

## LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA HEMOSTATSKIH MOTENJ V PORODNIŠTVU

Vera Urlep - Šalinović

**Ključne besede:** nosečnost; porod; krvavitev; diseminirana intravaskularna koagulacija

**Key words:** pregnancy; delivery; bleeding; disseminated intravascular coagulation

**Izvelek - Izhodišča.** Normalna nosečnost je povezana s hiperkaogulabilnostjo zaradi povečane aktivacije koagulacijskih faktorjev, zmanjšane funkcije inhibitorjev koagulacije in zmanjšane fibrinolitične aktivnosti plazme. Krvavitve se pogosto pojavljajo v tretjem trimesečju nosečnosti, med porodom in neposredno po porodu. Hemostatske motnje, med katerimi je najpogostejša akutna diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), se pojavljajo pri naslednjih patoloških stanjih: preeklampsija, eklampsija, predležča posteljica, predčasna ločitev pravilno ležeče posteljice, sepsa, embolija s plodovo vodo, smrt ploda v maternici in sindrom HELLP (hemolitična anemija, zvišane vrednosti jetrnih encimov, nizki trombociti). DIK je sindrom, ki se klinično zrcali v poškodbi različnih organov zaradi tromboze v mikrocirkulaciji in hudih življenjsko ogrožajočih krvavitvah zaradi porabe koagulacijskih faktorjev in trombocitov ter sekundarne aktivacije fibrinolize. Mehanizem aktivacije koagulacije je rezultat sproščanja placentalnih encimov, amnijske tekočine in fetalnega nekrotičnega tkiva. V hemostatskih testih, značilnih za DIK, najdemo, odvisno od stopnje aktivacije koagulacije, neznatno ali zelo podaljšan protrombinski čas, podaljšan trombinski čas, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižan fibrinogen, znižane koagulacijske faktorje (F II, F V, F VIII), znižan antitrombin III, znižano število trombocitov in zvišan D-dimer. Zaradi naglih sprememb v hemostatskem mehanizmu moramo testiranje ponavljati. Poleg intenzivnega zdravljenja vzroka diseminirane intravaskularne koagulacije moramo zaustaviti trombotično dogajanje in nadomestiti porabljene faktorje koagulacije in trombocite.

**Zaključki:** DIK je akuten in zelo težak zaplet v porodništvu. Zgodnja diagnoza, ki se postavlja na osnovi klinične slike in laboratorijskih izvidov ob tesnem sodelovanju klinika in laboratorijskega zdravnika, omogoča pravočasno ukrepanje in preprečuje hude zaplete.

**Abstract – Background.** Normal pregnancy is connected with hypercoagulability due to an increase in coagulation, diminished function of inhibitors and diminished fibrinolytic activity. Hemorrhages occur commonly in the third trimester, during delivery or immediately after delivery. Hemostatic disorders, disseminated intravascular coagulation (DIC) being the most frequent, occur in the following pathologic conditions: preeclampsia, eclampsia, placenta previa, placental abruption, sepsis, amniotic fluid embolism, retained dead fetus, and HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome. DIC is a syndrome resulting in multiple organ failure due to microvascular thrombosis and severe bleeding due to consumption of coagulation factors and platelets as well as secondary activation of fibrinolysis. The mechanism of coagulation system activation is a result of the release of placental enzymes, amni-

otic fluid or necrotic fetal tissue factor. Depending on the degree of coagulation system activation, the hemostatic tests characteristic of DIC show a slightly or a very prolonged prothrombin time, prolonged thrombin time, prolonged activated thromboplastin time, decreased fibrinogen, decreased coagulation factors II, V and VIII, decreased antithrombin III, decreased platelet number, increased D-dimer. The hemostatic tests must be repeated due to rapid changes in the hemostatic mechanism. Beside intensive treatment of the primary disorder causing DIC, we must stop the thrombotic event and substitute the consumed coagulation factors and platelets.

**Conclusions.** DIC is an acute and very severe obstetrical complication. Early diagnosis based on clinical symptoms and laboratory findings and good collaboration between clinician and hemostasiologist leading to intensive treatment may reduce the development of serious complications of pregnancy as well as mortality.

## Uvod

V normalni nosečnosti je prisotna hiperkoagulabilnost kot zaščitni dejavnik pred krvavitvijo, predvsem zaradi povečane aktivnosti koagulacijskih dejavnikov, znižanja inhibitorjev koagulacije in zmanjšane fibrinolitične aktivnosti plazme. V testih hemostaze lahko zaznamo spremembe, kot so skrajšan protrombinski čas (PČ), skrajšan trombinski čas (TČ), skrajšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), zvišan fibrinogen, zvišano število trombocitov, znižan protein C (PC), znižan protein S (PS) in zvišan trombin antitrombin kompleks (TAT) ter zvišan D-dimer (1,2).

Krvavitve v pozni nosečnosti, predvsem pa med porodom in neposredno po porodu, so pomemben zaplet v približno 5 % vseh nosečnosti (3). Hude krvavitve zaradi hemostatskih motenj, med katerimi je najpogostejša akutna diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), se pojavljajo pri različnih patoloških stanjih, kot so: preeklampsija, eklampsija, predležeča posteljica (placenta previa), prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice (abruptio placentae), predležeče žilje posteljice (vasa previa), raztrganje maternice, poškodba porodnega kanala, miom, malignom maternice, zaostala posteljica, sepsa, embolija s plodovo vodo, sindrom HELLP (hemolitična anemija, zvišane vrednosti jetrnih encimov, nizki trombociti) in odmrtje ploda v maternici (4–8).

## Diseminirana intravaskularna koagulacija

Prvo DIK je opisal Walter Seegers v ZDA leta 1950 pri porodnici in ugotovil, da je klinična slika rezultat tromboze in krvavitve. V preteklosti so DIK imenovali porabna koagulopatija zaradi porabe koagulacijskih dejavnikov, vendar so pozneje ugotovili, da sekundarno aktivirani plazmin razgradi več koagulacijskih dejavnikov, kot se jih porabi (8,9). DIK ni bolezen, ampak sindrom različnih patofizioloških sprememb, ki so odvisne od bolezni, ki je povzročila intravaskularno koagulacijo, od zdravstvenega stanja bolnika in spremljajočih bolezni (10,11). Po današnjih spoznanjih je DIK trombo-hemoragična motnja, ki se pojavlja v dobro znanih kliničnih stanjih, z laboratorijsko zaznavo aktiviranja koagulacije in fibrinolize, porabo inhibitorjev in biokemično zaznavo poškodbe organov (12). Pri nosečnici ali porodnici se DIK razvije v že omenjenih patoloških stanjih. Klinično se lahko zrcali s težkimi okvarami različnih organov zaradi hipoksije, ki je posledica mikrovaskularne tromboze v teh organih, in s hudimi, včasih neobvladljivimi krvavitvami zaradi sekundarne

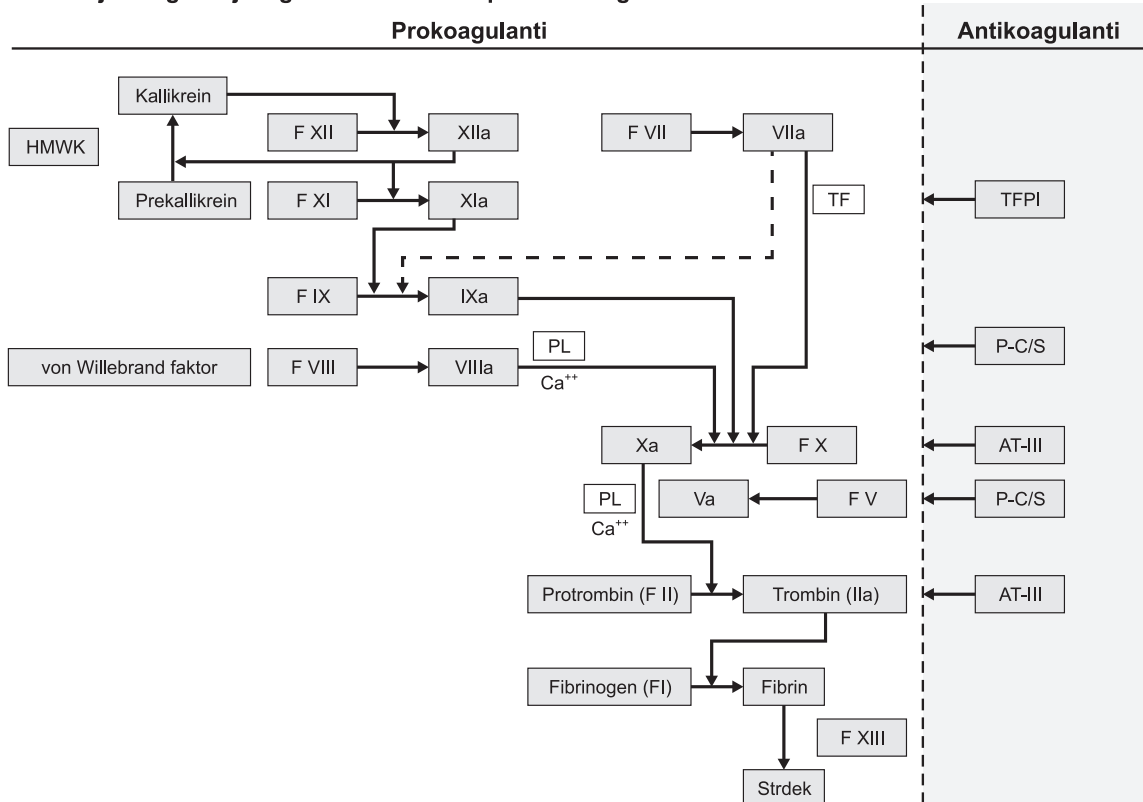
aktivacije fibrinolize kot zaščitnega mehanizma pred širjenjem mikrovaskularne tromboze in porabe koagulacijskih faktorjev in trombocitov (12–17). Mehanizem aktivacije koagulacije je odvisen od patološkega procesa, pri katerem se sproščajo placentalni enzimi, amnijska tekočina in nekrotično tkivo ploda v materin krvotok; v septičnih stanjih bakterijski toksini stimulirajo sproščanje prokoagulantnih snovi iz odmrlih limfocitov, nevtrofilov in trombocitov (7–14). V patoloških stanjih je koagulacija primarno aktivirana preko ekstrinzične poti z aktivacijo tkivnega dejavnika ali preko intrinzične poti z aktivacijo F XII na poškodovanem endotelu krvnih žil; v sepsi iz limfocitov in nevtrofilov sproščeni citokini aktivirajo koagulacijo (12).

### **Etiologija in diagnostična merila**

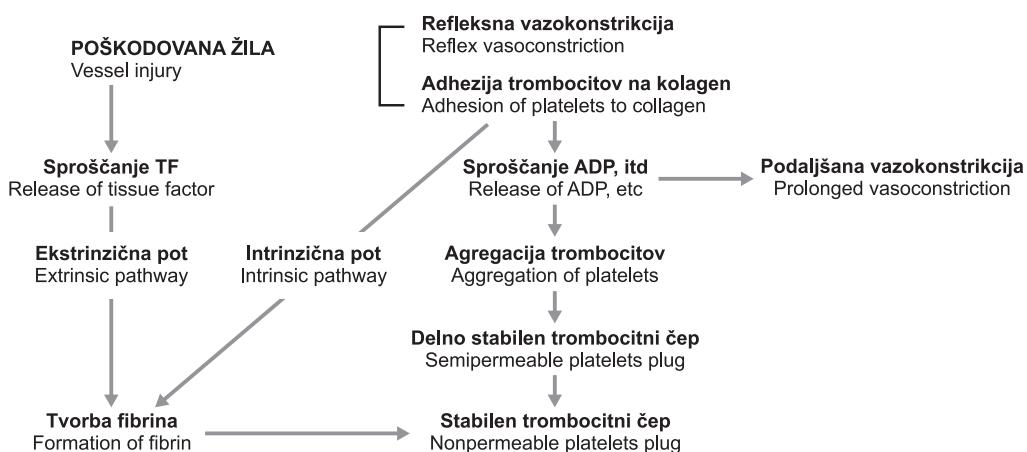
V porodništvu je DIK naglo se spreminjajoče in dramatično klinično dogajanje, s sliko hudih krvavitev in težkih okvar različnih organov. Najtežji in življenje ogrožajoči pojav je DIK pri emboliji s plodovo vodo, ki v materničnem in sistemskem krvotoku matere aktivira koagulacijo. Pri prezgodnji ločitvi pravilno ležeče posteljice, predležecem žilju posteljice in zaostali posteljici se sproščajo v materin krvotok placentalni enzimi, ki aktivirajo koagulacijo, medtem ko pri raztrganju maternice, poškodbi porodnega kanala in miomu aktivirajo koagulacijski mehanizem tromboplastinu podobne snovi, ki se sproščajo iz poškodovanega tkiva. V primerih, ko ostane odmrli plod v maternici več kot 5 tednov, se pri približno 50 % pojavi DIK, ki je v začetku kompenziran, nato pa naglo preide v fulminantno trombo-hemoragično obliko. V teh primerih enzimi fetalnega nekrotičnega tkiva, ki se sprošča v materin krvotok, delujejo na različnih mestih in aktivirajo koagulacijo in fibrinolitični sistem (5–8,13–16). Pri preeklampsiji in eklampsiji pogosteje ostane DIK omejen na placentalni in ledvični mikroobtok, le v 10–15 % žena preide v sistemski obtok (5,7,8,17,18). V vseh omenjenih patoloških stanjih mora porodničar pomisliti na DIK, zato je potrebno pravočasno opraviti teste hemostaze, ki se pri akutnem DIK zelo naglo spreminjajo. Spremljanje testov hemostaze omogoča pravočasno ukrepanje in nadomeščanje hemostatskih dejavnikov (19,20).

Diagnozo določimo na osnovi patološkega stanja, ki lahko sproži DIK, kliničnih znakov in laboratorijskih testov. Aktivacija koagulacije lahko začne preko ekstrinzične ali intrinzične poti ali obeh hkrati, odvisno od sprožilnega mehanizma, torej od osnovne bolezni. Na *sliki 1* je prikazan mehanizem aktivacije koagulacijskega sistema in vpliv inhibitorjev koagulacije. Aktivacija koagulacije poteka po intrinzični poti preko kalikreina, ki aktivira F XII. Nato teče kaskadno aktiviranje ostalih koagulacijskih dejavnikov vse do nastajanja trombina, ki pretvarja fibrinogen v fibrin, in po ekstrinzični poti, ki začneja z aktivacijo F VII. Rezultat medsebojnega delovanja vseh dejavnikov je nastanek fibrinskega strdka in preprečitev nadaljnje krvavitve. Skrajno aktiviranje koagulacije preprečujejo fiziološki inhibitorji, kot so antitrombin III, PC, PS in inhibitor tkivnega faktorja (TPAI – tissue pathway activator inhibitor). Antitrombin III deluje kot najvažnejši inhibitor na trombin in v koagulacijski kaskadi na aktivirane koagulacijske faktorje (F IXa, Xa, XIa, XIIa in kompleks VIIa-tkivni faktor). Aktivirani PC deluje inhibicijsko na F Va in VIIIa. V nosečnosti sta znižanje PC in PS povezana s hiperkoagulabilnostjo, saj je zmanjšana inhibicija koagulacijskega sistema.

## Aktivacija koagulacijskega mehanizma in vpliv antikoagulantov



**Slika 1:** Aktivacija koagulacijskega mehanizma in vpliv antikoagulantov  
**Figure 1:** Activation of coagulation mechanism and influence of anticoagulants

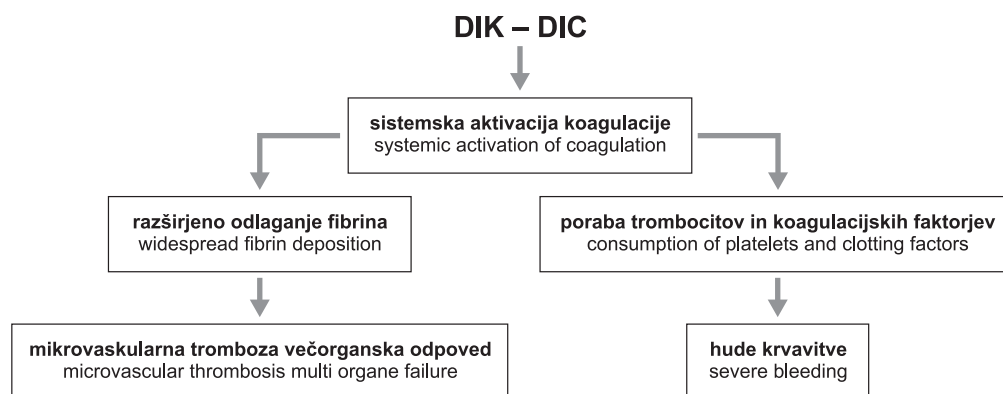


**Slika 2:** Reakcija krvne žile, aktivacija trombocitov in koagulacijskega mehanizma pri poškodbi (povzeto po Sirridge MS, Shannon R. Laboratory evaluation of hemostasis and thrombosis 1983;2)  
**Figure 2:** Interrelationship in hemostasis in small arteries and arterioles

Na *sliki 2* je prikazan medsebojni vpliv poškodovane krvne žile, koagulacijskega mehanizma in reakcije trombocitov (18). Iz poškodovane žile se sprošča tkivni faktor (TF- tissue factor), ki aktivira ekstrinzično pot koagulacijskega mehanizma; hkrati nastopi vazokonstrikcija poškodovane žile; na kolagen se prilepijo trombociti in z aktivacijo F XII se začneja intrinzična pot koagulacije.

Iz adheriranih trombocitov se sproščajo vazoaktivne snovi, ki podaljšujejo vazokonstrikcijo. Trombociti iz obtoka se aglomerirajo na poškodovani žili in nastane trombocitni čep, ki s fibrinom tvori neprepustni trombocitni strdek.

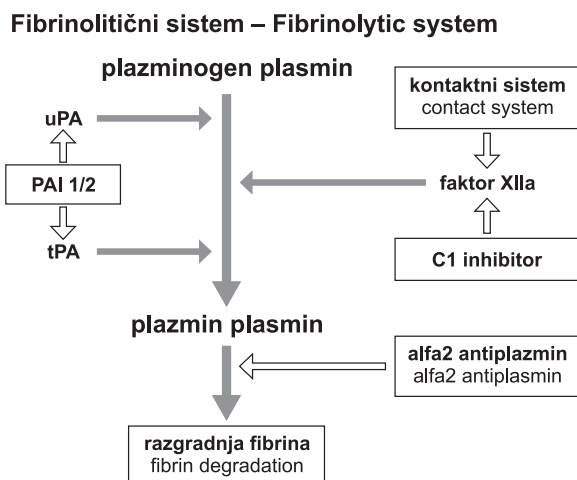
Na *sliki 3* je shematsko prikazana klinična slika diseminirane intravaskularne koagulacije, ki zaradi porabe koagulacijskih faktorjev in trombocitov vodi do hudih krvavitev, a zaradi mikrovaskularne tromboze do hipoksije in odpovedi s trombozo prizadetih organov.



**Slika 3:** Klinična slika DIK

**Figure 3:** Clinical picture of DIC

Na *sliki 4* je prikazano aktiviranje fibrinolitičnega sistema, ki je v DIK sekundarno aktiviran, da bi se preprečilo širjenje mikrovaskularne tromboze. V normalni nosečnosti je zmanjšana fibrinolitična aktivnost plazme zaradi zvišanja PAI (plazminogen aktivator inhibitorja). V DIK različni sprožilni dejavniki aktivirajo preko tkivnega aktivatorja plazminogena (tPA- tissue plasminogen activator) ali urokinaznega aktivatorja plazminogena (uPA- urokinase plasminogen activator) in kontaktnega sistema plazminogen, ki se pretvarja v aktivni plazmin, ki ne razgrajuje samo fibrinskih strdkov, temveč tudi koagulacijske dejavnike (18–22). Razgradnja koagulacijskih faktorjev in njihova poraba vodita do hudih krvavitev.



**Legenda:** uPA – urokinazni aktivator plazminogena, tPA – tkivni aktivator plazminogena  
PAI 1/2 – plazminogen aktivator inhibitor, F XIIa – aktivirani F XII  
prazne puščice – inhibitorji, polne puščice – aktivatorji

**Slika 4:** Aktiviranje fibrinolitičnega sistema

**Figure 4:** Activation of fibrinolytic system

## Laboratorijska diagnostika DIK

Zaradi kompleksnih patofizioloških dogajanj v DIK so laboratorijski testi variabilni, zato je njihova interpretacija težka. **Osnovni presejalni testi, ki dovoljujejo hitro vrednotenje poteka DIK, so: PČ, TČ, aPTČ, fibrinogen, število trombocitov, AT III in D-dimer.** V *razpredelnici 1* so prikazani globalni testi hemostaze in specifični molekularni označevalci, ki so značilni za DIK.

Laboratorijske teste lahko razdelimo v tri skupine, ki odgovarjajo trem fazam DIK. V prvi fazi zajemajo hiperkoagulabilnost s povišanimi vrednostmi označevalcev aktivacije koagulacije (FII, V, VIII, F1+2, TAT, D-dimer).

### **Razpredelnica 1:** Vrednotenje testov hemostaze v vseh stopnjah DIK

**Table 1:** Evaluation of hemostatic tests in all steps of DIC

test test	I. faza hiperkoagulabilnost I <sup>st</sup> step hypercoagulability	2. faza kompenzacija 2 <sup>nd</sup> step compensation	3. faza dekompenzacija 3 <sup>th</sup> decompensation
PČ PT	skrajšan/normalen shortened/normal	normalen normal	podaljšan prolonged
TČ TT	skrajšan/normalen shortened/normal	normalen normal	podaljšan prolonged
aPTČ aPTT	skrajšan/normalen shortened/normal	normalen normal	podaljšan prolonged
fibrinogen fibrinogen	zvišan high	normalen normal	znižan/zelo znižan low/very low
F II, V, VIII	zvišani/normalni high/normal	normalni normal	znižani/zelo znižani low/very low
D-dimer D-dimer	zvišan high	zvišan high	zelo zvišan very high
trombociti platelets	zvišani/normalni high/normal	normalni/znižani normal/low	znižani/zelo znižani low/very low
AT III	normalen normal	znižan low	zelo znižan very low
F I + 2	zvišan high	zvišan high	zelo zvišan very high
TAT	zvišan high	zvišan high	zelo zvišan very high

Legenda okrajšav:

PČ - protrombinski čas, PT- prothrombin time,

TČ - trombinski čas, TT - thrombin time,

aPTČ - aktivirani parcialni tromboplastinski čas, APTT - activated partial thromboplastine time,

TAT - trombin antitrombin kompleks,

AT III - antitrombin III,

F I + 2 - fragment protrombina.

Globalni koagulacijski testi (PČ, TČ, aPTČ) so lahko pri nosečnici ali porodnici v prvi fazi normalni ali celo skrajšani zaradi hiperkoagulabilnosti.

V drugi fazi se aktivacija koagulacije nadaljuje, vendar so že prisotni znaki porabe, ki se pri nosečnicah in porodnicah kažejo v normalizaciji globalnih testov hemostaze. Trombociti so le v posameznih primerih znižani, prav tako je znižan AT III. Vrednosti globalnih testov lahko pravilno vrednotimo le, ko jih primerjamo s predhodnimi. V ospredju so okvare vitalno važnih organov zaradi mikrovaskularne tromboze, opažamo lahko že manjše krvavitve. Tretjo fazo imenujemo tudi hiperfibrinolitična faza zaradi sekundarno aktivirane fibrino-

lize, ki lahko povzroči raztapljanje mikrotrombov in celo izboljša mikrocirkulacijo v prizadetih organih (19–23). V klinični sliki so v ospredju hude krvavitve zaradi porabe koagulacijskih faktorjev (fibrinogen, FII, V, VIII) in dodatne plazminske razgradnje koagulacijskih faktorjev in porabe trombocitov (17,22–24). V tej fazi zasledimo tudi zelo zvišane vrednosti D-dimerja kot kazalca specifične plazminske razgradnje fibrina. Rezultate testov lahko mnogo bolje vrednotimo, če imamo začetne vrednosti. Ker so spremembe v hemostatskih testih nagle, je pomembno teste ponavljati. Tako lahko sledimo kontinuirano zniževanje fibrinogena in števila trombocitov, ki sta lahko zgodnja kazalca DIK, čeprav so vrednosti lahko prav pri nosečnicah in porodnicah v mejah normale. V tretji fazi DIK zasledimo podaljšanje globalnih testov in zelo znižan fibrinogen zaradi porabe in plazminske razgradnje ter posledično močno zvišan D- dimer.

### **Zaključek**

Ker je diseminirana intravakularna koagulacija pri nosečnicah in porodnicah hud zaplet, katerega izhod je lahko smrten, je izredno pomembno, da jo pravočasno prepoznamo. Nujno je takojšnje in intenzivno zdravljenje vzročnega dejavnika, spremljati spremembe v hemostatskih testih, jih pravilno vrednotiti in pravočasno ukrepati, saj dekompenzirana oblika vodi v smrt.

## LITERATURA

1. Joist JH. Hypercoagulability: introduction and perspective. *Semin Throm Hemost* 1990; 16: 151–7.
2. Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy. 2nd ed. London: W.B. Saunders Company; 1999: 111–28.
3. Samuels P. Acute care of thrombocytopenia and disseminated coagulation complicating pregnancy. In: Foley MR, Strong TH. *Obstetric Intensive care. A practical manual.* Philadelphia; W.B. Saunders Company; 1997: 47–62.
4. Adachi T, Nayabayashi M, Sakura M, Ando K. Involvement of fibrinolytic factors in mid-trimester amniotic fluid with development of early-onset preeclampsia. *Semin Throm Hemost* 1999; 25: 447–50.
5. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, et al. Coagulation / fibrinolysis disorder in patients with severe preeclampsia. *Semin Throm Hemost* 1999; 25: 451–5.
6. Kruithof EKO, Tran-Thang C, Gudinchet A, et al. Fibrinolysis in pregnancy: A study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69: 460–6.
7. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 170–8.
8. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, Kamayama N, Terao T. Predictive values of coagulation / fibrinolysis parameters for termination of pregnancy complicating by severe preeclampsia. *Semin Throm Hemost* 2001; 27: 137–41.
9. Strong TH. Obstetric hemorrhage. In: Foley MR, Strong TH. *Obstetric Intensive care. A practical manual.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997: 31–46.
10. Baker WF. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: A clinician's point of view. *Semin Throm Hemost* 1989; 15: 1–57.
11. Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Diagnosis and management of acute obstetrical DIC. *Semin Throm Hemost* 2001; 27: 161–7.
12. Sirridge MS, Shanon R. *Laboratory evaluation of hemostasis and thrombosis.* Third edition Philadelphia: Lea & Febiger; 1983: 1–16.
13. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment and assesment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 69–88.
14. Kobayashi T, Terao T, Maki M, Ikenoue T. Activated protein C is effective for disseminated intravascular coagulation associated with placental abruption. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1363.
15. Maki M. AT III: Recent advances in obstetrical disseminated intravascular coagulation. *Biomed Prog* 1992, 5: 5–8.
16. Beljanski – Rogan S. Masivne krvavitve v porodništvu in bolezenska stanja z motnjami v strjevanju krvi. 4. podiplomski seminar zdravljenje s krvjo v kirurgiji- intenzivna nega in terapija. Portorož, 13-15.dec. 2001; 92–100.
17. Bonar J, McNicol GP, Douglas AS. Coagulation and fibrinolytic systems in pre-eclampsia and eclampsia. *BMJ* 1971; 1: 12–6.
18. Nilsson IM. *Haemorrhagic and thrombotic diseases.* London: John Wiley & Sons. 1974: 121–7.
19. Slack Sm, Cui Yw, Turrilo VT. The effect of blood flow on coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 70: 129–34.
20. Roberts JM, May WJ. Consumption coagulopathy in severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 163–6.
21. Nelson WE, RE Behrman, RM Kliegman, Arvin AM. *Textbook of pediatrics.* Philadelphia: W. B. Saunder Company. 2000. 1505–25.
22. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 299–338.
23. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective laboratory diagnostic criteria and guidelines for management. *Clin Lab Med* 1994; 14: 729–68.
24. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1988; 24: 3–18.
25. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 149–76.