



YOĞUN BAKIMA YATAN HASTALARDA ATIII SEVİYESİ VE PROGNOSTİK DEĞERİ

AT-III LEVEL AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN PATIENTS IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Bedir AY¹, Murat TUTANÇ², Servet YEL³, Metin KAPLAN⁴, Mehmet BOŞNAK³, Emre AYINTAP⁵

¹ Van İstanbul Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, VAN

² Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, HATAY

³ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

⁴ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

⁵ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz hastalıkları Anabilim Dalı, HATAY

Anahtar kelimeler: Çocuk yoğun bakım, Antitrombin III seviyesi, prognostik değer

Keywords: Pediatric intensive care unit, AT III level, prognostic significance

Geliş: 02 Şubat 2009

Kabul: 07 Mart 2010

ÖZET

Amaç: Antitrombin 3'ün yoğun bakıma yatan hastalardaki prognostik değerini araştırmak.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda yoğun bakıma yatan 215 hasta dahil edildi. Hastalar 1-16 yaş arasındaydı, 90'ı kız 125'i erkekti.

Bulgular: Antitrombin III aktivitesindeki azalma prognozla yakın ilişkili görülmektedir.

Sonuç: Bizim çalışmamızda vardığımız sonuç gibi Antitrombin III aktivitesindeki azalma prognozla yakın ilişkili görülmektedir. Özellikle aktivitenin %50 nin altına inmesi güçlü bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir.

ABSTRACT

Aim: Our objective is to investigate the prognostic value of Antithrombin III in our intensive care.

Gereç ve yöntem: 215 patients admitted to intensive care were included. The age of patients were between 1-16 years, 125 were male, and 90 female.

Results: Prognosis is related to the decrease in antithrombin_{III} activity.

Conclusion: Our study showed that the decrease in antithrombin III activity is closely related to prognosis. Particular activity to below 50% is considered a powerful prognostic indicator.

GİRİŞ

Karaciğerde sentez edilen bir plazma glikoproteini olan Antitrombin III (ATIII) koagülasyon sisteminin çok önemli bir doğal antikoagülan proteinidir. Sebebi ne olursa olsun ATIII aktivitesindeki azalma artmış tromboembolik risk varlığına yol açmaktadır (1-3).

ATIII, "serpin" ler denilen serin proteaz inhibitörlerinden biridir (4). ATIII 60,000 dalton ağırlığında 432 aa ten

oluşan tek zincirli bir plazma glikoproteini olup karaciğerin parankim hücrelerinde sentezlenmekte olan bir alfa2 globulindir. Biyolojik yarılanma ömrü 60 saat olan ATIII'ün normal şartlarda plazma aktivite değeri %80-120 arasında değişmektedir (2,3,5,6). ATIII'ün başlıca etkisi, koagülasyonun aktif serin proteazlarının inaktivasyonudur. Eğer lokalize pıhtılaşma olayı tamamlandıktan sonra atılımları için bir yol bulunmazsa bu aktif serin proteazlar dolaşımında sürekli olarak tromboza

neden olacaktır. ATIII koagülasyon sisteminde başta trombin olmak üzere faktör VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, ve kallikrin gibi serin proteazlarını irreversibl olarak inhibe etmektedir. İnhibitör etkisi özellikle ağırlıklı olarak trombin ve FXa üzerindedir (2,3,7,8,9,10).

ATIII molekülü, bir proteinaz olan alfa-trombin ile kompleks yatağında hepatositler üzerindeki reseptörler tarafından dolaşımdan temizlenir (4). ATIII aktivitesinin düşmesine yol açan mekanizma multifaktöryeldir. Koagülasyona bağlı gelişen tüketim trombin-antitrombin komplekslerinin oluşmasını sağlayan ana mekanizmadır (2). ATIII negatif bir akut faz reaktandır ve karaciğer fonksiyonları normal olan sepsisli hastalarda bile hastalık süresince sentezi azalmaktadır (12).

Hayvan çalışmalarında sadece DİK'te iyileşme sağlamayıp aynı zamanda MODS (Multi Organ Disfonksiyonu) u önlediği ve mortaliteyi gözle görülür ölçüde düşürdüğü görülmüştür. İki önemli sonuç ortaya çıkmıştır; sepsis sürecinin erken döneminde tedaviye başlananlarda özellikle tedavi süresince AT III düzeyleri düşük olup tedaviyle düzeltilenlerde sonuçlar oldukça iyidir (13,14).

Yakın dönemde (2001 de) sepsis ve sepsis şoklu hastalarda yüksek doz AT III tedavisi ile ilgili geniş (2300 hasta) bir çalışma yayınlanmıştır (15). Bir gruba heparin bir gruba da ATIII tedavisi verilmiştir ve 28 günlük izlemde mortalitede iki grup arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Heparin verilen hastalarda büyük kanamalara eğilim AT III grubuna göre daha fazla gözlenmiştir.

ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ

ATIII eksikliği durumunda hiperkoagülopatiyeye eğilim olmakta ve sonunda DİK gelişip kapiller sistemde mikrotrombüslere bağlı olarak tıkanmalara neden olmaktadır. ATIII eksikliği doğumsal ya da edinsel olabilmektedir.

- 1- Doğumsal ATIII eksikliği: Oldukça nadir görülen bir hastalık olup, görülme sıklığı %0.02-0.05'tir. Plazma ATIII düzeyi genelde normalin %50'si kadardır (16-19).
- 2- Akkiz ATIII eksikliği
- A. Tüketimin arttığı durumlar DİK (dissemine intravasküler koagülopati): Sepsis, şok, hemolitik üremik sendrom, preeklamps, heparin rezistansı, postoperatif dönem.
- B. Üretimin azaldığı durumlar: Karaciğer fonksiyon bozukluğu, protein-kalori yetmezliği, matür veya prematüre yenidoğanlar, L-asparajinaz tedavisi.
- C. ATIII kaybının arttığı durumlar: Yanıklar, politravma, ekstrakorporal sirkülasyon, nefrotik sendrom, plazmaferez, hemodiyaliz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları.
- D. Diğer nedenler: Malign hastalıklar (lösemiler), vasküler yapıda değişiklikler (yaş, diyabet), östrojen, progesterinler, heparin, vaskülitler (SLE).

SEPSİS, DİK ve ANTİTROMBİN III

DİK, sepsis ve multipl travma gibi altta yatan bir nedenle yaygın endotelial hasar gelişerek, doku faktörü olarak bilinen bir proteinin endojen pıhtılaşma kaskadını ve fibrinolitik sistemi aktive etmesidir. Bunun sonucunda, dolaşımdaki plateletlerin ve prokoagülan proteinlerin tükenmesi ile gelişen, yaygın mikrovasküler trombozun eşlik ettiği ağır bir koagülopati tablosu ortaya çıkar (20).

ATIII'ün yarılma ömrü sepsis, sepsis şok gibi inflamatuvar durumlarda ve DİK'te 4-6 saate kadar düşmekte ve aşırı tüketimi nedeniyle plazma düzeyi azalmaktadır. ATIII aktivitesindeki azalma prognozla yakın ilişkili olup özellikle aktivitenin %50'nin altına inmesi güçlü bir progostik gösterge olarak kabul edilmektedir (21). İnsanlarda sepsis sırasında ATIII seviyesi azalır ve bu kötü prognozla ilişkilidir (22). Sepsis gelişen travmalı hastalarda %70'in altındaki ATIII düzeyi %90 mortalite ile ilişkilidir (13).

Çalışmadaki amacımız ATIII'ün mortaliteyle ilişkisini ortaya koyabilmek ve ATIII düşük olan hastalarda ATIII tedavisi üzerine dikkat çekmek.

ANTİTROMBİN TEDAVİSİ

DİK ile beraber giden sepsis ve kompleks koagülasyon bozukluklarının tedavisinde AT replasmanı ile olumlu sonuçlar elde edildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (23, 24). ATIII destek tedavisindeki amaç; plazma ATIII aktivitesini normal değerler olan %80-120 arasında tutmayı başarmaktır. Yüksek ATIII konsantrasyonunun ne kadar süreyle bu düzeyde tutulacağı halen tartışma konusudur.

Bizim bu çalışmadaki amacımız yoğun bakıma yatan hastalardaki ATIII düzeyini saptamak, prognostik değerini incelemek ve tedavi konusunda bir altyapı oluşturabilmektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Çalışmaya, Eylül 2003 ile Temmuz 2004 tarihleri arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi' ne yatan toplam 215 (90 kız, 125 erkek) hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 1-16 arasındaydı. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Amerikan Yoğun Bakım Birliğinin yoğun bakıma çocuk hasta kabul kriterlerine uygun olarak hasta kabul etmektedir (1). Yoğun Bakım Ünitesinde üç adet mekanik ventilatör, hasta başı monitörler ve diğer cihazlar ile invaziv / non-invaziv hasta takibi yapılabilmekte, ileri yaşam destek tedavileri uygulanabilmektedir.

Acil tedavi yaklaşımları uygulandıktan ve vital fonksiyonları stabilize edildikten sonra, hasta yakınlarından

ayrıntılı anamnez bilgileri alındı ve fizik muayene yapıldı. Hastaların yaş, cins ve ön tanıları kaydedildi. Laboratuvar testleri için gerekli kanlar tüm hastalardan başvuru sırasında kan ürünü transfüzyonu yapılmadan önce rutin olarak alındı. Kan gazı analizi, serum kreatini, üre, albümin, bilirubin, ALT, AST, Na, K, Ca, LDH, CK, ALP, glukoz, WBC ve platelet sayısı, HCT değeri, PT, PTT, fibrinojen, D-dimer, ATIII sonuçları kaydedildi. ATIII için, steril disposable enjektörle, ön kol ön yüzü antiseptik solüsyon ile temizlendikten sonra yüzeysel venlerden 2 cc venöz kan alınarak sitratlı tüpe kondu. Alınan kan bekletilmeden Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Koagülometri Bölümünde, Choromojenik yöntemle, ACL Advance (Med-Kim, Türkiye) cihazıyla çalışıldı. AT III değerleri yaşa göre değerlendirildi (25). Yaşa göre normal değerlerin altında olan ATIII düzeyleri "düşük değer" olarak kabul edildi.

Tablo 1. ATIII'ün yaşa göre normal kan değerleri

ATIII normal değerleri (25).						
Yaş	0-3 ay	3-12 ay	1-5 yaş	6-10 yaş	11-18 yaş	yetişkin
Normal değerler (%)	63 (39-87)	95 (70-120)	111 (82-139)	111 (90-131)	106 (77-132)	100 (74-126)

Her hastanın yatışı sırasında EKG ve PA AC grafisi çekildi. İntrakranial kanama veya yer kaplayıcı kitle düşünülen hastalara kraniyal tomografi çekildi. Myokardit ve perikardit şüphesi olanlara eko kardiografi yapıldı. Meningial irritasyon bulguları olan, konvülsyon geçiren, frontaneli bombe ve pulsatil olan hastalara MSS enfeksiyonu şüphesi ile lomber ponksiyon uygulandı. Lomber Fundoskobik muayenesi şüpheli olanlara kraniyal tomografi çekildikten sonra kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon yapıldı.

Ateşi olan tüm hastalardan DÜTF enfeksiyon kliniğinin önerdiği şekilde kan kültürü alınarak sonuca göre uygun

antibiyotik başlanmıştır. Gerekli olan hastalara i.v. sıvı ve pozitif inotrop, kan ürünleri transfüzyonu yapıldı. Gerekli hastalara periton diyalizi, hemodiyaliz, antiödem tedavisi, antikonvulzif tedavi uygulandı. Ayrıca bazı hastalara mekanik ventilatör ihtiyacı oldu.

MODS ve Sepsis tanısı geçerli tanı kriterlerine göre yapıldı (26, 27).

BULGULAR

Yoğun bakıma yatan hastalardan ölenlerde yaşayanlara göre ATIII düzeyi anlamlı olarak düşük seviyelerdeydi (Tablo 2). Düşük ATIII seviyelerini mortalite ile ilişkili olarak saptadık (Tablo 3).

Tablo 2. Yoğun bakıma yatan hastalarda ATIII'ün mortalite ile ilişkisi

Yoğun bakıma yatan tüm hastalarda ki kare testi			
	Ölen	Yaşayan	Toplam
ATIII düşük	59 (%67.8)	38 (%29.6)	97 (%45.1)
ATIII normal	28 (%32.2)	90 (%70.4)	118 (%54.9)
Toplam	87	128	215

$\chi=30.4$ p<0.001

Tablo 3. Sepsis tanılı hastalarda mortalitenin ATIII ile ilişkisi Sepsis olan hastalarda ki kare testi:

	ATIII düşük	ATIII normal	Toplam
Yaşayan	12 (%25.8)	14 (%56)	26 (%38.8)
Ölen	30 (%74.2)	11 (%44)	41 (%61.2)
Toplam	42 (%62.6)	25 (%37.4)	67

$\chi=4.96$ p=0.026 RR=3.18 (1.13-8.96)

Organ yetmezliklerinin mortalite ile yüksek ilişkili olduğunu, özellikle hepatik, nörolojik ve renal yetmezliklerin mortaliteyi belirgin olarak arttırdığını saptadık (Tablo 4). Özellikle hepatik yetmezlikte ATIII'ün düştüğünü saptadık (Tablo 5).

Tablo 4. Organ yetmezliklerinin mortaliteyle ilişkisi $\chi=86.34$ p<0.001

	Organ yetmezliği olmayan	KVS yetmezlik	Solunum yetmezliği	Nörolojik yetmezlik	Hematolojik yetmezlik	Renal yetmezlik	Hepatik yetmezlik	Total
Yaşamayan	0(%0)	5(%71.4)	42(%57.5)	23(%67.6)	1(%5.8)	2(%20)	14(%87.5)	87(%40.4)
Yaşayan	58(%100)	2(%28.6)	31(%48.5)	11(%32.4)	16(%94.2)	8(%80)	2(%12.5)	128(%59.6)
TOTAL	58(%26.9)	7(%3.2)	73(%34)	34(%15.8)	17(%8)	10(%4.6)	16(%7.5)	215

$\chi=86.34$ p<0.001

Tablo 5. organ yetmezliklerinin ATIII seviyesi ile ilişkisi

Organ Yetmezliği	yok	KVS	solunum	nörolojik	hematolojik	renal	hepatik	Toplam
ATIII düşük	13(%22.4)	5(%71.4)	34	17	6	7	15	97
ATIII normal	45(%77.6)	2(%28.6)	39	17	11	3	1	118
TOPLAM	58(%26.9)	7(%3.2)	73	34	17	10	16	215

TARTIŞMA

Sepsiste hemostatik bozuklukların ortaya çıktığı uzun süreden beri bilinmektedir. Erken dönemlerde prokoagülan aktivite artmakta buna karşın prokoagülan inhibitörlerin düzeyleri ve aktiviteleri düşmektedir (28,29,30). Sonuçta koagülasyon kaskadının aktivasyonundaki denge-sizlik DİK'e ilerleyebilir ve multiorgan yetmezlik gelişebilir. Buda kötü prognoza katkıda bulunabilir (31). Yaptığımız çalışmada da benzer mortalite ilişkileri saptadık.

Sepsisli hastaların çoğunda koagülasyon sisteminin aktivasyonu saptanabilir (21,32). DİK bu aktivasyonun en ciddi klinik bulgusudur ve nasıl tanımlandığına bağlı olarak sepsisli hastaların %30-50'si gibi bir oranda görülür (33). DİK önce gram (-) bakterilerce oluşturulan sepsisle ilişkili olarak tanımlanmasına rağmen gram (+) bakteriler ve virüslerle ilgili enfeksiyonlarda da gözlenmiştir (34).

Sepsisli hastalarda koagülasyon sistemi doğal inhibitör düzeyleri de baskılanmış ve fibrinolitik aktivite de azalmıştır. Sepsiste ortaya çıkan dengesizlik koagülasyona eğilim meydana getirir (28,20). Hem deneysel hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında, sepsisli vakalarda ATIII düzeylerinin düştüğü ve hiperkoagülasyona zemin hazırladığı bildirilmektedir (28,30,35,36). Sepsisli hastalarda ATIII seviyelerinin düşüklüğünü bizim çalışmamızın sonuçları da ortaya koydu.

Fourrier ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde yaptıkları sepsisli 60 vakalık serilerinde DİK insidansını %73 olarak bulmuşlardır. DİK nedeniyle ölen hastaların ATIII seviyeleri yaşayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu bulguların ışığı altında sepsis ve DİK'li hastalarda ATIII düzeyinin en iyi prognostik gösterge olduğunu saptamışlardır (21). Sanchez ve

arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre ATIII'ün septik şoklu hastalarda MODS gelişimini göstermede majör rol oynamaktadır ve ölen hastalarda daha fazla düşmektedir (37). ATIII seviyelerinin sepsis ve mortaliteyle ilişkili olduğu bizim sonuçlarımızda da görüldü.

ATIII ARDS'li septik hayvan modellerinde akciğer hasarında azalır. ATIII genellikle endotelial prostosiklin sentezini stimüle etmektedir. ATIII pulmoner prostosiklin salınışını stimüle eder. Buna ek olarak ATIII pulmoner endothelin sentezini indüklediği ve bununda ARDS'de koruyucu rol oynadığı öne sürülmüştür. (38). ATIII pulmoner endotelial prostosiklin sentezini artırır. Prostosiklin akciğerde lipopolisakaritlerin indüklediği lökosit akümüasyonunu inhibe ederek pulmoner vasküler hasarı önler. ATIII potent bir lökosit inhibitördür (39).

Sundar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 26 viral hepatitli 6 tanesi ensefalopatili ve 11 sirozlu hastada biyolojik ve immünolojik ATIII çalışılmış, ATIII'ün immünolojik aktivitesi ile serum bilirubin ve ALT/AST değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar hepatitte ATIII değerinin prognostik önemi olduğunu göstermiştir. (40).

Pittela ve arkadaşları yoğun bakıma yatan kritik hastalığı olan şüpheli sepsis yaşayanlar (108) ve yaşamayanlar arasında ATIII seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuş olup diğer parametrelerin mortaliteyi göstermede iyi bir belirteç olmadığı vurgulanmıştır (41).

Sonuç olarak düşük ATIII seviyelerinin hastanın prognozu ve mortalite ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. ATIII tedavisinin prognozu olumlu etkileyeceği söylene de serum seviyesinin nasıl ayarlanacağı konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Schnitzel H, Weilemann L S. Antithrombin substitution therapy. Blood Coag Fibrinol 1998; 9 (suppl 3): 17-22.
2. Pratt CW, Church FC. Antithrombin structure and function. Semin Hematol 1991; 28: 3-9.
3. Van't Veer C, Mann KG. Regulation of tissue factor initiated thrombin generation by the stoichiometric inhibitors tissue factor pathway inhibitor, antithrombin III and heparin cofactor II. J Biol Chem 1997; 14: 4367-4377.
4. Pizzo SV, Durham Ph D. Serpin receptor 1: hepatic receptor that mediates the clearance of antithrombin III-proteinase complexes. Am J Med 1989; 87 (suppl 3B): 10-14.
5. Mammen EF. Antithrombin :Its physiological importance and role in DIC. Semin Thromb Hemost 1998; 24(1):19-25.
6. Eisele B, Lamy M. Clinical experience with antithrombin III concentrates in critically ill patients with sepsis and multiple organ failure. Semin Thromb Hemost 1998; 24(1):71-80.
7. Nielsen JD. The effect of antithrombin on systemic inflammatory response in disseminated intravascular coagulation. Blood Coag Fibrinol 1998; 9(suppl 3): 11-15.
8. Davie E, Ratnoff O D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science 1964; 145: 1310-1312.
9. Vinazzer H. Clinical use's of ATIII. Von Sang 1987; 53: 193-198.
10. Mammen EF. Antithrombin: Its physiological importance and role in DIC. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 19-25.
11. Tahtacı N, Elmacioğlu MA, Üstünsoy H. Antitrombin III ve yoğun bakım ünitesinde kullanımı. Sendrom 2001; temmuz: 52-57.

12. Niessen RWL, Lamping RJ, Jonsen PM, et. al. Antithrombin acts as a negative acute phase protein as established with studies on Hep G2 cells and in baboons. *Thromb Haemost* 1997; 78:1088-1092.
13. Mammen EF, Balk R, Emerson T Jr, et. al. Therapeutic use of antithrombin concentrates in sepsis. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 183-194.
14. Dickneite G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 61-69.
15. Warren BL, Eid A, Singer P, et. al. High dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-1878.
16. Olcay L, Gürgey A. Herediter trombotik hastalıklar. *Katkı Pediatri Derg* 1995; 6:887-907.
17. Casgriff JM, Bishop DT, Hersfold EJ, Skolnick MH, et. al. Hereditary antithrombin deficiency diagnosis and treatment. *Medicine* 1983; 62: 4.
18. Wilson C, Walker ID, Davidson JF. Mesenteric venous thrombosis and ATIII deficiency. *J Clin Pathol* 1987; 40: 906-908.
19. Lee MK. Cerebral Venous Thrombosis with ATIII deficiency. *Aust NZ J Med* 1991;21.
20. Levi M, Ten Cate H, Van der Poll T, Van Deventer SJH. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993; 270: 975-979.
21. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangement's of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemostas* 1998; 24: 33-44.
22. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 1996; 88: 881-886.
23. Hellgren M, Javelin L, Hagnevik K, et. al. Antithrombin III concentrate as adjuvant in DIC treatment- a pilot study in 9 severely ill patients. *Thromb Res* 1984; 36:459-466.
24. Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, et. al. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: A randomised study. *Thromb Res* 1985; 29:81-89.
25. Montgomery RR, Scott JP. Hemorrhagic and thrombotic disease. *Behrman Nelson Texbook Pediatrics 17th edition* 2004; 1651-1656.
26. Nesheim ME. A simple rate law that describes the kinetics of the heparin catalysed reaction between antithrombin III and trombin. *J Biol Chem* 1983; 23(14): 708.
27. Van der Poll T, van Deventer SJH. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 413-426.
28. Bone RC. Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1381-1389.
29. Bone RC. Sepsis and coagulation. *Ann Important Link. Chest* 1992; 101 (3): 594-595.
30. Heyderman RS. Sepsis and intravascular thrombosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 621-625.
31. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendryx S, Caron C, Rime A, et. al. Septic shock, multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-823.
32. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl A): 17-24.
33. Levi M, ten Cate H, Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
34. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations. *Semin Thromb Hemostas* 1998; 24: 3-18.
35. Blanco A, Guisasaola JA, Solis P, Bachiller R, Gonzalez H. Fibronectin in meningococcal sepsis. Correlation with antithrombin III and protein C. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 73-76.
36. Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, Marey A, Goudemand J, Rime A, et. al. Meningococemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of protein C and protein S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990; 16: 121-124.
37. Sanchez MA, et al. Abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura. *An Esp Paediatr* 2002; 56(2): 99-103.
38. Dschietzig T, et.al. Stimulation of pulmonary big endothelin-1 and endothelin-1 by antithrombin III: a rationale for combined application of antithrombin III and endothelin antagonist in sepsis-related acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med*. 2000 Jul; 28(7): 2445-9.
39. Uchiba M, Okajima K. Antithrombin III prevents LPS-induced vascular injury: Novel biological activity of ATIII. *Thromb Haemostas* 1997; 23: 583-590.
40. Sundar S, Mall RK, Dube B, Singh VP. Antithrombin III in liver disorders. *J Assoc Physicians India*. 1991; 39(7): 522-4.
41. Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30(2): 271-5.

İLETİŞİM

Murat TUTANÇ
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
HATAY
E-posta : drtutanc@hotmail.com
Telefon : 0 (555) 380 34 84