

YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMASI

Harika Çelebi

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Bolu

Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) edinsel ve hayati tehdit eden bir koagülasyon hastalığıdır. İnvasküler koagülasyon sisteminin kontrolsüz aktivasyonu ve buna eşlik eden ikincil fibrinoliz ile karakterizedir. Koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin kullanıma bağlı olarak azalması kanamalara neden olur ve dolaşımda yaygın fibrin birikimi trombozlara neden olur. YDP birincil değil, her zaman altta başka bir hastalığa bağlı gelişen ikincil bir hastalıktır. YDP'de klinik bulgular altta yatan hastalığa, kanamalara ve trombozların neden olduğu organ fonksiyon bozukluklarına aittir (1-3).

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının patogenezi

Normal hemostatik koşullarda, vücutta koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasında hassas bir denge bulunmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu; trombin oluşumuna, trombin de fibrinojenin fibrine dönüşümüne neden olur. Stabil fibrin pıhtısı hemostazın son ürünüdür. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu sonucu plazmin oluşur ve fibrin pıhtısının eritilmesinden sorumludur. Fibrin ve fibrinojenin yıkılması sonucu oluşan glikopetidler fibrin yıkım ürünleri olarak isimlendirilir. YDP'de normal hemostatik dengenin bozulmasına bağlı olarak yaygın pıhtı oluşumu ve/veya kanama gelişir (4,5).

YDP başlatan olaya bakılmaksızın bütün klinik durumlarda YDP'nin patofizyolojisi benzerdir. Transmembran glikoproteini olan doku faktörü (tissue factor, TF) YDP'nin önemli mediyatörlerinden birisidir. TF birçok hücrenin (endotel hücreleri, makrofajlar ve monositler) yüzeyinde bulunur. Normalde genel dolaşımla temas halinde değildir. Fakat vasküler hasar sonrası dolaşıma maruz kalır. TF sitokinler (IL-1), tümör nekroz faktör ve endoksine maruz kalınca yanıt olarak serbest bırakılır. Bu septik durum da YDP gelişiminde majör rol oynar. TF; plesenta, beyin ve akciğer dokusunda bol miktarda bulunur ve büyük travmalarda niye kolayca YDP geliştiğinin açıklanmasına yardım eder. Akut promyelositik lösemi veya adenokanser gibi tümör hücreleri de TF salınımına neden olur. Travma, iskemik, infeksiyon, organiz-

malar, tümörler, ısı, kimyasallar veya kompleman sistemin aktivasyonuna bağlı oluşan doku hasarı, doku faktörü salınımına yol açar. Lökositlerden endotoksine veya immün-komplekse yanıt olarak TF salınımı olabilir. Doku faktörü-VII kompleksi hızla faktör X ve IX'u aktive ederek koagülasyon sisteminin aktivasyonunu başlatır. Koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu dolaşımdaki trombin, fibrin pıhtısı oluşmasına neden olur. Mikrovasküler ve makrovasküler sistemde oluşan trombozlar organlarda perfüzyonda yetersizlik, iskemik ve hedef organ hasarına neden olur (6-10).

Normalde trombin oluşumu antitrombin III (AT III) ve protein C (PC) gibi doğal antikoagülanlar tarafından kontrol edilir. AT III; trombin ve faktör IXa, Xa, XIa, XIIa'yı inhibe eder. Protein C endotelial hücreler üzerinde trombin-trombomodülin kompleksi aracılığı ile aktive olur. Aktive PC faktör Va ve VIIa'yı inaktive eder. YDP sürecinde inhibitörler tüketilir. İnhibitör düzeylerinin azalması daha fazla pıhtı oluşumuna izin verir. Doku faktörü, doku faktör yol inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) tarafından inhibe edilir. Diğer koagülasyon inhibitörlerinin aksine TFPI düzeylerinin edinsel olarak veya YDP'de azalması gözlenmemiştir (1,6,7).

YDP'de fibrinolitik sistemde yetersizlik olduğu gösterilmiştir. YDP'da ilk olarak endotelial hücrelerde doku ve urokinaz plazminojen aktivatörleri (t-PA ve u-PA) salınımıyla fibrinolitik aktivitede hızlı bir artış olmaktadır. Bu profibrinolitik yanıtı takiben trombosit ve endotelial hücrelerden hızla plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınır ve t-PA ve u-PA'yı inhibe eder. Fibrinolizin baskılanması, trombin oluşumunu artırır (1,6, 11).

Trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin kullanıma bağlı düzeylerinde ki azalma, YDP'de kanamalara neden olur. Dolaşımda aşırı trombin oluşumuna eş zamanlı olarak gelişen fibrinoliz sonucu fibrin yıkım ürünlerinin miktarı artar. Fibrin yıkım ürünleri güçlü antikoagülan etkiye sahiptir ve kanamaların oluşmasına katkıda bulunur. Artmış plazmin aynı zamanda kompleman ve kinin sistemini aktive eder. Bu

sistemlerin aktivasyonu YDP'de görülen şok, hipotansiyon ve vasküler permeabilite artış gibi pek çok klinik belirtiden sorumludur (2,4,11).

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının nedenleri

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının nedenleri akut-kronik, lokalize-yaygın olabilir. YDP tek bir nedene bağlı olabildiği gibi birkaç nedene de bağlı gelişebilir. Tablo 1'de YDP nedenleri özetlenmiştir (2,12,13).

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının nedenleri

Sepsis veya ciddi infeksiyon

Travma

Ciddi doku hasarı

Kafa travması

Yağ embolisi

Kanser

Myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar

Solid tümörler (pankreatik karsinom, prostat kanseri)

Obstetrik komplikasyonlar

Amniyon sıvı embolisi

Erken placentaya ayrılması

Vasküler hastalıklar

Giant hemanjiom (Kasabach-Meritt sendromu)

Büyük aort anevrizması

Toksinlere bağlı reaksiyonlar (yılan sokması, ilaçlar, amfetaminler)

İmmunolojik hastalıklar

Ciddi alerjik reaksiyonlar

Hemolitik transfüzyon reaksiyonu

Transplant rejeksiyonu

Akut YDP: Klinik pratikte YDP'nin sık görülen bir şeklidir. Kanama kliniğe hakim tablodur. Bazı hastalarda dermal damarlardaki trombotik tıkanıklığa bağlı akral siyanozlar görülür (4).

Kronik YDP: Zayıf veya aralıklı aktive edici uyarımlar sonucu gelişir. Pıhtılaşma faktörlerin ve trombositlerin yapımı ile yıkımı arasında bir denge vardır, buna kompanse YDP denir. Kronik YDP, intrauterin fetal ölümler, adenokarsinomlar, diğer tümörler, büyük hemanjiomlar ve bazı vaskülit tiplerinde sık görülür. Kronik YDP olan hastalarda tekrarlayan ekimozlar, hafif kanamalar, beklenmeyen alanlarda tromboflebitler görülebilir (4).

Lokalize YDP: Aort anevrizması, büyük hemanjiomlar, akut renal allogreft rejeksiyonu ve hemolitik üremik sendromda görülür (13).

Klinik

YDP'de altta yatan hastalığa ait bulguların yanında, tromboz ve/veya kanamaya ait klinik bulgular eşlik eder. YDP'de peteşi, purpura, burun kanaması, diş eti kanaması, mukozal alanlarda, damara giriş yerlerinde ve cerrahi alanlarda kanamalar sık görülür. Kanamalar çok hafif olabildiği gibi hayatı tehdit edici şiddette olabilir. YDP'de oluşan damar içi trombüslerin neden olduğu renal, hepatik, pulmoner ve santral sinir sistem organ fonksiyon bozukluğuna ait klinik ve laboratuvar bulgular görülebilir (13,14).

Laboratuvar

YDP'nin tanısında kullanılan tek bir test yoktur. Tanıda birçok test birlikte kullanılır. YDP'de kullanılan testler aşağıda özetlenmiştir (2,4,11,13).

- Periferik yayma: Periferik yaymada parçalanmış eritrositler (damar içinde oluşan trombüslere bağlı) ve trombositlerde azalma görülebilir. Ancak normal yayma YDP'yi dışlamaz.
- Trombosit sayısı: Değişik derecelerde düşüktür. Başlangıçta trombosit sayısı genellikle düşüktür ve progresif bir azalma görülür.
- Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı (TT): YDP koagülasyon faktörlerinin kullanımına bağlı olarak vakalarının çoğunda uzundur. Ancak YDP'nin başlangıcında ve kronik YDP'de normal olabilir.
- Fibrinojen düzeyleri: Fibrinojen düzeyleri genellikle düşüktür. Ancak fibrinojen akut faz reaktanı olduğu için normal veya yüksek bulunabilir. Fibrinojen düzeylerinin düşüklüğü ciddi YDP tanısında kullanılır.
- Fibrin yıkım ürünleri: Hastaların çoğunda artmıştır. YDP için özgül değildir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, cerrahi sonrası ve hematoma olan hastalarda fibrin yıkım ürünleri yüksek saptanabilir. Fibrin yıkım ürünleri, plazmin tarafından fibrinojen ve fibrinin yıkımını gösterir ve YDP için özgül değildir.
- D-dimer: Fibrin yıkımını gösterir ve YDP için daha duyarlı ve özgüldür.
- Protrombin fragman 1+ 2: Trombin yapımını gösterir, YDP'de artmıştır.
- Koagülasyon inhibitör düzeyleri: Özellikle PC ve AT III düzeylerinin düşük olması prognozu belirlemede önemlidir.
- Fibrinopeptid A: Fibrinojen yıkım ürünüdür. Trombin oluşumunu gösterir. YDP'de düzeyleri artmıştır.
- Koagülasyon faktörleri: Faktör düzeyleri azalmıştır



Tedavi

Yaygın damar içi pıhtılaşmasına neden olan hastalıkların ve klinik bulguların heterojen olması nedeniyle tedavi yaklaşımı zordur. YDP'nin tedavisindeki temel yaklaşım alttaki hastalığın tedavisi, destekleyici tedavi ve koagülasyon mekanizmasının düzeltilmesidir. YDP'ye neden olan patolojik mekanizmaların anlaşılması, önleme ve tedavide yeni yaklaşımlara yol açmıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen YDP'de tedavi hala tartışmalıdır. Klinik belirtilerin şiddetine ve YDP'nin özelliğine bağlı olarak tedavi kişiselleştirilmelidir (15). YDP'deki tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir.

- YDP neden olan hastalığın tedavisi: Neden olan klinik tablo örneğin infeksiyon, malignite, intraüterin fetal ölümlü biliniyorsa tedavi edilmelidir.
- Replasman tedavisi: YDP olan hastada trombositlerin ve koagülasyon faktör düzeylerinin düşük olması kanama riskini artırır. YDP'de trombosit konsantreleri ve plazma laboratuvar değerlerini düzeltmek için verilmemelidir. Eğer hastada kanama varsa veya herhangi bir kanama riski olan girişim uygulanacaksa verilmelidir. Kanama riski olmayan hastaya plazma verilmesi durumunda bazen klinik tablo daha da kötüleşebilir. Plazma ve kriyopresipitat ile dolaşıma fibrinojen verilmektedir. AT III düzeylerinin düşük olduğu durumda, mikrovasküler tromboz oluşumu ve organ hasarının artmasına neden olabilir. Dolaşımda aktif plazmin bulunduğu fibrinojene bağlı fibrin yıkım ürünleri artabilir bu da kanamaya eğilimi artırabilir (2,16,17).
- Antikoagülan tedavi: Teorik olarak YDP olan hastalarda koagülasyonun kesilmesi yararlı olabilir. Heparin trom-

bini inhibe eden güçlü bir antikoagülandır. AT III düzeylerinin düşük olduğu durumlarda antikoagülan olarak etkili olmayabilir. YDP'de heparin tedavisi tartışmalıdır. Tedaviyle ilgili en önemli komplikasyon kanamadır. Heparin YDP'de purpura fulminans, akral siyanoz gibi tromboembolizmin klinik tabloya hakim olduğu durumlarda kullanılabilir. Heparin genellikle düşük doz (5-10 U/kg/saatte) devamlı infüzyon veya solid tümöre bağlı kronik YDP olan hastalarda ayaktan uzun süre cilt altı yapılabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler alternatif olarak kullanılabilir. Kafa travması, masif karaciğer yetmezliği ve obstetrik olaylara bağlı YDP'de heparin kullanılmamalıdır. Sepsise bağlı YDP'de heparin kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur (15-17). AT III'e bağlı olmayan desirubidin gibi yeni trombin inhibitörleri, heparinden daha etkili olmakla birlikte henüz YDP da kullanım ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (2).

- Antikoagülan yolun düzeltilmesi: Aktif YDP olan hastalarda koagülasyon inhibitörlerinin edinsel yetersizliği vardır. Fizyolojik antikoagülan yolun düzeltilmesi YDP'deki tedavi yaklaşımlarından birisidir. YDP'de AT III ve aktif PC konsantrelerinin kullanımıyla ilgili sonuçlar birbirinden farklı olmakla birlikte genellikle sepsise bağlı YDP'de ölüm riskini ve organ fonksiyon bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir (18-21).
- Diğer ajanlar: Antifibrinolitik ajanlar (epsilon-aminocaproic acid, transexamic acid) kanamalı hastalarda etkilidir ancak genellikle önerilmez. Aşırı fibrinolitik eşlik ettiği (prostat kanseri, Kasabach-Merrit sendromu, akut promyelositik lösemi) olgularda (10-15 mg/kg/saat, intravenöz) kullanılabilir (2, 15).

KAYNAKLAR

1. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 1999; 82:695-705.
2. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999; 341:586-592.
3. Kruger D. Acute systemic disseminated intravascular coagulation: Managing a complex medical condition. *JAAPA.* 2006;19:28-32.
4. Kumar CR. Disseminated intravascular coagulopathy. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine.* 2001; 2:73-77.
5. Spronk HM, Govers-Riemslog JW, ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine. *Bioessays.* 2003;25:1220-1228.
6. ten Cate H, Timmerman JJ, Levi M. The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 1999; 82:713-717.
7. ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med.* 200; 28(9 Suppl): S9-11.
8. van der Poll T, de Jonge E, Levi M, van Deventer SJH. Pathogenesis of DIC in sepsis. *Sepsis* 1999; 3:103-109.
9. Levi M, van der Poll T, ten Cate H. Tissue factor in infection and severe inflammation. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32:33-39.
10. Toh CH, Dennis M. Current clinical practice. DIC 2002: A review of disseminated intravascular coagulation. *Hematology.* 2003; 8:65-71.
11. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2000;28(9 Suppl):S20-24.
12. Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: Old disease, new hope. *BMJ.* 2003; 327:974-977.
13. Furlong MA. Disseminated intravascular coagulation. <http://www.emedicine.com/emeg/topic150.htm>
14. Kruger D. Acute systemic disseminated intravascular coagulation: Managing a complex medical condition. *JAAPA.* 2006; 19:28-32.
15. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J.* 2006;21;4:4.

16. Bakhshi S, Arya LS. Etiopathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *J Assoc Physicians India*. 2003; 51:796-800.
17. Levi M, van Gorp ECM, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP., eds. *Blood. Principles and practice of hematology*. Second edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2003: 1275-1301.
18. Fourrier F, Jourdain M, Tournays A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med*. 2000; 28(9 Suppl): S38-43.
19. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delvos U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24:663-672.
20. Dhainaut JF, Laterre PF, LaRosa SP, Levy H, Garber GE, Heiselman D, Kinasewitz GT, Light RB, Morris P, Schein R, Sollet JP, Bates BM, Utterback BG, Maki D. The clinical evaluation committee in a large multicenter phase 3 trial of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis (PROWESS): Role, methodology, and results. *Crit Care Med*. 2003; 31:2291-301.
21. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL; Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Sepsis (PROWESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med*. 2003; 29:894-903.

