YOĞUN BAKIMDA KARŞILAŞILAN KANAMA BOZUKLUKLARI

Şeniz Öngören Aydın

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) sık olarak karşılaşılan ve günlük pratiğimizde önemli bir yer tutan koagülasyon bozuklukları mortalitenin önemli bir nedenidir. Ülkemiz koşullarında YBÜ izlem endikasyonları açısından hasta profilinin heterojenitesi (yanık dahil travma sonrası, postoperatif bakım ve dahili sorunlar gibi geniş bir yelpaze) ve kanamanın hemostatik sistemdeki multipl bozukluktan kaynaklanabilmesi hekimleri tanı ve tedavide zaman zaman zorlayabilmektedir. Ayrıca, hemostazdaki bozukluğun kanama yanında tromboza da neden olabileceği unutulmamalıdır.

YBÜ'de izlenen 235 hastanın prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada klinik koagülopati sıklığı %13,6 bulunmuş ve kogülopatisi olan hastalarda kanama riskinin normale göre 4-5 kat arttığı gösterilmiştir. Trombositopeni insidansı (<150 × 10^9/l) %35-44'tür [1, 2]. Hastaların %20-25'inde trombosit sayısı <100 × 10^9/l ve %12-15'inde de <50 × 10^9/l'dir. Cerrahi ve travma hastasında trombositopeni insidansı daha yüksektir (%35-41'inde trombosit <100 × 10^9/l). Tipik olarak, trombosit sayısı YBÜ'ne alınmayı takiben ilk dört gün içinde azalmaktadır. Trombositopeninin derinliğinin kanama riski açısından belirleyici olabilmekle birlikte, multivariate analizlerde YBÜ mortalitesinin belirlenmesinde kullanılan standart skorlama sistemlerinden (Acute Physiology and Chronic Evaluation (APACHE) II skoru) daha güçlü bir bağımsız belirleyici olduğu da gösterilmiştir (relatif risk 1,9-4,2). Trombositopenisi olan hastaların %54'ünde etyoloji saptanamamış, diğerlerinde yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve masif transfüzyona sekonder trombositopeni önde gelen nedenler olarak izlenmiştir [3-9].

YBÜ'de izlenen hastaların %14-28'inde protrombin zamanı (PT) ve/veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması olabilir, travma hastalarında bu sayı daha yüksek olabilir [8,9]. PT'si uzun olan hastalarda YDP %12, karaciğer yetmezliği %10 ve massif kan transfüzyonu %10 sıklıkta saptanmıştır. aPTT yüksekliğinin etyolojisinde ise %33,3 heparin tedavisi, %8,9 YDP, %15,6 masif transfüzyon, %11 heparin kontaminasyonu %2,2 K vitamini eksikliği saptanırken %28,9'unda etyoloji belirlenememiştir [2].

Anamnez, muayene ve rutin hemostaz testleri

Kanama eğilimi olmayan veya bilinen kanama eğilimine yönelik yeterli tedavi almakta olan bir hastada hemorajik stres ile uyumsuz kanama "beklenmeyen kanama" olarak adlandırılır [10]. Bir kanama diyatezinin tanısı öykü, klinik bulgular ve laboratuar bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanır. Kanamalı bir hastada anamnez ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi ile hemostazın etkilenen basamağı tahmin edilebilir (Tablo 1). Klinisyen **kim** (hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, ailevi anormal kanama öyküsü), **ne zaman** (herhangi bir hastalıkla, travmayla, cerrahi girişimle, ilaç kullanımı ile ilişki, kanamanın başlama zamanı ve seyri), **nerede** (kanama bölgeleri-deri, mukoza, GIS, solid organ, eklem, kas) ve **ne** (peteşi, purpura, ekimoz, hematom) sorularına yanıt aramalıdır. Öykü özellikle hemostaz testlerinin normal bulunabileceği, kanama bozukluklarının erişkin döneme ya da kanamayı kolaylaştıracak durumlarla karşılaşana kadar sessiz kalabileceği hafif kanama diyatezli hastalarda çok daha fazla anlam kazanır. YBÜ'de yatan ve çoğu zaman şuuru kapalı olan hasta bu yönüyle bir dezavantaj yaratmaktadır. Rutin tarayıcı laboratuar testleri-

Tablo 1. Klinik kanama tabloları [11].

	Vasküler/Trombositer defekt	Koagülasyon/Fibrinoliz defekti
Travma sonrası kanama	Erken kanama (dakikalar içinde)	Geç kanama (saatler-günler içinde)
Sık kanama yerleri	Deri, mukozalar (dişeti, burun)	Deri, kaslar eklemler
Deri kanamalarının tipi	Peteşi, ekimoz	Büyük ekimoz
Öykü özellikleri	Kolay morarma, menoraji, işlem sonrası kanama (diş çekimi, tonsillektomi)	Hemartroz, travmaya orantısız derin hematom, işlem sonrası kanama (cerrahi girişim, sünnet)
Cinsiyet	Göreceli olarak kadınlarda sık	Kalıtsal formların %80-90'ı erkeklerde
Aile öyküsü varlığı	Nadir	Sık
Tedaviye yanıt	Kısa sürede; yerel önlemler	Genellikle sistemik tedavinin bir süre devamı gerekir

nin öykü ve fizik muayene yerine kullanılması ise hatalı bir yöntemdir.

Kanama diyatezleri hastalarda kanamaların değişik odaklardan gelişmeleri, yineleyici olmaları, travmatik ve/veya spontan olarak gelişebilmeleri, uzun süreli olmaları ve girişim gerekliliği doğurmaları ile yerel bir patolojiden ileri gelen kanamalardan ayırt edilebilirler.

Cerrahi girişim yerinden kanaması olan bir hastada dren ve/veya damar girişim yerleri gibi doku hasarı oluşturulan diğer yerlerde kanama olmaması, sistemik bir kanama eğilimi artışından çok hemostazda teknik bir yetersizliğin varlığını düşündürür.

Tablo 2. Kanama eğilimli hastada başlangıç testleri [11].

Mutlaka yapılması gerekenler	Bazen eklenebilecek olanlar
Trombosit sayımı	Kanama zamanı
Protrombin zamanı	Trombin zamanı
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	Fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri (FDP/FSP)

Basit hemostaz testleri ile yoğun bakım hastalarının tanı ve prognozu hakkında ön fikir edinmek mümkün olabilir (Tablo 2). Yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada başvuru sırasında trombosit sayısı <100.000/mm^3, INR >1,36 ve/veya aPTT >45 saniye olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu izlenmiş ve aPTT değerinin prognozu belirlemede daha değerli olduğu görülmüştür [12].

Santral venöz kateterleri heparin ile kapatılan hastalarda kan örneklerinin kateterden alınması veya örneklerin bekletilerek çalışılması aPTT ve PT değerlerini uzatacaktır. Buna karşılık cerrahi, travma ve enfeksiyon gibi enflamatuar süreçlerde FVIII düzeyinin artması sonucu aPTT kısalabilir. YBÜ'nde kanayan hastada PT ve/veya aPTT'nin uzun bulunması durumunda gerekli ileri tetkikler için uygun kan örnekleri alınmadan replasman tedavilerine başlanmamalıdır.

Tablo 3. Başlangıç testlerinin sonuçlarına göre olasılıklar [11].

PT	aPTT	TS	KZ	Olasılıklar (kanama diyatezine neden olabilecek olanlar)
↑	N	N	N	F VII eksikliği ya da inhibitörü, oral antikoagülan ilaç
N	↑	N	N	F VIII/IX/XI eksikliği ya da inhibitörü, von Willebrand hastalığı, heparin
↑	↑	N	N	F I/II/V/X eksikliği ya da inhibitörü, K vitamini eksikliği, oral antikoagülan, heparin
↑	↑	↓	↑*	Yaygın damariçi koagülopati, karaciğer yetersizliği, antifosfolipid sendromu, heparin
N	N	↓	↑*	Bernard-Soulier sendromu, diğer kalıtsal trombositopeniler
N	N	N	↑	Von Willebrand hastalığı, trombosit işlev bozukluğu, Glanzman hastalığı, Scott sendromu
N	N	N	N	F XII eksikliği, hiperfibrinolizis, herediter hemorajik telenjiektazi, hafif faktör eksikliği, düşük molekül ağırlıklı heparin, disfibrinojenemi

PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, TS: trombosit sayısı, KZ: kanama zamanı, ↑: uzamış, N: normal, ↓: düşük,
*Trombosit sayısının <80.000/mm^3 olduğu hastalarda testin yapılması genellikle gerekmez

Tablo 4. Kanama (eğilimi) yaratmayan ancak testlerin bozulduğu durumlar [11].

Düşük trombosit sayısı	Psödotrombositopeni (EDTA ile aglütinasyon, trombosit satelletizmi, dev trombositler)
Uzamış aPTT	Lupus antikoagülanı, F XII / prekallikrein / yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği

Tablo 5. YBÜ'nde trombositopeninin ayırıcı tanısı [4].

Ayırıcı tanı	İnsidans (%)	Ilave tanısal ipuçları
Sepsis	52,4	Kültür (kan) pozitifliği, sepsis kriterlerinin varlığı, kemik iliği aspiratında hemafagositoz
YDP*	25,3	PT ve aPTT uzaması, fibrin yıkım ürünleri artışı, fizyolojik antikoagülan faktörlerin azalması (AT, protein C)
Massif kan kaybı	7,5	Major kanama, düşük hemoglobin, PT ve aPTT uzaması
Trombotik mikroanjiopati	0,7	Periferik yaymada şistositler, Coombs negatif hemoliz, ateş, nörolojik semptomlar, renal yetmezlik
Heparine bağlı trombositopeni	1,2	Heparin kullanımı, venöz ya da arteryal tromboz, HIT test pozitifliği (genellikle heparin-platelet factor IV antikorları için ELİSA), heparin kesildikten sonra trombositin normale dönmesi
Immun trombositopeni	3,4	Anti-trombosit antikorlar, kemik iliği aspiratında megakaryosit sayısında artış, trombopoetin seviyesinde azalma
Ilaca bağlı trombositopeni	9,5	Kemik iliği aspiratında megakaryosit sayısında azalma ya da ilaca bağlı anti-trombosit antikorların belirlenmesi, ilacın kesilmesinden sonra trombositin normale dönmesi

PT ve/veya aPTT değerlerinde uzama saptandığında tedavi öncesi mutlaka karışım testi yapılarak etyoloji aydınlatılmalıdır. Hasta plazması ile normal plazma 1:1 oranında karıştırıldığında tüm pıhtılaşma faktörlerinin en az %50 düzeyinde bulunacağı varsayılarak faktör eksikliklerinde test sonuçlarının normale gelmesi beklenir. 1:1 karışım ve 2 saatlik inkübasyonun ardından sonuçlar etkilenmemişse ortamda ≥1 pıhtılaşma faktörüne karşı inhibitör varlığından şüphe edilir.

Edinsel kanama bozukluğunun en sık nedeni olan trombositopeni pek çok nedene bağlı olarak gelişebilir. Splenomegalisi olan bir hastada trombositopeni splenik sekestrasyon nedeniyledir ve toplam trombosit kitlesi normal olduğu için kanama nadir olarak görülür. Masif transfüzyonlar da dilüsyonel trombositopeniye neden olabilir. ITP'deki büyük trombositler hemostazın sağlanmasında, myeloproliferatif hastalıkların ve üreminin aksine çok daha etkilidir.

Örnekte iyi antikoagülasyon sağlanamamasına bağlı gelişen trombosit agregasyonu ve pıhtılaşma nedeniyle ya da daha nadir olarak EDTA duyarlı bir antikorun trombosit aglütinasyonuna ve trombosit satellitizmine neden olması sonucunda yanlış düşük trombosit sayıları tespit edilebilir.

Hemogramda direkt ölçülen bir parametre olarak MPV trombositopeni etyolojisinin belirlenmesinde kullanılabilir. Myeloproliferatif hastalıklarda, immun trombositopenilerde, YDP ve TTP'de >10 fL'dir. Kemik iliği yetersizliklerinin neden olduğu trombositopenilerde MPV <6 fL'dir.

Trombosit sayısı kanama zamanı ile doğrudan ilişkilidir. Trombosit sayısı normal olan kanamalı bir hastada kanama zamanı uzar ve trombosit fonksiyon bozukluğuna işaret eder. In vivo kanama zamanına ilave olarak, birçok laboratuarda daha pratik, değişkenlik katsayısı <%10 olan, venöz tam kan örnekleri kullanılarak in vitro trombosit fonksiyon analizi (platelet function analysis-PFA) yapılmaktadır. Bu tetkik sırasında kollajen, epinefrin ve ADP gibi trombositleri etkinleştiren maddeler emdirilmiş bir membran kanalı orta dereceli bir kayma hızıyla perfüze edilir. Perfüzyon kanalının trombosit aktivasyonu ve agregasyonu nedeniyle tıkanmasına kadar geçen süre in vitro kanama zamanı "kapanma zamanı" olarak kaydedilir. Asetilsalisilik asit ve diğer ilaçlara ya da vWH'na bağlı olan trombosit işlev bozukluklarında kanama zamanları uzar. Kollajen/epinefrin kapanma zamanı asetilsalisilik aside kollajen/ADP'den daha duyarlıdır, fakat vWH, Glanzman trombastenisi, Bernard-Soulier sendromu ve Hermansky-Pudlak sendromu gibi hastalıklara karşı her ikisi de eşit derecede duyarlıdır [13-14].

Karaciğer hastalıklarında koagülopati

Akut ya da kronik karaciğer hastalığında prokoagülan ve antikoagülan sistemin her ikisi de etkilenir, koagülopatisi genellikle birkaç eksikliğin kombinasyonu sonucudur. Hepatosit hasarının

yoğunluğu ile orantılı olarak, hafif-orta karaciğer hastalığında, FVII sentezinin azalmasına bağlı olarak, PT/INR'de hafifçe uzama olabilir; ileri karaciğer hastalığında FII, FIX, FX eksikliği gelişir, onları fibrinojen ve FV izler. FVIII seviyeleri tipik olarak ve sıklıkla ciddi karaciğer hastalığında bile korunur. Safra tuzlarının enterohepatik dolaşımındaki yetersizlik ve malabsorbsiyona bağlı olarak gelişen K vitamini eksikliği, pıhtılaşma faktörlerinin sentez eksikliğine katkıda bulunabilir. Karaciğer hastalığı olan hastaların %60-70'inde fibrinojenin glikozilasyonundaki bozukluk, disfibrinojenemiye neden olur. Disfibrinojenemide PT/INR ve aPTT hafifçe uzamasına karşılık Trombin Zamanı (TT) orantısız bir biçimde uzamıştır.

Trombositopeni sirozlu hastaların >%65'inde görülür; nadiren 30-40.000/mm^3'ün altına düşer, tek başına trombositopeniden kaynaklanan spontan kanamalar sık değildir. Trombositopeni hem hipersplenizm, hem de trombopoetinin karaciğer sentezinin azalması nedeniyledir. Etanol toksisitesi ve folat eksiklikleri de direkt olarak megakaryosit yapımını azaltabilir. von Willebrand faktör seviyeleri yüksek olmasına rağmen, çeşitli mekanizmalarla trombosit disfonksiyonu gelişebilir.

İleri karaciğer hastalığında endojen fibrinoliz inhibitörlerinin (α-2 antiplazmin, TAFI) sentezinin azalması ve/veya plazminojen aktivatörlerinin hepatik klirensindeki azalmaya bağlı olarak oluşan hiperfibrinoliz de sıktır.

Ağır-dekompanse karaciğer hastalığında ve hemostaz testlerinin belirgin bozuk olduğu hastalarda kanama riski artmıştır ve yaşamı korumaya yönelik işlemler dışında cerrahiden sakınılmalıdır. Daha az ciddi karaciğer hastalarında hemostazın değerlendirilmesinde PT/INR ve aPTT, K vitamini eksikliği ve pıhtılaşma faktörlerinin sentez eksikliğinin iyi bir belirteci olabilir; fakat, kanama riskinin kötü belirleyicileridir. Birkaç çalışmada karaciğer biyopsisini takiben kanamanın belirlenmesinde PT/INR ve aPTT'nin yetersiz olduğu gösterilmiştir. INR değeri 1,3 ile 2,0 arasında olan hastalarda FII, FV ve FVII seviyelerinin hemostazı sağlamaya yetecek ölçüde olduğu gösterilmiştir. Karaciğer hastalığı olduğu bilinen bir hasta cerrahiye hazırlanırken trombosit sayısı ve fonksiyonları açısından da değerlendirilmelidir. Disfibrinojenemiyi değerlendirmek için trombin zamanına bakılmalıdır. Fibrinojen/fibrin yıkım ürünleri, D-dimer, Euglobulin pıhtı erime zamanı DIC ya da akselere fibrinolizi değerlendirmede faydalı olabilir. Fibrinojen seviyesinin <100 mg/dL olması kötü prognoz göstergesidir [15].

İlerlemiş bir karaciğer hastalığının üzerine DIC gelişecek olursa bu iki durumu birbirinden ayırmak zorlaşabilir. FVIII düzeyindeki düşüklük DIC lehine bir bulgu olarak kabul edilir, çünkü FVIII'in sentez yeri karaciğer değil, vasküler endoteldir.

K Vitamini eksikliği

Yoğun bakım ünitelerinde K vitamini eksikliği %20 oranında görülmektedir. Varfarin kullanımı, safra asidi metabolizmasını bozan tüm patolojilerle ilişkili olabileceği gibi, klasik risk faktörleri olmaksızın da gelişebilir [2]. K vitamini FII, VII, IX, X, Protein C ve S'in posttranslasyonel modifikasyonu için gereklidir. FVII'nin yarılanma ömrü kısa olduğundan K vitamin eksikliğinde önce PT uzar. FII,VII ve X düzeylerinde anlamlı düşme olduğunda aPTT uzar.

PT INR >1.5 veya PT uzaması >3 sn ise K vitamini replasmanı (5 mg/gün oral ya da 10 mg/gün subkutan, 3-5 gün süreyle) gerekir. Üç günlük tedavi sonrası PT düzelmezse yanıt şansı düşüktür. Ağır hepatosellüler yetmezliği olan hastalarda temel sorun koagülasyon faktörlerinin eksikliği olduğundan K vitamininin etkinliği sınırlıdır [16].

Böbrek hastalıklarında koagülopati

Üremik hastalarda trombosit-damar duvarı etkileşiminin bozulması, üremik toksinlerin trombositlerde oluşturdukları salınım defekti, koagülasyon faktörlerinin kalitatif ve/veya kantitatif defektleri, anemi, plazma nitrik asit düzeylerinde artış gibi birçok bozukluk olmasına rağmen kanamaya eğilimin nedeni çok açık bir şekilde ortaya konulamamıştır.

Aneminin ağırlığı ile trombosit disfonksiyonu korelasyon gösterdiği için eritrosit replasmanları ile eritrosit kitlesini artırmak, hemodiyaliz sıklığını arttırarak üremik toksinleri azaltmak kanama kontrolüne katkıda bulunabilir. ddAVP, konjuge östrojen preparatları, kriyopresipitat hemostazın restorasyonunda kullanılabilecek ajanlardır [15].

Enfeksiyon hastalıklarında koagülopati

YBÜ'nde yatan sepsisli hastalarda trombositopeni sıklığı >%65'tir. Trombosit üretiminin baskılanması (TNF-α ve IL-6 ile trombopoetin artar), periferde trombosit tüketiminin artması, trombositlerin dalak ya da endotelyal yüzeylerde sekestrasyonu, hemofagositoz ve immün fenomen-

ler trombositopeniden sorumlu olabilir. Başta HIV ve HCV olmak üzere viral enfeksiyonlar ve tedavide kullanılan antimikrobiyal ilaçlar (vankomisin gibi) immün trombositopeni yapabilir.

Sepsiste enflamatuar hücreler tarafından salınan öncül sitokinler (TNF-α, IL-6, IL-1) endotel hücrelerini rahatsız ederek uyarmakta ve glikokaliksler içerisinde bulunan glikozaminoglikanların da yapımını azaltmaktadır. Sonuçta, bu durum kendisini AT ve TFPI gibi doğal antikoagülanların azalması şeklinde göstermektedir. Buna ek olarak, rahatsız ve uyarılmış endotelden aşırı PAI-1'in salgılanması da fibrinolitik mekanizmanın inhibisyonuna neden olmaktadır. Tüm bu olaylar aşırı trombin oluşumuna ve damar içinde mikrotrombüslere (DIC) neden olmaktadır. N. menenjitis, S aureus, S pneumonia, N gonore, M tuberculosis, S typhimurium, Riketsia, Mikoplazma, Histoplazma, Aspergillus ve Malarya sıkça DIC nedenidir [17].

Masif kan transfüzyonuna bağlı koagülopati

Hastaya 24 saat içinde en azından total kan hacmi kadar veya üç saat içinde total kan hacminin % 50'den fazlasının veya dakikada 150 ml'den çok veya 10 üniteden çok tam kan ya da 20 üniteden çok eritrosit şeklinde sık transfüzyon yapılması gibi farklı biçimlerde tanımlanabilen massif (yoğun) transfüzyonda birtakım özel sorunlar gelişebilmektedir. Yoğun transfüzyon sorunlarının bir kısmı hiperpotasemi, asidoz, hiperamonyemi gibi kanın beklemiş kan olmasından kaynaklanmakta olup özellikle bu tür değişikliklere uyarlanması zor olan renal rezervi azalmış hastalarda önem kazanmaktadırlar. Çok miktarda beklemiş soğuk kanın ısıtılmadan verilmesi sonucu hipotermi ve buna bağlı olarak aritmiler gelişebilmektedir. Kan ürününün pıhtılaşmasını önleyen sitratın yoğun olarak verilmiş olması özellikle hepatik rezervi azalmış hastalarda toksisite yaratabilmektedir. Yoğun transfüzyon dolayısıyla dilüsyona uğrayan trombositler ve koagülasyon faktörleri nedeniyle de hemorajik diyatez oluşabilmektedir. Öncesinde koagülopatisi olmayan bir hastada 1,5 kan volümü (ortalama 100 ml/kg) değişimi ile dilüsyonel koagülopati oluşur.

Bu sorunları karşılamak üzere yoğun transfüzyon yapılacak olan ya da yapılmış olanlarda kan ürünlerinin en azından bir kısmının uygun şekilde ısıtılması, her 2-2.5 L transfüzyon başına 40-50 mEq sodyum bikarbonat verilmesi, ilk 2 L'den sonra her litre başına 10 ml %10 kalsiyum glukonat verilmesi uygun olabilir. Kanama eğilimi açısından hastanın ve mümkünse trombosit sayısı ile koagülasyon profilinin izlenmesi ve kanama eğilimi gözlendiğinde ya da sayı düşük/testler bozulmuş olduğunda eksik olan bileşenin yerine konması düşünülmelidir. Genel bir ölçü olarak trombosit sayısı: 50.000/mm^3 altında ve kanama varsa, 30.000/mm^3 altında kanama yok ama cerrahi girişim sürecekse, 20.000/mm3 altında kanama olmasa da trombosit süspansiyonu; protrombin / aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamış, fibrinojen düzeyi 100 mg/dl altında ve kanama varsa taze donmuş plazma verilebilir.

Johansson ve ark. kendi merkezlerinde son bir yılda masif transfüzyon yapılan hastaların 1/3'ünde yetersiz transfüzyon desteği yapıldığını saptamışlar ve dengeli transfüzyon için 5 ünite eritrosit süspansiyonu veya tam kan, 5 Ünite TDP ve 8 ünite trombosit süspansiyonu içeren akut transfüzyon paketi desteğini önermişlerdir. Söz konusu paketin ortalama hematokriti %30, trombosit değeri 80.000/mm3 ve pıhtılaşma faktörleri konsantrasyonu %50 olarak hesaplanmıştır [18].

Yaygın damar içi pıhtılaşma

DIC altta yatan primer bir hastalığın varlığında, koagülasyon sisteminin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu, oluşan bu aktivasyonun doğal antikoagülan sistemler tarafından durdurulamaması nedeniyle damar içinde yaygın pıhtı oluşumu, pıhtılaşma sistemlerinin aşırı aktivasyonuna bağlı olarak hemostatik hücre ve faktörlerin hızlı tüketilmesi ile kendini gösteren bir klinik tablodur. Patogenezin temelinde düzensiz ve aşırı trombin oluşumu yatmaktadır. Dolaşımda trombin oluşumunun ön planda olması büyük ve küçük damarlarda tromboz yoluyla organ disfonksiyonu ve iskemik nekroz yaparken, aşırı plazmin oluşumu sekonder fibrinoliz ile koagülasyon faktörlerinin tüketimine ve kanamaya neden olur. Trombin oluşumu hasar bölgesine sınırlı kalmamakta ve antikoagülan mekanizmalarla sınırlandırılamamaktadır [19].

Tanı hiçbir zaman tek başına laboratuar testleri ile konulmamalı, altta yatan bir hastalığın varlığı ve uygun klinik tablo aranmalıdır. Klinik bulgular altta yatan hastalığa göre değişir. Akut DIC sendromunda klinik olarak kanama (%70-90), kronik formda ise trombotik olaylar (%10-40) ön planda kendini gösterebilmektedir. DIC tanısı için spesifik tek bir test yoktur, trombin oluşumunu gösteren testlerle (D-dimer, fibrin monomer, fibrinopeptit Ave B, Protrombin fragman1.2, trombin-antitrombin kompleks) tüketimi gösteren testlerin (PT,

Tablo 6. DIC tanısı için kullanılan skorlama sistemleri [20].

	ISTH*	JMWH*	JAAM*
Altta yatan hastalık	Şarttır	1 puan	Şarttır
Klinik bulgular	Kullanılmaz	Kanama→1 puan Organ bozukluğu→1 puan	SIRS skoru>3→ 1 puan
Trombosit sayısı	50-100.000→1 puan <50.000→2 puan	80-120.000→1 puan 50-80.000→2 puan <50.000→3 puan	80-120.000 ya da >%30 azalma→1 puan <80.000 ya da >%50 azalma→2 puan
Fibrin ilişkili marker	Orta artış→2 puan Belirgin artış→3 puan	FDP 10-20→1 puan 20-40→2 puan >40→3 puan	FDP 10-25→1 puan >25→3 puan
Fibrinojen	<1 →1 puan	1-1,5 →1 puan <1 →2 puan	Kullanılmaz
PT	Uzamış 3-6 sn→1 puan >6 sn→2 puan	INR 1,25-1,67→1 puan >1,67→2 puan	INR > 1,2→ 1 puan
DIC tanısı	> 5 puan	>7 puan	>4 puan

*ISTH:International Society of Thrombosis and Hemostasis; JMWH: Japanase Ministry of health and welfare; JAAM: Japanase Association for Acute Medicine

Tablo 7. DIC'in Ayırıcı Tanısı [17].

	PT	aPTT	II	V	VIII:C	Trombositler
Vitamin K Eksikliği	Uzun	Normal/Uzun	Düşük	Normal	Normal	Normal
Karaciğer Hastalığı	Uzun	Uzun	Düşük	Düşük	Normal	Normal/Düşük
Akut DIC	Uzun	Uzun	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

aPTT, TT, Fibrinojen, trombosit sayımı) birlikte kullanılması önemlidir. Tanısal testlerin birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri geliştirilmiştir [20]. ISTH skorlama sisteminin duyarlılığı %91, özgüllüğü %97 düzeyindedir. Skorlama sistemindeki her bir puan için mortalite odds oranı (OR) 1,29 bulunmuştur. Öte yandan her APACHE puanı için bu oran 1,07'dir [21, 22].

DIC dinamik bir süreçtir. Bu nedenle tanısal testlerin belirli zaman aralıkları ile tekrarlanması ve değerlendirilmesi tanıya erken ulaşılması ve uygun tedavinin hızla başlatılabilmesi açısından yaşamsal öneme sahiptir.

Kronik DIC sendromunda hemostatik faktörlerde tüketim karaciğerde artan sentez ile kompanse edildiğinden belirgin olmamakta ve tarama testleri genellikle normal sınırlarda saptanmaktadır. Trombosit sayıları kemik iliği kompansasyonu nedeniyle genellikle normal veya normale yakın olmaktadır. Enflamatuar sitokinlerin uyarıcı etkisi ve artmış sentez nedeni ile fibrinojen düzeyinde önemli bir düşme izlenmeyebilmektedir. Bu nedenle uygun klinik varlığında kronik DIC tanısı için artmış trombin tüketimini gösteren testler yeterli kabul edilmektedir.

DIC düşünülen hastalarda altta yatan hastalıkların çeşitliliği, klinik ve laboratuar farklılıklar, hastalığın şiddetinin her hastada farklı olması, hastalarda tüketim koagülopatisi ve fibrin(ojen) olizin derecesini saptamada zorluklar yaşanması, homojen hasta grupları oluşturulamadığı için iyi organize edilmiş kontrollü çalışmaların eksikliği nedenleri ile tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Ana tedavi prensibi altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Mümkün olamadığında ya da süreç uzadığında kanama ve tromboz döngüsünün ivedi olarak kırılması zorunludur.

Tablo 8 . Kanamalı hastanın değerlendirilmesi [17].

Adım	Trombosit sorunu? Trombositopeni veya trombosit işlev bozukluğu	Trombosit sayımı, PFA, kanama zamanı
Adım	Tek faktör eksikliği? F VII, VIII, IX, X, V, XI, Fibrinojen	PT, aPTT Faktör testleri
Adım	Çoklu faktör eksikliği? K vitamin eksikliği, karaciğer hastalığı, varfarin	PT, aPTT, TT Faktör testleri
Adım	Dolaşımda antikoagülan varlığı? Heparin, F VIII veya IX antikoru, lupus antikoagülanı	Polibren/heparinaz ilea PTT, 1:1 karışım ilea PTT, aşırı fosfolipid ilea PTT, TT, reptilaz zamanı
Adım	Tüketim koagülopatisi? TTP, HÜS, vaskülit, sepsis, doğum komplikasyonu, travma, karaciğer hastalığı	Trombosit sayısı, PT, aPTT, TT, Fibrinojen, D-dimer, kan yayması

Dolaşımda antikoagülan varlığına bağlı kanamalar

Günümüzde antikoagülan tedavinin kullanım alanları ve tedavide kullanılan ilaç spektrumu oldukça genişlemiştir. Ağır hastalarda venöz trombozu önlemek veya kateter açıklığını sağlamak için yaygın olarak heparin uygulanır ve aşırı antikoagülasyan anormal kanamanın sık görülen bir nedenidir. Antikoagülan tedavinin en önemli ve korkulan komplikasyonu intrakranyal veya retroperitoneal bölgeden kaynaklanan, ölüme neden olan, hospitalizasyon ve transfüzyon ihtiyacı doğuran major kanamadır. Çok daha nadir olarak, dolaşımda FVIII ya da IX'a karşı gelişmiş bir antikor (inhibitör) ortaya çıkabilir ve ağır anormal kanamalara neden olabilir. Her iki durumda da PT'ye göre, aPTT uzaması ön plandadır, fakat PT uzamasına yol açan nadir FVII inhibitörleri de bildirilmiştir.

Lupus antikoagülanı da aPTT uzamasına yol açabilir, fakat nadiren kanamaya neden olurlar; daha çok arterial ve venöz trombüs oluşumu ile birliktedirler.

Warfarin

Warfarinin etkisi genetik faktörler (sitokrom P450 2C9 mikrozomal enzim polimorfizmi gösterenlerde artmış etki), diyet ve birlikte kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Geniş prospektif çalışmalarda warfarin kullanan hastalarda fatal kanama riski %0,1-1/yıl ve major kanama riski %0,5-6,5/yıl olarak saptanmıştır [23]. Hastaların ileri yaşta, kadın ve tedavinin ilk yılı içinde olması, hedeflenen INR değerinin yüksek olması, mevcut INR değerinin yüksek olması, arterial hastalık endikasyonu ile ilaç kullanımı, komorbid durum/hastalıklar (geçirilmiş gastrointestinal kanama, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, alkolizm, karaciğer hastalığı) kanama riskini arttıran faktörlerdir.

INR düzeyi hedeflenenin üzerinde olan hastalarda warfarinin kesilmesi ile ortalama 3 gün içinde terapötik düzeye inilir, terapötik düzeyde INR düzeyi bulunanlarda ise INR 3-5 gün içinde normale döner. Klinik durumun aciliyetine göre K vitamininin uygulama şekline karar verilmelidir; oral yol ile 24 saat, intravenöz yol ile 4-6 saatte INR anlamlı kısalabilir. Acil durumlarda TDP, protrombin kompleks konsantresi replasmanlarından faydalanılır.

Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler

Heparin molekül ağırlığı, antikoagülan etki ve farmakokinetik özellikler açısından heterojen özellikler gösteren dallanmış glikozaminoglikanlardan oluşan bir yapıdır ve asıl etkisini antitrombin üzerinden gösterir. UFH trombin ve FXa'yı aynı oranda inhibe ederken DMAH ön planda FXa inhibisyonu yaparlar.

Heparine bağlı kanama riski doz, trombolitik veya glikoprotein IIb/IIIa tedavilerinin eşzamanlı uygulanması, cerrahi, travma ve invaziv girişimler ile eşlik eden hemostatik defektlerin bulunmasına göre değişir. Heparine bağlı kanamalarda destek tedavisine ek olarak protamin uygulanmalıdır. Heparinin bolus enjeksiyonu sonrasında gelişen kanamalarda her 100 Ü heparin için 1 mg protamin verilir. Sürekli iv uygulamada ise son birkaç saat içinde uygulanmış olan toplam doz dikkate alınmalıdır. Protaminin etkinliği aPTT ile kontrol edilmelidir.

DMAH etkinliğinin (sc uygulamadan 4 saat sonra yapılır) vücut ağırlığı >150 kg veya VKİ>50 kg/m^2 olanlar ve renal yetmezliği bulunanlar dışında rutin olarak izlenmesi önerilmez. DMAH ile olu-

şan kanamalarda protamin ile DMAH'in FXa etkisi yaklaşık %60 oranında nötralize edilebilir. DMAH son 8 saat içinde uygulandı ise 100 Ü anti-FXa ünitesi başına 1 mg protamin verilmelidir. Kanama devam ederse 0,5 mg protamin/100 anti-FXa dozunda uygulama tekrarlanabilir. DMAH uygulaması 8 saati aştı ise protamin daha düşük dozlarda uygulanmalıdır.

Sonuç olarak; klinik uygulamada kanama eğilimli veya aşırı kanamalı hastalara sık rastlanır. Değerlendirme sırasında hasta öyküsünün ve fizik muayenenin başlıca unsurlarının tespit edilmesi ve bunların laboratuvar sonuçları ve tedavi seçenekleri ile bütünleştirilmesi gerekir. Değerlendirme sıklıkla başka bir hastalığın tanısının veya tedavisinin bir parçasını oluşturur. Kanamalı hastanın klinik değerlendirmesi beş adımlı bir algoritma yardımıyla tanımlanabilir (Tablo 8). Bu algoritma aynı zamanda tedavi planlaması için de bir temel oluşturur.

Kaynaklar

1. Dutton RP, Hess JR, Scalea TM. Recombinant Factor VIIa for control of hemorrhage: Early experience in critically ill travma patients. Journal of Cilinical Anesthesia 2003, 15: 184-188.
2. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. Br J Haematol 1996; 93: 460-463.
3. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG: Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. Crit Care Med 2002, 30:1765-1771.
4. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. Critical Care 2006, 10 (4): 1-9.
5. Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. Minerva Anestesiologica 2012; 76 (10): 851-859.
6. Stephan F, Hollande J, Richard O, Cheffi A, Maier-Redelsperger, M, Flahault A: Thrombocytopenia in a surgical ICU. Chest 1999, 115:1363-1370.
7. Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA: Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. Ann Phar-macother 1997, 31:285-289.
8. Vanderschueren S, De Weerdt A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H: Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. Crit Care Med 2000, 28:1871-1876.
9. Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: Part 1: Platelet disorders. Chest 2009; 136: 1622-1630.
10. Teitel JM. Clinical approach to the patients with unexpected bleeding. Clin Lab. Haem 2000; 22 (Suppl.1): 9-11.
11. Başlar Z. Kanama eğilimli hastaya yaklaşım. In: Altıparmak MR (ed). Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İç Hastalıklarında Aciller, 2010; p: 403-425.
12. Nilsson G, Astermark J, Lethagen S et al. The prognostic value of global haemostatic tests in the intensive care unit setting. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002; 46: 1062-1067.
13. Harrison P, Robinson M, Liesner R et al. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. Clin Lab Haem. 2002; 24: 225-232.
14. Hematology in Clinical Practice. Hillman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM (eds). 2012, McGraw-Hill. ISBN: 978-975-277-404-9.
15. Hematology, Basic Principles nad Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, eds (2009) 5th edition. Churchill Livingstone.
16. Tekgündüz E, Soysal T. Yoğun Bakımda Kanama Bozuklukları ve Tedavi. Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2005; Cilt:3, Sayı:2: 65-75.
17. Gezer S. Dissemine İntravasküler Koagülasyonun Tanı ve Tedavisi. Hematolog 2012; 2 (2): 97-111.
18. Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? Vox Sang, 2005: 1-5.
19. Türk Hematoloji Derneği, Edinsel Kanama Bozuklukları ve Kalıtsal Trombofili, Tanı ve Tedavi Kılavuzu, sürüm 1-Temmuz 2011
20. Thachil J, Toh CH. Mission: İmpossible-DIC Protocol. Coagulation problems in intensive care. Hematology education: EHA 2012; 6 (1): 147-152.
21. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology; 124: 567-76.
22. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2009; 145: 24-33.
23. Annotation. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. Br J Haematol 2001; 114: 271-280.