

TÜKETİM KOAGULOPATİSİNİN TARİHÇESİNE KISA BİR BAKIŞ

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xx)

ÖZET :

Son 20-25 yıla ait klinik gözlemler ve deneysel çalışmalar yaygın damar içi pıhtılaşmanın ve tüketim koagülopatisinin bir çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Konu halen güncelliğini korumaktadır. Bu amaçla tarihçesi kısaca gözden geçirilmiştir.

GİRİŞ :

Son 20-25 yıl içinde yapılan geniş klinik, patolojik ve deneysel çalışmalar, bir çok hastalıklarda, yaygın damar içi pıhtılaşmanın ve tüketim koagülopatisinin başlıca temel patojenetik mekanizmalardan biri olduğunu ortaya çıkarmıştır(1).

Bu konuda ilk gözlemler ve yayınlar yirminci yüzyılın başında obstetrik vak'alar üzerinde başlamış ve 1901 yılında De Lee bir abruksiyö plasenta vak'asındaki ağır hemorajik durumu, latent halden manifest hale gelen bir hemofili olarak yayınlamıştır (2). Diechmann ise 1936 da, abruksiyö plasenta ve eklampsili hastalarda ansızın ortaya çıkan şiddetli hemorajik durumu, aslında normalin çok üzerinde bulunan fibrinojenin veya fibrinin normalin çok altında değerlere inmesi ile açıklamaya çalışmıştır (3).

1941 yılında Danimarka'da Dam, Larsen ve Plum abruksiyö plasenta vak'alarında, klinik gidişin çok şiddetli olduğu durumlarda, fibrinojen ile birlikte trombositlerin de çok düşük değerlere indiğini görmüşlerdir (2). Schomork ve Schneider korionik trofoblastik maddelerin sistemik kan dolaşımına yavaş, fakat sürekli bir şekilde, boşaltılması ile kronik ve yavaş bir yaygın damar içi pıhtılaşmanın gelişebileceğini ileri sürmüşler ve Schneider, 1947 de heparin gebelik toksemisinde tedavi edici olarak kullanılmasından bahsetmiştir⁴. Bu araştırmacı ayrıca, eklampside ve plasentanın erken ayrılması halinde ortaya çıkan patolojik durumları, desidua ve plasentadan tromboplastinin, annenin kan dolaşımına geçmesiyle açıklamaya çalışmıştır. Bu durum daha sonra "gebeliğin tromboplastin komplikasyonu" diye de adlandırılmıştır (5).

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı. Prof. Dr.
(xx) Uz. Dr.

Sonraki yıllarda intrauterin ölüm, septik düşük ve amniotik sıvı embolisinde de şiddetli hipo yahut afibrinojenemi hasil olabileceği gösterilmiş ve Ernest Page, 1948 deki Milletlerarası ana sağlığı komitesinde ilk olarak "Defibrinasyon" terimini kullanmıştır(6). Bundan bir yıl sonra, 1949 da Maloney, Egan ve Gorman fibrinojen infüzyonuile bu hastaları tedaviye çalışmışlardır (7). Daha sonra, bu hastalarda, bilhassa klinik tablonun şiddetli olduğu durumlarda yalnız fibrinojen ve trombositlerin değil, başta faktör II,V ve VII olmak üzere, koagulasyonla ilgili diğer bazı komponentlerin de azalabileceği gösterilmiştir. (8) Deha sonra, Lasch ve arkadaşları "Tüketim koagulopatisi" terimini kullanmaya başlamışlardır (9-10) Mc Kay ve arkadaşları ise, bu komplikasyonla ölen jinekoloji vakalarında karaciğer, dalak, kalp, böbrekler ve akciğerlerde fibrin trombuslarının varlığını göstermişlerdir(11).

Bu gözlemleri takiben, insanda tüketim koagulopatisine yol açabilen klinik sendromlar daha sıklıkla tanınmaya başlamış ve 1965 te yayımlanmış olduğu monografında, Mc Kay, çeşitli intravasküler hemoliz hallerinde, doku ekstralarının dolaşım kanına geçtiği durumlarda, bakteriyel endotoksemide, antijen-antikör kompleksleri oluşumunda, kimyasal ve fiziksel etkenlere maruz kalmalarda, anoksemide, damar endoteli yıkımın da, dolaşımda fibrinolitik inhibitörlerinin varlığında, trombositemide ve diğer bazı durumlarda yaygın damar içi pıhtılaşmanın ve ve ağır trombo-hemorajik komplikasyonların meydana gelebileceğini belirterek, kırktan fazla sendromdan bahsetmiştir (1)

Neoplastik hastalıklarla tromboz ve kanama arasındaki ilişkilere ait ilk gözlemler ise, yüz yıl kadar geriye gider. 1873 te Trousseau, (12) 1900 da ise Osler ve Mc Crae(13), kanser ve venöz tromboz" arasındaki ilişkilere ilk olarak dikkati çekmişlerdir. Bu kombinasyon, sonradan Trousseau beirtisi olarak adlandırılmıştır. Kanserli hastalarda kanamaya sıklıkla rastlanmasına ait gözlemlerde yaklaşık olarak aynı zamanda başlamış, fakat sebep olarak hemen daima damarların tümör tarafından direkt istilası ve aşınarak yırtılması düşünülmüş; hemostatik bir bozukluk konu edilmemiştir. Bu konuda ilk gözlem 1930 da Jurgens ve Trautwein tarafından, kemik iliğine yaygın metastazları olan bir prostat kanseri vak'ası üzerinde yapılmış, hastadaki şiddetli kanama diyatezi %60 mg. a kadar inmiş olan hipofibrinojenemiile açıklanmıştır (14) Araştırmacılar hipo fibrinojenemiyi açıklayabilmek için, kemik iliğinin fibrinojen yapımında bir rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Bunu, hipofibrinojenemi ile birlikte kanama diyatezi gösteren diğer tip kanserlere ait yayınlar izlemiştir (15,16).

Hipofibrinojenemi konusundaki başlıca buluşlardan biri, 1952 de Tagnon ve arkadaşlarının yine bir prostat kanseri vak'asında, hasta plasmasının ve tümör ekstrelerinin fibrinolitik aktivite gösterdiğini, ortaya çıkarmaları olmuştur. (17) Hipofibrinojenemi yanısıra, faktör II ve V'inde azaldığı gösterilmiş ve bu tarihten sonra literatürde buna benzer bir çok vak'alar yayımlanmaya başlamıştır (18,19,20) Bu arada, metastaz yapmış diğer tip kanser vak'alarında da fibrinolitik aktivitede

artma olabileceği ve bu sırada sadece faktör II ve V in değil, faktör VIII ve trombositlerle, koagülasyon sırasında harcanmayan diğer faktörlerin de azalma gösterebileceği dikkati çekmiştir. (21,22,23) Bazı kanser vak'alarında plazmada, yüksek miktarda kriyofibrinojenin tesbit edilmesi, bu maddenin fibrinojenin polimerizasyonunda bir ara ürün olarak düşünülmesi nedeniyle, anormal bir damar içi pıhtılaşmasının varlığına delil sayılmıştır (24,25)

Bu arada kanın pıhtılaşması ile kanser lokalizasyonu arasındaki ilişkiler de açıklanmaya çalışılmış; yüzyılın başlarında (1903) Schmidt, kanser nedeniyle ölen hastaların akciğerlerini incelediğinde, pulmoner arterin küçük dallarında damar duvarlarına yapışmış kanser hücrelerinin, trombosit kümeleri ve bazan fibrin ağlarıyla çevrili olduğunu görmüştür. (26). Schmidt'in gözlemleri daha sonraki postmortem histopatolojik çalışmalar ve özellikle Godd tarafından yapılan hayvan deneyleriyle de doğrulanmıştır (27). Bu araştırmacı tavşanların kulak memesi ve mezenterik arteri içine enjekte edilen, asitik V2 kanser hücrelerinin damar endoteline yapıştığını, bunu hücrenin çevresinde bir fibrin ağı oluşumunun izlediğini göstermiştir. Bu gözlem, dolaşım kanındaki neoplastik hücrelerin, damar içinde fibrin formasyonuna sebep olabileceğini kesin olarak göstermektedir. Bu olaydan, tümör hücreleri tarafından salgılanan tromboplastine benzer maddeler, mûsin ve bazı proteolitik enzimler sorumlu tutulmuşsa da, rol oynayan asıl faktörün ne olduğu henüz kesinlikle bilinmemektedir.

O'Meara 1958 de CCF yani "Cancer coagulative factor" kavramını ileri sürmüştür(28). Bu araştırmacıya göre CCF, kanser hücrelerinde ve fetal dokularda daim bulunan, fakat kolon hariç, erişkin insan dokularında bulunmayan bir maddedir. Bu madde kanser hücrelerinin çevresinde bir fibrin ağı oluşumuna yol açmakta ve bu hücreler fibrinolitik aktiviteden yoksun oldukları için hücre ve fibrin kümeleri eritilemeyip organizasyona ugramaktadır. Böylece metastatik odaklar meydana gelmektedir. İnsan ve hayvan tümörlerinde fluoresan antikor metodu ve otoradiyografi ile fibrinin gösterilmesi de bu gözlem ve düşüncü destekler özelliğindedir (29).

Bütün bunlar, araştırmacıları, kanserin, özellikle yüksek tromboplastik gücü olan tiplerin, yaygın damar içi pıhtılaşmaya ve bunu takiben de hipofibrinojenemiye, daha doğrusu tüketim koagülopatisine yol açabileceği noktasına getirmiştir.

Bu gün, bu klinik tabloya 20-25 yıl öncesine göre çok daha sıklıkla rastlandığı bir gerçektir. Bununla beraber bu konuda yayınlanan vak'aların çoğu, daha ziyade ağır klinik kanama tablosu gösteren vak'alardan ibarettir. Hastalığın tanısı konusunda geliştirilmiş olan laboratuvar metodları, bu güne sadece klinik yönden belirli durumları değil, pek hafif ve klinikte hiç bir belirti göstermeyen yaygın damar içi pıhtılaşma durumlarını da ortaya çıkarabilecek ve değerlendirebilecek kadar geliştirilmiştir. Kanama, pıhtılaşma, protrombin zamanı, fibrinojen ölçümü ve trombosit sayımı gibi kısmen bilinen testlerin yanısıra, doğrudan doğruya fibrinojen ve -fibrin yıkım ürünlerini aramaya yönelen tanned red cell hemagg-

lutinasyon inhibisyon immunoassay (TRCHII) testi, stafilokok kümeleşme testi, immunodiffüzyon testi, etanol jelasyon ve protamin presipitasyon testleri, plasmin ve plasminojen ölçümleri ve diğer bazı testler klinik laboratuvarlarında kullanılmaya başlanmıştır. (30,31,32,33,34)

Hastalığın tanısı, etiyolojisi, patogenezi ve patolojisi konularında ulaşılan başarılarla rağmen, tedavi konusunda aynı derecede varlık gösterilememiştir. Etiyolojik sebebe yönelen bir tedavinin yanı sıra, heparin halen en ümit verici tedavi şekli olmakta devam etmektedir. (35,36,37)

SUMMARY

A BRIEF REVIEW OF THE HISTORY OF CONSUMPTION COAGULOPATHY,

Clinical observations and experimental studies of last 20-25 years have shown that diffuse intravascular clotting and consumption coagulopathy may play an important role in pathogenesis of many diseases. The subject is still continuing to be up-to-date. For this, the history of it was reviewed briefly.

KAYNAKLAR

- 1- Mc Kay, D.G.: Disseminated Intravascular Coagulation. An Intermediary Mechanism of Disease. Harper and Publishers. N. York, 1965, s. XIII.
- 2- Mammen, E.F. Anderson, G.F. Barnhart, M.I.: Disseminated Intravascular Coagulation. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1969, P. 11 ve 215.
- 3- Dieckmann, W.J.: The Toxemias of Pregnancy, 2nd ed., C.V. Mosby Comp., Saint Louis, 1952, p. 16.
- 4- Schneider, C.L.: Thromboplastin complications of late pregnancy, in: Toxemia of Pregnancy, Human and Veterinary. A Ciba Foundation Symposium. Blakiston, Philadelphia, 1950, p. 63.
- 5- Scheider, C.L.: Rupture of the basal (decidual) plate in abruptio placentae. A pathway of autoextraction from the decidua into the maternal circulation, from the decidua into the maternal circulation, Amer. J. Obstet. Gynec., 6: 1078, 1952.
- 6- Page, E.W.: Placental dysfunction in eclamptogenic toxemia, Obstet. Gynecol. Survey. 3: 615, 1948.
- 7- Maloney, W.C.W., Egan, W.J., Gorman, A.J.: Acquired afibrinogenemia in pregnancy, New Engl. J. Med., 240: 596, 1949.

- 8- Rapaport, S.I., Hjort, P.F., Palch, M.J. and Jeremic, M.: Consumption of serum factors and prothrombin during intravascular clotting in rabbits, *Scand. J. Haemat.*, 3 : 59-75, 1966.
- 9- Lasch, H.G. Krecke, H.I., F. Rodriguez-Erdmann, H.H., Jessner, G.S.: Verauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie). *Folia Haemat. (N.F.)* 6:325, 1961.
- 10- Lasch, H.G., Roka, L., Heene, D.: The defibrination syndrome, *Thrombos. Diathes. Haemorrh. Stuttg. Suppl.*, 20:97, 1966.
- 11- Mc Kay, D.G., Merryl, S.J., Weirner, A.E., Hertig, A.T., Reid, D.E.: The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Schwartzman phenomenon. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 66: 307, 1953.
- 12- Trousseau, A.: *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*, 5th ed., J.- B. Bailliere et fils, Paris, Vol. 3, 1877, p. 94.
- 13- Osler, W., W., Mc Crae, T. : Latent cancer of the stomach, *Philadelphla Men. J. s.* 245, 1900.
- 14- Jurgens, R., Trautwein, H.: Über fibrinopenie (Fibrinogenopenie) beim erwachsenen, nebst bemerkungen über die Herkunft des Fibrinogens, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 169: 28, 1930.
- 15- Rilak, E.: Die fibrinopenie, *Z. klin. Med.*, 128: 605, 1935.
- 16- Fleischhacker, H.: Über die herkunft der plasmaciweissköprep, *Wien. Arch. Inn. Med.*, 34: 96, 1940.
- 17- Tagnon, H.J., Whitmore. W.F. Jr., Shulman, N.R.: Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate, *Cancer.* 5:9, 1952.
- 18- Andersson, L.: Fibrinolysis in patients with prostatic cancer, *Acta Chir. Scand.* 126:172, 1963.
- 19- Bergen, S. Jr., Schilling, F.J. Circulating fibrinolysin in a case of prostatic carcinoma with bony metastases, *Ann. Intern. Med.*, 48: 389, 1958.
- 20- Kellock, I.A., Gallagher, N.: Metastatic carcinoma of the prostate and bleeding, *Birt. Med. J.*, II: 487, 1958.
- 21- Biben, R.L., Tyan, M.L.: Hemorrhagic diathesis in carcinoma of the stomach: A case report, *Ann. Intern. Med.*, 49: 917, 1958.
- 22- Rosner, F., Ritz, N.D.: The defibrination syndrome, *Arch. Intern. Med.*, 117: 17, 1966.

- 23- Johson, A.J., Merskey, C.: Diagnosis of diffuse intravascular clotting: Its relation to secondary fibrinolysis and treatment with heparin, *Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stutg). Suppl.*, 20: 161, 1966.
- 24- Korst, D.R., Krotochvil, C.H.: "Cryofibrinogen" in case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans, *Blood*, 10: 945, 1955.
- 25- Mossesson, M.t., Colman, R.W., Sherry, S. : Chronic intravascular coagulation syndrome: Report of a case with sepecial studies of an associated plasma cryoprecipitate "Cryofibrinogen", *New Engl. J. Med.* 278: 815, 1968.
- 26- Brinkhaus, K.M., Wright, I.S., Koler, F., Streuli, F., Duckert, F.: *Diffuse Intravascular Clotting*, F.K. Schattauer. Verlag. Stuttgart, 1966. p. 147.
- 27- Wood, S. Jr.: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber, *Arch. Path.*, 66:550-568, 1958.
- 28- O'Meara, R.A.Q.: Coagulative properties of cancers, *Irish. J. Med. Sci.*, 6: 6: 474-479, 1958.
- 29- Spar, I.L., Harper, P.V., Bale, W.F., Mc Cardle, D.J., Goodland, R.L.: Localization of I 131-labeled antibodies to fibrinogen human tumors, *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*, 4: 65, 1963.
- 30- Niewiarowsky, S., Gurewich, V.: Laboratory identification of intravascular coagulation, *J. Lab. Clin. Med.*, 77: No. 4, 1971.
- 31- Hawiger, J., Niewiarowsky, S., Gurewich, V., Thomas, D.P.: Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test, *J. Lab. Clin. Med.*, 54: No. 1, 1970.
- 32- Merskey, C., Kleiner, G.J., Johnson, A.J.: Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment, *Blood*, 28: No.1, 1966.
- 33- Pitney, W.R.: Disseminated intravascular coagulation, *Seminars in Hematology*, 8: No. 1, 1971,
- 34- Godal, H.C., Abilgaard, U., Kierulf, P.-Szpit. Ullleval, Oslo-Gyrec. Pol. 1970 41-9. sayfa: 971-975-den. *Excerpta Medica Vol: 5,11, Hematology section 25 Nov. 1971. Abst. No: 11.3-33122.*
- 35- Mc Kay, Donald G.: Progress in disseminated intravascular coagulation, *Calif. Med.*, 3: 3, 1969.
- 36- Karakatkin, M.: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Pediatric Clinics of North America*, 18: No.23-38, 1971.
- 37- Merskey, C., Johnson, A.J. Pert, J.H., Wohl, H.: Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome: Effect of heparin administration, *Blood*, 24: 71, 1964.