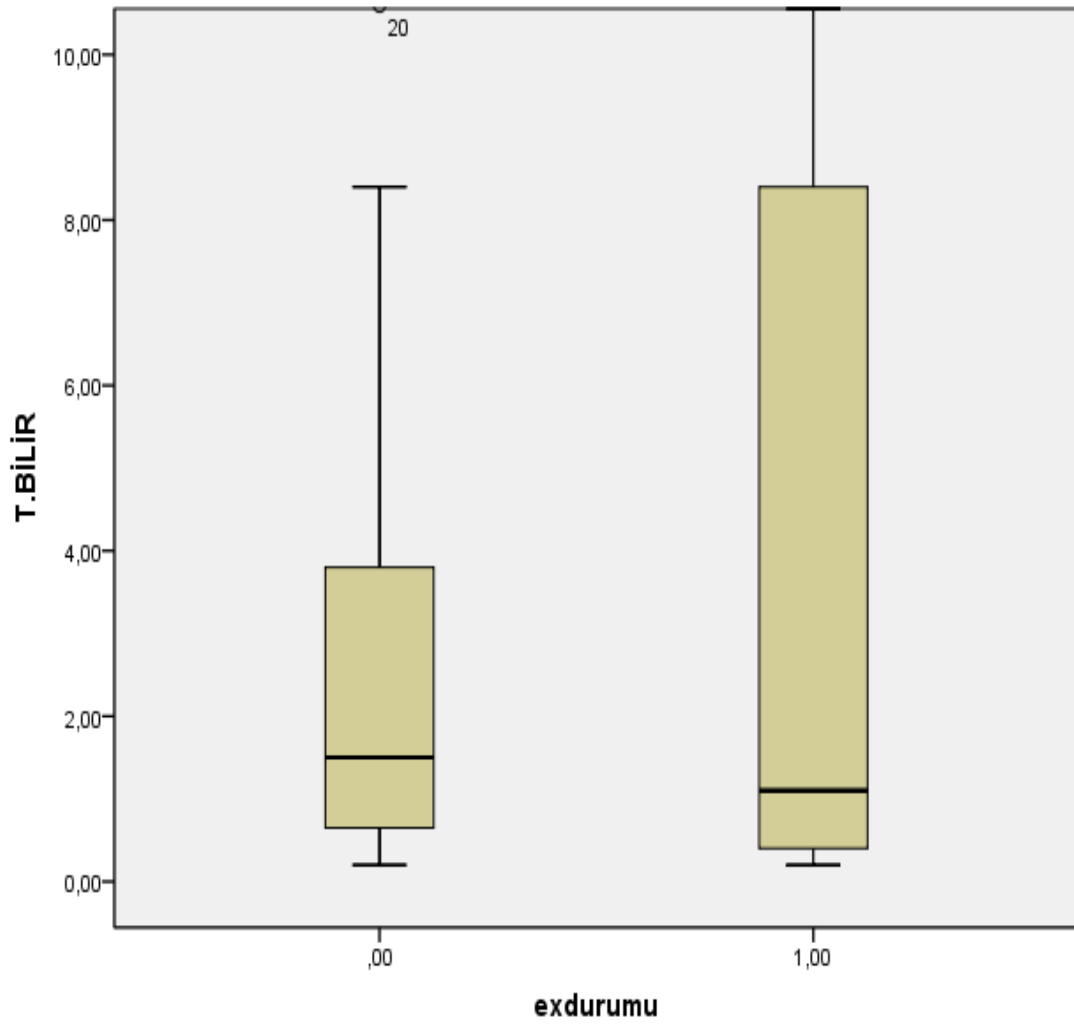
Tablo-8; Ex olan ve diğer hastaların labaratuvar ve TA değerlerinin karşılaştırılması.
P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

	ex durumu	N	mean±SD	p
Hct (%)	1	12	28,7±5,8	0,362
	0	40	26,6±7,7	
Hgb (g/dL)	1	12	10,0±2,1	0,415
	0	40	10,0±5,2	
plt (K/uL)	1	12	63.491±30.303	0,241
	0	40	50.820±27.555	
WBC (K/uL)	1	12	11.780,0±8.023	0,480
	0	40	12.570±6.311	
ALT	1	12	166,8±225,4	0,617
	0	40	195,2±322,0	
AST	1	12	329,3±384,0	0,617
	0	40	476,7±827,4	
LDH	1	12	1.370,2±1.278,0	0,221
	0	40	926,2±781,6	
üre	1	12	46,6±36,6	0,680
	0	40	51,1±68,2	
kr.	1	12	1,53±1,08	0,367
	0	40	2,06±4,11	
t.bilirubin	1	12	6,4±11,1	0,819
	0	40	2,7±2,8	
INR	1	12	2,04±0,9	0,021
	0	40	1,56±0,5	
aPTT	1	12	74,8±45,2	0,282
	0	40	60,9±36,1	
PTT	1	12	24,1±9,3	0,062
	0	40	20,3±7,3	
fibrinojen	1	12	61,7±27,4	0,060
	0	40	97,6±82,4	
d-dimer	1	12	32,8±66,6	0,480
	0	40	12,2±11,1	
sistol	1	12	118,3±38,2	0,752
	0	40	114,5±41,8	
diastol	1	12	73,8±21,6	0,504
	0	40	70,8±29,3	

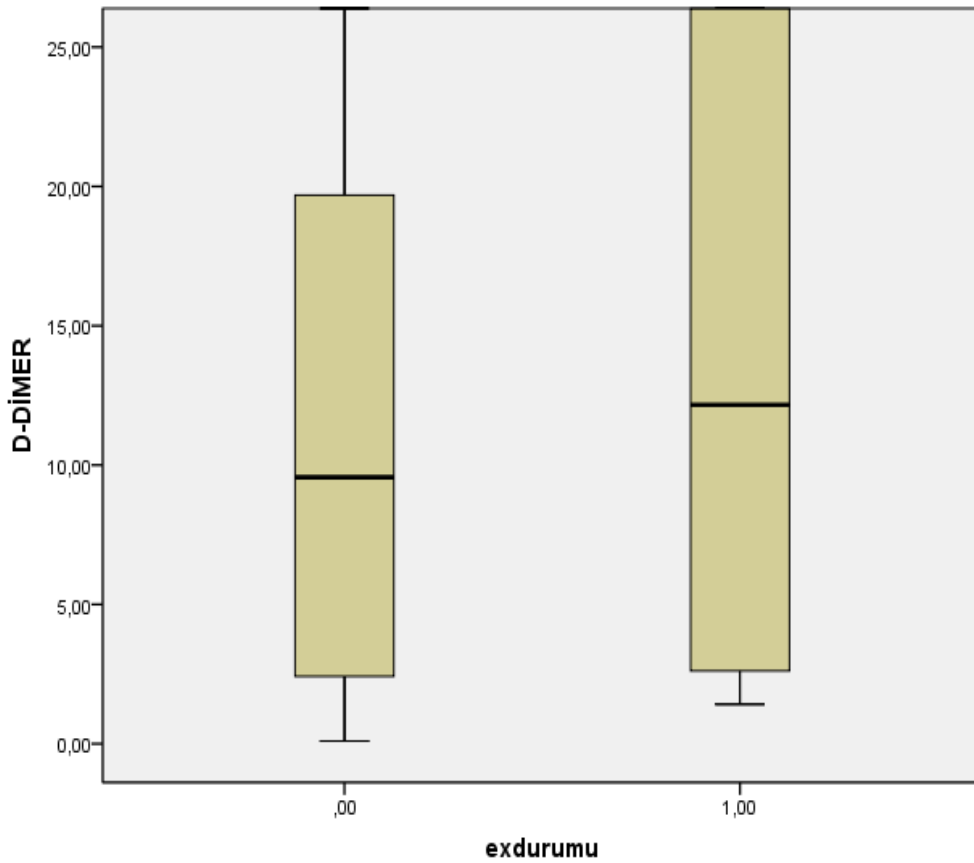
Bu değerler içerisinde sadece INR'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu fibrinojen, t.bilirubin, d-dimer değerleri arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (figüre-2,3,4).



Figüre-2; ex olan hasta (1.00) ve diğer hastalar (0.00) arasında fibrinojen değerinin gösterimi (**p=0,060**)



Figüre-3; ex olan hasta (1.00) ve diğer hastalar (0.00) arasında t.bilirubin değerinin gösterimi (**p=0,819**)



Figüre-4; ex olan hasta (1.00) ve diğer hastalar (0.00) arasında d-dimer değerinin gösterimi (**p=0,480**)

Hastalar yoğun bakımda kalma süreleri açısından değerlendirildiğinde ex olan hastalarda ortalama 16.0 ± 19.33 gün, diğer hastalarda ise ortalama 10.78 ± 13.04 gün olduğu izlendi. Yoğun bakımda kalma süreleri arasında fark olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalara transfüze edilen kan ve kan ürünleri tablo-9’de gösterilmiştir. Bütün hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde transfüze edilen ERS, TDP, setten aferez süspansiyonu, fibrinojen deriveleri, random süspansiyonları ve taze kan miktarları arasında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Tablo-9: Hastalara transfüze edilen kan-kan ürünleri ve miktarları

$P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

	ex durumu	N	mean±SD	p
ERS	1	12	5,2±4,9	0,430
	0	40	5,4±4,5	
TDP	1	12	5,5±3,5	0,701
	0	40	5,0±3,8	
Random süspansiyon	1	12	1,3±1,9	0,471
	0	40	1,7±2,5	
Setten trombosit süspansiyonu(aferez)	1	12	1,9±2,9	0,029
	0	40	1,7±1,8	
Fibrinojen derivesi	1	12	1,8±2,0	0,538
	0	40	1,7±1,6	
taze kan	1	12	1,9±3,6	0,217
	0	40	1,7±2,1	

Başvuru esnasında hesaplanan DİK skorlamalarında ex olan hastaların tamamının aşikar DİK kriterlerine (≥ 5 puan) uygun olarak ortalama değerlerinin ($5,75 \pm 2,34$) olduğu ve bu değerlerin diğer hastalara göre yüksek olduğu ($4,97 \pm 2,00$) izlendi. Ex olan grupta DİK skorlaması diğer hastalara göre yüksek olmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,303$) (Figüre-5).

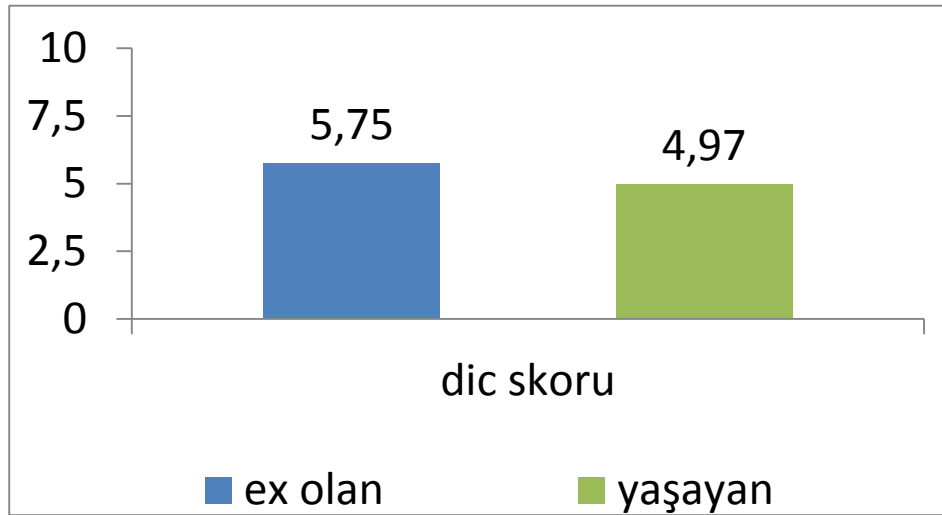


Figure-5; ex olan hasta ve diğer hastalar arasında DİK skoru değerlendirmesi (P=0,314)

Gelişen DİK nedeniyle 12 hastamız (12/52) ex oldu ve mortalite oranı %23,1 olarak tespit edildi. Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde grup-1 hastalarda mortalite oranı % 25 (5/20), grup-2 hastalarda mortalite oranı % 22,7 (5/22) grup-4 de %33,3 (2/6) olarak izlenirken grup-3 (0/4) hasta grubunda ise mortaliteye rastlanılmadı.. Postpartum dönemde 15 hasta (%28,8) şifa ile eksterne edilmiş ve herhangi bir morbidite izlenmemiştir. Hastalarımızın tamamını değerlendirdiğimizde postpartum dönemde morbidite ve mortalite oranımız %61,2 olarak gözlenmiştir. Taburculuk esnasında veya sonrasında sonrası en sık görülen morbiditelerimiz; beş hastamızda (%9,6) ABY, dört hastamızda (%7,7) PRES, iki hastamızda (%3,8) sepsis, on hastamızda (%19,2) solunum yetmezliği, bir hastamızda (%1,9) karaciğerde hematoma, bir hastamızda (%1,9), bir hastamızda (%1,9) İKK, bir hastamızda (%1,9) ARDS ve bir hastamızda (%1,9) karaciğer yetmezliği geliştiği gözlenmiştir.

Ex olan 12 hastamızın 5'i ABY'ye bağlı, 3'ü sepsise bağlı, 2'si SAK'a bağlı ve diğer iki hasta da HİE ve ARDS'ye bağlı mortalite geliştiği tespit edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada obstetrik nedenli DİK insidansı % 0,3 olarak bulundu ve bu oran literatürde yer alan, bölge hastanelerinde yapılmış çalışmalardaki insidanslara göre daha yüksek izlenmiştir (73-75). Kor-anentakul ve ark. (74) çalışmalarında DİK prevelansını daha yüksek beklediklerini fakat hastaların başka merkezler transfer edilmesi, geliş anında hastalara hızlıca uygulanan cerrahi ve medikal tedavilerin bu oranı azalttığını bildirmişlerdir. Oranımızın yüksek olmasında hastanemizin de diğer çalışmaların yapıldığı merkezler gibi bölgede bulunan yüksek riskli ve komplike gebeliklerin transfer edildiği bir merkez olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca hastanemiz bölgede yoğun bakım hizmetlerinin verildiği, maternal ve perinatal bakımın yapıldığı ileri bir merkez olmasının da insidansın yüksek çıkmasında rol oynamaktadır. Rattray ve ark. (75) tarafından yapılan çalışmada DİK'e bağlı mortalite oranı 16 da 1 olarak (% 6.25), Tayland'da Kor-anentakul tarafından yapılan bir çalışmada ise 25 hastada 6 olarak (% 24) bildirilmiştir.

Çalışmamızda DİK'e bağlı mortalite oranı % 23,1 olarak bulundu ve bu oran literatürde obstetrik nedenlere bağlı DİK'li gelişen hastalarda bildirilen maternal mortalite oranındaki çalışmaya benzer olarak izlenmiştir. Hastaların başvuru esnasındaki DİK skorları değerlendirildiğinde ex olan hastaların (12/52) tamamında, diğer olguların ise 26'sında (26/40) DİK skorlaması ≥ 5 olarak tespit edildi. DİK; çeşitli etyolojik faktörlere bağlı gelişen ve multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmesi gereken bir sendromdur. Etyolojideki çeşitliliğe bağlı olarak bir çok tedavi stratejileri geliştirilmiştir. DİK'te görülen temel mekanizma koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu ve bunun ardından ikincil fibrinolitik sistemin aktivasyonudur.

Tedavide primer hastalığın tedavisi, azalan koagulasyon faktörlerinin ve trombositlerin yerine konulması, antikoagulan ajanlar ve antikoagulan yolakların düzenlemesini içerir (76). Bu çalışma obstetrik nedenli DİK olgularının ülkemizde ilk kez değerlendirildiği bir çalışma özelliği taşımaktadır. Bunda obstetrik nedenlere bağlı DİK görülme insidansının düşük ve çalışmamızdaki hasta sayımızın az fakat değerlendirme için yeterli çoğunlukta olması önem arz etmektedir. Bu yüzden çalışmamız bundan sonra yapılacak çalışmalar için bir öncü nitelikte olacağını tahmin etmekteyiz.

Koagulasyon ve kanamanın birlikte gözlenmesi tedaviyi zorlaştırmakta, karışık tedaviler çelişkili bir zemin oluşturmakta. DİK' te koagulasyonu tetikleyen primer faktör TF'dir. Normal şartlar altında endotel, plasenta ve periferik kan hücrelerinden doku faktörü üretimi olmaz. Travma, hipoksi, metabolik hasar, malignite, vaskülit, enfeksiyonlar ve/veya obstetrik komplikasyonlardan sonra endotel hasar oluşabilir ve dolaşıma TF salınımı olmaktadır.

Fibrinolitik aktivitedeki azalma organlarda yaygın fibrin çöküşüne (mikrotrombüs) neden olur, fibrinler fibrinolitik aktivite ile temizlenmezse organların kanlanması bozulur ve organ yetmezliğine neden olur. Yapılan çalışmalarda azalmış fibrinolitik aktiviteyle multiorgan yetmezliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (77). Tarihsel süreç incelendiğinde DİK'e bağlı mortalite oranının %60-80 arasında olduğu gözlenmiştir (78).

Tıp ve teknolojiye paralel olarak mortalitenin giderek azaldığı ve % 30'lara kadar düştüğü gözlenmiştir (79). Çalışmamızda DİK e bağlı mortalite oranı literatürle uyumlu olarak % 23,1 olarak tespit edilmiştir.

Maternal mortalite gelişen olgularımız incelendiğinde beş hastamız hipertansif hastalıklara bağlı, beş hastamızın postpartum kanamaya bağlı, bir hastamızın amnion sıvı embolisine bağlı ve bir hastamızında sepsise bağlı ex olduğunu gözlemledik.

Literatürü incelediğimizde dekolman plasenta ve gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların DİK'e en sık neden olan obstetrik patoloji olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada dekolman plasentalı olgularda intrauterin fetal kayıp varlığının prognozu daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda DİK' en sık neden olan patoloji %42,3 ile postpartum kanama olurken, dekolman plasenta oranı % 7,7 olarak izlenmiştir.

Amniyon sıvısı tromboplastin benzeri etkiyle vücutta DİK gelişimine neden olur. Amniyon sıvı embolisi ve karaciğer yetmezliğinin geliştiği olgularda maternal mortalite oranı yoğun bakım kriterlerinin çok iyi olduğu merkezlerde bile % 60-80 oranında görülmektedir. Çalışmamızdaki olguların sadece birinde amniyon sıvı embolisine bağlı DİK geliştiği gözlemlendi ve mortal seyretti.

DİK'in önemli bulgularından biri trombositopenidir. Vücutta kanama ve trombin üretimi trombosit sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Trombositopenide kemik iliği üretimi artışı olsa da trombositlerin sayılarının az olması ve ömürlerinin kısa olması nedeniyle kanama riski taşımaktadır.

Trombositopeninin yoğun bakımda yatan hastalarda hastane yatış süresini uzattığı ve kötü prognostik faktörle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (80). Çalışmamızda ex olan hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldığında, ex olan hastalarda trombosit sayısının daha düşük ve yoğun bakımda kalma süresinin daha fazla olduğu gözlemlendi, bu da literatürle uyumlu olarak gözlemlendi.

Fibrinojen bir akut faz reaktanı olmakla beraber aynı zamanda DİK skorumda de kullanılmaktadır. Fibrinojen seviyesi şiddetli enfeksiyonların erken evresinde artarken koagulopati varlığında azalma eğilimindedir. Şiddetli enfeksiyonlarda veya sepsis varlığında DİK gelişmediği sürece fibrinojen seviyelerinde azalma görülmeyebilir. Wada ve ark. (81) tarafından yapılan bir çalışmada fibrinojen yüksekliği ile organ yetmezliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunu sekonder fibrinolizisin daha yavaş olmasıyla ilişkilendirip organ yetmezliği ve kötü prognozla sonuçlanacağını belirtmişlerdir. Sawamura ve ark. (82) yaptıkları çalışmada fibrinojen seviyesinin azalması ile sağkalımın kötüleşeceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda fibrinojen seviyesinin ex olan hastalarda fibrinojen seviyesinin diğer DİK'li olgulara göre daha düşük olduğu tespit edilmiş fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Fibrinolitik sistemin kontrolsüz aktivasyonu plazmada fibrin yıkım ürünlerinin artmasına neden olur. FYÜ'nden D-dimer fibrinin plazmin aracılığıyla yıkımı sonucu ortaya çıkar.

D-dimer, çapraz bağlanmış bantların yıkımını gösterir ve FYÜ için spesifiktir. Yükselmiş D-dimer seviyesi artmış pıhtı oluşumunu gösterir. D-dimer seviyesinin gebelikte yükseldiği unutulmamalı ve sübjektif olarak değerlendirilmelidir. Plazma D-dimer seviyesinin ölçümü diğer koagülasyon parametreleriyle birlikte DİK tanısı konulmasında yardımcı bir parametre olarak kullanılmaktadır.

DİK tanısının konulmasında D-dimer seviyesinde artış, fibrinojen seviyesinde azalma gözlenir.

Dhainaut ve ark. (83) yaptıkları çalışmada sepsise bağlı DİK gelişen hastalarda D–dimer değerlerini yüksek bulmuşlar ve düşük fibrinojen, yüksek D–dimer seviyesinin yüksek mortaliteye neden olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ex olan hastalarda d-dimer seviyesinin DİK li diğer olgularla kıyaslandığında artmış olduğunu bunun da literatürle uyumlu olduğu izlendi. Toh ve ark. (84) çalışmalarında DİK’li olguların % 90’dan fazlasında Faktör-V ve fibrinojen seviyelerinin düşmesi, FYÜ’nin artışı ile PTT ve aPTT değerleri uzadığını belirtmişlerdir. aPTT normal değerinin geniş bir aralıkta olmasından dolayı DİK tanısında bir kriter olarak kabul edilmez.

Koagülasyon parametrelerinde INR değeri hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Karakükçü ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada hem PTT hem de aPTT testlerini ikinci ve altıncı saatlerde ileri derecede uzadığını tespit etmişlerdir (85). Çalışmamızda koagülasyon parametrelerinden aPTT, PTT ve INR değerlerinin uzadığını gözlemledik. Bu parametrelerden özellikle INR yüksekliğinin ex olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik ($p<0,078$).

Biyokimya sonuçlarında bakılan parametrelerde ALT, AST, t.bilirubin, üre, cr. değerlerinin ex olan hastalarda diğer hasta gruplarıyla benzer olduğunu fakat LDH’nın yükseldiğini gözlemledik. Bu sonuçlar sonrası DİK’e bağlı gelişen mortalite üzerinde LDH artışının önceden uyarıcı bir etkisinin olabileceği kanaatine vardık. Dış merkezden gönderilen hastalar kadın doğum uzmanı tarafından değerlendirilip, lüzumu halinde ilk müdahalesi yapılarak sevk edildiği tespit edilmiştir. Hastalarda morbidite ve mortalite gelişimini azaltan en önemli faktör hızlı bir şekilde başlanan medikal tedavi veya uygulanan cerrahi gereksinimdir.

DİK gelişen hastaların %42,3'ünün postpartum kanamaya bağlı geliştiği düşünülürse hastalara uygulanacak kan ve kan ürünleri transfüzyonunun ne denli hayati olduğu görülecektir.

DİK'in major tedavisinin eksileni yerine koyma ve altta yatan primer patolojiyi düzeltme olduğu unutulmamalıdır. Hastanemiz tersiyer bir merkez olduğundan ve bünyesinde kan bankası barındırması gibi avantajlardan dolayı acil şartlarda kan temini sıkıntımız bulunmamaktadır. Postpartum kanamalı hastalarda öncelikle dokunun oksijen ihtiyacını sağlamak amacıyla ERS ilk tercih olmalıdır. Acil kan transfüzyonunun özellikle postpartum kanamalı hastalarda hayat kurtarıcı rol oynadığı unutulmamalıdır. Hastaların labaratuvar tetkiklerin incelenmesi ile tamkanda trombosit eksikliği görülen olgulara setten trombosit süspansiyonu, random tedavisi verilebilir.

Koagulasyon parametrelerinin incelenmesi transfüzyon ihtiyacı gerekli hastalar için mutlaka yapılması gereken tahliller arasındadır. Bu hastalarda eksik olan faktörlerin yerine konması amacıyla gereğinde TDP, kriyopresipitat, izole fibrinojen deriveleri veya son yıllarda kullanıma giren ve maliyeti yüksek olan rekombinant aktive faktör VII içeren preparatlar kullanılabilir.

Çalışmamızda hastalara verilen kan ve kan ürünleri incelendiğinde ex olan hastalarımıza taze kan, fibrinojen derivesi, setten trombosit süspansiyonu ve TDP miktarlarının diğer gruba göre daha yüksek olduğunu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını değerlendirdik. Verilen kan ve kan ürünlerine bakıldığında ex olan hastalarda tüketim koagulopatisinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Başvuru esnasında uygun hastalarda cerrahi tedavi hasta prognozu üzerinde etkili olmaktadır.

Tayland’da geniş serili yapılan çalışmada en sık yapılan cerrahi girişimin post-partum histerektomi olduğu bildirilmiş ve en sık endikasyonda uterin atoni olarak belirtilmiştir (76). Çalışmamızda yer alan hastalara en sık yapılan cerrahi %30,8 (16/52) ile sezeryan ile doğum olduğu gözlemlendi. Bununla beraber 15 hastaya (%28,8) medikal tedavi desteği sağlandı. Postpartum kanama nedeniyle başvuran hastalarımızın ikisine postpartum histerektomi, dört hastaya BİİAL (bu hastaların ikisine dış merkezde TAH yapılmış), altı hastaya TAH+BİİAL ve dört hastaya da b-lync kompresyon süturu+BİİAL uygulandı. Çalışmalarda BİİAL’nun fertilitte koruyucu cerrahi yaklaşımda postpartum kanamalı hastalarda histerektomiye tercih edildiği gözlenmektedir (86). Kliniğimizde seçilmiş vakalarda BİİAL’nun histerektomiye alternatif oluşturduğu kanaatindeyiz. Çalışmamızda yer alan hastalardan birinde karaciğer yetmezliğine bağlı acil transplantasyon gereksinimi duyulmuş ve hasta karaciğer transplantasyon yapılan merkeze sevk edilmiştir.

DİK nadir görülen fakat geliştiği durumlarda ileri destek tedavilerinin sağlandığı merkezlerde bile morbidite ve mortalitesinin yüksek olmasından dolayı özellikle obstetrisyenler açısından tanı-tedavi ve takibinin önem arz ettiği klinik bir fenomendir. DİK’e bağlı incelendiğinde beş olgumuzun ABY nedeniyle, üç olgumuzun sepsis nedeniyle, iki olgumuzun SAK nedeniyle, birer olgumuzun da HİE ve ARDS’ye bağlı ex olduğu tespit edilmiştir.

Yoğun bakım tedavileri sonrası eksterne edilen 40 hastanın sadece 15 inde (%37,5) herhangi bir komplikasyon görülmezken morbidite oranımız %62,5 olarak tespit edilmiştir. Hastalarımızda en sık görülen morbiditeler ise solunum yetmezliği, ABY, PRES, sepsis, ARDS, İKK ve karaciğer yetmezliği idi.

Literatürde incelenen çalışmalarda morbiditeyi arttıran nedenler arasında masif kan transfüzyonu, major cerrahi yaklaşımlar, hipovolemiye bağlı ABY gelişimi üzerinde vurgu yapılmaktadır.

Mortalite ve morbiditelerin etyolojilerine bakıldığında hastaların prenatal bakımlarının önemi fark edilmektedir. Özellikle doğum sonrası gelişen hipovolemik şok düşünülen hastalarda acil replasmanın yapılmadığı veya yapılamadığı göz önüne alındığında ABY tablosunun gelişiminin morbidite ve mortalite üzerine etkisi aşikardır. Çalışmamızda masif transfüzyonun, yoğun bakımda kalma süresinin, ABY gelişen hastalarda mortalitenin yüksek seyrettiği gözlenmekte ve bu da literatürle uyumlu görülmektedir. Morbidite ve mortaliteyi arttıran bir diğer klinik antite gebeliğin hipertansif hastalıklarıdır. Özellikle ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP’li olguların dahil edildiği bu çalışmada (TA değerleri $\geq 160/100$ mm/Hg) üç hastanın ex (bir hasta HİE nedeniyle, iki hasta SAK nedeniyle) beş hastada morbidite (dört hastada PRES, bir hastada İKK nedeniyle) gelişmesi nedeniyle terminal döneme yaklaşımadan prenatal bakım sağlanarak hastalarda bu tabloların önlenileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; DİK obstetrik nedenlere bağı gelişebilen mortalite ve morbiditesi yüksek bir fenomendir. Primer bir hastalık olmayıp, altta yatan çeşitli etyolojik faktörler bağı koagulan-antikoagulan sistemlerin kontrolsüz aktivasyonu ile gelişen, trombosit, lökosit, endotel hücre hasarı ve buna bağı etkileşimlerin olduğu, çeşitli inflamatar sitokinlerin rol aldığı, klinikte kanama ve tromboz ile kendini gösteren bir sendromdur. Tanı sadece anormal labaratuvar parametrelerle değil altta yatan hastalığın varlığı ve eşlik eden klinik bulgular ile konulmalıdır. Tanıda uygun labaratuvar parametreleri olarak tam kan (hgb, htc, WBC, trombosit sayısı), koagulasyon paneli (a-PTT, PTT, fibrinojen seviyesi, INR, d-dimer) kullanılarak DİK skorlaması yapılmalıdır. Tedavide önceliğin etyolojik nedenin ortadan kaldırılması ve destekleyici tedaviyle başarının sağlanabileceği, bununda ancak ameliyathane, yoğun bakım, kan bankası, multidisipliner yaklaşımın gerektiği merkezlerde olabileceği akılda tutulmalıdır. DİK gelişimi öncesi erken tanı ve tedavinin başlanması morbidite ve mortalite üzerine azaltılmasında yardımcı olabilir. DİK gelişmiş olgularda altta yatan etyolojik faktöre bağı postpartum gelişebilecek komplikasyonlar üzerinde fikir verebilir.

Özellikle DİK prognozu hakkında günümüzde yapılan çalışmalar az sayıda vakalarla sınırlıdır. Çalışmamız hasta sayısı açısından az ama fikir verme açısından yeterli olduğu kanaatindeyiz. Bu sonuçlara göre yükselmiş INR değerinin (>2,0) ve takiplerde artan LDH değerinin mortalite tahmininde öngöründe bulunabileceğini düşünmekte ve bunun için daha geniş serili çalışmaların olması kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Levi M. Disseminated intravascular coagulation: what's new? Crit Care Clin 2005; 21: 449–467.
- 2) Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2003;17: 149-76.
- 3) Taylor FB Jr, Kinasewitz GT. The diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Curr Hematol Rep. 2002; 1: 34-40.
- 4) Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. Ann Med. 2004; 36: 41-9.
- 5) Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. Clin Appl Thromb Hemost. 2002; 8: 1-31.
- 6) Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 2004; 32: 2416-21.
- 7) Seligsohn U, Hoot WK. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Beutler E, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (eds). Willams Hematology. 7th edition. Mc Graw–Hill, Pensilvellia 2006, pp. 1959–81.
- 8) Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999; 341: 586–92.
- 9) Schneider CL. Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) with defibrinationas one of the end results during placenta abruptio. Surg Gynecol Obstet. 1951;92:27-34.

- 10) MC Kay DG, Hardaway RM 3rd, Wahle GH Jr, Hall RM, Burns R.
Pathologic study of intravascular coagulation following incompatible blood transfusion in dogs. II. Intra-aortic injection of incompatible blood. *Am J Surg.* 1956;91:32-40.
- 11) Hardaway RM, MC Kay DG. The syndromes of disseminated intravascular coagulation. *Rev Surg.* 1963;20:297-328.
- 12) Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM (eds). *Consultative hemostasis and thrombosis*. First edition WB. Saunders company, Philadelphia 2002, pp. 165–178.
- 13) Wada H. Disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta.* 2004; 344: 13-21.
- 14) Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation—on behalf of the Scientific Subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–30.
- 15) Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost.* 1978; 39: 122-34.
- 16) Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol.* 1994; 47: 113-7.
- 17) Monagle P, Andrew M. Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds), *Nathan and Oski's hematology of Infancy and Childhood* (6th ed) Saunders, Philadelphia. 2003, pp. 1633-5.
- 18) Franchini M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: an update. *Clin Lab.* 2005; 51: 633-9.

- 19) Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J.* 2006; 4: 4.
- 20) Osterud B, Bjorklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 605-17.
- 21) Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-23.
- 22) Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 633-8.
- 23) Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi GC. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2010 Jun; 36(4): 404-18.
- 24) Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med.* 2002; 30: 241-50.
- 25) Biemond BJ, Levi M, ten Cate H, et al. Complete inhibition of endotoxin induced coagulation activation in chimpanzees with a monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost* 1995; 73: 223–30.
- 26) Hambleton et al. Coagulation: Consultative Hemostasis Hematology. American Society of hematology Education Program Book. 2002: 1: 335-52.
- 27) De Jonge E, van der Poll T, Kesecioglu J, Levi M. Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: rationale for use and clinical experience. *Semin Thromb Hemost.* 2001; 27: 667-74.
- 28) Buller HR, ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med.* 1989; 87: 44-8.

- 29) Seitz R, Wolf M, Egbring R, Havemann K. The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol.* 1989; 43: 22-8.
- 30) Kessler CM, Tang Z, Jacobs HM, Szymanski LM. The suprapharmacological dosing of antitrombin concentrate for staphylococcus aureus-induced disseminated intravascular coagulation in guinea pigs: substantial reduction in mortality and morbidity. *Blood* 1997; 89: 4393–401.
- 31) Mesters RM, Mannuchi PM, Coppola R, Keller T, Osterman H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996; 88: 881–6.
- 32) Thijs LG. Coagulation abnormalities in sepsis. *Biomedical Progress* 2001; 14: 24–60.
- 33) Senno SL, Pechet L. Clinical implications of elevated PAI-1 revisited: multiple arterial thrombosis in a patient with essential thrombocythemia and elevated plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels: a case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 1999; 8: 105-12.
- 34) Martin NB, Jamieson A, Tuffin DP. The effect of interleukin-4 on tumour necrosis factor α induced expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1993; 70: 1037-42.
- 35) Mesters RM, Florke N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost.* 1996; 75: 902-7.

- 36) Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med*. 2000; 28: 1777-80.
- 37) Toh CH. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001; 27: 653-6.
- 38) Ho LWW, Kam PCA, Thong CL. Disseminated intravascular coagulation. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2005; 16: 151–61.
- 39) Asakura H, Takahashi Y, Kubo AS, et al. Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in lipopolysaccharide–induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Crit Care Med* 2006; 34: 2421–25.
- 40) Septic Shock. In: Salyers AA, Whitt DD (eds). *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. ASM Press, Washington DC 1994, pp. 56–60.
- 41) Kern WF. *PDQ Hematoloji*. BC Deckers Inc. London, 2005 pp, 381-429.
- 42) Dempfle CE: Coagulopathy of sepsis. *Throm Haemost* 2004; 91: 213–24.
- 43) Isumi Y, Shoji H, Sugo S et al. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology*. 1998; 139: 838-46.
- 44) Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost*. 1999; 82: 165-74.
- 45) Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost*. 1996; 22: 69-88.
- 46) Wada H, Kobayashi T, Abe Y et al. Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1253-8.
- 47) Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895–1906.
- 48) Hoppener MR, Büller HR. New anticoagulants and thromboprophylaxis. *Br J Surg* 2005; 92: 259–261.

- 49) Massimo F, Giuseppe L, Franco M. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006; 4: 1–9.
- 50) Gando S, Tede I, Kubo M, et al. Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med* 1992; 20: 594–600.
- 51) Wilson JJ, Neame PB, Kelton JG. Infection-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.* 1982; 8: 217-33.
- 52) Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.* 2005; 128: 2864-75.
- 53) Gando S, Kameue T, Matsuda N et al. Serial changes in neutrophil-endothelial activation markers during the course of sepsis associated with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2005; 116: 91-100.
- 54) Sagraves SG, Toschlog EA, Rotondo MF. Damage control surgery--the intensivist's role. *J Intensive Care Med* 2006; 21: 5.
- 55) Guzel AI, Kuyumcuoglu U, Celik Y. Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet* (2011) 283: 1227–32.
- 56) Roberts JM M. Pregnancy related hypertension.(In): Creasy RK, Resnik R. eds. *Maternal–Fetal Medicine.* 5 th ed. Philadelphia: WB Saunders company, 2004: 859-99.
- 57) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol,* 2000; 183: 1-22.
- 58) Sak ME, Evsen MS, Soyduñ HE, Turgut A, Ozler A, Sak S, Celik Y, Gul T. Risk factors for maternal mortality in eclampsia: analysis of 167 eclamptic cases. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences,* 2012; 16: 1399-1403.

- 59) Sibai BM. Imitator of severe preeclampsia obstet Gynecol 2007; 109: 956-66
- 60) Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the HELLP syndrome. Obstet Gynecol 2004; 103: 981-91.
- 61) Midgley DY, Hardug K: The mirror syndrome Eur J obstet Gynecol and Reprod Biol 2000; 8: 201
- 62) Sibai BM, Ramadan BK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1000-6.
- 63) Steegers EAP, van der Post J. Hypertension in pregnancy. Textbook of Perinatal Medicine. Kurjak A (ED). Bath, UK, the Parthenon Publishing Group, 1998: 1889-99.
- 64) Hall DR. Abruptio Placentae and Disseminated Intravascular Coagulopathy. Semin Perinatol 2009; 33: 189-95.
- 65) Nge N ve Bhide () Antepartum haemorrhage. Curr Obstet Gynecol, 2006; 16: 79-83.
- 66) Steiner PE, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. JAMA 1986; 255 (16): 2187-203.
- 67) Samueloff A, Xenakis EM, Berkus MD, Huff RW, Langer O. Recurrent stillbirth: significance and characteristics. J Reprod Med 1993; 38: 883-6.
- 68) Pritchard JA. Hematological problems associated with delivery, placental abruption, retained dead fetus and amniotic fluid embolism. Clin Hematol 1973; 2: 563.

- 69)Evsen MS, Sak ME, Soydinc HE, Caca FNu, Obut M, Gul T. Retrospective analysis of placenta accreta: management strategies – evaluation of 41 cases. Ginekol Pol. 2012, 83, 500-3.
- 70)Turgut A, Ozler A, Evsen MS, Soydinc HE, Goruk NY, Karacor T, Gul T. Uterine rupture revisited: Predisposing factors, clinical features, management and outcomes from a tertiary care center in Turkey. Pak J Med Sci 2013;29(3): doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.293.3625>.
- 71)Chen JB, Leung J, Hsu KT. Acute renal failure after snakebite: a report of four cases. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1997; 59: 65-69.
- 72)Parkin JD, Ibrahim K, Dauer RJ, Braitberg G. Prothrombin activation in eastern tiger snake bite. Pathology 2002; 34: 162-166.
- 73)Liang BL, Hong DH. Diagnosis and management of obstetric acute disseminated intravascular coagulation. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1992; 27: 147–9.
- 74)Kor-anantakul O, Lekhakula A. Overt disseminated intravascular coagulation in obstetric patients. J Med Assoc Thai 2007; 90: 857–64.
- 75)Rattray D, Colleen M, Baskett T. Acute Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetrics: A Tertiary Centre Population Review (1980 to 2009) J Obstet Gynaecol Can 2012; 34(4): 341-347.
- 76)De Jonge ELM, Christiaan SP, van Deventer SJH. Current Drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. Drugs 1998; 55: 767–77.
- 77)Asakura H, Suga Y, Aoshima K, et al. Marked difference in pathophysiology between tissue factor and lipopolysaccharide–induced disseminated intravascular coagulation in rats. Crit Care Med 2002; 30: 161–64.

- 78) Munoz MC, Montes R, Hermida J, et al. Effect of the administration of recombinant hirudin and/or tissue-plasminogen activator (t-PA) on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation model in rabbits. *Br J Haematol* 1999; 105: 117-121.
- 79) Tuffnell DJ. United kingdom amniotic fluid embolism register. *BJOG* 2005; 112: 1625-9.
- 80) Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28: 1871-76.
- 81) Wada H, Mori Y, Okabayashi K, et al. High plazma fibrinogen level is associated with poor clinical outcome in DIC patients. *Am J Hematol* 2003; 72: 1-7.
- 82) Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res* 2009; 124: 608-13.
- 83) Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1924-33.
- 84) Toh CH, Downey C. Back to the future: testing in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16: 535-42.
- 85) Karakükçü M. Dissemine Intravasküler Koagülasyon Geliştirilen Tavşanlarda Adrenomedüllin Düzeyleri ve Tedavi Etkinliği. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Kayseri-2006.

- 86) Evsen MS, Sak ME, Soydinc HE, Basaranoglu S, Bakir C, Sak S, Gul T.
Internal Iliac Artery Ligation for Severe Postpartum Hemorrhage. Ginekol
Pol. 2012; 83: 665-68.