

**Anna Zmelonek, Mirosława Dudyńska, Karolina Ziaja**

Klinika Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Lauterbach

**OCENA STĘŻENIA ANTYTROMBINY III (AT III) W SUROWICY KRWI  
U NOWORODKÓW JAKO WCZESNEGO CZYNNIKA  
DIAGNOSTYCZNEGO W ROZPOZNANIU SEPSY****STRESZCZENIE**

Autorzy pracy przeprowadzili analizę poziomu antytrombiny III (AT III) oraz wystąpienia sepsy u noworodków urodzonych w Klinice Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Przebadano 23 noworodki urodzone przedwcześnie, obciążone czynnikami ryzyka rozwoju sepsy, oraz 49 dzieci urodzonych o czasie, z niepowikłanym okresem okołoporodowym. Uwzględniono wpływ na poziom AT III czasu trwania ciąży, urodzeniowej masy ciała i innych czynników. Wyznaczono średnie poziomy AT III dla badanych grup noworodków. Udowodniono, że wzrost poziomu AT III może być wczesnym markerem sepsy.

**Słowa kluczowe:** antytrombina III, sepsa, marker, noworodki.

**SUMMARY**

The authors analyzed the antithrombin III (AT III) level and the occurrence of sepsis in newborns born in The Neonatology Department Jagiellonian University Medical College in Kraków. 23 pre-term neonates saddled with the risk factors of sepsis development and 49 mature ones without complications around delivery period were examined. The influence of duration time of pregnancy, birth weight and other factors were considered. For all examined groups of newborns the average AT III level was defined. The increase of AT III level was proved to be an early sepsis marker.

**Key words:** antithrombin III, sepsis, marker, neonates.

**WPROWADZENIE**

*Mimo że miliony ludzi na całym świecie giną z powodu sepsy, nadal stanowi ona jedno z najmniej rozumianych pojęć, także wśród lekarzy.*  
prof. Graham Ramsay, 2001

Sepsa to zespół objawów chorobowych, spowodowany gwałtowną reakcją organizmu na zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze [1]. Stanowi ona ogromny problem także neonatologii. Zakażenia bakteryjne stymulują odpowiedź zapalną, w której dochodzi do interakcji pomiędzy leukocytami, czynnikami humoralnymi, śródbłonkiem naczyń, a elementami strukturalnymi drobnoustrojów i ich tok-

syn, prowadząc do zaburzeń hemodynamicznych, niewydolności narządów i układów [2]. Uwolnione przez drobnoustroje endotoksyny pobudzają produkcję cytokin prozapalnych, które mogą wywołać w organizmie stan nadmiernej krzepliwości [3, 4]. Wczesnym sygnałem tego procesu może być zmiana stężeń naturalnych antykoagulantów, w tym antytrombiny III (AT III). Mimo obecności zaburzeń hemostazy, często nie obserwuje się specyficznych objawów klinicznych [5]. Brak swoistych objawów utrudnia diagnostykę oraz przyczynia się do nadużywania antybiotykoterapii przy podejrzeniu zakażenia lub wystąpieniu jego ryzyka w wywiadzie. Jest to przyczyna zwiększenia się lekooporności bakterii [6]. Brak odpowiedniej decyzji terapeutycznej doprowadza do uszkodzenia narządowego, zwanego zespołem septycznym. Jeżeli dołączy się nadciśnienie lub wyraźny spadek ciśnienia tętniczego, mówimy o wstrząsie septycznym [7]. Bardzo niekorzystne jest również wystąpienie powikłań. Najczęstszym jest zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), czyli koagulopatia ze zużycia [8]. Przyczynia się to do zwiększenia śmiertelności wśród chorych dzieci [9]. Sytuacja ta skłania do wprowadzenia badań dodatkowych, które mogą pomóc w podjęciu odpowiedniej decyzji terapeutycznej i poprawić rokowania w tej jednostce chorobowej [2, 5]. Czy poziom AT III u noworodków urodzonych przedwcześnie może być wczesnym markerem posocznicy bakteryjnej?

## MATERIAŁ

Badaniem objęto 72 noworodki urodzone w latach 2002-2003 w Katedrze Ginekologii i Położnictwa CMUJ w Krakowie. Dzieci podzielono na 2 grupy: grupę badaną, którą stanowiły 23 wcześniaki obarczone czynnikami ryzyka (przedwczesne pęknięcie wód płodowych, krwawienie z dróg rodnych matki, zakażenie matki, poród przedwczesny, zabiegi inwazyjne stosowane na oddziałach, długotrwała hospitalizacja oraz antybiotykoterapia u noworodka), oraz grupę kontrolną złożoną z 49 zdrowych donoszonych noworodków z nie powikłanym okresem okołoporodowym.

## METODY

U noworodków z grupy kontrolnej i grupy badanej pobierano krew oraz oznaczano poziom AT III metodą kolorymetryczną z użyciem odczynnika i substratu Berihrom AT III przy pomocy koagulometru Behring Coagulation Timer. Dzieci obserwowano w kierunku wystąpienia posocznicy. U 11 noworodków urodzonych przedwcześnie wystąpiły objawy zakażenia bakteryjnego. Przeprowadzono analizę statystyczną oceniającą zależność poziomu AT III w surowicy krwi oraz wystąpienie posocznicy. Podczas badania poddano analizie poziom AT III dla noworodków urodzonych o czasie, wszystkich noworodków przedwcześnie urodzonych, wcześniaków z posocznicy oraz wcześniaków, u których nie wystąpiło zakażenie. Uwzględniono przy tym

wpływ na poziom AT III innych czynników, takich jak: zespół zaburzeń oddychania – zastosowanie surfaktantu oraz respiratora, czas trwania ciąży, urodzeniową masę ciała.

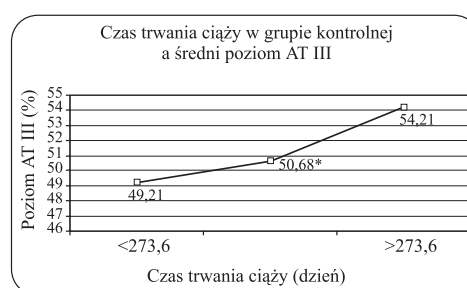
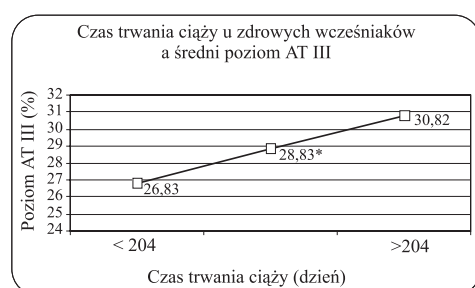
## WYNIKI

### 1. Średnie wartości AT III przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Średnie wartości AT III w poszczególnych grupach noworodków (%)

	Średnia arytmetyczna	SD
Noworodki urodzone o czasie	50,68	12,2
Wszystkie noworodki urodzone przedwcześnie	30,59	15,0
Noworodki urodzone przedwcześnie bez objawów posocznicy	28,83	14,8
Noworodki urodzone przedwcześnie z objawami posocznicy	32,52	15,7

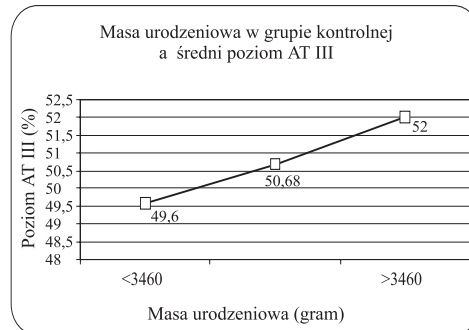
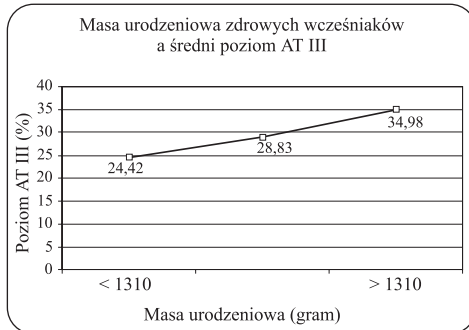
### 2. Wpływ różnych czynników na poziom AT III. Zauważono, że wiele czynników (czas trwania ciąży, urodzeniowa masa ciała, płeć, zastosowanie respiratora oraz surfaktantu, a także rodzaj porodu – zob. ryciny 1-6) obniża poziom antytrombiny. Jednak z powodu zbyt małej populacji wcześniaków z czynnikami ryzyka posocznicy, większość przeprowadzonych testów wykazało brak istotności statystycznej.



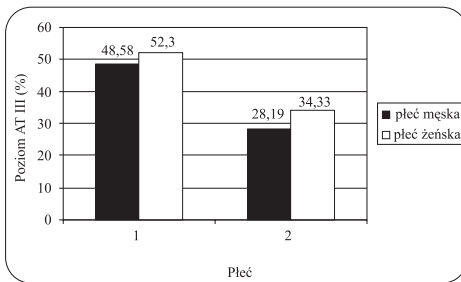
\* średni poziom AT III w grupie zdrowych noworodków

\* średni poziom AT III w grupie kontrolnej

Rycina 1. Wpływ czasu trwania ciąży na poziom AT III

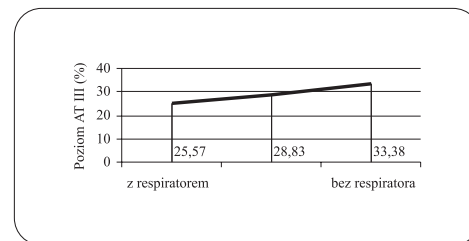


Rycina 2. Wpływ urodzeniowej masy ciała na poziom AT III

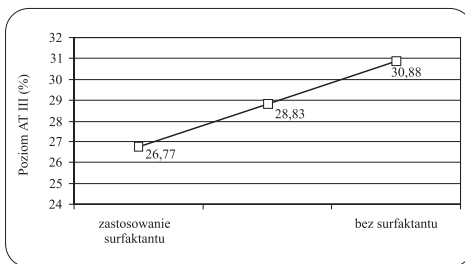


1 – noworodki donoszone, 2 – zdrowe wcześniaki

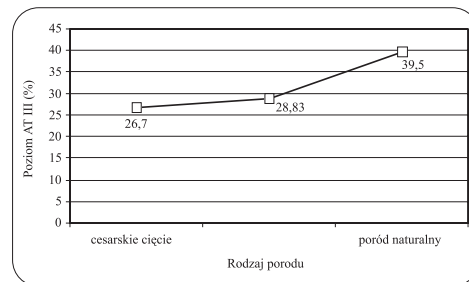
Rycina 3. Płeć zdrowych wcześniaków i noworodków donoszonych a poziom AT III



Rycina 4. Zastosowanie respiratora u wcześniaków bez sepsy a średni poziom AT III



Rycina 5. Zastosowanie surfaktantu a poziom AT III u wcześniaków bez sepsy

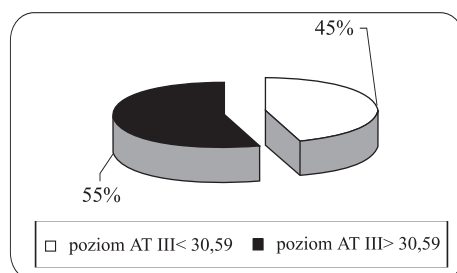


Rycina 6. Rodzaj porodu a średnia aktywność AT III w grupie zdrowych wcześniaków

U noworodków urodzonych o czasie nie zanotowano przypadków zastosowania respiratora. Nie jest więc możliwe przedstawienie wyników grupy kontrolnej.

W grupie kontrolnej nie stosowano surfaktantu.

3. Ocena zależności wystąpienia sepsy od poziomu AT III. Przeprowadzono analizę statystyczną (dokładny test Fishera), w której postawiono hipotezę  $H_0$ : prawdopodobieństwo, że poziom AT III  $> 30,59\%$  jest równe prawdopodobieństwu, że posocznica wystąpi;  $p = 0,421$ , czyli  $p > 0,05$  (poziom istotności); wnioskujemy za przyjęciem hipotezy  $H_0$ : AT III ma istotny wpływ na wystąpienie posocznicy u wcześniaków; u noworodków urodzonych przedwcześnie z poziomem AT III  $> 30,59\%$  sepsa występuje częściej niż u noworodków z niższym poziomem (rycina 7).



Rycina 7. Odsetek noworodków przedwcześnieurodzonych z posoczną w zależności od poziomu AT III

## WNIOSKI

Wstępne obserwacje wskazywały, że wczesnym markerem sepsy może być obniżenie poziomu AT III. W toku badań stwierdzono, że istnieje szereg czynników, które obniżają poziom AT III. O rozwijającej się infekcji uogólnionej świadczą natomiast wartości wyższe od wartości średniej dla wcześniaków. Podsumowując, poziom AT III u wcześniaków może być wczesnym markerem posocznicy bakteryjnej [5].

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Caille V., Bossi P., Grimaldi D. i wsp.: Physiopathology of severe sepsis. *Presse Med.* 2004; 33: 256-261.
- [2] Leithauser B., Matthias F. R., Nicolai U. i wsp.: Hemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 631-636.
- [3] Fourrier F., Jourdain M., Tournais A. i wsp.: Coagulation inhibitor substitution during sepsis. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 264-268.
- [4] Dofferhoff A. S., de Jong H. J., Bom V. J. i wsp.: Complement activation and the production of inflammatory mediators during the treatment of severe sepsis in humans. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 24: 197-204.

- [5] Zmelonek A., Dudyńska M., Ziaja K.: Ocena stężenia antytrombiny III (AT III) w surowicy krwi u noworodków jako czynnika diagnostycznego w rozpoznaniu posocznicy. *Przegląd Lekarski* 2003; 60: 12.
- [6] Kwinta P., Dubiel B.: Oznaczenie stężenia interleukiny-8 oraz białka C-reaktywnego zapobiegało nadużywaniu antybiotyków u noworodków. *Medycyna Praktyczna – Pediatria* 2004; 6: 72-75.
- [7] Tsiotou A. G., Sakorafas G. H., Anagnostopoulos G. i wsp.: Septic shock, current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: RA 76-85.
- [8] Sukrisman L., Tambunan K. L., Sukmana N. i wsp.: Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in sepsis scoring system of a thrombosis-hemostasis center. *Acta Med. Indones.* 2004; 36: 19-25.
- [9] Selim T. E., Ghoneim H. R., Khashaba M. T. i wsp.: Plasma soluble fibrin monomer complex is a useful predictor of disseminated intravascular coagulation in neonatal sepsis. *Hematologica* 2005; 90: 419-421.