



Dissemine İnvasküler Koagülasyon

Yahya BÜYÜKAŞIK*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi, ANKARA

Disseminated Intravascular Coagulation

Key Words: Disseminated intravascular coagulation, Coagulation, Multiple organ dysfunction syndrome, Sepsis, Cytokines, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment.

Anahtar Kelimeler: Dissemine intravasküler koagülasyon, Pıhtılaşma, Multiorgan yetmezlik sendromu, Sepsis, Sitokinler, Patogenez, Tanı, Tedavi.

TANIM, ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Sağlıklı bir dolaşım sisteminde kanın sıvı halde kalmasını ve damar bütünlüğünün bozulduğu hallerde kanamanın durmasını sağlayan kan elemanları; doğal antikoagülan sistem, fibrinolitik sistem, trombositler ve pıhtılaşma sistemidir. Bu sistemlerin dengeli işleyişi, pıhtılaşmanın sadece ihtiyaç halinde devreye girmesini ve sadece damar hasarı olan bölgeye sınırlı kalmasını sağlar.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), hemostatik dengenin bozularak pıhtılaşma sisteminin damar ağı içerisinde fibrin oluşumuna yol açacak şekilde yaygın olarak uyarılması halidir. İnvasküler fibrin pıhtılarına bağlı olarak küçük ve orta çapta damarlar tıkanabi-

li; organ perfüzyonu bozulabilir ve bu durum multiorgan yetmezliği tablosuna neden olabilir. Yaygın pıhtılaşma sonucunda, pıhtılaşma proteinlerinin ve trombositlerin tüketimine bağlı olarak şiddetli kanama komplikasyonları da ortaya çıkabilir (Şekil 1).

DİK her zaman başka hastalıkların bir sonucudur. Birçok klinik rahatsızlığın seyrinde gelişebilmektedir (Tablo 1). Bu komplikasyonun ortaya çıkmasında üç temel patogenetik sürecin rol oynadığı bilinmektedir:

1. Pıhtılaşmanın fizyolojik ya da fizyolojik olmayan uyaranlarla tetiklenmesi^[1],
2. Doğal antikoagülan sistemin baskılanması^[2],

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

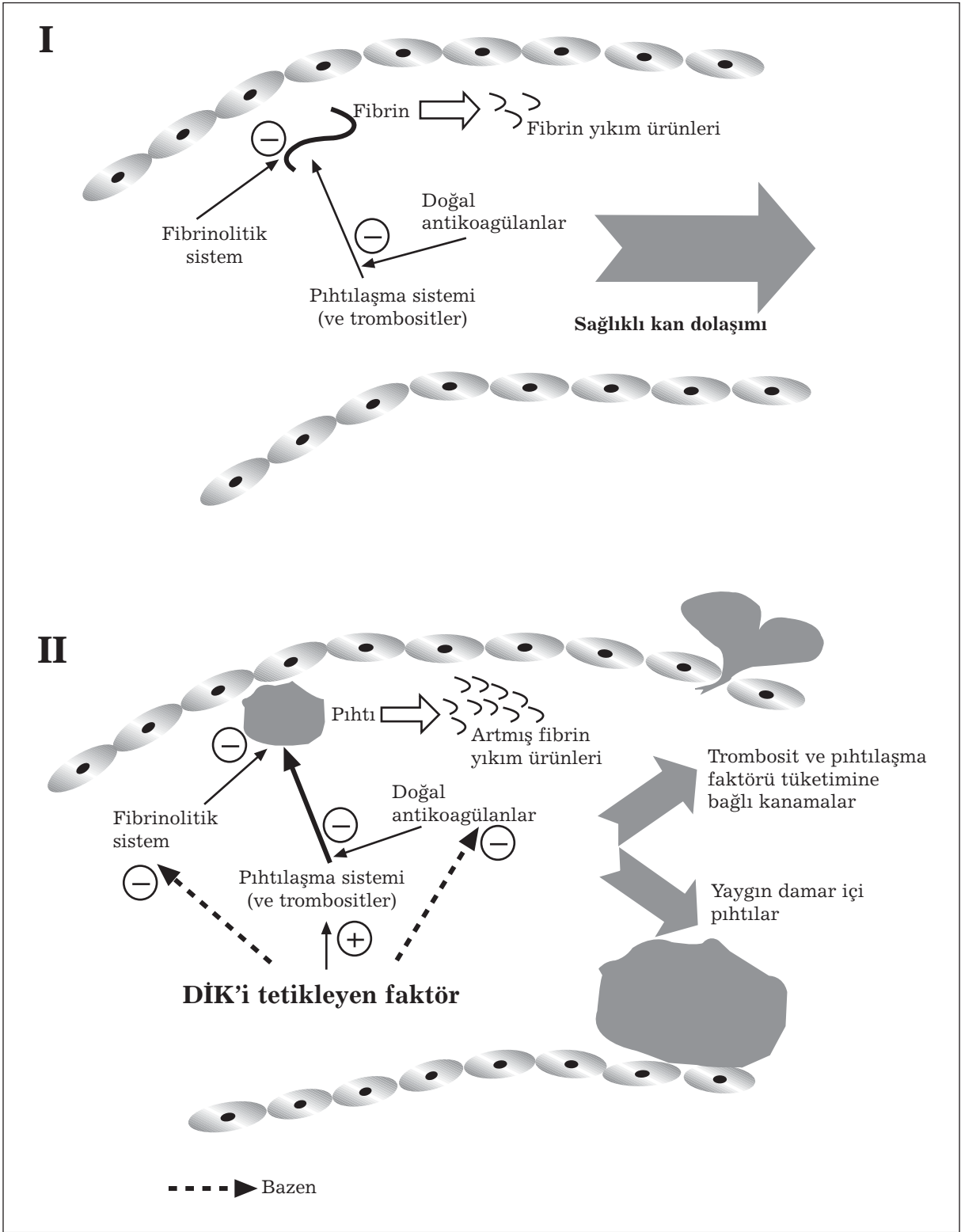
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi

Hematoloji Bölümü, 06100, Sıhhiye-ANKARA

e-mail: ybuyukas@hacettepe.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 24.07.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 01.08.2003



Şekil 1. DİK'in patogenezi. Şekil 1-I'de normal şartlar altında pıhtı oluşturan ve pıhtılaşmayı engelleyen sistemler arasındaki denge şematize edilmiştir. Şekil 1-II'de ise DİK'i tetikleyen faktörlerin bu sistemler üzerindeki etkileri ve DİK'in sonuçları gösterilmiştir.

3. Fibrinolitik sistemin baskılanması^[3].

Değişik etyolojik hallerde yaygın damar içi pıhtılaşma uyarımının ortaya çıkmasında, bu faktörlerin göreceli katkısı farklılıklar gösterir. Günümüzde yaralanmayı takiben sağlıklı pıhtı oluşumunun, damarların iç tabakalarında ya da çevre dokuda bulunan bir hücresele reseptör olan doku faktörünün açığa çıkması ile başladığı bilinmektedir^[4]. DİK'in nedenleri arasında bulunan ağır travma, obstetrik komplikasyonlar ve neoplastik hastalıklarda sırasıyla hasarlanmış organlardan, obstetrik dokulardan ya da malign hücrelerden köken alan doku faktörünün dolaşımında pıhtılaşma reaksiyonlarını tetiklemesi söz konusudur. Öte yandan, bakteriyel endotoksinler, sepsis ve ağır travma örneklerinde plazma düzeyleri bariz olarak yükselen sitokinler, kanser hücrelerinden üretilen anormal prokoagülan moleküller ve yılan zehiri, fizyolojik olmayan pıhtılaşma tetikçileridir.

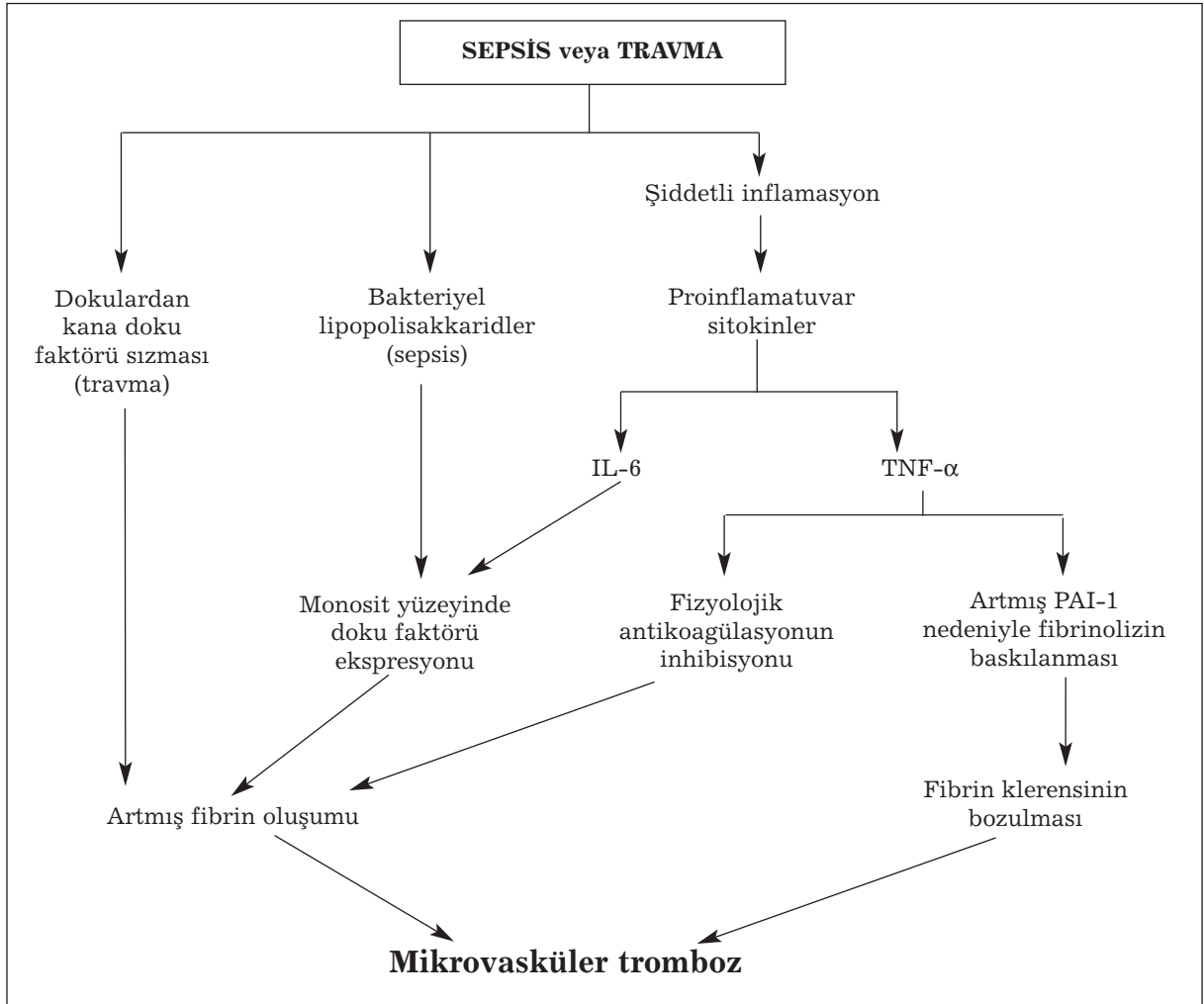
Doğal antikoagülan ve fibrinolitik sistemlerin işleyişini düzenleyen en önemli organ endoteldir. Endotel, normal şartlar altında antikoagülan aktivite gösteren, hasarlandığı ya da işlevleri bozulduğunda ise pıhtılaşmayı kolaylaştıran bir organdır. Birçok doğal antikoagülan ve fibrinolitik uyarıcı molekülün üretimi ve işlev görmeleri endotel tarafından sağlanır. Bazı araştırmacılar DİK'i, mikrodolaşım sisteminin (= microvasculature) inflamatuvar ya da inflamatuvar olmayan bir hastalığı olarak değerlendirir ve mikrodolaşım sistemini kan ve onunla temas halinde olan mikrovasküler endotel hücrelerinden oluşan bir transport organı olarak tanımlar^[5]. Bunlara göre DİK, değişik nedenlerle ortaya çıkabilen bir edinsel intravasküler pıhtılaşma uyarımı sendromudur.

Mikrodolaşım sisteminin bir bozukluğundan kaynaklanabilir ya da sonucunda mikrodolaşım hasarı ile sonuçlanır ki bu hasar yeterince şiddetli olduğu zaman organ yetmezliği gelişebilir. DİK gelişmesinde yaygın pıhtılaşma uyarımına fibrinolitik sistem ve/veya doğal antikoagülan sistem bozuklukları da sıklıkla eşlik eder. Bu bozukluklar, doğal antikoagülan ve fibrinolitik moleküllerin tüketimi, sitokinler, proteazlar veya hormonların etkisiyle hasarlanan ya da işlevi bozulan mikrovasküler endotel tarafından yeterince üretilmemeleri ya da hastadaki bir komorbid durumdan dolayı bu mekanizmaların iyi çalışmaması nedeniyle ortaya çıkabilir. Gebelerde, muhtemelen hormonal nedenlerden dolayı protein C-S antikoagülan sisteminde sıklıkla bozukluk olması, gebelik komplikasyonlarının DİK ile sonuçlanmasına eğilim sağlayabilir. Aşağıda DİK'e neden olabilen başlıca hallerde patogenez kısaca gözden geçirilmiştir:

1. Bakteriyel etkenlere bağlı olanlar başta olmak üzere şiddetli infeksiyonların seyrinde ortaya çıkan DİK'in patogenezinde, ağır inflamatuvar yanıt ve sitokinemi rol oynar (Şekil 2). Pıhtılaşma sisteminin sitokinlerin etkisi ve bakteriyel lipopolisakkaridlerin tetiklemesi ile uyarıldığı kabul edilmektedir^[6]. Sepsise bağlı DİK'te de çoğu durumda olduğu gibi temel sürecin doku faktörü yolu aktivasyonu olduğu hayvan endotoksinemi deneylerinde kanıtlanmıştır. Bu şekilde DİK geliştirilen hayvanlarda kontakt yol, yani intrensek yol aktivasyonu olmadığı ve faktör VIIa'ya karşı geliştirilen antikorlar yardımıyla DİK'in engellenebildiği gösterilmiştir^[7]. Normal şartlar altında pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu fibrinolitik sistem ve

Tablo 1. Dissemine intravasküler koagülasyonun nedenleri.

- Ağır infeksiyonlar, sepsis
- Kanser (müsin üreten solid tümörler, akut promiyelositik lösemi vb.)
- Travma (ağır doku hasarı, kafa travması, ağır yanık)
- Obstetrik komplikasyonlar (ablasyo plasenta, amniyotik sıvı embolisi)
- Toksinler (yılan zehiri, ilaçlar, amfetamin gibi)
- Kalp-damar rahatsızlıkları (Kasabach-Merritt sendromu, aort anevrizması, konjestif kalp yetmezliği)
- İmmünolojik hastalıklar (hemolitik transfüzyon reaksiyonu, akut transplant reddi, ağır allerjik reaksiyonlar)
- İyatrojenik (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, plastik kapaklar, balon anjiyoplasti)
- Diğer (yağ embolisi, hipotermi, sıcak çarpması, akut hipoksi)



Şekil 2. Sepsis ve travma seyrinde DİK gelişmesinde pıhtılaşma sistemi aktivasyonu ile aynı anda akut faz cevabına bağlı olarak doğal antikoagülan ve fibrinolitik sistemlerin işleyişinde bozulma olması da rol oynar.

doğal antikoagülan proteinler tarafından dengelenir. DİK sürecinde erken dönemlerde yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeylerine bağlı olarak hipofibrinolizin de olabildiği ve bunun DİK tablosunun gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir^[3]. Takiben, yaygın pıhtılaşma aktivasyonuna bir yanıt olarak sıklıkla fibrinolitik sistem de uyarılır ki bu duruma sekonder fibrinoliz denilir. Doğal antikoagülan sistemin önemli komponentleri olan antitrombin III, protein C, S ve trombo-modulin düzeyleri DİK sürecinde sıklıkla düşük bulunmakta ve bu durum pıhtılaşmanın dengelenmesini zorlaştırmaktadır^[2]. Bu düşüklüklerin nedeni yalnızca tüketim değildir; özellikle antitrombin III'ün bir negatif akut faz proteini olarak davranışığı ve sitokinemi duru-

munda düzeyinin düştüğü gösterilmiştir.

2. Şiddetli travmalar DİK'e sıklıkla neden olan olaylardır. Buradaki mekanizma, yoğun miktarda fosfolipid ve yağ yapısında doku materyalinin ve dolayısıyla doku faktörünün dolaylı olarak karışmasıdır. Travma seyrinde belirgin bir akut faz cevabı da ortaya çıkmaktadır. Sitokinlerin, pıhtılaşma sistemini uyarmaları dışında antitrombin III, doku faktörü yolu inhibitörü ve protein C doğal antikoagülan sistemlerinin işleyişlerini ve fibrinolitik cevabı da bozabildikleri bilinmektedir^[6,8].

3. Malign hastalıkların seyrinde izlenen DİK'in patogeneğinde, kanser hücrelerinin eksprese ettiği doku faktörü ve ona benzer moleküller rol oynamaktadır.

4. Obstetrik DİK'te de temel mekanizma, doku faktörünün yani tromboplastinin sistematik dolaşıma yoğun miktarlarda karışmasıdır.

SEMPTOMATOLOJİ:

AKUT ve KRONİK DİK KAVRAMLARI

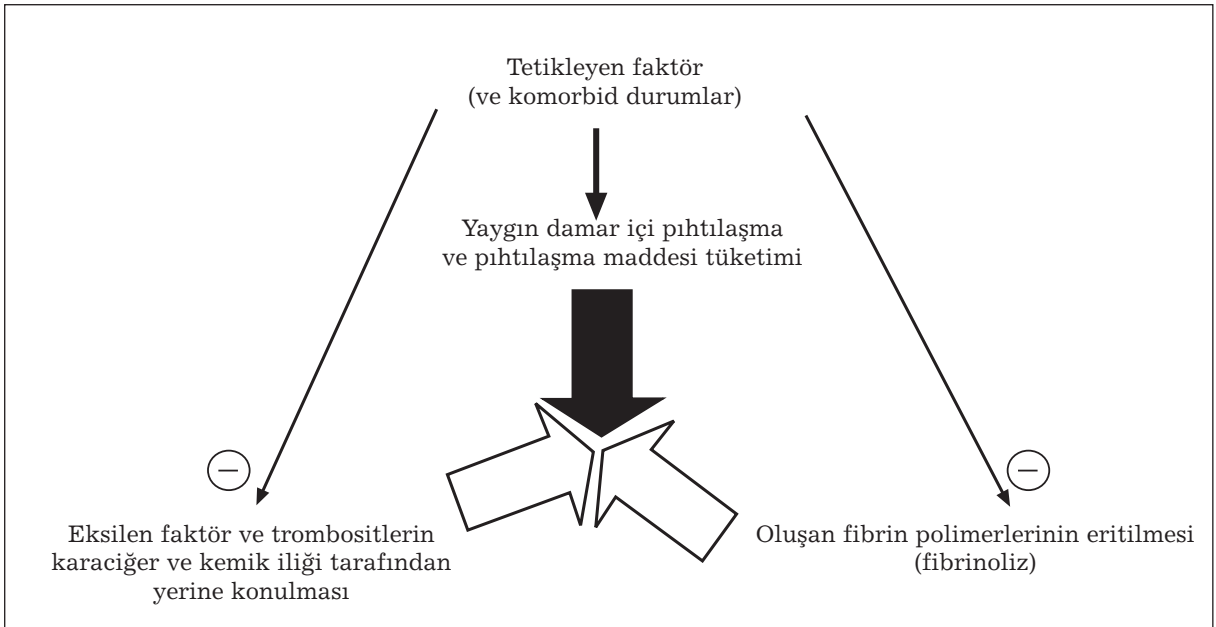
Klinik tablonun ağırlığını, pıhtılaşmanın uyarılma derecesine bağlı olarak, pıhtılaşma ürünlerinin tüketilme hızı, fibrinolizin oluşan fibrin moleküllerini parçalamadaki etkinliği ile tüketilen trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin kemik iliği ve karaciğer tarafından yerine konulma hızı belirler (Şekil 3). Akut (veya ağır) DİK durumunda yaygın pıhtı oluşumu ve/veya pıhtılaşma maddesi tüketiminin, fibrinolitik sistem ve/veya karaciğer-kemik iliği tarafından dengelenememesi söz konusudur. Bu durumda kanamalar, trombozlar ve organ yetmezliklerinin çeşitli kombinasyonları gözlenir. Kronik DİK tanımı yerine düşük dereceli ya da dengelenmiş DİK deyimlerini kullanmak daha doğru olacaktır. Bu hastalarda pıhtılaşma, fibrinoliz ve pıhtılaşma maddesi üretimi arasındaki denge hayatı tehdit eden ağır bir klinik veya laboratuvar tablosu ortaya çıkmasına yol açacak kadar bozuk değildir. Bu hastalarda, semptomsuz bir klinik seyir ya da trombozlar

ile birlikte hafif pıhtılaşma testi bozuklukları ve/veya trombositopeni saptanır.

Bazı araştırmacılar aşıkır-aşıkır olmayan, kontrollü-kontrolsüz DİK deyimlerini de kullanmaktadır. Aşıkır olmayan DİK, hemostatik sistemin zorlandığını, ancak henüz dekompanse olmadığını ifade etmektedir. Kontrollü sıfatı ise mikrovasküler endotelde bir hasar söz konusu olmadığını, koagülasyon sisteminin endotelin antikoagülan işlevlerini açacak şekilde yoğun olarak uyarılmasından dolayı DİK geliştiğini ifade etmektedir. Mikrovasküler endotelde bir hasar söz konusu olmadığından (transfüzyon reaksiyonları, ablasyo plasenta örneklerinde olduğu gibi) bu DİK epizodları geçicidir.

LABORATUVAR TETKİKİ ve TANI

DİK tanısını tek başına koyduran laboratuvar testi yoktur. Tedavide gelişmeler sağlanamamasından, tanı koyma konusundaki zorluklar da sorumlu olabilir. DİK için risk faktörleri olan bir hastada tromboz ve/veya kanama bulguları ve/veya multiorgan yetmezliği gelişmesi durumunda, bu komplikasyonun geliştiğinden şüphe edilmelidir. Böyle bir hastada tanı için pıhtılaşma elemanlarının eksik oldu-



Şekil 3. DİK'te semptomatolojiyi, pıhtılaşma maddelerinin tüketilme hızı, fibrinolizin oluşan fibrin moleküllerini parçalamadaki etkinliği ile tüketilen trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin yerine konulma hızı arasındaki dengeler belirler. DİK'i tetikleyen faktör (ler) pıhtılaşmayı uyarma yönündeki net etkilerinin şiddeti yanı sıra; karaciğer, kemik iliği ve fibrinolizin dengeleyici yöndeki etkileri üzerinde inhibisyon yaparak da klinik tablonun şekillenmesinde belirleyici görev yapabilirler.

ğunu gösteren laboratuvar bulgularından, yani aktive parsiyel tromboplastin zamanı yüksekliği, protrombin zamanı yüksekliği ve trombositopeniden en az birisi olmalı; ayrıca bu eksikliğin (yalnızca) sentez bozukluğundan değil, tüketimden kaynaklandığına işaret eden bir laboratuvar delili olmalıdır. Bu delil, dolaşan (soluble) fibrin düzeyi ya da bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer düzeyinin artmış bulunması olabilir. Bu kriterlerden ve geliştirilen DİK skora sistemlerinden de anlaşılacağı üzere, günümüzde tanı uygun klinik zeminde patolojik pıhtılaşmanın ölçülmesine değil, bu sağlıksız sürecin neticeleri olan pıhtılaşma faktörü ve trombosit tüketiminin ya da sentez azalmasının saptanmasına dayanmaktadır (Tablo 2)^[5]. Bu kriterler tanı için yetersiz kalabilir: DİK'in pıhtılaşma faktörü ve trombosit eksikliğine yol açmadan evvel multiorgan yetmezliğine neden olup, ölümle sonuçlanması mümkün olabilir. Öte yandan bu komplikasyonun pıhtılaşma maddelerinin tüketildiği ve klinik düzeyde hemostatik komplikasyonların geliştiği dönemde saptanabilmesi geç kalınmış bir tanıdır ve bu aşamada tedavi zordur.

Fibrinojen bir pozitif akut faz proteini olduğu için sistemik inflamatuvar yanıtın eşlik ettiği DİK epizodlarında artmış tüketime rağmen normal, hatta artmış saptanabilir.

Periferik yaymada eritrosit fragmantasyonu saptanması, mikrovasküler pıhtıların varlığına

işaret eden bir laboratuvar bulgusudur. Ancak bu bulgunun duyarlılığı muhtemelen düşüktür.

DİK'in varlığını laboratuvar testleri ile değerlendirirken, ardışık testler istenmesi tanıyı kolaylaştırabilir. Uygun klinik zeminde pıhtılaşma maddelerinin, özellikle trombosit sayısının -normal olsa bile- azalma eğiliminde olması, duyarlılığı yüksek olan bir bulgudur. Ancak bu ağır hastalarda trombositopeni gelişmesi için birçok risk faktörünün zaten mevcut olması bu bulgunun özgüllüğünü kısıtlamaktadır.

TEDAVİ

DİK'in tedavisi de tartışmalı bir konudur. Her DİK hastasında mutlak olarak endike olduğu kabul edilen tek tedavi yöntemi, altta yatan hastalığın kısa sürede ortadan kaldırılmasıdır. Bu bazı hastalarda, özellikle obstetrik vakalarda mümkün olabilir. Ancak diğer hastalarda çoğu kez kısa sürede mümkün olamaz. DİK tedavisinde genel bir görüş birliği olmasının belki de en önemli nedeni çok heterojen bir rahatsızlık olmasıdır. Günümüzde heparin tedavisinin, plazma ve trombosit transfüzyonlarının yararını destekleyen kontrollü tek bir klinik çalışma yoktur. Genel yaklaşım tedaviyi hastaya göre bireyselleştirmektir. Ciddi kanamaları olan bir hastada heparin kullanılmaması ya da yalnızca profilaksi dozunda verilmesi daha uygundur. Kanama olmadıkça ya da ciddi kanama beklenmediği hallerde trombosit veya plazma replasmanı önerilmemektedir.

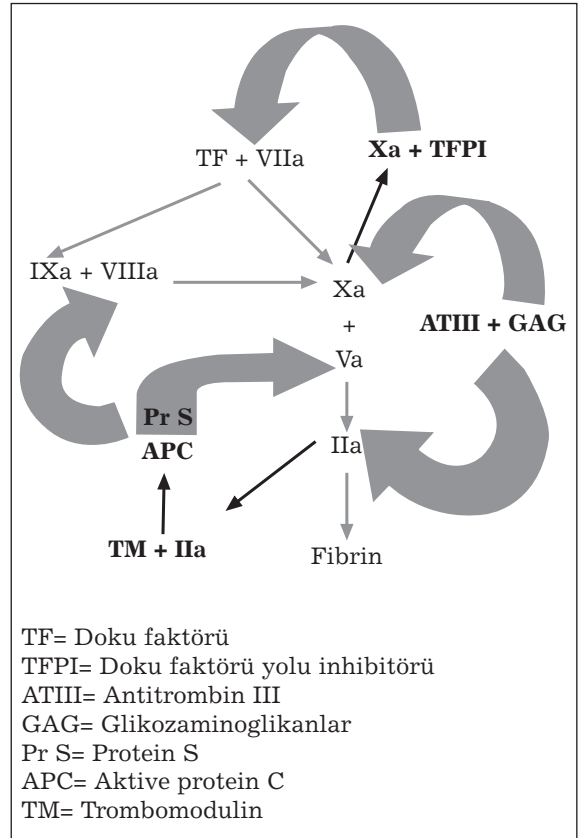
Tablo 2. "International Society on Thrombosis and Haemostasis" tarafından ileri sürülen DİK skora taslağı^[5]. Bu skora sadece bir öneri niteliğindedir ve prospektif olarak sınanmamıştır.

1. Risk değerlendirme: Hastanın DİK'e yol açabilen bir hastalığı var mı? Cevap "Evet" değilse bu algoritma kullanılmamalıdır
2. Global pıhtılaşma testlerinin istenmesi (trombosit sayısı, protrombin zamanı, fibrinojen, dolaşan fibrin monomerleri veya fibrin yıkım ürünleri)
3. Skora
 - a. Trombosit sayısı ($> 100.000/\mu\text{L} = 0$; $< 100.000/\mu\text{L} = 1$; $< 50.000/\mu\text{L} = 2$)
 - b. Fibrin ile ilişkili belirteçler (fibrin yıkım ürünleri veya dolaşan fibrin düzeyleri)*
(artış yok= 0; orta düzeyde artış= 2; şiddetli artış= 3)
 - c. Protrombin zamanında artış (< 3 saniye = 0; 3-6 saniye = 1; > 6 saniye = 2)
 - d. Fibrinojen ($> 1 \text{ g/L} = 0$; $< 1 \text{ g/L} = 1$)
4. Hesaplama= a + b + c + d
5. Skor ≥ 5 ise aşikar DİK; skora günlük olarak tekrarlanır. Skorun < 5 olması aşikar olmayan DİK'i düşündürülebilir; ama doğrulayıcı değildir. Bir-iki gün içinde test tekrar edilmelidir.

* Her laboratuvar orta ya da şiddetli artış değerlerini kendisi belirlemelidir.

DİK ve sepsise bağlı multiorgan yetmezliğinin patogenezi arasında ortak yönler vardır. Sepsis seyrinde gelişen multiorgan yetmezliğinde DİK'ine benzer şekilde mikrovasküler pıhtılaşma rol oynamaktadır^[9]. Laboratuvar testleri desteklemeyebilse de sepsisteki bu bozukluklar DİK tanımı ile uyumludur. Pıhtılaşma sisteminin en önemli düzenleyici enzimi olan trombinin prokoagülan etkisi dışında, antikoagülan, antifibrinolitik ve proinflamatuvar görevleri de vardır. Son yıllarda sepsis ve DİK tedavisinde pıhtılaşmayı inhibe etmeleri, muhtemelen trombin oluşumunu azaltmalarına bağlı olarak ve belki de direkt olarak antiinflamatuvar etki göstermeleri sebebiyle, doğal antikoagülan ajanların kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Şekil 4'te işlevleri tanımlanan doğal antikoagülan ajanlardan aktive protein C ve antitrombin ile faz III klinik çalışmalar mevcuttur. Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) ile halen erken faz çalışmalar yapılmaktadır.

Sepsis ve DİK'te aktive protein C ve antitrombin III ile alınan sonuçlar Tablo 3'te özetlenmiştir. Antitrombin III ağır sepsis hastalarında 28 günlük mortaliteyi azaltmamaktadır^[10]. Yalnızca, antitrombin III tedavisine heparin eklenmeyen hastalarda 90 günlük sağkalımın plasebodan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aktive protein C (drotrecogin alfa) ise organ disfonksiyonu olan sepsis hastalarının bir kısmında mortaliteyi azaltabilmektedir^[11,12]. Ayrıca, kardiyovasküler ve solunum işlev bozukluklarında plaseboya göre daha hızlı düzelme ve hematolojik organ işlev bozukluğunun gelişmesini yavaşlatma etkisi olduğu da bildirilmiştir^[13]. Bu çalışmada, organ yetmezliğini tanımlamak üzere kullanılan "Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)" skorlamasında hematolojik bozukluk kriteri olarak kul-



Şekil 4. Doğal antikoagülan sistem. Doğal antikoagülan proteinlerin inhibitör aktiviteleri kalın oklarla gösterilmiştir.

lanılan trombositopeni, DİK sürecini en iyi yansıtan parametrelerden birisidir.

Aktive protein C en çok 50 yaşın üstündeki hastalarda, birden fazla organ bozukluğu olanlarda, "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)" II skoru > 24 olanlarda ve şok tablosunda olanlarda faydalı olmaktadır. APACHE II skoru düşük

Tablo 3. DİK ve sepsiste ATIII ve rekombinant aktive protein C ile sağkalım sonuçları (detaylı açıklama için metne bakınız).

	DİK	Sepsis
Antitrombin III	Mortalite değişmiyor ^{[14]*}	28 günlük mortalite değişmiyor. Bir grup hastada 90 günlük mortalite üzerinde olumlu etkisi var ^[10] .
Aktive protein C	Heparine kıyasla mortalite azalıyor ^{[15]*}	28 günlük mortalite azalıyor ^[11] . Ancak yararlı etkisinin bir grup hastaya sınırlı olduğu post-hoc değerlendirmelerde anlaşılmıştır ^[12] .

* Bu çalışmalar düşük hasta sayılarıyla yapılmıştır; 15 numaralı kaynakta kontrol vakalarına plasebo değil, heparin verilmiştir.

olanlarda kanama riski nedeniyle yarardan çok zarara neden olma ihtimali vardır^[12]. Nitekim, "Food and Drug Administration (FDA)" aktive protein C'nin APACHE II skoru > 24 olan ağır sepsis hastalarında kullanılmasını onaylamıştır. İlacın faydasının belirtilen hasta grubuna mahsus olması, PROWESS çalışması yayınlandıktan sonra FDA onayı aşamasında yapılan retrospektif değerlendirmelerle ortaya konmuştur^[11]. Bu hipotez prospektif bir çalışmayla doğrulanıncaya kadar aktive protein C'nin standart bir tedavi ajanı olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür^[12].

Antitrombin III'ün DİK'in kontrolünde yararlı olabilir, ama sağkalım üstünde olumlu etkisi saptanamamıştır^[14]. Buna karşılık, aktive protein C'nin DİK'te heparine kıyasla sağkalım avantajı sağladığı ileri sürülmüştür^[15]. DİK'te gerek antitrombin III gerekse aktive protein C kullanımını irdeleyen prospektif randomize çalışmalardaki hasta sayıları düşüktür. Bu ilaçların kullanımıyla ilgili daha geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Aktive protein C plaseboya kıyasla ciddi kanamalara yol açabilmektedir. Ciddi kanama riski, %3.5 olarak belirlenmiştir^[11]. Kanama riski, heparin ile birlikte kullanıldığında antitrombin III için de geçerlidir^[10].

KAYNAKLAR

- Osterud B, Bjorklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:605-17.
- Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-23.
- Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:633-8.
- Rapaport SI, Rao LV. The tissue factor pathway: How it has become a "prima ballerina". *Thromb Haemost* 1995;74:7-17.
- ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28(9 Suppl):9-11.
- Biemond BJ, Levi M, ten Cate H, et al. Complete inhibition of endotoxin-induced coagulation activation in chimpanzees with a monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost* 1995;73:223-30.
- Esmon CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999;12:343-59.
- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
- ten Cate H, Schoenmakers SH, Franco R, et al. Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):95-7.
- Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.
- Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al; Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-40.
- Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-8.
- Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al; CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2002;75:540-7.