

## **OBSTETRİK VE JİNEKOLOJİDE DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON<sup>(\*)</sup>**

Dr. Vedat DAYICIOĞLU<sup>(\*\*)</sup>

### **ÖZET**

Dissemine intravasküler koagülasyon konusundaki bilgiler derlendi.

### **SUMMARY**

Disseminated intravascular coagulation reviewed.

### **GİRİŞ**

Obstetrik-Jinekolojide hasta ve doktoru alarme eden nedenlerin başında kanama gelir. Kanama fizyolojik olabileceği gibi; hemorajik felaket potansiyeli de taşıyabilir. Pihtlaşmayan kanamaların tedavisinde paradoksal öneriler; klinisyene tedaviyi planlamada güçlük çıkartabilmektedir. Derlemenin amacı, hemostaz bozukluklarından biri olan dissemine intravasküler koagülasyonu; özellikle obstetrik-jinekoloji sınırları içinde ve patogenez-tedavi ağırlıklı olarak sunmaktadır.

### **TERMINOLOJİ-TARİHÇE:**

1901'de De Lee; bir ablasyo plasenta vakasında ve bir diğer vakada (Sfilitik hayat kadınında intrauterin fetus ölümü sonucunda) kanama diyatezi gelişmesini; "geçici hemofili" olarak tanımlamıştır<sup>10</sup>.

Bu sendrom kompleksini tanımlamada Afibrinojenemi, Hipofibrinojenemi, Defibrinasyon sendromu, Tüketim koagülopatisi, Dissemine intravasküler koagülasyon gibi terimler kullanılmıştır. Azalan faktörün sadece fibrinojen olmadığını anlaşılımasından sonra; son iki terim, diğerlerine kesin üstünlük sağlamıştır<sup>5</sup>.

Bu derlemede de, literatürdeki genel tercihe uyularak, Dissemine intravasküler koagülopatisi ile Dissemine intravasküler koagülasyon terimleri ve birbirleriyle eşanlımlı olarak kullanılacaktır.

### **TANIM:**

Dissemine intravasküler koagülasyonun mükemmel bir tanımı yapılamamıştır.

(\*) Türk Tıp Derneği Salonunda sunuldu

(\*\*) Zeynep-Kâmil Hastanesi Şef Muavini

## ZEYNEP - KÂMİL TİP BÜLTENİ

Muller-Berghaus ile Simpson ve Stalker'in önerdikleri tanımlamalar birbirine çok benzer olup, hafif modifikasyonlarla patofizyolojiyi en iyi karakterize ettiğlerine inanılmaktadır: DIC; dinamik sirkülasyonda koagülasyon sürecinin hızlanmasıyla, pihtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin kullanılması; çeşitli organlardaki mikro-damarların fibrinden zengin mataryel ile muhtemel obstrüksiyonu ve sekonder olarak fibrinolysisin aktivasyonudur. Sirkülasyondaki kanda tetik faktörün varoluşuya başlar; bu tetik faktörün gerilemesi veya ortadan kalkmasıyla, hemostatik mekanizmanın normale dönen imkânı kazanması suretiyle son bulur. Organizmanın savunma mekanizmasının durumuna; prokoagulant stimulusun miktar ve süresine bağlı olarak; akut, subakut, kronik olabilir<sup>5,10</sup>.

Tarifinden anlaşıldığına göre, DIC in esasını; tetik faktör tesiriyle kanda koagülasyon sisteminin hızlı çalıştırılması ve bu yüzden koagülasyon faktörlerinin tüketilmesi yanısıra; koagülasyona sekonder gelişen fibrinoliz teşkil etmektedir. Bunun aksine, önceden intravasküler koagülasyon aktivasyonu yok iken fibrinoliz oluşu yani primer fibrinoliz hayli nadirdir ve obstetrik durumlarda klinik önemi pek az düzeydedir<sup>5,8</sup>.

DIC oluşumunda hemostatik ve fibrinolitik sistemlere neler olduğunu değerlendirmeden önce; normal pihtılaşma ve fibrinolitik sistemlerin; ayrıca bu sistemlerde gebelik nedeniyle oluşan değişikliklerin hatırlanması uygun olacaktır:

### HEMOSTAZ-KOAGÜLASYON-FİBRİNOLİZ :

“Hemostaz”, kan kaybının önlenmesi demektir. Bir bakıma, kanama ve sonucunda gelebilecek ölümle karşı vücutun savunmasıdır<sup>20</sup>. Organizma, daha fazla kan kaybetmemek için tüm savunma silâhlarını kullanır ki bunların hepsi birden “fizyolojik hemostatik mekanizma” başlığı altında incelenebilir<sup>20</sup>.

İnsanlarda kan kaybının kontrolü; Tablo I de özetlenen mekanizmalar sayesinde gerçekleşmektedir<sup>1</sup>. Tablo I de; intrensek mekanizmaya örnek olarak vasküler lezyon yerindeki vazokonstrüksiyon; ekstrensek mekanizmaya örnek olarak, post partum myometrial kontraksiyon; doku basıncına örnek olarak, rectus kılıfına olan kanamanın çevre dokunun karşı basıncı nedeniyle genişlemeyip kendi kendini sınırlaması gösterilebilir.

Fizyolojik hemostatik mekanizmada; vasküler vazokonstrüksiyon, primer hemostatik plak oluşması ve fibrin formasyonu ile stabilleşmenin sağlanması, mükemmel doğal koordinasyon ile gerçekleşmektedir<sup>20</sup>.

Acaba hemostaz mekanizmasını fizyolojik olarak harekete geçiren tetik faktör nedir? Bu tetik faktör, travma nedeniyle damar bütünlüğünün bozulması ve kanın böylece yabancı yüzeylerle karşılaşmış olmasıdır<sup>20</sup>. Böylece tetığın çekilmiş olmasına, bir seri zincirleme reaksiyon başlamaktadır (Şekil 1). Şekil 1 de görüldüğü gibi, ilk cevap, hasarlı damar kısmındaki vazokonstrüksiyondur. Trombositlerin dama-

**TABLO:1 FİZYOLOJİK HEMOSTAZ MEKANİZMASI**

1. MUSKULER KONTRAKSIYON

a\_Bizzat damarlarla ilgili (intrensek)

b\_Damardışı (ekstrensek)

2. DOKU BASINCI

3. TROMBOSIT FONKSİYONU (primer hemostatik plak)

4. KOAGULASYON MEKANİZMASI (Fibrin oluşması\_stabil plak)

rin hasarlı kısmında subendotelyal kollagene yapışıp şekil değişikliğine uğraması ve multipl granüller oluşturmaması; bu granüllerden çıkan F 3'ün (doku tron. *tromboplastini*), koagülasyon mekanizmasını aktive eden tetik faktörlerden biri oluşu; böylece olusacak trombosit plaqının; daha sonra olusacak fibrinin bu plak üzerinde yerini alması ile güçlenmesi, hemostazdan söz edildiğinde hatırlanması gereken zincir halkalarıdır<sup>20</sup>.

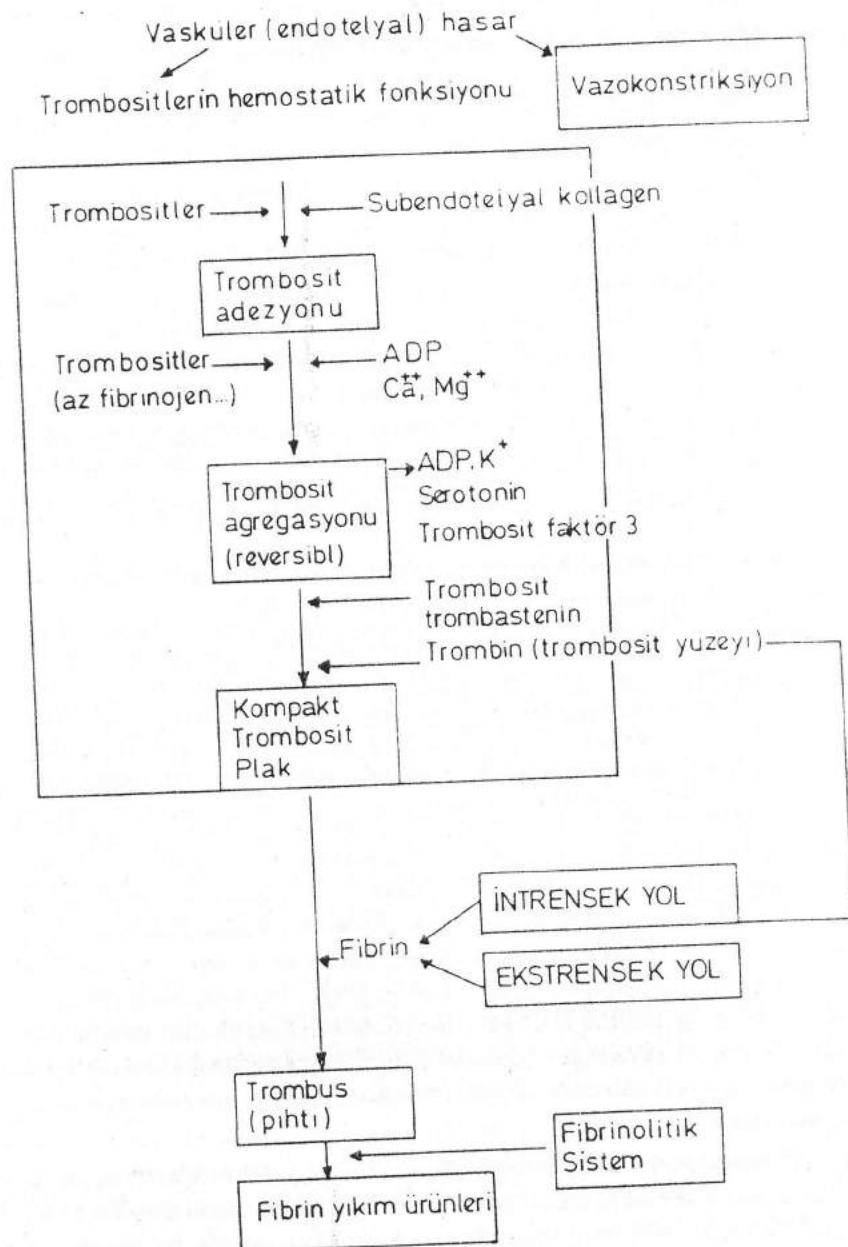
Trombositler; vazokonstrüksiyona yardım etmiş olmakta, trombosit plak oluşturmaktak, koagülasyon mekanizmasını katalize etmektedirler.

Kan koagülasyonunu izah eden teoriler arasında en benimsenen; Ratnoff, Bennett ve diğerleri tarafından öne sürülen, "kademeli dizi" teorisidir. (Cascade theory). Bu teorinin esasını, kan koagülasyonunun, intrensek ve ekstrensek olarak iki sisteme ayrılması ve bu iki sistemin, pıhtılaşma olusunun ileri dönemlerinde birleşip, tek pathway şeklinde devam etmesi oluşturmaktadır<sup>24</sup> (Tablo II; Şekil II).

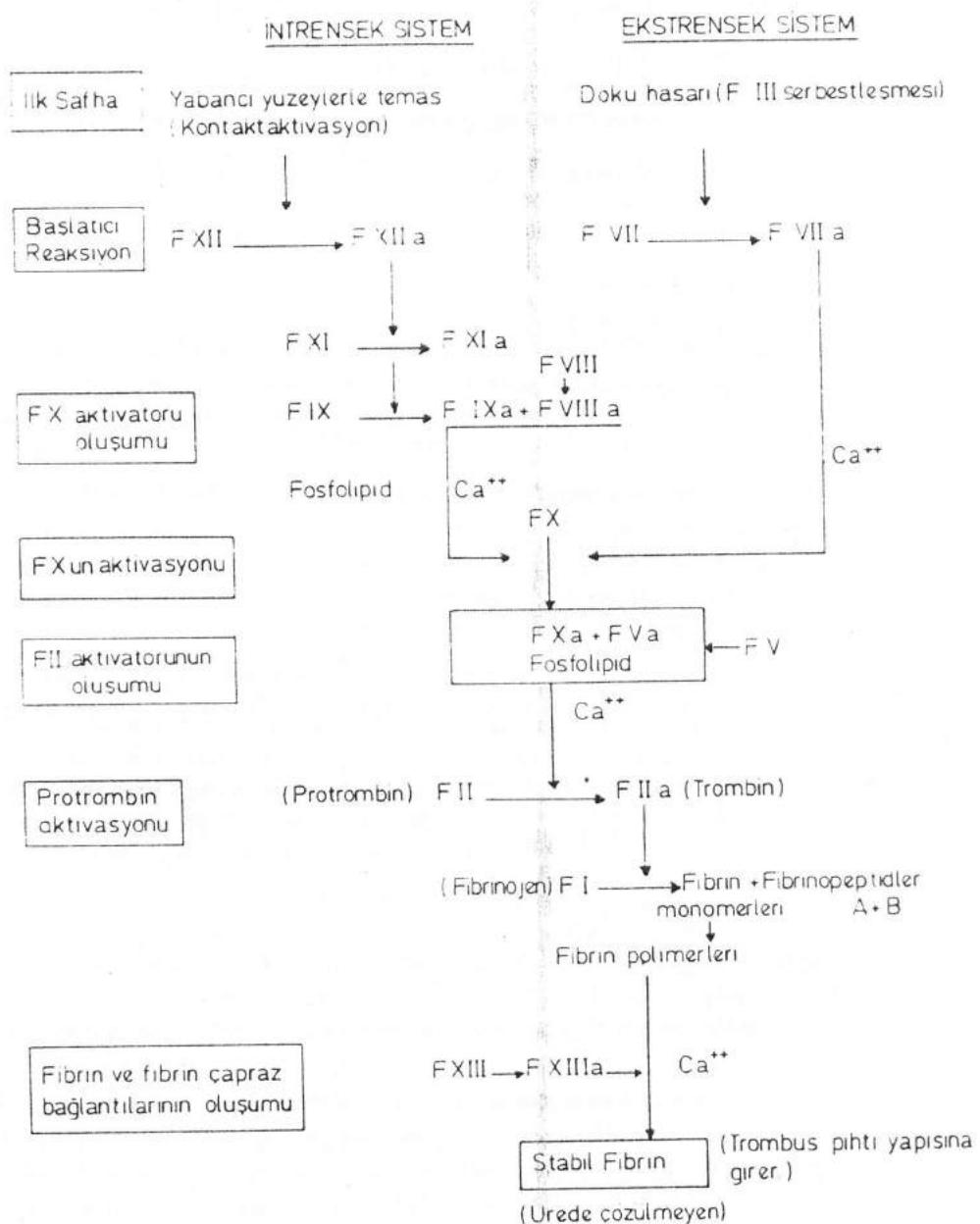
Koagülasyon mekanizması; trombosit granüllerden gelen F 3 (ekstrensek mekanizma) ve muhtemelen subendotelyal kollagen tarafından F 12'nin aktive edilmesi (intrensek mekanizma) ile harekete geçer<sup>7</sup>. Yani ekstrensek yolda doku tromboplastini tetik faktör iken; intrensek yolda doku tromboplastininin varlığı gerekmekz, koagülasyon tümüyle bizzat plazma içinde varolan maddelerin seri etkilenimi ile gerçekleşir<sup>24</sup>. F 12'nin *in vitro* olarak cam ve kaolin gibi çeşitli yüzeylerle temas ettiğinde aktive olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen, bazı patolojik durumlarda (şiddetli sepsis gibi..) kollagen veya diğer subendotelyal yüzey komponentleriyle temas suretiyle *in vivo* aktivasyonu olmaktadır ve intrensek koagülasyon sisteminin aktivasyonunu başlatmaktadır<sup>24</sup>.

Normalde sirkülasyonda inaktif formda olan koagülasyon faktörleri; uygun stimulusla aktif hale dönerler. Aktive olmuş faktörler arasındaki zincirleme ilişki sonucunda da trombin oluşur. Proenzim protrombinin, oldukça spesifik bir enzim olan

ŞEKİL:1 HEMOSTAZİN ŞEMATİK GÖRÜNÜMÜ (Schwartz)



SEKİL 2 KOAGULASYON SİSTEMİNİN AKTİVASYONUNDA  
INTRENSEK VE EKSTRENSEK YOLLAR



TABLO: 2 KOAGÜLASYON FAKTORLERİ

- I\_ Fibrinojen
- II\_ Protrombin (II a = trombin )
- III\_ Doku tromboplastini
- IV\_  $\text{Ca}^{++}$  iyonları
- V\_ Proakselerin
- VII\_ Faktör 7
- VIII\_ Antihemofilik faktor
- IX\_ Christmas faktor
- X\_ Stuart faktor, Prower faktör
- XI\_ PTA ( plazma tromboplastin antecident-öncü )
- XII\_ Hageman faktörü
- XIII\_ Fibrin stabilize edici faktör

trombine çevrilmesi, koagülasyon sisteminin esasını teşkil etmektedir<sup>5</sup>. Trombinin majör fonksiyonu, fibrinojen moleküllerinin fibrin monomerlerine dönüşmesini sağlamaktır. (Tablo III)<sup>19,20</sup>.

Fibrin monomerleri, zayıf bağlarla birbirlerine bağlanıp, fibrin polimerlerini oluştururlar. Fibrin ağı bu devresinde üre solubildür ve zayıf tabiatdadır. Stabil şekilde döñüş, aktif F 13 ün etkisiyle olur. Böylece uredede çözülmeyen karakterde, gerilme direnci yüksek olan, stabil fibrin yapısı ortaya çıkmış olur<sup>10,19,20</sup>.

Koagülasyon sistemi bazlarında, biyolojik bir amplifikatöre benzettimmiştir<sup>7</sup>. Zıt-tetik çekici durumda stimulus; pikogram miktarlarındaki koagülasyon faktörlerinin aktive olmasına; birbirleriyle ilişkili olarak, proenzim-enzim dönüşümlerine, nihayette miligramlarca veya gramlarca fibrinojenin fibrin dönüşmesine yol açmaktadır<sup>7</sup>.

Bazı proteinler, kompleks koagülasyon sisteminin fizyolojik regülasyonunda rol almaktadır. İçerinde en önemlisi antitrombin III olan (ATIII) serine antiproteinazları; serine proteinazları (ör: trombin, plazmin, faktör 12, 11, 9, 7) nötralize edebildikleri, böylece koagülasyon kontrolünde önemli rol aldıkları öne sürülmüştür<sup>24</sup>.

TABLO:3 TROMBINİN BIYOLOJİK FONKSİYONLARI

- Fibrinojen moleküllerinin, fibrin monomerlerine dönüşmesini sağlar
- Fibrin stabilleştirici faktörü (F XIII) aktive eder (otokatalitik etki)
- Trombosit agregasyonunu güçlendirir.
- Fibrinolitik sistemin aktivasyonunu sağlar

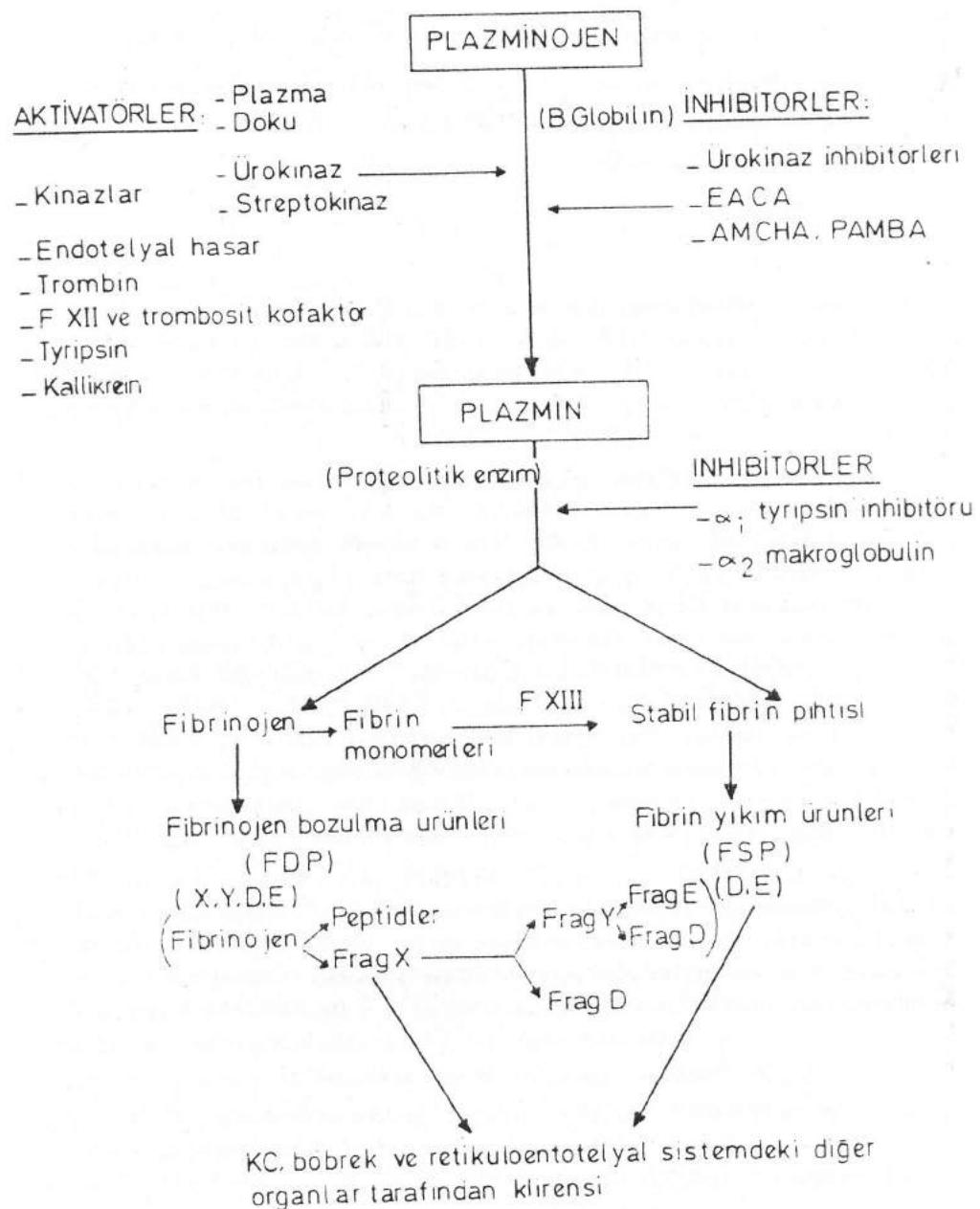
Oluşan pihtının retraksiyonu fenomeni ise; trombositlerde olan ve trombastenin denilen kontraktil protein ile ilişkilidir<sup>7</sup>. Pihti retraksiyonu hem hasarlı damar çeperlerini birbirine yaklaşırarak defektı küçültmekte; hem de vasküler lumenin o kısımda tamamen okluze olmasını önleyip, kan akımının devam edebilmesine yol açmaktadır<sup>7</sup>.

Doku hasarını takiben, hemostatik mekanizmaların aktivasyonu sonucu hemostatik plak oluşumu yanı sıra; faaliyette olan diğer bir mekanizma vardır; fibrinolitik mekanizma... Fibrinolitik sistemin majör teleolojik (doğal) fonksiyonu, intravasküler trombozisi (özellikle mikrosirkülasyondakileri) ortadan kaldırmaktır<sup>7,20</sup>. Fibrinolitik sistemin ön maddesi olan plazminojen; sirkülasyonda ve dokularda inaktif halde ineciktir. Doku ve plazmadaki aktivatörlerin tesiri ile enzimatik hidrolize uğrayarak, potent proteolitik enzim olan plazmine dönüsür<sup>7,20</sup>. Plazmin tesiri hayli anapsifiktir, bu yüzden fibrine ilaveten diğer plazma proteinlerini de sindirir. Bunlar arasında fibrin monomerleri, fibrin polimerleri, stabil fibrin pihtısı, fibrinojen, Faktör 5 ve 8 gibi diğer pihtlaşma faktörleri ve çeşitli diğer serum proteinleri sayılabilir. Fibrinojen ve fibrinin bu şekilde parçalanması “Fibrinolysis” olarak adlandırılmalıdır ve pihti oluşumuna fizyolojik cevap olarak kabul edilmektedir<sup>7,20</sup>. (Şekil III).

Fizyolojik fibrinolitik aktiviteden kandaki plazminojen aktivatörleri sorumludur<sup>7</sup>. Plazminojen aktivatörleri denilen tetik faktörler, plasenta hariç tutulursa, insandaki dokuların hemi her çeşidine vardır<sup>7</sup>. Aktivatörden özellikle zengin dokular arasında uterus, overler, prostat dokusu sayılabilir<sup>7</sup>. Menstrüel akıntıda da plazminojen aktivatörleri yüksek düzeyde ineciktir<sup>7</sup>. İdrardan elde edilen ürokinaz ve ekstrensek plazminojen aktivatörü olarak beta hemolitik streptokokun katabolik ürünü olan streptokinaz ile çok araştırma yapılmıştır.

Plazminojen aktivatörleri, etkilerini pihtlaşma olurken göstermektedirler. Güçlü egzersizler, emosyonel stresler, cerrahi operasyonlar ve travmaların varlığında, normal olarak bunların plazmadaki miktarları artmaktadır<sup>7</sup>.

ŞEKİL:3 FİBRİNOLİTİK SİSTEM (Fibrinolysis) :



Fibrinontik sistem - fibrin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekte olup; açıktan lamaya yönelik hipotezlerden birine göre; plazminojen fibrin yapısına absorbe olup, trombusa girmiş plazminojen aktivatörleri tarafından, plazmine çevrilmektedir<sup>24</sup>.

Fibrinolysis sonucunda fibrin-fibrinojen yıkımı ürünler oluşur<sup>3</sup>. Bu yıkım ürünleri (en azından D, E ve X fragmanları), pihti oluşmasına mani olucu yönde biyolojik davranış gösteremektedirler, yani koagülasyon inhibitörü- antikoagulan gibi tesir etmek suretiyle hemostaz defektine katkıda bulunabilmektedirler<sup>5,18</sup>. Bu etkilerini de, özellikle fibrin polimerizasyonunu inhibe etmek (uzamiş trombin zamanı); fibrin monomerleriyle kompleks teşkil edebilmek ve fibrin yapısına dahil olmak suretiyle defektif fibrin pihtısına yol açmak (bozulmuş pihti retraksiyonu ve stabilitesi); trombosit agregasyonunu inhibe etmek suretiyle göstermektedirler<sup>5,10</sup>. Yıkım ürünlerinin diğer önemli bir yanı da, tanışal parametre olarak değerlendirilmeleridir. (Mamasih lab.da fibrinojen ile fibrin yıkım ürünlerinin birbirinden ayırdedilemeleri zordur.)

Özetle, fibrinolitik sistemin aktivasyonu; trombin oluşumu paralelinde gerçekleşmekte, bu da koagülasyon mekanizmasının son ürününün stabilitesi üzerinde güçlü tesir göstermektedir<sup>10</sup>. Diğer bir deyişle, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem, organizmanın çeşitli fizyolojik ve patolojik uyarılar karşısında birbiriyle koordineli çalışan iki temel mekanizması durumundadır<sup>7,20</sup>. Biri açılan damarı tıkayarak kanamayı durdurmayı, diğeri tıkanan lümeni tekrar açmayı amaçlamaktadır<sup>2,7,20</sup>.

## GEBELİK-DOĞUM NEDENLİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER; YENİDOĞAN

Gebelikte koagülasyon faktörlerinden 1,2,7,8,10'un konsantrasyonlarında önemli derecede artış olur<sup>5,7,18</sup>. Sadece F 13 hafif azalır. Fibrinojen miktarı gebelinin 20. hafatasından sonra hayli artıp termide maksimum düzeyine erişir<sup>5</sup>. Trombositlerde önemli bir değişiklik olmaz<sup>5,7,18</sup>.

Diger yandan, gebelikte fibrinolitik aktivitede azalma vardır<sup>5,7,18</sup>. Fibrinolitik aktivite sadece aktivatör aktivitesinin azalmış olması nedeniyle azalmaktadır. (Gebelikte plazminojen miktarı önemli ölçüde artar; ancak antepartum periyodda plazmin aktivitesi, gebelik öncesiyle mukayese edildiğinde azalmış durumdadır). Gebelikte alfa 1 tripsin inhibitörleri ve alfa2 makroglobulinler artmaktadır<sup>5</sup>.

Güçlü egzersizler vb.nin; plazmadaki plazminojen aktivatörlerinin miktarını artırdığını belirtmiştik. Mamaşıh doğum eylemi sırasında, plasenta da atıldıktan sonraki devreye kadar olan dönemde, fibrinolitik aktivitede artış saptanmamıştır<sup>7</sup>. Normal gebelik ve doğumda fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri mevcut değildir<sup>5</sup>.

Enteresandır ki gebe kadınların variköz venlerinde oluşan staza nazaran, tromboembolik komplikasyonlar; gebelik döneminde; koagülasyon faktörleri miktarının

## ZEYNEP - KÂMİL TİP BÜLTENİ

normale döndüğü post partum periyoda göre daha az olmaktadır ve bunun nedeni bilinmemektedir<sup>5</sup>.

Bir görüşe göre, gebelikte sentezin tüketimi aşması şeklinde “kronik dissemine intravasküler koagülasyon” hali vardır<sup>5</sup>. Plasenta, yenidoğanlardaki dev hematomlara (Kasabach-Meritt Sendromu) benzer şekilde, tüketim sürecinin yeridir<sup>5</sup>. Bu hipotez, scanning elektron mikroskopide fibrin tesbiti ile de kuvvetlendirilmiştir. Uteroplasental sirkülasyonda lokal intravasküler koagülasyon oluşu şeklindeki kronik seyir, gebelikte koagülasyon faktörlerinin artışını da izah eder kabul edilmektedir. Bu hipotez, gebelikte tromboembolik komplikasyonların niçin nadir olduğunu da izah edebilir görünmektedir; plasenta filtre gibi rol oynamakta, post partum dönemde bu filtrenin çıkarılmasıyla koagülasyon aktif stimulus, tromboembolik komplikasyonlar ile sonuçlanabilmektedir<sup>5</sup>.

Doğum eylemi ve doğum sırasında, gebelikteki duruma göre, tüm organizmanın etkilenimi sonucu minör dalgalanmalar rapor edilmiştir<sup>5</sup>.

Plasental seperasyon sırasında ve hemen sonrasında, plasental yataktaki tromboplastin açığa çıkmakta ve koagülasyon sistemi aktive olmaktadır<sup>7,8</sup>. Gebelik süresince deprese durumdaki fibrinolitik aktivite de, plasentanın doğumundan 15 dk. sonra normale dönmektedir<sup>7,8</sup>. Bazlarına göre, doğum eylemi sırasında plasental yataktan maternal sistemik sirkülasyona tromboplastin materyallerin geçmesi ile geçici bir intravasküler koagülasyon episodu oluşabilmektedir<sup>7,8</sup>.

Kısaca; gebelikte, bazı koagülasyon faktörlerinin miktarı artarken, diğer bazılarında ve trombositlerde önemli değişiklikler olmamakta, plazminojen miktarı artmakla beraber, fibrinolitik aktivitede azalma olduğu bilinmektedir; doğum eylemi ve doğumda minör dalgalanmalar olmaktadır; doğumdan sonra da çok kısa bir sürede koagülasyon sistemi, gebelik öncesi fizyolojisine dönmektedir<sup>5,7,18</sup>.

**Yenidoğan:** Yenidoğanda koagülasyon ve fibrinolitik sistem enzimleri, normal yetişkinlerle mukayese edildiğinde çok düşük düzeyde kalmaktadır<sup>5</sup>. Enteresandır ki, hemen hemen tüm koagülasyon faktörlerinin daha düşük konsantrasyonda olmasına rağmen, hayatın ilk günlerinde, kord kanı ve yenidoğanın venöz kanı; normal insan kanından daha hızlı püftüleşmekteadır<sup>13</sup>. Bu hiperkogülbilitenin nedeni açık değildir, fakat yenidoğanın koagülasyon faktörlerinin, yetişkinlerde olsa felakete neden olabilecek kadar düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, fazla kanamayıp izah etmektedir<sup>5</sup>.

Bazı yazarlar kendilerinin hiç görmediklerini, ancak; plasental ablasyolu ve ek-lampsili vakalardan doğan bebeklerde intravasküler koagülasyonu gösterir şekilde koagülasyon mekanizması değişikliklerinin saptandığının, literatürde yeraldığını belirtmektedirler. (Edson, Nielsen 1970)<sup>5,18</sup>. Mamafih ablasyo plasenta olmasına da çeşitli durumlar, yenidoğanda DIC gelişimi için predispozan olabilir; bunlar arasında travma, prematürité, hipoksi ve sepsis sayılabilir denilmektedir<sup>18</sup>.

**DIC ETYOPATOGENEZİ:**

Fizyolojik hemostazdan sözderken, tetik faktörün, damar devamlılığında bozulma olduğunu ve bunun, bir seri reaksiyon içinde, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu için yeterli olduğunu belirtmiştir. Bu, "doğal" yoldur<sup>20</sup>. Diğer yandan birçok faktör; aynı sistemin aktivasyonu için tetik rolü oynayabilmektedir ki bunlar da "doğal olmayan" hemostaz aktivatörleri, olarak adlandırılmışlardır (Tablo 4, Tablo 5). DIC ile ilgili gözlemler önceki hemen sadece obstetrik hadiseerde yoğunlaşmıştır. Fakat son zamanlarda tıbbın bütün branşları, bu konuda çalışma sahası içine alınmıştır<sup>18</sup>.

**TABLO 4 DIC ETYOLOJİLERİ (GENEL) (1)****1. BAKTERİEL ENDOTOKSİNLER (TOXINLER)**

- \_ Meningokoksemi
- \_ Septik abortus
- \_ Koryoamnionitis
- \_ Pyoderma gangrenosum
- \_ Kontamine kan veya IV mayı transfuzyonu
- \_ Gram negatif ve (nadiren) gram pozitif şok

**2. KİMYASAL VE FİZİKSEL AJANLAR**

- \_ Proteolitik enzimler (Yılan isırımları, Tyripsin)
- \_ Amniotik mayı embolizmi
- \_ Elektrik çarpmaları
- \_ Termal yanıklar

**3. DOKU EKSTRAKTları (TROMBOPLASTIN)**

- \_ Karsinoma (Mesane, mermi, over, pankreas, mide, akciğer,前列腺)
- \_ Mole hidatiform
- \_ Ablasyo plasenta
- \_ Akciğer cerrahisi
- \_ Ekstrakorporeal sirkulasyon
- \_ Eklampsı
- \_ Amniotik mayı embolizmi

**4. INTRAVASKÜLER HEMOLİZ**

- \_ Transfüzyon reaksiyonu (Uygunlusuz kan transfuzyonu v.b.)
- \_ Paroksismal nokturnal veya soğuk hémoglobinurileri
- \_ Orak hücre (sickle cell) hastalığı
- \_ Malaria
- \_ Otoimmun hemolitik anemi

TABLO :5 DIC ETYOLOJİLERİ (GENEL) (II)

5\_ ANOKSI\_ANOKSEMI

- \_ Hemorajik şok
- \_ Ezilme (crush) sendromu
- \_ Kardiyak arrest
- \_ Intussusception
- \_ Ergot zehirlenmesi

6\_ ENDOTELYAL HASAR

- \_ Virüsler (Varicella, variola, vaccinia v.d.)
- \_ Riketsiya
- \_ Dev hemanjioma (Kusabach Merritt Syndrome)
- \_ Sıcak çarpması
- \_ Hyperpyreksi
- \_ Hypotermi

7\_ ANTİJEN\_ ANTİKOR KOMPLEKSLERİ

- \_ İatrogenik endotoksin şoku
- \_ Lokal ve generalize Schwartzman reaksiyonu

8\_ TROMBOSİTEMİ

- \_ Polisitemia vera
- \_ Myelojenöz lökemi

McKay, DIC görülen değişik hastalık antitelerinde, değişik tetik faktörlerin (prokoagulant stimulus) varlığına karşın; hepsinde de DIC patogenezinin aynılık göstermesine dikkat çekmiştir. McKay'a göre DIC; tek bir hastalığa ait olmayan, fakat ait olduğu hastalığa atfedilen patoloji, morbidite ve mortalitede önemli sorumluluğu olan intermedier bir mekanizmadır<sup>5,10</sup>.

Sözünü ettigimiz aktivatörlerin başlattığı "uygunsuz hemostaz aktivasyonu"; klinikte değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Genellikle karşılaşılan durum, "hafif seyir" şeklidir<sup>5</sup>. Uygunsuz hemostaz aktivasyonu aşırı miktarda değildir. Oluşan trombus, fibrinolitik çözülme ile ortadan kaldırılmakta olup, klinik herhangibir sorunla karşılaşılmamaktadır. Hatta laboratuvar değerleri de değişimmiş olabilir. Sadece fibrinolitik aktivitede hafif artış olduğu saptanarak, hastada pihtlaşmanın artmış olduğu kabul edilir. Diğer yandan massif intravasküler kontaminasyon olmuşsa (ağır seyir) koagülasyon ve fibrinolitik sistemler hızlı bir dönüşüm içindedir. Koagülasyon faktörleri ve trombositler ileri derecede azalmıştır<sup>5</sup>. Klinikte anormal kanamalar ile karşılaşılmıştır. Bazı vakalarda renal, pulmoner, serebral veya hepatik yetersizlikler oluşmuştur. Bu sorunların nedeni; mikrovasküler trombozların, bu vital organlardaki dolaşımı engelleyerek hücreleri hasara uğratması ile

açıklanmaktadır<sup>5</sup>. (Böbrekler hasara uğrama konusunda diğer organlardan daha duyarlıdır; zira glomerüler kapiller duvarda fibrinolitik enzimler olmadığından; böbreklerdeki trombozlar kolaylıkla kaldırılamamaktadır).

Koagülasyon aktif proteinlerin miktarları; tüketim ve senteze bağımlıdır. Trombositlerin ortalama ömrü 10 gündür, fakat devir (turnover), sekiz kat artabilmektedir. Fibrinojenin biyolojik yarı ömrü 4 gün, protrombinin 3 gün, faktör 5 in 12 saat, faktör 8 in 15 saatir. Fibrinojen sentezi, stres şartları varlığında sekiz kat artabilmektedir. Bu bilgiler, 24 saat gibi kısa bir sürede plazma fibrinojeninin hızlı telfafisini izah edebilmektedir. Şayet tüketim hızı sentez hızını aşarsa; koagülasyon aktivasyonu (DIC), koagülasyon faktörlerindeki artışa rağmen varolabilmektedir<sup>5</sup>.

Klinikte, fibrin depozisyonu olan ve olmayan tüketim koagülopatisi ayrimının da önemi vardır<sup>1</sup>. (Ancak bunu anlamada koagülasyon parametrelerinin değeri pek fazla değildir. Sadece parçalanma ürünleri çok yüksek konsantrasyonlarda olduğu zaman, fibrin depozisyonu ile laboratuarda tesbit edilen yıkım ürünlerinin miktarı arasında korelasyon olmaktadır).

Tüketim koagülopatisinin, fibrin depozisyonuna kadar ulaşmayan düzeyde de varolabilmesinin nedeni açıkça belirlenmiş değildir. Bazı otörlere göre, mikrosirkülyasyonda fibrin depozisyonu için bazı mediatörlere ihtiyaç vardır. Yavaş akım durumları (şok) veya toksik durumlar (damar üzerine etki ile) buna örneklerdir<sup>5</sup>.

DIC'in ilerleyici oluşu; tetik faktörün gücü ve devamlılığı kadar; vücutun doğal savunma mekanizmalarından bir veya daha fazlasının defektif oluşu ile de ilgili görülmektedir<sup>5</sup>. DIC sırasında, vücutun savunma mekanizmaları da faaliyetini artırır. Tetik faktör (prokoagulant materyal), doku tromboplastini inhibitörleri tarafından inaktive edilmeye; aktive F 10, plazmadaki bir inhibitör tarafından inhibe edilmeye çalışılır. (Bu inhibitörün, düşük doz heparin verildiğinde aktivasyonunu artırdığı bilinir. Heparinin; aktif pihtlaşma faktörlerinin, AT 111 tarafından inhibisyonu hızını hayli artırdığı da öne sürülmüştür<sup>20</sup>). Tetik neden ve ayrıca DIC'de son arın olan fibrin yıkım ürünler; retikuloendotelyal sistem tarafından temizlenmeye çalışılır<sup>5</sup>.

Özetle DIC patogenezinde tipik tablo; tetik faktör tesiriyle ekstrensek ve/veya intrensek olarak koagülasyon aktivasyonu; koagülasyon aktivasyonuna sekonder fibrinoliz aktivasyonu ve nihayetinde oluşan yıkım ürünlerinin defektif hemostaza yardım edişi şeklindedir (Şekil 4).

DIC'de koagülasyon sisteminin aktivasyonu, epey zamandır, primer olarak ekstrensek yolun aktivasyonu ile ve bazen de intrensek yolun aktivasyonu ile izah edilmiştir. Son araştırmalar, diğer mekanizmaların da varlığını göstermiştir<sup>18</sup>. Ekstrensek-intrensek yolların birleşim yerinde yer alan faktör 10'un, uygun bir proteaz ile direkt aktivasyonu buna örnektir<sup>18</sup>. Bu durum, bazı neoplazilerde ve bazı bakteriyel toksinlerin tesiri ile oluşan DIC'lerde gösterilmiştir.

