

Dissemine İnvasküler Koagulasyon (DIC)

Erhan GÖKÇE*

Kemal IRMAK*

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2007/37-D

Özet

Dissemine intravasküler koagulasyon (DIC) aşırı trombin oluşumuyla sonuçlanan kompleks edinsel bir koagulopatidir. Anormal doku faktörü birçok bozuklukta DIC'i başlatan en önemli mekanizmadır. Predominant kanama, tromboembolik komplikasyonlar veya organ yetersizliği gibi klinik belirtiler, laboratuvar test sonuçları profili ile birlikte değerlendirilir. DIC'i teşhis etmek için birçok laboratuvar testi mevcuttur.

Tedavide prensip, DIC'e neden olan primer hastalığı tanımlamak, hemostatik defekti düzeltmek ve kan ürünleri, heparin, antitrombin III (AT III) ve antifibrinolitik ajanlarla pıhtılaştırıcı/fibrinolitik işlemleri bastırmaktır. Ayrıca, DIC'in özelliğine, etiyolojisine, hayvanın yaşına, hemoraji veya trombozisin yeri ve şiddetine, hemodinamik ve diğer klinik parametrelere bağlı olarak tedavi yönlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: *Dissemine intravasküler koagulasyon (DIC).*

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Summary

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a complex acquired coagulopathy resulting from excessive thrombin formation. Abnormal tissue factor is a major mechanism initiating DIC in many disorders. Clinical symptoms such as predominant bleeding, thromboembolic complications or organ failure should be evaluated together with the profile of laboratory test results. Numerous laboratory tests are available to monitor DIC.

The guiding principle of therapy is to identify and vigorously treat the underlying cause of DIC without delay. Treatment options to correct the hemostatic defect and to dampen the intravascular clotting/fibrinolytic process include transfusion of blood product, heparin, antithrombin III (ATIII), and antifibrinolytic agents. Also, therapy must be directed depending on the nature of DIC, age, etiology of DIC, site and severity of hemorrhage or thrombosis, and hemodynamic and other clinical parameters.

Keywords: *Disseminated intravascular coagulation (DIC)*

İletişim (Correspondence)

Phone: : +90 474 2426800/1253

e-mail: erhangokce36@hotmail.com

GİRİŞ

Hemostaz, kan damarları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinin iştirak ettiği kompleks bir olaydır ¹⁻⁴. Tüketim koagülopatisi ⁴⁻⁷ veya intravasküler koagülasyon fibrinolizis ^{4,7} olarak da bilinen "yaygın damar içi pıhtılaşma" (DIC), veteriner hekimlikte spontan ve bir çok hastalıkta sekonder olarak meydana gelen en yaygın koagülopatilerden biridir ^{4,8,9}. Hastalık koagülasyon faktörlerinin tükenmesi, kılcal damarlarda fibrin pıhtılarının birikimi ve fibrinolitik mekanizmaların sekonder aktivasyonu sonucunda normal pıhtılaşma mekanizmaların artması ile karakterizedir ^{2-4,9-12}.

PATOFİZYOLOJİ

Kanın pıhtılaşması sırasında ilk meydana gelen tromboplastindir. Tromboplastin, yaralanmış dokudan (eksojen) ve kandaki mevcut maddelerden (endojen) olmak üzere iki yoldan gelir. Her iki reaksiyonda da Faktör X inaktif formdan, aktif forma dönüştürülür ^{1-3,11,13}. Pıhtılaşma kabiliyetinin aktivasyonu önce intravazal hiperkoagülemi'ye, daha sonra da artan kullanım nedeniyle hipokoagülemi'ye neden olur ^{1,5,11,13,14}.

Ekstrinsik sistemin aktivasyonu, zarar görmüş bölgedeki doku tromboplastini ve nekrotik hücreler tarafından başlatılır ^{5,11,13,15}. Doku tromboplastininin meydana gelmesi, ekstrinsik koagülasyon yoluyla, faktör V, VIII ve fibrinojenin intravasküler tüketimiyle sonuçlanabilen trombositler tarafından aktive edilir ^{9,11,13}. İntrinsik sistemin aktivasyonu, çeşitli nedenlerle zarar görmüş damar endotelial hücrelerinin altında açıkta kalmış vasküler kollogenler gibi pürüzlü yüzeylerle kanın yaygın teması sonucu faktör XII'nin aktivasyonuyla başlatılabilir ^{5,10,11,13-15}.

Vasküler stazis, vasküler hasar, doku nekrozu, yangı, bakteriyel endotoksinler, nekrotik ve malignant dokulardan doku tromboplastininin salınımı ^{6,8,11}, çok miktarda RBC döküntüleri meydana getiren travmatik veya mikroanjiopatik hemolitik anemiler ^{9,12,15} ve gebelik komplikasyonları ^{11,16} DIC'in önemli nedenleridir.

DIC'in akut ve kronik süreçteki görünümü, başlatıcı mekanizmalar, onların salınım oranları, maruz kalma süresi ve en önemlisi de karaciğer

ile kemik iliğinin tükenen faktör ve trombositleri yeniden yerine koyma kabiliyetine bağlıdır ^{6,11}.

DIC'i meydana getiren birçok hastalıkta endotoksemi oluşma riski yüksektir. Bağırsak mukozada ödem ve bozukluğa yol açan durumlar periferik sirkülasyona geçen endotoksin miktarında artış olur. Bu durumda başta DIC olmak üzere birçok bozukluk meydana gelebilir. Endoteliumda hasar oluşturan gram negatif endotoksinler, kollogeni açığa çıkarır ve/veya doku faktör salınımına izin vererek direkt faktör XII'nin aktive edilmesi ile DIC'e neden olan koagülasyonun başlamasına neden olur ⁷.

Trombinin meydana gelişinin en önemli nedeni; doku hasarı, antijen-antikör veya endotoksinlerle indüklenen endotelial hasar, eritrosit veya trombositlerin hasarı, koagülasyon faktörlerinin kullanımı, trombositlerin agregasyonu ve fibrinolitik sistemin sekonder aktivasyonudur ¹¹⁻¹³. Böylece artmış trombin formasyonu mikrosirkülasyonda yaygın trombozise neden olur ^{7,13}. Trombinin doğal inhibitörleri (AT III ve protein C vs) prokoagulant etkileri azaltır ⁷. Bununla birlikte bu doğal inhibitörler DIC süresince tükenebilir ve trombozise daha büyük bir eğilimle sonuçlanabilir ^{5,7,9}.

Mononükleer Fagositik Sistem (MPS), DIC'in patogeneziinde hayati bir rol oynar. Dalak ve karaciğerin dokuya bağlı makrofajları normal olarak fibrin-fibrinojen yıkımlanma ürünleri (FDPs)'ni ve periferik sirkülasyonda aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerini uzaklaştırır. FDPs miktarı, onları temizleyen MPS'nin kabiliyetini aştığı zaman artar ^{5,7,11}.

Hemostatik sistem, faktör XII veya prekallikrin aktivasyonu vasıtasıyla kinin ve komplement sistemleriyle sıkı ilişkilidir ^{7,11,15}. Koagülasyon ve fibrinolizis 2 proteaz (trombin ve plazmin) tarafından etkilenir. Eğer trombin dominant olursa trombozis, plazmin dominant olur ise kanama meydana gelir ¹¹.

KLİNİK BULGULAR

Hastada saptanan fiziksel bulgular şunlardır;

a - Yaygın kanama eğilimi bulguları (hematüri, melena, purpura, enjeksiyon ve diğer girişim yerlerinden sızıntı),

Tablo 1. Hayvanlarda DIC'e neden olan hastalıklar
Table 1. Diseases causing DIC in animals

ETİYOLOJİ		ORTAYA ÇIKAN HASTALIKLAR
Enfeksiyonlar	Bakteriyel	Çeşitli Gram negatif ve Gram pozitif enfeksiyonlar; Yanıkara ^{1,10} , Leptospirozis ^{1,14,16} , Septisemi ^{8,16,17} , Salmonellozis ¹⁶
	Viral	Kendiliğinden veya deneysel olarak meydana gelen; Mukozal disease, Domuz vebası ^{1,14} , Distemper, Hepatitis kontagioza kanis ^{1,14,16} , Domuz kolerası, Afrika domuz humması, Kuş-kümes hayvanları vebası, Equin viral arteritis ¹⁴ , Felin parvovirus, Felin enfeksiyöz peritonitis ^{8,16} , Mavi dil, Septisemi ¹⁶
	Protozoal	Koksidiozis ^{1,10} , Maymunlarda malaria ¹⁴ , Babesiozis, Trypanosomiazis ^{14,16} , Sarkosistitis, Layışmaniozis, Cytauxzoonozis, Septisemi ¹⁶
	Paraziter	Kalp kurtları ^{5,14} , Akciğer kıl kurtları, Septisemi ¹⁶
Gebelik komplikasyonları		Güç doğum, Fötüs'ün atlamaması, Amniotik sıvı embolizmi ^{11,14} Eklampsi, Plesenta dekolmanı ^{5,11,14} , İlerlemiş malignansiler, Septisemi, Karaciğer yağlanması, Lenfoproliferatif bozukluklar ^{8,9,11} .
Neoplazmalar		Karsinomlar, Hemangiosarkom, Lenfosarkom, Lökemi ^{5,8,10,14,16,18}
İleri derecede asidozlu durumlar		Şok'un tüm türleri ^{1,9,11,16,19} , Dehidrasyon, Buzağı ve taylarda koli ishali, Üremi, Geviş getirenlerin rumen asidozu, Diabetik asidoz ¹
Doku tromboplastini aktive eden olaylar		Doku travmaları ^{1,10,11,14,16} , Geniş doku nekrozları, Geniş yanıklar ^{1,11,14} , Isı çarpması ^{14,16} , Hipertermi ¹ , Hipotermi ⁹ , Şirurjikal işlemler ¹⁶
Kan tromboplastini aktive eden durumlar		Ağır hemolizler ^{1,5,11,14} , İntoksikasyonlar, Atlarda akut arpalama ¹ , Trombozis ^{1,14}
Diğerleri		Karaciğer hastalıkları ^{11,14,16} , Renal hastalıklar, Miyokardial enfarktüs ⁹ , Pankreatitis ^{5,11,16} , Toksinler, Travmatik şok, Peritonitis, Gastrik dilatasyon volvulus ¹⁶ , Kan uyumsuzluğu, Purpura hemorajika ¹¹ , Abomasum deplasmanları ²⁰

b - Dolaşım kollapsı, zayıf deri perfüzyonu, erken işemik değişiklikler,

c - Trombotik lezyon bulguları (büyük damar trombozları, gangren, purpura fulminant) ^{4,21}.

DIC'in klinik görünümü, lokal veya generalize olmuş peteşiyel hemorajilerden, yaşamın devamını sağlamak için tedavi gerektiren çeşitli kanama eğilimlerine kadar değişir ^{10,11}. Koma ve konvülsiyonla sonuçlanabilir. Akut, subakut veya kronik olabilir. Bütün formlarında başlangıçta değişik derecelerde trombozis ve hemoraji görülebilir ⁹. Önemli klinik görünümü kanamadır ve göreceli olarak birkaç hastada işemik hasar belirtisi gözlemlenebilir ^{9,12}. Fakat kanama genellikle, akut vakalarda önemli semptomdur. Kronik veya düşük derecelerdeki DIC'te trombozis predominant olabilir. Bu süreç koagülasyon faktörleri, trombositler, vasküler endotel hücreler, fibrinolitik ve plazma inhibitörlerini kapsar. Hemostatik mekanizmalardaki bu önemli bozulma, prokoagülant faktörler, antikoagülant mekanizmalarından daha baskın olduğu durumlarda meydana gelir. Mikrotrombin jenerasyonları, küçük kan damarlarının obstrüksiyonu ve doku nekrozu

ile sonuçlanabilir ^{2,6,9,11}. Fibrin-fibrinojenin yıkımlanmalarının artması ile üretilen FDPs'nin anti-koagülant etkileri (çünkü FDPs, fibrin monomer polimerizasyonunu engelleyen ve trombosit disfonksiyonlarına neden olan antitrombin aktivitesine sahiptir) ile aynı zamanda koagülasyon faktörleri ve trombositlerin birlikte tükenmesi kanama eğilimine yol açar ^{2,6,7,9,11,13}.

Özellikle böbrek ve akciğerlerdeki kılcal damarlarda oluşan fibrin depoları, işemi ve değişik organ yetmezliklerine yol açar. DIC'li hastalarda AT III düzeyinin önemli derecede azalması, tromboembolizasyonu artırır. Predominant klinik belirtiler DIC'e neden olan primer hastalık problemlerine bağlı olabilir ⁶. DIC'in klinik belirtileri, bir hastalığın terminal devresi süresince daha açıkça görülür ^{6,10}. Hayvanların kompenzasyon mekanizmalarının iflası sonrasında, hipoperfüzyon ve şok gelişmesi, daha önce mevcut olan koagülopatinin şiddetlenmesine neden olur ⁶.

Kedi ve köpeklerde yaygın trombozis, multip koagülasyon defektleri, kanama eğilimi ve organ disfonksiyonlarıyla karakterize olabilir ^{8,11}. Bu du-

rumda, deri ve mukoz membranlarda peteşi ve ekimozlar, hematoma, değişik şiddette şok, generalize veya lokalize kanama, intravasküler hemoliz^{8,11,13} ile adrenokortikal, pulmoner, renal, hepatik, pankreatitis ve/veya santral sinir sisteminin de eşlik ettiği klinik belirtiler meydana gelebilir^{8,11}.

Büyük hayvanlarda DIC, hastalıkların lokalize ve/veya sistemik septik süreçteki formları (örn, salmonella, metritis, mastitis), neoplazma, gastrointestinal bozukluklar (örn, strangulasyon intestinal obstrüksiyonlar, akut enteritis, protein kayıplı enteropatiler), renal ve hemolitik hastalıklara eşlik eder. Koagulopati at ve sığırlarda kompensatorik olarak meydana gelir ve açık kanamalara nadiren eşlik eder. Bununla birlikte hayati dokularda mikrovasküler tromboz ve bunu takip eden işemi ile organ fonksiyon bozukluklarına yol açar (örn, renal yetersizlik). Bu durum primer hastalık süresince morbidite ve mortaliteyi yükseltir⁷.

Böbreklerde işemik kortikal nekroza bağlı oliguri ve azotemi, ayrıca elektrolit dengesizliğine bağlı depresyon ve ileus oluşumu da yaygındır. Hastalık akut tubuler nekrozu takip eder ve yaşamın devamının sağlanması için ciddi tedaviyi gerektirir. Gastrointestinal mikrotromboz, submukozal nekroz ve süperfisiyal ülserasyon kolige neden olabilir. Ruminantlarda spontan hemoraji, DIC'le yaygın olarak görülebilir ve melana eşlik edebilir. Atlarda gizli kan kaybı şekillenebilir ve strangulasyon obstrüksiyonu veya şiddetli kolitis gibi daha önce var olan intestinal vasküler hasar olmadıkça nadiren melana gözlenir. Mikrovasküler tromboz, pulmoner fonksiyonda bazen taşipne ve hipoksemiye neden olabilir. Değişen derecelerde bilinç kaybı, delirium, konvulziyon ve/veya koma serebral mikrovasküler trombozisi takip edebilir. Bununla birlikte bu belirtiler büyük hayvanlarda DIC'e spesifik değildir ve fazla görülmez. Büyük hayvanlarda hemoglobinemi ve hemoglobinüriye neden olan mikroanjiyopatik hemolizis DIC ile birlikte nadir bulunur⁷.

Digital işemi atlarda sıklıkla DIC'le birlikte ve akut laminitisin gelişiminde anahtar bir rol oynar^{7,10}. Büyük hayvanlarda mukoza ve sklerada peteşiyel veya ekimotik kanamalar ve venöz punksiyondan veya küçük travmalardan sonra kanama eğiliminin ortaya çıkması önemli bir belirtidir. Spontan epistaksis, hyphema ve melana ise DIC'te çok

sık görülmeyen belirtilerdir⁷.

LABORATUVAR BULGULARI

Hipofibrinojenemi, yükselmiş FDPs^{7,8}, trombositopeni, aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve protrombin zamanı (PT)'nin^{6,7} uzaması güçlü bir şekilde DIC'i akla getirir. Ayrıca, asit-baz durumu, serum üre düzeyi, serum elektrolit ve serum laktat değerlerinin tayinleri de değerli bilgiler verir¹. Hastalıkta AT III düzeyi, normal değerlere göre %85 oranında düşme gösterir. Şiddetli DIC'li köpeklerin sıklıkla sahip olduğu AT III düzeyi %50'nin altındadır ve zayıf prognoza sahiptir¹¹.

DIC'li kedi ve köpeklerde APTT ve PT'de uzama, trombositopeni, hipofibrinojenemi, pozitif FDPs, azalmış AT III tespit edilmiştir¹³. Köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, normal değerlere göre AT III düzeyinde %85 oranında azalma; PT, APTT ve trombin zamanı (TT) düzeylerinde sırasıyla %80, %87 ve %55 oranlarında uzama; trombosit sayısında %80 oranında azalma, FDPs düzeyinde %61 oranında artma ve fibrinojen düzeyinde %61 oranında azalma olarak tespit edilmiştir¹¹. Yapılan başka çalışmalarda, FDP'de %97 oranında artma; APTT ve PT'de normal değerlere göre sırasıyla %95 ve %72 oranında uzama ve trombosit sayısında ise %48 oranında azalma bulunmuştur^{12,16}.

Köpeklerde spontan DIC vakalarında miktarlarında azalma belirlenen faktörler; fibrinojen, Faktör V ve III'dür. Deneysel felin infeksiyöz peritonitisli kedilerde yapılan bir çalışmada fibrinojen ve FDPs düzeyinde yükselme, trombositopeni ve faktör V, II, VIII:C, X, XI ve XII düzeylerinde azalmaların tespit edildiği rapor edilmiştir⁶.

Koagülasyon profilinde birçok laboratuvar testi DIC süresince anormal olabilir. Bununla birlikte sürekli veya spesifik olarak hiçbir test kesin diafnozu sağlamaz. Test sensitivitesinin olmamasının nedenleri olarak, DIC'in heterojen ve dinamik tabiatı olması, kan örnekleri toplama zamanındaki MPS fonksiyonları ve laboratuvar hataları sayılabilir⁷. Laboratuvar bulguları, aşırı koagülasyon ve sekonder fibrinolitik bağılı olarak değerlendirilebilir. Aşırı koagülasyon, trombosit, koagülasyon ve antikoagülasyon proteinlerinin plazma konsantrasyonlarının azalması ve buna

bağlı üretilen koagulant konsantrasyonunun artmasıyla sonuçlanır ^{5,7}. Fibrinolizis, FDPs'ın yükselmesi, fibrinolitik veya antifibrinolitik proteinlerin azalması ile tanımlanır ⁷.

Serum FDPs düzeyindeki artmanın en önemli nedeninin DIC olması ve DIC için karakteristik olmasına karşılık, spesifik değildir ve tek başına tanı kriteri olarak kullanılamaz ⁹. Hipofibrinojenemi, büyük hayvanlarda DIC'te yaygın gözlenmez ⁷.

Tablo 2. DIC'de laboratuvar testlerindeki değişiklikler ve bu değişikliğin mekanizması ^{11,21}
Table 2. Laboratory changes parameters and their mechanism in DIC

TESTLER	DEĞİŞİKLİKLERİN MEKANİZMASI
Uzamış aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)	Azalmış prokoagulantlar, artmış FDPs
Uzamış protrombin zamanı (PT)	Azalmış fibrinojen, artmış FDPs
Uzamış trombin zamanı (TT)	Azalmış fibrinojen, artmış FDPs
Uzamış reptilaz zamanı	Azalmış fibrinojen, artmış FDPs
Azalmış trombosit sayısı	Trombosit harcanımı
Düşük fibrinojen düzeyi	Fibrinojenin harcanması
Artmış fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri	Fibrin ve fibrinojenin plazmin ile yıkımı
Uzamış kanama zamanı	Azalmış trombosit sayısı ve fonksiyonları
Faktör XII, V, VIII, II ve XIII ile prekallikrein, fibronektin, koplement, pıhtı erime zamanı, AT III ve plazminojen aktivitelerinde azalma; plazmin, fibrin monomerleri, BUN ile pıhtılaşma zamanında yükselme, eritrosit fragmanlarının varlığı	Metne bakınız

TANI

Genel tanı ilkeleri şunlardır;

- 1- Yaygın damar içi pıhtılaşma başlatabilen bir hastalığın var olması,
- 2- Koagülasyon aktivasyon bulguları (uzamış APTT, PT, TT, pozitif FDPs, hipofibrinojemi ve trombositopeni),
- 3- Mikroanjyopatik eritrosit değişiklikleri ^{4,7,9,12,21}.

Klasik olarak DIC'te, eritrositlerin fragmentasyonu ^{6,10}, hipo-10 veya hiperfibrinojenemi ⁷, trombositopeni, uzamış APTT, PT ve trombin pıhtılaşma zamanı (TCT), azalmış faktör V ve VII: C aktivitesi, yükselmiş FDPs ^{10,14} ve artmış fibrinolizis gözlenir ¹⁴.

DIC'in klinik ve laboratuvar tanısı üç fazda incelenebilmektedir ^{4,12,13,22}:

FAZ- I (hemostatik sistemin kompanze aktivasyonu, perakut faz, hiperkoagülasyon): Bu fazda klinik bir bulgu gözlenmemekle birlikte PT, APTT, ACT düzeylerinin normal veya uzadığı, PLT'nin azaldığı, fibrinojenin normal veya yükseldiği, FDPs <10'dan olduğu ve AT III azaldığı bildirilmiştir.

FAZ-II (hemostatik sistemin dekompanze aktivasyonu, akut faz; tüketim): Bu fazda PT'nin uzadığı, APTT'nin uzadığı veya normal olduğu, TT'nin normal olduğu, ACT'nin normal veya uzadığı, fibrinojen seviyesinin normal veya düştüğü, FDP>10 olduğu, PLT'nin düştüğü, AT III'ün azaldığı, klinik bulgu olarak kan sızıntısı şeklinde hemorajinin olduğu kaydedilmiştir.

FAZ-III (Full-Blown DIC; kronik faz): Bu fazda PT, APTT, TT ve ACT'de uzama ve platelet sayısında düşme, normal veya azalmış fibrinojen, normal veya yükselmiş FDPs, klinik olarak kan sızıntısı ve/veya hiçbir belirtinin olmaması ile karakterizedir.

Büyük hayvanlarda en yaygın kullanılan hemostatik fonksiyon testleri, trombosit sayımı, plazma fibrinojen, PT, APTT ve serum FDPs'dır. Ayrıca Trombin zamanı (TT) ^{7,9}, kanama zamanı, aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) ⁷, protamine sulfat ^{5-7,9} ve ethanol gelation ⁹ testleri ve koagülasyonla ilişkili olan proteinlerin plazma konsantrasyonları (örn, faktör V, VIII ve AT III) ^{13,16,17} ve fibrinolizis (örn, plazminojen, eriyebilir fibrin monomerleri) sınırlı düzeyde kullanılabilir ⁷.

Kedi ve köpeklerde, rejeneratif anemi, hemoglobinemi, sola kaymış nötrofili, hiperbilirubinemi ⁵, eritrositlerin fragmentasyonu, trombositopeni, APTT ve/veya PT'de uzama, hipofibrinojemi, pozitif FDP testi ^{1,11}, koagülasyon faktörleri (genellikle faktör V ve VIII) ¹¹ ile AT III konsantrasyonunda azalma ^{5,11} teşhiste kullanılan parametrelerdir.

Koagulasyon faktörleri ve trombositlerin tüketiminin, çeşitli şekilde telafisinden sonra bütün sonuçlar her zaman anormal olmayabilir ^{11,12,15,16}. Teşhis için sadece beş testten (PT, APTT, TT, ACT, FDPs) yalnızca üçünün anormal sonuçlar göstermesine ihtiyaç vardır. Trombositopeni ve koagulasyon faktör yetersizliği de teşhisi kuvvetlendirir ^{15,16}. Azalmış AT III muhtemelen DIC'in sensitif indikatörlerinden biridir. AT III, aynı zamanda hepatik yetersizlik ve protein kaybı durumlarında da azalabilir. Bu durum spesifitesini azaltır ¹⁵.

Başka bir ifade ile DIC'in teşhisinde genelde kabul edilen kriterler, 1- prokoagülan aktivasyon, 2- fibrinolitik aktivasyon, 3- inhibitör tüketimi, 4- MOF (Multip organ yetersizliği) yetersizliği olarak dört grupta incelenebilmektedir (*Tablo 3*). Bu dört gruptaki anormalliklerin belirlenmesi için uygulanacak testler ve sonuçlarının değerlendirilmesiyle ilgili bilgiler *Tablo 3*'te verilmiştir. Ayrıca TF'nin plazma antijen seviyesi de DIC'in gelişimi hakkında bilgi vermektedir ¹².

Tablo 3. Laboratuvar Diagnostik Kriterleri¹²
Table 3. Laboratory Diagnostic Criteria¹²

UYGULANAN TESTLERİN		BULGULAR
Grubu	Endike Olduğu Durumlar	
Grup 1	Prokoagülatif aktivasyon	-Yükselmiş protrombin fragment 1+2 -Yükselmiş fibrinopeptit A ve B -Yükselmiş trombin+antitrombin kompleks (TAT) -Yükselmiş D-dimer
Grup 2	Fibrinolitik aktivasyon	-Yükselmiş D-dimer ve FDP -Yükselmiş plazmin -Yükselmiş plazmin-antiplazmin kompleks (PAP)
Grup 3	Koagulant inhibitör tüketimi	-Azalmış ATIII -Azalmış alfa-2-antiplazmin -Azalmış heparin kofaktör 2 -Azalmış protein C veya S -Artmış TAT ve PAP kompleksleri
Grup 4	Organ hasarı veya bozukluğu	Yükselmiş LDH ve kreatinin Azalmış pH ve PaO ₂

Not: I, II, III. grupların içerisinde herhangi bir test ve IV. grup içerisinde herhangi iki testin anormal sonuçlar verdiği durumlar DIC'in diyagnozunda kriter olarak kabul edilir. D-dimer testi eğer doğru ölçülürse tek başına güvenilirdir. Bunun dışında TFPI'den de yararlanılabilir¹².

DIC'te spesifik olmamakla birlikte organ ve dokularda yaygınlığı değişen fibrin pıhtıları, peteşi ve ekimozların gözlenmesi ile vücut boşluklarında purulent eksudatın toplanması gibi nekropsi bulguları belirlenebilir. Bunun dışında damarlarda tromboz oluşumu histopatolojik olarak da belirlenebilir ^{3,7,13}.

AYIRICI TANI

Hastalık, immun-mediated trombositopeni, Warfarin toksikasyonu (at), küflü tatlı yonca toksikasyonu ve doğusal koagulasyon anormalliklerinden ayırt edilmelidir ⁷. Diffuz kanaması olan ağır hastalarda ayırıcı tanıda, üremik kanamalar, ağır hepatik koagulopati ve K vitamini eksikliği gibi diğer diffuz kanama nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır ²¹.

TEDAVİ

DIC, primer bir hastalık sonucunda sekonder olarak gelişir . Bunun için doku perfüzyonunu korumak için sıvı ve elektrolitlerin verilmesi gibi genel destekleyici tedbirlerin yanı sıra ^{4,5-7,11,22} primer hastalığın iyileştirilmesine çalışılmalıdır ^{2-4,7,8}. Bu mümkün olmadığı zaman spesifik tedavi endikedir ^{4,11,22}.

Tedavi üç kategoride yürütülür;

1- Primer nedenlerin uzaklaştırılması: DIC'in en önemli tedavisi trombin üretimine neden olan primer nedenlerin mümkün olduğu ölçüde uzaklaştırılmasıdır ^{5,8,11,12,23,24}. *Tablo 1*'de anlatılan hastalıklar, DIC'in primer veya yardımcı faktörleri olabileceğinden, bu hastalıklar tedavi edilmelidir ^{1,5-7,9,12,14,16}.

Sıvı tedavisinin spesifik amacı hipovolemiyi düzeltmek, vasküler stazizi azaltmak veya önlemek, trombin, FDPs ve fibrinolizis aktivitelerini dilue etmek ⁸, mikrovasküler trombozisi takip eden organ disfonksiyonlarını korumak, asit-baz ve elektrolit bozukluklarını düzenlemektir ^{5,7,11,13}.

2- Replasman tedavisi: Tüketilen hemostatik faktörlerin (fibrinojen, faktör VIII, faktör V, trombosit eritrosit vs.) yerine konması ve kan volümünün tamamlanması, primer nedenlerin uzaklaştırılmadığı, hemostatik faktörlerin şiddetli şekilde tükendiği ve hemoraji olduğu zaman

gereklidir^{11-13,23-25}. Bu amaçla taze tam kan ve taze plazma verilebilir^{13,23,24,25}. Anemi olduğu zaman, trombosit sayısı, fibrinojen ve diğer hemostatik faktörlerin düzeyini korumak için, taze tam kan verilmesi tercih edilir^{5,6,12,13,25}. Kırmızı hücre konsantrasyonu da bu amaç için kullanılabilir^{12,25}. Bununla birlikte, taze tam kan hemoliz ve DIC'in şiddetini artırma riskini de taşır¹³. Taze donmuş plazma; faktör V, faktör VIII, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerini sağlamak için çok az miktarda gerekli olabilir^{8,12,25}.

Fibrinojen (faktör VIII), kriyopresipitat olarak da verilebilir^{12,13,21}. Trombosit konsantrasyonu, trombositopeninin derecesine göre verilmelidir¹². Trombosit konsantrasyonu eğer trombosit sayısı 50 000/ μ l'nin altına düşmüşse faydalı olabilir^{7,23}. DIC'in aktivasyonunu belirlemenin en iyi yollarından biri de enfüze edilen materyalin sonucunun gözlenmesidir^{12,13}. Prokoagulantların yanlış safhada verilmesi, trombozisi daha da artırır. Buna karşın, antitrombotik ilaçlar veya antikoagülanlar kanamayı kolaylaştırabilir¹⁴. Ayrıca, yüksek dozda AT III verilmesinin, hastalığın klinik belirtilerini azalttığı bildirilmiştir^{23,24}.

3- Antikoagülan ilaçların verilmesi

a. Heparin: Heparin kullanımı tartışma konusu olmakla birlikte^{6,8,12,23,24,26}, en sık kullanılan ilaçtır^{8,13,23,24,26,27}. Heparin kullanıldığı zaman, tükenen koagülasyon faktörleri ve trombositlerin replasmanı yapılmalıdır^{12,26,27}. Heparin DIC'le birlikte bulunan işlemik doku nekrozu, purpura fulminant veya tromboembolizm, akut leukemi, kan transfüzyon reaksiyonlarının şiddetli uyuşmazlığı, amniotik sıvı embolizminin erken safhaları, şiddetli yanıklar, ısı çarpmaları ve primer nedenlerin uzaklaştırılmadığı kronik DIC'li hastalarda sınırlı düzeyde kullanılmalıdır. Kanama riskinden dolayı heparin yaygın travmalar, beyin yaralanmaları, abruptio plesenta veya şirurjikal işlemlere eşlik eden durumlarda kullanılmamalıdır. İntravenöz heparin başlangıçta hücum dozunda verilmelidir. Doz (5-20 IU/kg/saat) hastanın kilosuna, primer hastalık süreçlerine, intravasküler koagülasyon aktivitesine ve trombositopeninin derecesine bağlıdır^{5,12}.

Heparinin primer etkisi, trombin ve faktör XIIa, XIa, Xa ve IXa'yı inaktive etmesidir^{13,26,27}. Fakat bunlar tartışma konusudur. Heparinle ilişkili komplikasyonlar trombositopeni, AT III düzeyinde

azalma, hemoraji ve hipersensitif reaksiyonlardır^{6,13}. Normal köpeklere 10 gün süreyle 200 IU/kg/6 saat dozunda heparin verilmesi AT III düzeyinde %40 azalmaya sebep olmuştur⁶. Kedi ve köpeklerde heparin; 5-10 (en düşük doz); 100-200 (düşük doz) IU/kg/8 saat SC; 300-500 (orta doz); 750-1000 (yüksek doz) IU/kg/5 saat dozunda SC veya İV olarak verilebilir⁵.

Heparin uygulanması, şiddetli faktör tükenmesi ve trombositopeniye sahip aktif kanamalı hastalarda ölümcül hemorajilere yol açabileceğinden kontrendikedir. Heparin aynı zamanda AT III düzeyi %40'ın altında veya trombosit anti-heparin faktörün fazla olduğu durumlarda etkisizdir. Böyle durumlarda, heparin verilmeden önce trombosit sayısını 30000/ μ l'nin üzerine ve fibrinojen düzeyini 50 mg/dl'nin üzerine çıkarmak için yeterli taze tam kan veya taze plazma sağlanmalıdır^{6,13}. Daha sonra düşük dozlarda heparin (50-100 IU/kg/6 saat) SC verilir⁶. Heparin verilen antikoagülanların düzeyi tespit edilmelidir^{6,13,26,27}.

Büyük hayvanlarda heparin, organ yetmezliğini hızlandıran yaygın mikrovasküler trombozisin durdurulmasında önerilebilir. Heparin atlarda laminitisin önlenmesinde kısmen etkilidir. Atlarda 0.25 mg/kg/8 saat dozda IV yolla fulunixin meglumine verilmesi, eikosanoidlerin neden olduğu toksinlerin zararlı etkilerini azaltmaya yardım eder⁷.

b-Diğer tedaviler: Kanın, sitratlı tam kanla değiştirilmesi yeni doğanlarda DIC'in tedavisinde önemli derecede etkilidir¹². Streptokinaz ve urokinaz pıhtının parçalanmasına yardım için kullanılır^{10,13}. Fakat büyük hayvan hekimliğinde bunların sınırlı düzeyde kullanımı önerilmektedir⁸. Epsilon aminocaproid acid gibi fibrinolitik inhibitörler kontrendike olmasına karşın, kılcal veya büyük damar trombozisinde bunların kullanımı denenebilir¹². Serine proteaz inhibitörlerinin kullanımı DIC'te tartışma konusudur^{12,23}.

Kortikosteroidler, FDPs'in birikimine izin veren katabolizminin vazokonstriktör etkilerini güçlendirerek, MPS'nin fagositik etkisini azalttığı için kullanımı uygun değildir ve bazen DIC'i daha da kötüleştirebilir^{7,22}. Buna karşın, kortikosteroid^{10,13,22} veya aspirin gibi antitrombotik ajanlar, doku perfüzyonu bozuklukları, trombositlerin primer agregasyonu ve endotelial hasarı indükleyen endotoksin veya immun kompleks hastalıklarında

kullanılabilir ^{8,10,11,13}. Aspirin şiddetli trombositopenik hastalara verilmez ¹¹. Tedavide Protein C, Thrombomodulin, doku faktörü inhibitörleri ve Hirudin de kullanılabilir ^{23,24}.

Tedaviden istenilen cevap, AT III ve fibrinojen düzeylerinde artma, FDP düzeyinde azalma, pıhtılaşma testlerinde (APTT, ACT) kısalma ve trombosit sayısının tekrar normal düzeyine yükselmesidir ⁶.

PROGNOZ

Hastalık, kanın koagule olamama belirtilerinin predominant olduğu durumlarda ilerleyicidir ve prognoz bu durumlarda genellikle çok zayıftır. DIC'in prognozu, temelini teşkil eden hastalığın tabiatı, şiddeti ile erken ve etkili tedaviye büyük ölçüde bağlıdır ⁷. Akut DIC, tedavi önemsenmediğinde yüksek mortalite meydana getirebilir ^{6,14}.

Sonuç olarak, DIC, veteriner hekimliğinde yüksek mortaliteyle seyreden ve önemini koruyan bir problemdir. Bu soruna yönelik çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, mevcut araştırmaların yetersiz olduğu söylenebilir. Özellikle hekimliğimizde DIC'e sebep olan primer hastalıklar ışığında insidensinin ortaya konulması ve tedavi seçeneklerinin oluşturulması yönünde çalışmaların yoğunlaştırılması gerekmektedir. Sunulan bilgiler ışığında, yukarıda sıralanan hastalıkların değerlendirilmesinde DIC'in şekillenmiş olabileceği ve mortalitede önemli bir risk faktörü oluşturabileceği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- Gül Y, İssi M:** Haemorrhagica Diathesis. *Bültendif*, 11, 15-20, 1998.
- Saville M, Brown V:** Clinical aspects of coagulation. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 8 (6): 234-238, 2007.
- Franchini M, Lippi G, Manzato F:** Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of DIC. *Thromb J*, 4, 4-10, 2006.
- Gökçe E:** Dissemine invasküler koagulyasyon (DIC). *Kafkas Üniv Sağlık Bil. Ens. Doktora Semineri-II*, 2004.
- Bistner SI, Ford RB:** Handbook of Veterinary Procedures: Emergency Treatment. 6th ed. W.B. Saunders Co., 53-54, 1995.
- Green LA, Thomas JS:** Hemostatic Disorders, Coagulopathies and Thrombosis. **In**, Ettinger SJ, Feldman EC (Eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1946-1963, 1995.
- Carlson GP:** Disease of the Hematopoietic and Hemolymphatic systems. **In**, Smith BP (Ed): Large Animal Internal Medicine. The C.V. Morby Company. USA. 1068-1126, 1990.
- Hohenhaus AE:** Feline coagulopathies. World Congress, Asterdam, Scientific Proceeding. 25-29 April, 197-199, 2000.
- Turgeon ML:** Hemostasis and Thrombosis. Clinical Hematology. Theory and Procedures. 2nd ed. Litle, Brown and Company Boston/Toronto/London. 290-292, 1993.
- Radostits OM, Blood DC, Henderson JA:** Diseases of the Blood and Blood-Forming Organs. Veterinary Medicine, 8th ed. Bailliere Tindall. London. 304-305, 1983.
- Jain NC:** Coagulation and its Disorders. Essentials of Veterinary Haematology. Lea & Febiger. Philadelphia, 82-104, 1993.
- Bick RL:** Disseminated intravascular coagulation: Objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assesment of therapeutic response. *Semin Thromb Haemostas*, 22 (1): 69-88, 1996.
- Couto CG:** Bleeding disorders: (Part 1,2). *Vet Med*, 94 (5): 449-459, 1999.
- Dodds WJ:** Hemostasis. **In**, Kaneko J (Ed): Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 4th ed., ABD, 310-313, 1989.
- Tvedten H:** Hemostatic abnormalities. **In**, Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH (Eds): Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. 2nd ed. W. B. Saunders Co. 89-91, 1994.
- Turgut K:** Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. Bahçivanlar Basım Snayi A.Ş. Konya, 104-129, 1995.
- Irmak K, Güzelbekteş H:** Septisemi şüpheli buzağılarda koagulyasyon profilinin değerlendirilmesi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 9 (1): 85-87, 2003.
- Maruyama H, Miura T, Sakai M, Koi H, Yamaya Y, Shibuya H, Sato T, Watari T, Takeuchi A, Tokuriki M, Hasegawa A:** The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *J Vet Med Sci*, 66 (5): 573-575, 2004.
- Irmak K, Sen İ, Cöl R, Birdane FM, Güzelbektes H, Civelek T, Yılmaz A, Turgut K:** The evaluation of coagulation profiles in calves with suspected septic shock. *Vet Res Comm*, 30, 497-503, 2006.
- Irmak K, Turgut K:** Disseminated intravascular coagulation in cattle with abomasal displacement. *Vet Res Comm*, 29, 61-68, 2005.
- Sarıaloğlu F, Yurdakök M, Kutluk MT, Çalikoğlu AS:** Çocuk Hastalıklarında Tanı ve Tedavi. 1. Cilt, Baskı, Barış Kitapevi/Apleton & Lange., 644-647, 1993.
- Çöl R:** Tavşanlarda endotoksin ile oluşturulan dissemine invasküler koagulyasyon üzerine vitamin E ve prednisolon'un etkileri. *Selçuk Üniv Sağlık Bil Enst. Fizioloji (Vet) Anabilim Dalı Doktora Tezi*. Konya, 2003.
- Riewald M, Riess H:** Treatment for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*, 24 (1): 53-59, 1998.
- Jonge E, Levi M, Stoutenbeek CP, Deventer SHJ:** Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. *Drugs*, 55 (6): 767-777, 1998.
- Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried EG, Solheim BG:** Practical guidelines for the clinical use of plasmas. *Thromb Res*, 107, 53-57, 2002.
- Mischke R, Fehr M, Nolte I:** Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation. *Research in Vet Sci*, 79, 69-76, 2005.
- Arepally GM, Ortel TL:** Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 355, 809-817, 2006