

Bölüm 25

YOĞUN BAKIMDA KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI

Mehmet Raşit AYTE¹

GİRİŞ

Yoğun bakım hastalarında hematolojik bozukluklar sık görülür. K vitamini eksikliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, DIC, kullanılan ilaçlar ve kan ürünleri, immobilizasyon, otoimmün hastalıklar ve maligniteleryoğun bakım hastalarında prevalansı yüksek olan tromboz veya ciddi kanamaların sık görülen sebepleridir (1).

HEMOSTAZ

Hemostaz yaralanma sonrası kanamanın devam etmesini engelleyen ve böylelikle aşırı kan kaybına engel olan, damar bütünlüğünü koruyan bir sistemdir(2).

Damar yaralanma bölgesinde trombosit aktivasyonu endotelinintimal yüzeyinin ayrılması ile başlar. Açığa çıkan vWf trombosit membranında bulunan glikoprotein Ib ye tutunarak trombositlerin damar duvarına adezyonunu sağlar. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde fibrinojen için bağlanma bölgesi olan glikoprotein IIb/IIIa kompleksi oluşur. Trombosit aggregasyon işleminde fibrinojen trombositlere bağlanarak nisbeten daha zayıf olan trombosit tıkaçlarını oluşturur. ADP pürinerjik reseptör olan P2Y2 ve P2Y12' ye bağlanarak agregasyonu destekler. TxA2 trombositlerdeki COX enzimi ile araşidonik asitten üretilir ve vazokonstriksiyon ile birlikte trombosit agregasyonunu stimule eder.

Primer hemostaz sonrası daha güçlü bir tıkaç oluşturmak için sekonder hemostaz dediğimiz, intrinsik ve ekstrinsik yolak olarak iki sınıfa ay-

rılan koagülasyon proteinlerinin ve ortak yolak proteinlerinin etkisiyle, protrombinden trombin oluşumuyla sonuçlanan bir süreç başlar. İlk olarak damar yaralanması sonrası açığa çıkan doku faktörünün (TF) faktör VIIa ya bağlanmasıyla ekstrinsik yolak başlar. İntrinsik yolak (diğer adıyla kontak aktivasyon yolu) elemanları faktör XII, XI, IX ve VIII'dir. İntrinsik yolak faktör XII nin negatif yüklü yüzey ile temas etmesiyle başlar. Her iki yolakta protrombinaz (faktör Xa/Va) aracılığıyla protrombinden (faktör II) trombin (faktör IIa) oluşumunu sağlar. Trombin oluşumu fibrinojenden fibrin oluşumuna öncülük eder. Fibrin ise faktör XIII sayesinde stabil fibrin tıkaçına dönüşür. Böylelikle trombüs oluşur (Şekil 1).

Trombin aynı zamanda doğal antikoagülan olan protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin (AT)' i aktive ederek koagülasyon kaskadını regüle eder. AT faktör IIa, Xa, IXa, XIa, XII a' yı inhibe eder ve serbest dolaşan koagülasyon proteinlerini temizleyerek koagülasyonun hasarlı bölgede kalmasını sağlar. PC; faktör Va ve VIIIa' yı inhibe eder. PS ise PC ninkofaktörüdür.

K vitamini bağımlı (faktör II, VII, IX, X, PC, PS) koagülasyon faktörleri, gama karboksil glutamat (GKG) tarafından plazma membran yüzeyine bağlanırlar ve böylece fonksiyonel hale gelirler. Glutamatınkarboksillenmesinde K vitamini ko-faktör olarak görev yapar. K vitamini eksikliğinde veya warfarin gibi K vitamini antagonisti kullanımında GKG oluşumu engellenir. Sonuç olarak koagülasyonkaskadı bloke edilmiş olur.

¹ Uzm. Dr., Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drr.ayte@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4373-4584

Kinin, gempitabin, oksaliplatin, ketiapin, mitomisin, siklosporin, takrolimus, bevacizumab TMA'ya sıklıkla sebep olan ilaçlardır(61). Vitamin B12 eksikliğide TMA'nın sebeplerindendir ve yüksek doz vitamin B12, folinik asit(lökovorin) bu hastalarda dramatik iyileşme sağlar.

TTP de plazma değişim tedavisi ADAMTS13 aktivitesini düzeltmede en etkili yöntemdir(62). Rituksimab (375 mg/m²haftada 4 defa), siklofosfamid, vinkristin, siklosporin, bortezomib veya mikofenolatmofetil kullanılabilir(63).

HÜS' da destek tedavisi verilir. Ayrıca aHÜS'da eculizumab (anti C5 antikoru) (ilk 4 hafta, haftada bir 900 mg IV; sonrasında 1200 mg 14 güne bir tek doz) kullanılabilir. Eculizumab kullanan hastalar *Neisseria meningitidis*' e karşı aşılmalı ve bu hastalara antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. 1-2 hafta içinde klinik düzelmeye görülür(64).

Posttransfüzyon purpura

Post transfüzyon purpura genellikle trombosit içeren kan ürünlerinin transfüzyonu sonrası görülen, purpura veya peteşi ile seyreden ve trombosit sayılarının 10000/uL' nin altına inebildiği nadir bir komplikasyondur. Hastalarda genellikle 10-14 gün öncesinde doğum öyküsü veya transfüzyon öyküsü mevcuttur. Trombosit antijenlerine (HPA-1a) karşı immünize olan hastalar sonrasında trombosit içeren kan ürünleri ile karşılaştıklarında trombositler yıkılır. Bu hastalar İTP gibi tedavi edilir. Öncelikle 2 gün boyunca IVIg 1gr/kg uygulanır.

REFERANSLAR

1. Chapin JC, Desancho MT. *Langeclinicalcare*, 1st ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2016
2. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-949.
3. Arruda VR, High KA. *Harrison's principles of internal medicine*, 20th ed. New York: McGrawHillEducation; 2018.
4. Cesarman-Maus G, Hajjar K. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005;129(3):307-321.
5. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-156.
6. George J, Carter T, Parkhurst J. *PDQ hematology*, 1st ed. London: BC Decker; 2005
7. Salmela B, Joutsu-Korhonen L, saarela E, Lasilla R. Comparison of monitoring methods for lepirudin: impact of warfarin, lupus anticoagulant. *Thromb Res* 2010;125-538.
8. Thachil J, Toh CH. Current concepts in the management of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2012;129(S1):554-559.
9. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*. 2011;25:33-37.
10. Favaloro E. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Haemost*. 2010;36:458-468.
11. Ghosh K, Shetty S. Blood coagulation in falciparum malaria--a review. *Parasitol Res* 2008; 102:571.
12. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, et al. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2416-2421.
13. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost* 2016; 115:896.
14. Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:483.
15. Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; :240.
16. Smith OP, White B, Vaughan D, et al. Use of protein-C concentrate, heparin and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997;350:1590.
17. Bernard JR, Ely EW, Wright TJ et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:2051.
18. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 2006, 10 (4): 1-9.
19. Nilsson G, Astermark J, Lethagen S et al. The prognostic value of global haemostatic tests in the intensive care unit setting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46: 1062-1067.
20. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H *Hematology, Basic Principles and Practice*, eds (2009) 5th edition. Churchill Livingstone.
21. Carson J, Grossman B, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157:49-58.
22. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93:1798.
23. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol* 1996; 93: 460-463.
24. Alperin J. Coagulopathy caused by vitamin K deficiency in critically ill, hospitalized patients. *JAMA*. 1987;258:1916-1919.
25. Tekgündüz E, Soysal T. Yoğun Bakımda Kanama Bozuklukları ve Tedavi. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2005; Cilt:3, Sayı:2: 65-75.
26. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688.
27. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:141S.
28. Annotation. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001; 114: 271-280.

29. Atay S. Warfarin Toksikitesi ve Genel Yaklaşım. <http://tatdoksikoloji.org/haber/warfarin-toksikitesi-ve-genel-yaklasim> (accessed 25 August 2019).
30. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019; 94:697.
31. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012; 108:217–224.
32. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52:69.
33. Bolliger D, Goerlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*. 2010; 113:1016–1018.
34. Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2009; 7:1099–1105.
35. Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? *Vox Sang*, 2005; 1-5.
36. Holcomb JB, Pati S. Optimal trauma resuscitation with plasma as the primary resuscitative fluid: the surgeon's perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013:656–659.
37. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*. 2007; 356:2301–2311.
38. García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158:33.
39. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177:347.
40. Henriksen PA, Palmer K, Boon NA. Management of upper gastrointestinal haemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. *QJM* 2008; 101:261.
41. Mohri H, Motomura S, Kanamori H, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 1998; 91:3623.
42. Avila ML, Lee KJ, Bouskill V, et al. Acquired von Willebrand syndrome in paediatric patients with congenital heart disease: challenges in the diagnosis and management of this rare condition. *Haemophilia* 2015; 21:e89.
43. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011; 117(25):6777–6785.
44. Cervantes F. Current issues in myeloproliferative neoplasms management of essential thrombocythemia. *Hematology*. 2011; 2011:215–221.
45. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:347–51.
46. Levi M, Löwenberg EC. Thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34:417–24.
47. Thiele T, Selleng K, Selleng S, Greinacher A, Bakchouf T. Thrombocytopenia in the intensive care unit: diagnostic approach and management. *Semin Hematol*. 2013; 50:239–250.
48. Warkentin TE. HITlights: a career perspective on heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012; 87(suppl 1):S92–S99.
49. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006 Apr; 4(4):759–765.
50. Priziola J, Smythe M, Dager W. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2010; 38:S145–S154.
51. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immunothrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357:580.
52. Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR, et al. Drug-induced thrombocytopenia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1975.
53. Rousan TA, Aldoss IT, Cowley BD Jr, et al. Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2010; 85:71.
54. Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356:891.
55. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immunothrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357:580.
56. Ray JB, Brereton WF, Nullet FR. Intravenous immunoglobulin for the treatment of presumed quinidine-induced thrombocytopenia. *DICP* 1990; 24:693.
57. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immunothrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13:457.
58. Arnold DM. Bleeding complications in immunothrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:237.
59. Kalmadi S, Tiu R, Lowe C, et al. Epsilon aminocaproic acid reduce transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage. *Cancer* 2006; 107:136.
60. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010; 363(19):1791–1800.
61. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015; 125:616.
62. Rangarajan S, Kessler C, Aledort L. The clinical implications of ADAMTS13 function: the perspectives of haemostaseologists. *Thromb Res*. 2013; 132:403–407.
63. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibody to ADAMTS13. *Br J Haematol*. 2007; 136(3):451–461.
64. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012; 10(S17):1–12.