

Kanama ve Tromboemboli Sorunlarına Yaklaşım / *The Approach to the Problems of Bleeding and Thromboembolism*

Dilek Necioğlu Örken

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

NORMAL HEMOSTAZ MEKANİZMALARI

Hemostatik bozukluklar yoğun bakım hastalarında karmaşık ve çok bileşenli olabilir. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumunu ve doku tamiri ile sonuçlanan süreçleri içerir. İlk vasküler reaksiyondan sonra hemostazın başarılı olması için yeterli sayıda ve fonksiyon gören trombosit ve koagülasyon kaskadının düzgün çalışmasına gereksinim vardır. Yani hemostazı sağlamak için pıhtılaşma sistemi, doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem denge halinde olmalıdır.¹

Doku hasarı sonucu kan subendotelial hücreler ile karşılaşır. Koagülasyon sistemi hasarlı dokunun ortaya çıkardığı doku faktörü sayesinde ekstrinsek yol ile

tetiklenir. Doku faktörü (DF) vasküler yatağı çevreleyen hücrelerde bulunan bir glikoproteindir. FVII DF ne bağlanır aktive olur ve hemostazı başlatır. DF FVIIa kompleksi FIX ve X u aktive eder. Hücre yüzeyinde Xa Va e bağlanır. FXa/FVa az miktarda protrombini trombine çevirir. Bu az miktardaki aktif trombin FVIII, FV, FXI ve trombositleri lokal olarak aktive eder. Trombositlerin yüzeyi hemostazın artarak yayılacağı yer haline gelir. Diğer yandan intensek sistem FXII ve XI in aktivasyonu ile başlar. FVIIIa/FXIa kompleksi aktive olmuş trombosit yüzeyinde FX u aktive eder. FXa/FVa kompleksi büyük miktarda protrombini trombine çevirir. Trombin de fibrini meydana getirir. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIII tarafından stabil fibrin pıhtısına çevrilir. Koagülasyon kaskadı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Dilek Necioğlu Örken
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Düzeltilme/Erratum: Türk Nöroloji Dergisi Cilt: 12 Sayı: 1 Ek: 1 içinde yayınlanmadığı için bu sayıda yer verilmiştir.

aktivatör ve inhibitörlerle çok sıkı denetlenen bir sistemdir. Bu reaksiyonlar devam ederken pıhtılaşmayı sadece gerekli bölgeye sınırlamak için doğal koagülasyon inhibitörleri (doku faktör yolu inhibitörü, Protein C ve S antitrombin III vb.) devreye girer.^{2,3}

EDİNSEL KOAGÜLOPATİLERDE TANI

Kanamalı bir hastaya yaklaşımda aile öyküsü, özgeçmişte önceki kanama problemlerinin sorgulanması, kullanılan ilaçların bilinmesi önemlidir. Koagülasyon bozuklukları genellikle kas ve eklem içine derin kanamalara neden olurken, trombosit bozuklukları ekimoz ve purpura gibi deri ve mukoza kanamaları yapar. Yine postoperatif ve posttravmatik kanamalar koagülasyon bozukluklarını düşündürürken, intraoperatif kanamalar ve uzamış kanama zamanı trombosit bozuklukları lehinedir.⁴

Kanamalı hastada yapılması gereken laboratuvar testleri; trombosit sayısı, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kanama zamanı, fibrinojen ve D-Dimerdir. Kabaca PT ekstrensek yolu, aPTT intrinsek yolu gösterir. Bir hastada PZ normal iken aPTT nin uzamış olması problemin FXII, FXI, FIX ve FVIII de olduğunu gösterir. Eğer PZ uzamış aPTT normale problem FVII dedir. Hem PZ hem aPTT uzamış ise problem FX, FV, FII ve FI de olabilir.⁵

EDİNSEL KOAGÜLOPATİLERDE TEMEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kanamalarda tedavide eritrosit süspansiyonu, trombosit konsantreleri, taze donmuş plazma gibi kan ürünleri ve FVIII konsantreleri, FIX konsantreleri, FVIIa gibi koagülasyon faktörleri kullanılır. Kan ürünlerinin kullanılmasının bazı riskleri vardır. Bunlar virüs bulaşması, volüm yüklenmesi, hemoliz, allerjik reaksiyonlar ve sepsistir. Ayrıca kan ürünlerinin maliyeti yüksektir.

Son dönemde akut intraserebral kanamalarda kullanımı ile gündeme gelen rekombinant FVIIa trombin üretimini arttırarak etkili olur Farmakolojik

dozlarda doğrudan FX u aktive ederek trombin üretimini arttırır.⁶ Ayrıca vasküler hasar bölgesinde doku faktörüne etki ederek pıhtılaşmayı başlangıç aşamasında arttırır. rFVIIa ya bağlı tromboz yan etkisi oldukça nadirdir. Bugüne kadar hemofili hastalarında rFVIIa 450000 doz kullanılmıştır ve ciddi yan etki hastaların %1 inden azında görülmüştür. Bu hastalardaki deneyim en ciddi trombotik olayların aterosklerotik ve diyabetik hastalarda görüldüğü yönündedir. Vaka takdimleri/küçük seriler rFVIIa nın warfarin overdozunda, karaciğer hastalığı-siroza bağlı kanamalarda, refrakter trombositopenide; kontrollü çalışmalar ise radikal prostatektomide etkili olduğunu desteklemektedir. Travmaya bağlı kanamalarda, üst GIS kanamalarında ve ortotopik karaciğer transplantasyonunda kullanımı önerilmemektedir.

Kanama tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar; desmopresin asetat, epsilon aminokaproik asit, traneksamik asit, aprotinin, K vitamini, konjuge östrojenler ve eritropoietindir. Desmopresin asetat (DDAVP) vazopresinin sentetik analogudur. Endotelial hücre vWF salınımını arttırır, plazma FVII seviyesini yükseltir, trombosit fonksiyonlarını güçlendirir. Hafif hemofili A, hafif/orta von Willebrand hastalığı ve edinsele ve kalıtsal trombosit fonksiyon bozukluklarında (üremi, karaciğer hastalıkları gibi) kullanılır. Kullanım dozu 0.3mg/kg iv. Yan etkileri yüzde kızarma, kan basıncında değişiklikler, hiponatremi, nöbet, trombozdur. Epsilon aminokaproik asit (EACA), tranexamic asit ve aprotinin antifibrinolitik ajanlardır. EACA ve tranexamic asit lizin analoglarıdır. Plazminojen ve plazmine bağlanarak plazminojenin fibrin pıhtısına bağlanmasını bloke ederler, plazminojenin aktivasyonunu engellerler ve plazminin yerini alabilirler. Primer menorajide, üst GIS kanamada, koagülasyon bozukluğu olan hastalarda diş çekiminde, trombositopeniye bağlı kanamalarda kullanılmaları endikedir. Aprotinin plazmin ve kalikrein inhibitörüdür. Fazla fibrinolizisi inhibe eder. Kardiopulmoner bypass ve ortotopik karaciğer transplantasyonunda kan kaybını azaltır. Yan etkisi allerjik reaksiyonlardır. Konjuge östrojenlerin etki mekanizması bilinmiyor. Trombosit disfonksiyonlarında kullanılır. Yan etkileri bulantı, kusma ve sıcak basmasıdır.

Yoğun bakımlarda edinsel koagülopatiler sık görülür. Özellikle trombositopeniler, karaciğer ve böbrek hastalıkları, masif transfüzyon, K vitamini eksikliği, ilaçlar, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve sepsis koagülopati yapan önde gelen nedenlerdendir. K vitamini yağda çözünen vitaminlerdendir (A,D,E). FII, FVII, FIX, FX, protein C ve S nin kofaktörüdür. Yoğun bakımda yatan hastalarda eksikliği beslenme problemleri ve kullanılan antibiyotikler nedeni ile sıkır. İntravenöz, oral ve subkutan olmak üzere her üç yoldan da kullanılabilir ancak acil durumlarda intravenöz yol tercih edilir. Etkisi 6-12 saat içinde başlar. Yan etkileri intravenöz kullanıldığında nadir anafilaksi ve subkutan kullanıldığında deri reaksiyonudur. K vitamini eksikliği tedavisinde, K vitamini, taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantreleri ve rFVIIa kullanılır.

Dissemine intravasküler koagülasyonda pıhtılaşma sistemik olarak aktive olur. Bu aktivasyon yaygın intravasküler fibrin birikimine ve trombositler ile koagülasyon faktörlerinin tükenmesine neden olur. Bunun sonucunda küçük ve orta çaplı damarlarda tromboz ve buna bağlı çoğul organ yetmezlikleri ve ciddi kanamalar meydana gelir. DİK e neden olan klinik tablolar; sepsis, travma, kanserler, obstetrik komplikasyonlar, vasküler hastalıklar, toksin reaksiyonları ve immünolojik hastalıklardır. DİK tanısı tek bir laboratuvar testi ile konamaz. Tanı DİK e neden olabilecek bir hastalığın varlığında; trombosit sayısının 100000 nin altında olması ve/veya trombosit sayısının hızla düşmesi, PZ ve aPTT de uzama olması, plazmada fibrin yıkım ürünlerinin bulunması, antitrombin III gibi koagülasyon inhibitörlerinin azalması ile konur. DİK te tedavinin temel taşı altta yatan hastalığın tedavi edilmesidir. Bunun dışında tedavide heparin ile antikoagülasyon, trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma, koagülasyon inhibitör konsantreleri kullanılabilir.⁷

Warfarine bağlı kanamalarda ilk yapılacak şey ilacın kesilmesidir. İntraserebral, gastrointestinal, üriner ya da kas içine majör kanamalarda 10mg / 100cc NaCl içinde K vitamini infüzyon şeklinde ve taze donmuş plazma 15ml/kg dozunda ya da protrombin kompleks konsantreleri verilir.

STRES ÜLSER SENDROMU

Stres ülseri yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatmak gibi fizyolojik stresle zamansal ilişkili ortaya çıkan üst gastrointestinal sistemin (GIS) erozif ya da ülseratif mukozal patolojisidir. Nörolojik hastalıklardan sonra ortaya çıkışı yaklaşık 150 yıldır bilinmekte. Endoskopik olarak YBÜ ne yatan hastaların %52-100 ünde ilk 24 saatte gastrik mukozal hasar gösterilmiş. Ancak bunların büyük çoğunluğu klinik olarak manifest hale gelmez. Stres ülser sendromunun karakteristik özellikleri ilk 72 saat içinde endoskopik olarak gösterilen gastrik mukozal hasar olması, midenin proksimalinde yerleşimli multipl ülserler bulunması, duodenumda ülser olmaması, ilk 14 gün içinde kanama olması ve karın ağrısının nadir olmasıdır.⁸

Patofizyolojisinde en önemli faktör gastroduodenal mukozanın hipoperfüzyonu ve hipoksidir. Stres ülser oluşması için risk faktörleri arasında akut intrakranial hastalıklar, kafa travmaları, koma (GKS<9), uzun mekanik ventilasyon, koagülopatiler, sepsis, üst GIS kanaması öyküsü ve peptik ülser sayılabilir. Profilaktik tedavi riskli hastalara uygulanır. Nörolojik yoğun bakım ünitelerinde profilaktik medikasyon prospektif çalışmalara dayanır. Amaç gastrik alkalizasyon sağlamaktır. Tedavi seçiminde herhangi bir konsensus yoktur. H-2 reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri, sukralfat ve antasitler kullanılabilir.

ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Gastrointestinal kanama insidansı 1970 öncesi %22 iken, 1970 sonrası %1,6-6 ya gerilemiştir. Yeni çalışmalarda insidansın düşmesi profilaktik tedaviler sonucu ya da YBÜ yataklarında daha fazla kritik olmayan hasta takip edilmesi sonucu olabilir. GIS kanama nedenleri peptik ülserler (DÜ:GÜ=3:1), nazofaringeal kanama, Mallory-Weiss sendromu, varis kanamaları, portal hipertansif gastropati, gastrit, duodenit ve özofajittir.⁹ YBÜ de yatan hastalarda GIS kanamanın nedeni mutlaka araştırılmalı ve sezgisel olarak stres ülser sorumlu tutulmamalıdır. GIS kanama sıklıkla akut beyin hasarından sonra 1 hafta içinde

görülür. Klinik belirtiler tehlikeli bir şekilde belirsiz olabilir. Kanama ağrısız olduğunda tanı güçlüğüne neden olur. Belirti ve bulgular sıkıntı hissi, bulantı, terleme, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, hemoglobin/hematokritte düşme, hematemez, melena ve nazogastrik sondadan ya da anal taze kan görülmesidir. Tanıda endoskopi tercih edilen inceleme yöntemidir. Hasta hemodinamik olarak stabil olur olmaz yapılmalıdır. Kesin tanı yanında tedavi olanağı da sağlar. Tedavide sıvı replasmanı, kan transfüzyonu, gastrik lavaj, koagülopati varsa taze donmuş plazma, H2 reseptör antagonisti veya proton pompası inhibitörleri uygulanır.¹⁰ Endoskopik tedavide ise adrenalin enjeksiyonu, koaptive koagülasyon ve hemoklips kullanılabilir.

DERİN VEN TROMBOZU

Derin ven trombozu (DVT) kan akımındaki staza, vasküler duvardaki hasar ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Vende staz olması kırmızı kürelerin, trombositlerin, beyaz kürelerin ve fibrinin valv paketlerine adhere olmasına neden olur. Bu agregasyon kan akımı yönünde genişler ve kırmızı trombüse neden olur. İzotop çalışmalarında hemiplejik hastaların yaklaşık %50 sinde bacak venlerinde trombüs gelişimi gösterilebilir. İleri yaş, uzun süreli immobilité, ağır bacak zaafı, DVT öyküsü, altta yatan malignite, trombofiliye yol açan durumlar, mekanik ventilasyon ve femoral venöz kateter uygulaması DVT gelişmesi için risk faktörleridir. Klinik bulgular bacak ağrısı, hassasiyet, şişme, renk değişikliği, venöz distansiyon ve yüzeysel venlerde belirginleşmedir. Hastalar DVT den fiziksel yöntemler (erken mobilizasyon, yeterli hidrasyon, intermitten eksternal kompresyon gibi) ve antitombotik tedavi ile korunabilir. Heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve heparinoidler tek etkili tedavidir.¹¹

KAYNAKLAR

1. Sayinalp N. Hemostaz tarama testleri:önce hangisini kullanmalıyım? XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji ilk basamak kursu S51-55
2. Dahlback B. Blood coagulation. Lancet 2000; 355:1627-1632
3. George JN. Platelets. Lancet 2000; 355:1531-1539
4. McCrae K.R, Sarode R. Acquired bleeding disorders. Richard S Irwin,

- James M Rippe eds. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, Lippincott Williams& Wilkins, Fifth edition 2000; 1219
5. Bang N.U. Diagnosis and management of bleeding disorders. Ahe Grenvik, Stephan M Ayres, Peter R Holbrook, William C. Shoemaker eds. W.B. Saunders Company, Fourth edition 2000; 1716
6. Mayer S.A, Brun N.C, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer M.N, Skolnick B.E, Steiner T. Recombinant activated Factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2005; 352:777-785
7. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999; 341:586-592
8. Prakash C, Zuckerman G R. Stres ulcer syndrome. Richard S Irwin, James M Rippe eds. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, Lippincott Williams& Wilkins, Fifth edition 2000; 1093
9. Cook D.J, Fuller H D, Guyatt G.H, Marshall J.C, Leasa D, Hall R, Winton T.L, Rutledge F, Todd T, Roy P, Lacroix J, Griffith L, Willan A. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med1994; 330:377-381
10. Cook D.J, Guyatt G, Marshall J.C, Leasa D, Fuller H D, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. N Engl J Med 1998; 338:791-797
11. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. Chest 2003; 124: 357-363

Sayı Sayı Dergi İstatistiği

Bu sayının basım sayısı	2000
Bu sayının sayfa sayısı	73
Bu sayının bölüm sayısı	4
Bu sayının yazar sayısı	26
Bir yazının ortalama yazar sayısı	3
Gönderilen yazı sayısı	232
Kabul edilen yazı sayısı	146
Kabul edilmeyen yazı sayısı	76
Değerlendirme/Revizyonu beklenen yazı sayısı	10
Ortalama yazı kabul süresi	25 gün (1-86 gün arası)