

OBSTETRİDE YAYGIN DAMAR İÇİ KOAGÜLASYON: ETYOPATOGENEZ VE GÜNCEL TEDAVİ STRATEJİLERİ

Sadık ŞAHİN¹, Mustafa EROĞLU¹, Şermin TETİK², Kadir GÜZİN³

¹ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

² Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilimdalı, İstanbul

³ Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul,

ÖZET

Obstetrik nedenlere bağlı olarak gelişen yaygın damar içi koagülasyon, nadir görülmesine rağmen morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek seyreden klinik bir durumdur. Günümüzde yaygın damar içi koagülasyonun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olup, bu nedenle etkili ve kalıcı tedavi yöntemleri henüz geliştirilememiştir. Bu derlemede, klinisyenin bakış açısıyla obstetrik pratikte karşımıza çıkan yaygın damar içi koagülasyon değerlendirilmiş ve güncel literatür bilgisi ışığında yaygın damar içi koagülasyonun etyopatogenezi, tanısal yaklaşımları ve tedavi alternatifleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: gebelik, morbidite ve mortalite, yaygın damar içi koagülasyon

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Cilt: 11, Sayı: 1, Sayfa: 42-51

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN OBSTETRICS: ETIOPATHOGENESIS AND UP TO DATE MANAGEMENT STRATEGIES

SUMMARY

Disseminated intravascular coagulation related to obstetric conditions is rarely seen but is associated with high morbidity and mortality. Recently, pathophysiology of disseminated intravascular coagulation has not been understood well and, therefore, effective and permanent treatment strategies are missing. In this review, we try to discuss the etiology, current diagnostic approaches and management strategies of disseminated intravascular coagulation from the perspectives of clinicians.

Key words: disseminated intravascular coagulation, morbidity and mortality, pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Vol: 11, Issue: 1, Pages: 42-51

GİRİŞ

Günümüzde obstetrik kanamalar hala tüm dünyada anne ölümlerinin başlıca nedeni olup kanamaya neden olan faktörlerin erken tanısı ve altta yatan patolojinin düzeltilmesi tedavinin temel taşıdır⁽¹⁾. Gebeliğe bağlı görülen, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden

en önemli kanama sebebi yaygın damar içi koagülasyondur (DİK).

Yaygın damar içi koagülasyon ilk olarak Joseph DeLee tarafından 1901 yılında ablasyo plasenta sonrası gelişen fatal hemorajik diyatez olarak tanımlanmıştır⁽²⁾. Yaygın damar içi koagülasyonda altta yatan patofizyoloji; koagülasyonun sistemik aktivasyonu

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sadık Şahin, Opr. Dr. Burhanettin Üstünel cad. no: 10, Üsküdar, İstanbul

Tel: (0532) 518 15 95

e-posta: drsadiksahin@gmail.com

Alındığı tarih: 12.05.2013, revizyon sonrası alınma: 27.07.2013, kabul tarihi: 28.07.2013, online yayın tarihi: 31.07.2013

sonrası yaygın fibrin birikimi ve bu duruma sekonder gelişen mikrovasküler tromboz oluşumudur. Ayrıca bu hastalarda trombosit ve koagülasyon faktörlerinin tüketimine bağlı olarak şiddetli kanamaya eğilim mevcuttur^(3,4). Klinik olarak DİK, sessiz damar içi tromboz ve mikrovasküler hasardan, önlenemeyen kanamaya kadar değişen bir tablo oluşturabilir. Yaygın damar içi koagülasyon mutlaka klinik bir duruma ikincil olarak gelişir⁽⁵⁾. Hafiften şiddetliye doğru geniş bir spektrum göstermesinden dolayı, obstetrik DİK'un gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar, tüm gebeliklerde DİK insidansının % 0.02-0.07 olduğunu göstermektedir^(6,7). Yaygın damar içi koagülasyona bağlı maternal mortalite oranları %6-24 arasında değişmektedir ve postpartum histerektomi, masif kan transfüzyonu ve akut tübüler nekroz başlıca maternal morbidite göstergeleri olarak belirtilmiştir^(7,8). Bu nedenlerle, obstetrik DİK'e neden olan öncü faktörlerin tanınması ve hayati tehlike arz eden bu durumun erken yönetimi önem arz etmektedir.

YAYGIN DAMAR İÇİ KOAGÜLASYONA NEDEN OLAN DURUMLAR

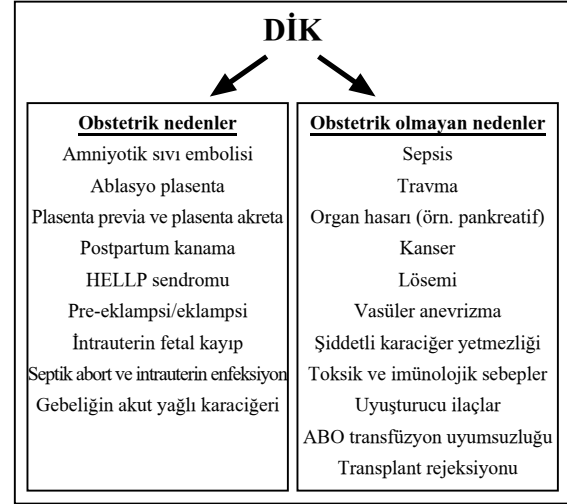
Yaygın damar içi koagülasyona neden olan obstetrik ve obstetrik olmayan nedenler Şekil 1'de listelenmiştir. Darrien ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; obstetrik nedenlere bağlı DİK tanısı konulan hastalarda; sebepler görülme sıklığına göre; ablasyo plasenta (%37), postpartum kanama (%29), şiddetli preeklampsi/HELLP sendromu (%14), akut yağlı karaciğer (%8), sepsis (%6) ve amniyotik sıvı embolisi (%6) olarak bulunmuştur⁽⁸⁾. İntrauterin fetal kayıp da DİK nedenleri arasında gösterilmektedir⁽⁹⁾.

Ablasyo plasenta, maternal desidua arterin yırtılması sonucu desidua-plasental boşlukta kan birikmesi ile karakterize bir patolojidir⁽¹⁰⁾. Alttan yatan patofizyoloji tam olarak bilinmemekle beraber plasental yetmezlik ve uteroplazental hipoperfüzyonun sebep olduğu düşünülmektedir⁽¹¹⁾. Ayrıca pro-inflamatuvar sitokinlerin plasentanın erken ayrılmasına sebep olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Plasental ayrılma derecesi ile fibrin üretimi ve trombositopeni arasında pozitif bir ilişki bulunduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiş olup, bu bulgu da koagülasyonun plasental yatakta başladığını düşündürmektedir⁽¹³⁾.

Postpartum kanamada; travma hastalarındaki gibi

aşırı kan kaybına bağlı koagülasyon faktörlerinin tüketimi DİK gelişiminden sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁴⁾.

Şekil 1: Yaygın damar içi koagülasyon (DİK) nedenleri.



Preeklampside ise trofoblastlara karşı gelişen maternal inflamatuvar yanıt, sistemik endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Böylece vasodilatör prostaglandinler azalmakta, trombosit agregasyonu ve uteroplazental iskemi artmaktadır^(15,16).

HELLP sendromu, karaciğerde endotel hücre hasarı ile karakterize bir sendromdur⁽¹⁷⁾. Plasenta kaynaklı maddelerin karaciğer endotel hücrelerinde akut inflamatuvar bir durum oluşturduğu düşünülmektedir⁽¹⁸⁾. Bu inflamatuvar yanıtın DİK tablosuna neden olan inflamatuvar maddelerden farklı olduğu belirtilmektedir⁽¹⁹⁾.

Septik abort, koagülasyon mekanizmasını bozan inflamatuvar maddeler salgılanması sonucu DİK'a neden olur. Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonun septik abort patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Amniyotik sıvı embolisi, doğum esnasında ve postpartum 48.saate kadar gelişebilen klinik bir durumdur. Vakaların %70'nin doğum öncesi olduğu bildirilmiştir⁽²¹⁻²⁴⁾. Klinik olarak ani hipotansiyon, kardiyak aritmi, siyanoz, dispne, mental durum değişikliği ve kanamayla karakterizedir. Clark ve arkadaşları amniyotik sıvı embolisine bağlı maternal ölüm oranını %61 olarak saptamıştır⁽²²⁾. Son yapılan yayınlarda bu oranların %6 ila %44 arasında olduğu ifade edilmektedir^(25,26).

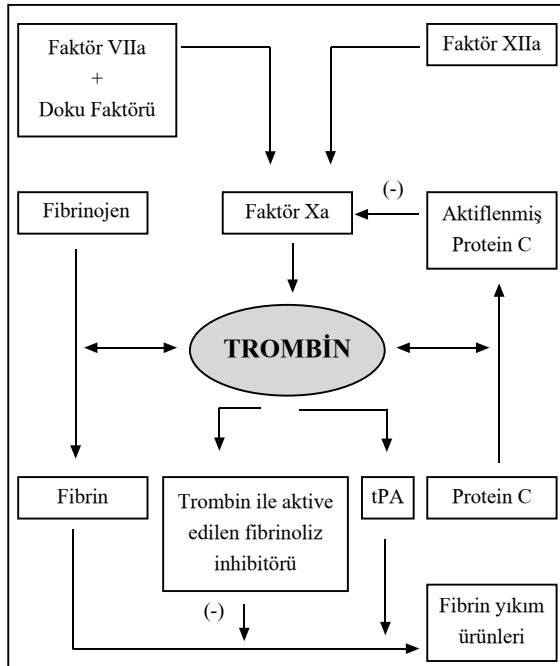
Akut yağlı karaciğer ise genellikle 3. trimesterde görülür ve ölümcül seyredir. Yapılan çalışmalarda, akut

yağlı karaciğerin patogeneğinde yağ asitlerinin beta oksidasyonunda genetik eksiklik tanımlanmıştır⁽²⁷⁾. Bu hastalarda, şiddetli hepatik disfonksiyonun ve Antitrombin III eksikliği DİK'e gidişten sorumlu tutulmaktadır^(28,29).

PATOFİZYOLOJİ

Yaygın damar içi koagülasyon; belli klinik durumlardan sonra gelişen sistemik trombohemorajik bir bozukluktur. Bu değişiklikleri anlayabilmek için normal koagülasyonun mekanizmasını iyi bilmek gerekir. Şekil 2'de koagülasyon mekanizması gösterilmiştir. Koagülan yanıt, doku faktörünün (TF) ortaya çıkması ve bunun Faktör VIIa ile bağlanması ile başlar. Bunun sonucunda Faktör X aktive olarak protrombini trombine (Faktör II A) dönüştürür⁽³⁰⁾. Trombin; koagülan, antikoagülan, fibrinolitik, antifibrinolitik mekanizmalarda merkezi rol oynar⁽³¹⁾.

Şekil 2: Koagülasyon mekanizması fizyolojisi.



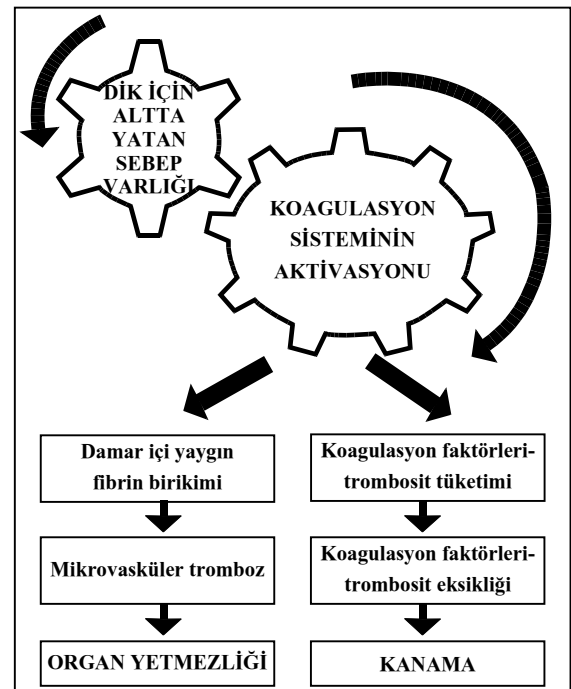
Koagülan yanıt, doku faktörünün (TF) ortaya çıkması ve bunun Faktör VIIa ile bağlanması ile başlar. Bunun sonucunda Faktör X aktive olarak protrombini trombine (Faktör II A) dönüştürür. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştüren bir prokoagülan olmasının yanında aktive protein C oluşmasını sağlayarak antikoagülasyonu kontrol eder. Fibrinoliz, trombin ile uyarılmış plazminojen aktivatörü sayesinde (tPA) fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüştürülmesidir. Trombin aynı zamanda trombinle aktive fibrinolitik inhibitörünü (TAFIa) aktive ederek fibrinolizi düzenler. Bu nedenlerden dolayı trombin; koagülan, antikoagülan, fibrinolitik, antifibrinolitik mekanizmalarda merkezi rol oynar. (-) inhibisyonu göstermektedir (bu şeklin hazırlanmasında 65 numaralı kaynak kullanılmıştır).

Gebelikte koagülasyon mekanizmasındaki fizyolojik değişiklikler:

Gebelikte hemostaz mekanizmasında değişiklikler oluşur. Pıhtılaşma faktörlerinin çoğunda artış, doğal antikoagülanların miktarında ve fibrinolitik aktivitede azalma gebelikte görülen en önemli fizyolojik değişikliklerdir. Bu değişiklikler hiperkoagülasyona ve tromboemboli riskinde artışa neden olur. Doğum sonrası plasentanın çıkartıldığı dönem, tromboplastik maddelerin salınımına bağlı pıhtılaşma aktivitesinin en yüksek olduğu zamandır. Fibrinojen gebelik esnasında, gebelik öncesi duruma göre iki kat artar. Aynı zamanda serum D-dimer seviyesi gebelikte artış gösterir⁽³²⁻³⁴⁾.

Yaygın damar içi koagülasyona neden olan öncül faktörlerin hepsi, sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak, sitokinlerin aktivasyonu veya prokoagülan faktörlerin salınımına veya maruz kalınmasına karşı koagülasyon mekanizmasının aktivasyonunu tetikler⁽³⁵⁾. Yaygın damar içi koagülasyon patogenezi kompleks bir mekanizma olup in vivo artmış trombin yapımı merkezi rol oynar. Artmış doku faktör üretimi, antikoagülan sistem disfonksiyonu, yetersiz fibrinoliz ve artmış anyonik fosfolipid konsantrasyonu DİK'un gelişmesine neden olur⁽³⁶⁾. Şekil 3'de DİK patofizyolojisi gösterilmiştir.

Şekil 3: Yaygın damar içi koagülasyon (DİK) patofizyolojisi.



KLİNİK BULGULAR

Yaygın damar içi koagülasyon kazanılmış bir tromboembolik bir hastalık olup, klinik bulgular genellikle altta yatan patoloji tarafından belirlenir. Erken evrede (akut dönem), kanın fazla miktarda doku faktörü ile temas etmesi sonucunda masif olarak trombin üretimi gerçekleşir. Bunun sonucunda koagülasyon kaskadı akut olarak tetiklenir⁽³⁶⁾. Bu durum, kanamadan tromboza kadar değişen bir klinik tabloyla karşımıza çıkabilir. İntravasküler yatakta fibrin birikimi neticesinde mikrovasküler düzeyde tromboz gelişerek organ yetmezliğine neden olur. Yaygın damar içi koagülasyonda hastaların genelde durumları kritik olup bulgular hastalığın şiddeti ile paralellik gösterir. Kanama, genellikle en sık klinik bulgudur. Morarma, peteşi, mukozal sızıntı, ven panksiyon ya da cerrahi kesi yerlerinden uzamış kanama ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere birçok sistemden kaynaklanan kanama şeklinde karşımıza çıkar. Kan kaybına bağlı olarak bilinç durumu değişiklikleri, akut renal yetmezlik, hipoksi ve hipovolemik şok gelişebilir^(36,37). Bu hastalarda çok nadir görülmekle birlikte abdominal kompartman sendromu görülebilir. Abdominal kompartman sendromu; sınırlı bir anatomik alanda basıncın artması ile dolaşımın bozulması ve bundan dokuların kanlanmasının ve organ işlevlerinin olumsuz etkilenmesidir. Kardiyovasküler yetmezlik, solunum yetmezliği, renal fonksiyon bozukluğu, artmış karın içi basıncı, karın distansiyonu ile karşımıza çıkan, zamanında cerrahi dekompresyon ile düzelen klinik bir tablodur⁽³⁸⁾.

TANI

Yaygın damar içi koagülasyon tanısı koymak için tek bir laboratuvar testi yoktur. Klinik şüphe halinde tanıyı destekleyen laboratuvar testleriyle birlikte tanı konulur. Kullanılan testler, prokoagülan ve fibrinolitik aktivasyon, inhibitör tüketimi ve organ hasarını veya yetmezliğini gösteren laboratuvar parametrelerini içerir^(36,39).

Yaygın damar içi koagülasyon dinamik bir süreç olup yapılan testler anlık durumu gösterir. Bu durum ile ilişkili olan klinik durumlarda testlerin tekrarı tanıyı koydurmada faydalı olur. Hemostatik durumu değerlendirmede kullanılan testler klinik seyir hakkında bilgi verir. Protrombin zamanı (PT), aktive olmuş

parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombosit sayımı, koagülasyon faktör tüketimi ve aktivasyonunu gösterir⁽⁴⁰⁾. Fibrin yapımını gösteren laboratuvar bulgusu dolaylı olarak fibrin yıkım ürünü olan D-dimer ölçümü ile yapılır⁽⁴¹⁾. Dokuzyüz hastayı kapsayan çok merkezli bir meta-analizde, DİK'da en sık gözlenen anormal laboratuvar bulguları sırasıyla trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünleri, uzamış PT, aPTT ve düşük fibrinojen seviyeleridir⁽⁴²⁻⁴⁶⁾. Spero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombositopeni hastaların %98'inde tespit edilirken, ciddi trombositopeni ($<50 \times 10^9/l$) hastaların yaklaşık %50'sinde gözlenmiştir⁽⁴⁵⁾. Başka bir çalışmada da, düşük trombosit sayımının artmış trombin yapımının bir göstergesi olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁷⁾. Trombine bağlı trombosit agregasyonu, trombosit tüketiminin başlıca nedenidir⁽⁴⁸⁾.

Fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer, DİK tanısında kullanılan testlerden olup tek başına D-dimer artışı tanıyı koydurmaz. D-dimer artışı ile birlikte trombositlerin düşüşü ve koagülasyon zamanındaki değişikliklerin DİK'un önemli laboratuvar bulguları olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁹⁾.

Uzamış PT ve aPTT, DİK vakalarının %50-60'da görülür⁽⁵⁰⁾. Bu durum koagülasyon faktörlerinin tüketimine bağlıdır. Yaygın damar içi koagülasyon vakalarının yarısında da normal hatta kısalmış PT ve aPTT görüldüğü için bu hastaların takiplerinde bu testlerin tekrarı önemlidir⁽⁵¹⁾.

Fibrinojen, DİK tanısında sık kullanılan bir test olmasına rağmen özgünlüğü düşük olan bir testtir⁽⁵²⁾. Fibrinojen, akut faz reaktanı olup koagülasyon faktörlerinin tüketilmesinden bağımsız plazma seviyeleri uzun bir süre normal sınırlar içinde kalabilmektedir. Bir çalışmada düşük fibrinojen seviyesinin DİK tanısındaki özgünlüğü %28 olarak bulunmuş ve sadece çok şiddetli DİK olgularında hipofibrinojenemi saptanmıştır⁽⁵³⁾. Başka bir çalışmada da, DİK vakalarında %57 oranında fibrinojen seviyelerinin normal olduğu saptanmıştır⁽⁴⁵⁾. Bu nedenlerden dolayı seri fibrinojen ölçümü bu hastalarda gerekli olup bize tanısal ipuçları sağlar.

Klasik DİK vakalarının aksine, gebelikte koagülasyon faktörlerinin serum seviyelerinin artması sebebiyle DİK tanısında kullanılan testlerin güvenilirlikleri sınırlıdır⁽⁵⁴⁾. Koagülasyon faktörlerinin artışına bağlı olarak gebelikte PT ve aPTT değerleri kısalır. Gebelikte DİK'a bağlı koagülasyon faktörlerinin tüketimi, PT ve aPTT değerlerinde uzamaya sebep olsa dahi normal

sınırlarda bulunabilir. Bu nedenle seri ölçümler DİK'a gidiş hakkında tanı koydurmada değerlidir⁽⁵⁵⁾. Benzer şekilde gebelikte oluşan fizyolojik trombositopeni gözönüne alınarak DİK tanısı konulmalıdır. Seri ölçümlerde azalan trombosit sayısı, artmış trombin oluşumu ve buna bağlı gelişen DİK hakkında bilgi verir⁽⁵⁶⁾. Akut faz reaktanı olan fibrinojen seviyesi gebelikte yükselir. Yapılan bir çalışmada, 535 bariz DİK tanısı (gebelikle ilişkili olmayan) olan hastaların yapılan analizinde, yalnızca 46 hastada (%8.6) serum fibrinojen seviyeleri düşük (1g/lt altında) bulunmuştur⁽⁵²⁾. Gebelikte fibrinojen seviyesinin iki kat arttığı düşünülecek olursa, DİK düşünülen hastalarda normal fibrinojen seviyeleri şaşırtıcı olmaz⁽⁵⁷⁾. Bununla birlikte; fibrinojen postpartum kanama şiddetini gösteren bir testtir⁽⁵⁸⁾. Gebelikte D-dimer seviyeleri yüksek olmasından dolayı ancak seri artışın gösterilmesi DİK tanısının konulmasında yardımcı olacaktır⁽⁵⁹⁾. Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı; DİK tanısının konulmasında kullanılan testlerin değerleri, obstetrik sebebe bağlı gelişen DİK'te klasik DİK'dan farklılık göstermektedir.

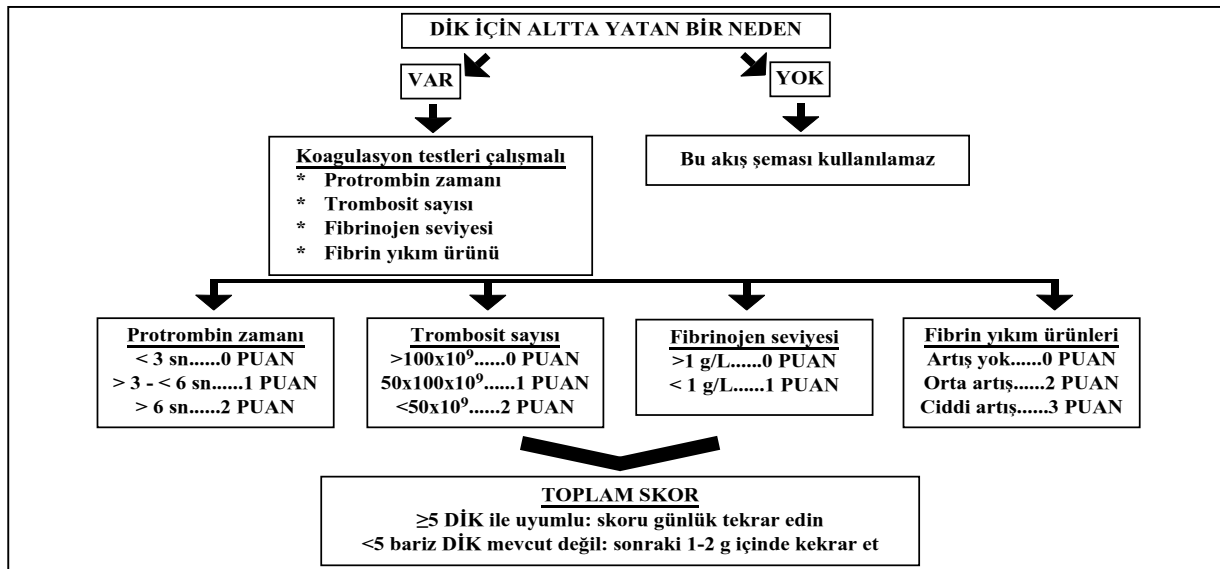
Tromboelastografi (TEG) ve rotasyonel TEG (ROTEG) yönteminde pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolize kadar olan yol ve trombosit fonksiyonları bütün olarak değerlendirilebilir⁽³⁹⁾. Bu yöntemde kan bir küvet içerisinde yavaşça döndürülerek koagülasyonun aktivasyonu sağlanır. Örneğin içerisine yerleştirilen bir algılayıcı sayesinde pıhtı oluşumunun hızı ve dayanıklılığı ölçülür. Bu sayede koagülasyon sisteminin aktivasyonu, trombosit fonksiyonları, fibrinolitik tayini yapılabilir. Konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine TEG sisteminde pıhtı

olusması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistem hem kantitatif, hem de kalitatif olarak değerlendirilir. Tromboelastografi hasta başı kullanılan bir test olması (point of care testing, POC) nedeniyle sık tercih edilen bir tanı yöntemidir. Klinik olarak özellikle kalp cerrahisi ve karaciğer transplantasyonunda kullanılmaktadır⁽⁶⁰⁾. DİK düşünülen hastalarda hızlı tanı koydurucu bir test olan TEG, koagülasyon sistemindeki bozukluğa yönelik tedavi olanağı sağlar⁽⁶¹⁾.

Yaygın Damar İçi Koagülasyonda Kullanılan Skorlama:

Yaygın damar içi koagülasyon tanısı koyduran tek bir test yoktur. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğu (International Society of Thrombosis ve Hemostasis, ISTH) DİK tanısı için geçerli bir skorlama sistemi geliştirmiş ve böylece DİK'in tanısı ve yönetimi kolaylaştırmıştır⁽⁶²⁾. Bu skorlama sistemi (Şekil 4) akış şemasının kullanılması için mutlaka altta yatan öncü bir patolojinin olması gerekmektedir. Trombosit sayımı, fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer, uzamış aPTT, fibrinojen seviyesi değerlerine göre skorlama yapılır. Beş ve üzeri skor bariz DİK olarak tanımlanır. ISTH DİK skorlama sistemi, hem enfektif ve hem de enfektif olmayan durumlarda kullanılabilir⁽⁶³⁾. Bakhtiarı ve arkadaşları, ISTH DİK skorlama sisteminin özgünlüğünü %91, duyarlılığını %97 olarak bulmuşlardır. Skorlama sistemi ve mortalite arasındaki güçlü bir ilişki bir kaç çalışmada gösterilmiştir. Skorda her bir puanlık artış için 1/25 ve 1/29 arasında mortalite artışı olduğu belirtilmektedir⁽⁶⁴⁾.

Şekil 4: International Society of Thrombosis ve Hemostasis (ISTH) DİK skorlama sistemi.



TEDAVİ

Tedavinin öncelikli amacı DİK'e neden olan obstetrik durumun düzeltilmesidir. Bu durum düzeltildikten sonra DİK genellikle geriler. Bununla birlikte koagülasyon bozukluklarının düzeltilmesi amacıyla ek destek tedavileri yapılmalıdır⁽³⁶⁾. Aşağıda bahsedeceğimiz bölüm klinik yönetimin bu kısmını kapsar.

Kan ve kan ürünlerinin replasmanı

Kan ürünlerinin replasmanının kararı laboratuvar testleri ve klinik durumun birlikte değerlendirilmesi sonucunda verilir. Genel olarak trombosit süspansiyonu, trombosit sayısının 50×10^9 altında olan ve aktif olarak kanayan hastalara verilir. Kanama olmayan hastalarda transfüzyon için trombosit alt sınırı 30×10^9 dir⁽⁶⁵⁾. Aktif kanama yoksa koagülasyon faktörü ve plazma vermenin herhangi bir gerekçesi yoktur. Bununla birlikte aktif kanamanın uzamış PT, aPTT ile birlikte olması halinde taze donmuş plazma (TDP) 10-20 ml/kg dozundan verilmesi gerekebilir⁽⁶⁵⁾. Daha yüksek dozlar seri takipler sonucunda elde edilen değişikliklere göre verilebilir. Eğer sıvı fazlalığına bağlı olarak TDP verilmesi mümkün değilse aktive olmamış protrombin kompleks konsantresi (PCC) 25-30 U/kg dozundan verilebilir⁽⁶⁶⁾. Bu konsantre sadece vitamin K bağımlı faktörleri içerdiğinden kısmi olarak eksikliği yerine koyar. Yaygın damar içi koagülasyonun şiddetini arttırabileceği için aktive olmuş PCC kullanılmamalı, sadece aktive olmamış PCC kullanılmalıdır⁽⁶⁷⁾.

Konjenital izole fibrinojen eksikliklerinde, 1g/lit altındaki değerlerde kriopresipitat veya fibrinojen faktör konsantreleri kullanmak gerekir. Yaygın damar içi koagülasyonda fibrinojen tüketimi daha hızlı olabileceği için 1g/lit üstündeki değerlerde fibrinojen konsantresi vermek gerekir. Dört gram fibrinojen konsantresi kandaki fibrinojeni 1g/lit yükseltir⁽⁶⁸⁾. Edinsel hipofibrinojenemi ($<1.5\text{g/lit}$) hastalarına fibrinojen konsantrelerinin verildiği 30 vakalık bir çalışmada, %46 oranında cerrahi veya radyolojik herhangi bir müdahaleye gerek kalmadan kanamanın durduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tromboembolik hadiselerde dahil olmak üzere fibrinojen konsantresi kullanılmasına ilişkin yan etkiler gözlenmemiştir⁽⁶⁹⁾.

Masif kanamanın yönetimi

Obstetrik kanamalar maternal mortalitenin en sık sebebidir. Sağlıklı bir kadında kan hacminin %10-

15'ini kaybedilene kadar vital bulgularında herhangi bir değişiklik olmayabilir. Kanamanın ilk bulgusu taşikardidir. Ciddi tansiyon düşüklüğü saptandığında kan hacminin %30'u kaybedilmiş olabilir⁽⁷⁰⁾. Postpartum kanama yönetimi fazla miktarda kan ve ürünlerinin gerektiği tıbbi, mekanik ve cerrahi işlemleri gerektirir⁽⁷¹⁾.

Obstetrik kanamalarda, kan ürünleri replasmanı travma hastalarına yaklaşım gibi olmalıdır⁽⁷²⁾. Masif obstetrik kanama yönetimi Tablo I'de özetlenmiştir. Kanama yönetiminde amaç hastayı normotensif, normotermik tutmak ve yeterli pıhtılaşma faktörlerinin yerine konulmasıdır. Hastaya öncelikle geniş kanüllü çift damar yolu açılmalıdır. Kristaloit veya kolloid sıvı takılması hala tartışmalı bir konudur. Çünkü kolloid solusyonlar koagülasyonu etkileyebilir⁽⁷³⁾. Volüm genişleticilerin hızlı verilmesi koagülasyon faktörlerinin dilüsyonuna neden olabilir. Bu nedenle olabildiğince hızlı olarak kan replasmanı gerekir. O Rh negatif kan transfüzyonu acilen yapılmalı ve maksimum 45 dakika içinde kross yapılmış gruba özel kan hazır edilmelidir⁽⁶⁵⁾.

Tablo I: Masif obstetrik kanama yönetimi (bu şeklin hazırlanmasında 65 numaralı kaynak kullanılmıştır).

Eritrosit Süspansiyonları (ES)

- * İlk öncelikle O RH (-) negatif ES kullan
- * ABO ve Rh uygun kros yapılmış kanı maksimum 45 dakikada hazır et
- * Dolaşımdaki kan hacmini koruyacak kadar eritrosit replasmanı yap
- * Hipotermiyi önlemek için kan ısıtıcıları kullan

Taze Donmuş Plazma

- * Her ünite eritrosit süspansiyonu için 1 ünite TDP kullan
- * PT & aPTT deerlerini normalin 1.5 katından alt seviyelerde tut

Trombosit transfüzyonu

- * Her 8-10 ünite ES için 1 veya 2 ünite trombosit kullan
- * Amaç trombosit sayımını $>50 \times 10^9/l$ tutmak

Fibrinojen

- * Kriopresipitat (doz = iki bağış havuzu)
- * Fibrinojen konsantresi (4 g)
- * Amaç fibrinojen seviyesini $>1\text{ g/lit}$ tutmak

Hishberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 üniteden fazla kan transfüzyonun kaçınılmaz olarak dilüsyonel koagülopati yapabileceğini göstermişlerdir⁽⁷⁴⁾. Yapılan başka çalışmalarda, 1:1 oranında eritrosit süspansiyonu ve TDP kullanımının mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir^(75,76). Masif kanamalarda profilaktik trombosit verilmesinin diğer kan ürünleri

ihtiyacını azalttığı başka bir çalışmada belirtilmiştir. Bu nedenle her 8-10 Ü kan için 1 veya 2 yetişkin dozu trombosit replasmanı yapılması gerektiği vurgulanmaktadır⁽⁷⁷⁾.

Fibrinojen seviyesinin 1.5 g/l'tin altına indiği değerlerde kriopresipitat veya fibrinojen konsantresi verilmesinin kanamayı azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur^(78,79). Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada fibrinojen konsantresinin kullanılması, eritrosit, TDP ve trombosit konsantresi gereksinimini azaltmış, aynı zamanda kan kaybında anlamlı azalma ve koagülasyon faktörlerinde düzelme sağlamıştır. Yapılan bu çalışma, çoğunlukla obstetrik vakaları içeren bir çalışma olup fibrinojen faktör konsantrelerinin ablasyo plasenta ve plasenta previa da kullanımını desteklemektedir⁽⁷⁸⁾. Hastalarda seri hemogram ve koagülasyon parametreleri ölçümünün yapılması, kan ürünleri replasmanına devam edilmesi veya durdurulması açısından önem arz eder. Transfüzyona bağlı gelişebilecek asidoz ve hipotermi açısından uyanık olunmalıdır. Masif transfüzyon sonrası gelişebilecek olan asidozun, koagülasyon faktör kompleksi birleşimini engellediği ve hipotermi'nin trombosit aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir⁽⁸⁰⁾. Masif obstetrik kanamada sırasıyla;

1. Cerrahi veya radyolojik yöntemlerle kanama kontrol edilmeli,
2. Dolaşımdaki kan hacmi sıvı ve kan ürünleri yardımıyla yerine konulmalı
3. Hipotermi ve asidoz gibi anormal koagülasyonu tetikleyen faktörler kontrol edilmelidir. Kan ürünlerinin yönetimi tablo I'de belirtildiği gibi yapılmalıdır.

Aktive Olmuş Faktör VII'nin rolü

Masif obstetrik kanamalarda rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) kullanımı ile ilgili tecrübeler giderek artış göstermektedir. Gabriel ve arkadaşları fizyolojik seviyelerin üstündeki rFVIIa'nın, aktive trombosit yüzeyindeki Faktör X'u direk olarak aktive ettiğini tespit etmişlerdir⁽⁸¹⁾. Kuzey Avrupa obstetrik kanama kayıtlarının incelendiği bir çalışmada, FVIIa kullanılan hastaların %83'de kanamanın etkili bir şekilde kontrol altına alındığı belirtilmiştir⁽⁸²⁾.

Yapılan prospektif başka bir çalışmada, postpartum kanama gelişen hastalarda rFVIIa kullanımının %91 oranında postpartum histerektomiye engellediği gösterilmiştir⁽⁸³⁾. Bununla birlikte rFVIIa kullanımı

ile ilgili cevaplanması gereken sorular mevcuttur. Birincisi masif obstetrik kanamada kullanılacak doz standardize edilmemiştir. Değişik gruplar 15-120 microg/kg arasında değişen dozlar kullanmışlardır⁽⁶⁵⁾. İkinci olarak, 100×10^9 üzerindeki trombosit değerleri ve daha az şiddetli koagülopati olgularında rFVIIa'ya yanıt verme oranı daha yüksektir. Bu bulgu rFVIIa'ya yanıtın en uygun hale getirilmesi için erken dönemde kan ürünleri replasmanı yapılmasını destekler. Asidoz ve düşük fibrinojen seviyeleri rFVIIa'nın optimum yanıtını azaltır⁽⁸⁴⁾. Pro-hemostatik bir ajan olarak rFVIIa tromboembolik komplikasyonlara teorik olarak yolaçabilir. Özellikle gebelik gibi hiperkoagülasyon durumlarında bu önem arzeden bir problem olabilir. Yakın bir zamanda yapılan derlemede, rFVIIa uygulanan 48 hastadan sadece birinde tromboembolik komplikasyon gözlenmiştir⁽⁸⁵⁾. Diğer bir nedende rFVIIa'nın maliyetinin yüksek olmasıdır. Fakat cerrahi prosedürler ve yoğun bakımı içeren uzamış hastane kalış süresi gözönüne alındığında bu dengeyi sağlayabilir. Masif obstetrik kanamada rFVIIa etkili bir tedavi yöntemi olmasına karşın doğru doz, sıklık ve en uygun zamanlama ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Farmakolojik tedavi

Yaygın damar içi koagülasyonda koagülasyon ve fibrinolitik sistemi inhibe edici farmakolojik ajanların kullanımı hala tartışmalıdır. Heparin, teorik olarak trombin aktivitesini engellediği için damar içi tromboz ve buna bağlı sekonder fibrinoliz engellenmiş olur. Heparin özellikle trombozun eşlik ettiği kanaması olmayan DİK vakalarında önerilmektedir. Heparin tedavisi verilmesi düşünülen hastalarda, fraksiyone olmayan heparin yarı ömrünün kısa olması ve geri dönüşümlü olması nedeniyle tercih edilmeli ve sürekli infüzyon şeklinde verilmelidir (10 µ/kg/h). Bu hastalarda antikoagülan etkinin monitörizasyonunda aPTT'nin kullanılmasından ziyade klinik yanıtın gözlenmesi gerekir⁽³⁶⁾. Traneksamik asit ve β-aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ilaçların DİK'da kullanımı genel olarak kontraendikedir. Ancak bu ilaçlar hayati tehdit eden kanamalarda etkili olabilirler⁽⁸⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, Van De Ven C. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(5):825-46.
2. DeLee JB. A case of fatal hemorrhagic diathesis, with premature detachment of the placenta. *Am J Obstet Dis Women Child* 1901;44:785-92.
3. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8(1): 1-31.
4. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(1):149-76.
5. Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(5):999-1044.
6. Liang BL, Hong DH. Diagnosis and management of obstetric acute disseminated intravascular coagulation. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1992;27(3):147-9, 188.
7. Kor-anantakul O, Lekhakula A. Overt disseminated intravascular coagulation in obstetric patients. *J Med Assoc Thai* 2007;90(5):857-64.
8. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: A tertiary centre population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(4):341-7.
9. Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Diagnosis and management of acute obstetrical DIC. *Semin Thromb Hemost* 2001;27(2):161-7.
10. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):1005-16.
11. Kramer MS, Usher RH, Pollack R et al. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1997;89(2):221-6.
12. Han CS, Schatz F, Lockwood CJ. Abruption-associated prematurity. *Clin Perinatol* 2011;38(3):407-21.
13. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR et al. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol* 2006;107(4):785-92.
14. Hess JR. Blood and coagulation support in trauma care. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2007;187-91.
15. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):499-506.
16. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361(9368):1511- 7.
17. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990;323(7):478-80.
18. Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(4):914-34.
19. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, et al. Advances in understanding of pathogenesis of HUS and HELLP. *Br J Haematol* 2008;143(3):336-48.
20. Boisramé-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11(2):150-60.
21. Högborg U, Joelsson I. Amniotic fluid embolism in Sweden, 1951-1980. *Gynecol Obstet Invest* 1985;20(3):130-7.
22. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(4 Pt 1):1158- 67.
23. Yang W, Zhou N, Zhou Y. The clinical analysis of 38 cases with amniotic fluid embolism [Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000;35(2):75-8.
24. Abenheim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):49.e1-8.
25. Sullivan EA, King JF. Maternal deaths in Australia 2000-2002. Maternal deaths series no. 2. Cat. no. PER 32. Sydney: AIHW National Perinatal Statistics Unit; 2006.
26. Lewis G. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer-2002-2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: CEMACH; 2007.
27. Dey M, Reema K. Acute fatty liver of pregnancy. *N Am J Med Sci* 2012;4(11):611-2.
28. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22(2):134-40.
29. Castro MA, Goodwin MT, Shaw KJ, et al. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Pt 1):211-6.
30. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(1):1-11.
31. Tetik S, Kaya K, Yardimci T. Effect of oxidized fibrinogen on haemostatic system: in vitro study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(3):259-63.
32. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(2):153-68.

33. Dahlman T, Hellgren M, Blomback M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1985;20(1):37-44.
34. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):385-96.
35. Tetik S, Ak K, Sahin Y, Isbir S, Gulsoy O, Arsan S, Yardimci T. Postoperative statin therapy attenuates the intensity of systemic inflammation and increases fibrinolysis after coronary artery bypass grafting. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(5): 526-31.
36. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145(1):24-33.
37. Gando S, Iba T, Eguchi Y et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34(3):625-31.
38. Çakmakçı M. Abdominal kompartman sendromu. *T Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1998;3:51-4.
39. Ak K, Isbir C, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M et al. Thromboelastography based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: A prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;24(4):404-10.
40. Tetik Ş, Ak K, Yardımcı KT. The factors effecting platelet function tests. *Cumhuriyet Tıp Der* 2012;4:123-7.
41. Bick RL, Baker WF. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thrombosis Research* 1992;65(6):785-90.
42. Al-Mondhiry. Disseminated intravascular coagulation: experience in a major cancer center. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica* 1975;34(1):181-93.
43. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *J Thromb Haemost* 1978;39(1): 122-34.
44. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Medicine* 1979;67:557-63.
45. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *J Thromb Haemost* 1980;43(1):28-33.
46. Wilde JT, Kitchen S, Kinsey S, Greaves M, Preston FE. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol* 1989;71(1):65-70.
47. Neame PB, Kelton JG, Walker IR, Stewart IO, Nossel HL, Hirsh, J. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980;56(1): 88-92.
48. Akca S, Haji-Michael P, de MA, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(4):753-6.
49. Carr, J.M., McKinney, M. & McDonagh, J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* 1989;91(3):280-7.
50. Bick, R.L. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996;22(1): 69-88.
51. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M., Ito T, Saito M. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* 2001; 67(3):170-5.
52. Levi M, Ten CH. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341(8):586-92.
53. Levi, M., de, J.E., van der, P.T. & Ten, C.H. Disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 1999;82(2): 695-705.
54. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):385-96.
55. Wallenburg HC, van Kessel PH. Platelet lifespan in normal pregnancy as determined by a non-radioisotopic technique. *BJOG* 1978;85(1):33-6.
56. Neame PB, Kelton JG, Walker IR, et al. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980;56(1):88-92.
57. Manten GT, Franx A, Sikkema JM, et al. Fibrinogen and high molecular weight fibrinogen during and after normal pregnancy. *Thromb Res* 2004;114(1):19-23.
58. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):266-73.
59. Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonisation of D-dimer assays. *Thromb Haemost* 1997;77(5):1031-3.
60. Tetik Ş, Ak K. Platelet function tests on cardiovascular diseases: from pathophysiology to clinical approach. *Cumhuriyet Med J* 2010;32:264-74.
61. Sharma P, Saxena R. A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state. *Am J Clin Pathol* 2010;134(1):97-102.
62. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards

- definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Hemost* 2001;86(5):1327-30.
63. Gando S, Wada H, Asakura H, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(1):71-6.
 64. Bakhtiari K, Meijers JC, Levi M. Prospective validation of the international society of thrombosis and haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004;32(12):2416-21.
 65. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev* 2009;23(4):167-76.
 66. Josic D, Hoffer L, Buchacher A. Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb Res* 2000;100(5):433-41.
 67. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116(3):619-24.
 68. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci* 2005;32(3):247-53.
 69. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfus Med* 2008;18(3):151-7.
 70. Wise A, Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(3):281-7.
 71. Kayabasoglu F, Guzin K, Aydogdu S, Sezginsoy S, Turkgeldi L, Gunduz G. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary Istanbul hospital. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(3):251-6.
 72. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. BCSH guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006;135(5):634-41.
 73. Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth* 2006;53(6 Suppl):S30-9.
 74. Hirshberg A, Dugas M, Banez E, Scott B, Wall M, Mattox K. Minimizing dilutional coagulopathy in exanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 2003;54(3):454-61.
 75. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006;60(6 Suppl):S91-6.
 76. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63(4):805-13.
 77. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47(4):593-8.
 78. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008;101(6):769-73.
 79. Wikkelse AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012;13:110.
 80. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe 3rd DM. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55(5):886-91.
 81. Gabriel A, Li X, Monroe DM. Recombinant human factor VIIa, (rFVIIa) can activate FX on activated platelets. *J Thromb Haemost* 2004;2(10):1816-22.
 82. Sobieszczyk S, Breborowicz GH, Platcanov V, et al. Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds: an audit of clinical use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(10):1239-47.
 83. Franchini M, Lippi G, Franchi M. The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. *BJOG* 2007;114(1):8-15.
 84. Haynes J, Laffan M, Plaat F. Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2007;16(1):40-9.
 85. Butwick AJ. Postpartum hemorrhage and low fibrinogen levels: the past, present and future. *Int J Obstet Anesth* 2013;22(2):87-91.
 86. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007872.