

## NEOPLASTİK HASTALIKLARDA AKUT TÜKETİM KUAGULOPATİSİ

Dr. Aydoğın ALBAYRAK (x)

Dr. J.M. HİLL (xx)

Dr. A.S. PARDUE (xxx)

Dr. Metin ÖZTÜRK (xxxx)

**ÖZET:** Diffüz intravasküler koagulyasyon yönünden incelenen neoplastik hastalıkli 81 vakadan 5 tanesinde akut tüketim koagulopatisi tesbit edildi. Bu bes vaka ayrı ayrı takdim edilip, konu ilgili literatüre dayanilarak tartisildi.

**GİRİŞ:** Intravasküler koagulyasyon bir çok hastaliklarda klinik bir belirti ve bulgu vermiyecek sekilde hafif olarak meydana gelebilir. Böyle durumları laboratuvar incelemeleri ile saptamak mümkündür. Bazı durumlarda ise olay hızlı ve şiddetli olup, klinik ve laboratuvar bulguları çok tipiktir. Biz, intravasküler koagulyasyon ve tüketim koagulopatisi yönünden incelediğimiz neoplastik hastalıkli 81 vak'adan 5'inde akut tüketim koagulopatisi tespit ettik ve yayinlamak istedik.

### MATERYAL:

Materyalimizi 1971-1972 yıllarında Granwille C. Morton Cancer and Research Hospital, (Dallas-Texas, U.S.A) a yatırılan neoplastik hastalıkli 81 vak'a ile sağ-lam 12 şahıs oluşturmuştur. Hastalar kasin tanılar konmuş 35 lösemi, 12 lenfoma ve 34 çeşitli kanser vak'asından ibarettir.

### MEDOT:

Tüm hasta ve kontrollerde serum albumin, globulin, kalsiyum, kolesterol, üre, ürik asit, kreatinin, glukoz, bilirubin, alkalen fosfataz LDH, SGOT, hemog-

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Kliniği Yöneticisi, Prof. Dr.

xx Chief of Hematology and onokology, Director of Research, Wadley Institutes of Molecular Medicine, Dallas, Texas, U.S.A.

xxx Director of Medical Education, Wadley Institutes of Molecular Medicine, Dallas, Texas, U.S.A.

xxxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Kliniği Asistanı.

lobin, hematokrit, beyazküre sayısı, lökosit formülü, trombosit sayısı, fibrinojen ölçümü, etanol jelasyon testi, protamin presipitasyon testi, trombin zamanı ve TRCHİİ(tanned red cell hemaglutinasyon inhibisyon immunoassey) testleri yapılmıştır. Trombosit sayısı için Brecher ve Cronkite metodu, fibrinojen ölçümünde fibrometre sistemi, etanol jelasyon testinde Breen ve Tullis metodu, protamin presipitasyon testinde Kowalski metodu, trombin zamanı için Jim, R.T.S metodu ve TRCHİİ testinde de Clarence Merskey ve arkadaşları tarafından tanımlanan metod kullanılmıştır (1-4).

## BULGULAR:

Akut tüketim kuagulopatisi gelişen 5 vak'anın klinik ve laboratuvar özellikleri aşağıda sunulmuştur:

**VAK'A— I:** E.L., 30 yaşında erkek, Üç hafta önce kollarında, bacaklarında ve gövdesinde peteşilerin ve ekimozların ortaya çıkması üzerine kliniğimize başvurmuş. Muayenede hafif ateş, ekimozlar ve peteşiler, retinal kanama, taşikardi, splenomegali ve şüpheli bir ense sertliği saptanarak yatırılmış. Lökosit formülüne göre akut promyelositer lösemi tanısı konulan hastanın koagülasyon bulguları tablo-1 de görülmektedir.

Tablonun incelenmesinden de anlaşılacağı gibi hastanın etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testlerinin sürekli şekilde pozitif olması, fibrinojenin supnormal bulunması, çok uzun trombin zamanı ve genellikle düşük faktör V aktivitesi ile yüksek fibrinojen-fibrin yıkım ürünleri değerleri bizi vak'amızda akut tüketim kuagulopatisi ve fibrinolizis tanısına götürdü. Hastaya İ.V. infüzyon şeklinde heparin tedavisine başlandı ise de, yatışının 7. günü intrakranial kanama belirti ve bulguları ile öldü.

**VAK'A — II:** H.T. 36 yaşında, kadın. İki yıla yakın bir süredir kronik granülositik lösemi tedavisi gören ve zaman zaman kontrol edilen hasta, son bir kaç gün içinde, durumunun bozulması üzerine yatırıldı. Fizik muayenede hafif ateş, taşikardi, ileri derecede renk solukluğu, şüpheli sarılık, 4 cm hepatomegali ve 18 cm splenomegali durumu saptandı. Çevre kan bulguları akut granulositik lösemiye dönüşün bulunduğunu göstermekteydi. Tablo - 2 de de görüldüğü gibi etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testleri pozitif, fibrinojeni ve F.V. aktivitesi düşük, trombin zamanı uzun ve fibrinojen-fibrin yıkım ürünleri yüksek bulunan bu hastamızda da akut tüketim kuagulopatisi düşünülerek i.v infüzyon şeklinde heparin tedavisi uygulanmasına geçildi. Fakat belirli bir başarı sağlanamadı ve hasta serebral kanama ile kaybedildi. Otopside, hemen bütün organlarda akut tipte lösemik infiltrasyon ve başlıca sağ cerebral hemisferde olmak üzere birçok organlarda massif kanamalar bulundu.

**VAK'A III:** M.C. 46 yaşında erkek. İki ay öncesine kadar sağlıklı olan hasta'da o tarihte halsizlik, iştahsızlık, ve kolay yorulma başlamış, iki hafta önce

Semptomatik tedavi için ve göğüs tüpü konulan hastanın solunum güçlüğü kramen düzelmesine rağmen göğüs tüpünden mesafeli kan gelmeye başladı. Hastaya ait koagülasyon testlerini gösteren V tablo da görülebileceği gibi

Tablo - I. Vak'a-1 in Koagülasyon Testleri

Günler	Profimobin Z. % akt.	Fibrinojen %/mg	Trombo sit mın 3 % akt	F.V % akt	F.VIII. % akt	Trombin Zaman	Eranol Jeles.Z.	Protamin Pres.Z.	TRCHII Mcgr/cm <sup>3</sup>
1.	22	62	6300	50	17	600	-	-	48
2.	22	30	7600	50	-	23	+	+	48
3.	85	240	6100	95	100	300	++	++	-
4.	30	245	-	50	32	40	++	++	256
5.	77	250	22.000	70	100	240	+++	-	-
6.	27	150	8300	30	50	-	-	+	512
7.	15	170	5800	12	100	125	+	+	512

durumu dahada ağırlaşmış, son iki gündür idrarında ve kusmuşunda kan görülmesi üzerine kliniğimize gelerek yatırıldı.

Fizik muayenede hafif ateş, iki taraflı servikal mikrolenofadenopati, akciğer 2 cm, dalak 8 cm olarak büyük bulundu. Karında ve ekstremitelerde peteşiler saptandı. Çevre kanı tümüyle miyeloid tipte blastlarla kaplı olan hastanın kuagülasyon bulguları tablo-3 de görülmektedir. Bu vakamızda da etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testleri sürekli olarak pozitif çıkmış, fibrinojen ve faktör V. çok düşük, trombin zamanı çok uzun ve fibrinojen-fibrin yıkım ürünleri ise yüksek bulunmuştur. Bu nedenle akut tüketim kuagülopatisi düşünülen bu hastamızda i.v sürekli infüzyon şeklinde heparin tedavisine başlandı. Fakat durumu düzelmeyen hasta, komaya girerek sağ hemipleji belirtileri ile öldü. Otopside akut tipte lösemi bulguları yanısıra; başta sağ hemisfer olmak üzere bir çok iç organlarda yaygın kanamalar görüldü.

**VAK'A-IV:** R.A. 66 yaşında, erkek. Dokuz ay önce bronş karsinoması nedeni ile sağ üst lobektomi yapılan hasta, sırt ağrısı nedeni ile çekilen filminde 8. ve 9. omurlarda metastatik lezyonların görülmesi üzerine yatırıldı. Fizik muayenede sağda torakotomi skarı, 8 cm hepatomegali, sol üst karın kadranında 10 x 12 cm çapında, irregüler, duyarlıca ve solunumla yer değiştirmeyen kitle, sağ bacakta hafif ödem ve kırmızılık yanında, femoral, popliteal ve ayak sırtı atar damar pulsasyonlarında azalma saptandı.

Semptomatik tedaviye alınan hastada trombosit sayısı kritik derecede düşük olmamasına rağmen, peteşi ve ekimozlar ortaya çıktı ve hemoptizi, hematemez ve melana başladı. Hastamızın etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testleri pozitif, fibrinojeni kanserli vak'alarımıza ait ortalamamızın bir hayli gerilerinde, F.V. aktivitesi normalin altında ve ancak bir defa bakılabilen fibrinojen-fibrin yıkım ürünleri normalin çok üzerinde bulunduğundan bu hastada da akut tüketim kuagülopatisi düşünüldü. Aile, stedayatlar dışında her türlü tedaviyi reddettiğinden heparin uygulanamadı ve hasta koma ile öldü.

**VAK'A—V:** V.M, 56 yaşında kadın. Hikayesine göre, iki hafta önce sağ supraklavikuler bölgede bir kitlenin varlığını hissederek doktora görünmüş. Muayenesinde sol ön göğüs duvarında ve koltuk altında da kitleler saptanınca kliniğimize gönderilerek yatırıldı. Fizik muayenede başlıca bulguları supfebril ateş, sağ supraklaviküler bölgede 2x3 cm çapında sert, çevresine infiltrate ağrısız; sol pektoral kısımda 1x1 cm çapında sert kitle, sağ akciğer alt kısmında matite ve solunum seslerinin kaybolması ile kosta kenarını 8 cm geçen sert, irregüler akciğer oluşturuyordu.

Semptomatik tedaviye alınan ve göğüs tüpü konulan hastanın solunum güçlüğü kısmen düzelmesine rağmen göğüs tüpünden massif kan gelmeye başladı. Hastaya ait kuagülasyon testlerini gösteren V. tabloda da görülebileceği gibi

Tablo - 2 : Vak'a II'nin kuagulasyon testleri.

Günler	Protrombin Z. %/akt.	Fibrinojen % mg	Trombo-sit mm <sup>3</sup>	F.V. % akt	F.VIII. % akt	trombin Zamani	Etanol Jeles.Z.	Protamin Pres. Z.	TRCHII Mcgr/cm <sup>3</sup>
1.	68	140	180.000	75	—	43	++	+	64
2.	—	70	42.000	75	—	32	+	++	—
3.	42	60	8400	40	—	35	+	++	128

Tablo-3 : Vak'a I ün kuagullasyon bulgulari:

Günler	Protrombin Z. %/akt.	Fibrinojen % mg	Trombo-sit mm <sup>3</sup>	F.V. % akt	F.VIII. % akt.	trombin Zamani	Etanol Jeles.Z.	Protamin Pres. Z.	TRCHII Mcgr/cm <sup>3</sup>
1.	42	110	10.000	—	—	—	++	+++	—
2.	42	—	15.000	80	100	40	++	++	—
3.	67	110	45.000	—	—	—	+	+	—
4.	—	—	46.000	—	—	56	+	+	—
5.	—	150	22.000	100	100	—	—	++	—
6.	52	20	10.000	—	—	340	+	+	512
7.	—	80	8.000	45	60	58	+	++	64
8.	40	70	12.000	—	—	64	+	+	—

Günler	Protrombin Z. % akt.	Fibrinojen % mg	F.V. % akt.	F.VIII. % akt.	Trombijn. Zamanı sn	Etanol Jeles. Z.	Trombesit-mm <sup>3</sup>	Protamin Pres. Z.	TRCHII Mcgr/cm <sup>3</sup>
1.	71	240	—	—	22	—	180.000	—	—
2.	—	270	100	100	24	—	180.000	—	—
3.	65	290	—	—	—	—	130.000	—	—
4.	—	270	100	100	—	+++	—	+++	—
5.	65	240	—	—	26	+	104.000	+	128
6.	—	250	60	80	22	+	106.000	+	—

Tablo - 4 : Vak'a IV ün koagilyasyon bulgulari.

Günler	Protrombin Z. % akt.	Fibrinojen % mg	F.V. % akt.	F.VIII. % akt.	Trombijn. Zamanı sn	Etanol Jeles. Z.	Trombesit-mm <sup>3</sup>	Protamin Pres. Z.	TRCHII Mcgr/cm <sup>3</sup>
1.	71	240	—	—	22	—	180.000	—	—
2.	—	270	100	100	24	—	180.000	—	—
3.	65	290	—	—	—	—	130.000	—	—
4.	—	270	100	100	—	+++	—	+++	—
5.	65	240	—	—	26	+	104.000	+	128
6.	—	250	60	80	22	+	106.000	+	—

Tablo - 5 : Vak'a II ün koagilyasyon bulgulari.

Tablo 5 Vak'a V11n koagulasyon bulgulari

Günlör	Protrombin Z: % akt.	Fibrinogen jeni % mg	Trombo-sit mm <sup>3</sup> % akt	F.V. % akt	F.VIII % akt.	Trombin zaman sn	Etanol Jcles.Z.	Protamin Pres.Z.	TRCHii Mcgr/cm <sup>3</sup>
1.	—	100	9000	40	85	31	++	++	—
2.	27	—	120.000	—	—	—	++	++	—
3.	40	130	212.000	50	100	28	++	++	32
4.	41	—	228.000	—	—	—	++	++	—
5.	36	110	195.000	66	100	—	++	++	—
6.	42	—	191.000	—	—	39	++	++	256
7.	—	165	177.000	50	—	—	++	++	—
8.	17	—	132.000	—	—	35	++	++	—
9.	—	—	128.000	—	—	—	++	++	—
10.	—	—	175.000	—	—	34	++	++	—
11.	—	90	10.000	30	100	37	++	++	—

Trombositler hızla azaldı ve akut tüketim kuagulopatisi düşünülerek yapılan testler bu şüpheyi kanıtladı. Buna dayanılarak i.v heparin tedavisine başlandı ve trombositlerde çok belirgin bir yükselme görüldü, göğüs tüpünden kanaması iyice azaldı. Fakat, heparin tedavisinin sürdürülmesine rağmen etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testleri pozitif olarak kaldılar; fibrinojende ve F.V. değerinde belirli bir düzelme olmadı; fibrinojen-fibrin yıkım ürünleri ise gittikçe artış gösterdi ve hasta cerebral kanama ile öldü.

### TARTIŞMA:

Sonuçlarımızı çok kısa olarak tartışmak istersek, Lösemi vak'alarımızda, özellikle akut tiplerde, vak'aların ortalama olarak % 10 kadarının akut tüketim kuagulopatisi içinde gelişen bir diyatez hemorajik sonunda öldüğü söylenebilir. J.P. Whitecar (5) adlı araştırmacı her 100 akut lösemiden 30 tanesinin kanamalarla öldüğünü, bunlarında 1/3 de nedenin akut tüketim kuagulopatisi olduğunu yazmıştır ki bu yayına göre akut lösemilerde akut tüketim kuagulopatisi ile ölüm % 9 oranındadır. Pitney (6), akut lösemilerde akut tüketim kuagulopatisinin tip seçmediğini belirtmiştir. Biz vak'alarımızın erişkin olmaları nedeni ile akut lenfoblastik lösemi vak'alarını inceleme olanağı bulamadık. Bu nedenle bir kanı belirtmek durumunda değiliz. Yalnız 13 kronik lösemi vak'asından hiç birinde akut tüketim kuagulopatisi görmediğimizi belirtmekle yetineceğiz.

Akut tüketim kuagulopatisinin solit tümörlerdeki sıklık derecesi ve kanama diyatezi yönünden klinik önemi konusunda yeterli bilgi veren bir yayına rastlayamadık. Bu durumun en çok metastazlı prostat kanseri vak'alarında görüldüğü bilinmekle birlikte (7) akciğer, gastro-intestinal sistem, meme, over, melanoma ve sarkomalarda da görüldüğü yazılmıştır (8-12). D.P. Thomas ve arkadaşları metastatik kanser vak'alarında, tehlikeli derecede olmamakla birlikte fibrinolitik durumun şiddetlendiğini ve fibrinojen-fibrin yıkım ürünlerinin yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (13). Literatürde rastladığımız kadarıyla tüketim kuagulopatisi gösteren kanser vakalarının hemen hepsi hastalığı oldukça ilerlemiş ve yaygın metastazları olan vak'alardır. Bu konudaki yayınların bir kısmının hiper kuagulabilite, diğer bir kısmının ise artmış fibrinolitik aktiviteden bahsetmeleri manidardır (14-17). Primer fibrinolizin ender bir durum olduğu eğer gerçek ise, malign hastalıklardaki artmış fibrinolitik aktivite durumunu yaygın damar içi, pıhtılaşmanın bir sonucu, yani sekonder bir durum olarak kabul edebiliriz (18).

1972 Ağustosunda, Washington'da yapılan uluslararası tromboz ve hemostaz toplantısında İsveçli bir grup araştırmacı (Stig Carlsson, Ulla Hedner ve Inga Mariye Nilsson) (19), uzak metastazlar yapmış kanser vak'alarının % 85 inde, metastaz yapmamış kanser vak'alarının ise % 17 sinde anormal derecede yüksek fibrinojen yıkım ürünlerine rastlandığını bildirmişler ve pozitif sonuca uzak metastazın çok erken ve duyarlı bir belirtisi ve dolayısıyla kötü bir prognoz bulgusu



- 6- Pitney, W.R.: Disseminated intravascular coagulation, seminars in Hematology, 8: No. 4, 1971.
- 7- Jurgens, R., Trautwein, H.: Über Fibrinopenie (Fibrinogenopenie) Beim erwachsenen, nebst bemerkungen über die Herkunft des Fibrinogens, Dtsch. Arch. Klin. Med., 1969; 28; 1930.
- 8- Risak, E.: Die Fibrinopenie, z. Klin. Med., 128: 605, 1935.
- 9- Fleischhacker, H.: Über die herkunft der plasmaciweisskörper, Wien. Arch. Inn. Med., 34: 96, 1940.
- 10- Biben R.L., Tyan, M.L.: Hemorrhagic diat hesis in carcinoma of the stomach: A case report. Ann. Intern. Med., 49: 917, 1958.
- 11- Rösner, F., Ritz, N.D.: The Defibrination syndrome, Arch. Intern. Med. 117: 17, 1966.
- 12- Johnson, A.J., Merskey, C.: Diagnosis of diffuse intravascular clotting: Its relation secondary fibrinolysis and treatment with heparin, Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Suttuttg.) Suppl., 20: 16u, 1966.
- 11- Thomas, D.P., Niewiarowsky, S., Myers, A.R., Bloch, K.J., Colman, R.W.: A Comparative study of four methods for deteching fibrinogen degradation products in patients with various diseases. The new England J. Med. 283: 24-70, 1970.
- 14- Davis, R.P., Theologides, A., Kennedy, B.J.: Comparative Studies f blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and nonmalignant diseases, Ann. Intern. Med., 71: 67-80, 1969.
- 15- Amundsen, M.A., Spittel, J.A.Jr., Thompsor, J.H.Jr., Owen, C.A.Jr: Hypercoagulabili tay associated with malignant disease and and with the postoperative state. Evidence for elevated levels of antihemophilic globulin. Ann. Intern. Med. 58: 608, 1963.
- 16- Frick, P.G.: Acute hemorrhagic syndrome with hypofibrinogenemia in metastatic cancer. Acta Haemat. (Basel) 16: 11, 1956.
- 17- Mc Kay, D.G.: Disseminated intravascular Coagulation. An intermediary mechanism of Disease. Harper and publishers. N. York. 18965.
- 18- Brown, R.C. Compbell, D.C., Thompson, J.H. Jr.: Increased fibrinolysis with malignant disease. Arch. Intern. Med. 109: 201. 1942.
- 19- Carlsson, S., Hedner, U., Nilson, I.M.: Cancer and fibrinogen degradation products (FDP). The ihternational Society on Thrombosis and Haemostasis II. Congress. Washington D.C. August 22-26, 1972. Abstracts, S: 320.

- 20- Baker, W.G., Bang N.U., Nachman, R.L., Raafat, F., Horowitz, H.I.: Hypofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia treated heparin: With autopsy findings of widespread intravascular clotting. *Ann. Intern. Med.* 61: 116, 1964.
- 21- Michaels, L.: Cancer incidence and mortality in patients having anticoagulant therapy, *Lancet*, 2: 832, 1964.