

Maligniteli Hastalarda İnfeksiyonlarla İlgili Predispozan Faktörler ve İnfeksiyonlardan Korunma Yöntemleri

Melahat ONUL *

Mehmet BİTİRGEN**

Canlılarda, konumuz insan sağlığı olduğuna göre insanda infeksiyonlara karşı eğilimi artıran multiple faktörler vardır. Bunlar tek başına veya bir arada etkin olabilirler. Normal insanlar için bahis konusu olan bu mekanizma immün sistemi bozuk hematolojik maligniteli hastalar için ayrı ve daha ciddi bir önem taşır. Konuya açıklık getirmek amacı ile öncelikle organizmanın infeksiyon etkenlerine karşı doğal direnç mekanizmasını oluşturan ünitelere kısaca değinmek isteriz.

a) Anatomik Bariyerler

Organizmanın dış ve iç integrasyonunu sağlayan deri ve mukozalar, strüktürel yapıları salgıları, pH'ları ve sahip oldukları belirli mikrop florası ile doğal bir bariyer oluştururlar.

b) Sellüler Doğal Defans Mekanizması

Dışardan giren mikrobiyel etkenler için başlıbaşına bir savunma mekanizması olan fagositoz olgusu ve bunu oluşturan şekilli kan elemanları, hücresele immünite ve bununla ilgili T, B lenfositleri, Immunglobulin üretim potansiyeli sellüler doğal defansı oluştururlar.

e) Hümmoral Faktörler

Antikorlardan oluşan immünglobulinler, kompleman, lizozim, laktoferrin gibi nonspesifik faktörlerden oluşan üniteler içinde özetlenebilir (19).

Yukarda bahsedilen çok yönlü defans mekanizması aynı yönlere oluşan hasarlarla bozulabilir.

a) Anatomik Defektler

öncelikle deri ve mukozalardan oluşan organizmanın dış ve iç alanlarının travmatik zedelenmesi sonucu oluşan ülserasyonlardan mikroorganizmaların girişi kolaylaşır. Doku nekrozu, stomatit, respiratuvar siliyer aktivitede azalma diğer anatomik defektleri oluştururlar.

b) Sellüler Defektler

Koruyucu hücresele ünite bozuklukları kalitatif ve kantitatif yönlere olabilir. Nötropeni, lenfopeni, monositopeni kantitatif bozukluklara örnektir. Fagositik kapasite eksikliği, lökosit enzim muhteva bozukluğu, bunların mobilizasyonu ve klirensle ilgili kalitatif nötrofil bozuklukları yanında lenfosit disfonksiyonları, makrofajlarda matürasyon defektleri, ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity - antikora bağlı sellüler sitotoksiste) ve NKC (natural killer celluler cytotoxicity - doğal öldürücü hücresele sitotoksiste) defektleri sellüler faktörün kalitatif bozukluklarını teşkil eder (4).

c) Hümmoral Defektler

Antikor yapım bozukluğu, kompleman aktivitesinde azalma ve spesifik olmayan serum faktörlerinde (opsonin v.s.) defektler sayılabilir.

Genel savunma mekanizmasını oluşturan bu sistemlerdeki bozukluklara ek olarak hospitalizasyon, immünosüpressif etkili tedavi yöntemleri (sitostatik kemoterapi, kortikosteroidler, radyoterapi gibi), splenektomi, 20. yüzyılın 2. yarısında daha çok uygulanan aktif terapötik girişimler, malnütrasyon ve metabolik bozukluklar infeksiyon oluşumunda etkindir (4, 5, 16, 21).

HASTANE-İNFEKSİYON İLİŞKİSİ

Hematolojik maligniteli hastalarda hastane infeksiyonlarının önemi büyüktür. Bunlarda diğer hastalara oranla çevresel faktörlerin mikrobiyal flora etkileri daha önemlidir. Yapılan epidemiyolojik incelemelerde bunlarla oluşan infeksiyonların 1/3 hatta 2/3'ünün hastane çevre faktörü veya diğer hospitalize hastardan kaynaklandığı belirtilmektedir (16). Bu etkenler değişik zaman dilimleri içinde farklılık göstermekle beraber daha çok gram negatif basillerdir (16). Bir di-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Üyesi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

ger araştırmada hastaneden kazanılan infeksiyon oranının % 47 civarında olduğu bildirilmektedir (22). Bu olguların sürekli izlenmesinde, hastaneye yatıştan itibaren normal mikrobiyal florada gram pozitif aerob bakteri oram giderek azalmakta bu boşluk hastanede yatış süresiyle orantılı olarak giderek gram negatif basillerin hakimiyeti şekline dönüşmektedir (4, 9,12, 13, 25). Son yıllarda fungal infeksiyon riskinin de hastanede uzun süre kalan hastalarda giderek arttığı ve hayatı tehdit edici ağır hastalık şekilleri oluşturduğu bildirilmektedir (24).

Hastane infeksiyonları oluşumundaki kaynaklar ve oluşan sistem lokalizasyonları farklıdır. Örneğin inhalasyon aletleri ve kontamine aerosoller daha çok solunum yolu infeksiyonlarına neden olurken, üriner sistemde tanı veya tedavi nedeni ile uygulanan instrumentasyonla üriner infeksiyonlar, cerrahi yaraların kontaminasyonu ile yara infeksiyonları oluşmaktadır. Çiğ sebze ve meyvelerle gastrointestinal infeksiyonlar oluşabilmektedir (4, 14). Hastane personeli de belli bir floranın taşıyıcılarıdır. Bir araştırmada bunların % 34'ünün ellerinden gram negatif bakteri ve *Staf. aureus* izole edilmiştir (22). Koruma imkânı yüksek ortamda (izolatör veya laminar hava akımlı steril oda) bulunan hastalarda infeksiyon insidansının düşmesi de hastane ortamının infeksiyon bakımından önemli bir kaynak olduğunu göstermektedir (14).

SİTOSTATİK KEMOTERAPİ VE İNFEKSİYON

Sitostatik kemoterapi ve kemoterapi ile birlikte radyoterapi alan hastalarda flora değişiklikleri olmakta, infeksiyon oluşumu kolaylaşmaktadır. Sitostatik ajanların etkileriyle oluşan infeksiyon sonucu olarak mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir (1, 10, 17, 22). Kemoterapi kürü ve kemoterapiye iştirak eden ajanların sayısı ile de infeksiyon oranı artmaktadır (1). Buna örnek olarak kombine tedavi gören hastaların 1/3'ünde tedavi esnasında infeksiyon gelişmekte ve % 15'inde fatal olarak sonuçlandığı bildirilmektedir (10).

Sitostatik kemoterapi infeksiyonu kolaylaştırıcı etkisini 3 yolla yapar:

a) Nötropeni, monositopeni, lenfositopeni oluştururlar. Ayrıca lenfosit, makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını bozarlar (1, 5, 8, 10,15, 19).

b) Hücrel ve humoral immün cevabı baskılamak suretiyle infeksiyon oluşmasını kolaylaştırmaktadırlar (4, 5, 10, 15). Siklofosfamid, adriamisin, 6-merkaptopürin, metotreksat gibi kemoterapötikler yabancı antijene karşı antikor cevabını ortadan kaldırırlar. Antineoplastik ilaçların myelosüpressif etkilerine ilaveten sitotoksik etkileri de vardır. Adriamisin, siklofosfamid, prednison, prokarbazin ve vinkristin invitro olarak antikora bağımlı sellüler sitotoksiste ve viral infekte target hücrelerine karşı natürel killer sito-

toksisite (NKC) aracılığı ile lökositleri azaltabileceği gösterilmiştir. Böylece antitümör ajanların myelosüpresyona sebep olmayacak dozlarda bile sellüler immüniteyi engelleyebileceği yargısına varılmıştır (4).

c) Direkt mukozal toksisite etkisi: Sitostatik kemoterapötikler, özellikle 5-flourourasil ve metotreksat gastrointestinal sistem mukozasında normalde hızla bölünen hücrelerin proliferasyonunu önleyerek müköz membranlarda lezyon oluştururlar. Kemik ilığının de baskılanması nedeniyle sindirim sistemi yolu mukozası büyük ölçüde infeksiyona maruz kalır. Dolayısı ile gastrointestinal yoldan mikroorganizmaların kana karışımı kolaylaşır (12, 15,19).

KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİLERİ

Kemoterapötiklerle birlikte kortikosteroidler nötropeni, lenfopeni, monositopeni oluştururlar. Monositlerin bakterisidal yeteneğinde süpresyona sebep olduğu, mononükleer fagositozu önlediği bildirilmektedir (4, 11). Steroidlerin inflamasyonu inhibe edici etkisi bilinen bir gerçektir. Bu özelliği ile kapiller permeabiliteyi azaltmakta ve lökosit hareketini (diabetesis) engellemektedir. Bu grup ilaçlar ayrıca anormal immünglobulin yapımına da sebep olduklarından hem humoral hem de hücrel immünitede bozulmaya neden olmaktadır (5, 11). Çeşitli araştırma ve gözlemlerde de steroidlerin infeksiyon oranını artırdığı gösterilmiştir (4, 17).

RADYOTERAPİ ETKİLERİ

Radyoterapinin konakçı defans mekanizmasının bozulmasına sebep olabileceği gösterilmiştir. Profilaktik radyasyon alan hastaların aynı kemoterapi alan fakat radyasyon almayanlara göre daha yüksek oranda infeksiyon hastalıklarına yakalandıkları ve radyasyon periyodunda bakterisidal aktivitenin bozulduğu gösterilmiştir (14).

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİLERİ

Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre sistemik kullanımı ile normal vücut florasında bazı değişiklikler olmaktadır (22). Bu patolojide normal flora bakterilerinin bir kısmı elimine olup, patojen bakterilerin üremesi kolaylaşır (13). Son yıllarda çok kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerle normal florada aerob floranın % 50 oranında azalması yanında gram negatif bakteri ve mantar üremelerinde artışlar görüldüğü bildirilmektedir (4, 9,13).

LÖKOSİTER SİSTEME BAĞLI PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

İnfeksiyon oluşumu ve prognozunda önemi büyük olan lökositler sistemde kalitatif ve kantitatif yönde değişiklikler olmaktadır.

a) Kauntitatif faktör (lökopeni) etkisi

Hematolojik hastalarda enfeksiyona duyarlılığı artıran en önemli faktörlerden biri nötropenidir. Bu patoloji formu lösemi, lenfoma ve immün yetmezliği olan kişilerde sık görülmektedir (8,16,21,22,25,26). Lökopeni oluşmasında temeldeki malign hastalık, yoğun tedavi, RES'in olaya iştiraki, beslenme bozukluğu, hücrel ve humoral immünitenin bozulmasının rolleri vardır. Bir araştırmada lökopenik hastalarda % 75 oranında enfeksiyon geliştiği, özellikle üst solunum yolu ve aşağı solunum yollarının bundan büyük ölçüde etkilendiği bildirilmektedir (18). Periferik kanda nötrofillerin 1000/mm³ altına düştüğü olgularda enfeksiyon insidansı artmakta ve enfeksiyonun gidişi daha ağırlaşmış mortalite oram yükselmektedir (17). Bir diğer araştırmada mm³'de nötrofil sayısının 1000'in altına düştüğünde mortalite oram % 59 civarında iken, nötrofil sayısı arttığında bu oranın % 32'ye düştüğü bildirilmektedir (4). Nötropenik hastalarda gram negatif basil ve mikst enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Bu hastalar özellikle enterobakteriase, psödomonas türleri, gram negatif koklar, pnömokok, IL influenza ve mantar enfeksiyonlarına karşı çok duyarlıdır (5, 8, 16, 26). Bu grup hastalarda antibiyotiklerin de daha az etkin olduğu gözlenmektedir (4, 23).

b) Kalitatif faktör (lökosit fonksiyon bozukluğu) etkisi:

Lökosit fonksiyonlarında bozulma, nötropeni olmadan da bazı hastalarda gelişebilir, ve bu durumdan kemotaksis, fagositoz, hücre içi öldürme fonksiyonları da etkilenebilir (15, 20, 25).

Lösemik hastaların lökositlerinde fagositoz yapma yeteneğini ölçen testlerden hegzos monofosfat şant aktivitesi (HMPS) ve nitro-blue-tetrazolium (NBT) redüksiyon aktiviteleri sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede azalmaktadır. Akut lenfositer lösemili hastalarda periferik kan ve kemik iliğinde lökositler normal morfoloji gösterebilir de fonksiyonlarında bozukluk bulunduğu bildirilmektedir (4). Akut myeloid lösemide gelişmemiş granüositler periferik kanda çok sayıda bulunabilir. Lösemik blast hücreleri gelişmiş granüositler gibi normal fagositoz görevini yerine getiremezler. Lösemi ve lenfomalarda lenfoid hücreler normal görev yapamazlar (20).

İMMÜN YETMEZLİK VE İNFEKSİYON

Malign süreçli hastalarda humoral ve hücrel immünitede zayıflama meydana gelmektedir. Myelosüpresyon ve immünoşüpresyonun sonucu olarak enfeksiyona duyarlılıkta artış olmaktadır. Bu nedenle enfeksiyon, bunlarda en ciddi komplikasyonlardan biridir ve sıklıkla öldürücü olmaktadır (8, 10, 19, 24, 25).

Kanser hastalarında tedavi amacıyla kullanılan antitümör ilaçların bir çoğu lenfosit fonksiyonları (T ve B hücreler) ve makrofaj fonksiyonlarını bozmaktadır. İn vitro çalışmalarda T hücreleri ekseriya anormal bulunmaktadır (5, 10). Sellüler immünitenin hasar görmesi nedeniyle tüberkülin, kandida, trikofiton gibi gecikmiş tip allerjenlere karşı duyarlılık deprese olur. Bu hastalarda kontakt allerjen özelliği olan dinitroklorobenzen gibi maddelere karşı da duyarlılık kaybolmaktadır (10, 16, 25). Bir diğer araştırmada bu testler normal sonuç verse dahi normal sellüler immün sistem varlığını göstermeyeceği bildirilmiştir (17).

Konjenital veya kazanılmış humoral antikor üretim yetersizliği enfeksiyon oluşum sıklığı ve prognozyla yakından ilgilidir. Kemoterapi alan hastalarda serum gama globulin seviyeleri % 68 oranında düşük bulunmuştur. Gama globulinde azalmanın enfeksiyon süresi ile çok yakından ilgisi olduğu, ayrıca anormal immünglobulin yapımının da humoral immünitenin bozulmasında rolü olduğu çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (4, 5, 10,15).

SPLENEKTOMİ VE İNFEKSİYON

Dalağın enfeksiyon kontrolündeki rolü, özellikle hayatın ilk iki yılında önemlidir. Bu organın dolaşımdaki zararlı antijen partiküllerinin temizlenmesinde rolü büyüktür. Bu organ bakterinin sekestresyonunu sağlama ve fagositozunda fonksiyon gömlektedir (1, 8). Bu nedenle splenektomi yapılan lösemi ve lenfomalılarda bakteriyel ve viral enfeksiyonların insidansında artış gözlenmektedir. Splenektomize hastalarda genellikle sepsis, menenjit, pnömokok ve II. influenza türü enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (1,8, 16, 17, 25).

ANATOMİK BARI YERLERİN BOZULMASI VE TERAPÖTİK GİRİŞİMLERİN ETKİLERİ

Konakçı direnci zayıflamış hastalarda normal kişilere göre enfeksiyona eğilim daha fazladır. Ameliyat sonucu oluşan deri ve müköz membran lezyonları iç ve dış alan tamamıyetini bozmaları nedeniyle ayrıca bu grup hastalarda sıklıkla uygulanan intravenöz ve intraarteriyel kataterler, basmç monitör aletleri, idrar yolu sondaları, trakea tüpleri, aerosol, nemlendirici ve inhalasyon aletleri gibi çeşitli diagnostik ve terapötik girişimler enfeksiyon gelişmesini kolaylaştıran diğer faktörlerdir (4, 14,15, 19).

MALNÜTRİSYON VE METABOLİK OLAYLARIN ETKİLERİ

Bir çok maligniteli hastada predispozan faktörlerden biri malnütrisyonudur. Buna neden ekseriya temelde mevcut hastalıktır. Bir çok örnekte kemoterapötik

ajanların sebep olduğu bulantı, kusma ve stomatit malnütrisyonu daha da kötüleştirmektedir. Malnütrisyon sonucu globulinler dahil serum proteinleri azalır. Böylece immünoşüpresyon dolayısı ile yüksek infeksiyon insidansına katkıda bulunur (15, 25). Koma, hipotansiyon, asidoz, azotemi, balgam çıkaramama gibi durumlar da infeksiyon oluşmasını kolaylaştırıcı faktörlerdir (10,13).

KANSERLİ HASTALARI İNFEKSİYONDAN KORUMA YÖNTEMLERİ

İnfeksiyonun çok kolay oluşabildiği immün sistemi baskılanmış bu grup hastaların çok kez ölüm nedeni olarak infeksiyonlardan koruma uygulaması oldukça zor bir durumdur. Uygulanabilirliği ölçüde, belli bir süre de olsa koruyucu olan bu sistemler şöyle özetlenebilir:

Korunmuş Çevre ve Korunmuş Çevrede Dekontaminasyon

Ünceleri plastik çadır şeklinde izolatörler kullanılırken daha sonra laminar hava akımlı steril odaların geliştirilmesiyle hasta izolasyonu daha pratik hale getirilmiştir. Odanın havalandırılması filtreden geçirilmiş hava ile yapıldığı gibi gıdası ve diğer ihtiyaçları steril şartlarda temin edilerek hasta eksojen etkenlerden korunmaktadır. Günümüzde kanser kemoterapisi alan hastalarda korunmuş çevre, eksojen infeksiyon riskini azaltıcı bir metod olarak değerlendirilmektedir. Korunmuş çevrede hastanın eksojen infeksiyöz komplikasyonlara daha az yakalandığı ve yaşam süresinin uzadığı bildirilmektedir (3, 6, 19).

Ba/1 araştırmalarda ise korunmuş çevrede hasta ya profilaktik olarak barsaktan emilmeyen veya emilebilen geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesiyle hem endojen hem de eksojen infeksiyonların önemli ölçüde önlenildiği ve bu metodun tek başına korunmuş çevreden daha üstün olduğu bildirilmektedir (3,6, 12, 19).

Bu metodun pahalılığı kullanışlı olmaması, uzun süre kullanılabilme imkânının olmaması ve güvenilirliği üzerindeki bazı kuşkuvar nedenlerle kemik iliği transplantasyonu gibi bazı özel durumlar dışındaki nötropenik hastalarda pek tavsiye edilmemektedir (2).

Antimikrobik Profilaksi

Profilaktik antibiyotik kullanılması oluşacak infeksiyon üzerine etkisi tartışmalıdır. Profilaktik antibiyotiklerin infeksiyon riskini azalttığını bildiren araştırmacılar yanında (4), gereksiz antibiyotiklerin kullanılmasıyla rezistan suşların ortaya çıkışının kolaylaştığı bildirilmektedir. Oluşmuş akut veya kronik bir infeksiyon mevcut değilse genellikle tavsiye edilmemektedir (7, 12, 19).

Pozitif tüberkülin testi veya radyolojik olarak geçirilmiş tüberküloz kanıtı olan, immünoşüpresif tedavi gören hastalarda profilaktik INH tedavisi önerilmektedir (25).

Bir araştırmada antifungal profilakside ketokonazole'un etkili olduğu ve kandida infeksiyonlarının oluşma oranını azalttığı bildirilmiştir (4).

Antiprotozoal profilakside cotrimoxazole, pnömösisis karini (*Pneumocystis carinii*) infeksiyonu profilaksisinde etkili olduğu bildirilmekle beraber (4), pratikte uygulanırılığı yoktur.

Granülosit Transfüzyonu

Nötropenik hastalarda antibiyotikle birlikte granülosit transfüzyonu infeksiyonu önlemede etkili bulunmuştur (4, 19). Buna karşılık granülosit transfüzyonu yapılanlarda sitomegalovirüs infeksiyonu daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun kan vericileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (4).

Kemik İliği Transplantasyonu

Başarılı transplantasyon yapılanlarda infeksiyonu önlemede ve tedavide yardımcı olmaktadır (4).

Lityum Karbonat

Pratikte uygulama özelliği henüz tartışmalı olan bu ilaç mental depresyon tedavisinde kullanılmakta ve hastalarda lökositopeniye sebep olmaktadır. Bu ilacı alan hastanın nötrofillerinin normal migrasyon, kemotaksis ve bakterisidal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Kemoterapi alan akut lenfositik lösemi ve akut myelositer lösemili hastalarda nötropeni süresini kısalttığı, infeksiyon ve infeksiyona bağlı ölüm olaylarının anlamlı şekilde azaldığı bildirilmektedir (4).

İmmünoterapi

Sitostatik kemoterapi alanlarda antijenine karşı antikor cevabı baskılandığı için aktif immünoterapi tatmin edici bulunmamıştır. Psödomonas aşısı, pnömokokkal polisakkarid aşısı, sitomegalovirüs aşısı, varisella-zoster aşısı, hepatit aşısı üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bunların sistematik olarak değerlendirilmelerine rağmen infeksiyonu önleyici olduklarına inanılmaktadır. Kesin etkinlik ancak ilerdeki çalışmalarla aydınlığa kavuşacaktır (4, 26).

Pasif immünoterapi ise daha etkili bulunmuştur. Bunlardan uygulanır olanların etkinliklerini, temel prensiplerine dayandırarak şöyle sıralamak mümkündür:

- İmmün serum globulin etkili bulunmamıştır.
- Hiperimmünglobulin, ancak ait olduğu spesifik infeksiyona karşı etkili bulunmuştur.
- Zoster immün globulin etkili görülmektedir.
- Hepatitis immün globulin, maligniteli hasta-

larda henüz değerlendirilmemiştir.

— Gram negatif bakteriye karşı antiserim (J-5 antiserum) E. coli 0111'e karşı elde edilmiştir. Gram negatif basillerin çoğunda ortak core endotoksin bölgeleri vardır. Antikorlar, endotoksinlerin toksisitesini önlemek amacı ile bu core antijenlerine karşı oluşurlar. Uygulamada lösemik hastalarda infeksiyonu azaltmada profilaktik ve terapötik etkisi olduğu gözlenmiştir.

— Transfer faktör, infeksiyona karşı sellüler immün cevabı artırmaktadır. Tüberküloz ve fungal infeksiyonlara karşı iyi cevap alındığı bildirilmektedir.

İnterferon, virai infeksiyonlara karşı profilaktik olarak etkilidir. Maligniteli hastalarda değerlendirilmemiştir (4, 26).

İmmünomodülatörler

— Cimethidin, gecikmiş tip hipersensitivite cevabını artırmaktadır. Herpes zoster tedavisinde faydalı etkisi gözlenmiştir.

— Bestatin, lösin aminopeptidaz inhibitörüdür. İnterferon üretimi ve granülosit üretimini stimüle etmektedir (4).

KAYNAKLAR

1. Acar, S., Yalçın, İL., Tekinalp, G., Çevik, N.: Çocukluk çağı Hodgkin lenfomalı hastalarda görülen enfeksiyonlar. *Kanser*, Cilt: 9, sayı 1-2, 27-40, 1979.
2. Armstrong, D.: Protected environments are discomforting and expensive and do not offer meaningful protection. *Am. J. Med. Vol. 76*, 685-689, 1984.
3. Bodey, G.P.: Current status of prophylaxis of infection with protected environments. *Am. J. Med. Vol. 76*, 676-684, 1984.
4. Bodey, G.P., Bolivar, R., Fainstein, V.: Infectious complications in leukemic patients. *Semin. Hematology*, Vol. 19, no. 3, 193-221, 1982.
5. Brown, A. E.: Neutropenia, fever and infection. *Am. J. Med. Vol. 76*, 421-428, 1984.
6. Carpentier-Meurier, F.: Chemoprophylaxis of fungal infections. *Am. J. Med. 76*, 625-626, 1984.
7. Degregorio, M.W., Lee, W.M., Ries, C.A.: Candida infections in patients with acute leukemia. *Cancer* 50:2780-2784, 1982.
8. Donaldson, S.S., Glatstein, E., Vosti, K.L.: Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 41: 1949-1958, 1978.
9. Fainstein, V., Rodriguez, V., Turc, M.: Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with acute leukemia. *J. Infec. Dis. Vol. 144*, no. 1, 10-18, 1981.
10. Feld, R., Bodey, G.P.: Infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. *Cancer* 39:1018-1025, 1977.
11. Gold, J.W.M.: Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic disease. *Am. J. Med. Vol. 76*:458-463, 1984.
12. Henry, S.A.: Chemoprophylaxis of bacterial infections in granulocytopenic patients. *Am. J. Med. Vol. 76*: 645-651, 1984.
13. Johanson, W.G., Pierce, A.J.C., Sanford, J.P., Thomas, G.D.: Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. *Ann. Int. Med. Vol. 77*:701-706, 1972.
14. Johanson, W.G., Pierce, A.K., Sanford, J.P.: Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. *N. Eng. J. Med. Vol. 281*:1137-1140, 1969.
15. Küçüksu, M.N., Ruacan, Ş.A.: *Klinik Onkoloji. Türk Kanser Araştırma Kurumu Yayınları*, 1978.
16. Louria, D.B.: Controversies in the management of infectious complications of neoplastic disease. *Am. J. Med. Vol. 76*:414-420, 1984.
17. Mackowiak, P.A., Demian, S.E., Sutker, X.: Infections in hairy cell leukemia. *Am. J. Med. Vol. 68*:718-723, 1980.
18. Markman, M.: Chronic pneumococcal infection complicating progressive lymphoma. *JAMA* Vol. 249, no. 3, 352-353, 1983.
19. Nama, E.H., Furth, R.: Infection in immunodepressed patients. *Infection* 3, no. 4, 202-205, 1975.
20. Pizzo, P.A., Commers, J., Cotton, J.: Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am. J. Med. Vol. 76*:436-449, 1984.
21. Schimpff, S.C., O'Connell, J.M., Greene, W.M.: Infections in 92 splenectomized patients with Hodgkin's disease. *Am. J. Med. Vol. 59*:695-700, 1975.
22. Schimpff, S.C., Young, V.M., Greene, W.M.: Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. *Ann. Int. Med. Vol. 77*:707-714, 1972.
23. Sculier, J.P., Klastersky, J.: Significance of serum bactericidal activity in gram-negative bacillary bacteremia in patients with and without granulocytopenia. *Am. J. Med. Vol. 76*:429-435, 1984.
24. Singer, C., Kaplan, M.H., Armstrong, J.: Sepsis in leukemia and lymphoma. *Antibiotics Chemotherapy* Vol. 21:187-188, 1976.
25. Valdivieso, M.: Bacterial infection in haematological disease. *Clin. Haematology* Vol. 5, no. 2, 1976.
26. Young, L.S.: Immunoprophylaxis and serotherapy of bacterial infections. *Am. J. Med. Vol. 76*:664-671, 1984.

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması ve Tedavisi

M. Akif ÖZDEMİR*

Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDİP) trombosit ve plazma pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen, F₁, Fv, K_{viii}, Fxiii) intravasküler tüketildiği kazanılmış bir patofizyolojik olaydır. Literatürde, dissémine intravasküler koagülasyon, defibrinasyon sendromu, tüketim koagülopatisi ve intravasküler koagülasyon-fibrinolitik 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
- İlepatil
- Abruptio placentae
- 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 intrensek 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 viii ile beraber

*I.ırtıyts 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.

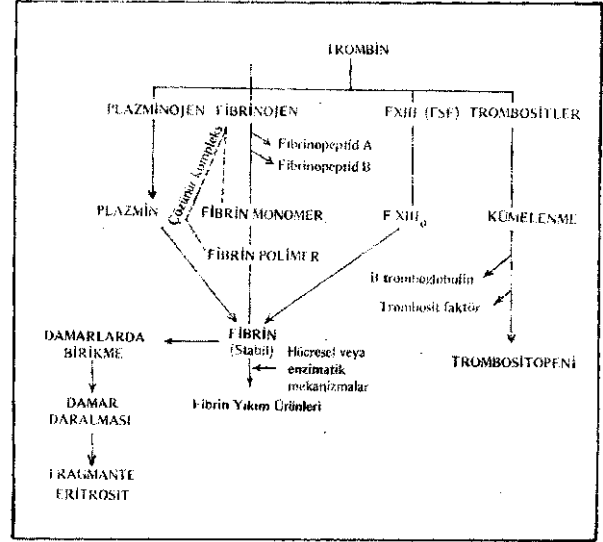
d) Retikuloendotelial sistemin zedelenmesi; veya bloke edilmesinin YDİP'na yol açtığı özellikle karaciğerin prokoagulanlar, fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin inaktivasyonunda merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (7). Karaciğer sirozu ve post splenektomi durumlarındaki YDİP bu olaya örnek verilebilir.

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 monomeridir, 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_{13} gereklidir. F_{13} 'na, fibrin lifleri arasında lizin ve glutamin arasında yan bağlanmalar oluşturarak üç boyutlu dayanıklı ürede erimeyen fibrin meydana getirir.

Trombinin ayrıca trombosit agregasyonunu artırma, F_{13} kompleks oluşumunu uyarma ve fibrinolitik mekanizmanın uyarılması gibi etkileri de vardır. Bunun olumsuz etkilerini önlemek için plazmada antagonist olarak antitrombin III ve α_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_{11} , 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 uyan veya travma sonucu kan akımına karışmaktadır. Fibrine



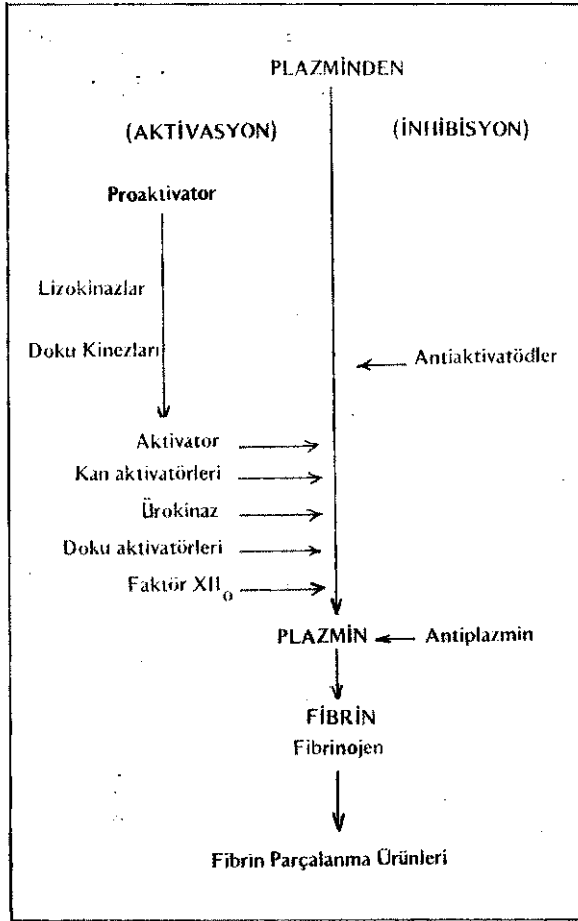
Şekil 1. Trombinin Pıhtılaşma ve Fibrinolitik Sistemlere Etkisi

afinitesi en fazla olan bu tiptir. 3) Eksojen yol; Bu yolda ürokinaz ve streptokinaz vardır. Bu plazminojen aktivatörlerinin C_1 inaktivatör, F_{13} 'nin aktive ettiği fibrinolysis inhibitörü, heparin-antitrombin III kompleksi inhibitörü ve α_2 makroglobulin gibi inhibitörleri de vardır. Eksojen yolda ise kandaki streptokinaz antikorları, ürokinaz için de α_2 makroglobulin, α_1 antitripsin, α_1 antiplazmin ve anti-trombin III sayılabilir (4, 6). Plazmin aktivitesi, anti-plazminler tarafından nötrale 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, tik 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).



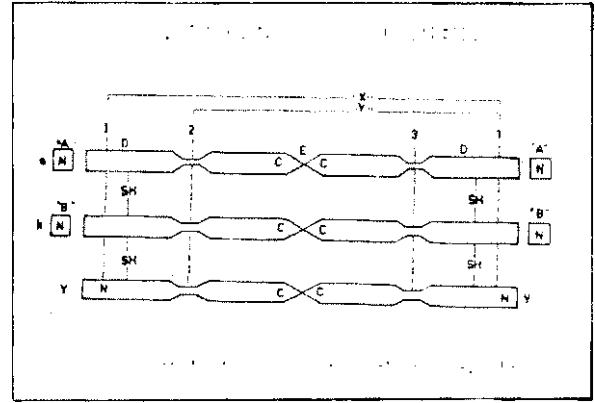
Şekil 2. Fibrinolitik Mekanizma

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).

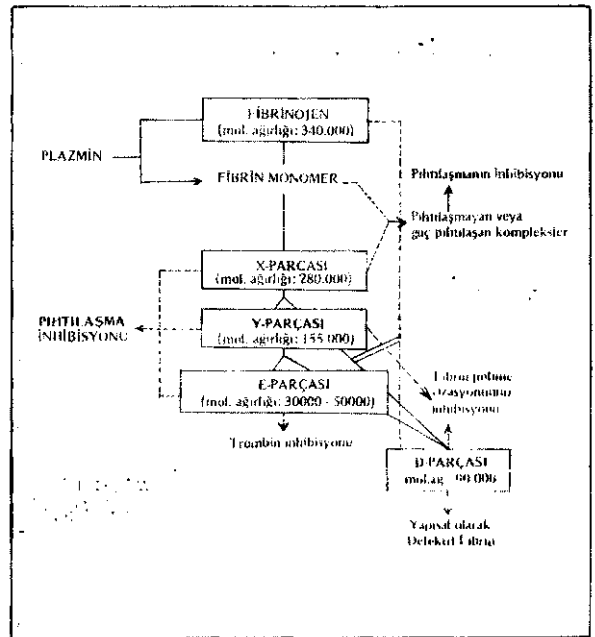
YDİP'da Klinik ve Laboratuvar Özellikler

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, hematüri) 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, F₁₂ seviyesi yükselebilir. Kronik YDİP'nin 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
F₁₂ ve F₁₂ seviyeleri azalmış
FYÜ artmış

Ethanol jelasyon testi veya protarnin sülfat testi müspet olabilir.

Trombositler azalmıştır.

2. Kompanze YDİP: Dekompanze YDİP'ndaki kriterlerden çoğu mevcut, ancak azalan faktörlerden bir-ikisi normaldir ki, bunlar en sıklıkla fibrinojen, F_{vIII} ve trombositlerdir.

3. Overkompanze YDİP: Dekompanze YDİP'nda azalan faktörlerden en az birinde artma görülür. Bunlar fibrinojen, F_{vIII} ve trombositlerdir.

Akut YDİP'nda trombositopeni, hipofibrinojenemi, F_{vIII} , F_{vIII} , F_{vIII} 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'ndaki 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 sayısı
5. Euglobin lizis zamanı
6. Pıhtı retraksiyonu
7. Pıhtılaşma faktörleri seviyesi (F_{vIII} , F_{vIII} , F_{vIII} , F_{vIII})
8. Fibrinojen-fibrin yıkım ürünlerinde artma
9. Protamin sülfat testi
10. AT-111 tüketimi
11. Lökositoz
12. Şistositoz mevcudiyeti (% 50 vakada vardır)
13. PF4 (trombosit faktör 4)
14. FPA yükselmesi
15. $\beta T4$ (Betatromboglobulin)
16. ^{113}I üe işaretlenmiş fibrinojen yaşam süresi
17. C14 ile işaretlenmiş glycin ethyl esterinin, eriyebilir fibrine dönüşüm hızı
18. C3 ve C4 seviyesinde düşme

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

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

Diğer testler ise YDİP için spesifik testlerdir.

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

1. Etiyoloji	Skor
Belli	1
Belli değil	0
2. Klinik Bulgular	
a. Kanama ve semptomları	
Var	1
Yok	0
b. Organ disfonksiyonu	
Var	1
Yok	0
3. Laboratuvar Test Sonuçları	
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 ³ /ul)	
50 »	3
80 » ve < 50	2
120 » ve H 80	1
120 >	0
4. Tanı	
a. Tablo Skoru	
7 < YDİP	
6 Şüpheli YDİP*	
5 >	
b. Lösemililer, antineoplastik tedavi alanlar ve aplastik anemili hastalar, (Bunlardan kanama semptomları ve trombosit sayısı 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 müsbetliği

- d. α_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 trombuslarının 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'nın Sık Karıştığı Hastalıklarla Ayırıcı Tanısı

	YDİP	CİDDİ KARACİĞER HAST.	Fibrino glu lysis	K. Vit. Eksikliği
TARAMA TESTLERİ				
Trombosit sayısı	A	A	N	N
Kanama zamanı	U	U	U	N
IV. I'TZ	U D	U U	U U	U U
Trombin zamanı	U	U	U	u
Pıhtılaşma zamanı	D	D	D	U
Eritrosit morfolojisi	Şişosit ve Mikrosferosit	Target celi ve makrosit	N	makrositler
SPESİFİK YÖNTEMLER				
Fibrinojen	A	A	A	N
Protrombin	I)	A	N	A
FV	A	A	A	N
I VII	N	A	N	A
FVIII	A	Y	A	N
FIX	I)	A	N	A
FX	A	A	N	A
FXI	N	A	N	A
FXIII	A	A	A	N
FİBRİNOJEN VE İ YÜ TESTLERİ				
Tam kan pıhtısının lyzisi	N	Y	Y	N
Fuglobulin lyzis zamanı	N	Y	Y	N
FYÜ	Y	Y	Y	N
Parakoagülasyon (Plazma)	Anormal	Anormal	N	N
Kriyo fibrinojen	Y	Y	N	N
Plazminojen	A	A	A	N
Antiplazminler	D	A	A	N
Plazmin	N	Y	Y	N

A : Azalmış

N : Normal

U : Uzun

Y : Yüksek

D : Değişken

TEDAVİ

Tedavinin amacı kanamayı ortadan kaldırmak ve fibrin depolanmasını önlemektir. YDİP alta yatan hastalığa sekonder olduğu için, esas nedenin tedavisi koagülopatiji 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, 24 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_v'ni için kripresipitat 34 torba/10 kg ve diğer konsantr 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_{ks}, F_{xa} ve trombini inhibe eder. Serbest trombini kısa sürede nötrale 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 hipofibrinojenemi 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 yayınlar, sitostatik tedavi başlamasının YDİP'ni artırabileceği düşüncesiyle, kemoterapi başlanmadan önce koruyucu heparin veya miniheparin tedavisi önermektedir (2).

Kumarın 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, α 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'nde, bir serin proteaz inhibitörü olan Gabexate mesilate (FOY) ile en az heparinle alınanlar 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 steroidal ve non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlarla F_{1+2} 'nin endotoksin tarafından aktivasyonunun önlenmesi ve makrofaj doku faktörünü 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. F.ng. Med. J. 283: 636-42, 1970.
- Gündüz, M.: Kan. Fiziopatoloji, Cild I, Ege Üniversitesi Mat., İzmir, s. 421-30'un içinde.
- Hasegawa, IE: Estimation of coagulation fibrinolytic factors in DIC, in: Abe T., Yamanaka M. (Eds), Disseminated Intravascular Coagulation. University of Tokyo Press, pp. 173-80, 1983.
- Kansu, E.: Disemin 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., Yamanaka 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 steroidal and non-steroidal 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 (4* 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.
- Mossessart, 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.; Reiguam, 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., Yamanaka M. (Eds), Disseminated Intravascular Coagulation. University of Tokyo Press, pp. 163-72, 1983.
- Schipper, H.G.; Jenkins, C.S.P.; Kohle, L., et al: Anti-thrombin 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.