

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması Sendromu

İhsan KARADOĞAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) değişik hastalıkların seyri sırasında oluşan (Tablo 1), hemostatik elemanların proteolitik parçalanması ve tüketimi ile karakterize patolojik bir sendromdur. Oldukça değişken klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkabilen bu sendrom kendini sadece anormal laboratuvar bulgular ile gösterebileceği gibi ciddi, yaşamı tehdit eden hemorojik ve trombotik komplikasyonlar şeklinde de izlenebilmektedir. Uzun yıllardır bilinen bir sendrom olmasına rağmen hala standart tanı kriterleri, patofizyolojisi ve tedavisi konusunda ciddi sıkıntılar bulunmaktadır.

PATOGENEZ

YDP patogenezinin temelinde kontolsüz ve aşırı miktarlarda üretilen trombin yer almaktadır. Trombinin aşırı üretimi bu proteazın fibrinojen, faktör V ve faktör VIII gibi doğal substratlarının tüketimine yol açmaktadır. Ayrıca trombin, trombosit ve endotel hücrelerindeki reseptörlerine yapışarak trombosit aktivasyon ve agregasyonuna yol açan güçlü bir agonist olarak davranmakta ve endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımına neden olmaktadır. Yeni oluşan fibrin monomerlerinin varlığında plazminojenden plazmin oluşmakta, önemli düzeyde sekonder fibrinoliz başlamaktadır. Bu nedenle YDP sendromunda izlenen klinik ve laboratuvar bulgular başlıca oluşan bu iki önemli proteaz (trombin ve plazmin) nedeni ile açığa çıkmaktadır. Bir yandan plazmin üretimine göre göreceli olarak fazla olan artmış trombin üretimi büyük damarlarda trombüs ve/veya mikrodolaşımda fibrin birikimi buna bağlı iskemi ve

organlarda fonksiyon bozukluklarına yol açarken, diğer yandan aşırı sekonder fibrinolizin varlığı nedeni ile hemostatik elemanlar tüketilmekte ve kanama oluşmaktadır. Kısaca YDP kanama ve trombüs oluşumunun hastalarda eş zamanlı olarak gelişebildiği bir sendromdur ve bu durumun varlığı otopsi serileri ile de gösterilmiştir.

Değişik hastalıkların seyri sırasında oluşan YDP sendromunun genel patogenezi en basit anlamda yukarıda anlatıldığı şekilde özetlenebilirse de aslında olayın oldukça karmaşık olduğu, koagülasyon sistemi dışında trombosit, lökosit, endotel hücre etkileşimleri ve aktivasyonlarının, çeşitli inflammatuar sitokinlerin ve/veya genetik bazı yatkınlık durumlarının büyük önem taşıdıkları son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

AŞIRI TROMBİN ÜRETİMİNİ BAŞLATAN FAKTÖRLER

Bilindiği gibi fizyolojik koşullarda bir damarda hasar oluştuğunda trombin üretimi ve ona bağlı pıhtı oluşumu sadece hasarlı bölge ile sınırlı kalmaktadır. Bu olay başlıca doğal inhibitör mekanizmaların devreye girmesi ile sağlanmaktadır. YDP sendromunun gelişiminde aşırı trombin üretiminin normal inhibitör mekanizmalar ile hasarlı bölgede sınırlandırılmaması ve trombinin sistemik etkilerinin engellenememesi önemli rol oynamaktadır.

YDP gelişiminde altta yatan hastalıkların farklı olmasına rağmen bir çoğunda başlatıcı mekanizmalar benzerlik göstermektedir. Çoğu hastalıkta

mekanik doku hasarı ve endotel hücre aktivasyonu/hasarı en önemli iki başlatıcı mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Her iki durumda da kan fazla miktarda doku faktörü (TF) ile karşılaşmaktadır. TF yönünden zengin olan beyin ve placent gibi organlarda oluşan hasarlarda (beyinde ateşli silah yaralanması, abruptio placentae) YDP riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Malign dokular normal hemostatik düzenleyici mekanizmaları bozmakta ve kanın tümör dokusunun yarattığı prokoagülan aktivite ile karşılaşmasına yol açmaktadır. Bir çok malign dokunun TF benzeri aktiviteye sahip olduğu, bazı tümörlerin ise direkt olarak faktör X aktivasyonuna yol açan bir sistein proteaz üretebildikleri gösterilmiştir. YDP oluşurulmasında sepsis ve endotoksin modellerinin kullanıldığı bir çok çalışmada da doku faktörünün önemli rol oynadığı saptanmıştır.

Normalde istirahat durumundaki endotel hücreleri TF eksprese etmemektedir. İnterlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler ile uyarılan veya endotoksin ile hasarlanan endotelde ise TF ekspresyonu gerçekleşmektedir. Endoteli enfekte eden çeşitli virüs ve patojenlerin de TF ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. Artmış TF aracılığı ile belirginleşen endotelial prokoagülan aktivite yanında endotelin antikoagülan etkileri de azalmış trombomodülin ekspresyonu nedeni ile baskılanmaktadır. Ek olarak endotelden fibrinolitik sistemin baskılanmasına yol açan plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) sentez ve salınımı artmaktadır. Tüm bu durumlar mekanik doku hasarı veya hücre ölümü olmasa bile kan prokoagülan bir aktivite ile karşılaşabilmektedir.

YDP sendromunun başlamasında monosit ve nötrofillerin de önemli katkısı bulunmaktadır. Endotoksin veya antijen antikor kompleksleri ile uyarılan monositlerin yüzeyinde doku faktörü eksprese olmakta ve protrombinaz kompleks oluşumu gerçekleşmektedir. Aktive monositler TNF, IL-1 gibi bir çok endotelial prokoagülan aktiviteyi düzenleyen sitokinlerin ve trombosit aktivasyon ve agregasyonuna yol açan, damar geçirgenliğini arttıran trombosit aktive edici faktörün (PFA) salınımını gerçekleştirmektedir. Aktive nötrofillerden endotelde hasar oluşturan ve subendotelial matriksi parçalayan bir çok enzim salınmaktadır. Nötrofil elastazının faktör V, faktör VIII, antitrombin (AT), doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ve PAI gibi bir çok

koagülan veya inhibitör faktörleri inaktive ettiği bilinmektedir.

Fizyolojik koşullarda trombin üretiminin hasarlı bölge ile sınırlandırılmasında önemli rolleri olan AT, heparin ko-faktör-II ve trombomodülin gibi doğal antikoagülanlar YDP sendromunda aşırı ve sistemik trombin üretimi nedeni ile rölatif olarak yetersiz kalmaktadır. Sepsiste artan TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin endotelde trombomodülin ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir. Sepsise bağlı YDP gelişen hastalarda protein C düzeylerinin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir. Ek olarak herediter doğal antikoagülan eksikliği olan kişilerde mikrodolaşımda yaygın trombüs oluşumu ve tüketim koagülopatisi ile seyreden purpura fulminans ve kumadine bağlı deri nekrozu gibi patolojilerin geliştiği bilinmektedir.

YDP sendromunda izlenen değişken klinik tabloların trombin, plazmin, proteolitik inhibitörler, trombositler, endotel, monositler ve nötrofiller arasında oluşan bu karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hemostatik sistem aktivasyonuna yol açarak YDP sendromu gelişimini sağlayan primer hastalığın şiddeti ve süresi ölümcül (akut), subakut veya kronik prezentasyonların oluşumunu sağlamaktadır. Akut YDP sendromu genelde hemostatik komponentlerin tüketimi ve kanama ile karakterize iken kronik formlar kendini daha çok trombotik komplikasyonlar ile göstermektedir. Önemli sayıdaki hasta grubunda ise YDP sadece anormal laboratuvar testler ile tanınmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

YDP sendromuna ait klinik belirti ve bulgular genellikle altta yatan primer hastalığın klinik özelliklerinin ardında saklı kalmaktadır. Değişik olgu serilerinde yayınlanan klinik özellikler arasında farklılıklar bulunduğu bilinmektedir. Bu durum başlıca primer hastalıklar arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Daha eski yayınlarda belirtilen erişkin solunum zorluğu sendromu (ARDS), akut tübüler nekroz gibi bulguların günümüzde YDP sendromundan çok primer hastalığa bağlı geliştiği kabul edilmektedir. Ancak, YDP sendromuna bağlı gelişen mikrovasküler trombüslerin organ disfonksiyonlarını arttırabileceği, pulmoner hemoraji ve renal kortikal nekroz gibi patolojik durumların ise daha çok YDP sendromuna bağlı geliştiği

düşünülmektedir.

Kanama YDP sendromu gelişen hastalarda % 70-90 oranında bildirilmektedir. Kanamalar sıklıkla deri, gastrointestinal, genitoüriner ve pulmoner sistemler ile cerrahi girişim bölgelerinde gözlenmektedir. YDP sendromu gelişen hastalarda belirgin tromboembolik komplikasyonlara % 10-40 gibi daha az oranlarda rastlanmaktadır. Genellikle kanserli hastalarda artmış trombin üretimine rağmen koagülasyon faktör ve trombositlerde tüketim bulgularına rastlanmamakta ve bu hastalarda koagülasyon yolunun aktivasyonu sıklıkla tromboembolik olayların gelişmesine yol açmaktadır.

Tanı, kanama gibi klinik belirtiler olmaksızın sadece trombin üretimi ve tüketim koagülopatisini gösteren laboratuvar testleri ile konulduğu zaman YDP sendromuna daha yüksek oranda rastlanmaktadır.

LABORATUVAR BULGULARI

YDP sendromu tanısı ve hastalığın izleminde kullanılan testler trombin, plazmin oluşumunu ve hemostatik elemanların tüketimini gösterenler olmak üzere başlıca iki ana grupta incelenmektedir (Tablo 2). Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trombosit sayımı gibi rutin de kullanılan tarama testleri hemostatik elemanların tüketimini göstermeleri açısından değerli olmalarına rağmen YDP sendromu tanısı koymak için en az bir adet artmış trombin üretimini gösteren laboratuvar testin varlığı aranmalıdır. D-dimer ve fibrin monomer bu amaçla sıklıkla kullanılan testlerdir. Eğer D-dimer artmış trombin oluşumunu göstermek için tek başına kullanılmış ise yakın zamanda cerrahi işlem geçiren, yumuşak dokulara kanaması, sirotik karaciğer hastalığı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda D-dimer YDP olmaksızın orta derecede yükselebileceğinden testin yorumlanmasında dikkatli olmakta yarar bulunmaktadır. Bu nedenle D-dimer 2.000 ng/mL düzeyinden düşük olan kişilerde YDP tanısı destekleyici diğer bulguların varlığında düşünülmelidir.

Fibrin monomer testi özellikle D-dimer düzeyini yükseltebilecek başka patolojilerin varlığında yararlı olmaktadır. Ancak testin uygulanışı zordur ve laboratuvarın deneyimi önemli olabilmektedir. Fibrinopeptid A, trombin-antitrombin (TAT) kompleks, protrombin fragmant 1.2 gibi trombin oluşumunu

gösteren diğer testler hem pahalı oluşları hem de kompleks yapıları nedeni ile rutinde sık kullanılmamakta, ayrıca oldukça hassas testler olmaları nedeni ile pozitif saptanmaları her zaman klinik olarak anlamlı YDP varlığını göstermemektedir.

Hemostatik elemanların tüketimini ve tüketimin şiddetini gösteren başlıca tarama testleri arasında trombosit sayımı, PT, PTT ve trombin zamanı (TT) gelmektedir. Sekonder fibrinoliz varlığı ile oluşan plazmin fibrinojen ve faktör V, VIII ve XII gibi çeşitli faktörlerin enzimatik parçalanmasına yol açmaktadır. Bu tarama testlerinde izlenen önemli düzeydeki değişiklikler hem klinisyenleri akut YDP sendromu tanısına yöneltilmekte hem de tedavide replasman dozlarının ayarlanmasına yardımcı olmaktadır.

Akut YDP sendromu bulunan geniş kapsamlı hasta serilerinde yapılan yayınlarda en sık izlenen laboratuvar anormallikler; trombositopeni, fibrin yıkım ürünlerinde artma, PT, TT ve PTT'de uzama, fibrinojen düzeyinde azalma şeklinde sıralanmaktadır. Tüm faktör düzeylerinde azalma olması beklenmekle birlikte akut YDP sendromu olan hastalarda en çok faktör V ve fibrinojen düzeylerinin düştüğü bildirilmektedir. Kanayan bir hastada ciddi karaciğer yetmezliği olmaksızın fibrinojenin 100 mg/dL düzeyinden düşük olması büyük bir olasılıkla akut YDP varlığını desteklemekte ve kötü prognostik bulgu olarak kabul edilmektedir.

Kronik YDP durumlarında ise hemostatik faktörlerde tüketim belirgin olmamakta, karaciğerde artan sentez ile kompanse edildiklerinden tarama testleri genellikle normal sınırlarda saptanmaktadır. Trombosit sayıları genellikle normalin alt sınırlarına yakın seyretmekte, fibrinojen düzeyi ise inflamatuvar sitokinlerin uyarıcı etkisi ve artmış sentez nedeni ile normal düzeylerde bulunmaktadır. Bu durumlarda uygun klinik varlığında artmış trombin üretimini gösteren testlerin varlığı YDP tanısı için yeterli olmaktadır.

Önemli düzeyde sekonder fibrinoliz varlığına rağmen tam-kan ve euglobulin pıhtı erimesi testleri gibi artmış fibrinolizi gösteren tarama testleri YDP sendromu olan hastalarda genellikle normal düzeylerde saptanmaktadır. Bu testler daha çok YDP düşünülen ve beraberinde ciddi karaciğer yetmezliği, akut promyelositik lösemi, sıcak çarpması, amniyon sıvı embolisi, metastatik prostat kanseri

bulunan hastalarda yararlı olabilmektedir. Fibrinojen 100 mg/dL düzeyinden düşük olan hastalarda bu testlerin yalancı pozitif sonuç verebileceği de akılda tutulmalıdır.

YDP izlenen hastalarda en sık izlenen laboratuvar bulgu olan trombositopeni ile karşılaşıncı genellikle periferik yayma değerlendirmesi yapılmakta ve çoğunlukla % 10 düzeylerini aşmayan parçalanmış eritrositler izlenmektedir. Özellikle D-dimer düzeyi yüksek ancak koagülasyon tarama testleri normal olan kronik YDP olan hastalarda parçalanmış eritrositlerin varlığı tanı açısından önemli destek sağlamaktadır. Öte yandan akut lösemi, sepsis veya trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi bazı hastalıklarda ciddi trombositopeni ve parçalanmış eritrosit varlığının YDP olmaksızın bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Klinik ve laboratuvar verilerin bir araya getirilmesi ile oluşturulan ve YDP gelişen hastalarda prognozu saptamaya yönelik birçok skora sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bu sistemlerin günümüzde hızla gelişen solunum, kardiyovasküler ve hemostatik destek teknikleri varlığında anlamları tartışmalıdır. Ayrıca YDP varlığında hasta prognozu açısından klinik önemi de tam olarak bilinmemektedir. YDP sendromu olan hastalarda prognoz daha kötü olduğunun bilinmesine rağmen bu durumun primer hastalığın ağırlığından mı yoksa YDP sendromunun eklenmesinden mi kaynaklandığını gösteren yeterli prospektif çalışma bulunmamaktadır.

YDP tanısı hiç bir zaman sadece anormal laboratuvar testlerin varlığı ile konulmamalı, altta yatan başlatıcı primer bir hastalığın varlığı ve uygun klinik prezentasyon aranmalıdır.

AYIRICI TANI

YDP olmaksızın çeşitli hastalıklarda kanama di-yatezi ve hemostatik laboratuvar testlerde anormallikler izlenebilmektedir. YDP olan kişilerde en sık izlenen laboratuvar anormallik olan trombositopeni primer kemik iliği yetmezliği, kemik iliği infiltrasyonu, vaskülit, TTP veya immün yıkım gibi çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir. Ayırıcı tanı sırasında sepsis sorunu yaratan hastalıklardan biridir. Sepsisli hastalarda YDP olmaksızın trombosit sayıları azalabilmektedir, ancak $50 \times 10^9/L$ düzeyinden daha düşük trombosit sayıları genellikle sepsise

eşlik eden YDP varlığında olmaktadır.

Primer fibrinoliz trombin üretimi olmaksızın plazmin oluşumu ile karakterize nadir görülen bir sendromdur ve fibrinojen düzeyinde azalma, tarama testlerinde uzama, fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinde artış izlenebildiği için ayırıcı tanıda önemli olabilmektedir. Özellikle primer fibrinoliz karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon varlığında artmış dalak sekestrasyonuna bağlı trombositopeni de yapabileceği için tanıda zorluk oluşabilmektedir. Bu kişilerde tam-kan ve euglobulin pıhtı erime zamanlarında belirgin azalma ve fibrin monomer testlerinin normal olduğunun gösterilmesi ile YDP sendromu tanısından uzaklaşabilmektedir. Ayrıca primer fibrinoliz varlığında fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinde belirgin artış olmasına rağmen D-dimer normal yada hafif yüksek olarak saptanmaktadır.

KLİNİK PREZENTASYON

Akut ve Subakut YDP

Enfeksiyon

Bakteriyel sepsis akut YDP sendromunun en önemli nedenlerinden biridir. Aşırı trombin üretimi, bakteri ve endotoksinlerin endotelde hasar oluşturmaları ve monosit aktivasyonu nedeniyle artan TF aktivitesi ve inflamatuvar sitokin salınımı nedeni ile oluşmaktadır. En sık gram negatif bakteri sepsislerinde görülmekle birlikte gram pozitif bakteriler, çeşitli virüsler (varicella, rubella, rubeola, influenza), hücre içi patojenler (M. tuberculosis) veya mantarlar ile oluşan enfeksiyonlarda da YDP sendromu gelişebildiği bilinmektedir. YDP kanama yada mikrovasküler trombüs oluşumu bulguları olmaksızın kendini sadece laboratuvar bulgularla gösterebileceği gibi Waterhouse-Friderichsen sendromunda olduğu gibi ağır bir klinik tablo ile de gösterebilmektedir.

Purpura fulminans

Daha çok çocuk ve infantlarda izlenen YDP ile seyreden nadir izlenen ağır bir deri hastalığıdır. Deride yaygın koyu mavi kanamalı nekroz odakları ile karakterizedir ve biyopside küçük damarlarda mikrotrombüs ve vaskülit alanları izlenmekte-

dir. Purpura fulminans başlıca üç klinik tabloda karşımıza çıkmaktadır. Akut sepsise bağlı (sekon- der) purpura fulminans, en sık meningokok sepsislerinde izlenmektedir. Diğer gram pozitif ve negatif bakteri sepsislerinde de oluşabilmektedir. Nekroz alanları alt ekstremitelerde veya yama tarzında izlenmektedir. İdiyopatik purpura fulminans, çocuklarda kızıl veya varicella enfeksiyonlarından yaklaşık 10 gün sonra gelişmektedir. Lezyonlar sıklıkla meme bölgesi ve vücudun alt yarısında oluşmaktadır. Homozigot protein C eksikliğinde yeni doğanlarda izlenen purpura fulminans ise ağır damar içi trombüs oluşumu ve karın duvarında gangren gelişimi ile karakterizedir. Protein C yolunun kazanılmış inhibitörlerinin varlığında da bu tablo gelişebilmektedir. Kumadine bağlı gelişen deri nekrozu da daha hafif seyirli bir purpura fulminans şeklinde kendini göstermektedir ve bu kişilerde altta yatan protein C veya S eksikliği aranması gerekmektedir. Günümüzde bu hastalara uygulanan yoğun heparinizasyon ve replasman tedavileri ile mortalite önemli ölçüde azalmıştır.

Obstetrik komplikasyonlar

Gebelikte koagülan faktör düzeylerinde artma, t-PA üretiminin azalması ve PAI düzeylerinin artmasına bağlı fibrinolitik aktivitede azalma gibi hemostatik sistemde oluşan bazı değişiklikler pıhtı oluşumunu kolaylaştırıcı bir durum yaratarak başka başlatıcı faktörlerin varlığında YDP sendromu gelişmesine yol açabilmektedir. Abruptio placentae, kendini sadece plasentaya lokalize bulgular veya vajinal kanama yada şiddetli kanama, şok, fetal ölüm ve YDP ile giden ağır bir klinik tablo şeklinde gösterebilmektedir. Plasentanın doku faktörü yönünden zengin bir doku olması YDP gelişiminde önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir. Amniyon sıvısı embolisi, uzamış gebelik veya uzun doğum eylemi oluşan çok doğum yapmış kadınlarda nadir izlenen (8-80 bin doğumda bir) gebeliğe bağlı ağır komplikasyonlardan biridir. YDP gelişiminde amniyon sıvısı içinde bulunan yüksek orandaki doku faktörünün önemli katkısı bulunmaktadır. Gebelik sırasında gelişen sepsis ve septik abortuslarda da YDP gelişebilmektedir.

Malign hastalıklar

Malign hastalıkların seyri sırasında hastalığın tipine göre akut veya kronik YDP gelişebilmektedir.

Tablo 1. Yaygın damar içi pıhtılaşması sendromunun eşlik ettiği hastalıklar

<i>Akut ve subakut</i>	
Enfeksiyon	Gram negatif bakteriler
	Enkapsüle gram pozitif bakteriler
	Virüsler
Obstetrik komplikasyonlar	Abruptio placentae
	Amniotik sıvı embolisi
	Sepsis
	Düşük
Malign hastalıklar	Lösemi, lenfoma
Doku hasarı	
Yanıklar	
Isı çarpması	
<i>Kronik</i>	
Malign hastalıklar	
Solid tümörler	
Obstetrik komplikasyonlar	Ölü fetal sendromu
	Bölgesel damar içi pıhtılaşma
	Aort anevrizması
	Hemanjiomlar
Ağır karaciğer hasarı	
	Gebeliğe bağlı yağlı karaciğer
	Şunt

Myeloid veya lenfoid kökenli akut ve kronik lösemi- lerin seyri sırasında YDP gelişebilmekle birlikte en sık akut promyelositik lösemiye (APL) bağlı akut YDP izlenmektedir. Bu hastalardaki lösemik hücrelerin yüksek oranda doku faktörü ve faktör X aktivasyonuna yol açan bir proteaz içerdikleri bilinmektedir. Bu hücreler ayrıca IL-1 de üretebilmektedir. APL nedeni ile takip edilen hastalarda artmış protrombin fragman 1.2, TAT kompleks gibi trombin üretimini gösteren testlerin pozitifliği gösterilmiştir. Hastalarda izlenen kanamalarda primer fibrin(ojen)olizin de rolü olduğu bilinmektedir. APL hücrelerinde ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ve t-PA varlığı yanında plazma PAI ve 2-antiplazmin düzeylerinin düşüklüğü gösterilmiştir. All-trans retinoik asidin tedavide kullanılması ile APL de izlenen koagülopatiyeye bağlı ölümler önemli ölçüde azalmıştır.

Doku hasarı, yanıklar, sıcak çarpması

Yaygın travma ve yanıklarda hem lokalize hem de YDP sıklıkla oluşmaktadır. Özellikle doku faktöründen zengin beyin dokusunda oluşan hasarlar- da YDP daha sık izlenmektedir. Travmaya bağlı ge-

lişen YDP sendromunda dolaşan kanın doku faktörü ile yoğun olarak karşılaşması olayı başlatmaktadır. Kan kaybı ve replasman sıvıları sonrasında gelişen dilüsyonel koagülopati, iskemi veya travmaya bağlı karaciğerde fonksiyon bozukluğu, ARDS gelişimi, yağ embolisi gibi diğer faktörler de YDP gelişimine katkıda bulunabilmekte ve mortaliteyi arttırmaktadır. Termoregülatör mekanizmaların bozulması sonrasında vücut ısısının 42 derece santigratın üzerine çıktığı ısı çarpması durumlarında endotelde hasar oluşmakta YDP yanında primer fibrinoliz de olaya eşlik etmektedir.

Kronik YDP

Malign hastalıklar

Solid tümörlere eşlik eden low-grade YDP, venöz tromboemboli, primer fibrin(ojen)oliz, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve nontrombotik valvüler endokardit gibi birçok trombo-hemorajik duruma rastlanabilmektedir. Kronik YDP kendini daha çok tromboembolik olaylarla göstermektedir. Solid tümörlü hastalarda yapılan çalışmalarda derin ven trombozu % 62, gezici trombofili % 53, nonbakteriyel trombotik endokardit % 23 (özellikle müsin üreten tümörlerde) ve kanama % 41 oranında saptanmıştır. Solid tümörlerde izlenen YDP gelişiminde APL olgularında olduğu gibi tümör dokusu tarafından oluşturulan TF aktivitesinde artış, monosit aktivasyonu, faktör X aktive edici proteinaz üretimi gibi benzer mekanizmalar rol oynamaktadır. Solid tümörlere eşlik eden kronik YDP durumlarında en sık izlenen laboratuvar bulgular trombositopeni ve fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinde artmadır. Hipofibrinojenemi gelişebilse de genellikle normale yakındır. Özellikle müsin üreten tümörlerde YDP olmaksızın mikroanjyopatik hemolitik anemi izlenebilmektedir. Ayrıca solid tümörlü hastalarda klinik olarak kanama veya trombüs oluşumu izlenmeksizin artmış trombin üretimi gösterilebilmektedir. Primer fibrin(ojen)oliz ise başlıca prostat kanserleri ve APL'de izlenmektedir.

Ölü fötüs sendromu

İntrauterin fötal ölümden haftalar sonra yavaş şekilde gelişen bir YDP tablosudur. Ölü fötüs dokuları ve plasentadan kaynaklanan doku faktörünün annenin sistemik dolaşımına katılması ile sonunda ağır kanamalara kadar gidebilen YDP tablo-

Tablo 2. Yaygın damar içi pıhtılaşması sendromunda kullanılan laboratuvar testler

Trombin oluşumunu gösteren testler
D-dimer
Fibrin monomer
Fibrinopeptid A
Protrombin fragman 1.2
Trombin-antitrombin kompleks
Faktör ve trombosit tüketimini gösteren testler
Protrombin zamanı
Parsiyel tromboplastin zamanı
Trombin zamanı
Fibrinojen düzeyi
Trombosit sayımı
Yardımcı testler
Fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri
Euglobulin veya tam kan pıhtı erime testi
Antitrombin düzeyi
α 2-antiplasmin düzeyi
Faktör V düzeyi

su gelişebilmektedir. Uterusun hızla artıklardan arındırılması ile klinik tablo düzeltilebilmektedir.

Bölgesel damar içi pıhtılaşması

Geniş aort anevrizması varlığında laboratuvar testlerde anormallikler ve trombosit ve fibrinojen tüketimi sonrasında izlenen kanamalar oluşabilmektedir. Aort anevrizması olan hastalarda yapılan araştırmalarda % 40 hastada fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin arttığı ve % 4 hastada ise klinik olarak kanama ve laboratuvar YDP bulguları saptanmıştır. Dev hemanjiomlarda da (Kasabach Merritt sendromu) trombosit ve fibrinojen tüketimi yanında hasarlı endotelden t-PA salınımına bağlı fibrin(ojen)oliz gelişebileceği gösterilmiş, belirgin klinik kanama ve YDP laboratuvar bulguları ile prezante olan hastalar sunulmuştur.

TEDAVİ

Genel tedavi yaklaşımı

Günümüzde YDP sendromunda tedavi hala sorun olmaya devam etmektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında YDP sendromuna yol açan hastalıkların çeşitliliğine bağlı karşılaşılan klinik ve laboratuvar anormallikler, hastalığın şiddetinin her hastada farklı olması, hastalarda tüketim koagülopatisi ve fibrin(ojen)olizin derecesini saptamada zorluklar yaşanması ve homojen hasta grupları

oluşturulamadığı için iyi organize edilmiş kontrollü çalışmaların eksikliği gibi çeşitli faktörler yer almaktadır. Bu nedenle YDP nedeni ile takip edilen hastalarda altta yatan hastalığın tipi, kanama veya trombotik olayların ön planda olması gibi değişkenler göz önüne alınarak tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

YDP tedavisinde en can alıcı noktalardan biri temel destek tedavisinin en hızlı ve yoğun şekilde uygulanmasıdır. Bu amaçla kardiyovasküler hemodinamik dengeler iyi ayarlanmalı, elektrolit dengesi korunmalı, gaz alışverişi sağlanmalıdır. Eş zamanlı olarak primer hastalığa yönelik tedavinin (ör: sepsisli hastalarda IV antibiyotik, abruptio placentae varlığında uterusun boşaltılması, vb.) hızla başlatılması da büyük önem taşımaktadır.

YDP tedavisinde diğer önemli bir nokta, azalmış olan trombosit ve koagülasyon faktörlerinin yerine konması ve/veya damar içi pıhtılaşmasını durdurabilmesi için heparin yada doğal inhibitörler ile tedavi başlatılması konusunda karar verilmesidir.

Replasman tedavisi

YDP sendromu olan hastalara replasman tedavisi yapılması (trombosit, kriopresipitat, taze donmuş plazma) bazı yazarlar tarafından "ateşe benzin dökmek" olarak yorumlanmışsa da bu görüş hiçbir zaman kanıtlanamamıştır. Genelde replasman tedavisinin YDP tanısı laboratuvar bulgular ile de kanıtlanmış, kanamalı veya cerrahi girişim planlanan hastalara uygulanması önerilmektedir. Özellikle trombosit sayıları ve fibrinojen düzeyi çok düşük olan ve YDP gelişimi sınırlandırılabilen yada durdurulabilen hastalarda replasman tedavisi daha başarılı olmaktadır. Kanayan YDP sendromu gelişmiş hastalarda replasman tedavisinin sıklıkla kullanılmasına rağmen bu yaklaşımın etkinliği kontrollü çalışmalar ile gösterilebilmiş değildir. Yayınlanmış olan tek randomize kontrollü çalışmada YDP nedeni ile izlenen yeni doğanlara replasman tedavisi yapılmasının YDP sendromunun gidişi ve mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilememiştir.

Replasman tedavisi olarak faktör konsantreleri proteazlar ile kontaminasyon riski nedeni ile önerilmemektedir.

Eğer replasman tedavisi uygulanacak ise genel-

de trombosit transfüzyonu ile kanayan hastalarda trombosit sayısının 20-30x10⁹/L düzeyinin üstünde tutulması, invazif girişim düşünülen, kanaması devam eden ya da fonksiyon bozukluğu olan kişilerde daha yüksek trombosit sayılarının hedeflenmesi önerilmektedir. Kriopresipitat replasmanı ise fibrinojeni 100 mg/dL düzeyinin üstünde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Taze donmuş plazma infüzyonlarında ise hedef uzamış PT ve PTT düzeylerinin normale yaklaştırılmasıdır. Replasman tedavilerinin etkinliği transfüzyonda 30-60 dakika sonra yapılan ölçümlerle değerlendirilmeli ve her 6 saat ara ile testler tekrarlanarak primer hastalık ve/veya başlatıcı faktörler ortadan kaldırılıncaya kadar replasmanlara devam edilmelidir. YDP sendromuna ait semptomlar kaybolduktan ve laboratuvar parametreler normale döndükten sonra replasman tedavisi sonlandırılmalıdır. Eğer transfüzyonlara rağmen YDP sendromuna bağlı kanama durdurulamıyorsa heparin tedavisi açısından hasta değerlendirilebilir.

Heparin tedavisi

Heparinin klinikte YDP tedavisinde 1959 yılından beri kullanılıyor olmasına rağmen etkili olduğu henüz kontrollü çalışmalarda gösterilebilmiş değildir.

YDP olan hastalarda heparin tedavisinin, klinik ve laboratuvar olarak YDP varlığı gösterilmiş olup tromboembolik (purpura fulminans, ölü fötüs sendromu, cerrahi girişim planlanan aort anevrizması) olayların ön planda olduğu hastalar veya yoğun replasman tedavisine rağmen YDP bağlı kanamanın durdurulamadığı olgular dışında kullanılması önerilmemektedir. Bu hastalarda da YDP bir kez başladıktan sonra heparin eklenmesinin gidişi ne kadar değiştirebildiği tartışmalıdır, ayrıca YDP bağlı kanamaları arttırabileceği için çok dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Solid tümör, ölü fötüs sendromu, hemanjiom gibi nedenlere bağlı gelişen kronik YDP olan hastalarda eğer tedavi gerekiyorsa (tromboz varlığı, kemoterapi öncesi, koagülasyon testlerinin bozulması) heparin replasman tedavisi ile birlikte yükleme dozu verilmeksizin devamlı infüzyon şeklinde başlanabilir. Solid tümörlü hastalarda YDP bulgular geriledikten sonra SC heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinler ile idame tedaviye geçilebilir. İdame tedavide oral antikoagülanlar etkisiz bulun-

duğu için kullanılmamaktadır. Bu grup hastalarda bazal PTT düzeyi genellikle uzamış olduğundan heparin dozu kan heparin düzeyi veya anti-faktör Xa ölçümleri ile ayarlanmalıdır.

Heparinin APL tedavisindeki yeri tartışmalıdır. APL hastalarında all-trans retinoik asit koagülopatiyi düzelttiği için ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde YDP ile birlikte ağır karaciğer hastalığı olan kişilerde de heparin tedavisi tartışmalıdır. Heparin kullanımı uterusun boşaltılması veya histerektomi sırasında kanamayı arttırdığı için abruptio plasentae olgularında kontrendike olarak kabul edilmektedir. Aort anevrizması olan hastalarda heparin kullanımı kişinin cerrahi girişime aday olup olmamasına göre değişmektedir. Cerrahi girişim planlanmayan ve sadece laboratuvar olarak YDP bulguları olan hastalarda heparin önerilmemektedir.

YDP sendromu tedavi veya profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kullanımının en az heparin kadar etkili olduğu son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Standart heparine göre uygulama kolaylığı nedeni ile tercih edilebilmektedir.

Antitrombin ve proten C konsantreleri

YDP gelişen bazı hastalarda tüketime bağlı doğal inhibitör proteinlerde eksiklik oluşması prokoagülan bir durum yaratarak YDP gelişimini alevlendirebileceği için antitrombin konsantreleri tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca antitrombin eksikliği heparine karşı direnç oluşturacağından heparin tedavisi planlanan hastalarda antitrombin konsantrelerinin kullanılması önerilmekle birlikte yakın zamanda sepsisli hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, heparin kullanan alt grupta kanamayı arttırdığı için daha çok heparin kullanmayan hastalara verilmesi önerilmiştir. Antitrombin YDP varlığında trombine bağlanarak trombüs gelişimini potansiyel olarak önleyebileceğinden özellikle karaciğerde sentez bozukluğuna bağlı antitrombin eksikliğinin belirgin olduğu gebeliğe bağlı yağlı karaciğer gibi patolojilerde antitrombin konsantrelerinin daha yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Karaciğer yetmezliği dışındaki diğer olgularda kullanılan antitrombin konsantrelerinin hemostatik parametrelerde düzelme yapabildiğinin gösterilmesine karşın mortaliteyi azalttığı ne yazık ki kanıtlanamamıştır.

Bu konuda yeterli kanıt olmadığı için antitrombin konsantrelerinin mortalite beklentisinin çok yüksek olduğu hastalarda (ör: meningokoksemi ile birlikte purpura fulminans) kullanımı daha uygun gözükmemektedir.

Protein C eksikliğinin sepsisli hastalarda mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Bir çok in vitro çalışma ve hayvan deneylerinde protein C sisteminin inflamatuvar süreçte yer aldığı ve protein C replasmanının YDP gelişimini önlediği gösterilmiştir. Yenidoğan ve çocuklarda izlenen ciddi protein C eksikliği veya meningokoksemiye bağlı gelişen purpura fulminans olgularında uygulanan protein C replasmanlarının olumlu sonuçları bildirilmiştir. Yakın zamanda sepsisli hastalarda rekombinant insan aktive protein C konsantresi ile başlatılan faz III çalışma protein C kullanan grupta mortaliteyi azaltıcı yönde olumlu sonuçlar alınması nedeni ile erken dönemde sonlandırılmıştır.

Antifibrinolitik ilaçlar

Her ne kadar antifibrinolitik ilaçlar kanayan hastalarda sıklıkla kullanılmakta ise de YDP sendromuna bağlı gelişen kanamalarda önerilmemektedir. Bunun başlıca nedeni fibrinolitik sistemin inhibe edilmesi ile YDP gelişiminin hızlanabileceği beklentisidir. Bu durumun istisnaları ise hiperfibrinolizin ön planda olduğu APL ve prostat kanserli olgulardır. Kontrollü olmayan bir çok çalışma ve bir randomize kontrollü çalışmada bu grup hastalarda antifibrinolitik ilaçların yararlı olduğu gösterilmiştir.

YDP varlığında fibrinolitik sistem artmış olan PAI nedeni ile baskılanmış olduğundan bu fibrinolitik inhibitörü engelleyici tedavi stratejileri geliştirilmiştir. PAI-1 karşı geliştirilmiş olan antikorlar trombüs oluşumunu engellemek için deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Klinik çalışmaların sonuçları ise henüz beklenmektedir. Alternatif olarak fibrinolitik sistemin plazminojen aktivatörleri ile uyarılması nadir bazı grup hastalarda yararlı bulunmuştur, ancak ciddi kanama riski nedeni ile kullanımları için kontrollü çalışmaların sonuçlarının beklenmesinde yarar bulunmaktadır.

Doku faktörü yolunun inhibisyonu

YDP gelişiminde doku faktörünün önemli rolü

olduğu çok iyi bilindiğinden YDP gelişimini engellemek için bu yolun inhibisyonunun klinik olarak etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla rekombinant insan doku faktörü yolu inhibitörü faz II ve III çalışmalarda kullanılmaya başlandığı bilinmektedir. Henüz yayınlanmayan bu çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Sonuç olarak,

- YDP varlığı altta yatan hastalığın daha ağır olduğunu ve mortalitenin yükseldiğini göstermektedir,

- Patogeneizde koagülan sistem dışında trombosit, lökosit, endotel hücre etkileşimleri ve aktivasyonlarının, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve/veya genetik bazı yatkınlık durumlarının büyük önem taşıdıkları anlaşılmıştır,

- Klinikte kanama ve tromboembolik olaylar eş zamanlı olarak izlenebilmektedir,

- YDP tanısı hiç bir zaman sadece anormal laboratuvar testlerin varlığı ile konulmamalı, altta yatan başlatıcı primer bir hastalığın varlığı ve uygun klinik prezentasyon aranmalıdır,

- Laboratuvar olarak YDP tanısı koymak için tüketim koagülopatisini gösteren tarama test-

lerinin yanında en az bir adet artmış trombin üretimini gösteren laboratuvar testin varlığı aranmalıdır,

- YDP olan hastalarda asıl tedavi altta yatan hastalığın düzeltilmesi ve iyi bir destek tedavisi sağlanmasıdır, klinikte mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olan tek tedavi şekli sepsise bağlı YDP olgularında rAPC verilmesidir, düşük doz heparin, LMWH ve AT konsantrelerinin yeri bazı hasta grupları ile sınırlıdır,

- Uzun yıllardır bilinen bir sendrom olmasına rağmen hala standart tanı kriterleri, patofizyolojisi ve tedavisi konusunda ciddi sıkıntılar bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Taylor FB, et al. Thromb Haemost 2001;86:1327-30
2. Ten Cate H, et al. Crit Care Med 2001;29:95-8
3. Levi M, et al. N Engl J Med 1999;341:586-92
4. Sakuragawa N, et al. Thromb Res 1993;72:475-500
5. Bernard GR, et al. N Engl J Med 2001;344:699-709
6. Warren BL, et al. JAMA 2001;286:1869-78
7. Gross SJ, et al. J Pediatr 1982;100:445-8
8. Levi M, et al. Thromb Haemos 1999;82:695-705
9. Ten Cate H, et al. Hematol J 2002;3:86-95