

BÖLÜM 8



Gebelikte Koagülasyon Bozuklukları

Lütfiye UYGUR¹

Giriş

Hemostatik denge, vasküler hasar halinde fibrin oluşumunu sağlayan koagülasyon sistemi, aşırı fibrin oluşumunu önleyen ve fibrini hasar bölgesinde sınırlayan antikoagülan sistem ve vasküler hasar oluşan yerde endotel bütünlüğü tekrar sağlandıktan sonra oluşan fibrini yıkan fibrinolitik sistemin sinerjistik çalışması ile sağlanır.

Damar hasarı sonrası, vasküler subendotelial kollajen ile dolaşımdaki vWF'ün etkileşimi sonucu vWF üzerindeki trombosit membran glikoproteinleri olan glikoprotein Ib-IX-V (GP Ib-IX-V) ile bağlanacak bölgeler açığa çıkar. Bu bağlanma ile trombositler vWF' e yapışır ve vWF, vasküler subendotelial kollajen ile trombositler arasında bir yapıştırıcı görevi görür. Böylece trombosit adezyonu sağlanır. Bu adezyon, trombositleri aktive eder ve içlerindeki granüllerin degradasyonu ile adheziv moleküller açığa çıkar. Aktive trombositlerdeki yüzey glikoprotein IIb-IIIa (GP IIb-IIIa)'nın yapısı değişerek fibrinojenin bağlanmasına sebep olur. Fibrinojen, diğer trombositlerdeki GP IIb-IIIa reseptörlerine de bağlanarak köprü görevi görür, trombosit agregasyonu ile büyük trombosit tıkaçları oluşur. Birbirine yapışmış aktive trombositlerden tromboxan A₂ (TXA₂) ve adenosin difosfat (ADP) salınır ki bunlar hasarlı damarda vazokonstriksiyon ve daha fazla trombositin aktive olmasını sağlar. Aktive trombosit kümeleri trom-

¹ Uzm.Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, lutfiyeuygur@gmail.com



sonucu elde edilip TTP dışlandıysa antikompleman Eculizumab ile kompleman inhibisyonu tedavisine dönülmelidir. Eculizumab tedavisi, HÜS öntanısı koyar koymaz başlanmalıdır çünkü bu hastalarda renal yetmezlik çok hızlı gelişir ve Eculizumab, uzun dönem prognozu oldukça iyileştirmiştir (27).

Sonuç

Gebeliğin koagülasyona eğilimli fizyolojisi birçok faktör eksikliğinde kanamaya karşı kısmen koruyucu olsa da atoni gibi ciddi kanama durumlarında yetersiz kalır. Postpartum dönemde faktör düzeylerinin kısa sürede gebelik öncesi seviyelere dönmesi, bu hastalarda gecikmiş postpartum kanama riskini artırır. Kalıtsal koagülasyon bozuklukları çok farklı fenotipler gösterebilir. Bu nedenle hastaların risk değerlendirmesinde hastalığın genotiplemesi, ailesel ve kişisel kanama öyküsü, gebelik başındaki ve son trimesterdeki faktör düzeyleri ve kanama profili değerlendirmesi önem taşır. Kalıtsal koagülasyon bozuklukları fetüs ve yenidoğan için de risk teşkil ettiğinden antenatal izlemde genetik danışmanlık almalıdırlar. Bu gebeler multidisipliner merkezlerde takip edilmeli ve doğurtulmalıdırlar. Trombosit fonksiyon bozuklukları genelde çocukluk- adolesan dönemde tanı alabildikleri için gebelikte yönetimleri zor ama tedavileri daha belirlidir. Trombositopenilerin etiyolojik faktörleri oldukça değişken, ayırıcı tanıları özellikle gebelikte daha zorlayıcı ama çok önemlidir. Tedaviler hastalığın tanısına göre çok değişkenlik gösterirler ve morbidite ve mortaliteyi azaltmada doğru tanı ve tedavi çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Abildgaard CF, Suzuki Z, Harrison J, et al. Serial studies in von Willebrand's disease: variability versus "variants". *Blood*. 1980;56(4):712-716.
2. Hammerova L, Chabada J, Drobny J, et al. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. *Bratislava Medical Journal*. 2014;115(3):140-144. doi:10.4149/BLL_2014_030
3. Kruse-Jarres R, Johnsen JM. How I treat type 2B von Willebrand disease. *Blood*. 2018;131(12):1292-1300. doi:10.1182/blood-2017-06-742692
4. Pavord S, Rayment R, Madan B, et al. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *BJOG*. 2017;124(8):e193-e263. doi:10.1111/1471-0528.14592
5. Huq FY, Kulkarni A, Agbim EC, et al. Changes in the levels of factor VIII and von Willebrand factor in the puerperium. *Haemophilia*. 2012;18(2):241-245. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02625.x
6. Lavin M, Aguila S, Dalton N, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Advances*. 2018;2(14):1784-1791. doi:10.1182/bloodadvances.2018017418
7. National Hematology Foundation 2021. *MASAC Document 265 - MASAC Guidelines for Pregnancy and Perinatal Management of Women with Inherited Bleeding Disorders and Carriers of Hemophilia A or B 2021*. (03.01.2021 tarihinde <https://www.hemophilia.org> adresinden ulaşılmıştır).



8. Andersson NG, Chalmers EA, Kenet G, et al. Mode of delivery in hemophilia: vaginal delivery and Cesarean section carry similar risks for intracranial hemorrhages and other major bleeds. *Haematologica*. 2019;104(10):2100-2106. doi:10.3324/haematol.2018.209619
9. Sharief LAT, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia*. 2013;19(6):e349-e357. doi:10.1111/hae.12259
10. Bolton-Maggs PHB. Factor XI deficiency-resolving the enigma? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009:97-105. doi:10.1182/asheducation-2009.1.97
11. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders - review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12(4):301-336. doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01314.x
12. Salomon O, Steinberg DM, Tamarin I, et al. Plasma replacement therapy during labor is not mandatory for women with severe factor XI deficiency. *Bloodcoagulation& fibrinolysis*. 2005;16(1):37-41. doi:10.1097/00001721-200501000-00006
13. Bolton-Maggs P, Goudemand J, Hermans C, et al. FXI concentrate use and risk of thrombosis. *Haemophilia*. 2014;20(4):e349-e351. doi:10.1111/hae.12457
14. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104(5):1243-1252. doi:10.1182/blood-2004-02-0595
15. Casini A, Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Heterogeneity of congenital afibrinogenemia, from epidemiology to clinical consequences and management. *BloodReviews*. 2021;48:100793. doi:10.1016/j.blre.2020.100793
16. Bannow BS, Konkle BA. Inherited bleeding disorders in the obstetric patient. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018;32(4):237-243. doi:10.1016/j.tmr.2018.06.003
17. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):32-43. doi:10.1056/NEJMoa1802897
18. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Seminars in Hematology*. 2000;37(3):275-289. doi:10.1016/S0037-1963(00)90106-9
19. Care A, Pavord S, Knight M, et al. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG*. 2018;125(5):604-612. doi:10.1111/1471-0528.14697
20. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American society of hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866. *BloodAdvances*. 2020;4(2):252-252. doi:10.1182/bloodadvances.2019001380
21. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186. doi:10.1182/blood-2009-06-225565
22. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2003;123(1):142-146. doi:10.1046/j.13652141.2003.04567.x
23. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in pregnancy. *Obstetrics&Gynecology*. 2019;133(3):e181-e193. doi:10.1097/AOG.0000000000003100
24. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American society of hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207. doi:10.1182/blood-2010-08-302984
25. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertension*. 2018;12:29-34. doi:10.1016/j.preghy.2018.02.007
26. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1999;42(2):360-367. doi:10.1097/00003081-199906000-00020
27. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016 Jul;68(1):84-93