

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması

Ünsal Günay*, Birol Baytan**, Adalet Meral Güneş***, Özcan Bör****

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

**** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç.Dr.

Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP); Sepsis, şok, şiddetli dehidratasyon gibi çeşitli olayların seyri sırasında koagülasyon mekanizmasının sistemik olarak aktive edilmesi sonucu damar içinde yaygın fibrin depolanması, hemostatik elemanların parçalanması ve tüketimi ile karakterize bir sendromdur (1). Bu sendrom "Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)" olarak da isimlendirilmektedir.

Pıhtılaşma sisteminin aktive edilmesi sonucunda koagülasyon faktörleri ile trombositler harcanır, proteaz inhibitörleri azalır. Bunun sonucunda tromboz ile kanamanın birlikte görüldüğü klinik durum ortaya çıkar (2).

Etiyoloji

Bir çok hastalıkta veya patolojik durum sırasında YDP gelişebilir. Yanlış transfüzyon sonrası meydan gelen hemolizle ortaya çıkan eritrosit ADP'si veya membran fosfolipidleri prokoagülan sistemi aktive ederek YDP gelişimini tetikleyebilir (3,4).

Septisemi YDP ile sık birliktelik gösterir. En yüksek oranda meningokoksemi ve diğer gram negatif bakteri enfeksiyonlarında görülür (5). Endotoksin ve bakteri duvarı lipopolisakaritleri faktör XII'yi aktif hale geçirir, trombosit salınımını artırır, endotel hasarına neden olur. Ayrıca granülositlerden prokoagülan sitokinlerin salınımına neden olur, sonuçta YDP başlar. Endotoksin ayrıca TNF α , IL-1 ve kompleman aktivasyonuna neden olarak endotel hasarına ve geçirgenliğinin artışına yol açar, tüm bunlara bağlı olarak da çoklu organ hasarına neden olur (5,6).

HIV, varisella, hepatit virüsleri, CMV gibi pek çok viral enfeksiyon da YDP'a neden olabilir. Bunların YDP'nı nasıl tetikledikleri açık değildir ancak antijen-antikor bağımlı FXII aktivasyonu ile olabileceği düşünülmektedir (7). Şiddetli viral hepatit veya akut karaciğer yetmezliğine yol açabilen patolojiler ve lösemi, lenfoma ile yaygın metastaz yapmış solid tümörlerde de görülebilir (8).

Asidoz; endotel hasarına, faktör XII ile faktör XI aktivasyonuna, trombosit ve prokoagülan sistemin aktivasyonuna neden olur. Asidoza neden olan tüm klinik durumlar YDP'e neden olabilir (9).

Yanık, yılan sokması ve crush sendromu da yıkılan dokulardan açığa çıkan doku faktörü ve enzimlerle YDP gelişimine neden olabilir. Açık kafa travmaları ve kraniyotomide de beyinde fosfolipid salınımından dolayı YDP gelişebilir. Ayrıca doğum komplikas-

yonları; amniyotik sıvı embolisi, düşük, ölü fetus sendromu, abruptio plasenta gibi durumlarda da YDP riski artmıştır (1,10,11).

Patoloji

Çok sayıdaki otopsi bulguları ile değerlendirme yapılmıştır. Çeşitli organlarda kanama, hemorajik nekroz, küçük damarlarda mikrotrombüs, büyük ve orta çaplı damarlarda tromboz en sık bulgulardır. Otopsiler ve vakaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında laboratuvar değerleri normal olsa bile otopside patolojik bulguların olabileceği bildirilmiştir (11). Resrospektif patoloji çalışmalarında semptom olmamasına rağmen %50 civarında bakteriyel olmayan trombotik endokardit saptanmıştır. En sık böbrek ve akciğerler etkilenirken bu organları beyin, kalp ve karaciğer takip eder (1,11,12).

Patofizyoloji

Fizyolojik durumda bir damarda hasarlanma olduğunda trombin üretimi ve ona bağlı pıhtı oluşumu hasarlı bölge ile sınırlı kalır. Burada doğal inhibitör sistemlerinin devreye girdiği görülür. YDP gelişiminde ise bu sınırlandırılma olmadıktan sonra sistemik hale geçer. Patojenezde rol alan mekanizmaların; doku faktörünün aktive edilmesi ile koagülasyonun başlatılması ve fizyolojik antikoagülan sisteminin yetersiz kalması sonucu fibrinolizisin duraksaması olduğu düşünülmektedir (1,11,13).

Mekanik doku ve/veya endotel hasarı ile endotel hücreleri, nötrofil, monosit, trombositlerin sitokin ve diğer mediatörlerle etkileşmesi sonucu koagülasyon başlatılır. Hasarlanan endotel hücreleri ve monositlerden TF (doku faktörü) üretilir ve salınır. Çalışmalarda düşük doz endotoksin verilmesinden sonra direkt etki veya monositlerden salınan IL1 β , TNF α ve IL6 aracılığı ile TF salınımının arttığı saptanmıştır. Ayrıca endotoksin ile aktive olan trombositlerden salınan P-selektin aracılığı ile uyarılan monositlerden TF yapımı artarak prokoagülan mekanizmayı tetikler (1,11,14). Çeşitli yollardan uyarılan monositlerden; interlökinler ve TF'nün yanı sıra trombosit aktivasyonuna ve agregasyonuna yol açan, damar geçirgenliğini arttıran trombosit aktive edici faktör de (PAF) salınır (14,15).

Fizyolojik durumda trombin oluşumu ile başlayan pıhtı gelişimi AT (Antitrombin), protein C-S, trombomodülin, heparin ko-

faktör II ile dengelenir ve olayın yaygın bir hal alması engellenir (13,15).

Sürekli trombin oluşumundan dolayı AT'nin tüketilmesi, aktive nötrofiller tarafından salınan elastaz ile ortadan kaldırması, ayrıca hepatik disfonksiyon ile yapımın azalması sonucu dolaşımdaki AT miktarı düşer. Protein C'nin aşırı kullanımı, karaciğerden yapımının azalması, vasküler yataktan kaçış ve endotel hücrelerinde trombomodulinin inhibisyonu ile yeterli protein C aktivasyonunun engellenmesi ile aktive protein C miktarı da azalır. Akut faz reaktanı C4b dolaşımında artarak Protein S'yi bağlar ve serum düzeyini düşürür (14,15) (Şekil 1).

Sistemik dolaşımdaki trombin ile fibrinojenden fibrinopeptid A ve B oluşur ve fibrine polimerize olurlar, bu da mikrovasküler tromboza, kan akımında yavaşlamaya, periferik iskemiye ve son organ hasarına neden olur (1,16). Fibrinin mikrosirkülasyonda depolanması ile trombositler yakalanır ve trombositopeni gelişir (2,3). Dolaşımdaki serbest plasmin kompleman sistemini de aktive etmesi ile trombosit yıkımı artar, trombositopeni meydana gelir ve daha çok trombosit prokoagülan maddesi ortama verilir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile hipotansiyon ve şoka neden olacak damar geçirgenliği artacaktır. Aynı zamanda kinin sisteminin aktivasyonu da damar geçirgenliği, hipotansiyon ve şoku arttıran önemli bir patofizyolojik olaydır (11,16).

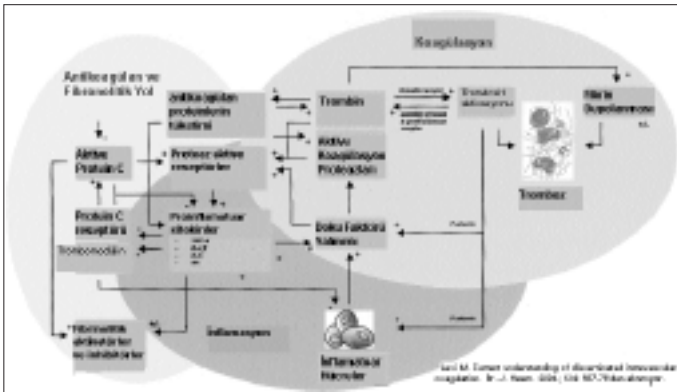
Mortalite ve Morbidite

Morbidite ve mortalite altta yatan hastalığa ve koagülopatinin ağırlığına bağlıdır. Mortalite oranı %31-86 arasında değişir (1,13).

Klinik Bulgular

Klinik semptom ve bulgular genellikle altta yatan esas hastalık ile iç içe geçmiştir. Kanama hastalarda %70-90 oranında bildirilmektedir (1,11,12). Genellikle peteşi ve ekimozlara, girişim yapılan yerlerden ve cerrahi kesilerden kanama eşlik eder. Daha çok mukozal yüzeylerde, ancak akciğer, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi hayatı tehdit eden organ kanamaları görülebilir (1,12,15).

Tromboembolik komplikasyonlara nispeten daha az oranda (%10-40) rastlanır. Arteriyel, venöz tromboemboliler veya mikrovasküler trombüsler sonucu organ fonksiyon bozuklukları oluşur. Tromboz birçok organda görülebilir, vakaların %25-67'sinde afferent glomerüler arteriollerinin mikrotrombüsleri sonucu renal kortikal iskemi ve/veya akut tübüler nekroz geliştiği saptanmıştır



Şekil 1: YDP'nin Fizyopatolojisi.

(1,12,15). Oligüri, anüri, azotemi ve hematüri tabloya eşlik edebilir. Serebral emboli ve bakteriyel olmayan trombotik endokardit saptanabilir. Vakaların %22-50'sinde uzamış hipotansiyon ve enfeksiyon etkenine bağlı olarak çeşitli derecede hepatit görülür. Akciğer semptomları hipoksiden akut respiratuar distrese dek geniş bir dağılım gösterir. Hızlı hemolize bağlı anemi gelişebilir (1,3,13,15).

Ayrırcı Tanı

Parankimal karaciğer hastalıkları, primer fibrinojenolizis, kardiyopulmoner by-pass, vitamin K eksikliği, heparin kullanımı, mikroanjyopatik hastalıkta da benzer klinik ve laboratuvar bulgular olabilir (1,11,15).

Laboratuvar Bulguları

YDP sendromu tanısı ve izleminde kullanılan laboratuvar testleri: trombin, plazmin oluşumunu, koagülasyon elemanlarının tüketimini, doğal inhibitör yıkımını ve hedef organ hasarı veya yetmezliğini gösterenler olarak sınıflandırılabilir (3) (Tablo 1).

Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombosit sayımı gibi rutinde kullanılan tarama testleri tüketimi göstermeleri açısından değerli olmak ile beraber tanı için prokoagülan durumu gösteren testlerden birinin varlığı da aranmalıdır (1,11,12).

Tablo 1: YDP'nin Laboratuvar Tanısal Kriterleri.

Laboratuvar Tanısal Kriterleri*

Grup-I : Prokoagülan Aktivasyon Artışını Gösteren Testler

- 1- Protrombin Fragment 1 + 2 Artışı
- 2- Fibrinopeptid-A Artışı
- 3- Fibrinopeptid-B Artışı
- 4- Trombin-Antitrombin Kompleksi (TAT) Artışı
- 5- D-Dimer** Artışı

Grup-II : Fibrinolitik Aktivasyon Artışını Gösteren Testler

- 1- D-Dimer Artışı
- 2- FDP Artışı
- 3- Plasmin Artışı
- 4- Plasmin-Antiplasmin Kompleksi (PAP) Artışı

Grup-III : İnhibitör Yıkımını Gösteren Testler

- 1- Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı
- 2- Protrombin zamanı
- 3- Trombosit Sayısı
- 4- Antitrombin-III Azalması
- 5- Alfa-2 Antiplasmin Azalması
- 6- Heparin kofaktör II Azalması
- 7- Protein-C veya S Azalması
- 8- TAT kompleksi Artışı

Grup-IV : Hedef Organ Hasarı veya Yetmezliğini Gösteren Testler

- 1- LDH Artışı
- 2- Kreatinin Artışı
- 3- Kan pH azalması
- 4- pAO₂ Azalması

*DİK'in laboratuvar tanısı için Grup I, II ve III'ten birer ve Grup-IV'ten ise iki testin anormal olması gerekir.

** Uygun test yöntemi ve doğru monoklonal antikor kullanıldığında sadece D-Dimer güvenilir bir testtir.

Cate T.H, Sommeijer D. W, Levi M.M. Disseminated intravascular coagulation in the new millennium. The Hemat. J. 2002; 3:86-95' den alınmıştır.

Periferik yaymada; parçalanmış eritrositler, orta derecede retikülositoz, lökositöz ve sola kayma hastaların çoğunda görülür (1,11). Ayrıca trombositopeni ve iri trombositler sık rastlanan periferik yayma bulgularıdır (11).

Trombosit sayısı tipik olarak azalmaktadır (20.000 – 100.000/mm³), ayrıca trombosit fonksiyon testleri de bozulmaktadır. Platelet Faktör-4 ve beta- tromboglobulin düzeyleri; genel trombosit aktivasyonunun ve salınımının göstergeleri olup, artmıştır. YDP'li hastada düşük olan trombosit sayısının yükselmesi tedavinin başarılı olduğunu ve damar içi pıhtılaşmanın kontrol altına alınmaya başladığını gösterir (1,11).

D-dimer plasmin tarafından parçalanan çapraz bağlı fibrinin yıkılması ile ortaya çıkar, testin bu nedenle fibrin yıkım ürünleri için duyarlılığı yüksektir. Travma ya da ameliyat gibi durumlarda, sirotik hastalarda ve böbrek yetmezliğinde de artmış bulunabileceği unutulmamalıdır (15,16). YDP'de erken dönemde artar ve hastalık boyunca yüksek düzeyde bulunur. Organize fibrin üzerindeki neoantijenlerin ölçülerek monoklonal antikor testi ile tespiti çok spesifik ve güvenilirdir. D-dimerin normal düzeyde bulunması tanıdan uzaklaştırır (1,11,17).

Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ), hastaların %85-100'ünde artmış olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Özellikle D-Dimer seviyesini yükseltebilecek diğer patolojilerin varlığında yararlıdır. Dolaşımdaki çözünebilir fibrin monomerleri protamin sülfat veya etanol jelyasyon testleri ile saptanır (15). Ancak oral kontraseptif kullanımı, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, enflamasyon bazı böbrek hastalıkları gibi klinik durumlarda FYÜ ve dolaşımdaki çözünebilir fibrin monomerlerinin arttığı bilinmektedir (16).

Rutinde hem pahalı hem de karışık olması nedeniyle sık kullanılmayan duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan bazı testler şunlardır;

Trombin fibrinojenden fibrinopeptid-A oluşturarak, fibrinojeni parçalar ve esas antagonisti ile birleşerek çözülmeyen trombin-antitrombin kompleksini (TAT) oluşturur. ELİSA yöntemiyle protrombin fragment 1-2 ve TAT kompleksi değerleri ölçülebilmektedir. Fibrinopeptid-A'nın varlığı trombinin fibrinojene etki ettiğinin göstergesidir ve tedavinin etkinliğinin izlenmesi açısından yararlıdır (3,15).

Antitrombin seviyesinin saptanması tanı ve tedavinin izlenmesinde önemli testtir. YDP sırasında trombin ve diğer aktif pıhtılaşma faktörleriyle çözülmeyen kompleksler oluşturan antitrombinin düzeyi azalmaktadır. Antitrombin seviyesinin düşmesi, bu sistem aktivasyonunun ve inhibitör tüketiminin dolaylı göstergesidir. Yeni bir test de prokoagülasyona oldukça duyarlı olan trombin prekürsör protein (TPP) ölçümüdür; bununla dolaşımdaki çözünebilir fibrin polimerleri saptanabilmektedir. İlk bilgiler yararlı olacağı yönünde olmasına karşın ileri araştırmalar gerektirmektedir (16,17).

Plasminojenin azalması ve dolaşımda plasminin varlığı fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösterir. Eğer fibrinolitik sistem aktivasyonu durdurulamaz ise hedef-organ hasarı nedeniyle gelişecek olan mortalite ve morbidite tahmin edilenden daha büyük olacaktır. Dolaşımdaki plasmin alfa 2 antiplasmin (alfa 2 plasmin inhibitörü) tarafından hızlıca, yavaş etkili alfa 2 makroglobulin ile kompleks oluşturarak inaktive edildiğinden, direkt plasmin ölçümü zor olmaktadır. Ancak bu iki molekülle oluşan komplekslerin (plasmin-alfa2 plasmin inhibitörü kompleksi) düzeyi YDP'li hastalarda artmakta ve remisyona giren hastalarda ise azalma göstermektedir (3,16).

Düşük faktör VIII, V, fibrinojen ve antitrombin düzeylerinin mortalite riskinin belirlenmesinde yüksek duyarlılığı ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (1,11).

Laboratuvar testlerine göre yaygın damar içi pıhtılaşması skorlaması tablo 2'de belirtilmiştir. Skor beş veya üzerinde ise açık, beşin altında ise YDP şüphesi olarak değerlendirilmeli ve testler bir gün sonra tekrarlanmalıdır (18).

Tedavi

YDP'na yol açan hastalıkların çeşitliliğine bağlı olarak; klinik ve laboratuvar anormallikler, tablonun her hastada farklı olması, tüketim koagülopatisinin ve fibrinolizisin derecesini saptamada zorluklar gibi çeşitli faktörler nedeniyle, tedavi hala sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir (1,11,19).

Tedavide en önemli nokta destek tedavisinin en hızlı ve yoğun şekilde uygulanmasıdır. Hemodinami ve elektrolit dengesi korunmalı, hipoksi engellenmelidir. Altta yatan esas hastalığın tedavisi temel noktayı oluşturmaktadır (1). Diğer önemli bir konuda azalmış olan faktörlerin yerine konması ve/veya damar içi pıhtılaşmasının önlenmesi için heparin ya da doğal inhibitörler kullanılmasına karar verilmesidir (11,19).

1. Yerine koyma tedavisi

Taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve trombositler kullanılır. Özellikle trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi düşük olmasına rağmen YDP gelişimi sınırlandırılabilen vakalarda daha başarılı olmaktadır(3). Trombosit transfüzyonu ile kanamalı hastalarda trombosit sayısının 20-30x10⁹/L düzeyinin üstünde tutulması, invazif girişim düşünülen, kanaması devam eden yada organ fonksiyon bozukluğu olanlarda ise daha yüksek trombosit sayılarının hedeflenmesi önerilmektedir. Kriopresipitat desteği fibrinojeni 100 mg/dL düzeyinin üstünde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Taze donmuş plazma verilmesinde ise hedef uzamış PT ve PTT düzeylerinin normale yaklaştırılmasıdır (11,12). Yerine koyma tedavilerinin etkinliği transfüzyondan 30-60 dakika sonra yapılan ölçümlerle değerlendirilmeli ve her 6 saat ara ile testler tekrarlan-

Tablo 2: YDP Tanısında Skorumaya Algoritmi.

1. Trombosit Sayısı:

Trombosit sayısı > 100 000 mm ³	=	0
Trombosit sayısı 100 000 – 50 000 mm ³	=	1
Trombosit sayısı > 50 000 mm ³	=	2

2. Fibrin Yıkım Ürünleri

Artmamış	=	0
Orta derecede artmış	=	1
Çok artmış	=	2

3. Uzamış Protrombin Zamanı

3 saniye altında	=	0
3 – 6 arasında	=	1
6 saniye üzerinde	=	2

4. Fibrinojen Seviyesi

1 gr/dl üstünde	=	0
1 gr/dl altında	=	1

*Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br. J. Haem. 2004; 124: 567-76'dan alınmıştır.

malıdır. Semptomlar kaybolduktan ve laboratuvar parametreleri normale döndükten sonra yerine koyma tedavisi sonlandırılmalıdır. Eğer transfüzyonlara rağmen kanama durdurulamıyorsa heparin tedavisi açısından hasta değerlendirilebilir (3,11).

2. Heparin tedavisi

Heparin antitrombin'e bağlanarak aktive olur; antitrombin ise trombin ve Faktör-Xa'yı inhibe ederek etki gösterir. Heparin tedavisi, klinik tromboembolik (purpura fulminans vb.) olayların ön planda olduğu hastalar veya yoğun yerine koyma tedavisine rağmen kanamanın durdurulamadığı olgular dışında kullanılması tartışmalıdır (3,11,14). YDP bir kez başladıktan sonra heparin eklenmesinin gidişi ne kadar değiştirebileceği tartışmalıdır, ayrıca kanamayı arttırabileceği için çok dikkatli kullanılması gerekmektedir (11).

Fraksiyone olmayan heparin tedavisi: 70 IU/kg intravenöz, 10 dakikada yükleme dozu verilir. 1 yaştan büyük çocuklarda 20 IU/kg/saat, 1 yaş altında ise 28 IU/kg/saat dozunda devam edilir. Heparin dozu aPTT 60-85 saniye olacak şekilde ayarlanır. Yükleme dozundan 4 saat sonra ve infüzyon sırasında 4 saatte bir aPTT ölçülür, ideali kan heparin düzeyi veya anti faktör Xa ölçümleri ile heparin dozu ayarlanmalıdır. Devam tedavisinde oral antikoagülanlar etkisiz bulunduğu için kullanılmamaktadır (20,21).

YDP ile birlikte ağır karaciğer hastalığı olan kişilerde de heparin tedavisi önerilmemektedir(21). Tedavi veya profilakside düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) kullanımının en az heparin kadar etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. DMAH subkutan uygulanması, monitarizasyona gereksinim olmaması ve daha az kanama riski nedeniyle fraksiyone olmayan heparine tercih edilebilmektedir ancak etkinliğini değerlendirmek için anti faktör Xa düzeyi ölçülmesi gereklidir bu test her merkezde yapılamadığı için etkinlik klinik olarak değerlendirilmektedir. Çocukluk döneminde DMAH etkinliği, yaşa bağlı farmokokinetiği ile ilişki geniş çalışmaların henüz tamamlanmamış olması bir handikaptır ve bu nedenle DMAH tedavisine şüphe ile yaklaşılmaktadır (21). Enoksiparin dozu 2 ay altında 1.5 mg/kg/doz, 2ay-18 yaş arası 1 mg/kg/doz 12 saatte bir önerilirken, Reviparin ise 2 ay altında 150 U/kg/doz, 2ay-18 yaş arası 100 U/kg/doz 12 saatte bir önerilmektedir (21,22).

3. Antitrombin ve protein C konsantrileri

Tüketime bağlı doğal inhibitör proteinlerde eksiklik oluşması prokoagülan bir durum yaratacağı için antitrombin konsantrileri tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Antitrombin trombine bağlanarak trombüs gelişimini potansiyel olarak önleyebileceğinden özellikle sentez bozukluğuna bağlı antitrombin eksikliğinin belirgin olduğu karaciğer patolojilerinde daha yararlı olduğu ileri sürülmektedir (23).

Protein C eksikliğinin sepsisli hastalarda mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Bir çok in vitro çalışma ve hayvan deneylerinde protein C sisteminin inflamatuvar süreçte yer aldığı ve protein C replasmanının YDP gelişimini önlediği gösterilmiştir. Yenidoğan ve çocuklarda izlenen ciddi protein C eksikliği veya meningokoksemiye bağlı gelişen purpura fulminans olgularında uygulanan yerine koyma tedavilerinin olumlu sonuçları bildirilmiştir (1,14,24). Sepsisli hastalarda rekombinant insan aktive protein C

(rAPC) konsantresi ile yapılan çalışmalarda mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (24,25).

Sonuç olarak: YDP; patogenezinde koagülan sistem dışında trombosit, lökosit, endotel hücre etkileşimleri ve aktivasyonlarının, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin büyük önem taşıdığı, klinikte kanama ve tromboembolik olayların eş zamanlı izlendiği bir sendromdur. Tanısı hiçbir zaman sadece anormal laboratuvar testlerinin varlığı ile konulmamalı, altta yatan başlatıcı bir hastalığın varlığı ve uygun klinik bulgular aranmalıdır. Laboratuvar olarak tanısını koymak için tüketim koagülopatisini gösteren tarama testlerinin yanında en az bir adet artmış trombin üretimini gösteren testinin varlığı gereklidir (1,14). Tedavi altta yatan hastalığın düzeltilmesi ve iyi bir destekleyici bakımın sağlanmasıdır. Klinikte mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olan tek tedavi şekli sepsise bağlı olgularda rAPC kullanılmasıdır (25). Heparin, DMAH ve AT konsantrilerinin yeri özel hasta grupları ile sınırlıdır (22,25). Tedavi; etiyojiye, yaşa, kanama ile trombozun şiddetine, hemodinami ve diğer klinik semptomlara göre düzenlenmelidir.

Kaynaklar

1. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Trombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Seligsohn U (ed.). *Williams Hematology*. 6th edition. Pensilvella. McGraw-Hill; 2001. p.1697-707.
2. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-92.
3. Cate T.H, Sommeijer D. W, Levi M. Disseminated intravascular coagulation in the new millennium. *The Hematology Journal* 2002; 3:86-95.
4. Sjoukje H. S, Spek C. A, Cate T.H. Disseminated intravascular coagulation. *The Hematology Journal* 2003; 4:295-302.
5. Abildgaard CF, JJ Corrigan, RA Seter, JV Simone, I Schulman. Meningococemia associated with intravascular coagulation. *Pediatrics* (abst) 1967; 40:78.
6. F Fourrier, C Chopin, J Goudemand, S Hendryx, C Caron, A Rime, A Marey. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antitrombin, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 2000; 101: 816-23.
7. Levi M, Cate H, Van Der Poll T, Deventer S. J. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *N Engl J Med* 1993; 8: 1132-4.
8. Bick R.L, Strauss J.F, Frenkel E.P. Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematology Oncology Clinics North America* 2001; 10: 875-907.
9. Levi M, Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:586-92
10. Stormorken H. Interrelationships between the coagulation, the fibrinolytic and the kallikrein and kinin system. *Scand. Journal Hematology* (abst) 1998; 13:66-9.
11. Rodger L.B, B.A. Frenkel, E.P Frenkel. Disseminated intravasküler coagulation:clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations. 15 th international congress on thrombosis. Stockholm. Bildiri Özet Kitabı. S. 209-17, 1998.
12. Rock A. Consumption Coagulopathy. In: Behrman R.E, Kliegman M.R, Arvin M.A, Nelson W.E (ed.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th.edition. W.B. Saunders company 1996: p 430-31.
13. Karadoğan İ. Yaygın damar içi pıhtılaşması sendromu. II. Hematoloji İllk Basamak Kursu Bildiri Özet Kitabı, Kemer - Antalya s.37-45. 2002.
14. E. Atay, M. Akin, E.Yüzkollar, Z. Atay, E. Dursun; Ö. Ceran. Neonatal Purpura Fulminans Associated with Early-Onset Gram- Negative Enterobacter Septicemia: A Case Report. *Int.pediat* 2000: 162-3.
15. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost(abst)* 1996;22:69-88.

16. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 657-66.
17. Wada H, Abe Y, Nishioka J, Tomatsu H, Nobori T. Criteria for diagnosing DIC: *Rinsho Byori (abst)* 2002; 50:273.
18. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haem* 2004; 124: 567-76.
19. Levi M, de Jorge E, van der Poll T, Cate H. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. (abst) *Crit Care Med* 2000; 28:20.
20. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children *Chest* 2001; 119:344-70.
21. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38:131-45.
22. Dix D, Marzinotto V, Leaker M. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136; 439-45.
23. Levi M, de Jorge E, van der Poll T. Therapeutic intervention in disseminated intravascular coagulation: have we made any progress in the last millennium? *Blood Rev* 2002; 16:29-34.
24. Lignell A, Siegbahn A, Stridsberg M, Pauksen K, Gedeberg R, Sjölin J. Low utilization of unactivated protein C in a patient with meningococcal septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:897-900.
25. Rawicz M, Sitkowska B, Rudzinska I, Kornacka MK, Bochenski P. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in a neonate. *Med Sci Monit. (abs)* 2002;8:90.