

Tavşanlarda Tavşan Beyin Tromboplastini Enjeksiyonu ile Yaygın Damar İçi Pıhtılaşmasının Deneysel Olarak Gösterilmesi

Kasım ÖZLÜK*
Naciye İŞBİL**
Orhan N. ULUTİN***

ÖZET

Bu çalışmada tavşanlarda tavşan beyin tromboplastini enjeksiyonu ile YDP oluşup oluşmadığını deneysel yolla gözlemeyi amaçladık. Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra alınan kan örneklerinde, trombosit sayımı, fibrinojen tayini, pıhtılaşma, protrombin ve trombin zamanı testleri ile E.E.Z. fibrin plak, fibrin yıkım ürünleri tayini yapıldı. Tromboplastin enjeksiyonundan sonra trombosit sayısında, fibrinojen miktarında azalma, pıhtılaşma, protrombin ve trombin zamanlarında uzama gözlemlendi. E.E.Z. ve fibrin plak yöntemiyle ölçülen fibrinolitik aktivitede hafif bir artış bulundu. Fibrin yıkım ürünlerini tayin ettiğimiz etanol jel testi pozitif bulundu. Tüm bulgularımız çalışmamızda YDP oluştuğunu kanıtlamaktadır.

SUMMARY

Experimental Demonstration of D.I.C. in Rabbits, Injected Rabbit Brain Thromboplastine

In this study we aimed to observe whether disseminated intravascular coagulation came out in the rabbits after the rabbit brain thromboplastine enjection. We determined trombosit count, fibrinojen, clotting time, prothrombin and thrombin time in the blood samples which were obtained before the thromboplastine enjection and in the samples obtained after 5, 20, 60 minutes. In addition E.E.Z. fibrin plate, fibrin degradation products were also determined. After the thromboplastine enjection decrease of the fibrinogen levels and platelet number and prolongation of

* Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı

** Arş. Gör.; U.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı

*** Prof. Dr.; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak.

the prothrombin thrombine and clotting times were observed. A little increase was found in the fibrinolytic activity measured by the methods of fibrin plate and E.E.Z. The test ethanol gel which we used for estimating fibrin degradation products was found positive. In our study all the results confirmed that the disseminate intravascular coagulation has become.

YDP, başta kapiller damarlar olmak üzere damarlarda yaygın olarak pıhtı oluşmasıdır. Bu olayda koagülasyon mekanizmasını aktive eden ve hiperkoagülabileiteye sebep olan prokoagülanlar dolaşan kana geçmiştir. Bunların etkisiyle hemostatik denge bozularak ufak damarlarda pıhtı meydana gelirken, diğer taraftan koagülasyon faktörleri ve trombositler bu pıhtılaşmada kullanılıp azaltıldığı için tüketim koagülopatisi de meydana gelmektedir. Dolayısıyla organizmada bir yandan trombus gelişirken diğer yandan da kanama diyatezi oluşmaktadır^{1.2}. YDP ve bunu takiben meydana gelen tüketim koagülopatisine bazı vakalarda sekonder fibrinolizis eklenir^{3.4.5}.

Akut, subakut ve kronik formları bulunan YDP'nin deneysel olarak oluşturulması üç şekilde olabilmektedir⁵:

1- Dolaşıma trombin, doku tromboplastini ve yılan zehiri gibi prokoagülan maddelerin verilmesiyle,

2- Endotoksin enjeksiyonuyla,

3- RES'i çeşitli ilaçlarla bloke ederek zayıf bir prokoagülan maddenin enjeksiyonuyla deneysel olarak YDP meydana getirilebilmektedir.

Biz çalışmamızda, pıhtılaşma olayında prokoagülan bir etki gösteren doku tromboplastini enjeksiyonu ile deney hayvanlarında YDP oluşup oluşmadığını koagülasyon ve fibrinolizis testleri ile kanıtlamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneylerimizde kullandığımız tavşanlarda, YDP oluşturabilmek için tavşan beyin tromboplastini elde edildi. Tromboplastin serum fizyolojik ile 10 defa sulandırılarak 3 ml/kg olacak şekilde enjekte edildi. Tavşanlardan, tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra kan örnekleri alındı. Önce alınan kan örnekleri kontrol grubunu, sonra alınan kan örnekleri ise deney grubunu oluşturdu. Kan örneklerinin alımı ve enjeksiyon işlemi kulak venasından yapıldı. YDP'ni gösterebilmek için kontrol ve deney gruplarında şu testler yapıldı.

Trombositler, Brecher-Cronkite yöntemine göre faz kontras mikroskopunda sayıldı⁶.

Pıhtılaşma zamanı Lee-White yöntemine göre tayin edildi⁷.

Fibrinojen miktarı modifiye Ratnoff-Menzie yöntemine göre tayin edildi⁸.

Protrombin zamanı Quick metoduna göre ölçüldü⁹. Trombin zamanı⁷, E.E.Z.¹⁰ ve fibrin plak tayini¹¹ yapıldı. Fibrin yıkım ürünleri, etanol-jel testi¹² ile tayin edildi.

BULGULAR

Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra trombosit sayısındaki değişimler Tablo I'de gösteriliyor. Enjeksiyondan sonra öl-

çülen üç (deney grupları) grupta da kontrol grubuna göre azalma gözlenmiştir (Şekil: 1).

Tromboplastin enjeksiyonu fibrinojen miktarında da azalmaya neden olmuştur (Tablo: II, Şekil: 2). Fakat enjeksiyondan 20 dakika sonra ölçülen fibrinojen miktarında 5 ve 60 dakika sonraki değerlere göre hafif bir artış gözlenmiştir.

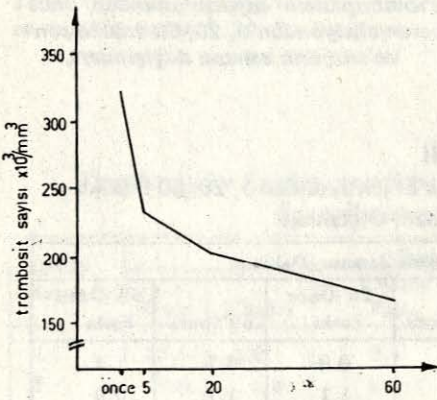
Pıhtılaşma zamanı, deney gruplarının üçünde de, kontrol grubuna göre uzamıştır (Tablo: III, Şekil: 3), yalnız enjeksiyondan 20 dakika sonra ölçülen değer, 5 ve 60 dakika sonra ölçülen değerlerden daha kısadır.

Trombin zamanı ölçümünde, tromboplastin enjeksiyonundan sonra uzama gözlenmiştir (Tablo: IV, Şekil: 4). Burda da pıhtılaşma zamanı testinde olduğu gibi enjeksiyondan 20 dakika sonraki uzama 5 ve 60 dakika sonraki uzamadan daha azdır.

Tablo V'de tromboplastin enjeksiyonunun protrombin zamanına etkisi gösteriliyor. Enjeksiyondan sonra protrombin zamanında da uzama gözlenmiştir (Şekil: 5).

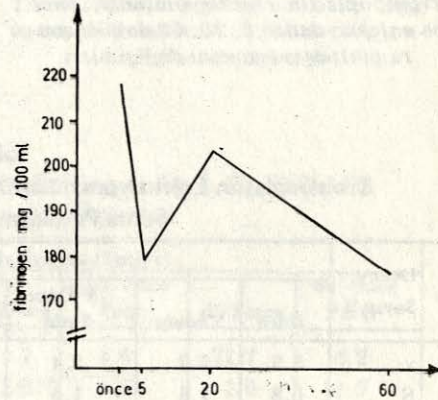
Tablo: I
Tromboplastin Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan 5, 20, 60 Dakika Sonra Trombosit Sayıları

Deney Sayısı 9	Trombosit Sayıları ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)						
	Önce	5'Sonra	Önce-5' Farkı	20'Sonra	Önce-20' Farkı	60'Sonra	Önce-60' Farkı
x	322	233.3	88.6	203.8	118.1	165.1	156.8
S	66.5	68.7	47.9	69.9	70.4	60.8	60.8
SH x	22.1	22.9	15.9	23.3	23.4	20.2	20.2
t			5.54		5.03		7.73
P			$P < 0.001$		$P < 0.001$		$p < 0.001$



Şekil: 1

Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra trombosit sayısı değişimleri

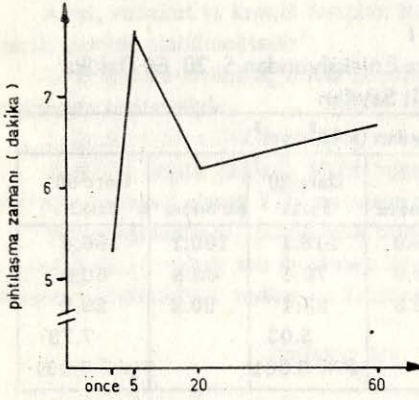


Şekil: 2

Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra fibrinojen miktarı değişimleri

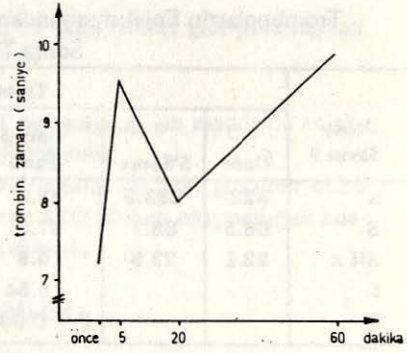
Tablo: II
Tromboplastin Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan 5, 20, 60 Dakika
Sonra Fibrinojen Düzeyleri

Deney Sayısı 9	Fibrinojen (mg/100 ml)						
	Önce	5'Sonra	Önce-5' Farkı	20'Sonra	Önce-20' Farkı	60'Sonra	Önce-60' Farkı
x	218.1	179.9	38.1	203	15	176.5	41.5
S	37.8	31.3	21.9	40.7	18.8	37.8	19.2
SH x	12.6	10.4	7.3	13.5	6.3	12.6	6.4
t			5.22		2.39		6.5
P			P < 0.001		P < 0.05		P < 0.001



Şekil: 3

Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra pıhtılaşma zamanı değişimleri



Şekil: 4

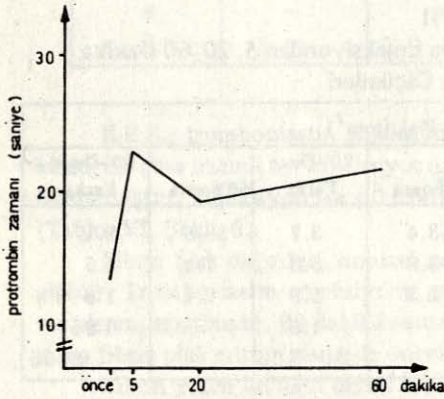
Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra trombin zamanı değişimleri

Tablo: III
Tromboplastin Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan 5, 20, 60 Dakika
Sonra Pıhtılaşma Zamanı Ölçümleri

Deney Sayısı 9	Pıhtılaşma Zamanı (Dakika)						
	Önce	5'Sonra	5'Önce Farkı	20' Sonra	20'Önce Farkı	60'Sonra	60'Önce Farkı
x	5.3	7.7	2.4	6.2	0.9	6.7	1.4
S	0.8	1.6	1.5	0.9	1.1	1.1	0.9
SH x	0.2	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.6
t			4.8		2.45		4.2
P			P < 0.005		p < 0.05		p < 0.05

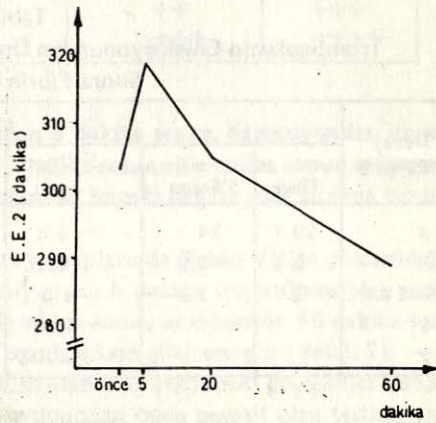
Tablo: IV
Tromboplastin Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan 5, 20, 60 Dakika
Sonra Trombin Zamanı Ölçümleri

Deney Sayısı 9	Trombin Zamanı (Saniye)						
	Önce	5'Sonra	5'Önce Farkı	20'Sonra	20'Önce Farkı	60'Sonra	60'Önce Farkı
x	7.2	9.5	2.3	8	0.8	9.8	2.7
S	1.9	2.5	0.9	2.2	0.8	2.4	0.7
SH x	0.6	0.8	0.3	0.7	0.2	0.8	0.2
t			7.67		3		11.57
P			P < 0.001		P < 0.02		P < 0.001



Şekil: 5

Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra protrombin zamanı değişimleri



Şekil: 6

Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra E.E.Z. değişimleri

Tablo: V
Tromboplastin Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan 5, 20, 60 Dakika
Sonra Protrombin Zamanı Ölçümleri

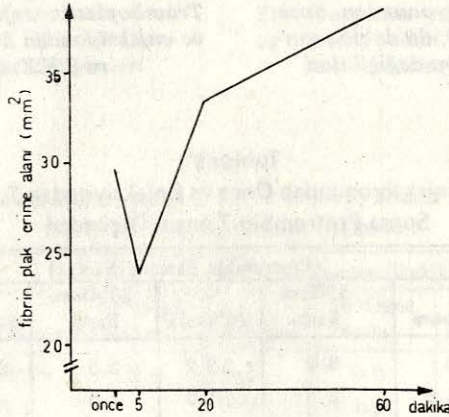
Deney Sayısı 9	Protrombin Zamanı (Saniye)						
	Önce	5'Sonra	5'Önce Farkı	20'Sonra	20'Önce Farkı	60'Sonra	60'Önce Farkı
x	13.5	23	9.4	19.2	5.6	21.7	8.2
S	0.9	1.8	2	1.6	1.6	1.9	1.9
SH x	0.3	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6
t			14.1		10.5		12.9
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

Tablo: VI
Tromboplastin Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan 5, 20, 60 Dakika
Sonra E.E.Z. Değerleri

Deney Sayısı 9	E.E.Z. (Dakika)						
	Önce	5'Sonra	5'-Önce Farkı	20'Sonra	20'-Önce Farkı	60'Sonra	60'-Önce Farkı
x	303.3	319.4	16.1	305	1.7	288.8	- 14.1
S	41.5	47.5	9.9	45.1	17.9	37.9	13.1
SH x	13.8	15.8	3.3	15	5.9	12.6	4.3
t			4.88		0.28		- 3.29
P			P < 0.005		P > 0.05		P < 0.02

Tablo: VII
Tromboplastin Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan 5, 20, 60 Dakika
Sonra Fibrin Plak Ölçümleri

Deney Sayısı 9	Fibrin Plak (mm ²)						
	Önce	5'Sonra	5'-Önce Farkı	20'Sonra	20'-Önce Farkı	60'Sonra	60'-Önce Farkı
x	29.7	24	- 5.8	33.4	3.7	38.8	9.1
S	5.1	3.9	4.1	6.9	5.8	7.4	5.5
SH x	1.7	1.3	1.3	2.3	1.9	2.4	1.8
t			- 4.24		1.91		4.96
P			P < 0.005		P > 0.05		P < 0.005



Şekil: 7
Tromboplastin enjeksiyonundan önce ve enjeksiyondan 5, 20, 60 dakika sonra fibrin plak değerlerindeki değişimler

Tablo: VIII
Doku Tromboplastini Enjeksiyonundan Önce ve Enjeksiyondan
5, 20, 60 Dakika Sonra Fibrin Yıkım Ürünleri Tayini

Deney Sayısı 9	Etanol Jel			
	Önce	5' Sonra	20' Sonra	60' Sonra
1	—	+	+++	+++
2	—	+	++	++
3	—	+	+++	+++
4	—	++	++	+++
5	—	+	++	++
6	—	+	++	++
7	—	+	+	++
8	—	+	++	+++
9	—	+	+++	++++

E.E.Z., tromboplastin enjeksiyonundan 5 dakika sonra, enjeksiyondan önceki değere göre uzamıştır. Enjeksiyondan 20 dakika sonra elde edilen sonuç anlamsız bulunmuştur. Enjeksiyondan 60 dakika sonra ise, önceki değere göre kısalma vardır (Tablo: VI, Şekil: 6).

Fibrin plak değerleri, kontrol ve deney gruplarında Tablo VII'de gösterildiği gibidir. Tromboplastin enjeksiyonu, enjeksiyondan 5 dakika sonra fibrin plak eritme alanını azaltmıştır. 20 dakika sonra elde edilen sonuç anlamsızdır. 60 dakika sonra ise fibrin plak eritme alanında öncekine oranla artma gözlenmiştir (Şekil: 7).

Fibrin yıkım ürünleri tayini için yapılan etanol jel testindeki değişimler Tablo VIII'de gösteriliyor. Tromboplastin enjeksiyonundan önce negatif olan testler, enjeksiyondan sonra pozitif bulunmuştur.

TARTIŞMA

Deneylerimizde prokoagülan bir madde olduğu bilinen beyin tromboplastininin¹³ etkisi deneysel olarak gösterilmiştir. Deney gruplarında kontrol grubundan belirgin bir şekilde azalmış trombosit sayısı gözlendi. YDP vakalarında meydana gelen trombositopeni durumu ile sonuçlarımız paralellik göstermektedir^{5, 14-16}. Tromboplastin enjeksiyonundan sonra fibrinojen değerlerinde gözlediğimiz azalma da klasik bulgulara uymaktadır^{2, 14, 15}. Ancak enjeksiyondan 20 dakika sonra fibrinojen miktarındaki hafif artış, aşırı fibrinojen sarfını karşılamaya çalışan karaciğerin cevabıdır². Bir saat sonra gözlenen azalma ise üretimin tüketimi aşmadığını göstermektedir.

Pıhtılaşma ve protrombin zamanı testlerinde ise enjeksiyondan 20 dakika sonra alınan sonuçlar, bu safhada karaciğerin hiperfonksiyonu ile, artan kullanımı kompanse etmeye çalıştığını düşündürmektedir².

Trombin zamanında gözlediğimiz sonuçlar yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir^{4, 17}. Tromboplastin enjeksiyonundan sonra trombin

zamanındaki uzama, fibrinojen miktarındaki azalmaya bağlıdır. Daha büyük bir neden ise fibrin yıkım ürünlerinin bulunmasıdır¹⁷.

Tromboplastin enjeksiyonundan 5 dakika sonra E.E.Z. ve fibrin plak tayininde alınan sonuçlar 5 inci dakikada fibrinolitik aktivitenin artmadığını gösterir. YDP'nda plazminojen aktivatörünün lokal serbestleşmesi meydana geldiği halde, aktivatör intravasküler trombuslara adsorbe edilir ve kan seviyesinde genel olarak artma yoktur¹⁷, 5 inci dakikada fibrinolitik aktivitede gözlediğimiz azalma bu yüzden olabilir. Enjeksiyondan 60 dakika sonra fibrinolitik aktivitede artma olduğunun gözlenmesi sekonder fibrinolizis durumunun oluştuğu fikrini vermektedir¹⁴.

Tromboplastin enjeksiyonundan sonra fibrin yıkım ürünlerinin bulunması diğer literatür bilgilerimizle uygunluk göstermektedir^{1,14}.

Bütün bu bulgular YDP ve tüketim koagülopatisi bulguları olarak bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. CORRIGAN, J.J.: Disseminated intravascular coagulopathy. *Pediatrics in Review*, 1(2): 37-44, 1979.
2. ULUTİN, O.N., ULUTİN, Ş.B.: Yaygın damar içi pıhtılaşması ve sarf olunma koagülopatisi ve fibrinolizis. *Türk Tıp Alemi Tıp Dergisi.*, 5: 16, 1971.
3. BICK, R.L.: Clinical hemostasis practice: The major impact of laboratory automation. *Semin Thromb Hemost.*, 9(3): 139-167, 1983.
4. COLMAN, R.W., ROBOY, S.J., MINNA, J.D.: Disseminated intravascular coagulation (DIC): An approach. *Am J Med.*, 52: 679-689, 1972.
5. MARDER, V.J.: Consumptive Thrombohemorrhagic Disorders. *Hematology*. (Ed: Williams, V.J. et al.), 3rd Edition, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983, 1433-1452.
6. TANYER, G.: Hematoloji ve Laboratuvar. Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara, 1985, 134-135.
7. BERKARDA, B., EYÜBOĞLU, H.: Hematoloji Laboratuvar Yöntemleri. 1. Baskı, Ar Basım Yayın ve Dağıtım A.Ş., İstanbul, 1983, 192, 227, 252.
8. RATNOFF, O.D., MENZIE, C.: A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J. Lab Clin Med.*, 37: 316, 1951.
9. QUICK, A.J.: Bleeding Problems in Clinical Medicine. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1970, 43.
10. COPLEY, A.L., NIEWIAROWSKI, S., MARSCHAL, J.: A micro method of euglobulin fibrinolysis in plasma of human subjects and laboratory animals. *J Clin Med.*, 53: 468, 1959.
11. ASTRUP, T., MULLERTZ, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem.*, 40: 346, 1952.
12. BREEN, F.A., TULLIS, J.L.: Ethanol gelation: A rapid screening test for intravascular coagulation. *Ann Intern Med.*, 69: 1197, 1968.
13. KEIMOWITZ, R.M., ANNIS, B.L.: Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J Neurosurg.*, 39: 178-180, 1973.
14. DEYKIN, D.: The clinic challenge of disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.*, 283 (12): 636-644, 1970.

15. LEWIS, J.H., SZETO, I.L.F.: Effects of intravenous tissue thromboplastin in dogs: Development of an anticoagulant. J Lab and Clin Med., 60: 261-273, 1962.
16. ULUTIN, Ş.B., YİĞİT, G., UĞUR, M.Ş., ULUTIN, O.N.: Köpekte deneysel akut yaygın damar içi pıhtılaşması. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği III. Ulusal Kongresi, 2-4 Mayıs 1974, İstanbul.
17. KARPETTEIN, M.: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Ped Clin North Am., 18 (1): 23, 1971.

Yrd. Doç. Dr. Kasım ÖZLÜK
U.Ü. Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
BURSA

zamanındaki uzama, fibrinojen miktarındaki azalmaya bağlıdır. Daha büyük bir neden ise fibrin yıkım ürünlerinin bulunmasıdır¹⁷.

Tromboplastin enjeksiyonundan 5 dakika sonra E.E.Z. ve fibrin plak tayininde alınan sonuçlar 5 inci dakikada fibrinolitik aktivitenin artmadığını gösterir. YDP'nda plazminojen aktivatörünün lokal serbestleşmesi meydana geldiği halde, aktivatör intravasküler trombuslara adsorbe edilir ve kan seviyesinde genel olarak artma yoktur¹⁷, 5 inci dakikada fibrinolitik aktivitede gözlediğimiz azalma bu yüzden olabilir. Enjeksiyondan 60 dakika sonra fibrinolitik aktivitede artma olduğunun gözlenmesi sekonder fibrinolizis durumunun oluştuğu fikrini vermektedir¹⁴.

Tromboplastin enjeksiyonundan sonra fibrin yıkım ürünlerinin bulunması diğer literatür bilgilerimizle uygunluk göstermektedir^{1,14}.

Bütün bu bulgular YDP ve tüketim koagülopatisi bulguları olarak bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. CORRIGAN, J.J.: Disseminated intravascular coagulopathy. *Pediatrics in Review*, 1(2): 37-44, 1979.
2. ULUTİN, O.N., ULUTİN, Ş.B.: Yaygın damar içi pıhtılaşması ve sarf olunma koagülopatisi ve fibrinolizis. *Türk Tıp Alemi Tıp Dergisi.*, 5: 16, 1971.
3. BICK, R.L.: Clinical hemostasis practice: The major impact of laboratory automation. *Semin Thromb Hemost.*, 9(3): 139-167, 1983.
4. COLMAN, R.W., ROBOY, S.J., MINNA, J.D.: Disseminated intravascular coagulation (DIC): An approach. *Am J Med.*, 52: 679-689, 1972.
5. MARDER, V.J.: Consumptive Thrombohemorrhagic Disorders. *Hematology*. (Ed: Williams, V.J. et al.), 3 rd Edition, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983, 1433-1452.
6. TANYER, G.: Hematoloji ve Laboratuvar. Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara, 1985, 134-135.
7. BERKARDA, B., EYÜBOĞLU, H.: Hematoloji Laboratuvar Yöntemleri. 1. Baskı, Ar Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş., İstanbul, 1983, 192, 227, 252.
8. RATNOFF, O.D., MENZIE, C.: A new method for the determination of fibrinojen in small samples of plasma. *J. Lab Clin Med.*, 37: 316, 1951.
9. QUICK, A.J.: Bleeding Problems in Clinical Medicine. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1970, 43.
10. COPLEY, A.L., NIEWIAROWSKI, S., MARSCHAL, J.: A micro method of euglobulin fibrinolysis in plasma of human subjects and laboratory animals. *J Clin Med.*, 53: 468, 1959.
11. ASTRUP, T., MULLERTZ, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch. Biochem.*, 40: 346, 1952.
12. BREEN, F.A., TULLIS, J.L.: Ethanol gelation: A rapid screening test for intravascular coagulation. *Ann Intern Med.*, 69: 1197, 1968.
13. KEIMOWITZ, R.M., ANNIS, B.L.: Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J Neurosurg.*, 39: 178-180, 1973.
14. DEYKIN, D.: The clinic challenge of disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.*, 283 (12): 636-644, 1970.

15. LEWIS, J.H., SZETO, I.L.F.: Effects of intravenous tissue thromboplastin in dogs: Development of an anticoagulant. J Lab and Clin Med., 60: 261-273, 1962.
16. ULUTIN, Ş.B., YİĞİT, G., UĞUR, M.Ş., ULUTIN, O.N.: Köpekte deneysel akut yaygın damar içi pıhtılaşması. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği III. Ulusal Kongresi, 2-4 Mayıs 1974, İstanbul.
17. KARPETTEIN, M.: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Ped Clin North Am., 18 (1): 23, 1971.

Yrd. Doç. Dr. Kasım ÖZLÜK
U.Ü. Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
BURSA