

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu (YDPS) TANI VE TEDAVİ KLAVUZU

TANIM

Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (YDPS) altta yatan primer bir hastalığın varlığında;

- koagülasyon sisteminin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu,
- oluşan bu aktivasyonun doğal antikoagülan sistemler tarafınca durdurulamaması nedeni ile damar içinde yaygın pıhtı oluşumu,
- koagülan sistemlerin aşırı aktivasyonuna bağlı olarak hemostatik hücre ve faktörlerin hızlı tüketimi (tüketim koagülopatisi) ile kendini gösteren klinik bir tablodur.

KLİNİK

YDPS, damar içinde izlenen yaygın fibrin birikimlerine bağlı “**tromboembolik olaylar**” ve iskemiye beğli “**çoklu organ yetersizliği**” ile birlikte tüketim koagülopatisine bağlı “**kanamalar**”ın eş zamanlı izlenebildiği bir durumdur.

Akut YDP sendromunda klinik olarak kanama, kronik formda ise trombotik olaylar daha ön planda kendini gösterebilmektedir.

Altta yatan hastalık nedeni ile salınan proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle; TNF ve IL-6) patogeneizde önemli rolü olduğu bilinmektedir.

TABLO 1 : YDP sendromunun sık izlenen klinik bulguları

- **Kanama**

(tüketim-plazmin oluşumu):

- Kendiliğinden oluşan morluklar
- Peteşi
- Gastrointestinal kanama
- Pulmoner kanama
- Venöz girişim yerleri ve cerrahi kesi alanlarından kanama
- Kafa içi kanama

- **Tromboz**

(trombin oluşumu):

- Böbrek yetersizliği
- Koma
- Karaciğer yetersizliği
- Solunum yetersizliği
- Deri nekrozu
- Gangren
- Venöz tromboemboli

- **Şok**

(sitokin ve kinin oluşumu):

- Taşikardi
- Hipotansiyon
- Ödem

TABLO 2 : YDP sendromuna sıklıkla eşlik eden hastalıklar

<u>Akut</u>	<u>Kronik</u>
Enfeksiyon Gram negatif bakteriler Kapsüllü gram pozitif bakteriler Virüsler	Malin hastalıklar Solid tümörler
Obstetrik komplikasyonlar Abruptio plasentae Amniyotik sıvı embolisi Sepsis Düşük	Obstetrik komplikasyonlar Ölü fetüs sendromu
Malign hastalıklar Lösemi, lenfoma	Vasküler anomaliler Aort anevrizması Hemanjiomlar
Doku ve organ hasarı	Ağır karaciğer hasarı Gebeliğe bağlı yağlı karaciğer Şant
Yanıklar	
Sıcak çarpması	
Toksik ve immünolojik nedenler	

TANI

- YDPS tanısı hiç bir zaman sadece anormal laboratuvar testlerin varlığı ile konulmamalı, **altta yatan bir hastalığın varlığı ve uygun klinik** tablo aranmalıdır.
- Hiç bir test tek başına YDPS tanısı için özgül değildir, bu nedenle tanıda “**trombin oluşumunu gösteren testler**”le birlikte “**tüketimi gösteren testler**”in beraber kullanılması önemlidir.
 - Bu amaçla, tanısal testlerin birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların içinde “**ISTH skorlama sistemi**” kullanılan testlerin her yerde kolay ve yaygın yapılabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Özellikle aşikar YDPS tanısı açısından değerli olmasına karşın bazı erken dönem YDPS olgularında yetersiz kalabilmektedir.
- YDPS 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 YDP sendromunda hemostatik faktörlerde tüketim karaciğerde artan sentez ile kompanse edildiğinden belirgin olmamakta ve tarama testleri genellikle normal sınırlarda saptanmaktadır. Trombosit sayıları, kemik iliği kompensasyonu nedeniyle genellikle normal veya normale yakın olmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin uyarıcı etkisi ve artmış sentez nedeni ile fibrinojen düzeyinde önemli bir düşme izlenmeyebilmektedir. Bu nedenle uygun klinik varlığında kronik YDPS tanısı için artmış trombin üretimini gösteren testler yeterli kabul edilmektedir.

TABLO 3 : YDPS tanısında kullanılan testler

<p>Faktör ve trombosit tüketimini gösteren testler</p> <ul style="list-style-type: none">– Protrombin zamanı– Parsiyel tromboplastin zamanı– Trombin zamanı– Fibrinojen düzeyi– Trombosit sayısı <p>Trombin oluşumunu gösteren testler</p> <ul style="list-style-type: none">– D-dimer– Fibrin monomer– Fibrinopeptit A ve B– Protrombin fragman 1.2– Trombin-antitrombin kompleks	<p>Yardımcı testler</p> <ul style="list-style-type: none">– Fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri– Euglobulin veya tam kan pıhtı erime testi– Antitrombin, PC, PS düzeyi– α2-antiplazmin düzeyi– PAP kompleksi– Faktör düzeyleri– Periferik yayma– CRP ve sitokin düzeyleri (IL-1, -6, 8, TNF) <p>Yeni testler</p> <ul style="list-style-type: none">– aPTT bifazik dalga formu– Prokoagulan fosfolipidler– İmmatür (retiküle) trombositler– Tromboelastogram
--	--

TABLO 4 : YDPS tanısında sık kullanılan testlerde izlenen değişiklikler ve özel durumlar

Test adı ve beklenen değişim	Yorum
Global hemostatik testler	
PT, aPTT ve TT uzama	Normal değerler YDP ekarte ettirmez Erken dönemde Faktör VIII, fibrinojen (AFR) artabilir
Fibrinojen düşüklüğü veya düşme eğilimi	Normal değerler YDP ekarte ettirmez Fibrinojen, AFR ve erken dönemde artabilir
Trombosit düşüklüğü veya düşme eğilimi	Normal sınırlar geniş Zamana bağlı düşme anlamlı
FYÜ (D-dimer) artış	Normal D-dimer YDP varlığını ekarte eder Yüksek D-dimer YDP için özgül değil Eşik değerler tartışmalı
Periferik yayma (şistosit ve büyük trombositler)	YDP için özgül değil
aPTT bifazik dalga formu	YDP için oldukça hassas Cihaz bağımlı ve her laboratuarda yok
Hiperkoagülobilite için özel testler	
Protrombin 1+2 artışı	Her laboratuarda yok
Fibrinopeptid A ve B artışı	Hemen sonuç alınamayabiliyor YDP için özgül değil
TAT kompleks artışı	
Solubl fibrin monomer artışı	
Doğal antikoagülanların tüketimi için özel testler	
AT, PC ve PS azalma	Genel algoritmalarda yer almıyor Hemen sonuç alınamayabiliyor YDP için özgül değil
Anti-plazmin azalma	Her laboratuarda yok
PAP kompleks artışı	YDP için özgül değil
İnflamatuvar biyobelirteçler	
CRP, prokalsitonin, IL-1, -6, -8, TNF artışı	Altta yatan hastalığa göre değişken Yeterli kanıt yok Prokalsitonin septik YDP en verimli
Lökosit artışı ve formül	YDP için özgül değil
Diğer yeni testler	
Prokoagülan fosfolipidlerde artış	Her laboratuarda yok
İmmatür (retiküle) trombosit varlığı	YDP için özgül değil

TABLO 5 : YDPS için ISTH tanısal skorlama sistemi

Parametre	Skor
YDP ile birlikte olan bir hastalığın varlığı	
Trombosit sayımı (x10 ⁹ /L)	> 100 = 0 < 100 = 1 < 50 = 2
Fibrin testlerinde artış (FYÜ, D-dimer, vb.)	Artış yok = 0 Orta artış = 2 Belirgin artış = 3
PT uzama (sn)	<3 = 0 3-6 = 1 > 6 = 2
Fibrinojen (mg/dL)	> 100 = 0 < 100 = 1
Skor 5 ve üzeri aşikar YDP Skor 5 den küçük aşikar olmayan YDP	

Not: D-dimer düzeyleri laboratuvar ve topluma göre farklılıklar gösterebilir.

TEDAVİ

YDPS düşünölen hastalarda;

- Altta yatan hastalıkların çeşitliliği
- Klinik ve laboratuvar 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.

A- Genel tedavi yaklaşımı:

- **temel destek tedavisinin en hızlı ve yoğun şekilde uygulanması**
 - kardiyovasküler hemodinamik dengelerin iyi ayarlanması,
 - elektrolit dengesinin korunması,
 - gaz alışverişinin sağlanması, vb.
- **altta yatan hastalığa yönelik tedavinin hızla başlatılması**
 - sepsisli hastalarda IV antibiyotik,
 - abruptio plasentae varlığında uterusun boşaltılması, vb.

B- Yerine koyma tedavisi

Kanayan YDPS olan hastalarda sıklıkla kullanılmasına rağmen etkinliği kontrollü çalışmalar ile gösterilebilmiş değildir.

YDPS tanısı klinik ve laboratuvar bulgular ile kanıtlanmış olup, kanamalı veya cerrahi girişim planlanan hastalara uygulanması önerilmektedir.

Trombosit transfüzyonu

- Kanayan hastalarda veya yüksek kanama riski varlığında (invazif girişim düşünölen, postoperatif dönem) trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır.
- Ancak klinik duruma göre trombosit sayımından bağımsız olarak da verilebilir.

Profilaktik trombosit transfüzyonu

- Kanama yoksa önerilmemektedir. $10-20 \times 10^9/L$ eşik değeri olarak kabul edilebilir.
- Yüksek kanama riski varlığında (invazif girişim düşünölen, postoperatif dönem) kullanılabilir.

TDP transfüzyonu

- PT ve/veya aPTT uzamış veya fibrinojen düzeyi $<100 \text{ mg/dL}$ olup;
 - kanayan hastalarda veya yüksek kanama riski varlığında (invazif girişim düşünölen, postoperatif dönem) önerilmektedir.
- Sadece laboratuvar bulguları düzeltmek için önerilmez
- Volüm yüklenmesi durumunda kriopresipitat, protrombin kompleks konsantresi veya fibrinojen konsantresi (hipofibrinojenemi varlığında) kullanılabilir.

C- Antikoagölan tedavi

Heparin

Klinik ve laboratuvar olarak YDPS varlığı gösterilmiş olup tromboembolik olayların ön planda olduğu hastalarda (purpura fulminans, ölü fetus sendromu, cerrahi girişim planlanan aort anevrizması, vb.) uygulanabilir.

Ağır sepsisli hastalarda DMAH kullanımının 28 günlük mortalite üzerine etkisi randomize çalışmalarda gösterilememiştir.

Rekombinan TFPI

Faz II çalışmada etkili bulunmasına rağmen, Faz III çalışmada genel sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir.

D- Antitrombin konsantreleri

- Antikoagülan etkileri yanında *in vitro* anti-inflamatuar etkisinin bilinmesi nedeni ile sepsisli hastalarda birçok randomize kontrollü çalışmada denenmiştir.
 - Antitrombin kullanımının mortaliteye etkisi gösterilememiştir.
 - Antitrombin + heparin kullanan alt grupta kanama riski yüksek bulunmuştur.
- Bu nedenle, yeterli kanıt olmadığı için antitrombin konsantrelerinin kullanımı önerilmemektedir.

YDP sendromunun eşlik ettiği yanık olgularında yapılan küçük randomize bir çalışmada antitrombin kullanımının çoklu organ yetersizliği ve mortaliteyi anlamlı azalttığı ve bazı koagülasyon parametrelerinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir.

E- Protein C konsantreleri

Sepsiste rekombinant insan aktive protein C (APC) konsantrisinin mortaliteyi azalttığı randomize çalışmalar ile gösterilmiştir.

- APC kullanımı ile 28 günlük mortalite %31den %25 düzeylerine gerilemektedir.
- Aşık YDPS olan olgularda önerilmektedir. YDPS skoru veya APACHE skoru düşük olan hastalarda etkili değildir.
- APC 24 mcg/kg/saat dozunda 4 gün süreyle önerilmektedir.
- APC kullanımı
 - Yüksek kanama riski olanlarda ve
 - Trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ olanlarda önerilmemektedir.
- İnvazif girişimlerden hemen önce kesilmelidir (yarı ömrü 20 dk).

F- Anti-fibrinolitik tedavi

YDP sendromuna bağlı gelişen kanamalarda önerilmemektedir.

- Bunun başlıca nedeni fibrinolitik sistemin inhibe edilmesi ile YDP gelişiminin hızlanabileceği beklentisidir.

İstisnalar;

- Hiperfibrinolizin ön planda olduğu akut promyelositik lösemi (APL) ve prostat kanserleri ve
- Replasman tedavisine rağmen şiddetli kanayan hastalarda kullanılabilir.

APL hastalarında izlenen koagülopatide standart tedavi ATRA kullanımınıdır.

- APL olgularında ATRA + traneksamik acid kullanımı yüksek tromboemboli riski nedeni ile önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

M. Levi, C. H. Toh, J. Thachil, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology* 2009;145: 24–33

H. Wada, H. Asakura, K. Okamoto, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thrombosis Research* 2010;125:6–11