

# Yaygın Damariçi Pıhtılaşması

**Sabahattin Ertuğrul\*, Mustafa Aydın\*\*, Hüseyin Yılmaz\*\*\***

\* Yüksekova Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzm.Dr.

\*\* Özel Çağrı Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzm.Dr.

\*\*\* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş.Gör.Dr.

## Giriş

Yaygın damariçi pıhtılaşması veya diğer adıyla dissemine intravasküler koagülasyon (DİK); farklı nedenlerle meydana gelen ve sınırlanamayan intravasküler koagülasyonun aktivasyonu, mikrovasküler fibrin oluşumu, koagülasyon faktörlerinin tüketimi, trombin ve plazminin endojen üretimi ile tanımlanan yaygın edinsel bir klinikopatolojik bozukluktur (1).

Yaygın damariçi pıhtılaşmasında ilk klinik gözlem, bir yılın ısırması sonrası vücudun birkaç yerinde kanama olarak, yüzyıllarca önce Celsus tarafından yapılmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında ise DİK ile sepsis ve organ yetmezliği arasında ilişki kurulmuştur. Daha sonra yapılan klinik ve deneysel çalışmalarında, DİK'te multiorgan yetmezliğine yol açan sistemik mikrovasküler trombozun kanıtları gösterilmiştir (2).

Yaygın damariçi pıhtılaşması bir hastalık değildir. Altta yatan bir hastalığa ikincil olarak gelişmektedir. Yaygın damariçi pıhtılaşmasında küçük ve orta büyüklükteki damarların tıkanması sonucu organlara giden kan akımı azalır; multipl organ yetmezliğine neden olan hemodinamik ve metabolik değişiklikler olur. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu koagülasyon proteinlerinin ve trombositlerin tüketimi ve harcanmasına, bunun sonucunda da kanamaya yol açar. Böylece aynı anda tromboz ve kanama problemleri gelişir. Sendromun laboratuvar bulguları; pro-koagülan aktivasyonu, fibrinolitik sistem aktivasyonu, inhibitör tüketimi ve son organ hasarı veya yetmezliğinin biyokimyasal göstergelerini içermektedir (3,4).

Bu derlemede DİK'i yeniden gözden geçirip güncel bilgiler sunmak, tanı ve tedavisindeki özgül ve objektif ölçütleri vermek amaçlandı.

## Etyoloji

Yaygın damariçi pıhtılaşması kendiliğinden oluşmaz. Hipoksi, asidoz, doku nekrozu, şok ve endotel hasarı gibi hayatı tehdit eden patolojik süreçlerin birkaçı DİK'in tetiğini çekebilir. Ayrıca sepsis (özellikle meningokoksemi), uygunsuz kan transfüzyonları, riketsiyal enfeksiyonlar, yılan ısırması, purpura fulminans, dev hemanjiomlar ve başlıca akut promiyelositik löse-

mi olmak üzere malignensiler DİK'e neden olabilir (Tablo 1). Vakaların 2/3'ünden enfeksiyonlar sorumludur (1,5-7).

### Altta yatan hastalıklar

Yaygın damariçi pıhtılaşması çoğunlukla birçok hastalık durumu ile ilişkilidir. Genel olarak DİK'e neden olabilen iki ana yol vardır; (a) sitokin ve koagülasyon zincirini aktive eden sistemik inflamatuvar cevap (sepsis ve ağır travma gibi) ve (b) kan akımına pro-koagülanların salınmasıdır (kanser veya obstetrik hastalıklar gibi) (2).

Sepsis DİK'in altta yatan en sık nedenidir. Klinik olarak belirgin DİK Gram (Gr) (-) sepsisli hastaların %30-50'sinde oluşabilir. Yaygın damariçi pıhtılaşmasının insidansında Gr (-) ve Gr (+) sepsisli hastalar arasında farklılık yoktur. Septisemik hastalıklarda bakteriyel hücre membranının içeriği (lipopolisakkarit veya endotoksin) veya bakteriyel ekzotoksinler (stafilokok alfa toksini gibi) koagülasyon bozukluklarının tetiğini çekerek DİK'e yol açar. Bu bileşenler trombositlerin salınımına ve endotelde birikimine neden olurlar. Koagülasyon faktörlerini de uyarak koagülasyonu aktive ederler. Endotoksinler; sitokinler [tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1)] ve kompleman aktivasyonunu uyaran pro-inflamatuvar durumu kolaylaştırarak, endotel hasarı ve bozukluklarına ve böylece son organ hasarına yol açar (5,8-10).

Varisella zoster virüs, hepatit virüsleri ve sitomegalovirüs en sık DİK ile ilişkili virüslerdir. Herhangi bir nedenle oluşan fulminan viral hepatit ve akut karaciğer yetmezliği DİK'e yol açabilir, ancak DİK'in ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili koagülasyon bozukluklarından ayırımı zordur (2,11).

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu olan ağır travmalı hastalar arasında DİK insidansı %50-70'tir. Ağır travmalı vakalarda, özellikle beyin gibi doku faktörünün (Tissue Factor: TF) zengin olduğu bölgelerden TF'nin salınımı, endotel hasarı, sitokin cevabı ve hemoliz olayları bir araya gelerek DİK'in tetiğini çekerler (2,10,12).

Aktive nötrofillerden elastazın salınması endotel hücre hasarına neden olarak sistemik inflamatuvar cevabın sürmesine ve multipl organ fonksiyon bozukluğu sendromuna neden olur. Ağır yanıklı hastalarda da mikrohemoliz sonucu dolaşıma eritrosit membran fosfolipidleri ile adenosin difosfatın sa-

İnması, nekrotik yanık dokularından hücre enzimleri ve TF'nin sistemik dolaşıma salınması DİK gelişimine yönelik tetiği çeken unsurlar olabilir (2,12).

Metastatik tümörlü hastaların %10-15'inde DİK bulguları vardır; sendrom akut lösemili hastaların yaklaşık %15'inde görülür. Bazı solid tümör hücreleri pro-koagülan molekülleri (TF ve faktör X'u aktive eden sistein proteaz) salgılar. Kanser ile ilişkili DİK çoğunlukla kronik bir süreçtir; klinik bulguları olsun ya da olmasın kompanse bir durumdadır (3,10).

Uyumsuz kan transfüzyonu akut DİK'e neden olabilir. Transfüze edilen eritrositlerin yüzeylerindeki A veya B antijenlerini bağlayan IgM sınıfı antikorlar kompleman zincirini aktive ederek immün kompleksleri oluşturur. Bu durum daha sonra endotel hasarına yol açarak koagülasyonun aktivasyonunun tetiğini çeker. İmmün olmayan intravasküler hemoliz ise DİK ile ilişkili değildir (13).

Büyük aortik anevrizmalar veya dev kavernoöz hemanjiomlar (Kasabach-Merrit sendromu) gibi belirgin vasküler anormallikler koagülasyonun lokal aktivasyonuna neden olarak DİK ile ilişkili olabilir (2,5).

Yenidoğanda DİK tablosu; asfiksi, asidoz, solunum yetmezliği sendromu, şok, sepsis ya da nekrotizan enterokolit gibi bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Antitrombotik fonksiyonların immatüritesi, immatür retikuloendotelial sistem, asidoz, hipotermi, hipoksi ve şok nedeniyle yenidoğanların DİK gelişimine yönelik artmış hassasiyetleri vardır. Ayrıca fibrinolitik zimojen plazminojen ile antitrombin III (AT III), protein C ve S gibi antikoagülanların düzeyleri de düşüktür; bu proteinler plasentadan da geçemezler (14,15).

Akut hemorajik DİK, amniyotik sıvı embolisi ve abruptio plasenta gibi değişik obstetrik bozuklukların ciddi bir komplikasyonu olarak hastaların yaklaşık %50'sinde oluşabilir. Am-

niyotik sıvı antifibrinolitik özelliği de olan yüksek potensli tromboplastin benzeri bir madde içermektedir. Maternal dolaşıma giren amniyotik sıvı pro-koagülan sistemi aktive ederek hızlı ve belirgin bir DİK tablosuna yol açar (2,5,16).

## Fizyopatoloji

Aynı anda olan birkaç mekanizma DİK'in patogeneğinde rol oynar. Doku faktörü aracılı trombin oluşumu sistemik fibrin birikimine neden olurken aynı anda fizyolojik antikoagülanlar baskılanır ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yoluyla da fibrinolizis bozulur. Birkaç pro-inflamatuvar sitokin DİK'te koagülasyon ve fibrinolizisin bozulmasına yol açar. İnterlökin-6 koagülasyonunun aktivasyonunun asıl mediyatörüdür ve TNF- $\alpha$  fizyolojik antikoagülan yolları ve fibrinolizisi inhibe eder (Şekil 1) (2,12,17).

Yaygın damariçi pıhtılaşmasını tetikleyen faktörlerden bağımsız olarak fazla trombin ve plazmin oluşumu vardır. Bu nedenle bütün bozuklukların neden olduğu DİK'in patofizyolojisinde fibrin ve fibrin yıkım (fibrinolizis) ürünlerinin artmış oluşumu vardır (18).

**Trombin oluşumu:** Doku faktörü aracılı trombin oluşumu DİK'in patogeneğinde asıl rolü oynar. Yaygın damariçi pıhtılaşmasında trombin oluşumu TF/aktif faktör VII kompleksi ile başlatılır. Doku faktörü /faktör VIIa kompleksi faktör IX ve X'nun dönüşümünü katalize eder. Faktör IXa ve Xa, faktör X ve protrombinin aktivasyonunu artırarak trombinin oluşumuna yol açar. Trombin fibrinogeni fibrine dönüştüren güçlü bir trombosit aktivatörüdür (11,19,20).

**Fizyolojik antikoagülan yolların inhibisyonu:** Normalde trombin oluşumu AT III, protein C ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ile sınırlanır. Bu düzenleyici sistem DİK'te endotelial fonksiyon bozukluğu nedeniyle kusurludur. Antitrombin III; trombin

**Tablo 1. Yaygın damariçi pıhtılaşmasının nedenleri**

### Enfeksiyonlar

- Meningokoksemi (purpura fulminans)
- Diğer gram-negatif bakteriler
- Gram-pozitif bakteriler

- Riketsiyalar (kayalık dağlar benekli ateşi)
- Virüsler
- Malarya
- Mantarlar

### Doku Hasarı

- Santral sinir sistemi travmaları (masif kafa travmaları)
- Yağ embolisine yol açan multipl kırıklar
- Ezilme şeklinde hasarlar
- Ağır şok veya asfiksi
- Hipotermi veya hipertermi
- Ağır yanıklar

### Malign Hastalıklar

- Akut promiyelositik lösemi
- Akut monoblastik veya miyelositik lösemi
- Yayılmış malignansiler (nöroblastoma)

### Venom veya Toksinler

- Yılan sokması
- Böcek ısırıkları

### Mikroanjyopatik Bozukluklar

- "Şiddetli" trombotik trombositik purpura
- Hemolitik-üremik Sendrom
- Dev hemanjiomlar (Kasabach-Merrit sendromu)

### Gastrointestinal Bozukluklar

- Fulminan hepatitler
- Şiddetli inflamatuvar barsak hastalıkları
- Reye sendromu

### Hereditör Trombotik Bozukluklar

- Homozigot protein C eksikliği

### Diğer Nedenler

- Şiddetli greft rejeksiyonu
- Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları
- Şiddetli kollajen vasküler hastalıklar
- Kawasaki hastalığı
- Heparinle uyarılmış tromboz
- "Aktive olmuş" protrombin kompleks konsantrelerinin infüzyonu
- **Hiperpireksi**
- Ensefalopati
- Hemorajik şok sendromu

ve faktör Xa'nın en önemli inhibitörüdür (14). Yaygın damariçi pıhtılaşmasında plazmadaki AT III düzeyleri; tüketim, aktive nötrofillerden elastaz salınımı ile yıkıma uğrama, karaciğerde bozulmuş sentez ve kapillerlerden damar dışına sızıntı nedeniyle çok düşüktür. Yaygın damariçi pıhtılaşmasında düşük AT III düzeyleri sepsisli hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir (19,21).

Protein C sistemi de belirgin bir şekilde bozulmuştur. Bu özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile endotel hücrelerde trombomodulin oluşumunun baskılanması sonucudur. Artmış tüketim, bozulmuş sentez ve vasküler sızıntı sepsiste görülen protein C yetersizliğine katkıda bulunan unsurlardır (9,22).

Doku faktörü yolu inhibitörü, TF'nin doğal inhibitörüdür. Yaygın damariçi pıhtılaşmasında TFPI'nin endojen konsantrasyonlarının azaldığını gösteren kanıtlar vardır (8).

**Kusurlu fibrinolizis:** Fibrinolitik aktivite temel inhibitörü olan PAI-1 ile belirgin bir şekilde düzenlenmektedir. Fibrinolitik sistem veya plazminojen sistemi DİK'te doğrudan baskılanma ve inhibisyona uğrar. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) komşu endotel hücrelerden plazmini oluşturmak için salınmakta ve oluşan plazmin fibrini parçalamaktadır. Dolaşımdaki tPA, fibrinin doğal inhibitörü olan PAI-1, PAI-2 ve  $\alpha_2$ -antiplazmin ile nötralize edilir (8,20).

**Koagülasyon ve inflamasyon arasındaki etkileşim:** Koagülasyon aktivasyonu, koagülasyon protein zimogenleri ve inflamasyonu bildiren yolları uyaran hücre reseptörlerinin her ikisiyle de etkileşen proteazları üretir. Pro-inflamatuvar mediyatörler dolaşımdaki monositler, doku makrofajları ve nötrofillerde TF'nin oluşumunu uyarır. Koagülasyon proteinleri (faktör Xa, trombin ve fibrin gibi) pro-inflamatuvar sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılayan endotel hücrelerini aktive

eder. Koagülasyon ve inflamasyon arasındaki etkileşimde proteaz aktive eden reseptörün önemli rolü vardır (2,23,24).

Aktive protein C (APC), mononükleer hücreler ve granülositlerden endotoksin uyarısı ile TNF- $\alpha$  ve interlökinlerin oluşumunu inhibe etmektedir. Aktive protein C'nin plazma düzeyleri sepsiste azalır. Sepsisli hayvan modellerinde APC inflamasyonu azaltmakta, organ fonksiyonlarını iyileştirmekte ve hayatta kalım üzerine olumlu etki sağlamaktadır (20,25).

## Klinik Görünüm

Klinik görünüm tetiği çeken faktörün doğasına bağlıdır. Süresi ve şiddetini koagülasyon sisteminin aktivasyonu, karaciğer fonksiyonları, kan akımı ve birçok değişik neden etkileyebilir. Kanama asıl semptom olmasına rağmen patofizyolojik yol mikrovasküler tromboz ile karakterizedir. Bazı çocuklarda DİK hafif seyrederek veya klinik semptom oluşturmayabilir. Yaygın damariçi pıhtılaşması akut veya kronik (bazı lösemi tipleri veya malignansilerde) olabilir. Akut şekli meningokoksemi ile purpura fulminansta oluşabilir ve mikrovasküler trombozla sonuçlanabilir. Ciddi karaciğer hasarı, tip II heparin ile uyarılmış trombositopeni ve homozigot protein C ve protein S eksikliği akut DİK ile ilişkili durumlar olabilir (2,3,6).

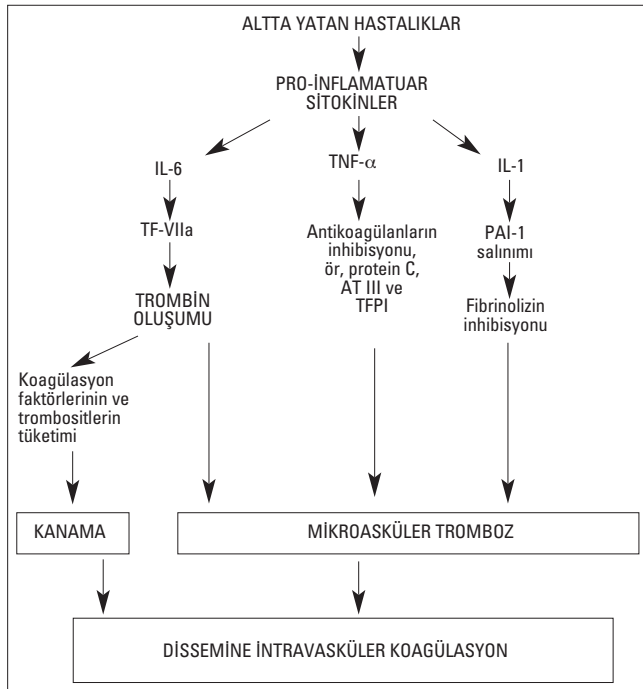
Akut DİK'in en dramatik görünümü olan kanama aşırı plazmin oluşumu ile ilişkilidir. Kanama başlangıçta sıklıkla kan alınan yerlerden, nazogastrik tüplerden veya cerrahi insizyonlardan olur. Kan alınan yerde veya yara yerlerinde ekimoz, yumuşak damak ve deride peteşiler vardır. Büyük subkutan hematomlar ve derin doku kanamaları sıktır. Doku nekrozu birçok organda olabilir; derinin büyük bir kısmında, subkutan dokuda veya böbreklerde infarktlar görülebilir. Mikroanjyopatının neden olduğu hızlı seyreden bir hemoliz sonucu anemi meydana gelir. Kanama ve üçüncü boşluklara sıvı birikimi hipovolemi ile hipotansiyona yol açar (6,26).

Hipoksik hasar, mikrovasküler tromboz ve kanamaya bağlı olarak kalp, akciğer, böbrek, karaciğer ve beyin gibi organlarda önemli derecede fonksiyon bozuklukları gelişir. Klinikte hipoksi kendisini ajitasyon, dispne, taşipne ve siyanoz ile gösterir. Serebral hipoksi, azalmış kardiyak debi, küçük damarlardaki mikrotrombüsler veya intrakraniyal kanamaların sonucu olarak nörolojik semptomlar erken dönemde görülebilir. Görme bozukluğu, baş ağrısı, konfüzyon, uygunsuz davranışlar, kas zayıflığı, hemipleji veya koma görülebilir (18,26).

Diğer muhtemel sistemik bulgular ise asidoz (anaerobik metabolizma sonucu) ve ateştir. Mezenterik iskemi/nekroza ikincil gelişen parolitik ileusa bağlı olarak barsak sesleri alınmaz. Kapillerlerden interstisyel mesafeye olan sızıntı sonucu periferik ödem meydana gelir (26).

Malignite, bağ dokusu hastalıkları ve kronik renal hastalıklar ile ilişkili subakut veya kronik DİK'te genellikle protrombotik durum görülürken kanama bozuklukları görülmeyebilir. Organ yetmezliğine yol açan farklı organlardaki fibrin birikiminin neden olduğu mikrovasküler tromboz daha az klinik bulgu verir (2,8,17).

Ateş hastaların %58'inde, hipotansiyon %50'sinde ve mikroanjyopatik hemolitik anemi ise %15'inde gelişir. Klinik çalışmalar sepsis veya ciddi travmalı hastalarda ölüm riskinin DİK gelişmesi durumunda yaklaşık iki kat arttığını göstermiştir (2).



**Şekil 1.** Yaygın damariçi pıhtılaşmasının patogenezi

IL- interlökin, AT III- antitrombin III, TNF- tümör nekrozis faktör, TF- doku faktörü, VIIa- aktive faktör VII, PAI-1- plazminojen aktivatör inhibitör-1, TFPI- doku faktörü yolu inhibitörü

## Tanı

Klinik olarak genellikle “çok hasta çocuk” görünümü önemlidir. Yaygın damariçi pıhtılaşmasının tanısı tromboz, kanama veya her ikisinin birlikte klinik bulgularını; pro-koagülan aktivasyonu, fibrinolizis aktivasyonu, tükenmiş doğal koagülasyon inhibitörleri ve organ yetmezliği ya da hasarının kanıtlarını gösteren laboratuvar bulgularını gerektirir (Tablo 2). Trombosit sayısı azalır, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar, mikroanjyopatik hemolitik anemi görülür. Fibrin yıkım ürünleri (FDP) ve fibrinojenin düşük düzeylerinden dolayı trombin zamanı (TT) uzar. Akut DİK'te fibrinojen ve protrombin ile birlikte faktör VIII ve V de azalır. Kan yaymasında parçalı, çentikli ve miğfer şeklinde eritrositler (şistositler) görülebilir. Ciddi kafa travmalarında ve bazen ağır sepsiste faktör VII düzeyleri azalabilir. Yüksek moleküler ağırlıklı multimerlerden yoksun olarak von Willebrand faktör (vWf) düzeyi artabilir. Genellikle protein C, protein S, AT III ve  $\alpha_2$ -antiplazminde belirgin azalma vardır. Kronik DİK'te damariçi tüketim daha az şiddetlidir, fibrinojen düzeyleri çoğunlukla normaldir ve faktör VIII düzeyleri faktör V kadar baskılanmaz. Kronik DİK'e bozulmuş karaciğer fonksiyonları eşlik edebilir ve şiddetli karaciğer hastalıklarından tam olarak ayırımı zor olabilir. Trombin-antitrombin (TAT) kompleksi, protrombin aktivasyon parçaları 1 ve 2 (F1+2), D-dimer gibi trombin ve plazminin endojen üretiminin duyarlı göstergeleri DİK'in daha hafif formlarını belirleyebilir. Ancak duyarlı pozitif test sonuçları her zaman DİK'i göstermemektedir (1,3,4,27).

### Laboratuvar tanısı

Yaygın damariçi pıhtılaşması testleri aşağıda sınıflandırılmıştır (Tablo 2) (2):

1. Damariçi fibrin oluşumu testleri ve fibrin(ojen) yıkım ürünleri

2. Trombin oluşum belirteçleri

3. Trombosit sayısı

4. Koagülasyon faktörleri ve inhibitörleri

5. Fibrinolitik göstergeler

**1-Damariçi fibrin oluşum testleri ve fibrin(ojen) yıkım ürünleri için testler**

Yaygın damariçi pıhtılaşmasının patogenezinde asıl tetikleyici unsur kusurlu fibrin oluşumu olduğu için, plazmada çözünebilir fibrinin gösterilmesi DİK tanısı için esastır. Klinik çalışmalar artmış çözünebilir fibrin düzeylerinin DİK'in tanısında %90-100 arasında yüksek duyarlılıkta olduğunu göstermiştir (9).

Fibrin(ojen) yıkım ürünleri, plazminin fibrin ve/veya fibrinojen parçaladığı sırada oluşur. Fibrin yıkım ürünlerinin düzeyleri DİK'li hastaların %80-100'ünde yükselir. Fibrin yıkım ürünleri karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır. Bu nedenle plazma düzeyleri hepatik ve renal fonksiyonlara bağlıdır (18,28).

D-dimer, çapraz bağlı fibrin pıhtısının lizisi sonucu oluşur. Pozitif D-dimer testi güçlü tanısal bir testtir çünkü trombin ve plazminin her ikisinin de oluşumunu doğrular. Bu nedenle koagülasyon ve fibrinolizis aktivasyonu doğrulamak için D-dimer ölçümü, FDP'nin ölçümünden daha duyarlıdır (2,6,28).

### 2-Trombin oluşum belirteçleri

Yükselmiş plazma trombin düzeylerini; (i) F1+2, (ii) TAT kompleksi ve (iii) fibrinopeptid A'nın artmış düzeyleri yansıtabilir. Yükselmiş F1+2, TAT ve fibrinopeptid A düzeyleri klinik bulguları belirgin olmayan DİK'in duyarlı göstergeleridir (2,3,18).

Trombin zamanı uzamıştır. Plazminin artmış miktarının güçlü kanıtlarını sağlayan TT ilk 10 dakikada pıhtı lizisinin başlangıcını gösteren basit bir testtir (3).

### 3-Trombosit sayısı

Trombinin uyardığı trombosit agregasyonu DİK'teki trombosit tüketimini anlamlı bir şekilde açıklayabilir. Bununla birlikte çok ağır hastalarda aynı anda trombosit üretimi de bozulabilir. Trombosit sayısının 1-4 saat aralıklarla yapılması, trombin oluşumunun izlenmesi için önemlidir (2).

### 4-Koagülasyon faktörleri ve inhibitörleri

Koagülasyon faktörlerinin tüketimi ile PT ve aPTT gibi genel pıhtılaşma ölçütlerinin uzaması DİK'li hastaların sadece %50-70'de olur. Bundan dolayı normal değerlerde olmaları damariçi pıhtılaşması tanısını dışlamaz (2,18). Faktör V ve VII gibi pıhtılaşma faktörlerinin plazma konsantrasyonları çoğunlukla düşüktür. Yaygın damariçi pıhtılaşması olan çoğu hasta da tersine faktör VIII düzeyi yükselmiş olabilir. Faktör VIII gibi bir akut faz reaktanı olan fibrinojen, süren tüketime rağmen normal plazma düzeylerinde kalabilir (9).

Antitrombin III ve protein C gibi koagülasyonun fizyolojik inhibitörlerinin plazma düzeyleri koagülasyonun aktivasyonunun dolaylı belirleyicileridir. Ağır DİK'i olan hastalarda düşük plazma protein C konsantrasyonu kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (2,20).

### 5-Artmış fibrinolizis belirteçleri

Birkaç test DİK'te fibrinolizisin artmış olduğunu gösterebilir. Yaygın damariçi pıhtılaşması olan hastalarda plazminojenin plazmine dönüşmesi ve  $\alpha_2$ -antiplazmin de hızla plazmin- $\alpha_2$ -antiplazmin (PAP) kompleksini oluşturması sonucu, her ikisinin de düzeyleri düşer (18,19,29). Düşük düzeylerde PAP

**Tablo 2. Yaygın damariçi pıhtılaşmasında tanısal laboratuvar testleri**

Pro-koagülan aktivasyon testleri	Fibrinolitik aktivasyon testleri	Inhibitör tüketim testleri	Son-organ hasan veya yetmezliği testleri
Protrombin parçaları 1+ 2	D-dimer	Antitrombin III	LDH
Fibrinopeptid A	FDP	$\alpha_2$ -antiplazmin	Kreatinin
Fibrinopeptid B	Plazmin	Protein C veya S	pH
TAT kompleksi	PAP kompleksi	TAT kompleksi	paO <sub>2</sub>
D-dimer		PAP kompleksi	

TAT- Trombin-antitrombin, FDP- Fibrin yıkım ürünleri, PAP- Plazmin  $\alpha_2$ -antiplazmin, LDH- Laktat dehidrogenaz



kompleksi ve PAI-1'in yüksek düzeyleri şiddetlenen hastalığın belirleyicileridir (19).

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliği alt komitesi 2001 yılında DİK için beş adımlık tanısal bir algoritma oluşturmuştur. Bu skorlama Tablo 3'te verilmiştir (4,19,30).

## Tedavi

Yaygın damarıçi pıhtılaşmasının başarılı tedavisi altta yatan nedeninin hızlı ve etkili tedavisine bağlıdır. Ayrıca şok, asidoz ve hipoksiyi düzeltmek genellikle normal hemostazi sağlar. Hemostazi sağlayan doğrudan tedavi müdahaleleri, kan ürünlerinin yerine konulması ve endojen trombin oluşumunu kontrol eden antikoagülan müdahaleler olmak üzere sınıflandırılabilir. Pıhtılaşma faktörlerini yerine koyma tedavisi ise sadece ikinci derecede yararlı bir yoldur. Çocuklarda klinik bulguların olmadığı durumda hemostatik bozukluğun tedavisi gerekmez. Klinik olarak ciddi kanama bulguları olduğu zaman plazma ürünleriyle tedavi sıklıkla iyileşme sağlar. Bunlar trombosit transfüzyonu (trombositopenide), kriyopresipitat (hipofibrinojenemide) ve/veya taze donmuş plazma (koagülasyon faktörleri ve doğal inhibitörlerin yerine konulmasında) infüzyonunu içerebilir (1,6,31).

### Trombosit ve plazma yerine koyma tedavisi

Trombositopeni ve koagülasyon faktörlerinin düşük düzeyleri DİK'li hastalarda kanama riskini artırır. Yüksek risk veya aktif kanamayı gösteren bulgular yoksa tek başına laboratuvar sonuçları trombosit ve plazma yerine koyma tedavisinin gerekliliğini göstermez. Aktif kanaması olan ve invaziv uygulamalar veya cerrahi müdahaleye gereksinim gösteren hastalarda trombosit ve plazma yerine koyma tedavisi endikedir. Yerine koyma ürünleri; taze donmuş plazma (TDP), kriyopresipitat, faktör konsantreleri, trombosit konsantreleri ve kan değişimini kapsar (2,26).

Taze donmuş plazma bütün koagülasyon proteinleri ve inhibitörlerinin (protein C, protein S ve AT III) bir kaynağıdır. Büyük miktarlarda koagülasyon faktörleri azalmış olan hastalarda eksikliği düzeltmek için taze donmuş plazma (10-20ml/kg) gerekebilir (3). Oysa kriyopresipitat aktivitesi DİK'te azalmış

üç koagülasyon proteini olan fibrinojen, faktör VIII ve vWf'ün konsantrasyonlarının artmasını sağlar. Kan değişimi nadiren gerekebilir (2,20,32).

Kemik iliği yetmezliği olan vakalardan farklı olarak 20000/mm<sup>3</sup>'e yakın trombosit değerleri DİK'li hastalarda kabul edilebilir değerlerdir. Ancak kanama ve 50000/mm<sup>3</sup>'ün altında trombosit sayısı veya kanama ve şüpheli trombosit fonksiyon bozukluğunun olduğu herhangi bir trombosit değerinde trombosit replasmanı yapılmalıdır. Her 10 kg vücut ağırlığı için bir ünite hesaplanması yeterlidir (1,8).

Kriyopresipitatın bir ünitesi yaklaşık 250 mg fibrinojen içerir. Fibrinojen düzeyinin 80-100 mg/dL'den daha az olması durumunda endikedir (3,28). Genel pratikte her 10 kg vücut ağırlığı için bir ünite transfüze edilir (21 ml/kg plazma, fibrinojeni 50 mg/dL yükseltecektir) (7).

Yerine koyma tedavisinde tam bir klinik tecrübe yoksa akla yatkın amaçlar trombosit sayısının 50000/mm<sup>3</sup> üzerinde, fibrinojen konsantrasyonunu da 100 mg/dL üzerinde tutmak ve normal PT değerlerini sürdürmek olmalıdır. Protrombin kompleks konsantreleri gibi koagülasyon faktör konsantrelerinden kaçınılmalıdır. Çünkü bunlar aktive koagülasyon faktörlerini az miktarda içerdiği için koagülopatiyi daha kötüleştirebilirler (2,20,32).

### Antikoagülan Tedavi

Fizyolojik antikoagülan mekanizmaları artırmak DİK tedavisinde tercih edilmesine karşın heparinin yararları tartışmalıdır. Deneysel çalışmalar ve kontrolsüz vaka serilerinde heparinin DİK'te koagülasyonu inhibe ettiğinin gösterilmesine karşılık, kontrollü klinik çalışmalarda heparinin klinik olarak anlamlı herhangi bir yararlı etkisi gösterilememiştir (2,8,26,29). Kronik DİK'li nadir vakalarda arteriyel veya büyük venöz damar trombozlarının gelişmesi durumunda heparin kullanılmaktadır. Heparinin meningokoksemiye bağlı purpura fulminans ve akut promiyelositik lösemi ile ilişkili DİK'li çocuklarda da etkili olduğu gösterilmiştir (6,8). Heparin vasküler trombozun belirgin kanıtları olmadığı sürece septik şok, yılan sokması, sıcak çarpması, ağır kafa travmaları, uygunsuz kan transfüzyonlarında endike değildir ve etkili olmadığı bildirilmiştir (6). Pıhtılaşma faktörleri eksikliği ve trombosit düşüklüğü olan

**Tablo 3. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Birliğinin DİK için oluşturduğu beş adımlık tanısal algoritma**

#### 1. Riski değerlendir

DİK ile ilişkili olduğu bilinen altta yatan hastalık var mı?  
Eğer varsa algoritmaya devam et

#### 2. Koagülasyon testlerini yap

Trombosit sayısı, protrombin zamanı, fibrinojen düzeyi, çözünebilir fibrin monomerleri, FDP

#### 3. Testlerin sonuçlarını skorla

(i) Trombosit sayısı (103/mm<sup>3</sup>) (>100= 0 puan; <100= 1 puan; <50= 2 puan)

(ii) Yükselmiş çözünebilir fibrin monomerleri ve FDP (artmamış= 0 puan; orta derecede artmış= 2 puan; çok artmış= 3 puan)

(iii) Uzamış protrombin zamanı (saniye) (<3= 0 puan; 3-6= 1 puan; >6= 2 puan)

(iv) Fibrinojen düzeyi (>1 g/l = 0 puan; <1 g/l = 1 puan)

#### 4. Skorlamayı hesapla

5. Puan ≥5; belirgin DİK ile uyumlu, skorlamayı günlük olarak tekrarla

Puan <5; şüpheli DİK, skorlamayı 1-2 gün sonra tekrarla

DİK- yaygın damarıçi pıhtılaşması, FDP- fibrin yıkım ürünleri

hastalarda heparin uygulanması ciddi kanamalara neden olabileceğinden dolayı, heparin tedavisi ile birlikte çoğunlukla pıhtılaşma faktörleri ve trombosit yerine koyma tedavisi de başlanır. Heparin genellikle 5-10 U/kg/saat şeklinde düşük dozda devamlı infüzyon ile uygulanır. Heparin tedavisinin süresine ve etkinliğine trombosit sayısı, fibrinojen düzeyi ve D-dimer seri ölçümleri ile karar verilebilir (1,3,6,33).

#### Koagülasyon inhibitörleri

Genellikle izole faktör konsantrlerinin verilme endikasyonu yoktur. Çünkü DİK'te multipl eksiklikler olduğu için, AT III konsantrileri hariç olmak üzere, yararları yoktur. Protein C ve trombomodulin konsantrilerinin yararlı olup olmadıkları halen değerlendirilme aşamasındadır (1,3).

#### a. Antitrombin III konsantrileri

Çoğu randomize klinik çalışmalarda AT III konsantrileri ile tedavi edilen sepsis ve/veya septik şoklu hastalarda yararlı etkileri bildirilmiştir (laboratuvar ölçütleri, DİK'in süresi ve organ fonksiyonlarına dayanarak). En iyi klinik sonuçlar %150 üzerinde suprafizyolojik dozların uygulanması ile elde edilmiştir (3,4,8). Buna karşın ağır septik şok ve organ yetmezliği olan 2114 hastayı kapsayan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada mortalitede anlamlı bir azalma olmadığı bildirilmiştir (20).

#### b. Protein C konsantrileri

Deneyisel olarak sepsis oluşturulan hayvan çalışmalarında, APC'nin DİK'e bağlı organ fonksiyon bozuklukları ve mortalite oranlarını azalttığını göstermiştir (4,19,25). Sepsise bağlı DİK gelişen hastalarda son zamanlarda yapılan APC kontrollü çalışmalarda, sepsisli erişkinlerde APC ile tedavinin istatistiksel olarak anlamlı hayatta kalım avantajları sağladığı gösterilmiştir. Purpura fulminanslı erişkin ve çocuk hastalarda APC ile yapılan çalışmalarda, süreci geri döndürücü ve iyileştirici etkileri olduğu belirlenmiştir (6,20). Rekombinant insan APC kullanılan çok merkezli randomize kontrollü başka bir çalışmada ise, mortalite anlamlı bir şekilde azalmış ve hastaların koagülasyon profili iyileşmiştir (2).

#### Diğer tedaviler

Ayrıca proteaz inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır. Aprotinin, plazminin inhibisyonu ile birlikte kallikreinin de inhibisyonuna yol açarak pıhtılaşmanın kontakt fazının inhibisyonunu oluşturmaktadır. Gabexate mesylate, trombin ve plazmin gibi serin proteazlarının sentetik bir inhibitörü olup klinik ve laboratuvar çalışmaları devam etmektedir (3,28).

#### Prognoz

Ciddi kanaması olan DİK'li infantlarda mortalite oranı %60-80 olarak bildirilmektedir (11). Ancak DİK'in fizyopatolojisindeki yeni bilgiler ve yeni tedavi modelleri prognozda düzelmeye sağlamaktadır (17,26,28,34).

#### Kaynaklar

- Andrew M, Montgomery RR. Acquired disorders of hemostasis. Nathan DG, Orkin Sh (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (5th edition). Philadelphia; WB Saunders: 1998. 1677-706.
- Ho LWW, Kam PCA, Thong CL. Disseminated intravascular coagulation. Current Anaesthesia & Critical Care 2005; 16:151-61.
- Prieto M. Disseminated intravascular coagulation. International Congress Series 2002 (1237): 163-8.
- Fernandez-Bustamanete A, Jimeno A. Disseminated intravascular coagulation in aortic aneurysms. European Journal of Internal Medicine 2005; 16:551-60.
- Kramer J, Otten HM, Levi M, Cate H. The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases. Réanimation 2002; 11:575-83.
- Montgomery RR, Scot JP. Hemorrhagic and thrombotic diseases. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Philadelphia: Saunders; 2004. p1651-74.
- Cohen AR. Rash-purpura. Fleisher GR, Ludwig (eds). Synopsis of Pediatric Emergency Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p210-14.
- Faust SN. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. Bailliere's Clinical Haematology 2000; 13:179-97.
- Hambleton J, Leung LL, Levi M. Coagulation: consultative hemostasis. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2002: 335-52.
- Levi M, Cate HT. Disseminated intravascular coagulation. NEJM 1999; 341:586-92.
- Trotter L. Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period. Newborn and Infant Nursing Reviews, 2004: 176-80.
- Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. Journal of Critical Care, 2001;16: 167-77.
- Baglin T. Fortnightly Review: Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. BMJ 1996; 312:683-6.
- Moskowitz NP, Karpatkin M. Coagulation problems in the newborn. Current pediatrics 2005; 15:50-6.
- Johnson MM, Rodden DJ, Collins S. Newborn hematology. Merenstein GB, Gardner SL (eds). Handbook of Neonatal intensive Care. St Louis: Mosby; 1998. p367-91.
- Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2001; 15:623-44.
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2003; 16: 43-7.
- Bakashi S. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Indian Pediatrics 2003; 40:721-30.
- Levi M, de Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Blood Reviews 2002; 16:217-23.
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. Best Practice & Research Clinical Haematology 2006; 19:127-42.
- Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood 1996; 88:881-6.
- Laszik ZG, Zhou XJ, Ferrell GL, Silva FG, Esmon CT. Down-regulation of endothelial expression of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin in coronary atherosclerosis. Am J Pathol. 2001; 159:797-802.
- Collins PW, Noble KE, Reittie JR, Hoffbrand AV, Pasi KJ, Yong KL. Induction of tissue factor expression in human monocyte/endothelium cocultures. Br J Haematol. 1995; 91:963-70.
- Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. Circulation 2004; 109:2698-704.
- Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. Intensive Care Med 2004; 30:1032-40.
- Kelly AL. Disseminated intravascular coagulation; pathophysiology, manifestations and management in the emergency department. AENJ 1998; 1:24-8.
- Lanzkowsky P. Hemostasis. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. San Diego: Academic Press; 2000, p287-302.
- Kumar R. Disseminated intravascular coagulation. Indian Academy of Clinical Medicine 2001; 2:73-7.
- Gobel BH. Disseminated intravascular coagulation. Seminars in Oncology Nursing 1999; 115:174-82.
- Wada H. Disseminated intravascular coagulation. Clinica Chimica Acta 2004; 344:13-21.
- Hudspeth M, Symons H. Hematology. The Harriet Lane Handbook (sixteen edition). Philadelphia: Mosby; 2002, p288-306.
- Karpatkin M. Coagulation problems in the newborn. Semin Neonatol 1999; 4:67-73.
- Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. Emergency Medicine Australasia 2004; 16:125-34.
- Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 2003; 327:974-7.