

# SEPSİSLİ ÇOCUKLARDA İNTRAVASKÜLER KOAGULASYON VE HEPARİN TEDAVİSİ(x)

**Dr. Gülten TANYERİ(xx)**

**Dr. Kamil TANYERİ(xxx)**

**Dr. Muzaffer KÜRKCÜOĞLU(xxxx)**

## ÖZET

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine bir buçuk yıllık sürede yatırılan 3358 çocuktan 55 inde kesin sepsis, bu 55 sepsisliden 11 inde (% 20) intravasküler koagülasyon tanısı konuldu. Sepsislilerden 6 sında meningokok, birer tane-sinde de a.aerogenez, pnömokok, proteus, salmonella typhi ve salmo-nella paratyphi B etken olarak üretildi. Hastalarda protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanı uzamış, faktör II, V, VIII azalmıştı. Faktör VII normal hudutlarda idi. Fibrin parçalanma ürünleri müsbet-ti. Uygun antibiyotik tedavisi yanında intravenöz heparinle hastaların 9 u (%81.7) iyileşti ve şifa ile taburcu edildiler.*

## 1. Giriş :

İntravasküler koagülasyon pıhtılaşma faktörlerinden bazılarının harcanması, tüketilmesi ve yaygın fibrin depolanması ile beraber giden, süratle ölüme götüren patolojik bir durumdur. Genellikle klinikte ortaya çıkan yaygın ka-

namalarla dikkati çeker ve ölümle sonlanır. Son yıllarda üzerinde çok durulan bir konudur, çeşitli hastalık hallerinde görülebildiği bildirilmiştir (1-6). Yurdu-muzda da ilgili yayınlara rastlanmaktadır (7-14).

---

(x) The Second Mediterranean Congress Thromboembolism, İstanbul, 11-14 Ekim'de kısmen tebliğ edilmiştir.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Doçenti.

(xxx) Aynı Klinik Doçenti.

(xxxx) Aynı Klinik Profesörü.

Bu çalışmada sepsisli vakalar intravasküler koagülasyon yönünden araştırılmış ve intravasküler koagülasyon tesbit edilenlerde heparinle tedaviden alınan sonuçlar gözden geçirilmiştir.

## 2. Materyal ve Metod :

Temmuz 1970 ile Şubat 1972 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine yatırılan 3358 çocuktan kesin sepsis tanısı konulmuş 55 i üzerinde çalışıldı.

Hemoglobin, hematokrit, çevresel kan tetkiki, trombosit sayımı, protrombin zamanı (15), aktive edilmiş kısmî tromboplastin zamanı(16), faktör II, V, VII, VIII (16, 17), fibrinojen (18) ve fibrinojen parçalanma ürünleri (7) tayin edildi.

Hastalar primer hastalığın uygun tedavisi yanında 4 er saat aralıklarla kilo başına 100-200 Ü. heparin ile tedaviye alındılar.

## 3. Bulgular :

Bir buçuk yıllık sürede Kliniğimize yatırılan 3358 çocuktan 55 i (% 1.3) sepsisli idi. Sepsisli 55 hastadan, yaşları 3 ay ile 11 yıl arasındaki 1 i kız, 10 u erkek toplam 11 inde (% 20) intravasküler koagülasyon tesbit edildi.

Etken, hastaların 6 sında meningokok, 1 inde a.aerogenez, 1 inde pnömokok, 1 inde proteus, 1 inde salmonella typhi, 1 inde de salmonella paratyphi B idi (Tablo 1).

Tablo: 1- İnvasküler Koagülasyonlu Sepsisli Hastalarda Hastalık Etkeni

Sıra No.	Adı	Cinsiyeti	Yaşı (Yılı)	Hastalık Etkeni
1.	S.K.	E.	6/12	Meningokok
2.	B.Y.	E.	8/12	Meningokok
3.	N.A.	E.	2.5	Meningokok
4.	S.O.	K.	3	Meningokok
5.	İ.D.	E.	3	Meningokok
4.	Z.H.	E.	5	Meningokok
7.	K.D.	E.	11	A. aerogenez
8.	M.K.	E.	11/12	Pnömokok
9.	F.O.	E.	3/12	Proteus
10.	U.G.	E.	4	S.Typhi
11.	E.K.	E.	3/12	S.Paratyphi-B.

Vakalarda genellikle anemi, çevresel kan tetkikinde fragmente ve çentikli e-itrositler ile trombositopeniye rastlandı. Protrombin ve kısmî tromboplastin zamanı uzamıştı. Faktör II, V, VIII ve fibrinojen azalmıştı. Faktör VII normaldi. Fibrinojen parçalanma

ürünleri çalışılan 10 vakadan 9 unda (% 90) müsbet idi (Tablo 2).

Klinik olarak hastalarda vücudun değişik bölgelerinde değişik şiddette kanamalar tesbit edildi. Kanamalar sıklık sırasına göre peteşi, ekimoz,

enjeksiyon yerlerinden kanamalar, melena ve epistaksis şeklinde idi. (Res. 1,2)

İntravenöz heparin tedavisine 2-9 gün süre ile devam edildi. Heparin ile

tedavinin birinci gününden başlayarak koagülasyon faktörlerinde ve fibrinojen seviyesinde bir artma tesbit edildi. Neticede 11 hastadan 9 u (% 81.7) iyileşti,

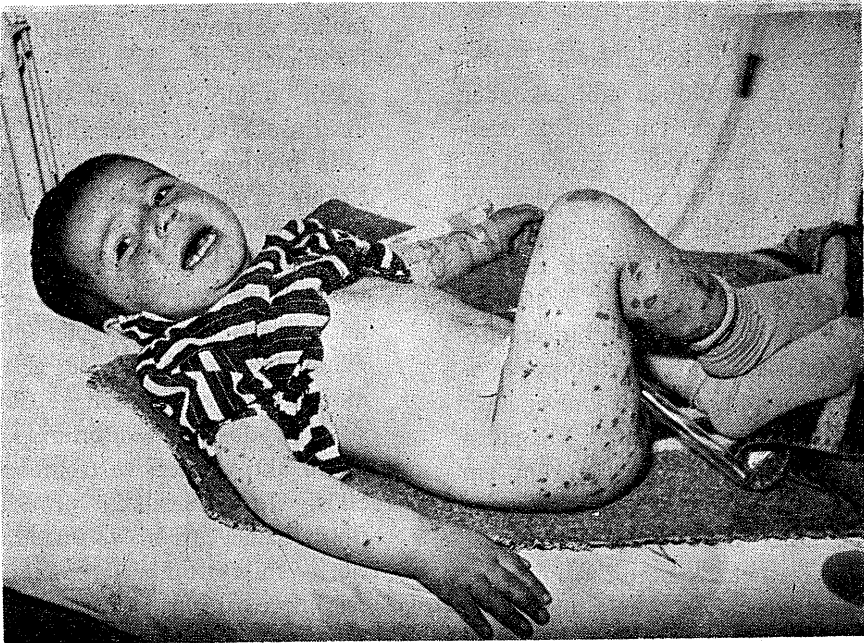
Tablo 2- Hastalarda Koagülasyon Testleri

Sıra No.	P.T.(x) (Saniye)	P.T.T.(xx) (Saniye)	Faktörler (%)				Fibrinojen (% mg)	F P.Ü.xxx
			II	V	VII	VIII		
1.	23	60	28	30	75	40	65	—
2.	120	90	15	30	100	10	—	1/8 +
3.	40	175	35	15	110	25	100	1/8 +
4.	> 180	> 180	10	15	90	30	90	1/16+
5.	30	55	45	50	105	—	80	1/8 +
6.	180	> 180	37	25	—	15	100	Menfi
7.	52	85	18	20	—	—	65	1/8 +
8.	130	120	38	25	100	40	150	1/8 +
9.	> 180	> 180	30	28	100	—	16	1/16+
10.	23	55	25	40	100	—	100	1/8 +
11.	60	> 60	15	20	90	35	26	1/16+

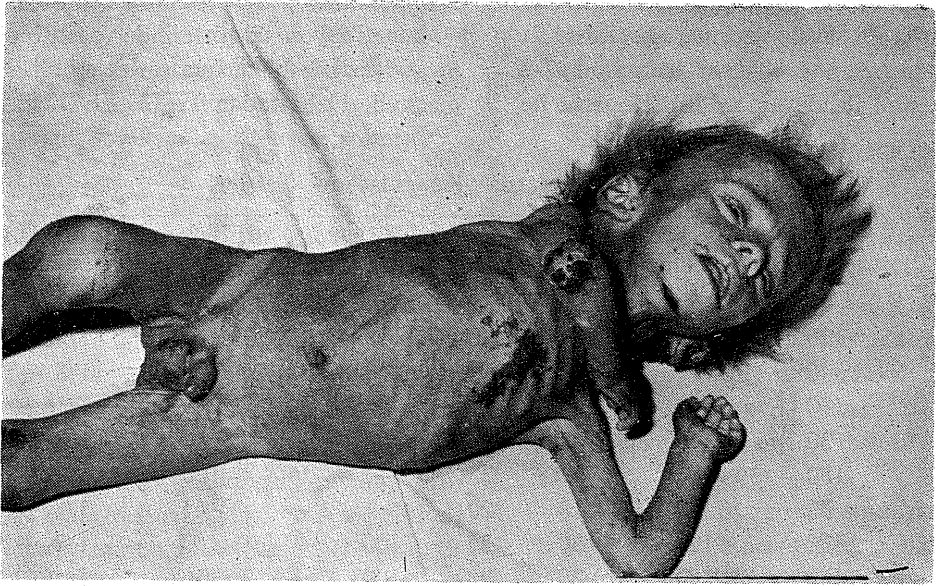
(x) P.T. = Protrombin zamanı

(xx) P.T.T. = Aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı

(xxx) F.T.Ü. = Fibrin parçalanma ürünleri



Resim 1



Resim 2

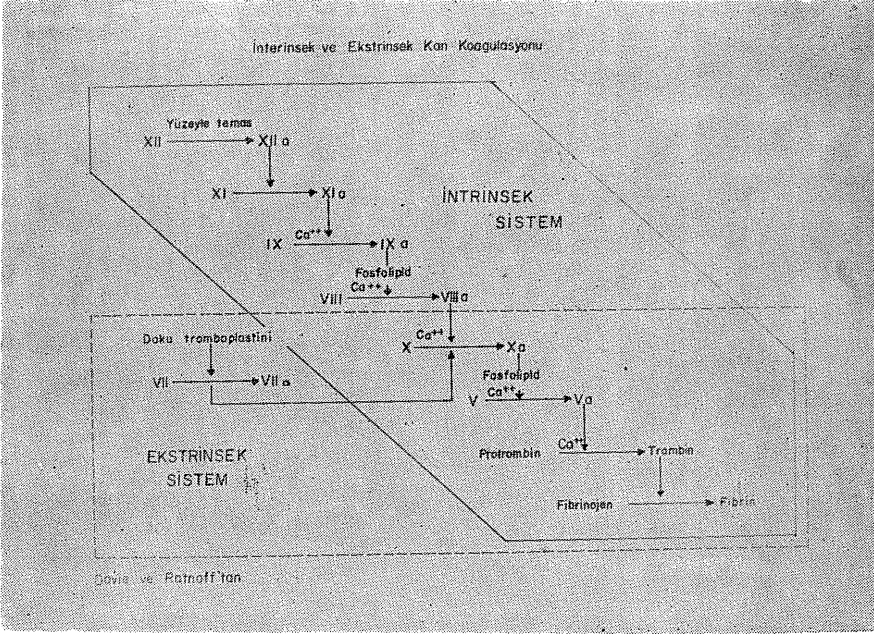
şifa ile taburcu edildi, yalnız 2 vaka (% 18.1) öldü.

#### 4. Tartışma :

İntravasküler koagülasyon hastalarımızda da görüldüğü gibi sekonder olarak ortaya çıkar. Yurdumuzda özellikle Doğu Anadolu'da Erzurum ve çevresinde bakteriyel enfeksiyonlara ve buna bağlı intravasküler koagülasyona sanıldığından daha sık olarak rastlanmaktadır. Örneğin birimiz tarafından (Dr. G. Tanyeri) yapılan bir araştırmada Amerikada St. Christopher Çocuk Hastanesinde (Temple Üniversitesi, Philadelphia) intravasküler koagülasyonluların % 46.6 sında, Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinde ise % 92.3 ünde primer hastalık bakteriyel enfeksiyonlardı. Kliniğe yatırılanlar arasında intravasküler koagülasyon Amerikada %2.41, Erzurum'da % 3.87 olarak tesbit edildi (7).

İntravasküler koagülasyonda damar içerisinde pıhtılaşma, hem etkenlerin damar duvarlarına direkt yayılmaları ve meydana getirdikleri toksinler sonucu intrinsek yolla, hem de açığa çıkan doku tromboplastini sonucu ekstrinsek yolla başlatılır(19). Neticede protrombin trombine, fibrinojen fibrine dönüşür (Resim 3).

Teşekkül eden fibrin mikrotrombusları arteriyol ve venüllerde toplanarak çeşitli yerel ve genel klinik bulgulara yol açar. Husule gelen yerel anoksi ve iskemi nedeni ile fibrinolitik sistemin doku aktivatörleri salgılanır. Doku aktivatörleri ve trombinin direkt etkisi ile plazmadaki profibrinolizin fibrinolizine çevrilir ve vücutta biriken fibrin mikrotrombusları parçalanarak eritmeye çalışılır (sekonder fibrinoliz). Fibrinojen parçalanma ürünleri açığa çıkar, hastalarda kanda fibrinojen par-



Resim 3

çalışma ürünleri müsbet bulunur. (Resim 4).

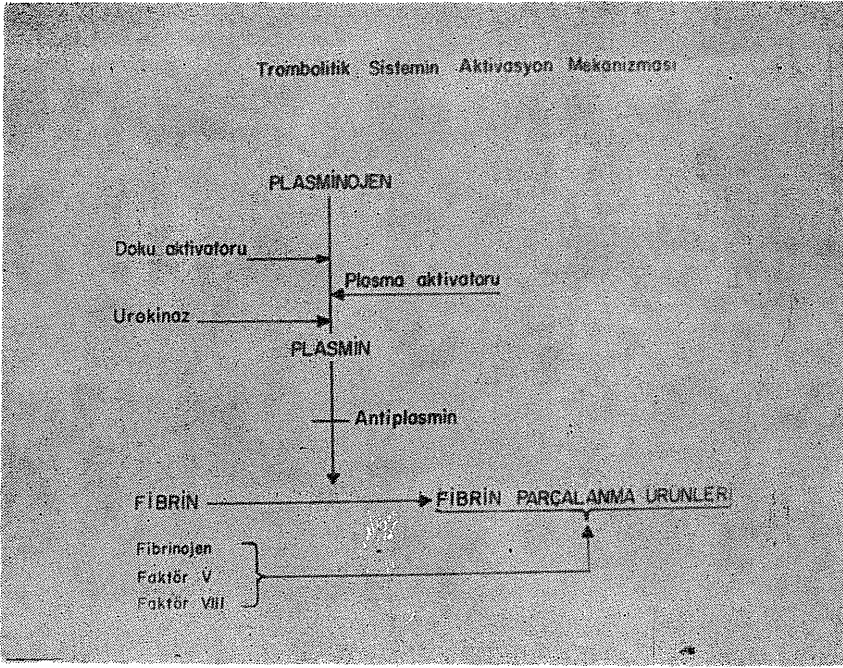
Damar içerisinde cerayan eden pıhtılaşma aynen invitro koagulas-yondakine benzer. Trombosit, faktör II, V, VIII ve fibrinojen, yapımların-dan daha süratle kullanıldıklarından kandaki miktarları azalır, hatta tama-men tüketilir. Başka bir deyimle plazma serum haline dönüşmüştür. Protrombin zamanı ve kısmî tromboplastin zamanı uzamıştır. Hemolitik tip bir anemi mevcuttur. Çevresel kan tetki-kinde çentikli ve fragmente eritrosit-lere rastlanır. Eritrositlerin, damar-lardaki mikrotrombuslar içerisinde geçerlerken mekanik travma sonu çen-tikli ve fragmente şekiller aldıkları düşünölmektedir.

İntravasküler koagülasyonda vaka-larımızdakine benzer şekilde trombosi-

topeni, koagülasyon faktörlerinin tüke-timi ve mikrotrombuslar sonu yaygın kanamalar, kortikal nekroz, hipotansi-yon ve şok göröölür. Bazan prognoz her ne kadar primer hastalığa bağılı ise de hastalar çoğı kez yaygın kana-malarla kaybedilir. Bu nedenle primer hastalık yanında intravasküler koagu-lasyonu durdurmak veya düzeltmekle öölüm oranında bir azalma beklene-bilir.

Tedavide dicoumarol grubu ilaç-ların (Warfarin) yeri yoktur. İntavas-küler koagülasyonda fibrinolitik meka-nizmanın aktivasyonu sekonder ve kompensatuvar bir olaydır. Bu bakımdan fibrinolitik aktiviteyi durduran epsilon amino-kaproik asit gibi ilaçlar tavsiye edilmez, hatta zararlı olabilir (20).

Son yıllarda tedavide en çok kulla-nılan heparindir. Bilindiğı gibi heparinin



Resim 4

antitrombinik ve antitromboplastinik bir etkisi vardır. Biz heparin tedavisi ile hastaların % 81.7 sinde iyileşme tesbit ettik. Başka araştırmacılar tarafından da intravasküler koagulyasyonda heparin ile iyi sonuçlar alındığı yayınlanmıştır (21-24).

Sonuç olarak yurdumuzda intravasküler koagulyasyona özellikle bakteriyel enfeksiyonlara bağlı intravasküler koagulyasyona sanıldığından daha sık

olarak rastlanmaktadır. Bu gibi hastalarda çevresel kan tetkikinde çentikli ve fragmente eritrositlere rastlanır. Trombositler azalmıştır. Protrombin ve kısmî tromboplastin zamanı uzamıştır. Faktör II, V, VIII ve fibrinojen miktarı düşmüştür. Faktör VII normal hudutlardadır. Klinikte hipotansiyon ve çeşitli kanamalar görülür. Primer hastalığın uygun tedavisi yanında tedaviye heparin eklemekle ölüm oranı azaltılabilir.

### Summary

Disseminated Intravascular Coagulation in Children With Sepsisemia and Heparin Therapy.

The diagnosis of disseminated intravascular coagulation was made in 11 out of 55 children with sepsisemia who were followed in the Department of

Pediatrics of Atatürk University Medical School between July 1970 February 1972. Protrombin time and partial thromboplastin time were prolonged and factors II, V, VIII were decreased, fibrin split products were positive in patients. The effect of heparin therapy have been discussed.

## Kaynaklar

1. Abildgaard, C.F., Corrigan, J.J., Seeler, R.A., Simone, J.V., Schulmann, I.: Meningococemia associated with intravascular coagulation, *Pediat.*, 40: 78, 1967.
2. Piel, C.F., Phibbs, R.H.: The hemolytic uremic syndrome, *Pediat. Clin. North America*, 13: 295, 1966.
3. Bernstock, L., Hirson, C.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: remission on treatment with heparin, *Lancet*, 1: 28, 1960.
4. Antley, R.M., MacMillan, C.W.: Sequential coagulation studies in purpura fulminans, *New Eng. J. Med.*, 276: 1287, 1967.
5. Edson, J.R., Krivit, W., White, J.G., Sharp, H.L.: Intravascular coagulation in acute stem cell leukemia successfully treated with heparin, *J. Pediat.*, 71: 342, 1967.
6. Hillman, R.S., Phillips, L.L.: Clotting-fibrinolysis in a cavernous hemangioma, *Am. J. Dis. Child.* 113: 649, 1967.
7. Tanyeri, G.: Yaygın Damar içi pıhtılaşması üzerinde bir araştırma. Doçentlik tezi, Erzurum 1972.
8. Tanyeri, G., Kürkçüoğlu, M.: Disseminated intravascular coagulation in children and its treatment with heparin. The Second Mediterranean Congress on Thromboembolism. Istanbul, Turkey, October 11-14, 1972.
9. Tanyeri, G., Tanyeri, K.: Pürülan menenjitli çocuklarda yaygın damar içi pıhtılaşması ve heparin ile tedaviden alınan sonuçlar. 15. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Ankara, 28-30 Eylül 1972. Bilimsel Tebliğ Özetleri, Sayfa 45.
10. Ulutin, O.N., Ulutin, Ş.B.: Yaygın damar içi pıhtılaşması, sarfolunma koagulopatisi ve fibrinolozis, *Türk Tıp Alemi* 5: 16, 1971.
11. Erdoğmuş, Z. Pala, Ö., Ertekin, T., Akpir, E.: Bir vaka dolayısıyla defibrinasyon sendromu, *Haseki Tıp Bülteni*, 4: 349, 1971.
12. İnceman, Ş., Tangün, Y.: Dev hemanjiomaya bağlı kronik defibrinasyon (Kasabach-Merritt sendromu), *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası* 35: 281, 1969.
13. Ulutin, O.N.: Yaygın Damar içi pıhtılaşması ve sarf olunma koagulopatisi. I. Transplantasyon sempozyumu. Ankara, 26-28 Mart, 1970.
14. Ulutin, O.N., Ulutin, Ş.B.: Yaygın damar içi pıhtılaşması ve sarf olunma koagulopatisi vakalarında müşahade ettiğimiz bazı bulumlar. *Türk Hematoloji Cemiyeti IV. Kongresi* Ankara. 24-25 Nisan, 1970.
15. Quick, A.J.: Determination of protrombin, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 42: 788, 1939.
16. Rodman, N.F. Jr., Barrow Emily, M., Graham, J.B.: Diagnosis and control of the hemophiloid states with the partial thromboplastin time (PTT) test. *Am. J. Clin. Path.* 29:525, 1958.
17. Simone, J.V., Vanderheiden, J., Abildgaard, C.F.: Semiautomatic one stage factor VIII assay with

- commercially prepared standard, J. Lab. and Clin. Med., 69: 706, 1967.
18. Ratnoff, O.D., Menzie, C.: A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. J. Lab. Clin. Med. 37: 316, 1957.
  19. Davie, F.W., Ratnoff, O.D.: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting, Science, 145: 1310, 1964.
  20. Bergin, J.J.: The complications of therapy with epsilon amino caproic acid, M. Clin. North America, 50: 1669, 1966.
  21. Merskey, C., Johnson, A.J. Pert, J.H., Wohl, H.: Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome: effect of heparin administration, Blood, 24: 701, 1964.
  22. Abildgaard, C.F.: Recognition and treatment of intravascular coagulation, J. Pediat. 74: 163, 1969.
  23. Verstraete, M., Amery, A., Vermynen C., Robyn, G.: Heparin treatment of bleeding. Lancet 1: 446, 1963.
  24. Gilchrist, G.S., Lieberman, E., Ekert, H., Fine, R.N. and Grushkin C.: Heparin therapy in the haemolytic uraemic syndrome. Lancet 1: 1123, 1969.