

AĞIR SEPSİS HASTALARINDA PENTAGLOBİN
TEDAVİSİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİTHE EFFECT OF PENTAGLOBIN THERAPY ON
PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSISDr. Simru TUĞRUL*, Dr. Perihan ERGİN ÖZCAN*, Dr. Özkan AKINCI*,
Dr. Atahan ÇAĞATAY**, Dr. Nahit ÇAKAR*, Dr. Figen ESEN*

ÖZET: Bu çalışmada IgM ve IgA ile zenginleştirilmiş intravenöz immunglobulin preparatı olan Pentaglobin'in ağır sepsisteki hastalarda septik şok gelişme insidansına, klinik seyire, mortalite oranlarına olan etkisi incelenmiştir. Ağır sepsis tanısı alan hastalar randomize edilerek 2 gruba ayrılmış, bir grup hastaya (n:21) Pentaglobin solüsyonu 5 ml/kg/gün dozunda 3 gün süreyle uygulanmış, immunglobulin uygulanmayan hastalar (n=18) ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Prokalsitonin değerleri pentaglobin uygulanan grupta istatistiksel anlamlı bir azalma göstermiştir (p=0.001). Gruplar arasında Simplified Organ Failure Assessment (SOFA) skoru, lökosit sayısı, ağır sepsis gün sayısı, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresi ile septik şok gelişme insidansı ve mortalite açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Pentaglobin grubunda 5 hasta (% 23.8), kontrol grubunda da 5 hasta (% 27.7) kaybedilmiştir. Pentaglobin tedavisi her ne kadar septik şok gelişme insidansı ve mortaliteyi değiştirmese de prokalsitonin düzeylerinde görülen istikrarlı azalma, immünoterapinin inflamatuvar yanıt üzerinde olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: ağır sepsis, pentaglobin, prokalsitonin

SUMMARY: This study was designed to assess the effects of polyclonal immunoglobulin administration on septic shock incidence and prognosis in patients with severe sepsis. Patients with severe sepsis were randomly allocated into two groups. One group (n= 21) received 5 ml/kg/day IgM enriched immunoglobulin preparation (Pentaglobin) for 3 days. Other group did not receive immunoglobulins (n= 18). Simplified Organ Failure Assessment (SOFA) scores, leucocyte count, duration of mechanical ventilation, ICU stay, duration of severe sepsis did not show significant differences between the groups, as regards to septic shock incidence and mortality. However, a significant decrease in procalcitonin levels were detected only in patients who received pentaglobin (p=0.001). Mortality rate was 5/21 (23.8%) in pentaglobin group and 5/18 (27.7%) in the control group. Although pentaglobin therapy could not achieve a statistically significant improvement in septic shock occurrence and mortality, the constant reduction in procalcitonin levels indicated the beneficial effects of immunotherapy on the severity of inflammatory response to infection in severe sepsis.

Key Words: severe sepsis, pentaglobin, procalcitonin

GİRİŞ

Sepsis patogeneğinde Gr (-) bakterilerin endotoksinleri ve Gr (+) bakterilerin ekzotoksinlerinin etkileri yanısıra kompleman sisteminin aktivasyonu da önemli bir rol oynar. Sepsiste gelişen inflamatuvar yanıt tedavisinde kullanılan intravenöz immunglobulin (IVIG) solüsyon-larının içerdikleri antikorlar aracılığıyla bakteri kaynaklı toksinlerin nötralizasyonunu sağlaması yanında

kompleman inhibitör aktivitesine de sahip oldukları bilinmektedir.(1-7) İntravenöz immunglobulin preparatlarının ayrıca proinflamatuvar hücrelerdeki Fc reseptörleri bloke edici, otoantikorların nötralizasyonu ve lenfositlerde sitokinlerin modülasyonu gibi etkileri de bulunmaktadır (8,9,10).

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda immunglobulin-M (IgM) ile zenginleştirilmiş IVIG preparatlarının standart IgG preparatlarına oranla daha yoğun antikor içerdiği ve kompleman inhibisyonunda da daha etkili olduğu ileri sürülmüştür(11,12,13,14).

Bu prospektif araştırmanın amacı, ağır sepsisteki hastalarda IgM ve IgA ile zenginleştirilmiş IVIG preparatı olan pentaglobin infüzyonunun enfeksiyonun seyrine, septik şok gelişme insidansına ve mortaliteye etkisinin incelenmesidir.

* İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD

** İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD

Yazışma Adresi: Dr. Simru Tuğrul

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD

Cerrahi Monoblok, Çapa 34390, Fatih, İstanbul

Tel:212.6318767 Fax:212.5332083

E-posta: mtugrul@isbank.net.tr

MATERYEL VE METOT

Araştırmamız, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Reanimasyon ünitesinde toplam 39 hastada gerçekleştirilmiştir. ACCP / SCCM (American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine) komitesinin belirlediği kriterler doğrultusunda ağır sepsis tanısı almış hastalar tanıyı aldıkları gün randomize edilerek 2 gruba ayrılmıştır. Bir grup hastaya (n= 21) IgM ile zenginleştirilmiş immunglobulin preparatı (Pentaglobin, Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany) uygulanmıştır. İmmunglobulin uygulanmayan hastalar (n= 18) ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Olguların demografik özellikleri ile ünitemize giriş APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation Score), Glasgow Koma Skalası (GKS) ve SOFA (Simplified Organ Failure Assessment) skorları kaydedilmiştir. Pentaglobin 5ml/kg/gün (38g/L IgG, 6g/L IgM ve 6g/L IgA) intravenöz infüzyon şeklinde 3 gün süre ile uygulanmıştır. Pentaglobin uygulanan üç gün ve sonraki beş gün boyunca (toplam sekiz gün) hastaların klinik ağırlık derecelerindeki değişimi izlemek için SOFA skorları hesaplanmıştır. Takip sürecinde inflamatuvar cevabın gelişimini değerlendirmek için prokalsitonin ve lökosit değerleri incelenmiştir. Hastaların ağır sepsis tablosunda kalış süreleri ve septik şok insidansı ile mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakım kalış süreleri ve çalışmaya dahil edildikten 28 gün sonraki prognozları kaydedilmiştir.

Elde edilen tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Grup içinde izlenen parametrelerin tekrarlanan ölçümlerdeki değişimi Friedman ANOVA ile değerlendirilmiş, anlamlı değişim görüldüğünde ikili karşılaştırmalar için Dunn's testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

BULGULAR

Pentaglobin uygulanan grupta 21 hasta, kontrol grubunda ise 18 hasta yer almıştır. Hastaların tanıları Tablo 1'de özetlenmiştir. Pentaglobin uygulanan hastaların yaşları 10 ile 74 arasında değişmiş, kontrol grubundaki hastalar ise 20 ile 76 yaşları arasında yer almıştır. Hastaların

Tablo 1. Hastaların tanıları.

Pentaglobin (n= 21)	Kontrol (n= 18)
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (3)	Politravma (3)
Crush sendromu (1)	Toraks / Batın kurşunlanma (2)
Abdominal sepsis (5)	Abdominal sepsis (2)
Endokardit (1)	Hellp Sendromu (1)
Ürosepsis (1)	Ürosepsis (2)
Pnömoni (4)	KOAH + pnömoni (3)
Apse (4)	Pnömoni (4)
Karaciğer transplantasyonu (2)	Epilepsi (1)

KOAH= Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Tablo 2. Grupların yaş, APACHE II, SOFA ve GKS skorları (ortalama \pm SD)

	Pentaglobin (n= 21)	Kontrol (n= 18)	p
Yaş (yıl)	42.0 \pm 18	49.7 \pm 21	0.3
APACHE II	10.5 \pm 4.6	13.2 \pm 7.9	0.3
SOFA	5.0 \pm 2.7	5.4 \pm 3.7	0.9
GKS	14.2 \pm 2.1	12.5 \pm 4.3	0.2

(APACHE II = Acute Physiological and Chronic Health Evaluation Score, GKS = Glasgow Koma Skalası ve SOFA = Simplified Organ Failure Assessment)

Tablo 3. Hastaların SOFA değerlerinin zaman içerisindeki değişimi (ortalama \pm SD).

Gün	Pentaglobin (n=21)	Kontrol (n=18)
1.	5.2 \pm 3.1	5.2 \pm 3.1
2.	5.4 \pm 2.9	6.0 \pm 3.8
3.	6.0 \pm 3.4	6.1 \pm 3.6
4.	6.1 \pm 4.4	5.8 \pm 2.9
5.	6.0 \pm 4.8	5.3 \pm 3.2
6.	5.8 \pm 4.8	4.8 \pm 3.1
7.	5.4 \pm 4.8	4.8 \pm 3.4
8.	5.1 \pm 4.7	4.8 \pm 3.2
ANOVA (p)	0.2	0.39

yaşları ve yoğun bakım ünitesindeki ilk 24 saatlik süre içerisinde hesaplanan APACHE II, SOFA ve GKS skorlarının ortalama değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Pentaglobin ve kontrol grubuna dahil edilen hastaların, klinik ağırlık derecelerini izlemek amacı ile hesaplanan SOFA skorlarının ortalama değerlerinin zaman içerisindeki değişimi istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Grupların kaydedilen lökosit değerlerinin zaman içerisinde değişimi Tablo 4'de gösterilmiştir. Pentaglobin ve kontrol gruplarında lökosit düzeylerinde istatistiksel anlamlı değişim izlenmemiştir.

İnflamatuvar yanıtın şiddetini değerlendirmek amacı ile bakılan günlük prokalsitonin seviyelerinin ortalamasında pentaglobin uygulanan grupta istatistiksel anlamlı bir azalma görülürken ($p= 0.0002$), kontrol grubunda istatistiksel anlamlı değişim izlenmemiştir ($p= 0.84$) (Tablo 4, Grafik 3). Çalışmaya dahil edilen günde kontrol edilen

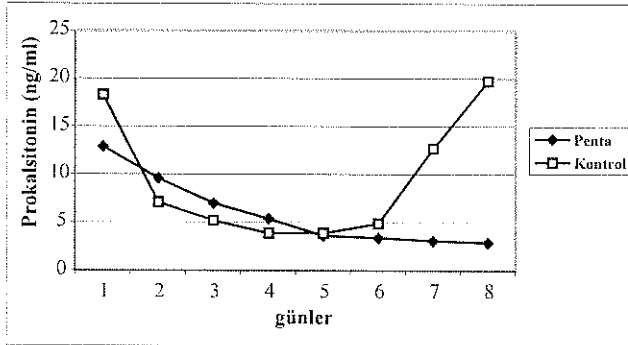
Tablo 4. Hastaların ortalama lökosit değerlerinin zaman içerisindeki değişimi ($\times 10^3/\text{mm}^3$).

Gün	Pentaglobin (n=21)	Kontrol (n=18)
1.	13.2 ± 9	14.6 ± 7.2
2.	13.3 ± 8.6	14 ± 6.7
3.	14.3 ± 9.5	12.3 ± 6.2
4.	14.4 ± 10	14 ± 6.7
5.	13.8 ± 9	12.6 ± 6
6.	13 ± 8.4	13.2 ± 6.2
7.	13.4 ± 8.8	15 ± 7.6
8.	13.5 ± 10	13.9 ± 5.8
ANOVA (p)	0.69	0.42

Tablo 5. Grupların ortalama prokalsitonin düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi (ng/ml) (ortalama ± SD).

Gün	Pentaglobin (n=21)	Kontrol (n=18)
1.	12.9 ± 17.6	18.3 ± 45.9
2.	9.6 ± 14.7	7.1 ± 16.4
3.	7.0 ± 9.2	5.2 ± 8.2
4.	5.4 ± 6.1	3.9 ± 4.8
5.	3.6 ± 2.8	3.9 ± 4.1
6.	3.4 ± 2.7	4.9 ± 5.9
7.	3.1 ± 3.0	12.7 ± 29.8
8.	2.9 ± 4.1	19.7 ± 50.4
ANOVA (p)	0.0002	0.84

Grafik 1. Ortalama prokalsitonin düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi (ng/ml)



prokalsitonin düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmamıştır ($p=0.07$).

Çalışma süresince hastaların ağır sepsis kliniğinin devam ettiği günler incelendiğinde, bu süre pentaglobin grubunda 4.38 2.15 gün, kontrol grubunda ise 3.5 2.38 gün bulunmuştur ($p=0.22$). Ağır sepsis kalış süreleri hesaplanırken klinik tablodaki iyileşme veya septik şok tablosuna geçiş gözönüne alınmıştır. Hastalar bu açıdan incelendiğinde, tedaviyi takip eden ilk 28 gün içerisinde pentaglobin uygulanan 6/21 hastada, kontrol grubunda ise 9/18 hastada septik şok geliştiği gözlenmiştir. Septik şok insidansı immunglobulin uygulanan hastalarda % 38 oranında kontrol grubunda ise %50 oranında tespit

edilmiş, ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.2$).

Hastaların mekanik ventilasyon süreleri pentaglobin grubunda 3 ile 58 gün arasında değişmiş olup ortalama 24.9 18.2 gün, kontrol grubunda ise 3 ile 75 gün arasında değişmiş ve ortalama 23.1 18.3 gün olarak hesaplanmıştır. Pentaglobin olgularının 8 ve 89 gün arasında değişen yoğun bakım kalış süreleri ortalama 32.6 23.8 gün iken, kontrol grubuna dahil olan hastalarda 26.1 21.9 gün olan ortalama yoğun bakım kalış süreleri 7 ile 85 gün arasında değişmiştir. Grupların mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süreleri istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.86$ ve $p=0.27$).

Hastaların çalışmaya dahil edildikten 28 gün sonra klinik sonuçları değerlendirildiğinde, pentaglobin grubu hastalarının mortalite oranı %23.8 (5/21), kontrol grubunun ise %27.7 (5/18) olarak bulunmuştur ($p=0.9$). Pentaglobin uygulanan gruptan 2 hasta takip edilen süreçte ağır sepsis tablosunun gerilemesine rağmen yeni enfeksiyon odağına bağlı gelişen septik şok ve organ yetersizliği ile kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Sağlıklı donörlerden elde edilen 'normal' immunglobulinler ile uygulanan tedavinin endotoksin ve diğer bakteriyel ürünlerin nötralizasyonu yoluyla etkili olacağı immunoterapinin temelini oluşturmaktadır. Majör

cerrahi sonrası erken dönemde serum IgG ve IgM düzeylerinin azalması ve immunglobulin konsantrasyonunun postoperatif enfeksiyon riski ile korelasyonu Chitkara ve ark. (15) tarafından gösterilmiştir.

İmmunolojik tedavinin başarısında önemli bir etken de kullanılan preparatların antikor spektrumu ve mevcut antikorların konsantrasyonudur. Hiemstra ve ark.(1) IgG preparatlarında *S. aureus*, *E.coli*, streptokok ve pnömokoklara karşı antikorların varlığını göstermiştir. Son yıllarda IVIG'de gram pozitif ekzotoksinlerine karşı antikorlar da belirlenmiştir. Basma ve ark.(2) streptokoksik M proteinleri, Dickgeisser ve ark. (3) stafilokoksik ekzotoksinlere, Mascini ve ark (4) ise streptokoksik pirojenik A ve B endotoksini, karşı antikorların IVIG preparatlarında bulunduğunu bildirmiştir. Trautmann ve ark.(11) IVIG solüsyonlarında *E.coli*, *Klebsiella* ve *Paeruginosa* suşlarının O antijen serotiplerine karşı antikorların ölçülebilir düzeyde bulunduğunu göstermiştir. Bu çalışmada IgM ile zenginleştirilmiş tek preparat olan pentaglobin'in özellikle yüksek antikor konsantrasyonuna sahip olduğu vurgulanmıştır. Trautmann ve ark.'nın (12) yaptığı bir deneysel çalışmada ise kültür ortamında insan makrofajlarından TNF- α salgılanmasının Pentaglobulin ile en yüksek oranda baskılandığı bildirilmiştir.

Sistemik inflamatuvar yanıtın ve sepsisin patogeneğinde, kompleman sistem aktivasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sepsiste bakteriyel lipopolisakkaridler tarafından alternatif yol aktive olurken, C-reaktif proteinin hücre membranına bağlanması ile de klasik kompleman aktivasyon kaskadı başlamaktadır. Immunglobulinler bakteriyel orijinli toksinlerin nötralizasyonu yanısıra, kompleman aktivasyonunu inhibe ederek sepsis tedavisinde önemli bir yer almaktadır. (1-7) Basta ve ark. (5,6), immunglobulin moleküllerinin, aktif kompleman fragmanı olan C4b ve C3b'yi bağlayarak hedef hücrelere kompleman cevabını önlediğini ileri sürerken, Molnes ve ark.(7) in vitro şartlarda immunglobulinlerin C1q fragmanına bağlandığını göstermiştir. Miletic ve ark.(13), yaptıkları deneysel çalışmada, insan IgM molekülünün IgG'den daha yüksek kapasitede C4b ve C3b fragmanlarını bağladığını göstermişlerdir. Rieben ve ark.(14), akut inflamasyon modeli oluşturdukları hayvanlarda, farklı konsantrasyonlarda IgG, IgM ve IgA içeren IVIG preparatlarının kompleman sistem inaktivasyon özelliklerini karşılaştırmışlar ve çalışmalarının sonucunda, hem in vitro hem de in vivo şartlarda, IgM içeren IVIG'lerin, sadece IgG içeren standart IVIG preparatlarına oranla kompleman inhibisyon özelliğinin daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. IgM'nin bu antibakteriyel özelliğinin opsonizasyon etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda IgM ile zenginleştirilmiş, IgG ve IgA içeren pentaglobin preparatının ağır sepsis hastalarında enfeksiyonun seyri ve prognoza etkisi araştırılmıştır.

Kullanılan IVIG preparatının etkili antikor seviyesini yakalaması için kullanılan doz da büyük önem taşır.

Deneysel çalışmaların sonuçlarına göre gram negatif septisemide koruma sağlayan minimum antikor konsantrasyonu 1 g/ml'dir. İnsan kan volümünün 5 lt olduğu varsayılırsa gerekli antikor miktarı 5 mg'dır. Piyasadaki IgG preparatlarının 1 gramında ortalama 100 g antikor bulunduğu düşünülürse etkili bir tedavi için en az 50 gr Ig uygulamak gereklidir. Biz de çalışmamızda pentaglobin solüsyonunu 5 ml/kg/gün üç gün tedavi sürecinde kullanarak yaklaşık 50 gr immunglobulini hastalarımıza uyguladık.

Çalışmamızın en çarpıcı bulgusu inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak giderek daha yaygın kullanılan prokalsitoninin, pentaglobin grubunda tedavi sürecinde ileri derecede anlamlı bir azalma göstermesidir. Prokalsitonin sağlıklı insanlarda plazmada tespit edilemeyen bir peptid olup, sistemik enfeksiyona bağlı sepsis olgularında yüksek düzeylere ulaşmaktadır (16,17). Enfeksiyon varlığında artış göstermesi nedeniyle prokalsitonin, enfeksiyonu sistemik inflamatuvar yanıtın ayırmanın yanısıra enfeksiyonun seyrini gösteren prognostik bir indikatör olarak da kullanılmaktadır (18,19). Bu çalışmada Pentaglobin grubundaki hastaların ortalama prokalsitonin düzeyi 8. günde 3 ng/ml civarında bulunmuş, Esen ve ark.'nın çalışmasında bildirildiği gibi ağır sepsis düzeylerinden (19.25 ± 43 ng/ml) sepsis seviyelerine (3.14 ± 7.6 ng/ml) dönmüştür. Oysa kontrol grubunda ortalama prokalsitonin düzeyi 8. günde ağır sepsis olarak kabul edilen 20 ng/ml düzeylerinde bulunmuştur. Plazma prokalsitonin seviyesinin pentaglobin grubunda önemli oranda azalması, bize bu hastaların tedaviden yararlandığını ve inflamatuvar yanıtın gerilediği düşündürmektedir.

Pentaglobin grubunun ağır sepsis tablosunda kaldıkları ortalama gün sayısının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu izlenmiştir. İstatistiksel anlamlı bulunmayan bu fark, immunglobulin uygulanmayan olguların daha erken dönemde ve daha yüksek insidans ile septik şok tablosuna geçmesi ile açıklanmıştır. Araştırmamızdaki en önemli izlem parametresi olan septik şok gelişme insidansı kontrol grubunda %50 bulunurken pentaglobin ile % 38'e düşmüş, ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Yine 28 günlük mortalite oranları da iki grup arasında benzer bulunmuştur. Oysa Schedel ve ark.(20), septik şoklu hastalarda pentaglobin kullanımı sonucunda plazma endotoksin konsantrasyonunun azaldığını göstermiş ve mortalitenin (%4) kontrol grubuna oranla (%32) daha düşük olduğunu bildirmiştir. Yazarlar endotokseminin fizyolojik ve biyolojik sonuçları ortaya çıkmadan, sepsisin mümkün olan en erken döneminde immunglobulin preparatları ile endotoksin nötralizasyonun sağlanması gerekliliğini vurgulamıştır. Bu çalışmada immunoterapiye septik şok bulguları geliştikten 24 saat sonra başlanmış ve birinci gün bizim kullandığımız dozun yaklaşık iki katı (600 ml) pentaglobin uygulanmıştır.

Wolf ve ark. (21) yaptıkları retrospektif araştırmada Pentaglobin uygulamasını ağır sepsis aşamasında başlattıkları hastalarda mortaliteyi %11, septik şok

şamasında başlattıkları hastalarda ise % 52 olarak bildirilmiştir. Yazarlar pentaglobin'i 1. gün 400 ml, 2. ve 3. günler 200 ml. dozda uygulamıştır.

Araştırmamızın klinik sonuçları prokalsitonin leğelerindeki anlamlı azalma dışında şimdiye kadar yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile paralellik göstermemektedir. Literatür ile farklı bulgular elde edilmesinin nedenleri arasında takip sürecinin tedavi sonrası beş gün ile kısıtlı olması, her iki grubun farklı sayılarda değişik tanı olan hastalardan oluşması, farklı pentaglobin doz ve zamanlaması sayılabilir.

Sonuç olarak, pentaglobin'in sepsis tedavi protokolünde yerini alabilmesi için benzer tanıya sahip daha geniş hasta popülasyonlarında ve sepsisin erken dönemlerinde organ disfonksiyonları gelişmeden uygulandığı prospektif çalışmalara gerek duyulduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.Hiemstra PS, Brands-Tajouti J, Van Furth R: Comparison of antibody activity against various microorganisms in intravenous immunoglobulin preparations determined by ELISA and opsonic assay. *J Lab Clin Med* 123:241-246, 1994
- 2.Basma H, Norrby-Teglund A, McGeer A, et al: Opsonic antibodies to the surface M protein of group A streptococci in pooled normal immunoglobulins (IVIG): potential impact on the clinical efficacy of IVIG therapy for severe invasive group A streptococcal infections. *J Infect Immun* 66: 2279-283, 1998
- 3.Dickgeisser N, Kustermann B: IgG antibodies against toxic shock syndrome toxin 1 in human immunoglobulins. *Klin Wochenschr* 64:633-635, 1986
- 4.Mascini EM, Jansze M, Verhoef J, et al: Relative avidities of human immunoglobulin G antibodies for streptococcal pyrogenic exotoxins A and B. *Clin Diagn Lab Immunol* 6:977-980, 1999
- 5.Basta M, Fries LF, Frank MM: High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. *Blood* 77:376, 1991
- 6.Basta M, Dalakas MC: High dose intravenous immunoglobulins exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomyosial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 94:1729, 1994
- 7.Mollnes TE, Hogasen K, Hoaas BF, et al: Inhibition of complement-mediated red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the Ig isotype and its C1 binding properties. *Scand J Immunol* 41:449, 1995
- 8.Kimberly RP, Salmon JE, Bussel JB, et al: Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gamma-globulin. *J Immunol* 132:745, 1984
- 9.Kazatchkine MD, Rossi F, Sultan Y, et al: Anti-idiotypes against antibodies to procoagulant Factor VIII in intravenous immunoglobulins. *Intern Rev Immunol* 5:157, 1989
- 10.Andersson U, Bjork L, Skansen-Saphir U, et al: Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. *Immunol Rev* 139:21, 1994
- 11.Trautmann M, Held TK, Susa M, et al: Bacterial lipopolysaccharide specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product. *Clin Exp Immunol* 111:81-90, 1998
- 12.Trautmann M, Karajan MA, Susa M, et al: Intravenous immunoglobulins inhibit lipopolysaccharide induced TNF-alpha release from human monocytic cells. Faist E, editor. *Congress Proceedings, 4th International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. Bologna, Italy, 1997, pp:775-779*
- 13.Miletic VD, Hester CG, Frank MM: Regulation of complement activity by immunoglobulin. Effect of immunoglobulin isotype on C4 uptake on antibody-sensitized sheep erythrocytes and solid phase immune complexes. *J Immunol* 156:749, 1996
- 14.Rieben R, Roos A, Muizert Y, et al: Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* 93:942-951, 1999
- 15.Chitkara YK, Noronha AB: Serum immunoglobulins after surgical operations. *Int Surg* 62:165-168, 1977
- 16.Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515-518, 1993
- 17.Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM: Procalcitonin in the diagnosis of severe infection. *Eur J Med Res* 1:331-333, 1996
- 18.Esen F, Çelebi S, Tuğrul S, et al: SIRS, Sepsis, Ağır Sepsis ve Septik Şok olgularında yeni bir tanı, takip ve prognoz kriteri: Prokalsitonin. *TARCM* 29:100-106, 2001
- 19.Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3296-3301, 1998
- 20.Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, et al: Treatment of gram negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 19:1104-1113, 1991
- 21.Wolf M, Buggisch, Tilov M, et al: Beobachtete und vorgewiesene mortalität bei patienten mit schwerer sepsis und septischem schock. Ein vergleich des APACHE II mit dem SAPS II score. *Intensivmed* 34:416-425, 1997