

## Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması ve Tedavisi

M. Akif ÖZDEMİR\*

Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDİP) trombosit ve plazma pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen, F<sub>II</sub>, F<sub>V</sub>, F<sub>VIII</sub>, F<sub>XIII</sub>) intravasküler tüketildiği kazanılmış bir patofizyolojik olaydır. Literatürde, dissemine intravasküler koagülasyon, defibrinasyon sendromu, tüketim koagülopatisi ve intravasküler koagülasyon-fibrinoliz sendromu gibi terimlerle de anılan YDİP'nde pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositleri invivo tüketimi, yaygın kanama ve fibrin formasyonunun klinik bulgularına yol açar. Bu olay çeşitli organlardaki venül, arteriol ve kapillerlerin fibrinden zengin materyal ile tıkanmasıyla sonuçlanıp, bu organların görevlerini bozabileceği gibi, hiçbir tıkanma yapmadan subklinik veya kronik bir hadise olarak da görülebilir (2, 10, 26).

### ETİYOLOJİ VE İNSİDANS

Çok değişik sebepler YDİP oluşmasına yol açmaktadır. Çok detaylı tablolar vermek mümkün ise de, beraberinde YDİP görülebilen durumları öz olarak aşağıdaki şekilde sıralanabilir (17).

- Malign hadiseler
- İntravasküler hemoliz
- Yılan ısırması
- Hemorajik pankreatit
- Şiddetli doğum asfiksisi
- Hepatit
- Abruptio plasenta
- Intrauterin fetal ölüm
- Respiratuar distres sendromu
- Pulmoner emboli
- Güneş çarpması
- Purpura fulminans
- İnfeksiyonlar:
  - Viral
  - Bakteriyel
  - Riketsial
  - Fungal
  - Aspleni beraberinde sepsis

Yapılan bir çalışmada YDİP görülen 345 vakada etiyolojik ajan olarak aşağıdaki hastalıklar görülmüştür (11).

- % 39.7 Malignansi
- % 15.3 Lösemi
- % 10.8 Sepsis
- % 5.4 Sepsisten başka enfeksiyonlar
- % 4.6 Obstetrik ve jinekolojik komplikasyonlar
- % 4.3 Karaciğer hastalığı
- % 3.7 Şok
- % 2.6 İdiopatik respiratuar distres sendromu
- % 1.7 Vasküler hastalıklar
- % 0.9 Kollajen doku hastalıkları
- % 6.1 Hemoliz
- % 3.5 Çeşitli sebepler
- % 6.1 Sebebi belirlenemeyen

4816 otopsi vakasını içeren bir diğer çalışmada 319 (% 6.5) vakada patolojik olarak YDİP olduğu bildirilmiştir. En yüksek insidans 1-39 yaş grubunda olup, 545 vakanın 62 (% 11.4)'sinde patolojik olarak YDİP varlığı tesbit edilmiştir (23).

### PATOFİZYOLOJİ

YDİP, seyri sırasında intravasküler trombin teşekkülü olan dinamik, patolojik bir olaydır. Bu durumda prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki denge bozulmuş, ayrıca pıhtılaşma sırasında ortaya çıkan bir çok yan ürün olayı olumsuz yönde etkilemektedir.

Koagülasyon sistemini en az şu dört olay aktive edebilir (10).

a) Endotel hücrelerinin zedelenmesi: Bu zedelenme kollajeni açığa çıkarır ki, Hageman faktörünü ve takiben intrinsek pıhtılaşma sistemini aktive etmiş olur. Örnek olarak gram negatif sepsisler, uzun süreli hipotansif durumlar gösterilebilir.

b) Doku zedelenmesi: Böylece doku tromboplastinini açığa çıkarır ve faktör VII ile beraber

\*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



ekstresek pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna neden olur. Örnek olarak, büyük cerrahi müdahaleler yaygın karsinom ve lösemiler gösterilebilir.

c) Trombosit veya eritrositlerin zedelenmesi: Fosfolipidlerin ortaya çıkmasına yol açar ki bu maddeler hem intrinsek, hem de ekstresek pıhtılaşma sisteminde rol oynarlar. Coombs pozitif hemolitik anemiler, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve immünojenik purpura fulminans buna örnek olarak gösterilebilir.

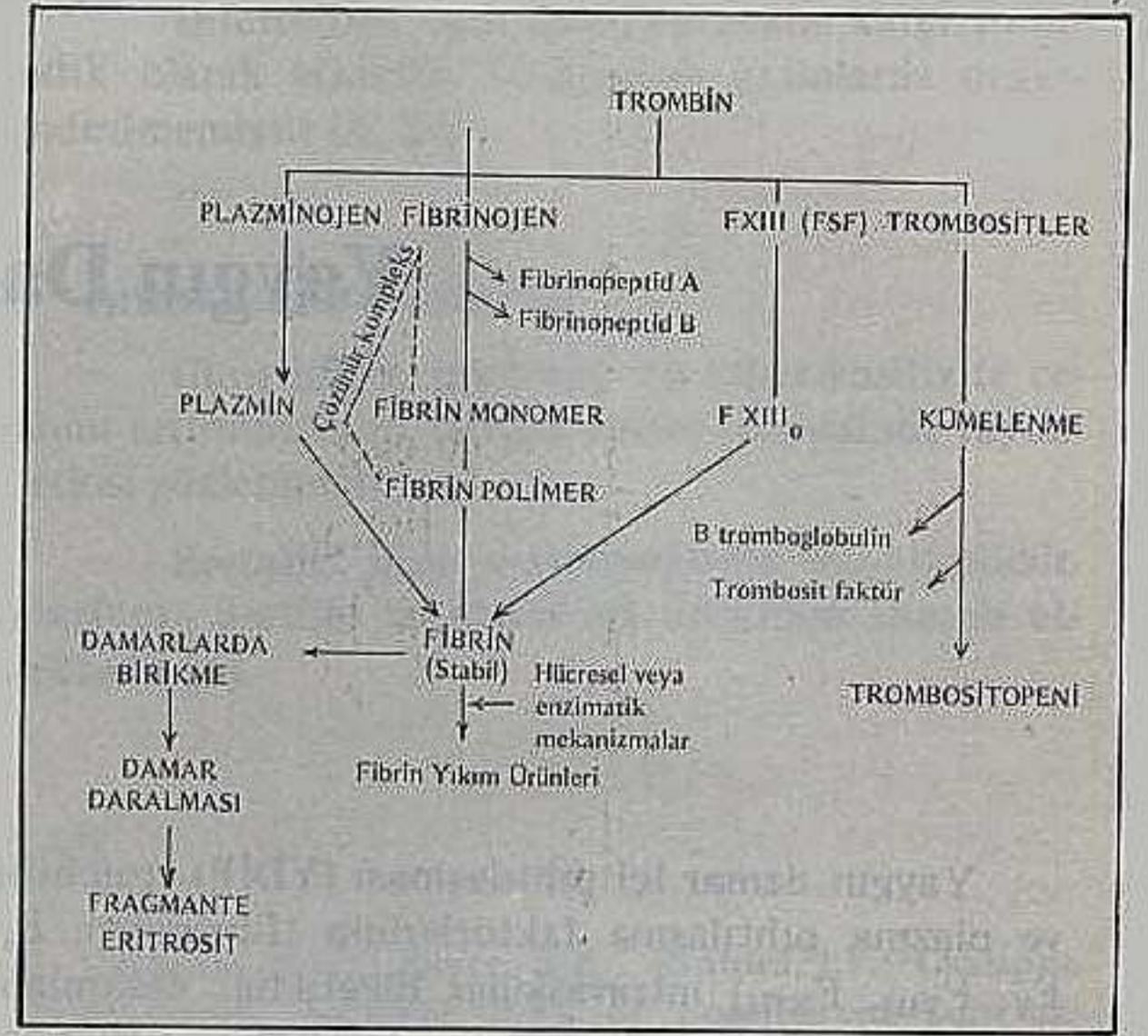
d) Retikuloendotelial sistemin zedelenmesi; veya bloke edilmesinin YDİP'na yol açtığı özellikle karaciğerin prokoagulanlar, fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin inaktivasyonunda merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (7). Karaciğer sirozu ve post splenektomi durumlarındaki YDİP bu olaya örnek verilebilir.

Bütün mekanizmaların ortak yönü, hepsinin sonunda trombin yapımına yol açarak pıhtılaşmaya neden olmalarıdır. Trombin etkisiyle fibrinojen molekülünden düşük molekül ağırlıklı iki peptid ayrılır (fibrinopeptid A ve B); arta kalan kısım fibrin monomerdir, spontan olarak polimerize olup, uzun fibrin zincirini oluştururlar. Polimerizasyonda önce geri dönüşümlü eriyebilir fibrin oluşur. Bu tür fibrin dayanıksız olduğu için hidrojen bağlarını inhibe eden üre veya monoklorasetik asit varlığında tekrar fibrin monomerlerine ayrışır. Bundan sonraki dönem fibrin stabilizasyon safhasıdır. Bunun için trombin tarafından aktif şekline çevrilen  $F_{XIII}$  gereklidir.  $F_{XIIIa}$ , fibrin lifleri arasında lizin ve glutamin arasında yan bağları oluşturarak üç boyutlu dayanıklı ürede erimeyen fibrin meydana getirir.

Trombinin ayrıca trombosit agregasyonunu artırma,  $F_{VIII}$  kompleks oluşumunu uyarma ve fibrinolitik mekanizmanın uyarılması gibi etkileri de vardır. Bunun olumsuz etkilerini önlemek için plazmada antagonist olarak antitrombin III ve  $\alpha_2$  makroglobulinler bulunur (Şekil 1).

Pıhtılaşma faktörlerinin aktif şekilleri dolaşımdan hızla temizlenirler ki, bu pıhtı oluşumunu fizyolojik kontrol altında tutmak için gereklidir (24, 25, 26).

Fibrinolitik sistem: Fizyolojik olarak teşekkül eden fibrini, fibrinolitik sistem eritir (25). Fibrin parçalanmasını gerçekleştiren enzim plazmin veya fibrinolizindir (8). Plazmin, dolaşımda inaktif şekli olan plazminojenden, aktivatörlerin etkisi ile oluşur. Plazminojen aktivasyonu 3 değişik yolla oluşur: 1) İntrensek veya humoral yol; Bu yolda görev alan  $F_{XII}$ , prekallikrein (Fletcher faktör), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (Fitzgerald faktör), ve muhtemelen diğer komponentler kanda prekürsör şeklinde mevcuttur. 2) Ekstresek yol; Aktivatörler doku veya damar duvarında mevcut olup belirli uyarı veya travma sonucu kan akımına karışmaktadır. Fibrine



Şekil 1. Trombinin Pıhtılaşma ve Fibrinolitik Sistemlere Etkisi

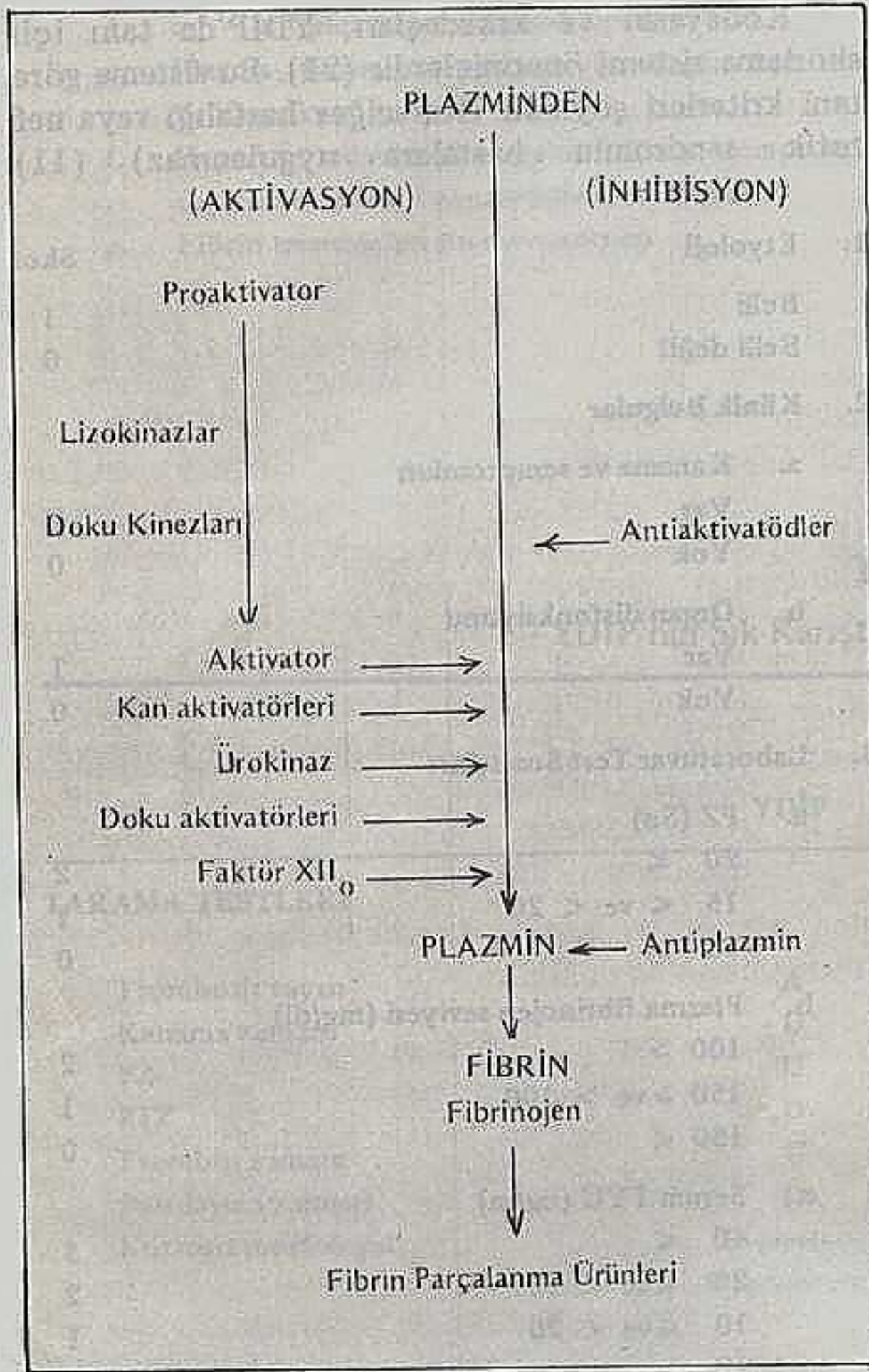
afinitesi en fazla olan bu tiptir. 3) Eksojen yol; Bu yolda ürokinaz ve streptokinaz vardır. Bu plazminojen aktivatörlerinin  $C_1$  inaktivatör,  $F_{XIIIa}$ 'nın aktive ettiği fibrinolysis inhibitörü, heparin-antitrombin III kompleksi inhibitörü ve  $\alpha_2$  makroglobulin gibi inhibitörleri de vardır. Eksojen yolda ise kandaki streptokinaz antikoru, ürokinaz için de  $\alpha_2$  makroglobulin,  $\alpha_1$  antitripsin,  $\alpha_2$  antiplazmin ve antitrombin III sayılabilir (4, 6). Plazmin aktivitesi, antiplazminler tarafından nötralize edilerek pıhtı erimesine son verilir (4, 14, 18, 25).

Plazminin, fibrin veya fibrinojen üzerine olan proteolitik etkisi sonucu, fibrin-fibrinojen parçalanma ürünleri oluşur. Fakat bu ikisinin parçalanma ürünleri birbirinden ayrılamaz (Şekil 2).

Fibrin Yıkım Ürünleri: Fibrinin yıkılması basamaklı bir süreç halindedir. Sonuçta oluşan fibrin yıkım ürünlerinin molekül büyüklükleri plazmin ile olan etkileşme süresine bağlıdır. İlk basamakta, fibrinojen molekülünün % 20'si küçük peptidler haline ayrışır ve ilk ürün olan X-parçası kalır. X-parçası pıhtı yapımına katılır, ancak varlığı pıhtıyı zayıflatır (6, 12, 14, 26). İkinci basamakta D-E bağları ayrışması sonucu D ve DE (Y parçası) parçaları oluşur ve kuvvetli antitrombinik etki gösterirler. Bu parçalar serumda gösterilebilen kuvvetli antikoagulanlardır (12, 14). Üçüncü basamakta ise, kalan kısım D ve E parçalarına ayrılır. D parçası yapısal olarak defektif fibrin polimeri oluşturur, E parçası ise kuvvetli trombin inhibitörüdür (Şekil 3, 4).

FYÜ, ayrıca trombosit fonksiyonlarını da bozmaktadır. FYÜ'nin temizlenmesi, karaciğer ve retikuloendotelial sistem tarafından sağlanır (6, 12, 26).





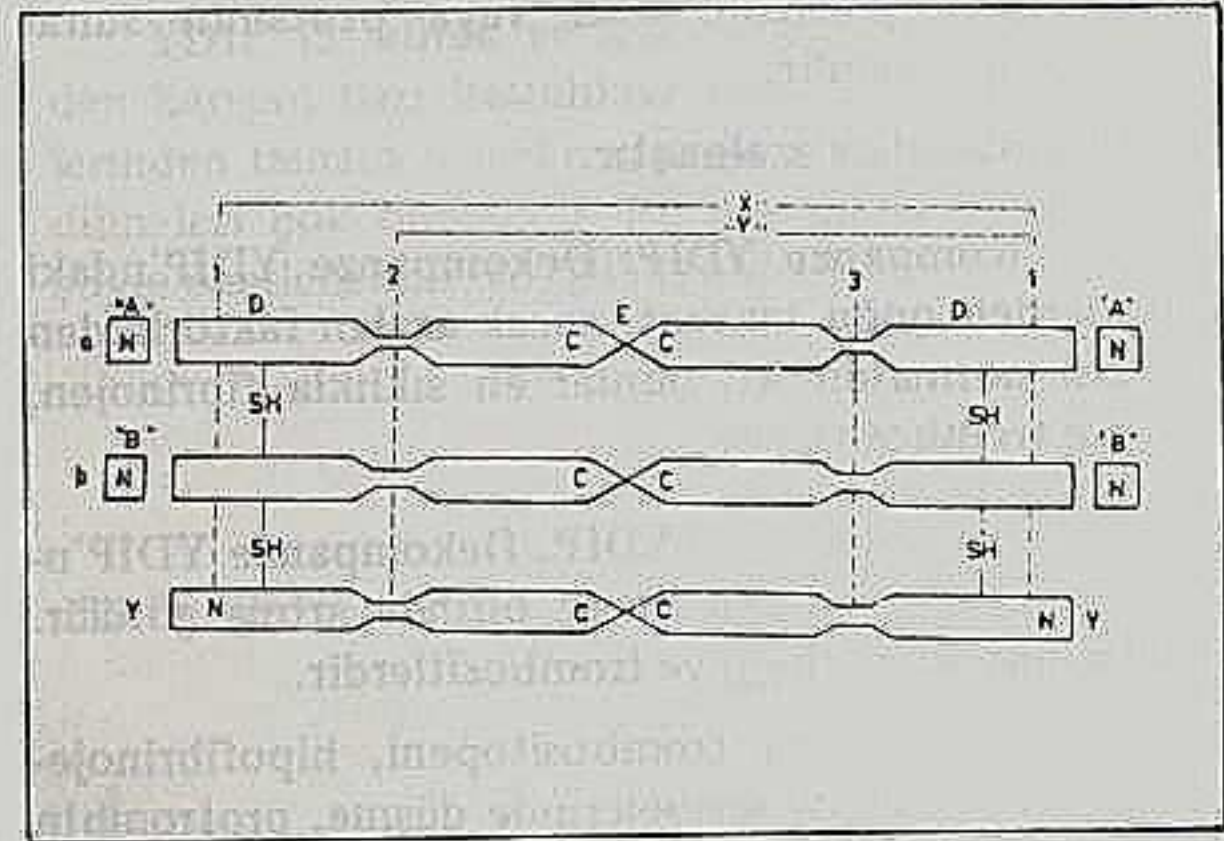
Şekil 2. Fibrinolitik Mekanizma

Fibrinolizisin artması kanama diatezine sebep olur. Fibrinolitik aktivitede patolojik artış primer veya sekonder olabilir. Sekonder fibrinoliz, YDİP sonucu ortaya çıkar. Tedavilerinin tamamen farklı olması nedeniyle, primer fibrinoliz ile sekonder fibrinoliz ayrımları hayati önem taşır (14).

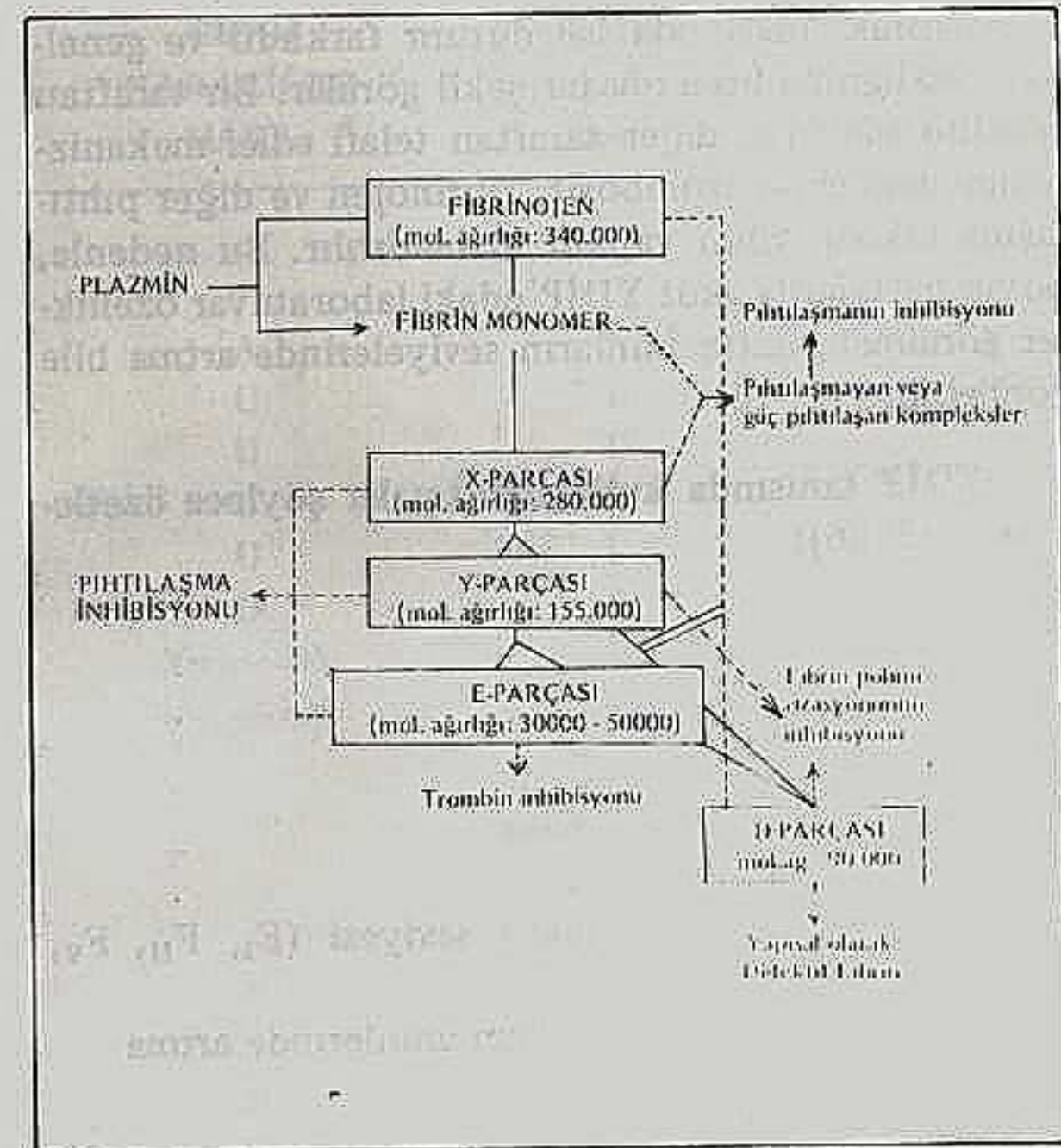
### YDİP'da Klinik ve Laboratuvar Özellikler

YDİP, primer bir hastalık olmayıp, daima alta yatan bir hastalığa sekonder olarak gelişmektedir. Klinik bulgularına göre akut, subakut ve kronik; laboratuvar bulgularına göre de dekompanze, kompanze ve overkompanze olarak sınıflandırılabilir. YDİP'nin bu son iki şekli, dekompanze şeklinden daha fazla görülmesine rağmen tanısı daha güçtür (2, 11).

Akut YDİP'nda kanamalar (peteşi, ekimoz, burun kanaması, yara yerlerinden aşırı kanama, iğne yerlerinden sızıntı, gastrointestinal sistem kanaması, hematurü) ve organ disfonksiyonları (oligüri, anüri, sarılık, şok, şuur kaybı, ishal, dispne



Şekil 3. Fibrinojenin Moleküler Yapısı ve Yıkım Safhaları



Şekil 4. Fibrin Yıkım Ürünleri

v.s.) görülür. Kronik YDİP'nda ise kanamalar çok az veya yoktur. Fibrinojen seviyesi ve trombosit sayısı normale yakın olup,  $F_{VIII}$  seviyesi yükselebilir. Kronik YDİP'nın koagülasyon ve fibrinolizisin aralıklı aktivasyonu sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Belirgin tüketim koagülopatisi göstermeyen herhangi bir duruma da bir çok hekim YDİP demek istememektedir (11, 26).

YDİP laboratuvar bulgularına göre dekompanze, kompanze ve overkompanze olarak üçe ayrılmaktadır (11):

#### 1. Dekompanze YDİP:

Fibrinojen seviyesi azalmış  
 $F_V$  ve  $F_{VIII}$  seviyeleri azalmış  
 FYÜ artmış



Ethanol jelasyon testi veya protamin sülfat testi müspet olabilir.

Trombositler azalmıştır.

2. Kompanze YDİP: Dekompanze YDİP'ndeki kriterlerden çoğu mevcut, ancak azalan faktörlerden bir-ikisi normaldir ki, bunlar en sıklıkla fibrinojen, F<sub>VIII</sub> ve trombositlerdir.

3. Overkompanze YDİP: Dekompanze YDİP'nda azalan faktörlerden en az birinde artma görülür. Bunlar fibrinojen, F<sub>VIII</sub> ve trombositlerdir.

Akut YDİP'nda trombositopeni, hipofibrinojenemi, F<sub>II</sub>, F<sub>V</sub>, F<sub>VIII</sub> seviyelerinde düşme, protrombin zamanı (PZ), parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) ve trombin zamanında uzama görülür.

Kronik YDİP'nda ise durum farklıdır ve genellikle malign hadiselerde bu şekli görülür. Bir taraftan tüketim olurken, diğer taraftan telafi edici mekanizmalar nedeniyle trombosit, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin yapımı hızlandırılır. Bu nedenle, böyle hastalarda akut YDİP'ndeki laboratuvar özellikler görülmez, hatta bunların seviyelerinde artma bile görülebilir (11, 16).

YDİP tanısında kullanılan testler şöylece özetlenebilir (2, 26):

1. PT
2. PTT
3. Trombin zamanı
4. Trombosit sayımı
5. Euglobin lizis zamanı
6. Pıhtı retraksiyonu
7. Pıhtılaşma faktörleri seviyesi (F<sub>I</sub>, F<sub>II</sub>, F<sub>V</sub>, F<sub>VIII</sub>)
8. Fibrinojen-fibrin yıkım ürünlerinde artma
9. Protamin sülfat testi
10. AT-111 tüketimi
11. Lökositoz
12. Şistositoz mevcudiyeti (% 50 vakada vardır)
13. PF<sub>4</sub> (trombosit faktör 4)
14. FPA yükselmesi
15. βT<sub>4</sub> (Betatromboglobulin)
16. <sup>1131</sup>I ile işaretlenmiş fibrinojen yaşam süresi
17. C<sup>14</sup> ile işaretlenmiş glycin ethyl esterinin, eriyebilir fibrine dönüşüm hızı
18. C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> seviyesinde düşme

Bu testlerin bir kısmı, YDİP'de tarama testi olarak kullanılabilir (5).

1. Periferik yayma
2. Trombosit sayımı
3. PT
4. PTT
5. Fibrinojen konsantrasyonu
6. FYÜ varlığı

Diğer testler ise YDİP için spesifik testlerdir.

Kobayashi ve arkadaşları, YDİP'da tam için skorlama sistemi önermişlerdir (21). Bu sisteme göre, tam kriterleri şöyledir (Karaciğer hastalığı veya nefrotik sendromlu hastalara uygulanmaz) (11):

1. Etiyoloji	Skor
Belli	1
Belli değil	0
<b>2. Klinik Bulgular</b>	
a. Kanama ve semptomları	
Var	1
Yok	0
b. Organ disfonksiyonu	
Var	1
Yok	0
<b>3. Laboratuvar Test Sonuçları</b>	
a. PZ (Sn)	
20 ≤	2
15 ≤ ve < 20	1
15 >	0
b. Plazma fibrinojen seviyesi (mg/dl)	
100 ≥	2
150 ≥ ve > 100	1
150 <	0
c. Serum FYÜ (ug/m)	
40 ≤	3
20 ≤ ve < 40	2
10 ≤ ve < 20	1
10 >	0
d. Trombosit Sayısı (X10 <sup>3</sup> /ul)	
50 ≥	3
80 ≥ ve < 50	2
120 ≥ ve H 80	1
120 >	0
<b>4. Tanı</b>	
a. Tablo Skoru	
7 ≤	YDİP
6	Şüpheli YDİP*
5 ≥	*
b. Lösemililer, antineoplastik tedavi alanlar ve aplastik anemili hastalar, (Bunlardan kanama semptomları ve trombosit sayımı skorlamaya dahil edilmez)	
4 ≤	YDİP
3	Şüpheli YDİP*
2 ≥	*

\*Bu durumda YDİP tanısı için 2 veya daha fazla yardımcı testin müspet sonuç vermesi gereklidir.

#### 5. Yardımcı Testler

- a. AT-111 seviyelerinde azalma
- b. Plazma plazminojen seviyesinde azalma
- c. Protamin sülfat testi, etanol jelasyon testi veya kriyofibrinojen testi müspetliği



- d.  $\alpha_2$  - antiplazmin seviyesinde azalma  
 e. Plazma fibrinojen seviyesinde 3 gün içerisinde % 50 azalma  
 f. Heparin tedavisinden sonra klinik semptomlar veya laboratuvar bulgularındaki düzelme  
 g. Fibrin trombüslerinin mevcudiyeti

YDİP ile klinik ve laboratuvar bulguları yönünden karışan bazı hastalıklar vardır. Tedavileri birbirlerinden tamamen farklı olduğu için bunların ayırde-dilmeleri çok önemlidir. Bu hastalıklar tablo halinde şöyle özetlenebilir: (5, 26) (Tablo-1).

Tablo - 1  
 YDİP'nin Sık Karıştığı Hastalıklarla Ayırıcı Tanısı

	YDİP	CİDDİ KARACİĞER HAST.	Fibrino glu lysis	K. Vit. Eksikliği
<b>TARAMA TESTLERİ</b>				
Trombosit sayısı	A	A	N	N
Kanama zamanı	U	U	U	N
PZ	U	U	U	U
PTZ	D	U	U	U
Trombin zamanı	U	U	U	U
Pıhtılaşma zamanı	D	D	D	U
Eritrosit morfolojisi	Şiştosit ve Mikrosferosit	Target celi ve makrosit	N	makrositer
<b>SPESİFİK YÖNTEMLER</b>				
Fibrinojen	A	A	A	N
Protrombin	D	A	N	A
FV	A	A	A	N
FVII	N	A	N	A
FVIII	A	Y	A	N
FIX	D	A	N	A
FX	A	A	N	A
FXI	N	A	N	A
FXIII	A	A	A	N
<b>FİBRİNOJEN VE FYÜ TESTLERİ</b>				
Tam kan pıhtısının lyzisi	N	Y	Y	N
Euglobulin lyzisi zamanı	N	Y	Y	N
FYÜ	Y	Y	Y	N
Parakoagülasyon (Plazma)	Anormal	Anormal	N	N
Kriyofibrinojen	Y	Y	N	N
Plazminojen	A	A	A	N
Antiplazminler	D	A	A	N
Plazmin	N	Y	Y	N
<p>A : Azalmış      N : Normal      U : Uzun      Y : Yüksek      D : Değişken</p>				



## TEDAVİ

Tedavinin amacı kanamayı ortadan kaldırmak ve fibrin depolanmasını önlemektir. YDİP alta yatan hastalığa sekonder olduğu için, esas nedenin tedavisi koagülopatisi de ortadan kaldıracaktır. Ancak bu her zaman mümkün değildir. Bu nedenle başka yaklaşımlar da gerekmektedir (5). YDİP'nin tedavisi şöyle özetlenebilir (2):

### A) Tetik çeken mekanizmaların uzaklaştırılması veya tedavisi:

1. Uterusun boşaltılması
2. Antibiyotik tedavisi
3. Elektrolitlerin düzeltilmesi, volüm replasmanı, tansiyonun yükseltilmesi
4. Antineoplastik tedavi

### B) Pıhtılaşmanın durdurulması

1. Miniheparin
2. Heparin
3. Antitrombosit ilaçlar (Kronik YDİP'nda)
4. AT-III konsantreleri

### C) Yerine koyma tedavisi

1. Kırmızı küreler
2. Trombositler
3. Protrombin kompleksi
4. Volüm genişleticiler
5. Antihemofilik faktör, kripresipitat
6. Taze donmuş plazma

### D) Artmış fibrinolizisin inhibisyonu

1. CACA 5-10 gr İ.V. puşe, 2-4 gr/saat dozunda 24 saat için veya kanama durana kadar
2. Ventriküler, aritmiler, hipotansiyon, hipokalemi, yaygın damar içi trombozlar yönünden dikkat gerekir.

Primer hastalığa yönelik tedaviden sonraki ikinci adım, özellikle kanaması olan hastada pıhtılaşma faktörleri ve/veya trombositlerin hemostatik seviyelere çıkartılmasıdır (26, 5). Bu amaçla trombosit konsantreleri 1 ünite/5 kg vücut ağırlığı için, taze kan veya taze donmuş plazma 10-15 ml/kg, fibrinojen ve F<sub>VIII</sub> için kripresipitat 3-4 torba/10 kg ve diğer konsantre maddeler verilir (26, 5). Bazı araştırmacılar ise hastaların heparinize edilmeden yerine koyma tedavisi uygulanmasına karşı çıkmışlardır. Özellikle "Fibrinojen verilmesi YDİP durumunda ateşe benzin dökmek gibidir" demektedirler. Bu konudaki tecrübeler yetersizdir. Fibrinojen uygulama hastaların bazılarında tromboembolik komplikasyonlar gelişmiş, büyük çoğunluğunda ise yan etki görülmemiştir (26). Heparin alan hastalarda tromboembolizm riski önemli ölçüde azalmıştır. Daha uygun olanı, fibrinojen verilmesinin, ileri derecede hipofibrinojenemi veya belirgin kanamaları olan ve YDİP'nin kendi kendini sınırladığı, ya da heparin ile kontrol altına

alındığı hastalara sınırlandırılmasıdır.

Bazı hastalarda alta yatan hastalığın tedavisi yetersiz olabileceği gibi, yerine koyma tedavisi etkisiz kalabilir. Bu durumda tedaviye antikoagülan ilaçların katılması uygun olur (5, 26). Kuvvetli antikoagülan etkisi olması, çabuk etkilemesi, kolay regülasyonu ve nötralizasyonu nedeniyle heparin seçilecek ilk ilaçtır (1, 5, 9, 15, 19, 26). Heparin fizyolojik AT-III sisteminin spesifik aktivatörüdür ve proteolitik enzimlerden bir kısmını, F<sub>IXa</sub>, F<sub>Xa</sub> ve trombini inhibe eder. Serbest trombini kısa sürede nötralize edip, yapımı durdurur (5). Belirli bazı hastalara heparin verilirken özel dikkat gerekir ki bunlar:

1. Ciddi böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar
2. Önemli ölçüde demir harabiyeti olanlar
3. YDİP sona ermiş iken, halen FYÜ seviyesi yüksek seyredenler
4. Nadiren ciddi trombositopeni ve hipofibrinojenemisi olanlardır.

Buna rağmen bu sayılan durumların hiç birisi kesin kontrendikasyon değildir (26).

Heparin devamlı infüzyon şeklinde veya intermittant olarak verilebilir. Erişkinlerde yapılan çalışmada, bu ikisi arasında tedavi etkinliği yönünden fark bulunamamıştır. Fakat infüzyon şekli, heparine bağlı kanama daha az görüldüğü için, emniyetli olarak kabul edilmektedir (3).

Kronik YDİP'nda heparin tedavisinin sonuçları çok parlak olmasına karşılık, akut YDİP özellikle sepsis ile beraber ise, sonuçlar daha az cesaret vericidir (26).

YDİP'nda heparin tedavisinin laboratuvar kontrolü güçtür. Heparin seviyesinin kabaca ölçümü pıhtılaşma zamanı ile yapılabilir. Tedavinin etkinliği ve süresi hakkında kesin karar verebilmek için, özel pıhtılaşma faktör testlerinin yapılması önerilmektedir (fibrinojen konsantrasyonu gibi) (5, 26).

Malign hastalıklarda heparin tedavisine başlama zamanı hakkında değişik görüşler vardır. Bazı yayımlar, sitostatik tedavi başlamasının YDİP'ni artırabileceği düşüncesiyle, kemoterapi başlanmadan önce koruyucu heparin veya miniheparin tedavisi önermektedir (2).

Kumarin türü antikoagülanların YDİP tedavisinde başarılı olmadığı, aksine, daha önce heparin ile kontrol altına alınmış YDİP vakalarında, heparin yerine kumarin kullanılması ile YDİP'nin tekrarladığı bildirilmektedir (26).

Dekstran ve aspirin gibi trombosit fonksiyon inhibitörlerinin etkisi halen açıklığa kavuşmamıştır (5, 26).

AT-III konsantreleri ile YDİP tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (3, 20, 21). AT-III seviyeleri



düşük olup, heparin tedavisi alan hastalarda 24 saat içerisinde AT-III seviyesinde artış olmaz ise, 1000-1500 ünite AT-III verilmesi ile hastaların AT-III seviyeleri ileri derecede artmakta ve tedaviye cevap alınmaktadır (20).

Yenidoğan döneminde görülen YDİP'nin tedavisinde heparin,  $\alpha$  blokör ajanlar (fenoksibenzamin) ve kan değişiminin kombine uygulanması olumlu sonuçlar vermiştir (27).

Teorik olarak, CACA ve diğer antifibrinolitik ajanlar, damar içi fibrin oluşumunun esas antagonistini ortadan kaldırır. İyi takip edilmiş bir çok YDİP vakasında bunların kullanılması fatam tromboembolik komplikasyonlara yol açmıştır. YDİP'nin fibrinogenolizis ile beraber olduğu çok az vakada, CACA heparin ile beraber veya heparin tedavisinden sonra kullanılmıştır. Bunlarda hiç bir yan etki görülmemekle beraber, potansiyel riskleri nedeniyle fibrinolitik enzim inhibitörleri sadece çok dikkatlice seçilmiş

hastalara uygulanmalıdır (5, 26).

Streptokinaz ve ürokinaz gibi trombolitik ajanlar endojen fibrinolitik sistemi aktive ederler. Bazı YDİP olan hastalarda akut hadesi durduktan sonra, tromboze damarın tekrar açılmasını hızlandırabilmek için kullanılabilirler (26).

Sepsise bağlı YDİP'nda, bir serin proteaz inhibitörü olan Gabexate mesilate (FOY) ile en az heparinle alınan kadar başarılı sonuçlar alınmıştır. Gabexate mesilate'nin, AT-III yokluğunda bile antikoagulan aktivite gösterebilmesi, heparine üstünlüğü olarak belirlenmiştir. Uygulanışı, 2 mg/Kg/Saat İ.V. infüzyon şeklinde yapılmaktadır (22).

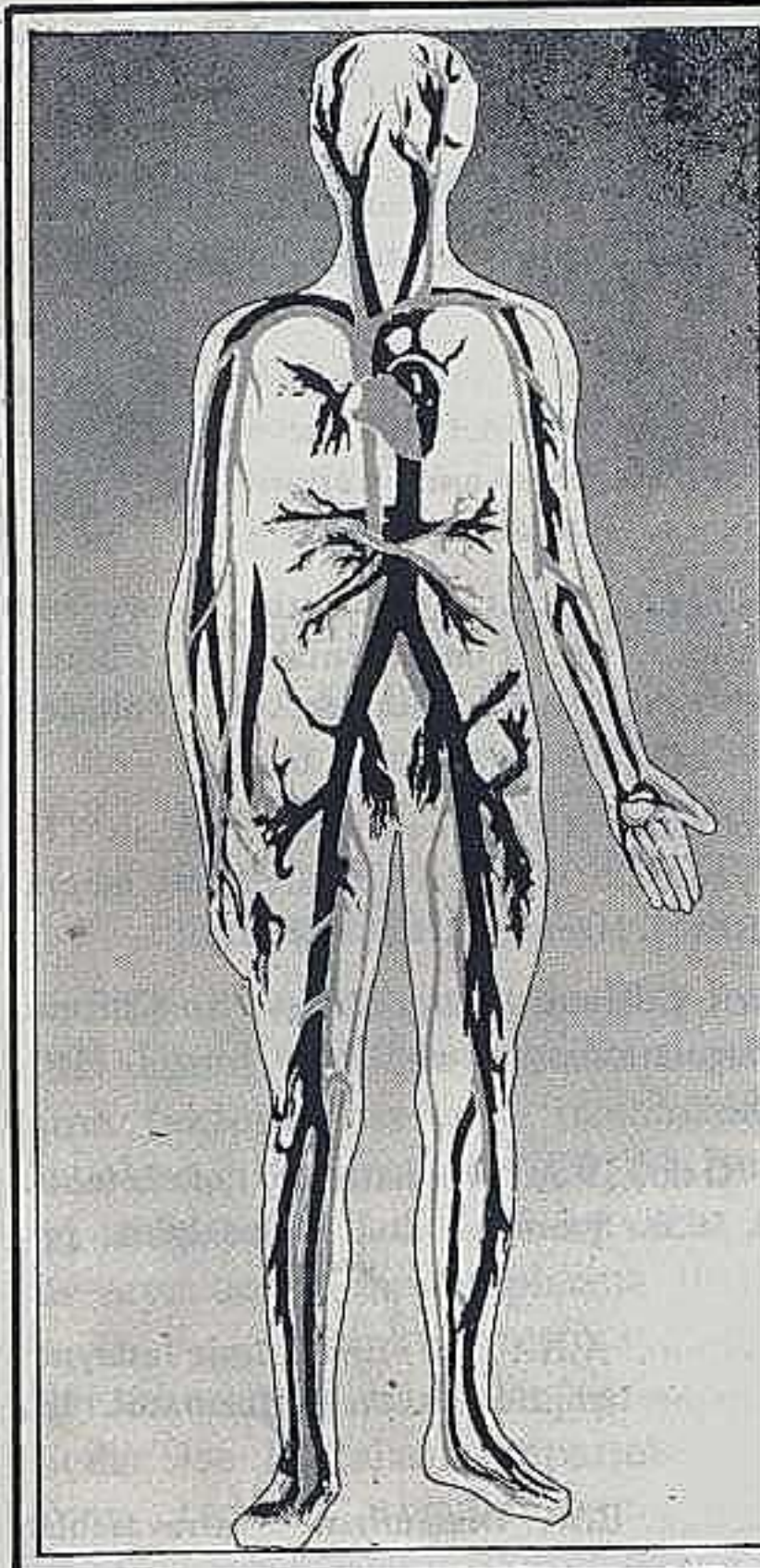
YDİP'nin steroid ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlarla  $F_{XII}$ 'nin endotoksin tarafından aktivasyonunun önlenmesi ve makrofaj doku faktörü yapımını azaltmak suretiyle hafifletilebileceğini gösteren yayın mevcuttur (13).

## KAYNAKLAR

- Berglund, G.: Three cases of Disseminated intravascular coagulation. *Acta. Pediatr. Scand.* 59 :664, 1970.
- Bick, R.L. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes. *Am. J. Haematol.* 5 :265, 1978.
- Bick, R.L.; Bick, M.D.; Fekete, J.F.: Antitrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Clin. Path.* 73 :577, 1980.
- Coller, D.: On the regulation and control of fibrinolysis. VIIth International Congress on Thrombosis and Hemostasis. London. July 15-20, 1979.
- Corrigan, J.J.: Disseminated intravascular coagulopathy. *Pediatrics* 1 : 37, 1979.
- Davidson, J.F.: Recent advances in fibrinolysis, in: Poller L. (Ed.), *Recent Advances in Blood Coagulation*. Churchill Livingstone, London, pp. 91-122, 1977.
- Deykin, D.: The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. *North. Eng. Med. J.* 283 : 636-42, 1970.
- Gündüz, M.: Kan. Fizyopatoloji, Cild I, Ege Üniversitesi Mat., İzmir, s. 421-30'un içinde.
- Hasegawa, H.: Estimation of coagulation fibrinolytic factors in DIC, in: Abe T., Yananaka M. (Eds), *Disseminated Intravascular Coagulation*. University of Tokyo Press, pp. 173-80, 1983.
- Kansu, E.: Disemine intravasküler koagülasyonun patogenezi ve lökeminin yeri. *Çocuk Sağ. Hast. Derg.*, 19 : 229-39, 1976.
- Kobayashi, N.T.; Mackova, T.; Tokoda, M., et al: Criteria for diagnosis of disseminated intravascular coagulation based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan, in: Abe T., Yananaka M. (Eds), *Disseminated Intravascular Coagulation*. University of Tokyo Press, pp. 265-75, 1983.
- Larrieu, M.J.; Dray, L.; Ardoilleau, N.: Biological effects of fibrinogen-fibrin degradation products. *Thromb. Diath. Haemorr.* 34 : 686, 1975.
- Latour, J.G.: Modulation of disseminated intravascular coagulation (DIC) by steroid and non-steroid anti-inflammatory drugs. *Agents and Actions* 13 :487-95, 1983.
- Leavell, B.S.; Tharup, O.A.: Hemostasis, theory and clinical applications, in: *Fundamentals of Clinical Hematology* (4th Ed.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 565-608, 1976.
- Merskey, C.; Johnson, A.J.; Kleiner, G.J., et al: The defibrination syndrome: Clinical features and laboratory diagnosis. *Brit. J. Haematol.* 13 :528, 1967.
- Mossessan, M.W.; Colman, R.W.; Sherry, S.: Chronic intravascular coagulation syndrome. *New Eng. J. Med.* 278 :815, 1968.
- Nathan, D.G.; Oski, F.A.: *Hematology of Infancy and Childhood*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 606-610, 1974.
- Ogston, D.; Dawson, A.A.: The fibrinolytic enzyme system in malignant lymphomas. *Acta Haematol.* 49 : 89, 1973.
- Peck, S.D.; Reigum, C.W.: Disseminated intravascular coagulation in cancer patients, supportive evidence. *Cancer* 31 : 1114, 1973.
- Sakata, Y.N.; Yoshida, N.; Matsuda, M., et al: Treatment of DIC with antithrombin-III concentrates, in: Abe T., Yananaka M. (Eds), *Disseminated Intravascular Coagulation*. University of Tokyo Press, pp. 163-72, 1983.
- Schipper, H.G.; Jenkins, C.S.P.; Kohle, L., et al: Antithrombin III transfusions in disseminated intravascular coagulation. *Lancet* 1 : 854-6, 1978.



22. Taenaka, H.; Shimada, Y.; Hirata, T., et al: Gabexate mesylate (FOY) therapy of DIC due to sepsis. *Critical Care Med.* 11 : 735-8, 1983.
23. Tanaka, K.; Imamura, T.: Incidence and clinicopathological significance of disseminated intravascular coagulation in autopsy, in: Abe T., Yamanoka M. (Eds), *Disseminated Intravascular Coagulation*. University of Tokyo Press, pp. 79-93, 1983.
24. Vaughan, V.C.; Mc Kay, R.J.; Behrman, R.L.: Hemorrhagic Diseases, in: *Nelson Textbook of Pediatrics* (11th Ed.), Philadelphia, W.B. Saunders Co., pp. 1408-20, 1977.
25. Willoughby, M.L.N.: *Pediatric Haematology*. Churchill Livingstone. London, pp. 343-71, 1977.
26. Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.; Boggs, D.R. (Eds.): *Acquired coagulation disorders*, in: *Clinical Hematology* (8th Ed.), Febiger, Philadelphia. pp. 1206-46, 1981.
27. Yamada, K.; Shirahata, A.; Iganaki, M., et al: Therapy for DIC in newborn infants, in: Abe T., Yamanoka M. (Eds.), *Disseminated Intravascular Coagulation*. University of Tokyo Press, pp. 329-41, 1983.



Türkiye Klinikleri Yayınevi

Bilimsel Yayınlar Serisinin 2. KİTABI

# CERRAHİ DAMAR HASTALIKLARI

## 2. BASKI

Düzeltilme ve Yeni İlavelerle

GENEL DAĞITIM

NOBEL KİTABEVİ

Millet Caddesi No: 119 Çapa - İstanbul Tel: 585 67 46

Prof. Dr. AHMET YAYCIOĞLU  
Prof. Dr. DİKMEN ARIBAL  
Doç. Dr. ERTAN TATLICIOĞLU

*Çukurova*