

YAYGIN DAMARIÇİ PIHTILAŞMASI

Dr. Gülten TANYERİ*

ÖZET

Yaygın damariçi pıhtılaşması pek çok hastalıkların seyri sırasında sekonder olarak ortaya çıkabilen ve son zamanlarda üzerinde çok durulan bir sendromdur. Yaygın damariçi pıhtılaşmasında trombosit, protrombin, faktör II, V ve VIII yapımından fazla kullanıldıkları plazmada miktarları azalır. Diğer bir deyimle plazma serum haline dönüşür. Fibrinogen, fibrin haline çevrilerek damar içerisinde yaygın mikrotrombuslara, bazan yerel doku nekrozlarına yol açar. Bu yazıda sendromun klinik ve labratuvar bulguları ile tedavisi üzerinde durulmuş, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Yakın zamanlara kadar değişik hastalıklarda hipotansiyon, trombositopeni ve kanamalarla süratle ölen ve kan transfüzyonlarının klinik seyri değiştirmedigi bazı hastalarda ölüm nedeni bilinmez veya genellikle primer hastalığa bağlanırdı. Fakat kesinlikle bilinen tek şey, yaygın kanamaların ortaya çıktığı bu devrede prognozun fevkalâde kötü olduğu idi. Bu gün benzer vakaların çoğu yaygın damar içi pıhtı-

laşması adı altında incelenmektedir.

Yaygın damar içi pıhtılaşması (disseminated intravascular coagulation) ortaya çıkan çeşitli klinik belirtilerine uyularak, defibrinasyon sendromu (1) ve tüketim koagulopatisi (consumption coagulopathy, verbrauchskoagulopathie) (2) gibi değişik şekillerde isimlendirilmiştir.

Zedelenmiş veya yaralanmış bir damardan akan kanın fizyolo-

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

jik olarak kendiliğinden durması, damar dışı, damarsal ve damar içi kuvvetlerin etkisi altındadır. Damarları çevreleyen deri, deri altı dokusu ve kas gibi dokular damar dışı kuvvetleri teşkil ederler. Bunların etkileri kitle, tonus, gerginlik ve elastikiyet gibi özelliklerine bağlıdır. Damarsal kuvvet, damarın kendisine ait olup, damarın büyüklüğü, tonusu, yeri, beslenme durumu ve yaşı ile ilgilidir. Damar içi kuvvetler ise trombosit ve koagulasyon faktörleridir. Damarlarda herhangi bir zedelenme veya yaralanma olunca süratle vazoz-

konstrüksiyon husule gelir, kanda ki trombosit yırtılmış olan intima ya yapışırlar. Bu arada plazmada koagulasyon mekanizması harekete geçerek, fibrin teşekkülü ile sonlanır. Husule gelen fibrin tıkaçı, vasküler reaksiyonla beraber, eğer büyük değilse yırtılan damardaki açıklığı kapatır. Aktif hale gelen doku tromboplastini de damar dışına çıkan kanı pıhtılaştırır. Normal koagulasyon mekanizmasında rolü olan koagulasyon faktörleri uluslararası bir komite tarafından Tablo: 1 de gösterildiği gibi numaralandırılmıştır.

TABLO 1.
Plazma ve Serumda Mevcut Koagulasyon Faktörleri

Faktör:	Plazmada	Serumda
I Fibrinojen	%200-400 mg.	Mevcut değil
II Protrombin	% 75-125	% 5
III Doku faktörü, doku tromboplastini		
IV Kalsiyum		
V Labil faktör, pro-akselerin	% 75-125	Mevcut değil
VII Stabil faktör, prokonvertin	% 75-125	Mevcut
VIII Antihemofilik faktör	% 50-200	Mevcut değil
IX Plazma tromboplastik komponent, Christmas faktörü	% 50-200	Mevcut
X Stuart-Prower faktörü	% 75-125	Mevcut
XI Plazma tromboplastin antedant	% 70-130	Mevcut
XII Hegeman faktörü	% 70-130	Mevcut
XIII Fibrini stabilize eden faktör	% 50-200	Mevcut değil

Faktör I (Fibrinojen): Karaciğerde yapılır. En ağır plazma proteinlerinden birisidir. Molekül ağırlığı 340.000 dir. Plazma proteinleri arasında suda en az eri-

yenidir. Pıhtılaşma sırasında sarfedildiğinden serumda bulunmaz. Plazma konsantrasyonu 200-400 mg. dir.

Faktör II (Protrombin): Karaciğer parankima hücrelerinin mikrozomlarında sentez edilen, depo edilebilen bir faktördür. Yapımı için K vitaminine ihtiyaç vardır. Molekül ağırlığı 62.700 olan bir glukoproteindir. Elektroforezde alfa -2- globulinlerle birlikte hareket eder, öglobulin tabiatındadır. Serumda çok az miktarda bulunur.

Trombin: Molekül ağırlığı 8.000 dir. Trombin genellikle plazmada inaktif şekli olan protrombin halinde bulunur. Elektroforezde plazmanın albumin gurubu proteinleri gibi hareket eder. Fibrinojenden fibrin teşekkülünü katalize eder. Plazmada biri albumin, diğeri globulin olan iki inaktivatörü vardır. Heparin antitrombinik bir etkiye sahiptir. Bunu albumin inaktivatörü yoluyla yapar. Ayrıca fibrin teşekkülünde fibrin üzerine adsorbe olarak sarfedilir ki bu da trombinin üçüncü inaktivasyon şeklidir.

Faktör III (Tromboplastin): Protrombinin trombine dönüşünü sağlar. Doku ve kan tromboplastininin fizyolojik ve antijen özellikleri farklıdır. Doku tromboplastini vücutta yaygın olarak bulunan bir hücre içi maddesidir. En yüksek konsantrasyonda beyin, akciğerler, plasenta, timus ve testislerde bulunur. Eritrositlerde de eritrositin adı verilen, tromboplastin etkisine sahip bir fosfolipid mevcuttur.

Faktör IV: Kalsiyumdur. Koagülasyonun birçok safhalarında rol oynar.

Faktör V (Proakselerin): Karaciğerin parankima hücrelerinde yapılır. Oda sıcaklığında bekletilen plazmada 48 saatte kaybolur. Serumda yoktur 56 C. derecede ve pH 10.5 da tahrip olur. Elektroforezde beta ve gama globulinler arasında hareket eder.

Faktör VII (Prokonvertin): Karaciğerde yapılan bir globulindir. Plazma ve serumda bulunur. Koagülasyonda sarfedilmez. Isıtma ve bekletmeye dayanıklıdır. Elektroforezde beta globulinlerle birlikte hareket eder. Yapımı için K vitaminine ihtiyaç vardır.

Faktör VIII (Antihemofilik faktör): Çok labildir. Plazmada mevcuttur, serumda bulunmaz. İnorganik çökeltilere adsorbe olmaz. Elektroforezde beta globulinlerle birlikte hareket eder. Molekül ağırlığı 200.000 dir. Retiküloendotelial sistem tarafından yapıldığı düşünülmektedir. Eksikliğinde Hemofili A hastalığı görülür.

Faktör IX (Plazma tromboplastik komponent): Karaciğer parankim hücrelerinde yapılır. Yapımı için K vitaminine ihtiyaç vardır. Aliminyum hidroksit ve baryum sülfat ile adsorbe edilebilir. Konjenital eksikliğinde Christmas hastalığı görülür.

Faktör X (Stuart-Prower faktörü): Karaciğerde yapılır, yapımında K vitaminine ihtiyaç vardır. Plazmada ve serumda mevcuttur. Molekül ağırlığı 87.000 dir. Odasıcaklığında birkaç gün dayanır. Serumda 56 C. derecede

birkaç dakikada parçalanır. İnorganik çökeltilere adsorbe olur. Elektroforezde plazma albuminleri ile beraber hareket eder. Doku, kan tromboplastinleri ile fosfolipidlerin tüm pıhtılaştırıcı etkilerini gösterebilmeleri için gereklidir.

Faktör XI (Plazma tromboplastin antedant): Stadil bir faktördür. Plazma ve serumda bulunur. Elektroforezde beta -2-globulinlerle birlikte hareket eder. Soğukta bekletmekle veya durdurmakla aktivitesi artar.

Faktör XII (Hageman faktörü): Nerede yapıldığı henüz bilinmemektedir. Plazma ve serumda mevcuttur. Baryum sülfata çok az adsorbe olur. Elektroforezde beta -2-globulinlerle gama globulinler arasında hareket eder. Eksikliğinde anormal kanama görülmez. Yüzeyel aktivasyonda rol alan bir faktördür. Kan adeta silikonize bir karekterde olan damar sisteminde dolaşırken aktivasyon göstermez, fakat yabancı bir yüzeyle temas ettiği zaman aktivasyon başlar.

Faktör XIII (Fibrini stabilize eden faktör): Plazmada inaktif halde bulunur. Trombinin etkisi ile aktifleşir. Fibrin teşekkülünden sonraki safhada etkilidir. Fibrin monomerlerinin teşkil ettiği pıhtı gevşektir. Faktör XIII fibrinin stabil hale gelmesini sağlar.

Koagulasyon teşekkülünde genel olarak kabul edilen en son görüşlerden birisi Macfarlane ve

arkadaşlarının cascade (3, 4), Ratnoff'un şelâle (waterfall) (5) diye isimlendirdikleri pıhtılaşma mekanizmasıdır. Buna göre reaksiyonlar zincirleme bir şekilde devam eder. Aktive olan her faktör (enzim), bir sonraki inaktif faktörü (substrate) aktive eder. Koagulasyon iki ayrı yoldan aktive olabilmektedir: İntrinsek sistem, ekstrinsek sistem. İntrinsek sistem damar içerisinde cereyan eder, burada doku sıvılarının herhangi bir rolü yoktur. Yüzeyle temas, kollajen ve diğer negatif yüklü maddelerin tesiri ile faktör XII (Hageman faktörü) aktive olur (6, 7). Aktifleşen faktör XII plazmada mevcut diğer bir koagulasyon faktörü, faktör XI üzerine etki ile onu aktif hale getirir. Aktive edilmiş faktör XI, inaktif faktör IX u kalsiyum iyonlarının varlığında aktif hale çevirir. Aktif hale gelen faktör IX, faktör VIII i aktive eder. Bunun için kalsiyum iyonlarına ve fosfolipide ihtiyaç vardır. Aktif faktör VIII, faktör X'u aktive eder, bu reaksiyon için kalsiyum iyonları gereklidir. Aktive edilmiş faktör X kalsiyum iyonları ile fosfolipidlerin varlığında, inaktif faktör V'i aktive eder. Aktif faktör V de, protrombini trombine parçalar. Trombin de fibrinogeni fibrin haline çevirir (Tablo: 2).

Doku ekstrinsek (tromboplastin) kana dışardan eklenmesi ile husule gelen pıhtılaşma ekstrinsek pıhtılaşmadır. Ekstrinsek sistem reaksiyonları int-

rinsek sistemdeki kadar incelikleri ile bilinmemektedir. Doku tromboplastini, faktör VII yi aktive edilmiş bir enzime dönüştürür. Aktive edilmiş faktör VII de kalsiyum iyonlarının varlığında faktör X u aktive eder. Koagülasyonun bundan sonraki kısımları aynen intrinsek sistemde olduğu gibi devam eder (Tablo 2).

Aktive edilmemiş koagülasyon faktörlerinin ömrü beş saat (faktör VII) ile beş gün (fibrinogen ve faktör XIII) arasında değişmektedir (8). Aktive edilmiş koagülasyon faktörleri ise, dolaşımdan süratle kaybolurlar. Örneğin faktörler X ve XI karaciğer hücreleri tarafından, daha büyük moleküllu olan protrombinaz, mikroskobik fibrin lifleri ve doku tromboplastini ise retikuloendotelial sistem tarafından dolaşımdan temizlenmektedir (9, 10).

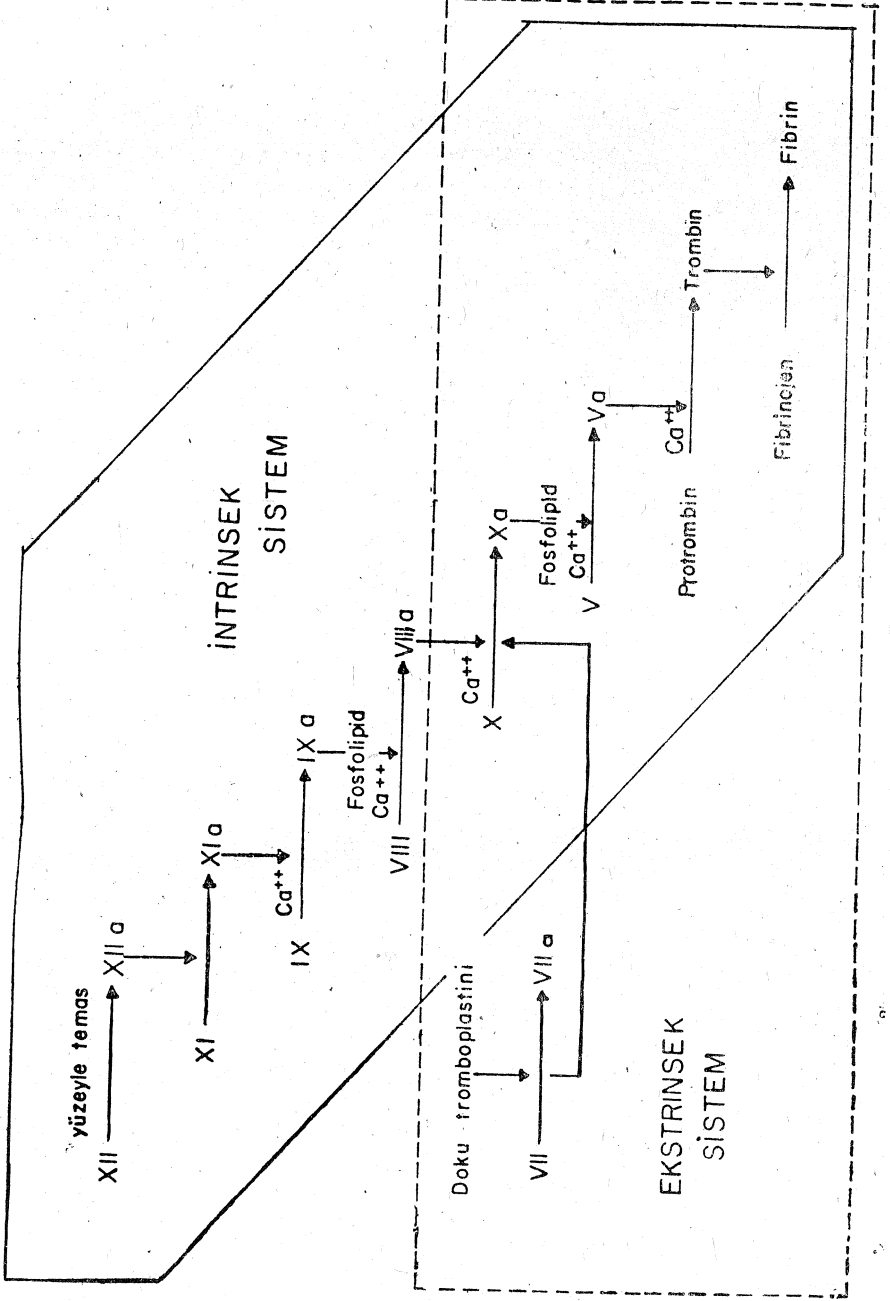
Yaygın damar içi pıhtılaşmasında damar dışı koagülasyonda olduğu gibi doku tromboplastininin dolaşıma karışması veya intrinsek sistemin ilk safhasındaki maddelerin aktivasyonuna sebep olabilecek herhangi bir olay koagülasyonu başlatır. Koagülasyon bir defa başladı mı devam eder, sonunda protrombin trombine çevrilir. Bununla beraber, vücut muhtelif yollarla protrombinin trombine dönüşünü engellemeye çalışır. Bir taraftan karaciğer doku tromboplastinini ve aktive edilmiş faktör IX, X, XI i ortadan kaldırırken, diğer yandan

mevcut normal kan akımı ile dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonu düşürülerek protrombinden trombin teşekkülünün hızı yavaşlatılır. Ayrıca etkileri nisbeten yavaş ve invivo etkileri kesin olarak gösterilememekle beraber dolaşımdaki inaktivatörler devamlı olarak protrombin ön maddelerini inaktive etmek suretiyle antitrombinik etki gösterirler. Eğer bu koruyucu antitrombinik etkileri yenecek kadar yeterli trombin ortaya çıkacak olursa o zaman yaygın damar içi pıhtılaşması görülür. Böylece vücudun birçok organlarında fibrin toplanır. Pıhtılaşma sırasında trombositler, faktör V, VIII, protrombin ve fibrinogen kullanıldıklarından kandaki seviyeleri belirli derecede düşer.

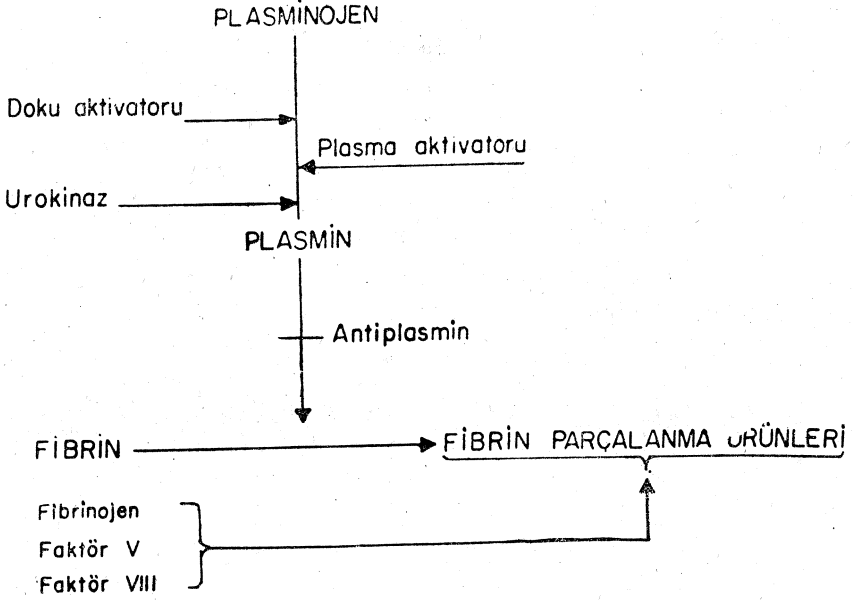
Kapillerde toplanan fibrin trombusları yerel iskemiye sebep olurlar. Husule gelen yerel anoksi ve iskemi nedeniyle sekonder ve kompensatuvar olarak fibrinolitik sistemin eriyebilen doku aktivatörleri salgılanır. Gerek doku aktivatörleri gerekse diğer trombin etkisi ile plazmada inaktif halde bulunan plasminogen (profibrinolizin) plazmine (fibrinolizin) çevrilir. Plasmin de biriken fibrini eriyebilen fibrin parçalanma ürünlerine (FPÜ) dönüştürür (11, 12). (Tablo: 3). Bunlar da antikoagulan etki göstererek damar içinde pıhtılaşmanın ilerlemesini durdurmağa çalışırlar.

Yaygın damar içi sendromuna neden olabilecek çeşitli has-

TABLO 2
İntrinsek ve Ekstrinsek Kan Koagülasyonu



TABLO 3
Fibrinolitik Sistemin Aktivasyon Mekanizması



talıklar vardır. Bunlar aşağıda gösterilmiştir :

1 — Enfeksiyonlar :

Bakteriyel : Gram negatif septisemiler, meningokok, E. Coli, salmonella tifoza, psödomonas, proteus, klebsiella, aerobakter aerogenez, pnömokok, beta hemolitik streptokok septisemileri ve miliar tüberküloz,

Riketzial : Kayalık dağlar le- keli humması, Scrup thypus,

Viral : Hemorrajik su çiçeği, çiçek ,kızamık, kızamıkçık, arbo- virus, hemorrajik ateşler (Thai,

Kore ve diğerleri), herpes simp- leks, sitomegalovirus hastalığı, sarı humma, enterovirüsler (özel- likle coxsackie virüsleri),

Parazitik : Malarya (plasmodi- yum falsiparum malarya),

Mukotik : Sistemik moniliya- sis, akut histoplasmosis.

II — Obstetrik durumları :

Abrupsiyo plasenta,

Ölü fetüsün uterusu kalması (retained dead fetüs) sendromu

Ölü ikiz fetüs sendromu

Gebelik toksemisi

Amniyotik mayi embolisi

Yılanlar proteolitik ve diğer çeşitli enzimleri ihtiva eder. Viper-Russel grubu yılanlar tromboplastinik aktivite, çingirak yılanları (Rattle) ise trombinik aktivite göstererek yaygın damar içi pıhtılaşmasına yol açarlar (19) Bilindiği gibi yanıklarda doku nekrozu söz konusudur. Doku nekrozuna yol açan herhangi bir olay damar içi pıhtılaşmasını başlatmaktadır.

Açık kalp ameliyatlarından sonra, kanamalarla ortaya çıkan tablo çok kere şaşırtıcı olmuştur. Ameliyatta kullanılan tüpler, pompa ve oksijenatör, faktör XII nin aktivasyonu için yaygın bir temas yüzeyi teşkil eder. Ayrıca, suni dolaşım süresince eritrositlerin hemolizi, trombositlerin parçalanması ile tromboplastik maddeler (eritroplastin, trombosit faktör 3) açığa çıkar. Diğer yandan yaralı dokulardan gelerek pompaya emilen kanda doku tromboplastini vardır. Böylece, hem intrinsek hem de ekstrinsek yolla koagulasyon başlatılmış olur. Ameliyat sonu yaygın damar içi pıhtılaşmasının görülmesi pek sık değildir. Blalock-in Fallot tetralojili 1100 vakasından yalnız 18 inde (% 1.6) ameliyat sonrasında fatal kanamalar görülmüştür (20).

Lösemi ve tümörlerde yaygın damar içi pıhtılaşmasına bu hücrelerden açığa çıkan tromboplastik maddelerin yol açtığı düşünülmektedir (21-24).

Siyanotik konjenital kalp

hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı yaygın damar içi pıhtılaşması konusunda literatürde pek az vaka neşredilmiştir. (1, 21, 25, 26). Siyanotik konjenital kalp hastalarında yaygın damar içi pıhtılaşmasına ait görüşler değişiktir. Dennis ve arkadaşları (27) 5 vakada yaygın damar içi pıhtılaşması bulguları tesbit etti, Komp ve Sparrow (28) ise siyanotik kalp hastalarındaki bulguları hafif derecede kronik damar içi pıhtılaşması olarak isimlendirdiler. Johnson, Ekert ve arkadaşları (29 - 30) ise konjenital kalp hastalarında yaygın damar içi pıhtılaşmasına ait bulgulara rastlıyamadıklarını gösterdiler. Bilindiği gibi siyanotik konjenital kalp hastalarında polisitemiye bağlı olarak belirli hacim kandaki plazma miktarı azalmıştır. Eğer bu gibi hastaların kan örneklerinde kullanılan antikoagulan azaltılmazsa fazla sulandırma sonu koagulasyon testleri yanlış sonuç verebilir (29, 31). Bu nedenle böyle vakalarda venöz kana eklenecek antikoagulan miktarını hematokritteki yükseklikle orantılı şekilde azaltarak koagulasyon tetkiklerinde doğabilecek herhangi bir yanlışlık önlenmelidir.

Ağır kalp yetmezliklerinde dijitalin ve diüretiklerden sonra ödemin çözülmesi sırasında stazlı ve anoksemik bölgelerden gelen doku tromboplastinlerinin dolaşıma karışmaları yaygın damar içi pıhtılaşmasından sorumlu tutulabilir (21).

Dev hemanjiyom ile trombo-sitopeni ve hemorajik diyatezin bir arada bulunuşu ilk defa 1940 yılında Kasabach ve Merritt tarafından tanımlandı (32). Dev hemanjiyomlarda kan akımı yavaşlamıştır. Damar içi endoteliumunun zarar görmemiş olması na rağmen teşekkül eden ve genel dolaşıma karışan aktivatörler retiküloendotelial sistem tarafından yeteri kadar temizlenemeyince damar içinde koagulasyon başlar. Neticede trombin yapılır ve hemanjiyom içinde fibrin birikmesi olur. Faktör II, V, VII ve XIII ile fibrinojen kullanılır, trombositler fibrin lifleri arasına çökerek dolaşımdan kaybolur. Damar içinde husule gelen pıhtılaşmaya cevap olarak fibrinolitik aktivite artar. Plasminojen devamlı olarak plasmine çevrilir ve kandaki plasminojen seviyesi düşer. Plasmin, biriken fibrin üzerine etki eder ve fibrinojen parçalanma ürünleri ortaya çıkar. Bunlar da antikoagulan etki göstererek, damar içerisinde pıhtılaşmayı önlemeye çalışır.

Hemolitik üremik sendromda akut hemolizi takiben sarılık, hemorajik diyatez ve akut böbrek yetmezliği ve bazı vakalarda da bilateral renal kortikol nekroz husule gelir (33). Hastalığın etyolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Yalnız burada akut hemoliz intravasküler olarak pıhtılaşma sistemini aktive edebilir. Eritrositlerin tromboplastik özelliğe sahip oldukları bilinmektedir.

Klinik Bulgular

Hastalarda klinik bulgular çok değişiktir, primer hastalığa ve koagulasyon bozukluklarının derecesine göre değişir. Genel olarak anemi, hipotansiyon, oligüri ve kanamalar en çok rastlanan klinik bulgulardır.

Hastalarda görülen anemi iki mekanizma ile izah edilebilir. Eritrositlerin fragmentasyonu ile beraber giden mikroanjiopatik hemolitik bir anemi vardır. Eritrositlerin damar içindeki fibrin lifleri arasından geçerlerken travmatik tesirlerle parçalandıkları ve çentikli görünüm aldıkları düşünülmektedir (14). Aneminin diğer bir nedeni de hastalarda görülen yaygın kanamalardır. Yaygın damariçi pıhtılaşmasında damar içinde biriken fibrin yaygın mikrotrombuslara yol açar. Husule gelen yerel anoksi ve iskemi sonunda fibrinolitik aktivite artar. Eğer fibrinolitik aktivite yeterli ise biriken bu fibrin süratle parçalanır ve dokular fazlaca zarar görmezler. Fibrinolitik aktivite yanında faktör eksiklikleri de ortaya çıkmışsa klinikte çeşitli kanamalar görülebilir. Kanamalar peteşi, ekimoz epistaksis ve injeksiyon yerlerinden kanama veya mide barsak kanalı, genito-uriner ve solunum sistemi kanamaları şeklindedir. Trombo-sitopeni, koagulasyon faktör eksiklikleri ve sekonder olarak husule gelen fibrinolitik aktivite ile ilgilidir.

Yaygın damar içi pıhtılaşmasında fibrinolitik aktivite yeterli değil veya etkisiz ise teşekkül eden trombuslar bulundukları organlarda hemorajik nekrozlara sebep olur. Ortaya çıkan nekrozlar yerleştikleri organa göre değişik bulgu verir. Örneğin böbrek korteksinin yerel nekrozları hipotansiyon, irreversibl şok, akut böbrek yetmezliği ve oligüri şeklinde ortaya çıkabilir.

Lâbratuvar Bulguları:

Hastalarda anemi vardır. Eritrositlerde hemolitik anemi bulguları, fragmente form ve burr hücreleri görülür. Çevresel kan tetkikinde trombosit kümeleri azalmıştır. Yaygın damar içi pıhtılaşmasında trombositlerdeki azalma yaygın trombuslar içerisindeki harcanma ve parçalanma sonu trombosit yarı ömrünün kısalması ile ilgilidir. Hastalıkta tanı yönünden trombositopeni oldukça kıymetli bir bulgudur. Bununla beraber sepsislerde, özellikle meningokoksemilerde yaygın damar içi pıhtılaşması husule gelmeden de, bakteri veya endotoksinlerinin direk etkileri ile trombositopeniye rastlanabilir (14).

Koagülasyon çalışmalarında protrombin zamanı, kısmi tromboplastin zamanı uzamıştır. Faktör II, V, VIII, fibrinojen seviyelerinde azalma tesbit edilir, fibrinojen parçalanma ürünleri artmıştır.

Neonatal periyodda yaygın damar içi pıhtılaşma tanısı koy-

mak bu devrede koagülasyon faktörlerindeki fizyolojik değişikliklerden dolayı zordur. Yalnız yaygın damar içi pıhtılaşmasında harcanmalarından seviyeleri düşük olan trombositler, faktör V, faktör VIII ve fibrinojen gibi faktörler yenidoğanda normal veya yetişkine yakın seviyelerde olduğundan bu değerlerdeki değişiklikler yaygın damar içi pıhtılaşması yönünden önem taşır. Küçük çocuklarda K vitamini eksikliği hallerinde de kanamalar ve faktörlerde değişiklikler görülmektedir. Bu bakımdan ayırıcı tanı gerekir (Tablo 4) (26, 34).

Tedavi

Yaygın damar içi pıhtılaşması çeşitli hastalıkların seyri sırasında ve sekonder olarak ortaya çıktığından, primer hastalığın tedavisi başta gelir. Enfeksiyonu için hastaya uygun antibiotik tatbik edilmeli, asit baz dengesi ve elektrolitleri düzeltilmeli, hipotansiyon varsa hipotansiyonla savaşılmalı, ihtiyaç varsa oksijen kullanılmalıdır. Ayrıca intravasküler koagülasyonu durdurmak ve husule gelen koagülasyon bozukluklarını düzeltmek icabeder. Klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak tesbit edilen koagülasyon bozuklukları heparin ile tedavi edilir. Heparin antitrombinik ve antitromboplastinik etki gösteren bir ilâçtır. Son zamanlarda klinikte yaygın damar içi pıhtılaşması tedavisinde kullanılması faydalı olduğunu gösteren yayınlara rastlanmaktadır (35, 1,

TABLO 4.

Damar İçi Pıhtılaşması, Karaciğer Hastalıkları ve K Vitamini Eksikliklerinde Ayırıcı Labratuvar Bulguları

Test	YDİP	Karaciğer Hastalıkları	K Vitamini Eksikliği
Trombositopeni	+	+ / —	—
Çentikli eritrosit, hemolitik anemi	+	+ / —	—
Protrombin zamanı	+	+	+
Kısmi tromboplastin zamanı	+	+	+
Faktör II (protrombin)	+	+	+
Faktör V	+	+ / — (*)	—
Faktör VII	—	+	+
Faktör VIII	+	—	—
Fibrinojen	+	+ / — (*)	—
Fibrin parçalanma ürünleri	+	—	—
Trombin zamanı	+	—	—

YDİP = Yaygın damar içi pıhtılaşması

(*) = Yalnız ağır karaciğer hastalıklarında azalır.

2, 23, 36-40). Heparin etkisini süratle gösterir ve vücuttan ortalama 4 saatte atılır. İntravenöz olarak damla damla veya belirlirli aralıklarla verilebileceği gibi uzun süre kullanılması gereken hallerde deri altı yolu ile de verilebilir. Çocuklarda kg. başına 100-200 ünite ve 4 er saat ara ile intravenöz yolla verilir. Tedavi esnasında Lee-White pıhtılaşma zamanı tedavi öncesinin 2-2.5 katı (20-30 dakika) arasında tutulmağa çalıılır.

Bir antikoagulan olan dicoumarol gurubu ilaçlar (Warfarin) tedavide etkili değildir (8, 36, 41). Ağır seyreden vakalarda kan, plazma, fibrinojen ve trombosit transfüzyonları kullanılabilir. Yay-

gın damar içi pıhtılaşmasında fibrinolitik mekanizmanın aktivasyonu sekonder ve kompensatuvar bir olaydır (22, 42). Fibrinolitik sistemin fibrin trombusunu eritmesine engel olmamak gerekir. Bu nedenle fibrinolitik aktiviteyi durduran epsilon amino-kap-roik asit gibi ilaçlar tedavi için salık verilmez, hatta zararlı olabilir (43). Yaygın damar içi pıhtılaşmasında kan değiştirmekle iyi sonuçlar alındığı bildirilmişse de bu iyiliğin doğrudan doğruya kan değiştirmeye mi yoksa kullanılan kana eklenmiş olan heparine mi bağlı olduğu tartışılabilir (44, 45). Kaldı ki kan değiştirmek her vaka için pek kullanışlı bir metod olmasa gerektir.

Ağır seyreden vakalarda kan, plazma, fibrinogen ve trombosit transfüzyonları düşünülüyorsa ancak hasta uygun doz heparin ile tedaviye alındıktan sonra verilmelidir. Aksi halde verilen trombositler ve koagülasyon faktörleri yaygın damar içi pıhtılaşmasını artırır ve daha fazla fib-

rin depolanmasına yol açar. Heparin tedavisi esnasında koagülasyon faktörleri genellikle normal seviyelere yükselir. Bu bakımdan karaciğer fonksiyonları bozuk olmadıkça faktör veya trombositleri yerine koyma tedavisi gereksizdir.

SUMMARY

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

The syndrome of disseminated intravascular coagulation is being recognized with increasing frequency in a variety of disease states. In this article the conditions in which disseminated int-

ravascular coagulation may be produced, the clinical and laboratory findings and therapy of the syndrome were discussed, and related literature is reviewed.

KAYNAKLAR

1. Merskey, C., Johnson, A. J., Kleiner, G. J., Wohl, H.: deribrination syndrome: Clinical features and laboratory diagnosis, Brit. J. Haemat., 13: 528, 1967.
2. Rodriguez-Erdman, F.: Bleeding due to increased intravascular blood coagulation; hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption coagulopathies), New Eng. J. Med., 273: 1370, 1965.
3. Biggs, R., Macfarlane, R. G.: Human blood coagulation and its disorders, F.A.: Davis Company, Philadelphia, 1962.
4. Macfarlane, R. G.: An enzyme cascade in blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier, Nature. 202: 498, 1964.
5. Davie, E. W., Ratnoff, O. D.: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting, Science, 145: 1310, 1964.
6. Niewiarowski, S., Bankowski, E., Rogowicka, I.: Studies on the absorption and activation of the Hageman factor (Factor XII) by collagen and elastin, Thromb. Diath. Haemorrh., 14: 367, 1965.

7. Wilner, G. D., Nossel, H. L., LeRoy, E. C.: Activation of Hageman factor by collagen, *J. Clin. Invest.*, 47: 2608, 1968.
8. Bachmann, F.: Disseminated intravascular coagulation. Disease -a- Month. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, December 1969.
9. Spaet, T. H.: Studies on the in vivo behaviour of blood coagulation product I in rats, *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 8: 276, 1962.
10. Spaet, T.H.: Analytical review: hemostatic homeostasis, *Blood*, 28: 112, 1966.
11. Stafford, J. L. (Ed.): Fibrinolysis. *Brit. Med. Bull.*, 20: 171, 1964.
12. Deykin, D.: The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation, *New Eng. J. Med.*, 283: 636, 1970.
13. Abildgaard, C. F., Corrigan, J. J., Seeler, R. A., Simone, J. V., Schulmann, I.: Meningococcemia associated with intravascular coagulation, *Pediat.*, 40: 78. 1967.
14. McGehee, W. G., Rapaport, S. I., Hjort, P. F.: Intravascular coagulation in fulminant meningococcemia, *Ann. Int. Med.*, 67: 250, 1967.
15. Corrigan, J. J., Ray, W. L., May, N.: Changes in the blood coagulation system associated with septicemia, *New Eng. J. Med.*, 279: 851, 1968.
16. Ratnoff, O., Nebehay, W. G.: Multiple coagulation defects in a patient with the Waterhouse-Friedrichsen syndrome *Ann. Intern. Med.*, 65: 627, 1962.
içi pıhtılaşması üzerinde bir araştırma. Atatürk Üniversitesi Yayınları No. 295. Sevinç Matbaası, Ankara - 1973.
17. McKay, D. G., Jewett, J. F. Reid, D. E.: Endotoxin shock and the generalized Shwartzman reaction in pregnancy, *Am. J. Obst. and Gynec.*, 78: 546, 1959.
18. McCally, M., Vasicka, A.: Generalized Shwartzman reaction and hypofibrinogenemia in septic abortion, *Obst. and Gynec.*, 19: 359, 1962.
19. Tanyer, G., Tanyer, K.: Doğu Anadolu bölgesinde yılan zehirlenmeleri (6 vaka dolaşısıyla). Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 20: 375, 1973.
20. Hartmann, R. C.: A hemorrhagic disorder occurring in patients with cyanotic congenital heart disease, *Bull. Hopkins Hosp.*, 91: 49, 1952.
21. Ulutin, O. N., Ulutin, Ş. B.: yaygın damarıçi pıhtılaşması, sarfolunma koagulopatisi ve fibrinolizis, *Türk Tıp Alemleri* 5: 16, 1971.
22. Phillips, L. L.: Alterations in the blood clotting system

- in disseminated intravascular coagulation, *Am. J. Cardiol.*, 20: 174, 1967.
23. Ekert, H.: Disseminated intravascular coagulation. *Aust. Paediat. J.* 5: 219, 1969.
 24. Streiff, R., Larcan, A., Peters, A.: Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée: coagulation de consommation, syndrome de défibrination, *Presse Med.*, 75: 1885, 1967.
 25. McKay, D. G., Franciosi, R. Zeller, J.: Pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation, *Am. J. Cardiol.*, 20: 374, 1967.
 26. Tanyeri, G.: Yaygın damar K. Capillary hemangioma 1962.
 27. Dennis, L. H., Stewart, J. L., Conrad, M. E.: Heparin treatment of haemorrhagic diathesis in cyanotic congenital heart disease, *Lancet*, 1: 1088, 1967.
 28. Komp, D. M., Sparrow, A. W.: Polycythemia in cyanotic heart disease, a study of altered coagulation, *J. Pediat.*, 76: 231, 1970.
 29. Johnson, C. A., Abildgaard, C. F., Schulman, I.: Absence of coagulation abnormalities in children with cyanotic congenital heart disease, *Lancet* 2: 660, 1968.
 30. Ekert, H., Gilchrist, G.S., Stanton, R. Hammond, D.: Hemostasis in cyanotic congenital heart disease, *J. Pediat.*, 76: 221, 1970.
 31. Naiman, J. L.: Clotting and bleeding in cyanotic congenital heart disease, *J. Pediat.*, 76: 333, 1970.
 32. Kasabach, H. H., Merritt, K. with extensive purpura. Report of a Case, *Am. J. Dis. Child.*, 59: 1063, 1940.
 33. Gasser, C., Gautier, E., Steck, A., Siebenmann, R. E., Oechslin, R.: Hamolytisch-urämische syndrome: bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anämien, *Schweiz Med. Wschr.*, 85: 905, 1955.
 34. Rapaport, S. I., Tatter, D. Coeur-Barron, N., Hjort, P. F.: Pseudomonas septicemia with intravascular clotting leading to the generalized Schwartzman reaction, *New Eng. J. Med.*, 271: 80, 1964.
 35. McKay, D. G., Margaretten, W.: Disseminated intravascular coagulation in virus disease, *Arch. Intern. Med.*, 120: 129, 1967.
 36. Merskey, C., Johnsen, A. J., Pert, J. H., Wohl, H.: Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome: Effect of heparin administration, *Blood*, 24: 701, 1964.
 37. Abildgaard, C. F.: Recognition and treatment of intra-

- vascular coagulation, *J. Pediat.* 74: 163, 1969.
38. Verstraete, M., Amery, A., Vermynen, C., Robyn, G.: Heparin treatment of bleeding. *Lancet* 1: 446, 1963.
39. Gilchrist, G. S., Lieberman, E., Ekert, H., Fine, R. N. and Grushin, C.: Heparin therapy in the haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1: 1123, 1969.
40. Winkelstein, A., Songster, C. L., Caras, T. S., Berman, H. and disseminated intravascular coagulation. *Arch. Int. Med.* 124: 55, 1969.
41. Moesson, M. W., Colman, R. W., Sherry, S.: Chronic intravascular coagulation syndrome, report of a case with Special studies of an associated plasma cryoprecipitate (cryofibrinogen), *New Eng. J. Med.*, 278: 815, 1968.
42. Leissring, J. C., Vorlicky, L. N.: Disseminated intravascular coagulation in a neonate, *Am. J. Dis. Child.*, 115: 100, 1968.
43. Bergin, J. J.: The complications of therapy with epsilon amino caproic acid, *M. Clin. North America*, 50: 1669, 1966.
44. Skyberg, D., Jacobsen, C. D.: Defibrination syndrome in a newborn and its treatment with exchange transfusion. *Acta Paediat. Scand.* 58: 83, 1969.
45. Rubenberg, M. L., Baker, L. R. I., McBride, J. A., Sevitt, L. H., Brain, M. C.: Intravascular coagulation in a case of clostridium perfringens septicemia: Treatment by exchange transfusion and heparin, *Brit. Med. J.* 4: 271, 1968.