

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

**HematoLog**

2012: 2 ■ 2

**Dr. Sefer Gezer**

Rush University, Medical Center, Chicago, Illinois, USA  
e-posta: sefer\_gezer@rush.edu  
Tel: 001 312 942 35 85

**Anahtar Sözcükler**

Kanama diyatezi, Yaygın damar içi pıhtılaşması, Tüketim koagülopatisi, Defibrinasyon sendromu

## **DISSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYONUN TANI VE TEDAVİSİ**

### **GİRİŞ**

Dissemine intravasküler koagülasyon [DİK, Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP)], Tüketim Koagülopatisi, veya Defibrinasyon Sendromu] tromboz ve kanamalarla seyreden sistemik bir olaydır. Diğer bir deyişle, dissemine intravasküler koagülasyon; koagülasyon sistemindeki ince ayarın bozulması olarak düzensiz bir hale dönüşmesidir. Hatırlanması gereken en önemli nokta; DİK'nun kendi başına bir hastalık olmadığı ve her zaman alta yatan bir nedene ikincil olduğudur. Dissemine intravasküler koagülasyon; birçok çeşitli hastalık sürecinde oluşabilen ve belirli özellikler içeren bir sendromdur. Olay sürecinde görülenler; *doku faktörü* ve *kanser prokoagülanı* gibi koagülasyon sistemini tetikleyen bazı maddelerin açığa çıkması, *dolaşımda fibrin oluşumu*, *koagülasyon faktörlerinin tüketimi*, *fibrin yıkımı* ve sonuçta da *uç organ zedelenmesidir*. Dissemine intravasküler koagülasyon, hastaneye yatan hastaların yaklaşık %1'inde görülmektedir (1,2). Tedavi genelde; *trombosit* ve *koagülasyon faktörlerinin* verilmesiyle yapılan destekleyici bir tedavi şeklindedir. Ancak bazı özel durumlarda, özellikle trombozla seyreden DİK olgularında *heparin* tedavisinin büyük yararı vardır. Tedavide en önemli ilkenin alta yatan hastalığın tedavisi olduğunu unutmamak gerekmektedir (3). Dissemine intravasküler koagülasyon nedenleri Tablo 1'deki gibi özetlenebilir:

### **Patogenez**

Dissemine intravasküler koagülasyonda görülen klinik bulguların çoğu beklenmeyen aşırı *trombin oluşumu* nedeniyledir. Bu durum, sıklıkla sep-

**Tablo 1 ■ Dissemine İnvasküler Koagülasyon Nedenleri**

Sepsis veya şiddetli infeksiyon	Vasküler anormallikler
Travma ve organ zedelenmesi (ör: pankreatit)	Büyük hemanjiomlar
Malignensiler (Lösemi, Lenfoma)	Vasküler anevrizmalar
Solid tümörler	Şiddetli karaciğer hastalığı
Myeloproliferatif Hastalıklar	Toksik ve immünojik nedenler
Abrapsiyon plasenta	Yılan sokması
Amniotik sıvı embolizmi	Keyif verici ilaç kullanımı
Ölü fetüs	ABO transfüzyon uyumsuzluğu
Pre-eklampsi	Transplantasyon rejeksiyonu

sis, obstetrik nedenler ve travma gibi alta yatan nedenlere ikincildir ancak Tablo 1. de görülen nedenlerin tümü için de geçerlidir. DİK'nun patofizyolojisini daha iyi anlayabilmek için önce normal prokoagülan mekanizmaya kısaca bir göz atmak gerekir.

Normalde endotel hücreleri bazı sitokinler (TNF-alfa, IL-1 ve IL-6) tarafından uyarılarak *doku faktörü (TF)*'nin salınımına neden olurlar. Doku faktörü, ekstrensek yolda faktör VII'i, edimsel şekle (VIIa) dönüştürür. Daha sonra VIIa, intrinsek yoldaki faktör IX'u, IXa'ya ve ana yoldaki faktör X'u, Xa'ya çevirerek pıhtılaşmayı intrinsek ve ana yoldan beraber başlatmış olur. Ancak, doku faktörünün salınması ile birlikte onu kontrol eden ve *doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI)* olarak bilinen diğer bir madde de endotelden salgılanır. Zedelenen endotelin altındaki subendotel tabakası (kollajen); prekallikrein (PK) ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK)'nin de yardımlarıyla, faktör XII'yi edimsel hale geçirir (XIIa). Bu durum kısır bir döngü oluşturarak sürekli XIIa yapımına ve daha sonra da faktör XI'in aktivasyonuna (XIa) yol açarak pıhtılaşmanın tekrar intrinsek yoldan başlamasına neden olur. Bazı kanser prokoagülanlarının ana yoldaki faktör X ve II'yi aktive ederek pıhtılaşmayı başlatabileceği de düşünülmektedir (Şekil 1).

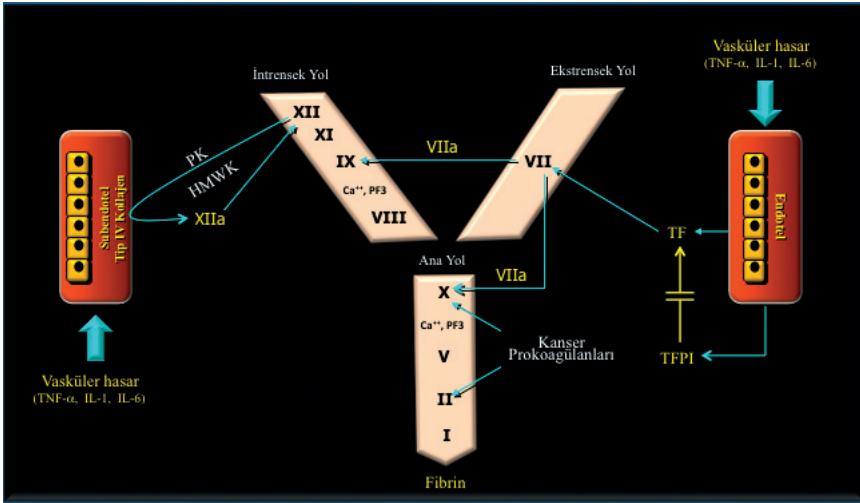
Dissemine intravasküler koagülasyona neden olan durumlarda örneğin, sepsiste; inflamatuvar hücreler tarafından salınan *öncül sitokinler* endotel hücrelerini rahatsız ederek uyarmakta ve glikokaliksler içerisinde bulunan glikozaminoglikan'ların da yapımını azaltmaktadır. Sonuçta, bu durum kendisini, *antitrombin (AT)* ve *doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI)* gibi doğal antikoagülanların azalması şeklinde göstermektedir. Doğal antikoagülanların azalmasına ek olarak yine rahatsız ve uyarılmış endotelden, aşırı plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in salgılanması da fibrinolitik mekanizmanın inhibisyonuna neden olmaktadır. Tüm bu olaylar aşırı trombin oluşumuna ve sonuçta damar içinde yaygın mikrotrombozlarla (*yaygın damar içi pıhtılaşması, DİK*) neden olmaktadır (Şekil 2).

Bu süreç içerisinde bazı olaylar da kısır bir döngü şeklinde devam etmekte olup bunlar kısaca şöyle özetlenebilir:

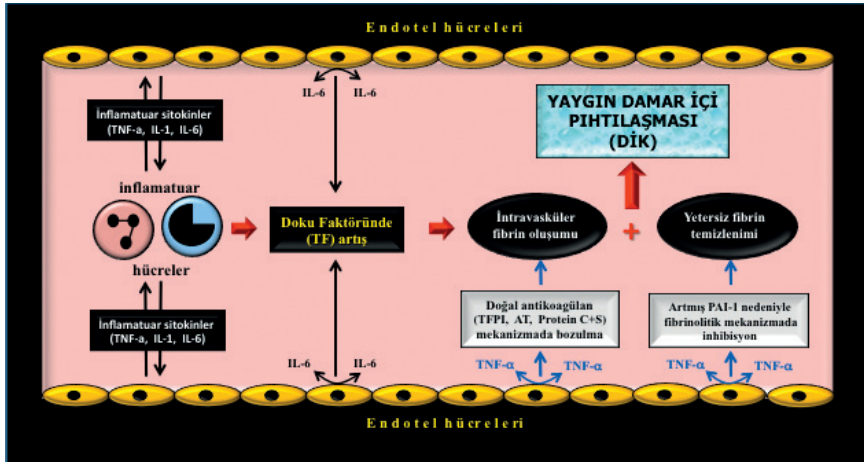
1. Fibrinojenin fibrine devamlı bir şekilde dönüştürülmesi
2. Trombositlerin aktive olarak tüketime uğraması
3. Faktör V ve VIII'in aktivasyonu
4. Protein C'nin aktive olarak Faktör Va ve Faktör VIIIa'yı inaktive etmesi
5. Endotel hücrelerinin rahatsız edilerek devamlı aktivasyonu
6. Fibrinolitik sisteminin aktivasyonu

Bu olayları aşağıdaki Tablo 2'de görüldüğü üzere şu şekilde özetlemek mümkün olabilir.

Fibrinojenin fibrine hızlı bir şekilde dönüştürülmesi, *fibrin monomerler (FDP)'i* ve aşırı *tromboz* oluşumuna neden olur. Ancak oluşan bu tromboz-



Şekil 1 ■ Koagülasyon sisteminin aktivasyonu.



Şekil 2 ■ Dissemine intravasküler koagülasyonda vasküler endotelin rolü.

**Tablo 2 ■ Aşırı Trombin Oluşumunun Sonuçları**

Olay	Sonuç
Fibrinojenin fibrine dönüşümü	Tromboz ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi
Trombositlerin aktivasyonu	Trombositopeni
Faktör V, VIII, XI ve XII'nin aktivasyonu	Tromboz ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi
Protein C'nin aktivasyonu	Faktör V, VIII ve sonuçta Protein C'nin tüketimi
Endotel hücrelerinin aktivasyonu	Doku faktörü (TF)'nün salınımı
Fibrinolizin aktivasyonu	Pıhtı yıkımı ve fibrinojenin tüketimi

lar vücudumuzdaki trombolitik sistem tarafından hızlı bir şekilde ortadan kaldırılır. Bununla birlikte, bazı özel durumlarda özellikle kanser olgularında aşırı pıhtı oluşumu kendisini venöz veya arteryel trombozlar şeklinde gösterebilir.

Trombin aynı zamanda etkin bir trombosit aktivatörüdür ve bunun nedeni, trombositlerin membranında *trombin reseptör*'lerinin bulunmasıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon sürecinde oluşan trombosit aktivasyonu onların aşırı kullanımına ve sonuçta *trombositopeniye* neden olur. Trombositlerin aktivasyonu aynı zamanda trombosit fonksiyon bozukluğuna da neden olmaktadır. Bunun da nedeni, aktive olan trombositlerin içeriklerini salgılamaları ve bu süreç içerisinde bitkin düşmeleridir. Fibrin yıkım ürünleri (FDP) aynı zamanda, trombositlerdeki GP IIb/IIIa reseptörlerine bağlanarak trombosit fonksiyon bozukluğunu arttırmaktadır.

Dissemine intravasküler koagülasyonun gerçekleşmesiyle, koagülasyon faktörlerinden V, VIII, XI ve XII hızlı bir şekilde aktive olur ve sonuçta fibrinojenin fibrine dönüştürülmesi ise tromboz oluşumuna neden olur. Aktive olan bu koagülasyon faktörleri, aşırı kullanım nedeniyle hızlı bir şekilde sirkülasyondan uzaklaştırılır. Faktör XI, antitrombin, Faktör V, VIII, ve Protein C'nin tüketimi yanında, fibrinojen de faktör XIII tarafından bağlanarak sirkülasyondan uzaklaştırılmaktadır. Protrombotik koagülasyon faktörlerinin ve antitrombinin tüketimi, kendisini klinikte *trombozların ve kanama diyatezlerinin* oluşması şeklinde göstermektedir.

Endotel aktivasyonu ve zedelenmesi, Protein C reseptörü olarak da bilinen endoteldeki *trombomodulin (Tm)* yapımını azaltmakta ve bu nedenle de Protein C'nin aktivasyonunu yavaşlamaktadır. Sonuçta, Faktör Va ve VIIIa'nın inhibisyonu ve klerensini azalarak *tromboz oluşumuna* yardımcı olmaktadır. Prokoagülan aktivite, 3 önemli antikoagülan yol tarafından kontrol edilir. Bunlar; antitrombin (AT), Protein C ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI)'dür. Ancak dissemine intravasküler koagülasyonda tüm bu yolların fonksiyonları bozulur. Rahatsız olan ve uyarılan endotel hü-

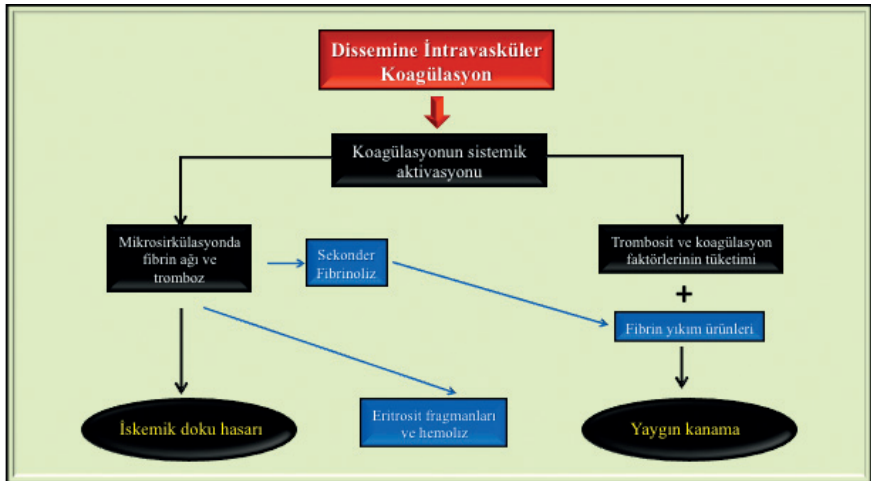
releri; trombomodulin (TM), Protein C reseptörlerinin baskılanmasına, TFPI ve ve glikozaminoglikan (GAG) sentezlerinin yavaşlamasına neden olur. Baskılanmış TM ve Protein C reseptörleri nedeni ile gerekli aktive protein C (APC) üretilemez. Akut faz sürecinde, aşırı üretilen C4-bağlayıcı protein, serbest Protein S'i bağlayarak onun düzeyinin düşmesine neden olduğundan, sonuçta, faktör Va ve VIIIa inhibe edilemez hale gelmektedir. GAG sentezinde yavaşlama da AT aktivitesinde azalmaya ve faktör IIa ve Xa'nın inhibe edilememesine neden olur. Bu arada düşük TFPI, doku faktörü (TF), nün sentezini inhibe edemez hale gelmekte ve doku faktörü devamlı bir şekilde üretilerek trombozlara neden olmaktadır (Şekil 3).

Devamlı tromboz oluşumu, fibrinolitik sisteminin de aktivasyonuna neden olarak hipofibrinojenemi oluşumuna ve tüketilmiş koagülasyon faktörleri ile birlikte de *kanamaya* neden olmaktadır. Aşırı derecede üretilen fibrinojen ve fibrin yıkımı, fibrin yıkım ürünleri (FDP)'nin açığa çıkmasına neden olmakta ve sonuçta trombin aktivasyonu ve trombosit fonksiyonları daha da bozularak kanama diyatezlerinin fazlaşmasına neden olmaktadır. Tüm bu gerçekler, dissemine intravasküler koagülasyonun bir hastalıktan daha çok klinikopatolojik bir sendrom olduğunu göstermektedir.

### Klinik görünüm

Dissemine intravasküler koagülasyonda klinik görünüm, trombin aktivasyonu ile sekonder fibrinolizin arasındaki dengeye bağlıdır. Bu hastalarda genelde 4 ayrı görünüm vardır (1, 4, 5). Bunlar sırasıyla aynen şöyledir:

1. Asemptomatik olan hastalar
2. Dissemine intravasküler koagülasyonun laboratuvar bulguları olup, kanama veya trombozu olmayan hastalar



**Şekil 3** ■ Dissemine intravasküler koagülasyonda yaygın damar içi pıhtılaşmasının oluşumu:

3. Kanama, purpura fulminans veya trombozu olan hastalar
4. Purpura fulminanslı hastalar

İlk iki kategori genelde sepsisi veya malignensisi olan hastalarda görülür. Ancak bu hastalar kısa bir süre içerisinde semptomatik hale dönüşebilirler. DİK hastalarda kanamaların nedeni multifaktöryel olup genelde koagülasyon faktörlerinin tüketimine, trombositopeniye, trombosit fonksiyon bozukluğuna ve aşırı fibrinolyze bağlıdır (1). Kanamalar genelde çok değişik bölgelerden olmaktadır. Koagülasyon sisteminin aktive olmasına karşın, genelde trombozlar sıkça görülmez ancak kanser, travma ve bazı obstetrik nedenler bu kuralın dışında kalır. Trombozların büyük bir çoğunluğu venöz tromboz şeklindedir ancak arteriyel tromboz ve non-bakteriyel trombotik endokardit (marantik endokardit) de görülebilir (8). Purpura fulminans DİK'nin en şiddetli formu olup primer ve sekonder olmak üzere iki bölüme ayrılır (9,10). Primer purpura fulminans genelde viral enfeksiyonlardan sonra görülmekte ve kendini başlangıçta ekstremitelerde ağrılı kırmızı lekeler şeklinde göstermekte ancak kısa bir süre içerisinde bunlar siyah-mor iskemik lezyonlara dönüşmektedir (11). Bu hastaların çoğunda Protein S eksikliği bulunmaktadır (9, 12, 13). Sekonder purpura fulminans olguları ise daha çok menengokoksemik hastalarda görülür ancak diğer fulminan enfeksiyonlarda da ortaya çıkabilir. Post-splenektomi sonucu oluşan hipo-splenizm, kronik karaciğer hastalığı bu nedenler arasındadır. Bu hastalardaki deri lezyonları genelde simetrik olup el ve ayak parmaklarında (akral) iskemilere, trombozlara ve ampütasyonlara neden olabilmektedir (14, 15,16).

DİK *organ tutulumu* ve *klirik bulgular* aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmiştir:

DİK, genelde **akut** ve **kronik** olmak üzere iki şekilde incelenir, ancak bunlar bazen birbirleriyle örtüşebilirler.

**Tablo 3** ■ Dissemine İntravasküler Koagülasyonda Organ Tutulumu ve Klinik Görünüm

Organ	Klinik Görünüm
Deri	Purpura, hemorajik bül, travma yerlerinden kanama, fokal nekroz, akral gangren
Kardiyovasküler	Şok, Asidoz, AMİ, TİA, trombozlar
Renal	Oligüri, hematüri, ARY, renal kortikal nekroz
Karaciğer	Sarıklık, karaciğer yetmezliği
Akciğerler	Hipoksemi, ödem, kanama, ARDS
Gastrointestinal	Kanama, mukozal nekroz ve/veya ülserasyon, intestinal iskemik
SSS	Kanama, konvülsiyon, fokal lezyonlar, koma
Adrenal	Kanama, nekroz, adrenal yetmezliği

**Akut dissemine intravasküler koagülasyonda;** çok miktarda doku faktörünün kısa bir süre içerisinde kana karışması yoğun trombin oluşumuna neden olmakta ve böylelikle de koagülasyon sistemi tetiklenmektedir. Bu durum kontrol ve kompensasyon mekanizmalarını negatif yönde etkileyerek dissemine intravasküler koagülasyondan kurtulmak için yeterli zamanı kısıtlamaktadır. Sonuçta, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi oluşarak, iskemik doku hasarına ve şiddetli kanamaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bunlar, görülme sıklıklarına göre şu şekilde sıralanabilirler (17): kanama diyatezi (% 64), böbrek disfonksiyonu (% 25), karaciğer disfonksiyonu (% 19), solunum bozuklukları (%16), şok (%14), tromboembolizm (%7), santral sinir sistemi bozukluğu (%2). Dissemine intravasküler koagülasyonda en sık görülen kanama tipi, peteşi ve purpuralardır ancak mukozal kanamalar, yara yerlerinden kanama, intravenöz kateterlerin etrafından kanamalar da görülebilir. Şiddetli olgularda; gastrointestinal sistemden, akciğerlerden ve SSS'de olan kanamalar hayatı olumsuz yönde etkileyebilir. Akut renal yetmezlik; hipotansiyon, sepsis, mikrotrombozlar ve kortikal iskemiye ikincil olarak gelişebilir. Özellikle, endotoxine bağlı vasküler zedelenme, *nitrik asit* (endotel kökenli damar gevşetici ve trombosit agregasyonunu azaltıcı faktör) salınımını azaltarak trombositlerin agregasyonuna neden olur (18). Sepsis, aynı zamanda endotelden plasminojen aktivatör-1 salınımını artırır ve bu nedenle fibrinolitik kapasite azalarak trombozlara eğilim artar (19). Sarılık, DİK'te görülen diğer bir bulgu olup, karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve aynı zamanda hemolize ikincildir. Pulmoner fonksiyon bozuklukları kendisini hemoptizi ve dispne şeklinde gösterir ancak ilerlemiş olgularda akut respiratuar distress sendromu (ARDS) da gelişebilir. SSS'de dissemine intravasküler koagülasyondan etkilenebilir ve bunun gerçek nedeni de mikrovasküler alanda oluşan trombozlardır. Klinikte kendini delirium, koma veya geçici iskemik atak (TIA)'lar şeklinde gösterir. Malignansiler içinde en fazla akut DİK'e neden olan hastalık akut promyelositik lösemi (APL)'dir. Hastaların çoğunda, tanı konulduğunda tabloya DİK de eşlik eder. APL'de hemostatik defeklerin nedeni çok çeşitlidir. Bunlar arasında dissemine intravasküler koagülasyonu, fibrinolizisi ve diğer prokoagülan maddelerin salınımını sayabiliriz (20). Dissemine intravasküler koagülasyon, özellikle kemoterapi verilen APL'li hastalarda oluşur ve olguların %30-40'da pulmoner ve SSS'i kanamalarına ve %10-20 olguda da kanamaya ikincil ölümlere neden olur. Ancak başlangıçta all-trans-retinoik-asit (ATRA) ile differensiyasyon edici tedavi uygulamak, koagülopatinin azalmasına veya düzelmesine neden olarak ölüm oranlarını azaltmaktadır (21).

**Kronik dissemine intravasküler koagülasyon;** aynı zamanda *kompanse olmuş dissemine intravasküler koagülasyon* olarak ta bilinir ve bu süreçte doku faktörünün aralıklı olarak kana karışması söz konusudur ve bu nedenle de karaciğer ve kemik iliği bu durumu kolaylıkla kompanse edebilir. Bu hastaların genelde herhangi bir semptomu yoktur ancak has-

malar venöz ve arteryel trombozlar geliştirebilirler ve bu da kendini artmış fibrin yıkım ürünleri (FDP) şeklinde gösterir. Özellikle solid tümörlere ikincil, extremitelerde derin ven trombozu (DVT) veya gezici süperfisyal tromboflebitler (Trousseau sendromu) görülebilir. Arteryel trombozlar ise; dijital iskemiye, renal infarktüse, felçe ve nonbakteryel (marantik) endokardite neden olabilir.

## Tanı

Laboratuvar bulguları tanıyı kanıtlamak yönünden oldukça önemlidir. **Akut dissemine intravasküler koagülasyonda;** *trombositopeni* ve *mikroangiopatik hemolitik anemi* hemen her zaman vardır. DİK'nun tanısında; hem trombin jenerasyonunun arttığını ve hem de fibrinolitik sistemin hızlandığını göstermek gerekmektedir. Bu da; *fibrinojen düzeyinde azalma'yı*, *fibrin yıkım ürünlerinde* ve *D-Dimer düzeyinde artmayı* göstermekle kolayca yapılabilir. Bu parametrelerdeki değişikliğin düzeyi uç organ harabiyeti ve mortalite ile yakından ilgilidir (16, 22, 23, 24). Eğer fibrinolitik sistemde herhangi bir hızlanma yoksa, klinik olarak önemli bir dissemine intravasküler koagülasyon yok demektir. D-Dimer düzeyinde artış, çapraz bağlı fibrinin yıkımı sonucu oluşur ve DİK'te en sık görülen anormal bulgudur. Bununla birlikte, artmış D-Dimer düzeyi sadece dissemine intravasküler koagülasyonda için spesifik bir bulgu değildir ve gereğinde diğer nedenler de araştırılmalıdır. *Protrombin* ve *aktive parsiyel tromboplastin zamanlarında* (PT, aPTT) uzama koagülasyon faktörlerinin azalmasına ikincildir. Bu faktörler; PT için VII, X, V, II ve fibrinojen, aPTT içinse XII, XI, IX, VIII'dir ancak X, V, II ve fibrinojenin de buna katkısı vardır. *Fibrinojen*, akut dekompanse dissemine intravasküler koagülasyonda düşük olarak saptanır ancak kendisi bir akut faz reaktanı olduğundan bazen normal fibrinojen düzeyleri de dissemine intravasküler koagülasyon ile uyumlu olabilir. Bu durum, özellikle daha önceki fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu olgularda görülür. Bazı koagülasyon faktörleri özellikle fibrinojen (I), II, V ve VIII, hastalığın etkinlik sürecini izlemede kullanılabilirse de verilen taze donmuş plazma ve kriyoglobulin gibi ürünler bu yorumu yapmada zorluk yaratabilir. *Antitrombin (AT)*, *Protein C* ve *Protein S* gibi doğal anti-koagülanların ölçümü ve bunların çok düşük düzeylerde saptanması kötü prognoz açısından önemli olabilir (25, 26). Diğer önemli bir test ise; *solubl fibrin monomer testi* olup DİK'te oldukça yüksek sensitivite ve spesifikite gösterir (27). Dissemine intravasküler koagülasyonda görülen laboratuvar anormallikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Dissemine intravasküler koagülasyonun tanısında bazı skor sistemleri geliştirilmiştir (22, 28, 29). Bunlar arasında özellikle ISTH'nın skor sistemi oldukça önem kazanmıştır. ISTH'in skor sistemi Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Kronik dissemine intravasküler koagülasyonda;** laboratuvar bulguları oldukça değişkendir. Genelde PT ve aPTT normal olarak bulunur. Trombositlerde hafif azalma vardır ve fibrinojen düzeyi genelde normaldir



**Tablo 4** ■ Dissemine İntravasküler Koagülasyonda Laboratuvar Anormallikleri

Test	Anormallik
Trombosit sayısı	Azalmış
Protrombin zamanı (PT)	Uzamış
aPTT	Uzamış
Fibrin yıkım ürünleri (FDP)	Yüksek
AT, Protein C, Protein S	Azalmış

**Tablo 5** ■ Dissemine İntravasküler Koagülasyon Tanısında ISTH'nin Skor Sistemi

Test	Skor
Dissemine intravasküler koagülasyona neden olduğu bilinen ve alta yatan bir hastalığın varlığı	Hayır = 0 Evet = 2
Trombosit sayısı (hücre/uL)	100.000'den fazla = 0 100.000'den az = 1 50.000'den az = 2
D-Dimer ve/veya fibrin yıkım ürünlerinde (FDP) artış	Artma yok = 0 Orta derecede artma = 2 Şiddetli artma = 3
Protrombin zamanında (PT) uzama	3 saniyeden kısa = 0 3-6 saniye arası = 1 6 saniyeden uzun = 2
Fibrinojen düzeyi (g/L)	1 g/L'den fazla = 0 1 g/L'den az = 1
<b>Skor sayısı</b>	<b>Tanı</b>
5'ten fazla →	Belirgin DİK
5'ten az →	Henüz DİK değil ancak olabilir; skoru günlük yinele

ancak hafifçe artma da gösterebilir. Bu hastalarda tanı; periferik yaymada mikroanjiopatik hemolitik anemiye göstermekle (şistositler), artmış D-Dimer ve fibrin yıkım ürünlerini saptamakla yapılır.

### Ayırıcı tanı

Bunlar arasında; ilerlemiş karaciğer hastalığında görülen dissemine intravasküler koagülasyonu, TTP-HUS'u, primer fibrinolizisi ve katastrofik antifosfolipid (APS) sendromunu sayabiliriz. *İlerlemiş karaciğer hastalığı* olanlarda; koagülasyon faktörleriyle birlikte, inhibitörlerin de azalması ve trombositopeni beklenen bir bulgudur (30). Karaciğer hastalığında kronik ve intermitan fibrin/(ojen)olizis nedeni ile fibrin yıkım ürünleri (FDP) yüksek olarak saptanır. Eğer ilerlemiş karaciğer hastalığının üzerine dissemine intravasküler koagülasyon gelişecek olursa bu iki durumu birbirinden

ayırarak zorlaşabilir. Faktör VIII düzeyindeki düşüklük dissemine intravas-küler koagülasyon lehine bir bulgu olarak kabul edilir, çünkü faktör VIII'in sentez yeri karaciğer değil, vasküler endoteldir. *TTP-HUS*'lu hastalarda; trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi görülmesine karşın koagülasyon faktörlerinde herhangi bir azalma yoktur, PT ve aPTT'de uzama görülmez (31). *Primer fibrinolizis*; tromboz olmaksızın artmış plasminojen nedeniyledir. Daha çok genitoüriner sistem kanserlerinde ve onun cerrahisinde, trombolitik ajanların infüzyonu sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda genelde trombositopeni yoktur (kemoterapi alanlar hariç) ve D-Dimer düzeyi de normaldir. *Katastrofik APS*'da birçok vasküler yatakta mikrotrombozlar görülür. Bu hastalarda, renal yetmezlik, ensefalopati, erişkin sıkıntılı solunum sendromu (sıklıkla pulmoner hemoraji), kalp yetmezliği, dramatik livido retikularis ve trombositopeniye rastlanmaktadır. Tanıya, lupus antikoagülanı ve anti-fosfolipit antikolarları (anti-kardiyolipin, anti-fosfotidilserin ve anti-beta-2 glikoprotein-I)'ının pozitif olarak saptanması yardımcı olur (32, 33). *Vitamin-K eksikliği* genelde kendini protrombin zamanında (PT) uzama şeklinde gösterirse de, şiddetli olgularda; faktör II ve X'un ana yolda olması nedeniyle aPTT'de de uzamaya neden olabilir ve kanama diyatezi ile birlikteliği de akut dissemine intravasküler koagülopati ile karışabilir. Tablo 6, DİK'in; karaciğer hastalığından ve Vitamin-K eksikliğinden ayrılmasında oldukça yardımcıdır.

### Tedavi

Dissemine intravasküler koagülasyonda ana tedavi prensibi; trombin jenerasyonunu arttıran ve alta yatan nedeni bulmaya odaklanma şeklinde olmalıdır (34). Ancak, altta yatan nedeni kolayca bulup ortaya çıkarmak her zaman mümkün olmadığından veya bu süreç uzun zaman alacağından, kanama ve tromboz döngüsünü de hemen kırma zorunluluğu vardır.

**Transfüzyon tedavisi:** Daha önceleri, faktör transfüzyonları ile "*ateşin alevlendirilebileceği*" ve "*tromboz riskininin arttırılabileceği*" yönünde büyük kuşku vardı. Ancak daha sonra, bu kuşku doğru olmadığı ve özellikle kanama durumlarında faktör transfüzyonlarının verilmesi gerektiği gerçeği saptandı (35). Eğer transfüzyon tedavisinde geçikme olursa mortalite oranlarının % 40-80' lere ulaşabileceği gözlemlendi. Dissemine intravasküler koagülasyonda tranfüzyon tedavisini uygulama kılavuzu Tablo 7'de gösterilmiştir (36, 37, 38).

**Heparin Tedavisi:** Teorik olarak, dissemine intravasküler koagülasyonda oluşan aşırı trombin jenerasyonu nedeniyle heparin vererek trombin aktivasyonunu bloke etmek mantıklı yol olarak gözükmektedir. Ancak yapılan çalışmalar; rastgele heparin kullanmanın kanamayı arttırdığını göstermiştir. Heparin kullanımı genelde tromboz komplikasyonu olan dissemine intravasküler koagülopatili hastalar için geçerlidir (4, 35). Heparin dozu 5-10 ünite/kg/saat (500-750 ünite/saat) şeklinde olmalı ve hiçbir zaman yükleme dozu kullanılmamalıdır (39). Heparin monitörü, heparin düze-

**Tablo 6** ■ Dissemine İnvasküler Koagülopatinin Ayırıcı Tanısı

	PT	aPTT	II	V	VIII:C	Trombositler
<b>Vitamin-K eksikliği</b>	uzun	normal/ uzun	düşük	normal	normal	normal
<b>Karaciğer hastalığı</b>	uzun	uzun	düşük	düşük	normal	normal/düşük
<b>Akut DİK</b>	uzun	uzun	düşük	düşük	düşük	düşük

**Tablo 7** ■ Dissemine İnvasküler Koagülopatide Transfüzyon Tedavisi: Kullanım Kılavuzu

Test Sonuçları	Tedavi
Trombositler 50.000'den az	Trombosit konsantreleri (5–10 ünite) veya tek donörden elde edilen trombositler
Fibrinojen 100 mg/dL' den az	10 ünite kriyopresipitat veya fibrinojen solüsyonları
Hemotokrit % 30' dan az	Eritrosit konsantreleri
PT/INR 2.0 den fazla ve anormal aPTT	2–4 ünite taze donmuş plazma

yini ölçerek yapılmalı, aPTT'ye zaten mevcut olan koagülopati nedeniyle inanılmamalıdır (40). Hastada, heparinin efektif olabilmesi için de yeterli antitrombin düzeyi (% 80–100) bulunmalıdır.

**Doğal antikoagülan tedavisi:** Dissemine intravasküler koagülasyonda, doğal antikoagülanların (*Antitrombin*, *Protein C* ve *S*) düzeyi aşırı kullanım nedeniyle düşüktür. **Antitrombin** kullanımı bazı çalışmalarda faydalı olarak saptanmıştır (41, 42, 43). Ancak; 2314 dissemine intravasküler koagülasyonlu hasta üzerinde yapılan randomize ve plasebo kontrollü diğer bir çalışmada ise, antitrombin infüzyonunun mortaliteyi azaltmadığı ve özellikle heparinle birlikte kullanıldığında da kanamayı arttırdığı saptanmıştır (44). **Protein C konsantrelerinin** infüzyonu özellikle meningokoksemiye ve homozigot Protein C eksikliğine ikincil *purpura fulminans* olgularında fayda sağlar. Bir seride, 12 purpura fulminanslı hastada tahmini mortalite oranı % 60–80 oranında beklenirken, Protein C konsantreleri ile tedavi sonucu herhangi bir mortalite saptanmamıştır (45, 46, 47). **Rekombinan human aktive Protein C (rhAPC)**, sepsise ikincil şiddetli dissemine intravasküler koagülasyon olgularında kullanılabilir. Bilindiği üzere aktive Protein C (APC) hem antikoagülan ve hem de anti-inflamatuar etkinliği olan bir ajandır. Önerilen doz, 24 ug/kg/saat olup, uygulamaya genelde 96 saat devam edilir ve bu dozun D-Dimer düzeyini azalmak için ideal olduğu gösterilmiştir (48). Bernard ve arkadaşlarının yaptığı bir faz-III çalışmasında, rhAPC alan sepsisli hastaların mortalite oranında % 19.4 oranında azalma saptanmıştır (49). Ancak daha sonraları APACHE II skoru 25'in altında olan ve sepsise ikincil tek organ yetmezliği bulunan hastalar

üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada; 28 günlük ölüm oranı rhAPC'li grupta % 18.5 ve plasebo grubunda % 17 olarak bulunmuş ve aradaki fark anlamsız ( $p=0.34$ ) olarak çıkmıştır (50). Eğer rhAPC kullanılıyorsa, tedavi sürecinde; trombosit sayımlarının 50.000'in üzerinde, INR'ın 2.0'nin altında, aPTT'nin de normalin 1.8 katından az olmasına dikkat edilmeli ve gerektiğinde bu düzeyleri sağlamak amacı ile trombosit süspansiyonları ve/veya taze donmuş plazma kullanılmalıdır (51).

**Anti-fibrinolitik ajanlar:** Epsilon amino kaproik asit ve traneksamik asit gibi anti-fibrinolitik ajanlar, dissemine intravasküler koagülasyonda mümkün olduğunca kullanılmamalıdır. Bunun nedeni de; bu ajanların fibrinolitik sistemin inhibe ederek doku perfüzyonunun bozması ve trombozlara neden olmasıdır (52). Ancak bazı özel durumlarda dissemine intravasküler koagülasyon, primer fibrino(geno)liz ile birlikte olabilir bunlar arasında; akut promiyositik lökemi (APL), dev hemanjioma, heat stroke, amniyotik sıvı embolizmi, bazı karaciğer hastalıkları ve metastatik prostat kanserleri vardır. Eğer bu hastalar transfüzyon tedavisine yanıt vermiyor ve aşırı fibrinolitik aktivite gösteriyorlarsa, anti-fibrinolitik tedaviden fayda görebilirler (53).

**Tedavide yeni gelişmeler:** Teorik olarak düşünüldüğünde, dissemine intravasküler koagülasyonda kullanılması gereken en önemli antikoagülan, doku faktörü aktivasyonunu inhibe eden ajan olmalıdır. Bu potansiyel ajanlar arasında *rekombine doku faktörü yolu inhibitörü (r-TFPI)* ile doku faktörü/faktör VIIa ve faktör Xa üçlüsünü inhibe eden *rekombine NAPc2 (Nematode Anticoagulant Protein c2)*'yi sayabiliriz (54). Sepsisli hastalarda r-TFPI ile yapılan faz II çalışmaları tedavide oldukça ümit vermesine karşın, faz III çalışmalarında bu ajan herhangi bir yaşam üstünlüğü gösterememiştir (55, 56). Bu grupta diğer yeni bir ajan olarak, *rekombine çözünebilir insan trombomodulin (recombinant soluble human thrombomodulin)*'i sayabiliriz. Bu ajan, trombinin koagülan aktivitesini baskılamakta ve proteini C'yi de aktive etmektedir. Randomize ve çift-kör kullanarak yapılan çalışmalarında; bu ajanın kanama belirtileri ve koagülasyon faktörlerine üzerine olan etkilerinin, heparinden daha fazla olduğunu gösterilmiş ancak 28 günlük mortalite oranlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (57).

### Kaynaklar

1. Crey, MJ, Rodgers GM. Dissaminated intravascular coagulation; clinical and laboratory aspects. Am J Hematol 1998;59:65-68.
2. Matsuda T. Clinical aspects of DIC. Disseminated intravascular coagulation. Pol J Pharmacol 1996;73.
3. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for standart Standarts in Haematology. Br J Haematol 2009;145:24.
4. De Jonge E, Levi M, StoutenbeckCP, Van Deventer SJH. Current drug treatment strategies for disseminated intavascular coagulation . Drugs 1998;55:767-77.

5. Baker WF, Jr. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinician point of view. *Sem Thrombosis Hemostasis* 1989;15:1-57.
6. Levi M, ten Ctae H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 2001;345:408-16.
7. Faust SN, Levin M, Harrisom, OB et al. Dysfunction endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408-16.
8. Sharma S, Mayberry JC, DeLoughery TG, Mullins Rj. Fatal thromboembolism from nonbacterial thrombotic endocarditis in a trauma patient: case report and review. *Military Medicine* 2000;165:83-5.
9. Darmstadt GL. Acute infectious fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol* 1998;15:169-83.
10. Davis MD, Dy KM, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:944-56.
11. Spicer TE, Rau Jm. Purpura fulminans. *Am J Med* 1976;61:566-71.
12. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, et al. The varicella autoantibody syndrome. *Pediatr Res* 2001;50:345-52.
13. Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 1999;104:202-7.
14. Gamper G, Oschatz E, Erkner H, et al. Sepsis associated purpura fulminans in adults. *Wien Klin Wochenshr* 2001;11:107-12.
15. Ward KM, Celebi CT, Grossman ME. Acute infectious purpura fulminans associated with asplenism or hyposplenism. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:493-6.
16. Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15 year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg* 2003;69:86-90.
17. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost* 1978;39:122.
18. Schultz PJ, Raji L. Endogenously synthesized nitric acid prevents endotoxin induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 1992;90:1718.
19. Keeton M, Eguchi Y, Sawdey M, et al. Cellular localization of type 1 plasminogen activator inhibitor messenger RNA and protein in murine renal tissue. *Am J Pathol* 1993;142:59.
20. Arbuthunot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukemia. *Blood Rev* 2006;20:289-97.
21. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;91:3093.
22. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for standards in Hematology. *Br J Haematol* 2009;145:24.
23. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000;28:1777.



24. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008;36:145.
25. Fourrier F, Chopin C, Goudehand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, Protein C and Protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816.
26. Mesters RM, Manucci PM, Coppola R, et al. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996;88:881.
27. Wada H, Wakita Y, Nakase T et al. Increased plasma-soluble fibrin monomer levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1996;51:255.
28. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35:2191-5.
29. Taylor FBJ, Toh CH, Hoots WK et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327.
30. Stein SF, Harker LA. Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1982;99:217.
31. George JN, Gilcher RO, Smith JW, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *J Clin Apher* 1998;13:120.
32. Gezer S. Antiphospholipid Syndrome. *Disease-a-month* 2003;49(12):691-742
33. Merrill JT, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheum* 2006;2:81-9.
34. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. *Thromb Res* 2010;125:6-11.
35. Feinstein DI. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: The role of heparin. *Blood* 1982;60:284-7.
36. Counts RB, Haisch C, Simon TL, et al. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979;190:91-9.
37. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaest* 2000;85:487-91.
38. Herbert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
39. Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:483.
40. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-9.
41. Eisele B, Lamy M, Thijs LG et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:663.



42. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998;24:336.
43. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M et al. The efficacy of antithrombin administration in acute phase of burn injury. *Thromb Haemost* 2008;100:286.
44. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869.
45. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med* 1991;325:1565.
46. Smith OP, White B, Vaughan D, et al. Use of protein-C concentrate, heparin and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997;350:1590.
47. Rintala E, Seppala OP, Kotilainen P, et al. Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease. *Crit Care Med* 1998;26:965.
48. Bernard JR, Ely EW, Wright TJ et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:2051.
49. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for sepsis. *N Engl J Med* 2001;334:699.
50. Laterre PF: Clinical trials in sepsis with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 11 suppl 2007;5:55.
51. Sarangi PP, Lee HW, Kim M. Activation Protein C action in inflammation. *Br J Haematol* 2010;148:817.
52. Gralnick HR, Greipp P. Thrombosis with epsilon aminocaproic acid therapy. *Am J Clin Pathol* 1971;56:151.
53. Manucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301.
54. Viasuk GP, Bergum PW, Bradbury AE et al. Clinical evaluation of rNAPc2, an inhibitor of the fVIIa/tissue factor coagulation complex. *AJ Cardiol* 1997;80:66S.
55. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: A multicenter, randomized, placebo controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med* 2001;29:2081.
56. Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290-238.
57. Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Comprehensive safety analysis of concomitant drotrecogin alfa (activated) and prophylactic heparin use in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2009;35:1196.