



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAVMAYA BAĞLI HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULAN
SIÇANLARIN RESÜSİTASYONUNDA FARKLI KOLLOİD
SIVILARIN AKCİĞER DOKUSU VE KOAGÜLASYON
ÜZERİNE ETKİLERİ**

AYTEN SARAÇOĞLU

DOKTORA TEZİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ BİYOKİMYA (ECZACILIK)
ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. ŞERMİN TETİK

İSTANBUL- 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ayten SARAÇOĞLU

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında bilimselliğiyle her zaman yol gösterici olan danışman hocam Prof. Dr. Şermin Tetik'e ve ayrıca Prof. Dr. Azize Şener'e, güvenli ve verimli çalışma ortamı sağlayan Prof. Dr. Mehmet Yıldırım'a,

Tez çalışmam süresince katkılarından ötürü Dr. Öğr. Üyesi İlyas Samet Ergün'e, Dr. Metehan Akça'ya ve Vet. Cumali Demirtaş'a,

Ferdi olmaktan onur duyduğum hayatım boyunca sevgi ve ilgilerini daima kalbimde hissettiğim en büyük şansım aileme,

Hayatımın iyi kötü her anında yanımda olan desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, varlığıyla daima yüzümü güldüren anne ve babama, eşim Prof. Dr. Kemal Tolga Saraçoğlu'na, oğlum Ahmet Sarp Saraçoğlu'na ve biricik kızım Lina'ya

Sonsuz TEŞEKKÜRLER

Dr. Ayten SARAÇOĞLU

Ağustos 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar	v
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMA.....	viii
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. TRAVMATİK HEMORAJİK ŞOK.....	6
4.1.1. Şok Sınıflaması.....	6
4.1.2. Hemorajik Şok Sınıflaması.....	7
4.1.3. Hemorajik Şok Patofizyolojisi	8
4.2. HEMORAJİK ŞOK TEDAVİSİ.....	9
4.2.1. Hemorajik Şok Tedavisinde Tartışmalı Konular	10
4.2.1.1. Koagülasyon Faktör Konsantrasi Bazlı Tedavi.....	11
4.2.2. Resüsitasyonda Kullanılan Kolloid Sıvılar	12
4.2.2.1. Albümin	13
4.2.2.2. Nişasta Grubu	13
4.2.2.3. Dekstran Grubu.....	14
4.2.2.4. Gelatin Grubu	15
4.3. TRAVMADA ENDOTELYAL GLİKOKALİKS DEĞİŞİKLİKLERİ	16
4.4. TRAVMA İLE APOPTOZİS İLİŞKİSİ.....	17
4.5. KOAGÜLASYON SİSTEMİ.....	18
4.5.1 Travma İlişkili Koagülopati	20
4.5.2 Travma İlişkili Koagülopati Patogenezi	21
4.5.3. Travma İlişkili Koagülopati Tanısı	22
4.5.4. Koagülasyonun Viskoelastik Monitörizasyonu. . .	23
4.5.5. Travma İlişkili Koagülopati Tedavisi	25
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27

5.1. ÖN ÇALIŞMA	27
5.2. ANESTEZİ PROTOKOLÜ	27
5.3. ÇALIŞMA GRUPLARI	28
5.4. MONİTÖRİZASYON	28
5.5. HEMORAJİK ŞOK PROTOKOLÜ	29
5.6. VİSKOELASTİK ÖLÇÜMLER	31
5.6.1. TEG Analizleri... ..	31
5.7. HEMODİNAMİK ÖLÇÜMLER	32
5.8. ELISA METODU İLE APOPTOZİS TAKİBİ	32
5.8.1. ELISA Test Prensipleri	33
5.8.2. Numune Toplama ve Depolama	33
5.8.3. Reaktiflerin Hazırlanması	33
5.9. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	34
5.9.1. Histopatolojik İnceleme	34
5.9.2. H&E Boyama Protokolü	34
5.9.3. Akciğer Hasarı Değerlendirmesinde Kullanılan Skorum Sistemi	35
5.10. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	36
6. BULGULAR	37
6.1. TEG ANALİZLERİ	37
6.2. HEMODİNAMİK VERİLERİN ANALİZ SONUÇLARI ve DEĞERLENDİRME	41
6.2.1. Solunum Hızı Analizi Verileri... ..	42
6.2.2. Kalp Atım Hızı Analizi	44
6.2.3. Kan Basıncı Analizi	47
6.3. APOPTOZUN ELISA METODU KULLANILARAK ANNEXİN A5 İLE TAYİNİ	49
6.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	50
6.4.1. Histopatolojik İnceleme	50
6.4.1.1. Akciğer Hasarı Değerlendirmesinde Kullanılan Skorum Sistemi	51
6.4.1.2. Akciğer Hasar Skorlarının Analizi	51
6.4.1.3. Hemoraji Skorlarının Analizi	52
6.4.1.4. Histopatolojik Kesitlerden Örnekler	53

6.4.1.5. Hemoraji Skorları ile TEG Parametreleri, Kan Basıncı ve Annexin A5 Değerlerinin İlişki Analizi.....	54
6.4.1.6. Akciğer Hasar Skorları ile TEG Parametreleri, Kan Basıncı ve Annexin A5 Değerlerinin İlişki Analizi	55
7.TARTIŞMA ve SONUÇ57
7.1. SONUÇ61
8.KAYNAKLAR62



TABLULAR

	Sayfa No
Tablo 5.1. Akciğer Hasarı Değerlendirmesinde Kullanılan Skorlama Sistemi	35
Tablo 6.1. TEG Verilerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 6.2. Gruplar arası solunum analizi verileri	42
Tablo 6.3. Gruplar arası kalp hızı analiz verileri	45
Tablo 6.4. Gruplar arası kan basıncı analiz verilerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 6.5. Annexin A5 değerlerinin analizi	50
Tablo 6.6. Akciğer hasar skorlarının analizi.....	51
Tablo 6.7. Hemoraji skorlarının analizi.....	52
Tablo 6.8. Hemoraji skorları ile TEG parametreleri arasındaki ilişki analizi.....	55
Tablo 6.9. Akciğer hasar skorları ile TEG parametreleri, kan basıncı ve Annexin A5 değerlerinin ilişki analizi	56

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 4.1. Koagülasyon kaskadı; Ca ⁺⁺ : Kalsiyum20
Şekil 5.1. Hazırlık, kanama ve resüsitasyon evrelerinin kan örneklemelerini içerecek şekilde şematik olarak gösterilmesi30
Şekil 5.2. TEG parametrelerinin eğri üzerinde belirtilmesi32
Şekil 5.3. Annexin A5'in kalibrasyon eğrisi34
Şekil 6.1. R değerlerinin gruplar arası karşılaştırması	38
Şekil 6.2. K değerlerinin gruplar arası karşılaştırması	39
Şekil 6.3. Angel açısının gruplar arası karşılaştırması	39
Şekil 6.4 .MA değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	40
Şekil 6.5. LY30 değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	40
Şekil 6.6. TEG analizlerinin sonuç grafikleri.....	41
Şekil 6.7. Bazal Solunum Hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	43
Şekil 6.8. Hemoraji Solunum Hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	43
Şekil 6.9. İnfüzyon Solunum Hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması44
Şekil 6.10. Bazal kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması	45
Şekil 6.11. Hemoraji kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması	46
Şekil 6.12. İnfüzyon kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	46
Şekil 6.13. Bazal Kan Basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması	48
Şekil 6.14. Hemoraji grubu kan basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	.48
Şekil 6.15. Kolloid infüzyonu yapılan gruplarda kan basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması49
Şekil 6.16. Annexin A5 analizi50
Şekil 6.17. Akciğer Hasar Skoru analizi52

RESİMLER

Sayfa No

Resim 5.1. Hemorajik travma öncesi anestezi uygulaması. İntraperitoneal enjeksiyon uygulama modeli	28
Resim 5.2. Monitörizasyon için gerekli piezoelektrik kondüktör ve EKG elektrotları sabitlenmiş vakalar	29
Resim 6.1. Kontrol 3 doku örneği.....	53
Resim 6.2. Hemoraji 3 doku örneği.....	53
Resim 6.3 HES 3 doku örneği.....	54
Resim 6.4. Gelatin 3 doku örneği	54

SİMGELER ve KISALTMA LİSTESİ

Ark	: Arkadaşları
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
HES	: Hidroksietil nişasta
TEG	: Tromboelastogram
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Düzeltme Oranı)
TDP	: Taze donmuş plazma
ÇOY	: Çoklu organ yetmezliği
HKR	: Hasar kontrol resüsitasyonu
MKTP	: Masif kan transfüzyon protokolü
kDa	: kiloDalton
ROT	: Reaktif oksijen türleri
TİK	: Travma ilişkili koagülopati
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
DVT	: Derin ven trombozu
ROTEM	: Rotasyonel tromboelastometri
UFH	: Anfraksiyone heparin
COX-1	: Siklooksijenaz
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

1. ÖZET

Travmaya bağlı hemorajik şok oluşturulan sıçanların resüsitasyonunda farklı kolloid sıvıların akciğer dokusu ve koagölasyon üzerine etkileri

Öğrenci Adı: Ayten SARAÇOĞLU

Danışman Adı: Prof. Dr. şermin TETİK

Amaç: Bu çalışma, sıçanlarda kontrolsüz hemorajik şok modeli sırasında gelatin ve hidroksi etil nişasta (HES) ile resüsitasyonun koagölopati, hemodinami, apoptozis ve doku hasarı üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Yirmi adet, altı aylık Sprague-Dawley sıçan çalışmaya dahil edilip, dört gruba ayrıldı. Kontrol Grubunda kanama oluşturulmadı. Diğerleri sıvı replasmanı yapılmayan kanama Grubu (H), kanama ve jelatin Grubu (Grup G), kanama ve HES Grubu (Grup V) olarak randomize edildi. Tromboelastogram (TEG) ve Annexin 5 değerleri için kan örnekleri kanama öncesinde (T1) ve resüsitasyon sonrası (T2) alındı.

Bulgular:Kontrol Grubunda pıhtılaşma başlamasını gösteren R ($16,18\pm 2,74$) ve kinetik zamanı gösteren K ($5,8\pm 1,1$) tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek ($p=0,001$), TEG alfa açısı $39,54\pm 5,94$ Kontrol Grubundan anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,001$). Grup V'de TEG MA değerleri $30,54\pm 8,89$ 'da anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,001$). Grup H, Grup G ve Grup V' nin annexin 5 düzeyleri Kontrol Grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$) ve en yüksek ortalama Grup H' de gözlemlendi ($p=0,001$). Akciğer Hasar Skoru ölçümü Kontrol Grubunda $0,60\pm 0,19$ olup Jelatin ve HES gruplarından daha yüksekti ($p=0,001$).

Sonuç: Akciğer dokusu hasarı, apoptozis ve koagölasyon, HES veya jelatin resüsitasyonundan olumlu etkilenmiştir. HES grubunda trombositler üzerindeki olası olumsuz etki nedeniyle pıhtı oluşumunda azalma gözlenebilmektedir. Bu nedenle travmatik hemorajik şokta kan transfüzyonu başlayana kadar jelatin kullanımının avantajlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Travma, hemorajik şok, kolloidler, koagölopati, resüsitasyon

2. SUMMARY

Effects of different colloid fluids on lung tissue and coagulation in resuscitation of rats with hemorrhagic shock due to trauma.

Student Name: Ayten SARACOĞLU

Name of Supervisor: Prof. Dr. Sermin TETIK

Objective: This study was constructed to compare the effects of resuscitation with gelatin and hydroxy ethyl starch (HES) on coagulopathy, hemodynamics, apoptosis and tissue damage during uncontrolled hemorrhagic shock model in rats.

Material and Methods: Twenty, six-month-old Sprague-Dawley rats were included in the study and divided into four groups. There was no haemorrhage in the Control Group. The others were randomized into haemorrhage without volume replacement (Group H), haemorrhage and gelatin (Group G), haemorrhage and HES (Group V). Blood samples for thromboelastogram (TEG) and Annexin 5 values were obtained before bleeding (T1) and after resuscitation (T2).

Results: In the Control Group, the reaction time(R value) (16.18 ± 2.74) and the kinetic time (K value) (5.8 ± 1.1) were significantly higher than all groups ($p=0.001$), TEG alpha angle was 39.54 ± 5.94 , which was found to be significantly lower than Control Group ($p=0.001$). In the Group V, TEG MA value was found to be significantly lower at 30.54 ± 8.89 ($p=0.001$). Annexin A5 value was significantly higher in Group H, Group V and Group G than the Control Group and was highest in Group H ($p=0.001$). Lung Damage Score measurement was 0.60 ± 0.19 in Control Group, higher than Gelatin and HES groups ($p=0.001$).

Conclusions: Lung tissue damage, apoptosis, and the coagulation were positively affected by HES or gelatin resuscitation. A reduction in clot formation in HES group might be observed due to the possible negative effect on platelets. Therefore, we concluded that the use of gelatin may be advantageous until blood transfusion is initiated in traumatic hemorrhagic shock.

Key words: Trauma, hemorrhagic shock, colloids, coagulopathy, resuscitation

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Her yıl beş milyon kişi travma nedeniyle kaybedilmektedir. Bu kayıpların %15'i ilk 15 dk içinde, %35'iye ilk 2 saatte gelişmektedir. Travmatik şok ve buna bağlı gelişen koagülopati ise tüm travma hastalarının %30'unda görülmekte olup mortaliteyi 4 kat artırmaktadır. Burada sorun sadece damar hasarına bağlı gelişen kanama ve koagülasyon faktörlerinin kaybindan öte endotelin travmaya bağlı enflamasyon ve hücrel stres sonucu gelişen apoptozisle bozulmasıdır(Harvin ve ark., 2017; Sobrino ve Shafi, 2013).

Şok, hayatı tehdit edici düzeyde dolaşım yetmezliğine bağlı gelişen, organ ve dokulara yetersiz oksijen sunumu olarak tanımlanmaktadır (Torres Filho, 2017). Oksijen sunumu ve tüketimi arasında bir dengesizlik belirdiğinde ortaya çıkmaktadır. Bu dengenin bozulması özellikle travma hastalarında daha fazla mortaliteye yol açmaktadır. Travma hastasında başlangıçtaki dengesizlik temel olarak hipovolemiye bağlı olan azalmış doku perfüzyonundan kaynaklanmaktadır. Travmaya bağlı gelişen şok en sık hemorajiye bağlı hipovolemiye oluşmaktadır. Azalmış doku perfüzyonu ve oksijen sunumu ve/veya artmış oksijen tüketimine bağlı olarak hücrel ve doku düzeyinde hipoksi söz konusudur(Brohi ve ark., 2003).

Hemorajik şok tedavisinde uygulanan resüsitasyon sırasında kan ve kan ürünlerinin teminine kadar farklı türde kolloid sıvılar kullanılmaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda HES sıvısının, Gelatin ve kristalloid sıvılara nazaran kapiller kaçağı daha iyi bir şekilde azalttığı ortaya konulmuştur (Allison ve ark., 1999). 2011 yılında yayımlanan FIRST çalışmasında, HES artmış laktat klerensi ve azalmış renal hasara yol açtığından daha üstün bulunmuştur (James ve ark., 2011). Ancak halen kullanılacak en uygun kolloid sıvının hangisi olduğu bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar HES moleküllerinin gerek morbidite gerekse de mortalite üzerine olumsuz etkilerine dikkati çekmektedir (Engel ve ark., 2001; Annane ve ark., 2013). Bu nedenle HES kullanımıyla ilgili tartışmalı bilgilere açıklık getirecek deneysel verilere ihtiyaç bulunmaktadır (Trzeciak ve ark., 2008; Bouglé ve ark., 2013). Yakın zamanda yayımlanan bir sistematik derleme de bu durumu desteklemekte olup, kolloid sıvı türlerinin mikrosirkülasyon üzerine etkilerini araştıran karşılaştırmalı bir

çalışma bulunmadığına ve bunun için bu konuda yapılacak araştırmaların önemine vurgu yapmaktadır (Naumann ve ark., 2016).

Travmaya bağlı gelişen koagülopati, travmatik şok oluşumuna ek olarak organizmada gelişen kontrolsüz inflamatuvar yanıtın sebep olduğu bir başka problemdir. Burada hiperfibrinolizise sahip hastalarda koagülasyon sisteminde gelişen disregüle cevap varlığı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Christiaans ve ark., 2013). Konvansiyonel olarak kullanılan pıhtılaşma zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı gibi testlerin travma hastasında var olan endojen antikoagülasyon durumunda pıhtı oluşumunun sadece %5'lik bir kısmına ışık tutmasından dolayı pıhtılaşma defektlerini göstermedeki yetersizlikleri; günümüzde viskoelastik metodların bize bu kaskadın tüm basamaklarını ve özellikle klasik testlerle değerlendirilemeyen fibrinolitik sistemi yansıtan data sağlamaları nedeniyle tercih sebebi olmalarına yol açmaktadır (Wise ve ark., 2017; Moore ve ark., 2017).

İnflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sonucu akciğerde histopatolojik değişikliklerin geliştiği bilinmektedir (Relja ve ark., 2020). Göğüs cerrahisi gerektiren akciğer hasarlı hastalarda optimal sıvı tedavisinin nasıl yapılması gerektiği ve hangi sıvı türünün avantajlı olabileceği konusunda halen tartışmaların olduğu belirtilmektedir (Licker ve ark., 2021). Resüsitasyon sıvılarının seçimi üzerine deneysel çalışmalara bağlı sonuçlar kısıtlıdır. Aktive protein C sistemi travma, sepsis, Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) gibi ciddi sistemik inflamatuvar hadiselerde modülasyon görevi görmektedir. Antikoagülan ve antiinflamatuvar özellikleri bulunmaktadır (Christiaans ve ark., 2013). Yüksek Syndecan-1 seviyesi endotelial glikokaliks degradasyonu için biyomarker olarak değerlendirilmektedir (Johansson ve ark., 2011; Jeong ve ark., 2014). Travma hastalarında enflamasyon, protein C tüketimi, fibrinolizis ve artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Caspase-9, apoptosis ve otofaji regülasyonunda rol oynayan bir enzimdir (Han ve ark., 2014). Katalitik aktivitesi otofaji için zorunlu değildir. Annexin A5 kalsiyum bağlayıcı ve fosfolipid bağlayıcı proteinler ailesindedir. Birtakım patofizyolojik olaylarda endojen regülatör olarak rol almaktadır. Sitotoksitesiteyle ve apoptosisle ilişkili bulunmuştur. Bu deneysel çalışmada, farklı kolloid sıvılarla resüsitasyona bağlı akut travmatik koagülopatinin hemostatik ve hemodinamik etkilerinin sistematik ve kantitatif yöntemlerle izlenmesi, endotel doku hasarının

histopatolojik verilerle ortaya çıkarılması, hemorajik şok modelinde apoptoz ve indirekt belirteçlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmadaki hipotezimiz, kolloid sıvıların intravasküler hacmin değiştirilmesinde aktif rol oynayabileceği, hemodinamik parametreleri optimize edebileceği ve akciğer dokusunda endoteliyopatinin iyileşmesine katkıda bulunabileceği, ancak pıhtılaşma bozukluklarını ve apoptozu artırabileceğidir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Travmatik Hemorajik Şok

Şok, hücrel metabolik ihtiyaçları ve oksijen tüketim gereksinimlerini karşılamak için yetersiz oksijen sunumuna neden olan, hücre ve doku düzeyinde hipoksiyle sonuçlanan, yaşamı tehdit eden bir dolaşım yetmezliği durumudur. Şokta organ yetmezliği en yaygın olarak, doku perfüzyonunun azalması şeklinde kendini gösteren dolaşım yetmezliği olduğunda ortaya çıkmaktadır. Şokun etkileri başlangıçta geri dönüşümlüdür, ancak hızla geri döndürülemez hale gelmekte, çoklu organ yetmezliği (ÇOY) ve ölümle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle şok bulguları tespit edilen bir hastada ÇOY nedeniyle ölümü önlemek için etiyolojinin belirlenmesi ve tedaviye başlanması önemlidir.

4.1.1. Şok sınıflaması (Standl ve ark., 2018)

1. **Hipovolemik şok:** Dolaşımdaki kan hacminde bir azalma sonucu meydana gelen uygunsuz organ perfüzyonudur. Diyastolik dolum basınçlarında düşüşle karakterizedir.
2. **Kardiyojenik şok:** Kardiyak pompa yetmezliği nedeniyle gelişir. Sistolik ya da diyastolik fonksiyonda yetersizlik sonucu kardiyak debi azalmakta ve ventriküler dolum bozulmaktadır. Beyin, böbrekler ve diğer vital organlara yeterli kan ve oksijen ulaştırılmasında sorun vardır. Miyokardiyal kontraktilite kaybı, kardiyak anatominin yapısal veya fonksiyonel nedenlerle bozulması sonucunda oluşmaktadır. Diyastolik dolum basınçlarında ve hacminde artışla karakterizedir.
3. **Obstrüktif şok:** Büyük damarlar ya da kalbin kendisi üzerinde fiziksel obstrüksiyona yol açan şok türüdür. Pulmoner embolizm, tansiyon pnömotoraks ya da kardiyak tamponat örnek olarak verilebilir. Diyastolik dolumda bozulma veya aşırı sonyükle karakterizedir.
4. **Distribütif Şok:** Mutlak intravasküler hacmin patolojik olarak yeniden dağılımından kaynaklanan rölatif hipovolemi durumudur ve en sık görülen şok türüdür. Nedeni, ya vasküler sistem içinde yer değiştiren hacimle birlikte vasküler tonusun regülasyonunun kaybı ve/veya vasküler sistemin düzensiz

geçirgenliği sonucu intravasküler hacmin interstisyuma geçişiyle ilişkilidir. Üç alt türü bulunmaktadır: septik, anafilaktik ve nörojenik şok.

Hipovolemik şok kendi içinde 4 alt gruba ayrılmaktadır (Lier ve ark., 2018):

1. **Hemorajik Şok:** Akut hemoraji nedeniyle oluşmaktadır. Majör yumuşak doku hasarı yoktur.
2. **Travmatik Hemorajik Şok:** Yumuşak doku hasarıyla birlikte oluşan akut hemoraji nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ek olarak immün sistem aktivatörlerinin salınımı söz konusudur.
3. **Kanama Olmaksızın Hipovolemik Şok:** Akut kanama ve travma olmaksızın dolaşımdaki plazma hacminde kritik bir azalmadan kaynaklanan şoktur.
4. **Travmatik Hipovolemik Şok:** Yumuşak doku hasarı ve immün sistem araçlarının salınımı nedeniyle akut kanama olmaksızın dolaşımdaki plazma hacminde kritik bir azalmadan kaynaklanan şok.

Travma dünya çapında ölümlerin önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir. Yaklaşık yarısında hemoraji nedenli mortalite gelişmektedir. Hasta yaşlandıkça fizyolojik rezervleri azalmakta ve komorbiditeleri artmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalar hemorajiyi daha az tolere etmekte ve daha hızlı klinik durumlarında kötüleşme meydana gelmektedir.

4.1.2. Hemorajik şok sınıflaması

Sınıf 1: Toplam kan hacminin %15'ine kadar hacim kaybı, yaklaşık 750 mL. Kalp atış hızı minimum düzeyde yüksek veya normal. Tipik olarak kan basıncında, nabız basıncında veya solunum hızında değişiklik olmaz.

Sınıf 2: Toplam kan hacminin %15 ila %30'u, 750 mL ila 1500 mL arasında hacim kaybı. Kalp atım hızı ve solunum hızı yükselir (100 ila 120 kalp atım hızı/dk, 20 ila 24 solunum sayısı/dk). Nabız basıncı daralmaya başlar, ancak sistolik kan basıncı değişmeyip hafifçe düşebilir.

Sınıf 3: Toplam kan hacminin %30 ila %40'ı, 1500 mL ila 2000 mL arasında hacim kaybı. Kan basıncında önemli bir düşüş ve zihinsel durumda değişiklikler meydana

gelir. Kalp atış hızı ve solunum hızı önemli ölçüde yükselmiştir (kalp atım hızı dk'da 120'den fazladır). İdrar çıkışı azalır. Kapiller dolum gecikir.

Sınıf 4: Toplam kan hacminin %40'ından fazla hacim kaybı. Dar nabız basıncı ile hipotansiyon (25 mmHg'den az). Taşikardi daha belirgin hale gelir (120 kalp atım hızı/dk'dan fazla) ve zihinsel durum giderek daha fazla değişir. İdrar çıkışı minimumdur veya hiç yoktur. Kapiler doldurma gecikir.

4.1.3. Hemorajik şok patofizyolojisi

Hemorajik şok kan kaybı nedeniyle oluşan intravasküler volüm kaybına bağlı olarak meydana gelmektedir. Kanamanın devam etmesi halinde bir seviyeden sonra dokuların oksijen gereksinimi karşılanamaz hale gelmektedir. Sonuçta mitokondriler aerobik solunum için enerji gereksinimini karşılayamazlar. Bunun bir sonucu olarak hücrel gereksinimi karşılayabilmek amacıyla anaerobik solunum başlar. Böylece hücrenin adenosin trifosfat ihtiyacı karşılanır. Sonraki süreçte pirüvat oluşturularak nikotinamid adenin dinükleotid oluşturmak için laktata dönüştürülür. Ancak bu yolla son durak olarak oksijen yokluğunda hücrel solunumun devamlılığı bir süre daha sağlanabilir.

Sıvı ve kan kayıpları meydana geldiğinde baroreseptörler aktive olmaktadır. Bu durum sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve periferel vazokonstriksiyonla sonuçlanır. Tipik olarak diyastolik kan basıncında hafif bir artış meydana gelir, nabız basıncı daralır. Diyastolik dolum basıncı azalmaya devam ettiğinde kardiyak debi düşer, beraberinde sistolik kan basıncında da düşme gözlenir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kan vital organlara doğru yönlendirilir. Kalp, beyin gibi vital organların perfüzyonu korunurken diğer dokularda oksijen tüketiminin artışıyla laktik asid birikimi de artar ve asidoz derinleşir. Bu durum tedavi edilmediğinde periferel vazokonstriksiyon kaybı, hemodinamik parametrelerde kötüleşme ve ölüme kadar gider.

4.2. Hemorajik Şok Tedavisi

Travmaya bağlı hemorajik şok önlenabilir ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Travmatik beyin hasarı, çoklu organ yetmezliği ya da sepsis gibi travma ilişkili mortal sonuçlara göre hemorajik şok, birkaç saat içinde olmak üzere çok daha hızlı ölüme yol açmaktadır (Holcomb ve ark., 2010; Holcomb ve ark., 2013). Bu sebeple hastanın hızlı bir şekilde ilk değerlendirmesi yapılmalı, varsa kanama odakları tespit edilmelidir.

Hasar kontrol cerrahisi, travma cerrahları tarafından kullanılan ve hayatı tehdit eden yaralanmaları cerrahi müdahale ile sınırlayan bir tedavi yöntemidir (Cap ve ark., 2018). Hasar kontrol resüsitasyonu (HKR) ise hasar kontrol cerrahisinin bir uzantısı olarak ortaya çıkmıştır. Tüm cerrahi bakımı metabolik ve fizyolojik bozukluklar ortadan kalkana kadar geciktiren bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımın hayat kurtardığını kabul ederek HKR, hasar kontrol cerrahisiyle sinerjik olarak çalışmak ve travma ve kanamadan kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek cerrahi olmayan müdahalelere öncelik vermek üzere geliştirilmiştir (Holcomb ve ark., 2007). Hasar kontrol resüsitasyonunda ana ilke homeostazı düzeltmek, doku hipoksisi ve oksijen tüketimini kısıtlamak ve koagülopati gelişimini önlemektir. Tedavinin ilkeleri, ulaşılabildiğinde kan ürünü transfüzyonu yapılması, dilüsyonel koagülopatiyi önlemek için sınırlı kristaloid kullanımı, kanama kontrolü sağlanana kadar hipotansif resüsitasyon, traneksamik asidin ampirik kullanımı, asidoz ve hipotermi önlenmesi üzerine odaklanmaktadır.

Hasar kontrol resüsitasyonunun komponentleri (Chang ve Holcomb, 2017):

1. İzotonik kristalloid kullanımının minimize edilmesi
2. Permisif hipotansiyon
3. Kan ürünlerinin dengeli biçimde transfüzyonu
4. Hedefe yönelik olarak koagülopatinin düzeltilmesi

Hipotansif resüsitasyon intravasküler hidrostatik basıncı minimize etmek için kullanılmaktadır. Ana amaç vital organların perfüzyonunu sağlayacak minimal kan basıncını oluşturmaktır. Bu yolla tekrar kanama insidansı azalmaktadır. Hedeflenen sistolik kan basıncı değeri 90 mmHg'nın altındadır (Cap ve ark., 2018). Santral sinir

sistemi hasarı olan olgularda yıkıcı etkilerinden kaçınmak için geçici dahi olsa hipotansiyondan kaçınmak gerekir.

4.2.1. Hemorajik şok tedavisinde tartışmalı konular

Hemorajik şok tedavisinde tartışmalı konulardan biri kan ve kan ürünü transfüzyonlarının ne şekilde uygulanacağıdır. Diğer bir tartışmalı konuya kristalloid ve kolloid sıvı ürünlerinin kullanımınıdır.

Fizyolojik olarak, hemodinamik kompensatuar mekanizmalar, vital organ perfüzyonunu yaklaşık %30 total vücut kan hacmi kaybına kadar sürdürmektedir (Patil ve Shetmahajan 2014). Bunun ötesinde kritik hipoperfüzyon riski bulunmaktadır. Yetersiz resüsitasyon şoka yol açmaktadır. Hafif ila orta derecede kan kaybı, tek başına kristalloid veya kolloid infüzyonları ile yönetilebilir. Bununla birlikte, artan kayıpla dilüsyonel anemi ve daha sonra dilüsyonel koagülopati devreye girmektedir.

Büyük kan kayıpları sırasında oluşan kan bileşeni kaybını replase etmek için Masif kan Transfüzyon Protokolü'nün (MKTP) izlenmesi önerilmektedir (Patil ve Shetmahajan 2014). MKTP yoğun transfüzyonla gelişen ölümcül asidoz, hipotermi ve koagülopati triadı insidansını azaltmak ve böylece sonucu iyileştirmek için tasarlanmıştır. MKTP, majör kanama epizodlarında kan transfüzyonu gereksinimlerinin yönetimi sürecini tanımlamaktadır, tedavi eden klinisyenler ile kan bankası arasındaki etkileşime yardımcı olmakta ve kan ve kan bileşenlerinin makul bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır. Klinisyenler, böylece büyük kan kaybının etkin yönetimini sağlayabilmekte ve sonuçları iyileştirebilmektedir.

Masif transfüzyon protokolleri, masif kanamaya yanıt olarak klinisyenler tarafından etkinleştirilmektedir. MKTP transfüzyon için her pakette önceden tanımlanmış bir Eritrosit Süspansiyonu, Taze Donmuş Plazla (TDP) veya kriyopresipitat ve trombosit süspansiyonu oranı bulunmaktadır. Oran 1:1:1 veya 2:1:1 şeklinde uygulanmaktadır (Nunez ve ark., 2010; O'Keeffe ve ark., 2008). Hasta kabul edildikten sonra protokol, kan bankası resüsitasyonun kolaylaştırılması için tüm kan bileşenlerinin birlikte hızlı ve zamanında verilmesini sağlamaktadır. Bu, akut resüsitasyon aşamasında laboratuvar testlerine olan bağımlılığı azaltmakta ve kan bankası, laboratuvar ve doktor arasındaki iletişim ihtiyacını en aza indirmektedir.

Büyük kan kayıplarında, pıhtılaşma faktörlerinin replasmanı için laboratuvar testine dayalı yaklaşım, çoğu testin sonuçlanma süreleri uzun olduğundan, hızla gelişen bir koagülopatinin tanınmasında ve tedavisinde gecikmeye neden olabilmektedir. Bu durum, artan şiddette kanamaya neden olabilmektedir. Bu nedenle, büyük kan kayıplarında pıhtılaşma faktörlerinin protokole dayalı ampirik olarak verilmektedir. MTP’nde kan transfüzyonu ve hemostatik prosedürlerin erken erişiminin ve başlatılmasının, kan kaybı yaşayan hastanın hayatta kalmasıyla bağlantılı olduğunu doğrulamaktadır. MTP, kanamalı travma hastalarının bakımı için yaygın olarak benimsenmiştir ancak tartışmalı olan konu gerçek etkinliğinin belirsiz oluşudur. Kan ürünlerinin türü ve optimal oranda verilmesi tartışmalara konu olmuş, henüz belirlenmemiştir. Yüksek hacimde taze donmuş plazma transfüzyonunun komplikasyonları bulunmaktadır. Transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi, akut akciğer hasarı, ABO kan grubu uyumsuzlukları, enfeksiyöz hastalıkların geçişi ve alerjik reaksiyonlar başlıca komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Fibrinojen travma ilişkili koagülopatide erken dönemde etkilenen faktörlerin başında gelmektedir.

4.2.1.1. Koagülasyon faktör konsantresi bazlı tedavi

Amerikan protokollerinde 1:1:1 yaklaşımı uygulanmaktayken, genellikle Avrupa ülkelerinde koagülasyon faktör konsantresi bazlı tedavi tercih edilmektedir. Hasta başı koagülasyon testi ile yönlendirilen koagülasyon faktörü konsantresi bazlı tedavi, ampirik kan bileşeni transfüzyonuna bir alternatif sunmaktadır. Bu tedavi, hastaların pıhtı dinamikleri ve kalitesi hakkında hızlı bilgi sağlayan viskoelastik test sonuçları tarafından yönlendirilmektedir, böylece kanamalı travma hastalarını yönetmek için kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik bir yaklaşıma izin verilir (Maegle, 2016). Ancak, bu tedavi yaklaşımı viskoelastik testin yokluğunda da uygulanabilir ve böylece bakımın hastane öncesi aşamasında ve uzak ortamlarda da uygulanabilir olması sağlanmaktadır. Viskoelastik testler yerine, baz açığı ölçümü için kan gazı analizörleri ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) için portatif pıhtılaşma monitörleri gibi portatif hasta başı koagülasyon ölçüm cihazları, pıhtılaşma faktörü konsantresi bazlı tedavinin hastane öncesi rehberliğini desteklemek için kullanılabilir.

Tedavinin 3 komponenti bulunmaktadır (Maegele, 2016):

1. Hiperfibrinolizis traneksamik asitle durdurulur.
2. Fibrinojen konsantrisiyle pıhtı formasyonu desteklenir.
3. Protrombin kompleks konsantrisiyle trombin oluşumu artırılır.

Fibrinolitik aktivasyon travma hastalarının çoğunda ortaya çıkar ve zayıf klinik iyileşme ile birlikte (Schochl ve ark., 2012). CRASH 2 çalışması çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olup kanamalı travma hastalarında güvenli olan traneksamik asid dozunu bildirmiştir (Raza ve ark., 2013). Önerilen iv yükleme dozu 1 g olup sonrasında 8 saat içinde 1 g iv infüzyonla devam edilmektedir.

Masif kanamalı travma hastalarında sıklıkla trombosit sayılarında azalma gözlenmektedir. Böylece pıhtı sertliğine trombosit katkısı azalmaktadır. Bu durumu, güçlü fibrin polimerizasyonu telafi edebilir gibi görünmektedir (Roberts ve ark., 2011; Kornblith ve ark., 2014). Bu nedenle fibrinojen takviyesi koagülopatik kanamayı yönetmek için önemli bir adımdır. Fibrinojen konsantrisi, standartlar gereği viral olarak inaktive edildiğinden iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Taze donmuş plazmanın yüksek hacminin aksine, standart bir fibrinojen dozu ile hızlı ve küçük hacimli bir resüsitasyon mümkündür (Harr ve ark., 2013). Fibrinojen konsantrisi oda sıcaklığında üç yıla kadar saklanabilir. Kanayan travma hastalarına erken fibrinojen desteği ile yoğun bakım ünitesine kabul edilene kadar fibrinojen düzeyi kritik seviyelerin üzerinde tutulur (Levy ve ark., 2014). Fenger-Eriksen ve çalışma arkadaşları (Fenger-Eriksen ve ark., 2008) fibrinojen konsantrisi kullanımının, protrombin zamanı [PT] ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı [aPTT] gibi standart pıhtılaşma parametrelerini iyileştirebileceğini ve fibrinojen düzeylerini artırabileceğini gözlemlemiştir.

4.2.2. Resüsitasyonda kullanılan kolloid sıvılar

Kolloid, büyük ölçüde intravasküler kompartmanda kalan ve böylece onkotik bir basınç oluşturan yüksek moleküler ağırlıklı bir madde olarak tanımlanmaktadır. Kolloidlerin, kristaloidlerle karşılaştırıldığında daha büyük bir intravasküler kalıcılığa sahip olduğu kabul edilir. Kolloidler insan albümini gibi doğal olanlar ile jelatin ve dekstran çözeltileri, hidroksietil nişastalar (HES) gibi yapay olanlar olarak sınıflandırılmaktadır.

4.2.2.1. Albümin

İki türde insan albümini kullanılmaktadır. %5'lik çözelti izoonkotiktir ve %80 başlangıç hacim genişlemesine neden olurken, %25'lik çözelti hiperonkotiktir ve 30 dakika içinde %200-400 hacim artışına neden olmaktadır (Mitra ve Khandelwal, 2009). Etkisi 16-24 saat devam etmektedir.

Albümin doğal bir kolloid olduğundan, sentetik kolloidlerle karşılaştırıldığında kaşıntı, anafilaktoid reaksiyonlar ve pıhtılaşma anormallikleri gibi yan etkiler daha az görülmektedir (Barron ve ark., 2004). %25 albümin, diğer kolloidlere kıyasla daha yüksek bir hacim genişlemesi derecesine sahiptir. %5 albümin çözeltisi, HES'le karşılaştırıldığında benzer bir hacim genişlemesi derecesine sahiptir, ancak bu oran jelatinler ve dekstranlardan daha fazladır. Albümin, endojen ve eksojen maddelerin başlıca bağlayıcı proteini olarak işlev görmektedir. Ayrıca antioksidan etkilere sahiptir. Albüminin negatif yüklü protein olması asit-baz durumunu etkileyerek normal anyon açığının oluşmasına katkıda bulunur. Diğer yandan albümin, sentetik kolloidlerden pahalıdır.

4.2.2.2. Nişasta grubu

Hidroksi Etil Starch, nişastanın oldukça dallanmış bir bileşiği olan amilopektinin türevidir. Amilopektin yapısal olarak glikojene benzemektedir. Amilopektin, yaklaşık 20 dakikalık bir yarı ömür ile hızla hidrolize edilmektedir. Hidroksietil nişastalar üç sayı ile tanımlanır, örneğin %10 HES 200/0.5 veya %6 HES 130/0.4. İlk sayı çözeltinin konsantrasyonunu gösterir, ikincisi kiloDalton (kDa) cinsinden ifade edilen ortalama moleküler ağırlığı temsil etmektedir ve üçüncü ve en önemli olanı molar substitüsyondur. Bu parametreler, HES'in farmakokinetiğiyle oldukça ilgilidir. C2/C6 oranı, ilk glikoz molekülü üzerinde substitüsyonun meydana geldiği bölgeyi belirtmektedir. C2/C6 oranı ne kadar yüksek olursa, yarı ömür ve dolayısıyla kanda kalış süresi uzar. Bu nedenle, hidroksietilasyon modeli, farmakokinetik özellikler üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir.

Plazma yarı ömrü 5 gündür ve %90'ı 42 günde elimine edilir. <50.000 ila 60.000 Dalton olan daha küçük HES molekülleri glomerüler filtrasyon ile hızla elimine edilmektedir. Orta büyüklükteki moleküller safra ve feçes ile atılır. Diğer bir kısım ise nişastanın yavaş yavaş parçalandığı retiküloendotelial sistem tarafından alınmaktadır.

HES ile elde edilen kolloid ozmotik basınçtaki artış albümine eşdeğerdir. HES, %5 albümine benzer şekilde %100 hacim genişlemesine yol açar. Jelatinlere kıyasla daha fazla hacim genişlemesi ile sonuçlanır. Hacim genişleme süresi genellikle 8-12 saattir. HES'in antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı endotokseminde intestinal mikrovasküler perfüzyonu koruduğu gösterilmiştir (Schaper, 2008).

HES uygulaması, dolaşımdaki faktör VIII ve von Willebrand faktör düzeylerinde azalma, trombosit fonksiyonunda bozulma, kısmi tromboplastin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama ile ilişkilidir ve kanama komplikasyonlarını artırmaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı HES, interstisyel boşluklarda ve retikulo-endotelyal sistemde daha fazla derecede birikim ile ilişkilidir. Deri, karaciğer, kas, dalak, bağırsak, trofoblast ve plasental stroma dahil olmak üzere çeşitli dokularda birikmektedir. Bu tür birikimler kaşıntı ile ilişkilendirilmiştir. HES, diğer sentetik kolloidlerin yanı sıra albümin ile karşılaştırıldığında daha yüksek anafilaktoid reaksiyon insidansı ile ilişkilidir.

Yüksek molekül ağırlıklı HES'in mevcut böbrek yetmezliği olan kritik hastalığı olan hastalarda artmış kreatinin seviyeleri, oligüri, akut böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Davidson, 2006). HES infüzyonuyla, serum amilaz seviyelerinde yükselme tesbit edilmiştir. Ancak bunun klinik bir anlamı bulunmamaktadır (Mitra ve Khandelwal, 2009).

4.2.2.3. Dekstran grubu

Dekstranlar, jelatinler veya nişastalardan daha şiddetli anafilaktik reaksiyonlara neden olmaktadır. Reaksiyonlar, vazoaaktif araçların salınımını tetikleyen dekstran reaktif antikorlara bağlıdır. Dekstranlar trombosit yapışkanlığının azalmasına, faktör VIII'in azalmasına, fibrinolizin artmasına ve endotel hasarına neden olmaktadır. Daha yüksek dozlarda dekstran, önemli kanama komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Linder ve Ickx, 2006). Dekstranlar kırmızı kan hücrelerinin yüzeyini kaplamakta ve kanın çapraz eşleşmesini engellemektedir. Dekstranlar ayrıca eritrosit sedimentasyon hızını artırır. Dekstran molekülleri böbrek tübüllerinde birikerek tübül tıkanmaya neden olmaktadır. Dekstran kullanımını takiben böbrek

yetmezliği, böbrek perfüzyonu azaldığında veya önceden var olan böbrek hasarı mevcut olduğunda daha sık rapor edilmektedir.

4.2.2.4. Gelatin grubu

Gelatin, hayvanların bağ dokuları kaynatıldığında oluşan proteinlere verilen isimdir, kollajenin hidrolizinden oluşan büyük moleküler ağırlıklı bir proteindir (Dubois and Vincent, 2007). řu anda dünyada kullanımda olan 3 tip jelatin solüsyonu bulunmaktadır:

1. Sksinile veya modifiye sıvı jelatinler
2. Üre apraz bağlı jelatinler
3. Oksipolijelatinler

Gelatinler 30 kDa ile kolloidler içinde ortalama molekül ağırlığı en küçük olan sıvı ajanlardır. Albümin 69 kDa, Dekstranlar 40-70 kDa ve HES solüsyonları 70-450 kDa aralığında değişen molekül ağırlığa sahiptir. Bu nedenle böbrekler tarafından nispeten hızlı bir şekilde, büyük ölçüde değişmeden atılır ve bunun sonucunda yarı ömrü yaklaşık iki saatle sınırlıdır. Plazma genişletici etkisi, infüze edilen hacmin sadece yaklaşık %70'i kadardır ve akut kanamadan sonra diğer kolloidlere göre daha düşük bir plazma genişletici profile sahiptirler (Whitfield, 2006). Sınırlı yarı ömür, hemodinamik stabiliteyi korumak için uzun süreli resüsitasyonda tekrarlanan uygulamayı zorunlu kılar, ancak yeterli böbrek fonksiyonunun varlığında jelatinler birikmez. Raf ömürleri üç yıldır.

Kolloid kullanımı risksiz değildir. Sentetik kolloidlerin alerjik reaksiyonları tetiklediği, koagülopatiyeye, son organ hasarına ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği bilinmektedir. Ayrıca hastalık bulaşma potansiyeli de dikkate alınmalıdır. Kolloidlerin içerdiği proteinler de dahil olmak üzere yabancı bir antijene karşı alerjik reaksiyonlar, ürtikerden anafilaksiye ve dolaşım kollapsına kadar uzanan bir döngüyü kapsamaktadır. Böyle bir yanıt, travmada mevcut bir dolaşım bozukluğunun varlığında sonuçları kötüleştirebilmektedir.

4.3. Travmada Endotelial Glikokaliks Değişiklikleri

Endotelial Glikokaliks endoteliumu kaplayan, proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşan bir ağdır. Kullanılan optik görüntüleme tekniğine bağlı olarak değişmekle birlikte kalınlığı kas kılcal damarlarında 0,5 mm'den karotid arterde 4,5 mm'ye kadar değişmektedir (Tuma ve ark., 2016). En önemli yapısal moleküller olan proteoglikanlar ve glikoproteinler endoteliuma yapışmadan sorumludur. Yapısal bileşenlerin yanı sıra, albümin de dahil olmak üzere çözünür moleküller, karbonhidrattan zengin ağ içine entegre edilmiştir ve işlevine katkıda bulunur.

Travmatik hasar ile ilişkili bir dizi patofizyolojik mekanizma glikokaliksi etkileyebilmektedir. Doku travmasıyla oluşan inflamatuvar kaskad aktivasyonu bunların başında gelmektedir. Kompleman aktivasyonu aracılığıyla immün sistem güçlü bir şekilde uyarılmaktadır. İnflamatuvar durumun şiddeti, mortalite ve glikokaliksin bozulması arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (Chappell ve ark., 2009). Daha da önemlisi, aktive edilmiş nötrofiller, herhangi bir inflamatuvar yanıtın ortak yolu olan oksidatif stresi artırmaktadır. Nötrofil degranülasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROT) ve reaktif nitrojen türlerinin lokal sentezini, ardından glikozaminoglikanlar ve prostaglandinlerin oksidasyonu ile endotelial glikokaliksin parçalanmasını teşvik etmektedir. ROT ve katekolamin oksidatif ürünlerinin glikokaliks üzerinde zararlı etkisi bulunmaktadır.

Travma sonrası kanamanın bir sonucu olarak kan akış dinamiklerindeki akut değişiklikler, glikokaliks disfonksiyonuna yol açan başka bir faktördür. Lipowsky ve ark. (Lipowsky ve Lescani, 2013) endotelial glikokaliks kalınlığının hemorajik hipotansiyondan sonra, arttığını göstermiştir. Bu fenomen, lökositler ve lektin yüklü mikroküreler gibi dolaşımdaki ligandlara potansiyel bağlanma bölgelerinin sayısını artırmak için glikokaliks kararlı durum konfigürasyonunda yapısal bir değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca araştırmalar, endotelial glikokaliks bozulması ve travmanın indüklediği koagülopati arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Johansson ve ark. (Johansson, 2011) akut endotelial glikokaliks degradasyonu, inflamasyon ve koagülopati belirteçleri ile travma sonrası mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmış ve Sindekan-1'in mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymuştur. Sindekan-1 glikokaliksin bileşiminde yer alan bir çekirdek proteindir. Bir diğer çalışmada masif transfüzyon protokolü aktivasyonu gerektiren travma

hastalarında Sindekan-1 seviyelerinin koagülopatiyle ilişkili olduğu, akut böbrek hasarı, ventilatörle ilişkili pnömoni dahil olmak üzere olumsuz sonuçlar ve mortaliteye sebep olduğu bildirilmiştir (Gonzalez ve ark., 2014). Sağlıklı gönüllüleri de içeren bir çalışmada travma hastalarında artmış glikokaliks dökülmesi gösterilmiştir (Rahber ve ark., 2015). Bu durum artmış hücre geçirgenliğinin bir göstergesi kabul edilmektedir.

Birçok patolojik durumda, vasküler geçirgenlikteki değişiklikler kısmen glikokaliksin parçalanmasından kaynaklanmaktadır. Heparinaz ve pronaz, koroner glikokaliksin arteriolar geçirgenlikteki rolünü göstermek için de kullanılmıştır. Domuz kalplerinden izole edilmiş perfüze arteriyollerde, hem heparinaz hem de pronaz, görünür çözünen geçirgenlik katsayısını albümin ve laktalbümine yükselterek, glikokaliksin çözünen akışını sınırlamada önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (Chignalia ve ark., 2016). Sonuç olarak endotelial glikokaliks travma nedeniyle bozulmakta, ayrıca farklı mekanizmalar yoluyla travma ile ilişkili koagülopatiyeye de katkıda bulunmaktadır.

4.4. Travma İle Apoptozis İlişkisi

Apoptozis, programlanmış hücre ölümü sürecidir. Apoptozis, uyarıcılara karşı yaygın ve genetik olarak kontrol edilen bir hücre sel yanıtıdır. Temel olarak dokulardaki hücre sayısını sınırlamak için bir ölçüdür. Apoptotik ve inflamatuvar yollar birbiriyle ilişkilidir. Nekroz her zaman anormal ve zararlı iken, apoptozis fizyolojik ve organizma için faydalı olabilmektedir. Apoptozis enerjiye bağımlıdır ve tek tek hücreleri etkileyebilmektedir. Nükleer parçalanma, kromatin yoğunlaşması, kromozomal DNA'nın parçalanması gibi faktörler apoptoza katkıda bulunmaktadır. Hücreler nekrozda şişme göstermekteyken, apoptozis hücre büzülmesi ile ilişkilidir. Membran ve hücre çekirdeğinin bütünlüğü apoptozda korunmaktadır (Saracoglu ve Tetik, 2019).

İnflamasyon ve apoptozis hemorajik şokun ilerlemesinde iki ana faktördür. İskemi-reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri, metabolitler ve sitokinler inflamatuvar yanıtı ve nihayetinde apoptoza yol açmaktadır. İmmün yanıtın modülasyonu, istenmeyen ve uygunsuz apoptoza neden olarak hücrelerin programlanmış ölümüne yol açmaktadır. Bu süreç travmadan saatler veya günler sonra ortaya çıkar ve genellikle yaklaşık 3 hafta sürer. Nötrofiller, aktivasyondan sonra

hasarlı bölgeye göç etmekte ve degranülasyon, ROT salgılanması ve patojenlerin ortadan kaldırılması gibi savunma görevlerini üstlenmektedir. IL-8 ve GM-CSF gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile inflamasyon yoğunlaştırılmakta ve Sistemik inflamatuvar Yanıt Sendromu'na neden olmaktadır. Ayrıca nötrofiller, T, B ve NK gibi immün sistem hücreleri ile doğrudan etkileşime girmekte ve immüno-supresyon oluşturmaktadır. Nötrofiller travmatik dokularda birikmekte ve daha yüksek miktarlarda sitotoksik oksijen radikalleri ve proteazların üretilmesine neden olmaktadır.

Travma ve iskemi/reperfüzyon hasarı durumunda ortaya çıkan apoptoz hem lenfositlerde hem de bağırsak epitel hücrelerinde yaralanmadan sonraki ilk 2-3 saat içinde gelişmektedir (Saracoglu ve Tetik, 2019). Hemorajik şok sonrası endotel hücre mitokondrilerinde ROT üretimindeki artış mikrovasküler geçirgenlikte bozulmayla sonuçlanmaktadır (Childs ve ark., 2007). Hemorajik şokun en önemli etkisi, yıkılan endotel bariyeri nedeniyle mikrovasküler geçirgenliğin artışıdır. Endotelyal hücre apoptozunun da katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Endotel hücre apoptozunun en önemli özelliği ise hücrelerin birbirinden ayrılmasıdır.

4.5. Koagülasyon Sistemi

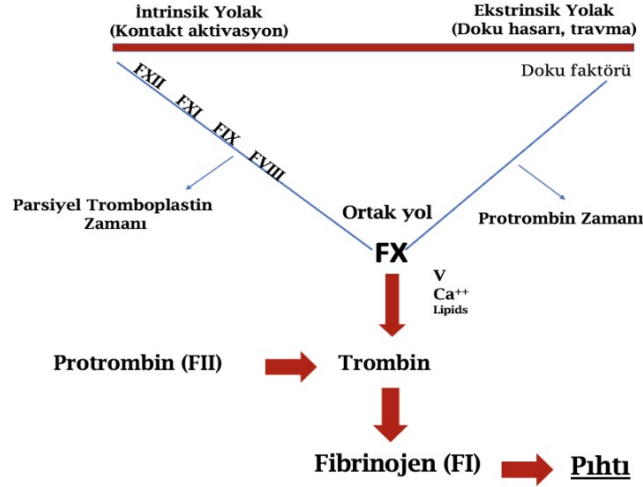
Travmaya bağlı hasar gelişimi, nötrofiller ve monositler de dahil olmak üzere immün sistem hücrelerini direkt olarak uyarmaktadır. Ardından proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Serbest bırakan hücre yüzeyi reseptörleri aracılığıyla doğrudan uyarır. Aktive edilen nötrofiller, lokal koagülasyon kaskadını aktive etmektedir. Özellikle C5a, trombin oluşumunu tetikleyerek dolaşımdaki lökositlerde fonksiyonel olarak aktif doku faktörünün (DF) ekspresyonunu artırmaktadır. Bu yolla protrombotik bir yanıt tetiklenmektedir. Takip eden trombosit trombüsü, endotelyal sitokin salınımına ve daha fazla nötrofil aktivasyonuna yol açmaktadır. Ek olarak, iskemi kan dolaşımına glikokaliks dökülmesini indüklemekte, antitrombotik özelliklere sahip sindekanları ve ayrıca trombosit aktive edici bir faktör salarak damar geçirgenliğini artırmaktadır. Ardından gelen perivasküler ödem, oksijen taşınmasını bozmakta ve doku hipoksisini artırmaktadır (Satyam ve ark., 2019). Lokal asidoz ayrıca nitrik oksit salınımını bozmakta, vazokonstriksiyon ve trombosit yapışmasını teşvik ederek oksijen dağıtımını daha da azaltmaktadır. Bu da daha fazla kompleman

oluşumunu ve ardından koagülopatiyi teşvik ederek daha fazla hipoksi aracılı hücrel stresin oluşumuna yol açmaktadır. Kompleman sistemi, istilacı patojenlerin tanınması ve ortadan kaldırılmasında anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca apoptotik hücreler in ortadan kaldırılmasında ve immün yanıtla genel inflamatuvar yanıtın başlatılmasında görev almaktadır (Arbore ve ark., 2017). Doku yaralanmasından sonra kompleman sistemi aktivasyonu klasik, lektin ve alternatif yollar aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Hemostaz, pıhtılaşma basamakları, fibrinolitik proteinler ve trombositler dahil olmak üzere bir dizi etkileşime bağlı olan karmaşık bir süreçtir. Hemostazı sürdürmek, kan kaybını önlemek ve korumak için yaralanma veya travma bölgelerinde pıhtılaşma başlatılmaktadır. Pıhtılaşma, intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki yoldan oluşmaktadır. DF yolu olarak da adlandırılan ekstrinsik yol, normal trombüs oluşumu için esastır ve faktör VII'ye veya aktive faktör VIIIa'ya bağlanan DF tarafından başlatılmaktadır. Daha sonra faktör IX ve X'u aktive eder (Periyah ve ark., 2017; Keragala ve ark., 2018). Yeni aktive edilmiş faktör IXa, kofaktörü faktör VIIIa'ya yapışır ve faktör X ile Xa'nın aktivasyonu ile sonuçlanır. Trombin daha sonra kofaktörünü bağlayan faktör Xa, aktive faktör Va ve fosfolipid yüzeyinde kalsiyumun aktivasyonu yoluyla ortak yoldan ortaya çıkan protrombinaz kompleksi tarafından protrombinin bölünmesi yoluyla üretilmektedir. Daha da önemlisi, ekstrinsik yol aracılığıyla sadece küçük trombin aktivasyonu meydana gelmektedir, ancak bu küçük trombin aktivasyonu, intrinsik yol boyunca trombin oluşumunu daha fazla tetikleyen ve genişleten pıhtılaşma kademesini indüklemek için kritik öneme sahiptir.

Faktör XI'nin faktör XIa'ya aktivasyonu ve faktör IXa ve faktör VIIIa yoluyla ek trombin üretimi, intrinsik yol aktivasyonunda rol oynar (Satyam ve ark., 2019) (Şekil 4.1). İntrinsik yol, faktör XII'nin otoaktivasyonu yoluyla başlar ve aktive edildiğinde faktör XI, IX, VII ve X aktivasyonunu uyarır. Hem ekstrinsik hem de intrinsik yollar faktör X aktivasyonuna ve fibrinojenin fibrine dönüşümü için bir katalizör olan trombin üretimine yol açmaktadır. Böylece trombosit aktivasyonunu başlatılır (Teller ve White, 2009).

Koagülasyon Kaskadı



Şekil 4.1. Koagülasyon kaskadı; Ca⁺⁺: Kalsiyum.

Ekstrinsik ve intrinsik yollar tarafından üretilen trombin, trombositleri aktive edebilmektedir ve bu da daha sonra aktive trombosit yüzeyinde eksprese edilen alfa granüllerinden ilave prokoagülan parçaları serbest bırakmaktadır. Bu parçalar fibrinojen, faktör XI, faktör IX, faktör V, faktör XIII ve von Willebrand faktöründen oluşmaktadır. Ek olarak trombositler, C5a oluşumunu ve membran atak kompleksini tetiklemek için p-selektin ekspresyonu yoluyla C3b'ye bağlanmaktadır (Eisinger ve ark., 2018). Sonuç olarak, şiddetli travma pıhtılaşmayı başlatan ve trombosit aktivasyonunu ve kompleman aktivasyonunu indükleyen bir dizi karmaşık etkileşimli olaya yol açmaktadır.

4.5.1 Travma ilişkili koagülopati

Travma ilişkili koagülopati (TİK), hasara bağlı kan kaybı ve pıhtılaşma proteazlarından ziyade karmaşık hemostatik ve immünoinflamatuvar yanıtların anormal pıhtı oluşumuna ve antikoagülan yolların aktivasyonuna neden olduğu bir durumdur (Saracoglu ve Tetik, 2018). Vasküler yatağın cevabına bağlı olarak pıhtılaşmada artış ya da azalma ile seyredebilmektedir. Ana tetikleyici faktör, pıhtılaşma, enfeksiyon ve hücrel işlev bozukluğunun neden olduğu hemostazın küresel olarak bozulmasıdır. Karakteristik özellikler arasında disfibrinojenemi, hiperfibrinolizis, endotelioyopati ve bozulmuş trombosit aktivitesi bulunmaktadır. Glikokaliks yıkımı, trombomodulin

artışı, otoheparinizasyon, kontrolsüz tPA oluşumu ve hiperfibrinolizis pıhtı oluşumunun azalmasına neden olmaktadır. Tüm bu faktörler damar sızıntısına, doku ödeme, mikrotrombüs oluşumuna, organ perfüzyonunun bozulmasına ve nihayetinde kontrolsüz kanamaya yol açmaktadır.

Doku travması kanamaya neden olmaktadır. Ardından gelişen hipoperfüzyon, hipotermi, endotel aktivasyonu, endojen antikoagülasyon ve ROT'ne bağlı oksidasyon ve asidoz ile sonuçlanmaktadır. Böylece trombosit fonksiyon bozukluğu meydana gelmekte, trombosit agregasyonu azalmakta ve pıhtılaşma proteinleri inaktif olmaktadır. Aynı zamanda fibrinojen düzeyi ile birlikte faktör 2, 5, 7, 9, 10, 11 ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) faktörlerinde de azalma meydana gelmektedir. Hiperfibrinolizis, PAI-1 ve TAFI düzeylerini düşürürken tPA'yı artırmaktadır. İyatrojenik TİK ise kanama nedeniyle yapılan resüsitasyon sırasında gelişmektedir. Başlıca nedenleri antikoagülan tedavi ve hemodilüsyondur.

TİK'deki temel sorun, zaten var olan pıhtılaşmanın hemodilüsyon, metabolik asidoz ve hipotermiye bağlı olarak kötüleşmesidir. Bu üç semptomun aynı anda bulunmasına "ölüm triadı" denilmektedir. Faktörlerin dilüsyonu hem fizyolojik hem de iatrojenik olarak meydana gelebilmektedir. Travmaya bağlı fizyolojik hemodilüsyonda, intravasküler boşluğa sıvı akışının artması, kanamaya bağlı plazma kaybıyla bozulan denge yeniden kurulana kadar plazma proteinlerini seyreltmeye yöneliktir. Kanama sırasında sıvının interstisyumdan vasküler alana kaymasıyla Starling kuvvetlerinin tersine döndüğü söylenebilir. Resüsitasyon fazındaki hemodilüsyon, PAI-1, a2-antiplazmin ve trombinle aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü gibi endojen antifibrinolitik proteinlerde azalmaya yol açmaktadır.

4.5.2 Travma ilişkili koagülopati patogenezi

Hemorajik şok patofizyolojisinde gelişen temel olaylardan biri travmanın indüklediği koagülopatidir. Travma sonrası ortaya çıkan pıhtılaşmanın uzun süre sadece iyatrojenik nedenlere bağlı olduğu düşünülmüştür (Dunn ve ark., 1979). Travmada gelişen koagülopatinin etyolojisinde kanamayla koagülasyon faktörlerinin kaybı, resüsitasyon sıvılarıyla hemodilüsyon, asidoz ve hipotermi yer almaktadır. Travmanın indüklediği koagülopati asidozis ve hipotermiyle kötüleşir. Koagülasyon faktörlerinin aktivitesi asidozisten etkilenmektedir. Hipotermi koagülasyon

bozukluğuna yol açmaktadır. Hemorajik şokta bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (Hooper ve Armstrong, 2021). TİK'nin birincil ve ilk açıklanan mekanizmalarından biri protein C sisteminin aktivasyonudur (Kornblith ve ark., 2019). Protein C, ikili antikoagülan fonksiyonları olan bir serin proteazdır: Va ve VIIIa faktörlerinin proteolitik bölünmesinin indüklenmesi ve ayrıca PAI-1 inhibisyonu yoluyla fibrinolizde rol oynamaktadır. Şokla birlikte seyreden ciddi yaralanmanın artmış aktive protein C seviyelerine yol açtığı, faktör V ve faktör VIII'de eş zamanlı düşüşler ve artan fibrinoliz ile sonuçlandığına dair bir dizi bilimsel araştırma yayımlanmıştır (Chesebro ve ark., 2019; Cohen ve ark., 2012). Bu yolun aktivasyonu, trombin üretimi ile başlamaktadır. Protein C'nin endotel yüzeyindeki aktive edilmemiş zimojen formu daha sonra aktive edilmekte ve FVa ve FVIIIa'nın bölünmesiyle fibrinolizis gerçekleşmektedir.

4.5.3. Travma ilişkili koagülopati tanısı

Travmaya bağlı hiperkoagülopatisi olan hastalarda venöz tromboz, arteriyel tromboz ve mikrotromboz gibi trombotik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Ancak trombüs birikiminin yeri kan akışı türbülansına, vasküler yaralanma bölgesine ve ateroskleroz gibi patolojik değişikliklere bağlıdır. Venöz tromboz femoral, internal iliak ve intermusküler venlerde subklavian, intrakraniyal, portal ve splenik venlere göre daha sıktır (Krings ve ark., 2008). Özellikle venöz tromboembolizm, derin ven trombozu ve pulmoner emboli ile prezente olabilmektedir. Tersine, arteriyel tromboz sıklıkla pulmoner, intrakraniyal ve koroner arterlerde meydana gelirken, bazen aortun yanı sıra periferik arterler, karotis, splenik ve mezenterik arterlerde de bulunabilmektedir.

Trombüs değerlendirmesinde Doppler ultrasonografi, kontrast madde veya hasta bakımı gerektirmeyen, invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Doppler ultrasonografi, alt ekstremitelerin derin kan damarlarının yanı sıra boyun, abdominal organ ve kardiyopulmoner kan damarlarındaki trombozu doğru bir şekilde teşhis edebilir, bu da onu travmaya bağlı hiperkoagülopatili hastalarda trombotik komplikasyonları saptamak için uygun hale getirmektedir. Gerekirse bilgisayarlı radyografi, manyetik rezonans ve anjiyografi; beyin, akciğer ve diğer organlardaki trombozu doğru bir şekilde teşhis etmek için kullanılabilir (Song ve ark., 2021).

Tanıda kullanılan koagülasyon testleri şunları içermektedir:

- 1) PT veya Uluslararası Standart Oran (INR) ölçümüne dayalı olarak eksojen pıhtılaşma sisteminin değerlendirilmesi;
- 2) aPTT ölçümüne dayalı endojen pıhtılaşma sisteminin değerlendirilmesi;
- 3) Trombin zamanı ve fibrinojen düzeylerinin ölçümüne dayalı ortak koagülasyon yollarının değerlendirilmesi;
- 4) D-dimer ve fibrinojen yıkım ürünleri tahlillerine dayalı olarak fibrinolitik sistemin değerlendirilmesi;
- 5) Trombosit sayısının belirlenmesi.

Hasta başı viskoelastik testler, test numunesi olarak tam kan alarak pıhtılaşma durumunu kapsamlı ve doğru bir şekilde değerlendirebilmektedir. Bu nedenle şiddetli travma hastalarının pıhtılaşma fonksiyonunu değerlendirmek ve replasman tedavisine rehberlik etmek için viskoelastik testlerin kullanılması önerilmektedir (Saracoglu ve ark., 2017). Viskoelastik pıhtılaşma testleri TEG, ROTEM ve pıhtılaşma ve trombosit fonksiyon analizini içermektedir.

4.5.4. Koagülasyonun viskoelastik monitörizasyonu

Tromboelastografi (TEG) ve Rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) gibi hasta başı testleri, tüm trombin aracılı süreçleri değerlendirmektedir. Kan pıhtılarının gelişimini ve trombosit-fibrin bağının gücünü ölçmek için benzersiz bir yeteneğe sahiptirler ve kandaki iç etkileşimlerin ve hücrel içeriğin katkılarının gözlemlenmesine izin verirler. ROTEM ve TEG aslında aynı ilkelere dayanır ve aynı grafiği verir, ancak ROTEM'in TEG'den bazı farklılıkları vardır. Perioperatif kanama takibi için yatak başı testlerinin zamanlaması uygun görünmektedir. Bu testlerin kullanılması, gereksiz kan ürünü transfüzyonu insidansını azaltır ve sonuç olarak travmatik hastalarda mortalite, morbidite ve maliyette azalmaya yol açar.

Viskoelastik testlerin özellikleri (Saracoglu ve ark., 2017):

1. Kalıcı ve özel bir alana ihtiyaç duymaz.
2. Yatak başında kullanım olanağı sağlar.
3. Taşınabilir cihazlarla sonuçlar gösterilebilir.
4. Tam kanda viskoelastik ölçüm sağlar.
5. Tüm trombin aracılı süreçleri değerlendirebilme imkanı sağlar.

Viskoelastik testlerin geliştirilebilir yönleri:

1. Sonuçlar kişisel deneyim ve kalibrasyondan etkilenebilmektedir.
2. Pahalı bir yöntemdir.
3. Eğitim gerektirir.
4. Sonuçlar klinik durumla ilişkilendirilmelidir. Aksi takdirde yanıltıcı olabilir.

ROTEM ve TEG aslında aynı ilkelere dayanmaktadır ve aynı grafiği verir, ancak ROTEM'in TEG'den bazı farklılıkları bulunmaktadır. Bu farklılıklar, optik algılama sistemi, sabit kap ve iğne/tel sisteminin salınım yönünü içerir. ROTEM, TEG'de uygulanan mantığın aynısı ile geliştirilmiştir ancak ROTEM'deki hareket fincan yerine pim kullanılarak başlatılmaktadır. TEG, hem niteliksel hem de niceliksel sonuçları olan bir pıhtının fiziksel özelliklerinin bir ölçüsüdür. TEG, sitratlı veya sitratsız tam kan kullanılarak yapılabilir ve ölçüm için 1-5 ml'lik bir kan örneği yeterlidir. TEG günde 2-3 kez kalibrasyon gerektirir. Basit bir laboratuvar eğitiminden sonra yapılabilse, TEG eğitilmiş personel tarafından yapılmalıdır.

TEG sistemi temel olarak bir elektromanyetik dönüştürücü, kan için silindirik bir küvet ve iğne için sabit bir parçadan oluşur. Kalsiyum klorür, kaolin ve fosfolipidler, sitratlı tam kanla birlikte küvete yerleştirilir. Bu şekilde fibrin-trombosit bağı başlarken iğne kan örneğine bağlanır ve küvetteki dönüş hareketleri iğneye aktarılır. İğne kanda asılı kalır ve kan pıhtılaşmasının başlamasıyla birlikte hareketleri elektromanyetik bir dönüştürücü tarafından elektrik sinyallerine dönüştürülür. Fibrin-trombosit oluşumunun hızı ve gücü, iğne hareketinin büyüklüğünü ve sinyal genliğini etkiler. TEG, hareketsiz silindirik bir kaba yerleştirilen sitratlı veya sitratsız tam kan örneğinde 37°C'de bir kan pıhtısının fizyolojik özelliklerini ölçen bir sistemdir.

ROTEM'de tam kan numunesi bir küvete konur ve iğne numuneye batırılır. Küvet ile kanın köprülediği pim arasında 1 mm boşluk vardır. Pim bir yay ile sağa ve sola 4,75 derecelik açıyla 6 saniye döndürülür. Kan örneği sıvı kaldığı sürece bu hareket engellenmeden kalır. Ancak kan pıhtılaşmaya başlayınca ve pıhtının gücü arttıkça pıhtı piminin dönüşü kısıtlanır. Bu kinetik mekanik olarak belirlenir. Entegre bir bilgisayar, tipik eğrileri (TEMogram) ve sayısal parametreleri hesaplar. Ölçümler için sadece sitratlı kan örneği kullanılabilir.

4.5.5. Travma ilişkili koagülopati tedavisi

Travmaya bağlı hiperkoagülopati ile komplike olan tromboz, primer hastalığın tedavisinin yanı sıra antikoagülan, antiplatelet, girişimsel ve trombolitik tedaviler uygulanarak tedavi edilebilmektedir. Ancak tedavi planlanırken trombüs oluşumunun yeri, zamanı ve şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır.

Travmaya bağlı hiperkoagülopatisi olan hastalarda trombüs oluşumunu ve yayılmasını önlemek için antikoagülan tedavi gereklidir. Ancak travma hastalarının antikoagülan tedavi almadan önce travma sonrası tromboz ve tedavi sonrası kanama riskleri değerlendirilmelidir. Aktif kanama, antikoagülan tedavi için bir kontrendikasyon olduğundan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden trombozu olan ancak aktif kanaması olmayan hastalar, travmadan sonra mümkün olan en kısa sürede antikoagülanlarla tedavi edilmelidir (Kearon ve ark., 2012). Anfraksiyone Heparin (UFH), düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, fondaparinuxks, argatroban ve bivalirudin, pıhtılaşma kaskadı içinde farklı adımlarda etki gösteren iyi bilinen parenteral antikoagülanlardır. UFH, kısa yarı ömrü, kolay izlenmesi ve protamin ile nötralizasyonu nedeniyle birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Pulmoner emboli tedavisinde, intravenöz uygulama için önerilen başlangıç UFH dozu 80 U/kg'dır, ardından aPTT'ye göre her 4-6 saatte bir ayarlanan 18 U/kg/saat idame dozu verilmektedir (Konstantinides ve ark., 2019).

Antiplatelet ilaçlar siklooksijenaz (COX)-1, P2Y12 reseptörü, fosfodiesteraz veya GPIIb/IIIa'yı inhibe eder. Bu ilaç sınıfı, arteriyel tromboz için birinci basamak tedavidir, ancak travma hastalarında kanama riskini de artırabilmektedir. Bu nedenle, herhangi bir antitrombosit tedavi, arteriyel tromboz ile komplike olan travmaya bağlı hiperkoagülopatili hastalarda kanama riskinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra planlanmalıdır.

Aspirin, COX-1 enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmektedir, tromboksan üretimini bloke eder, trombosit üretim döngüsünü uzatır ve nihayetinde trombosit agregasyonunu azaltmaktadır. Aspirin ayrıca doza bağlı bir şekilde trombin oluşumunu ve trombosit fonksiyonunu inhibe ederek ve fibrinolizi hızlandırarak TXA2 dışı bir yolla pıhtılaşmayı etkilemektedir. Enterik kaplı aspirinin plazma

konsantrasyonu, alımdan 3-4 saat sonra maksimumdur ve 1 saat içinde trombositleri önemli ölçüde inhibe eder (Narouze ve ark., 2018).

Klopidogrel ve tikagrelor en sık kullanılan P2Y12 reseptör inhibitörleridir. Karaciğer enzimlerinde sitokrom P450 tarafından oksitlenen klopidogrel, trombosit yüzeyindeki ADP'nin P2Y12 reseptörünü geri dönüşümsüz olarak bloke etmektedir, böylece ADP aracılı glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin aktivasyonunu önler ve trombosit agregasyonunu azaltır. Klopidogrel'in plazma konsantrasyonu, 75 mg'lık bir rutin dozla 24 saatte veya 300-600 mg'lık bir yükleme dozuyla 4-6 saatte maksimumdur. Klopidogrel ayrıca trombosit agregasyonunu %50-60 oranında azaltmaktadır ve bu da ilacın kesilmesinden sonraki 7 gün içinde normale döner. Tikagrelor, trombosit agregasyonunu azaltmak için ADP P2Y12 reseptörünü tersine inhibe eder ve bağlar.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Hamidiye Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (SBÜ Hamidiye HADYEK) tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2019-06/03, tarih: 27.06.2019, başkan: Prof. Dr. Sadrettin Pençe). Araştırmaya ait hayvan deneyleeri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fizyoloji Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalar Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya ait ELISA ve TEG verileri Marmara Üniversitesi Eczacılık/Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışılmıştır. Çalışmaya 20 adet 6 aylık erkek Sprague-Dawley sıçan dahil edildi. Çalışma grupları, her birinde 5 deney hayvanının yer aldığı 4 grup olarak belirlendi. HES ve gelatin kolloid sıvılarıyla resüsite edilen sıçanlarda hemodinamik değişimlerin, apoptozis markeri olan Annexin A5'in kantitatif yöntemlerle izlenmesi ve gelişen endotel doku hasarının histopatolojik verilerle değerlendirilmesi yapılmıştır.

5.1. Ön Çalışma

Ön çalışma olarak anesteziyi takiben sıçanların kuyruk veni 24G kateterlekanüle edildi. Karotis arteri ise yine 24G kateterlekanüle edildi. Kuyruk veninden sıvı infüzyonunun başarıyla verilebildiği, karotisten kan basıncı ölçümünün yapılabildiği, ayrıca kanama protokolünü oluşturmak için karotis arterinden total kan volümünün%40 oranında alınarak hemorajik şokun başarıyla oluşturulması sağlandı.

5.2. Anestezi Protokolü

Cerrahi operasyondan 12 saat önce aç bırakılan hayvanlar, ketaminhidroklorür (90 mg/kg) +ksilazinhidroklorür (10 mg/kg) kombinasyonunun intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi sağlandı (Resim 5.1). Hayvanların ısı kaybını önlemek amacıyla termal örtüler kullanıldı.



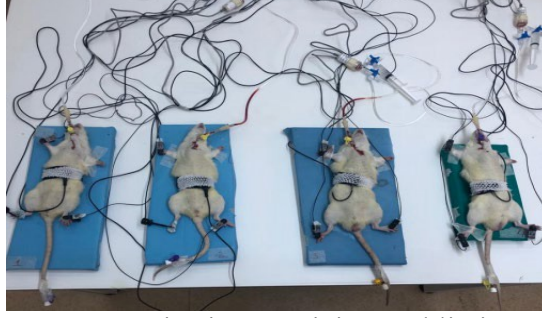
Resim 5.1. Hemorajik travma öncesi anestezi uygulaması. İntraperitoneal enjeksiyon uygulama modeli.

5.3. Çalışma Grupları

- Grup K (Kontrol grubu): Hemoraji uygulanmayan ve iv serum fizyolojik (NaCl %0,9) verilen grup (n=5)
- Grup H: Hemoraji uygulanan ve idame sıvısı olarak iv serum fizyolojik (NaCl %0,9) verilen grup (n=5)
- Grup V: Hemoraji uygulanan ve idame sıvısı olarak iv serum fizyolojiğe (NaCl %0,9) ek olarak kanama volümü replasmanı için HES infüzyonu verilen grup (n=5)
- Grup G: Hemoraji uygulanan ve idame sıvısı olarak iv serum fizyolojiğe (NaCl %0,9) ek olarak kanama volümü replasmanı için gelatin infüzyonu verilen grup (n=5).

5.4. Monitörizasyon

Karotid arter kan basıncı devamlı monitörize edildi. Bunun için 2F mikro kateterle kanülasyon sağlandı. Sağ vena jugularis interna kanülasyonu santral venöz kan gazı örneklerinin değerlendirilmesi ve iv sıvı infüzyonu için yerleştirildi. Femoral arter kanülasyonunda 10 Ü/mL heparin içeren 24 G kateterle uygulandı ve kan örneklerinin toplanması için kullanıldı. Solunum sayısı, kalp atım hızı ve kor ısı monitörizasyonu noninvazif olarak ölçülerek kaydedildi (Resim 5.2).



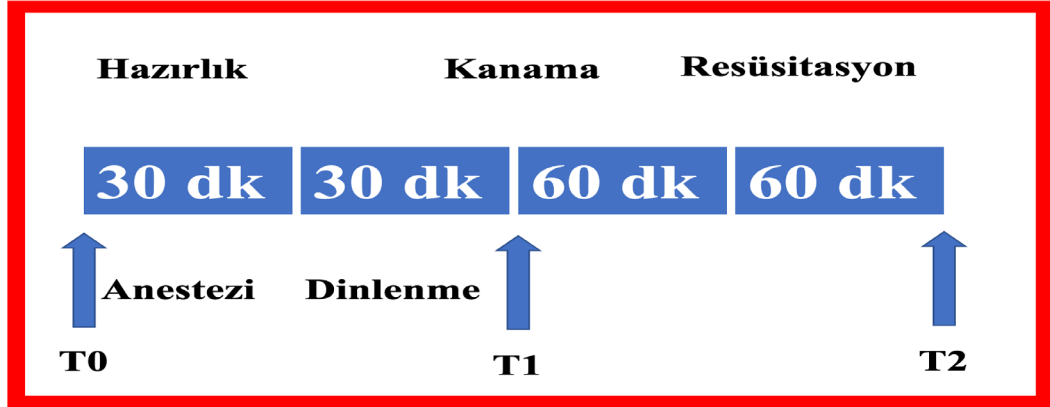
Resim 5.2. Monitörizasyon için gerekli piezoelektrik kondüktör ve EKG elektrotları sabitlenmiş vakalar.

5.5. Hemorajik Şok Protokolü

Sıçanlarda hemoraji çift lümenli femoral ven kateteri aracılığıyla sağlandı. Bir lümeden enjektörle kan çekilirken diğer lümeden steril sodyum sitrat solüsyonu verildi. Ortalama arter basıncının 40 mmHg altına düşmesi durumunda işleme ara verildi. Ardından 15 s'den uzun sürede 45 mmHg basınç sağlandığında hemorajiye devam edildi (Chaudry ve ark., 1993, Bini ve ark., 2018). Ortalama 250 g olan bir ratın total kan 16 ml'dir. Sıvı şifli olmayan bir rattaki tek bir kan örneği için, güvenli bir şekilde çıkarılabilen maksimum kan hacmi, toplam kan hacminin %10'u veya 7,7-8 μ l/g'dir. Ortalama 250 gramlık bir sıçan için bu düzey 1,6 ml'ye eşittir. Çalışmalar, kan hacminin %15'inden fazlasının çıkarılmasının hipovolemik şoka neden olabileceğini göstermiştir (Diehl ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda hedef kan volüm kaybı %40 olarak belirlendi. Bu oran toplam vücut ağırlığının % 6'sına, yaklaşık olarak 6,4 ml'ye karşılık gelmektedir. Hemoraji 3 aşamada gerçekleştirildi:

- Birinci aşamada: %25 kayıp sağlandı, hemoraji hızı 0,5 mL/dk oldu.
- İkinci aşamada: 0,2 mL/dk hızda %10 kan kaybı gerçekleştirildi.
- Üçüncü ve son aşamada: 0,1 mL/dk hızda %5 kan kaybı sağlandı.

İlk aşamada bazal hemodinamik ölçümler yapıldı (T0). Sıçanlara idame sıvısı 60 dk süresince iv infüzyon olarak uygulandı ve bir bazal kan örneği alındı (T1). Ardından 60 dakika hemoraji protokolü uygulandı. Bu sürenin sonunda hemoraji grubuna herhangi bir sıvı resüsitasyonu yapılmazken, tedavi gruplarına kolloid ile 60 dakika sıvı resüsitasyonu yapıldı ve son kan örneği alındı (T2) (Şekil 5.1). Bunu takiben vasküler kateterler çekildi, insizyonlar kapatıldı ve sıçanlar sakrifiye edilerek doku örnekleri alındı. Sakrifikasyon dekapitasyon ve servikal dislokasyon yöntemiyle uygulandı (Hickman ve ark., 2011; Kornblith ve ark., 2014). Kan örnekleri santrifüj edilerek plazmaları ayrıştırılıp -20 °C'de saklandı. Sıçanlar randomize edilerek resüsitasyon amaçlı kullanılacak kolloid sıvılardan HES sıvısı kanama volümü kadar, Gelatin ise kanama volümünün 1,5 katı kadar iv infüze edildi (Karoutsos ve ark., 1999; Westphal ve ark., 2009). Resüsitasyon sıvıları, infüzyon öncesinde 37 °C'ye kadar ısıtıldı ve 30 dk içinde infüze edildi.

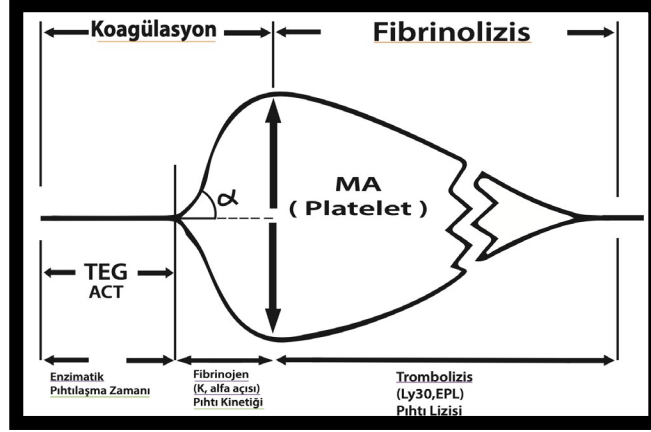


Şekil 5.1. Hazırlık, kanama ve resüsitasyon evrelerinin kan örnekleme zamanlarını içerecek şekilde şematik olarak gösterilmesi.

5.6. Viskoelastik Ölçümler

5.6.1. TEG analizleri

TEG, hareketsiz silindirik bir kaba (kap) yerleştirilen sitratlı veya sitratsız tam kan örneğinde 37°C'de bir kan pıhtısının fizyolojik özelliklerini ölçen bir sistemdir. TEG sistemi temel olarak bir elektromanyetik dönüştürücü, kan için silindirik bir küvet ve iğne için sabit bir parçadan oluşur. Kalsiyum klorür, kaolin ve fosfolipidler, sitratlı tam kanla birlikte küvete yerleştirilir. Bu fincan, dakikada 6 kez toplam 4.45 derecelik bir açıyla ileri ve geri döner. Fincandaki sabit pin numuneye batırılır ve hareketlerin izlenmesini sağlayan bir burulma teline bağlanır. Bu şekilde fibrin-trombosit bağı başlarken iğne kan örneğine bağlandıkça küvetteki dönüş hareketleri iğneye aktarılır ve elektromanyetik bir dönüştürücü tarafından elektrik sinyallerine dönüştürülür. Böylece farklı pıhtılaşma aşamalarını gösteren tipik bir TEG eğrisi elde edilir. Böylece her adım niteliksel olarak değerlendirilebilir. Fibrin pıhtıları parçalandığında fibrin-trombosit ara bağlantıları bozulur ve kabın hareketi azalır. TEG ile gerçekleştirilen analizlerde TEG (Model 5000, Hemoscope Corporation, Niles,IL) cihazı kullanıldı. Pıhtılaşmanın başlaması-trombüs oluşumu (R değeri/dk), Pıhtı oluşum zamanı-pıhtının oluşumundan 20 mm genliğe ulaşmasına kadar geçen süre (K değeri/dk), pıhtının maksimum güce ulaşma hızı (ANGEL/Alfa açısı/ α), maksimum amplitüd veya genlik ya da pıhtının sertliği (MA/mm), pıhtı stabilitesi-lizis (LY30/%) olarak belirtildi (Şekil 5.2). Kan örnekleri %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere alındı. Toplama ve test başlatma 28 arasındaki oturma süresi iki saate kadar belirlendi. Aktivatör olarak kaolin kullanıldı. Standardizasyon, örneklerin toplanmasıyla başladı. Tromboelastogramda standartlaştırılmış preanalitik prosedürlerin kullanıldı (Chitlur ve ark., 2010).



Şekil 5.2. TEG parametrelerinin eğri üzerinde belirtilmesi.

5.7. Hemodinamik Ölçümler

Hemodinamik veriler olarak tüm gruptaki deneklerin solunum hızı, kalp hızı ve kan basıncı monitörizasyonları kaydedildi. Tüm değişkenlerin bazal ölçümleri, hemoraji dönemi sonundaki ölçümleri 0. dk ve 60.dk olarak kaydedilirken; infüzyon dönemi ölçümleri ise başlangıç 0. dk, 10, 15, 30 ve 60. dk. kaydedilen ölçümler (dakika) olarak kaydedildi.

5.8. ELISA Metodu ile Apoptozis Takibi

ELISA analizi ile yapılan ölçümlerde Rayto RT-6000 Elisa microplate reader and microplate washer Rayto cihazları kullanıldı. Serumun elde edilmesi: 5 ml'lik kan örnekleri vakutainer serum seperatör jel içeren tüp içine alındı ve tüpler oda sıcaklığında tutularak kan alımının ilk 1 saati içinde 100xg'de 10 dk santrifüj edildi. Serumlar ayrıştırılarak -20 °C'de donduruldu ve Annexin A5, ölçümleri ELISA kitleri ile yapıldı.

5.8.1. ELISA test prensibi

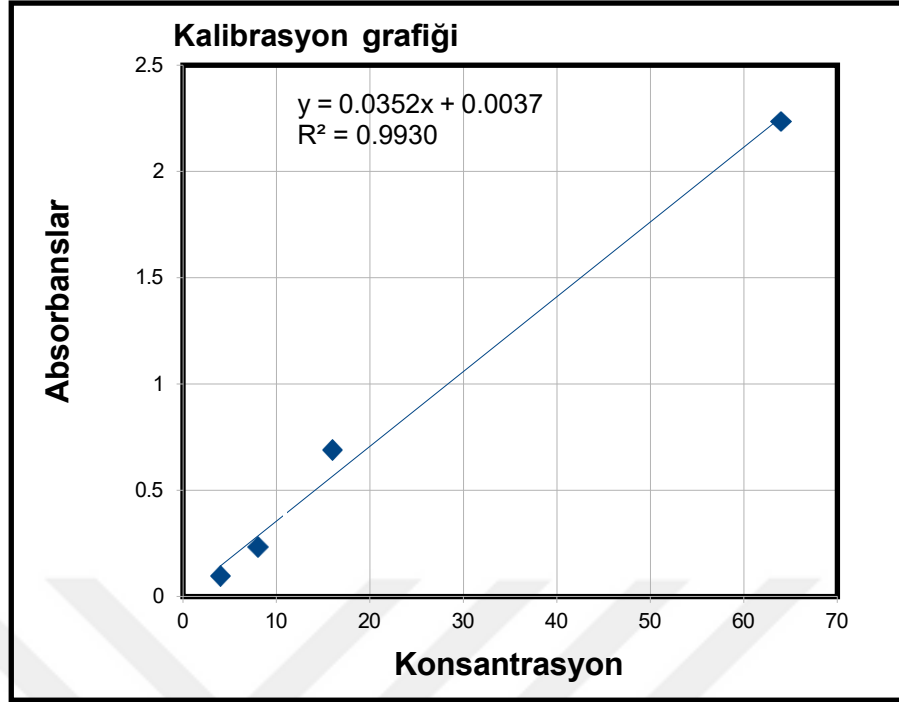
ANXV ELISA kiti, kantitatif sandviç enzim immunoassay tekniğini uygulamaktadır. Mikrotitre plakası, ANXV'ye özgü bir monoklonal antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler mikrotitre plakalara eklendi ve varsa ANXV, antikorla önceden kaplanmış plakalara bağlandı. Numunede bulunan ANXV miktarını nicel olarak belirlemek için, plaka üzerinde hareketsiz hale getirilmiş ANXV'yi "sandviçlemek" için ANXV'ye özgü standart peroksidaz (HRP)-konjuge poliklonal antikor preparasyonu eklendi. Mikrotitre plakası inkübasyona tabi tutuldu ve ardından tüm bağlanmamış bileşenleri çıkarmak için plakalar iyice yıkandı. Daha sonra, her birine substrat çözeltileri eklendi. HRP ve substratın kısa bir kuluçka süresi boyunca reaksiyona girmesine izin verildi. Yalnızca ANXV ve enzim konjuge antikor içeren bölümler renkte bir değişiklik gösterdi. Enzim-substrat reaksiyonu, bir sülfürik asit çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı ve renk değişimi, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuç, bir mikropilaka okuyucuda absorbans (A 450nm) ile ölçülmüştür. Annexine A5 standardı (0–10 ng/mL) eğrisi çizildi ve veriler ng/mL birimi olarak hesaplandı Annexine A5 (Şekil 5.3).

5.8.2. Numune Toplama ve Depolama

Plazma - Antikoagülan olarak EDTA veya heparin kullanarak plazma toplandı. Örnekler toplandıktan sonra 30 dakika içinde 2 - 8°C'de 1000 × g'de (veya 3000 rpm) 15 dakika santrifüj uygulandı. Biyoaktivite kaybını ve kontaminasyonu önlemek için numuneler bölünerek -80°C'de saklandı.

5.8.3. Reaktiflerin Hazırlanması

Kullanmadan önce tüm kit bileşenlerini ve numuneleri oda sıcaklığına (20-25 °C) getirildi. Numuneler için seyreltme tamponu olarak %0.9 serum fizyolojik kullanıldı. Yıkama Solüsyonu olarak 1000 mL yıkama solüsyonu (1×) hazırlamak için 10 mL yıkama solüsyonu konsantresi (100×) 990 mL damıtılmış suyla seyreltildi. Oda sıcaklığına kadar ısıtıldı ve kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırıldı.



Şekil 5.3. Anneksin A5'in kalibrasyon eğrisi.

5.9. Histopatolojik Değerlendirme

5.9.1. Histopatolojik inceleme

Akciğer dokuları alındıktan sonra %10'luk nötral tamponlu formalin solusyonunda tespit edildi. Akciğer doku örnekleri Thermo Excelsior ES doku takip cihazı kullanılarak doku takibinden geçirilip parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan Thermo marka mikrotom ile 4-5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Histopatolojik incelemeler için kesitler Hematoksilen Eosin ile boyandı. Leica DM2000 marka ışık mikroskobu ve iPhone X marka cep telefonuna ait fotoğraf makinası ile kesitlerin fotoğrafları çekildi. Kesitler alveolar boşluk ve interstisyel alandaki nötrofiller, hyalin membran, hava boşluklarındaki proteinöz debris varlığı, alveolar septal kalınlık ve hemoraji yönünden değerlendirildi.

5.9.2. H&E boyama protokolü

1. Kesitler ksilen ile deparafinize edilip alkol serilerinden (Saf, %96'lık, %80'lik, %60'lık etanol) geçirildi.
2. Distile su ile yıkandı.
2. Lamlar Harris' hematoksilen boya çözeltisinde 7 dakika bekletildi.

3. Lamlar akan çeşme suyu altında 2 dakika yıkandı.
4. Lamlar %1'lik asit alkol çözeltisine hızlıca daldırılıp çıkarılarak dokular diferansiye edildi. Hızlı bir şekilde çeşme suyuna sokularak diferansiyasyon durduruldu.
5. Lamlar %0.05'lik amonyaklı suda bekletilerek dokuların mavileşmesi sağlandı.
Akan su
altında doku rengi berrak mavi renk kazanıncaya kadar bekletildi.
6. Hemotoksilenle boyanan lamlar alkol bazlı eozin boyasında 2 dakika bekletildi.
7. Boyanan lamlar alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi.
9. Lamlar ksilen ile şeffaflaştırıldı ve kapama maddesi ile kapatıldı.

5.9.3. Akciğer hasarı değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi

Akciğer hasarını değerlendirmede Matute-Bello ve ark.'nın geliştirdiği skorlama sistemi kullanılmıştır (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Akciğer hasarı değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi (Matute-Bello ve ark., 2011)

	0	1	2
3			
A. Alveolar boşluktaki nötrofiller	yok	1-5	> 5
-			
B. İnterstisyel alandaki nötrofiller	yok	1-5	> 5
-			
C. Hyalin membranlar	yok	1	> 1
-			
D. Hava boşluklarında proteinöz debris varlığı	yok	1	> 1
-			
E. Alveolar septal kalınlaşma	< 2x	2x – 4x	> 4x
-			
F. Hemoraji	yok	%25 – 50	%50-75
%75-100			

5.10. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve Q-Q grafiği) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunuldu. Kategorik gruplar arasındaki farklılık Pearson ki-kare testi ve gerekli durumlarda Fisher'in Kesin testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan bağımlı iki veya daha fazla grup ortalama arasındaki farklılık One-Way ANOVA testi, normal dağılıma uymayan bağımlı iki veya daha fazla grup ortanca arasındaki farklılık Kruskal-Wallis H testi ile incelendi. Nicel değişkenler arası ilişki düzeyinin belirlenmesinde Pearson's korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Değerler ortalama \pm standart hata olarak belirtildi.

6. BULGULAR

6.1. TEG Analizleri

Hemoraji (H) gurubunun pıhtılaşmanın başlaması, trombüs oluşumu (R değeri) diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Kontrol (K), HES (V) ve Gelatin (G) guruplarının R değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. H gurubunun kinetik zamanı, pıhtı oluşum zamanı (K değeri) Grup K ve Grup V ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlendi ($p<0,05$). Diğer gruplardaki K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Grup K' daki Alfa açısı (ANGEL açısı) değeri Grup H'de gözlenen değere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlendi ($p<0,05$), diğer gruplardaki ANGEL açısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Grup V'deki maksimum amplitüd (MA) ölçümü diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlendi ($p=0,001$), diğer gruplardaki MA ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Grup K ve H'de lizis gözlenmedi. Grup V ve G'deki pıhtı lizisi (LY30) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. TEG verilerinin karşılaştırılması.

	Grup K (n=5)	Grup H (n=5)	Grup V (n=5)	Grup G (n=5)	p
R (dk)	3,06±1,66	16,18±2,74***	2,76±2,21	6,6±4,6	0,001 ^A
K (dk)	1,96±0,59	5,8±1,1***	1,54±0,43	2,96±1,46	0,001 ^A
ANGEL	67,98±8,22	39,54±5,94***	50,5±5,31	44,62±4,87	0,001 ^A
MA (mm)	54,44±5,85	54,04±3,05	30,54±8,89***,δδδ,###	56,44±12,67	0,001 ^A
LY30 (%)	0±0	0±0	0,34±0,45	0,04±0,09	0,057 ^m

R: Pıhtılaşmanın başlaması, trombüs oluşumu; K: Kinetik zamanı, pıhtı oluşum zamanı;

ANGEL: Alfa Açısı (α); MA: Maksimum amplitüd, genlik; LY30: Pıhtı lizisi;

^m Kruskal-Wallis H test: değerler medyan(minimum-maximum) olarak verildi.

^A One-Way Anova: değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

Hemoraji grubunun R, K ve ANGEL değerlerinin Kontrol grubuna göre anlamlılığı: *** $p \leq 0,001$;

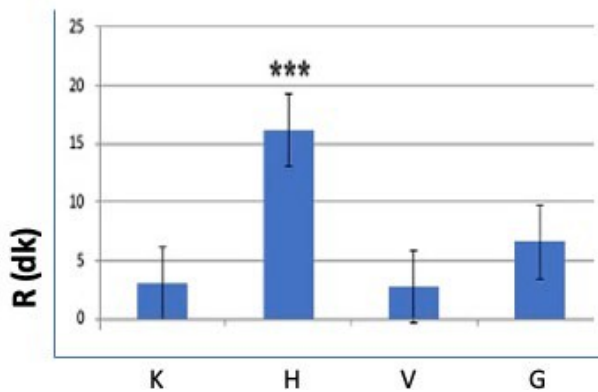
HES grubunun MA değerinin Kontrol grubuna göre anlamlılığı: *** $p \leq 0,001$;

HES grubunun MA değerinin Hemoraji grubuna göre anlamlılığı: $\delta\delta\delta$ $p \leq 0,001$;

HES grubunun MA değerinin Gelatin grubuna göre anlamlılığı: ### $p \leq 0,001$.

H grubunun R değeri K grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$).

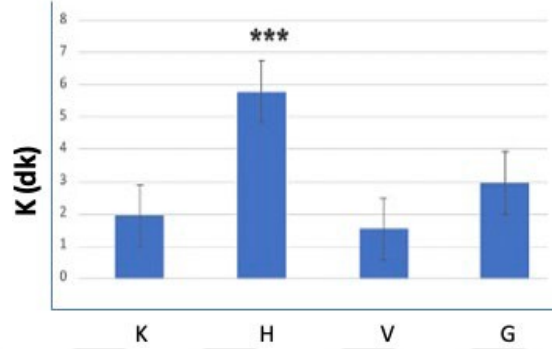
Kontrol (K), HES (V) ve Gelatin (G) guruplarının R değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. R değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

R: Pıhtılaşmanın başlaması-trombüs oluşumu; H: Hemoraji; K: Kontrol;
V: HES; G: Gelatin; ***: H grubu ile K grubu karşılaştırılması, $p < 0,001$.

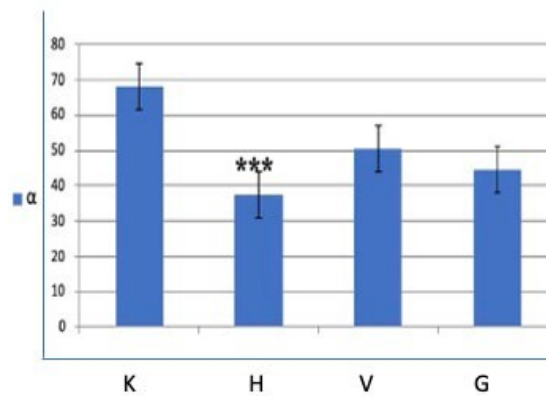
H grubunun K değeri K grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol (K), HES (V) ve Gelatin (G) gruplarının K değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 6.2).



Şekil 6.2. K değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kinetik zamanı-pıhtı oluşum zamanı; H: Hemoraji; K: Kontrol; V: HES; G: Gelatin; ***: H grubu ile K grubu karşılaştırılması, $p<0,001$

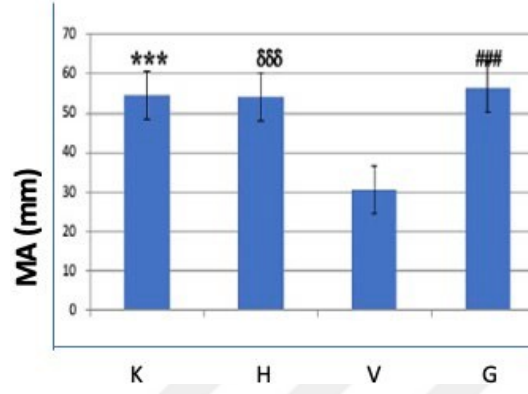
H grubunun Angel açısı değeri K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). Kontrol (K), HES (V) ve Gelatin (G) gruplarının Angel açısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 6.3).



Şekil 6.3. Angel açısının gruplar arası karşılaştırması.

ANGEL: Alfa Açısı (α); H: Hemoraji; K: Kontrol; V: HES; G: Gelatin; ***: H grubu ile K grubu karşılaştırılması, $p<0,001$.

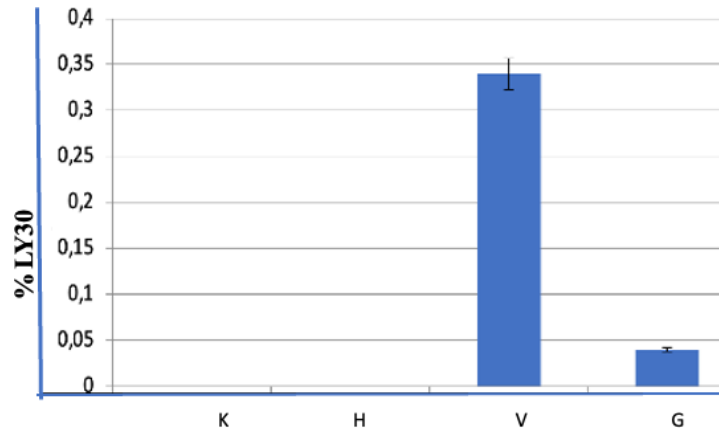
V grubunun MA değeri K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). V grubunun MA değeri Grup H'ye göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). V grubunun MA değeri Grup G'ye göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$) (Şekil 6.4).



Şekil 6.4. MA değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

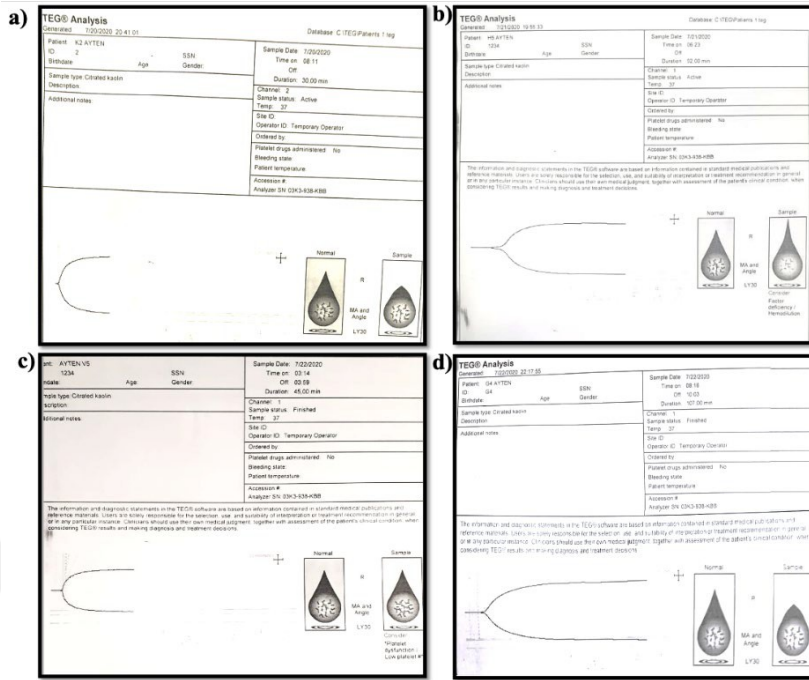
MA: Maksimum amplitüd-genlik; H: Hemoraji; K: Kontrol; V: HES; G: Gelatin;
***: V grubu ile K grubu karşılaştırılması, $p<0,001$;
δδδ: V grubu ile H grubu karşılaştırılması, $p<0,001$;
###: V grubu ile G grubu karşılaştırılması, $p<0,001$.

Gruplar arası LY30 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 6.5).



Şekil 6.5. LY30 değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

LY30: Pıhtı lizisi; H: Hemoraji; K: Kontrol; V: HES; G: Gelatin



Şekil 6.6. TEG analizlerinin sonuç grafikleri; a) Kontrol 2 sıçanın kan örneği; b) Hemoraji 5 sıçanın kan örneği; c) Voluven 5 sıçanın kan örneği; d) Gelatin 4 sıçanın kan örneği.

6.2. Hemodinamik Verilerin Analiz Sonuçları ve Değerlendirme

Hemodinamik veriler olarak tüm gruplardaki deneklerin solunum hızı, kalp hızı ve kan basıncı monitörizasyonları kaydedildi. Tüm değişkenlerin bazal ölçümleri, hemoraji dönemi sonundaki ölçümleri 0. dakika(dk) ve 60. dk. olarak kaydedilirken; infüzyon dönemi ölçümleri ise başlangıç 0, 10, 15, 30 ve 60. dk. kaydedilen ölçümler (dakika) olarak kaydedildi.

6.2.1. Solunum hızı analizi verileri

Solunum hızı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, solunum hızı bazal 0. dk. ve 60. dk. değerleri yükselmiş olarak gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). G grubundaki solunum hızı hemoraji 0.dk. ölçüm değerleri K grubundaki ölçüm değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi ($p<0,05$). İnfüzyonun 15. dakikasında solunum hızı G grubunda K grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Gruplar arası solunum analizi verileri.

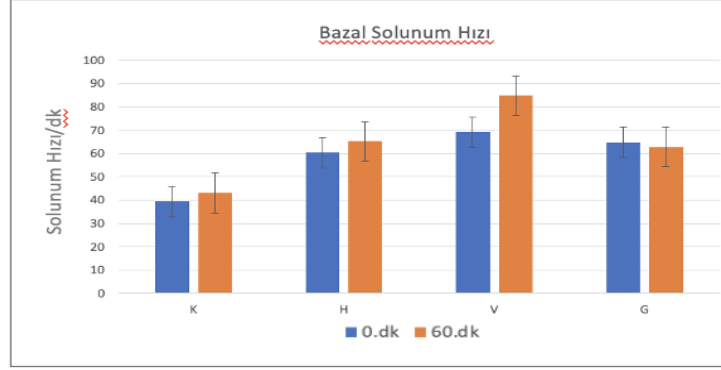
	Grup K (n=5)	Grup H (n=5)	Grup V (n=5)	Grup G (n=5)	p
SH Bazal 0. dk	39,4±6,37	60,27±11,49	69,10±9,85	64,80±4,77	0,144 ^A
SH Bazal 60.dk	43,12±9,07	65,23±12,74	84,88±13,77	62,84±6,64	0,133 ^A
SH Hemoraji 0. dk	44,16±10,75	70,77±8,83	76,95±7,30	78,80±5,49*	0,043^A
SH Hemoraji 60. dk	47,60±11,02	69,53±16,77	78,0±9,15	70,56±8,18	0,423 ^A
SH İnfüzyon 0. dk	42,76±11,09	71,90±16,77	76,15±14,41	93,88±13,87	0,144 ^A
SH İnfüzyon 10. dk	49,76±15,45	76,13±18,12	75,30±15,67	101,92±7,91	0,166 ^A
SH İnfüzyon 15. dk	54,60±16,53	82,23±9,35	81,85±15,94	107,0±6,20*	0,049^A
SH İnfüzyon 30.dk	58,88±19,40	85,03±12,0	73,95±15,26	107,32±7,33	0,140 ^A
SH İnfüzyon 60. dk	61,6±22,41	79,15±16,25	53,45±7,68	105,80±6,40	0,112 ^A

SH: Solunum Hızı, K: Kontrol grubu, H: Hemoraji grubu, V: HES grubu, G: Gelatin grubu
0: 0.dk. ölçüm değeri 60: 60. dk. ölçüm değeri 10: 10. dk. ölçüm değeri 15: 15. dk. ölçüm değeri 30:
30. dk. ölçüm değeri

^A One-Way Anova: değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

*: G grubunun K grubu ile karşılaştırılması, $p<0,05$.

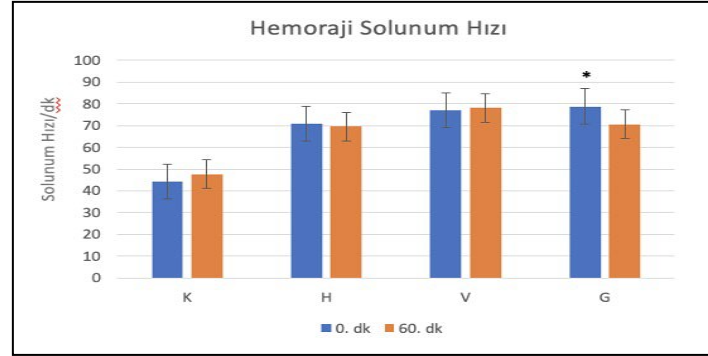
Gruplar arası bazal solunum hızı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 6.7).



Şekil 6.7. Bazal solunum hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu

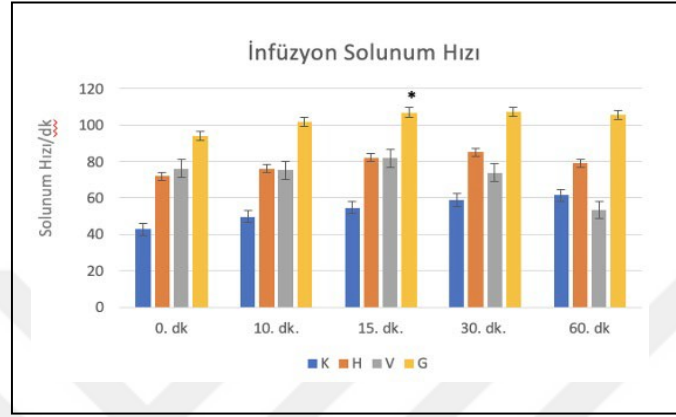
Gruplar arasında hemoraji solunum hızı 0. dk ve 60. dk karşılaştırıldığında; G grubunun 0. dk. solunum hızı değeri K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Gruplar arası diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 6.8).



Şekil 6.8. Hemoraji solunum hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu;
*: G grubu ile K grubunun karşılaştırılması, $p<0,05$.

Gruplar arasında infüzyon solunum hızı 0, 10, 15, 30 ve 60. dakikada karşılaştırıldığında; G grubunun 15. dk solunum hızı değeri K grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Gruplar arası diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 6.9).



Şekil 6.9. İnfüzyon solunum hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu;

*: G grubu ile K grubunun 15. dk solunum hızı değerinin karşılaştırılması, $p<0,05$.

6.2.2. Kalp atım hızı analizi

Kalp atım hızı gruplar arasında karşılaştırıldığında; bazal ve hemoraji gruplarındaki ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İnfüzyon 15. dk ve 30. dk kalp hızı ölçüm değerleri H grubunda, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 6.3.).

Tablo 6.3. Gruplar arası kalp hızı analiz verileri.

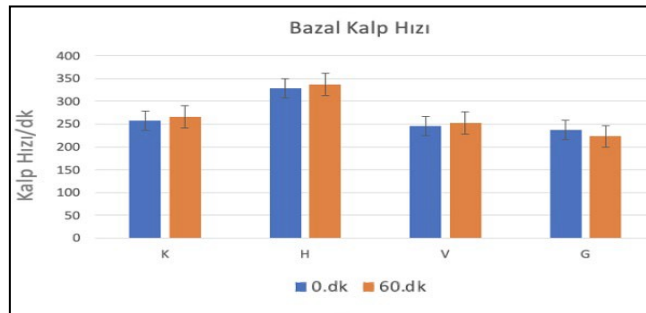
	Grup K (n=5)	Grup H (n=5)	Grup V (n=5)	Grup G (n=5)	p
KH Bazal 0.dk	257,28±24,55	329,24±41,01	245,65±36,73	236,84±28,42	0,214 ^A
KH Bazal 60.dk	265,68±39,79	337,72±44,79	252,75±34,17	222,92±34,09	0,227 ^A
KH Hemoraji 0.dk	265,12±41,20	259,28±42,79	271,50±34,17	249,80±48,07	0,989 ^A
KH Hemoraji 60.dk	266,96±41,03	192,20±39,49	150,70±17,26	166,0±17,82	0,096 ^A
KH İnfüzyon 0.dk	263,04±43,16	189,64±45,90	165,69±7,49	172,76±15,23	0,209 ^A
KH İnfüzyon 10.dk	262,04±44,38	158,84±47,19	173,99±13,68	187,92±19,30	0,219 ^A
KH İnfüzyon 15.dk	268,56±43,87	122,88±27,22*	174,98±12,83	193,24±18,16	0,021^A
KH İnfüzyon 30.dk	269,96±43,33	113,48±24,49*	186,81±18,26	202,60±25,38	0,017^A
KH İnfüzyon 60.dk	267,64±42,52	134,47±38,40	174,04±15,63	211,12±42,67	0,167 ^A

KH: Kalp Hızı, K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu
0: 0.dk. ölçüm değeri 60: 60. dk. ölçüm değeri 10: 10. dk. ölçüm değeri 15: 15. dk. ölçüm değeri
30: 30. dk. ölçüm değeri

^A One-Way Anova: değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

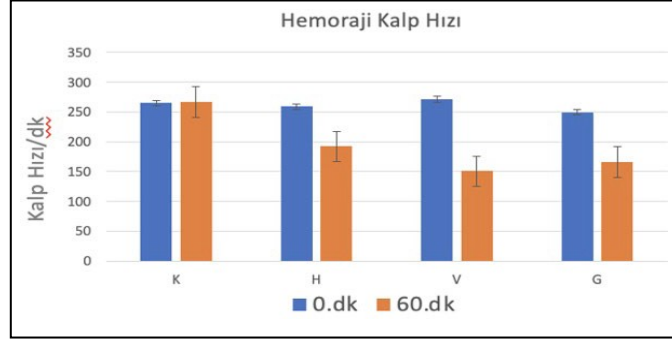
*: H grubu ile K grubunun karşılaştırılması, p<0,05.

Bazal kalp hızı değerleri ve hemorajik kalp hızı değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Şekil 6.10) (Şekil 6.11).



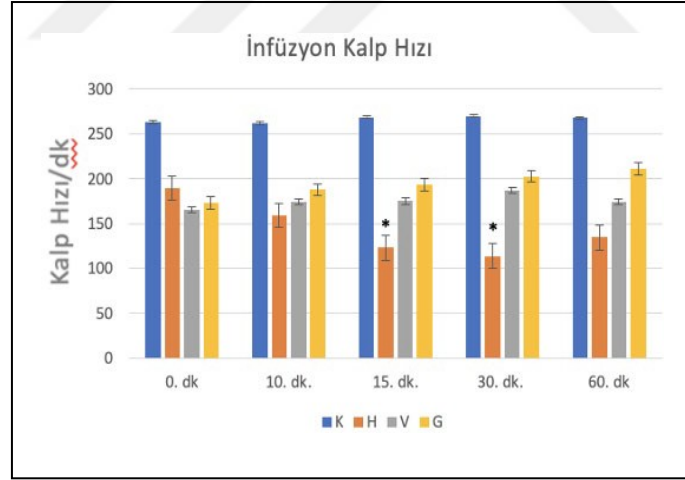
Şekil 6.10. Bazal kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu



Şekil 6.11. Hemoraji kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.
K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu

İnfüzyon kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırıldığında; infüzyonun 15. dk. ve 30. dakikasında kalp hızı değeri H grubunda K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Yapılan diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 6.12).



Şekil 6.12. İnfüzyon kalp hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu
*: H grubu ile K grubunun 15. dk ve 30. dk İnfüzyon kalp hızı değerinin karşılaştırılması, $p < 0,05$.

6.2.3. Kan basıncı analizi

Kan basıncı değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; bazal ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hemorajinin 60. dakikasında Grup H değeri Grup K' ya göre anlamlı düşük bulundu (** $p\leq0,001$). Hemorajinin 60. dakikasında Grup V'de, Grup K' ya göre yüksek standart sapma nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Hemorajinin 60. dakikasında Grup G'nin değeri grup H'ye göre anlamlı yüksek bulundu ($p\leq0,001$) İnfüzyon 0. dk.,10. dk.,15. dk.,30.dk.ve 60. dk. kan basıncı ölçüm değerleri H grubunda, K grubundaki ölçüm değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlemlendi ($p\leq0,001$). İnfüzyon 10. dk., 15. dk., 30. dk. ve 60. dk. kan basıncı ölçüm değeri G grubunda H grubuna göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p\leq0,001$). İnfüzyonun 60. dk.'sında kan basıncı ölçüm değeri V grubunda H grubuna göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p\leq0,001$) (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Gruplar arası kan basıncı analiz verilerinin karşılaştırılması.

	Grup K (n=5)	Grup H (n=5)	Grup V (n=5)	Grup G (n=5)	p
KB Bazal 0.dk	88,55±3,54	87,51±2,27	97,18±6,47	89,17±3,98	0,741 ^A
KB Bazal 60.dk	92,70±6,70	91,21±10,18	94,86±8,14	98,37±5,86	0,930 ^A
KB Hemoraji 0.dk	90,47±7,43	58,62±9,02	79,33±10,83	80,88±8,06	0,107 ^A
KB Hemoraji 60.dk	100,61±14,78	43,98±8,75**	58,74±12,15	67,18±4,52##	0,009^A
KB İnfüzyon 0.dk	107,44±20,95	37,46±11,05**	64,94±9,70	84,11±10,29##	0,010^A
KB İnfüzyon 10.dk	103,97±21,09	31,31±9,59**	67,13±7,80	84,78±12,94##	0,007^A
KB İnfüzyon 15.dk	102,96±19,86	28,03±9,00**	69,10±8,35^{δδ}	79,42±11,39##	0,003^A
KB İnfüzyon 30.dk	84,81±11,42	27,13±8,88**	67,45±6,55^{δδ}	80,27±12,17##	0,003^A
KB İnfüzyon 60.dk	83,56±10,90	27,54±10,37**	70,21±5,36^{δδ}	71,22±8,08##	0,003^A

KB: Kan Basıncı, K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu
0: 0.dk. ölçüm değeri 60: 60. dk. ölçüm değeri 10: 10. dk. ölçüm değeri 15: 15. dk. ölçüm değeri 30: 30. dk. ölçüm değeri

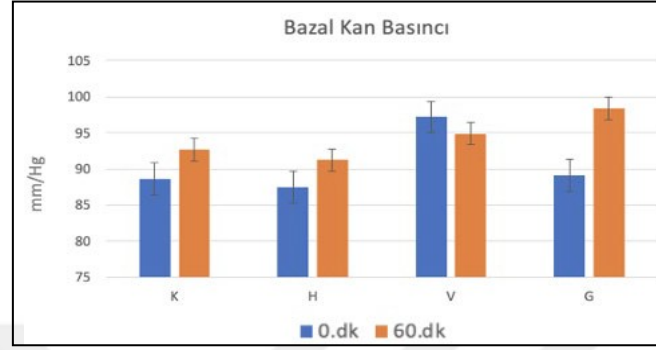
^A One-Way Anova: değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

** : K grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p\leq0,001$;

: G grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p\leq0,001$;

^{δδ} : V grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p\leq0,001$.

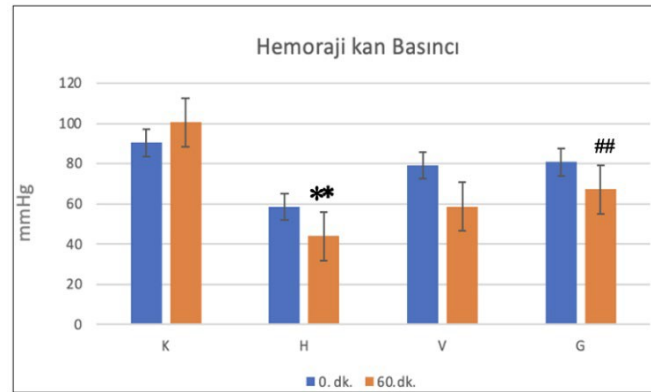
Bazal kan basıncı değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$) (şekil 6.13).



şekil 6.13. Bazal kan basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kontrol; H: Hemoraji; V: HES; G: Gelatin.

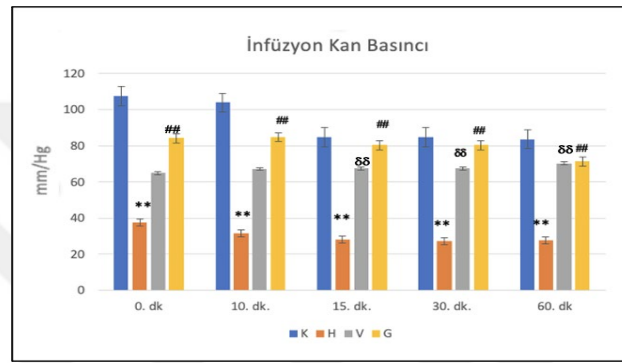
Hemoraji kan basıncı değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; H grubunun 60. dk. kan basıncı değeri K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). Hemorajinin 60. dakikasında Grup G'nin değeri grup H'ye göre anlamlı yüksek bulundu ($p\leq 0,001$) (şekil 6.14).



şekil 6.14. Hemoraji grubu kan basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

K: Kontrol; H: Hemoraji; V: HES; G: Gelatin;
*: K grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p\leq 0,001$;
##: G grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p\leq 0,001$.

Kolloid infüzyonu yapılan gruplarda kan basıncı değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; infüzyon 0, 10, 15, 30 ve 60. dk. kan basıncı ölçüm değerleri H grubunda, K grubundaki ölçüm değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlemlendi ($p \leq 0,001$). İnfüzyon 0, 10, 15, 30 ve 60. dk. kan basıncı ölçüm değeri G grubunda H grubuna göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p \leq 0,001$). İnfüzyon 15, 30 ve 60. dk. kan basıncı ölçüm değeri V grubunda H grubuna göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p \leq 0,001$) (Şekil 6.15).



Şekil 6.15. Kolloid infüzyonu yapılan gruplarda kan basıncı değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

K: Kontrol; H: Hemoraji; V: HES; G: Gelatin;
 **: K grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p \leq 0,001$;
 ##: G grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p \leq 0,001$;
 δδ : V grubu ile H grubunun karşılaştırılması, $p \leq 0,001$.

6.3. Apoptozun ELISA Metodu Kullanılarak Annexin A5 ile Tayini

Annexin A5 ölçümleri gruplar arası karşılaştırıldığında; Grup H, V ve G'deki Annexin A5 ölçümü Grup K' ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi ($p \leq 0,001$). Ayrıca Grup H'deki Annexin A5 ölçümü Grup V ve Grup G' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi (sırayla; $p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$). Diğer grupların birbiri ile Annexin A5 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 6.5) (Şekil 6.16).

Tablo 6.5. Annexin A5 değerlerinin analizi.

	Grup K (n=5)	Grup H (n=5)	Grup V (n=5)	Grup G (n=5)	p
Annexin A5 (ng/mL)	1,16±1,61	18,36±4,17**	12,32±2,93**,δδ	8,75±2,92**,##	0,001 ^A

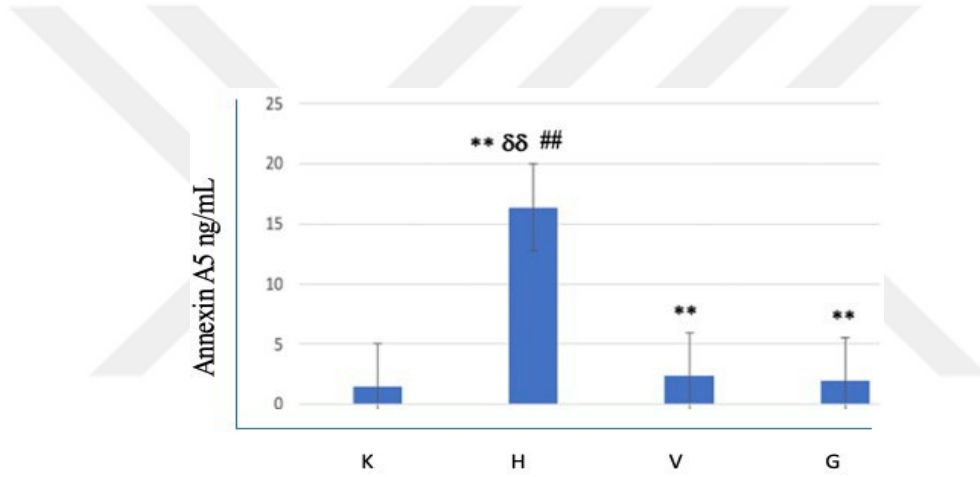
K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu

^A One-Way Anova: değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

** : H, V ve G grubunun K grubu ile karşılaştırılması, p≤0,001;

δδ : H grubunun V grubu ile karşılaştırılması, p≤0,001;

: H grubunun G grubu ile karşılaştırılması, p≤0,001.



Şekil 6.16. Annexin A5 analizi.

K: Kontrol grubu; H: Hemoraji grubu; V: HES grubu; G: Gelatin grubu

** : H, V ve G grubunun K grubu ile karşılaştırılması, p≤0,001;

δδ : H grubunun V grubu ile karşılaştırılması, p≤0,001;

: H grubunun G grubu ile karşılaştırılması, p≤0,001.

6.4. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

6.4.1. Histopatolojik inceleme

Akciğer dokuları alındıktan sonra histopatolojik incelemeler için hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eosin (HE) ile boyandı. Kesitler alveolar boşluk ve interstisyel alandaki nötrofiller, hyalin membran, hava boşluklarındaki proteinöz debris varlığı, alveolar septal kalınlık ve hemoraji yönünden değerlendirildi.

6.4.1.1. Akciğer hasarı değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi

Akciğer hasarı değerlendirilmesinde daha önce Tablo 5.1' de gösterilen tablo kullanıldı. Akciğer hasar skoru aşağıdaki formül ile hesaplandı:

-Akciğer hasar skoru= [(20XA) + (14 X B) + (7 X C) + (7 X D) + (2 X E)] / (incelenen alan sayısı X 100)

Dokudaki hemorajik değişimler ayrı bir bir tablo aşağıda belirtildi (Tablo 6.7).

6.4.1.2. Akciğer hasar skorlarının analizi

Akciğer hasar skorlarının analizi yapıp sonuçlar gruplar arası karşılaştırıldığında; H, V ve G grubundaki akciğer hasar skoru ölçüm değerleri K grubundaki akciğer hasar skoru ölçüm değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi ($p \leq 0,001$). H grubundaki akciğer hasar skoru ölçüm değeri, V ve G grubundaki Lung ölçüm değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi (sırayla; $p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$). V grubu ve G grubu akciğer hasar skoru ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Şekil 6.17) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Akciğer hasar skorlarının analizi.

	Grup K (n=5)	Grup H (n=5)	Grup V (n=5)	Grup G (n=5)	p
Akciğer Hasar Skoru	0,04±0,03	0,60±0,19**,*δδ,##	0,14±0,03**	0,19±0,04**	0,001 * ^m

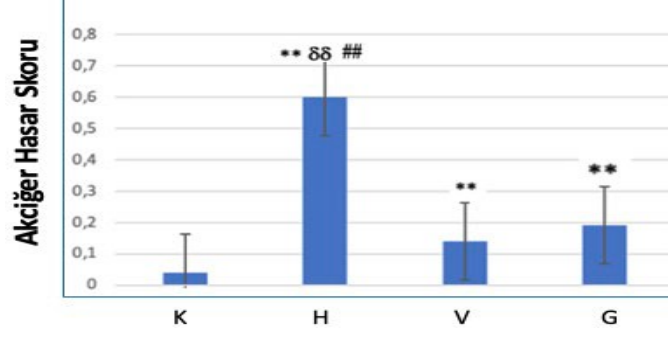
K: Kontrol grubu, H: Hemoraji grubu, V: HES grubu, G: Gelatin grubu

^m Kruskal-Wallis H test: değerler ortanca(minimum-maximum) olarak verildi.

** : H, V ve G grubunun K grubuna göre anlamlılığı, $p \leq 0,01$;

δδ : H grubunun V grubuna göre anlamlılığı, $p \leq 0,01$;

: H grubunun G grubuna göre anlamlılığı, $p \leq 0,01$.



Şekil 6.17. Akciğer hasar skoru analizi.

K: Kontrol grubu, H: Hemoraji grubu, V: HES grubu, G: Gelatin grubu;

** : H, V ve G grubunun K grubuna göre anlamlılığı, $p \leq 0,001$;

: H grubunun V grubuna göre anlamlılığı, $p \leq 0,001$;

: H grubunun G grubuna göre anlamlılığı, $p \leq 0,001$.

6.4.1.3. Hemoraji skorlarının analizi

Gruplar arasında hemoraji skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Hemoraji skorlarının analizi.

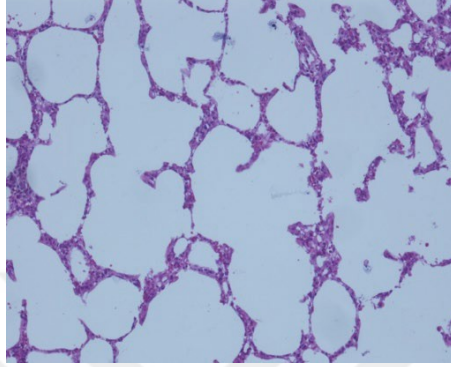
		Grup K (n=5)	Grup H (n=5)	Grup V (n=5)	Grup G (n=5)	p
Hemoraji	Sıfır	4	0	3	2	0,180 ^k
	Bir	1	4	2	3	
	İki	0	1	0	0	

K: Kontrol; H: Hemoraji; V: HES; G: Gelatin

^k Ki-kare test: değerler frekans ve yüzde olarak verildi.

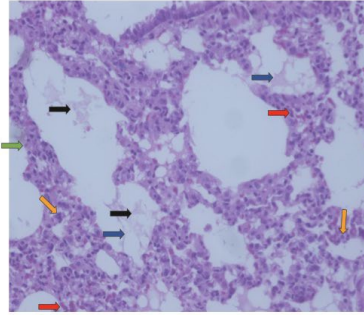
6.4.1.4. Histopatolojik kesitlerden örnekler

Resim 6.1' de alveolar ve intersitisyel nötrofil, hyalin membranlar, proteinöz debris, alveolar septal kalınlaşma ve hemoraji gözlenmemektedir (Hematoksilen & Eosin; büyütme 20X).



Resim 6.1. Kontrol 3 doku örneği

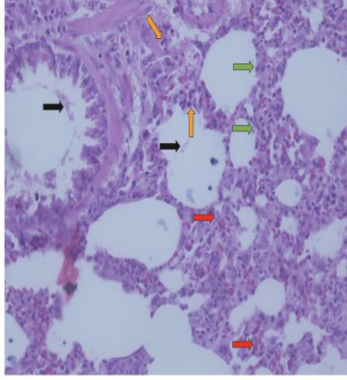
Resim 6.2' de intersitisyel nötrofil, hyalin membranlar, proteinöz debris, alveolar septal kalınlaşma ve hemoraji gözlenmektedir (Hematoksilen & Eozin; büyütme 20X).



- İnterstisyel alandaki nötrofiller (turuncu ok)
- Hyalin membran (mavi ok)
- Proteinöz debris (siyah ok)
- Alveolar septal kalınlaşma (yeşil ok)
- Hemoraji (kırmızı ok)

Resim 6.2. Hemoraji 3 doku örneği

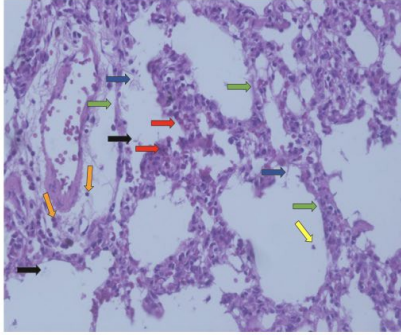
Resim 6.3' te intersitisyel nötrofil, alveolar septal kalınlaşma, proteinöz debris ve hemoraji gözlenmektedir (Hematoksilen & Eozin; 2 büyütme 20X).



- İnterstisyel alandaki nötrofiller (turuncu ok)
- Proteinöz debris (siyah ok)
- Alveolar septal kalınlaşma (yeşil ok)
- Hemoraji (kırmızı ok)

Resim 6.3. HES 3 doku örneği

Resim 6.4' te alveolar ve intersitisyel nötrofil, hyalin membranlar, proteinöz debris, alveolar septal kalınlaşma ve hemoraji gözlenmektedir (Hematoksilen & Eozin; büyütme 20X).



- İnterstisyel alandaki nötrofiller (turuncu ok)
- Hyalin membran (mavi ok)
- Proteinöz debris (siyah ok)
- Alveolar septal kalınlaşma (yeşil ok)
- Hemoraji (kırmızı ok)

Resim 6.4. Gelatin 3 doku örneği

6.4.1.5. Hemoraji skorları ile TEG parametreleri, kan basıncı ve Annexin A5 değerlerinin ilişki analizi

Hemoraji skorları ile Teg parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde; hemoraji skorları ile R ve K değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Hemoraji skorları ile TEG parametreleri arasındaki ilişki analizi.

Hemoraji Skorları		R	K	ANGEL	MA	LY30
Korelasyon Katsayısı		0,634	0,502	-0,391	0,057	-0,320
p		0,003	0,024	0,088	0,812	0,169

Korelasyon $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır. R: Pıhtılaşmanın başlaması- trombüs oluşumu; K: Kinetik zamanı-pıhtı oluşum zamanı; ANGEL: Alfa Açısı (α); MA: Maksimum amplitüd- genlik; LY30: Pıhtı lizisi

6.4.1.6. Akciğer hasar skorları ile TEG parametreleri, kan basıncı ve Annexin A5 değerlerinin ilişki analizi

Akciğer hasar skoru ile TEG analizindeki R ve K, apoptoz tayinindeki Annexin A5 ölçüm değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlemlendi ($p < 0,05$). Angel açısı, kan basıncı hemoraji 0.dk. ve 60.dk., infüzyon kan basıncı 0.dk., 10.dk, 15.dk, 30.dk ve 60.dk. ölçüm değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Akciğer hasar skorları ile TEG parametreleri, kan basıncı ve Annexin A5 değerlerinin ilişki analizi.

Akciğer hasar skoru	Pearson Katsayısı	p
R	0,858	<0,001
K	0,806	<0,001
Angel	-0,621	0,003
MA	0,183	0,440
LY30	-0,171	0,471
Annexin A5	0,789	<0,001
Kan basıncı bazal 0.dk.	-0,064	0,799
Kan basıncı bazal 60.dk.	0,079	0,756
Kan basıncı hemoraji 0.dk.	-0,612	0,007
Kan basıncı hemoroji 60.dk.	-0,501	0,034
Kan basıncı İnfüzyon 0.dk.	-0,672	0,002
Kan basıncı İnfüzyon 10.dk.	-0,706	0,001
Kan basıncı İnfüzyon 15.dk.	-0,756	<0,001
Kan basıncı İnfüzyon 30.dk.	-0,821	<0,001
Kan basıncı İnfüzyon 60.dk.	-0,858	<0,001

Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

R: Pıhtılaşmanın başlaması, trombus oluşumu; K: Kinetik zamanı, pıhtı oluşum zamanı; ANGEL: Alfa Açısı (α); MA: Maksimum amplitüd, genlik; LY30: Pıhtı lizisi

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hemorajik şok modeli oluşturulan çalışmamızda, HES ve Gelatin gibi 2 farklı kolloid resüsitasyon sıvısının etkinliği araştırılmıştır. Resüsitasyon sıvısı olarak kullanılan %6 HES solüsyonunun TEG koagülasyon parametrelerini gelatin sıvısından daha fazla etkilediği ortaya konulmuştur. Her iki kolloid sıvı ile resüsitasyonun hemodinami üzerine olumlu etkisi ortaya konulmuştur. Gelatin sıvısıyla resüsitasyonun apoptozis üzerinde daha olumlu etkiye yol açtığı saptanmıştır.

Resüsitasyon sıvılarının seçimi üzerine deneysel çalışmalara bağlı sonuçlar sınırlıdır ve geliştirilmeye ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Travmaya bağlı gelişen hemorajide uygulanacak resüsitasyon sıvılarının kullanım kılavuzları klinisyene yeterli desteği sunamamaktadır. Çünkü bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Hilbert-Carius P ve ark.'nın (Hilbert-Carius ve ark., 2018) yaptıkları bir çalışmada sentetik kolloid resüsitasyonunun ciddi travmalı hastalarda herhangi bir yarar sağlamadığı bir yana, üstelik zararlı bile olabileceği bildirilmiştir. Farklı resüsitasyon sıvılarının karşılaştırıldığı ve 100 travma hastasının dahil edildiği bir çalışmada, HES ve gelatin alan gruplarda bazal değerlere göre PT ve INR seviyelerinde anlamlı bir uzama gözlemlenmiştir (Sawhney ve ark., 2013). TEG analizlerinin de yapıldığı bu çalışmada %6 HES'in koagülasyon parametrelerini gelatinden daha fazla etkilediği ortaya konulmuştur. Çalışmamızda koagülasyon parametreleri ayrıntılı olarak araştırılmıştır. TEG analizinde çalışılan R değeri enzimatik pıhtı işleminin başlangıcını göstermektedir. Fibrin veya pıhtı oluşumuyla testin başladığı noktadan 2mm'lik genliğin oluşmasına kadar geçen zaman aralığını göstermektedir. R değerinin uzaması hemodilüsyonla birlikte doku hasarına bağlı olarak endojen heparin salınımını ve koagülasyon faktörlerinin eksikliğini göstermektedir. Hemoraji grubunda R değerinde kontrol grubundan anlamlı derecede yükseklik gözlenmiştir. Ancak kontrol, HES ve Gelatin gruplarının R değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu da HES ve gelatinin travmada hemodilüsyon ve koagülasyon faktörleri üzerine benzer etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Majör ortopedik cerrahi geçiren ancak hemorajik şok tablosunda olmayan hastalarda HES ve gelatinin TEG parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır (Topçu ve ark., 2012). HES grubunda R, K ve alfa açısı değerlerinde bir farklılık

bulunamamış olup, MA değerlerinde düşüş tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, gelatin verilen gruptaysa R ve K zamanı, α açısı ve MA değerlerinin anlamlı olarak değişiklik göstermediği bildirilmiştir.

TEG α (alfa) açısı pıhtının maksimum güce ulaşma hızını temsil etmekte ve platelet miktarı ile korelasyon göstermektedir. Azalması stabil pıhtı oluşum hızında zayıflamayı göstermektedir. Çalışmamızda alfa açısı tüm gruplarda düşüktü, ancak bu düşüklük hemoraji grubunda anlamlı bulunmuştur. Diğer yandan sezeryan öncesinde HES ve gelatin yüklemesi yapılan gebelere ait TEG değerleri karşılaştırılmış ve alfa açısının HES ile ciddi şekilde düştüğü ancak gelatinin bu değeri etkilemediği bildirilmiştir (Turker ve ark., 2011). Bu sonuç travma ve beraberinde gelişen hemorajik şokun TEG ile takip edilen koagülasyon parametreleri üzerine farklı etkiler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır.

MA maksimum amplitüd veya genliği ifade etmektedir. Pıhtı kuvvetini verir, fibrinojen ve trombosit miktarı ile fonksiyonunda meydana gelen değişikliklerden etkilenir. Azalması hipofibrinojenemi ve platelet fonksiyonundaki azalmayı ya da kötüleşmeyi göstermektedir. Çalışmamızda HES verilen grupta MA değerinde tüm diğer gruplara göre anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Yirmi iki sağlıklı köpekten HES infüzyonu sonrasında alınan kanların TEG incelemesinin yapıldığı bir çalışmada hem MA düzeylerinde hem de alfa açısında azalma bildirilmiştir (Chan ve ark., 2011). Ancak bu düşüşün hemodilüsyon üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı vurgulanmıştır. Altı sağlıklı köpeğin dahil edildiği bir in vitro deneysel araştırmada HES ile ciddi düzeyde MA değerinde uzama kaydedilmiştir (Morris ve ark., 2016). Diğer yandan 21 köpek üzerinde HES'in etkileri serum fizyolojikle karşılaştırılmış olup HES solüsyonunun pıhtılaşma zamanı ve pıhtı sağlamlığı üzerine belirgin olumsuz etkileri olduğu vurgulanmıştır (Wurlod ve ark., 2015). On yedi in vitro ve yedi in vivo çalışmaya ait verilerin analiz edildiği HES ile ilgili bir sistematik derlemede, HES'in pıhtı oluşumunda hipokoagülatif etkilere yol açtığı bildirilmiştir (Hartog ve ark., 2011). Her ne kadar HES solüsyonlarının koagülasyon üzerindeki olumsuz etkilerden sorumlu patogenetik mekanizma henüz anlaşılammış olsada, HES molekülleri yüzey reseptörlerinin ligandların yüzeye erişimini GP IIb-IIIa'nın konformasyonel değişimi yoluyla engelleyerek trombosit aktivitesini inhibe edebileceğinden pıhtı kuvvetini temsil eden özellikle trombositlerin optimize ettiği

MA değerinde olumsuz etkileri saptanmış olabilir (Sibylle, 2005). Ek olarak, von Willebrand faktörü (VWF) ve faktör VIII'de (Fenger-Eriksen ve ark., 2009) azalma meydana gelir. Edinilmiş fibrinojen işlev bozukluğuna veya eksikliğine yol açan dilüsyonel bir koagülopati mevcuttur (Fenger-Eriksen ve ark., 2005). Bununla birlikte çalışmamızda gerek HES gerekse de gelatin gruplarına ait TEG K değeri kontrol grubuna göre benzer bulunmuştur. Kinetik zamanı değeri olarak da bilinen K değeri pıhtı oluşumunda stabil fibrinin oluşması için geçen süreyi göstermektedir. Hem trombin oluşumu hem de fibrin oluşumuyla ilgilidir. Kısa bir K zamanı pıhtı oluşumunun hızlı olduğunu gösterir ve hiperkoagülasyon ya da koagülasyon faktörlerinin hızlı tüketimini işaret etmektedir. Çalışmamızda hemoraji grubuna ait K değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu veri de koagülasyonda gecikmeyi ortaya koymaktadır. Diğer yandan kolloid infüzyon gruplarında K değeri azalması kolloid sıvıların intravasküler hacmin sağlanmasıyla, endotelial glikokalixin korunarak pıhtı oluşumuna olumlu etkisini olabileceğini göstermektedir.

Akciğer hasar skoru kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm çalışma gruplarında anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte akciğer hasar skoru ile TEG R ve K, Annexin A5 ölçüm değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlemlendi. Gerek HES gerekse de gelatin infüzyonuyla tedavi edilen gruplarda akciğer hasar skorunun hemoraji olup kolloid verilmeyen gruptan anlamlı olarak düşük bulunduğu ortaya konulmuştur. Klinik, radyografik ve fizyolojik anormallikleri kullanarak bir akciğer hasarı skoru hesaplanan bir klinik çalışmada HES ve gelatinin etkileri karşılaştırılmıştır (Rittoo ve ark., 2004). HES infüzyonu ile tedavi edilen hastalarda gelatin infüzyonuna kıyasla perioperatif ve postoperatif pulmoner fonksiyonun daha iyi olduğu bulunmuştur. Gelatin ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, HES ile tedavi edilen hastalarda daha iyi gaz değişimi, daha yüksek solunum uyumu ve daha küçük bir akciğer hasarı skoru bildirilmiştir. Çalışmamızda akciğer hasarı ortaya konulmuş ancak her iki kolloid arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Domuzlarda çalışılan bir hemorajik şok modelinde HES, jelatin ve dengeli elektrolit solüsyonu karşılaştırılmıştır (Ziebart ve ark., 2020). Bu çalışma, çalışmamıza benzer şekilde kolloidlerin makro dolaşımı stabilize ettiğini, ancak pıhtılaşma sisteminin önemli ölçüde etkilendiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda hemorajik

şok uygulanan sıçanlarda kan basıncı değerlerinin hemorajiyi takiben anlamlı olarak düştüğü ortaya konulmuştur. Beraberinde hemoraji grubunda kalp hızında azalma, kardiyovasküler depresyonu göstermektedir. Bu durum hemorajik şok modelinin uygun bir biçimde uygulandığına işeret ederken, ek olarak tedavi yanıtını da anlamlı olarak ortaya koymaktadır. Kolloidle tedavi edilen gruplarda kan basıncında yükselme tedavinin olumlu etkisini ortaya koymakta, ancak kontrol grubuna göre yine de kan basıncı düşüşü dikkat çekmektedir.

Travmatik şok modelinde, farklı kolloidlerin mikrosirkülasyon üzerine olan etkileri ile kanın viskoelastik komponentlerinin birlikte araştırıldığı detaylı bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Dolayısıyla halen tartışmalı olan erken dönemde resüsitasyon ile mikrosirkülasyon korunumunun travma hastasında sağlanabilmesi adına bu çalışmanın faydalı olacağı ve literatüre katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz. Çalışmamızda Annexin 5 düzeyi kontrol grubuna göre tüm çalışma gruplarında yüksek bulunmuştur. Ayrıca Hemoraji grubunda diğer tüm gruplardan yüksek bulunmuştur. Annexin 5 plazma zarının dış yüzeyinde yer almakta olup bir apoptozis belirtecidir. Protrombin ile fosfatidilserin bağlanma bölgeleri için rekabet ederek kan pıhtılaşmasının inhibisyonunda rol oynadığı ve ayrıca fosfolipaz A1'in aktivitesini inhibe ettiği öne sürülmüştür. Çalışmamızda hemorajik şok oluşturulan sıçanlarda apoptozisin meydana geldiği ortaya konulmuştur. Gerek HES gerekse de gelatin kolloid solüsyonu verilen sıçanlarda Annexin 5 düzeyinde anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Bu azalma gelatin grubunda HES ile karşılaştırıldığında daha anlamlı olmamakla birlikte, gelatinin apoptozise olan olumsuz katkısının HES'den daha az olduğunu düşündürmektedir. Bir kalsiyum bağlayıcı protein olan Anneksin V düzeyleri iç organlarda meydana gelen hasarın ciddiyetini yansıtmaktadır ve plazma anneksin V konsantrasyonunun ölçülmesi prognozun değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.

Travmatik şok sırasında kullanılan sıvıların da koagülasyon üzerine etkileri düşünüldüğünde, örneğin HES sıvılarındaki moleküllerin trombositlerin adezyon reseptörlerine bağlanarak hemostazın daha ilk basamağında pıhtılaşma üzerine yaptığı olumsuz etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda Gelatin ve HES sıvılarının enflamasyon üzerine etkileri farklı bulunmamakla birlikte HES sıvılarının organ disfonksiyonu ve endotel

üzerine olumsuz etkilerinden bahseden kaynaklar bulunmaktadır. Literatürde farklı travmatik şok modelleri oluşturularak renal histoloji (Boyd ve ark., 2019), viskoelastik pıhtılaşma (Diniz ve ark., 2018), akciğer ve böbrek hasarı (Diniz ve ark., 2018), pulmoner histoloji (Prunet ve ark., 2014) veya apoptoz ve doku oksidatif stres (Tsai ve ark., 2007) üzerine etkileri araştırılmıştır. Ancak sınırlı sayıda çalışmada farklı kolloidlerin mikrosirkülasyon üzerindeki etkileri ve kanın viskoelastik bileşenleri birlikte araştırılmıştır. Bu nedenle halen tartışmalı olan resüsitasyon ile mikrosirkülasyon korunmasının erken dönemde sağlanması konusunda bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı ve faydalı olacağı kanaatindeyiz. Ancak travmatik şok modelinde, farklı kolloidlerin doku histopatolojisi ve apoptoz üzerine olan etkileri ile kanın viskoelastik komponentlerinin birlikte araştırıldığı detaylı bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Gerek yapılan önceki çalışmalarda gerekse de travma hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere önerilen kılavuzlarda spesifik bir kolloid sıvının üstünlüğü ortaya konulamamıştır. Kolloid sıvıların farklı etkileri, büyük volüm açığı durumunda resüsitasyon sıvısı seçimi için dikkate alınmalıdır, ancak farklı resüsitasyon sıvılarının hemostaz, apoptozis ve akciğer dokusu üzerindeki önemini daha fazla tanımlayabilmek için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7.1. Sonuç

Hemorajik şokta akciğer doku hasarı ve apoptosis meydana gelmektedir. Eş zamanlı olarak koagülasyon başlangıcında, trombüs oluşumunda ve stabil bir fibrin oluşumunda gecikme ile pıhtının maksimum güce ulaşma hızında azalma ortaya çıkmaktadır. Tüm bu patolojik olaylar HES ya da gelatinle yapılan sıvı resüsitasyonu ile olumlu yönde etkilenmektedir. HES'in muhtemel trombositler üzerine olan olumsuz etkisi nedeniyle bu grupta oluşan pıhtının genliğinde azalma saptanmıştır. Bu nedenle travmada kan transfüzyonu başlatılana kadarki süreçte gelatin kullanımının avantajlı olabileceği kanısına varılmıştır.

8. KAYNAKLAR

Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM. Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation. *J Trauma*. 1999; 47: 1114-21.

Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD ve ark. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolaemic shock. The CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013; 310: 1809-1817.

Arbore G, Kemper C, Kolev M. Intracellular complement the complosome in immune cell regulation. *Mol. Immunol*. 2017; 89: 2–9.

Barron ME, Wilkes, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*. 2004; 139: 552–563.

Bini R, Chiara O, Cimbanassi S, Olivero G, Trombetta A, Cotogni P. Evaluation of capillary leakage after vasopressin resuscitation in a hemorrhagic shock model. *World J Emerg Surg*. 2018; 13: 11.

Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003; 54: 1127-30.

Bouglé A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann. Intensive Care* 2013; 3: 1.

Boyd CJ, Claus MA, Rasis AL, Cianciolo R, Bosio E, Hosgood G ve ark. Evaluation of biomarkers of kidney injury following 4% succinylated gelatin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 administration in a canine hemorrhagic shock model. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2019; 29: 132-142.

Cap AP, Pidcoke HF, Spinella P, Strandenes G, Borgman MA, Schreiber M ve ark. Damage Control Resuscitation. *Mil Med.* 2018; 183: 36-43.

Chan A, Hughes D, Tennent-Brown BS, Boller M. In vitro effects of lactated Ringer's solution, hypertonic saline, hydroxyethyl starch, hypertonic saline/hydroxyethyl starch, and mannitol on thromboelastographic variables of canine whole blood. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2020; 30: 255-263.

Chang R, Holcomb JB. Optimal Fluid Therapy for Traumatic Hemorrhagic Shock. *Crit Care Clin.* 2017; 33: 15-36.

Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22:155-62.

Chaudry IH, Wang P, Singh G, Hauptman JG, Ayala A. Rat and Mouse Models of Hypovolemic-Traumatic Shock in Pathophysiology of Shock, Sepsis, and Organ Failure, 1993 ISBN: 978-3-642-76738-8.

Chesebro BB, Rahn P, Carles M, Esmon CT, Xu J, Brohi K ve ark. Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice. *Shock.* 2009; 32: 659–65.

Chignalia AZ, Yetimakman F, Christiaans SC, Unal S, Bayrakci B, Wagener BM ve ark. The Glycocalyx And Trauma: A Review. *Shock.* 2016; 4: 338-48.

Chitlur M, Lusher J. Standardization of thromboelastography: values and challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36: 707-11.

Christiaans SC, Wagener BM, Esmon CT, Pittet JF. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: 455-66.

Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K ve ark. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg.* 2012; 255: 379–85.

Childs EW, Tharakan B, Hunter FA, Tinsley JH, Cao X. Apoptotic signaling induces hyperpermeability following hemorrhagic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292: 3179-89.

Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 721–738.

Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D ve ark. A good practical guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *Journal of Applied Toxicology.* 2021; 21: 15-23.

Diniz MS, Teixeira-Neto FJ, Celeita-Rodríguez N, Giroto CH, Fonseca MW, Oliveira-Garcia AC ve ark. Effects of 6% Tetrastarch and Lactated Ringer's Solution on Extravascular Lung Water and Markers of Acute Renal Injury in Hemorrhaged, Isoflurane-Anesthetized Healthy Dogs. *J Vet Intern Med.* 2018; 32: 712-721.

Diniz MS, Teixeira-Neto FJ, Gonçalves DS, Celeita-Rodríguez N, Giroto CH, Fonseca MW ve ark. Effects of 6% tetrastarch or lactated Ringer's solution on blood coagulation in hemorrhaged dogs. *J Vet Intern Med.* 2018; 32: 1927-1933.

Dubois MJ, Vincent JL. Colloid Fluids. In: Hahn RG, Prough DS, Svensen CH, editors. *Perioperative Fluid Therapy.* 1st edition. New York: Wiley; 2007,153–611.

Dunn EL, Moore EE, Breslich DJ, Galloway WB. Acidosis-induced coagulopathy. *Surg Forum.* 1979; 30: 471–3.

Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The platelet response to tissue injury. *Front. Med.* 2018; 5: 317.

Engel JM, Welters I, Rupp M, Langefeld T, Ruwoldt R, Menges T ve ark. Influence of colloid fluids on polymorphonuclear granulocyte function in vivo. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 385-9.

Fenger-Eriksen C, Anker-Moller E, Heslop J, Ingerslev J, Sorensen B. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma

substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005; 94: 324– 9.

Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008; 101: 769-73.

Fenger-Eriksen C, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 1099-105.

Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Theresa C, Chapman M, Ghasabyan A ve ark. Syndecan-1a marker of endothelial injury is associated with increased blood product requirement and poor outcomes in trauma patients. *J Surg Res* 2014; 186: 588 – 589.

Han J, Hou W, Goldstein LA, Stolz DB, Watkins SC, Rabinowich H. A Complex between Atg7 and Caspase-9: A Novel Mechanism of Cross-Regulation Between Autophagy and Apoptosis. *J Biol Chem* 2014; 289: 6485-97.

Harr J, Moore E, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A ve ark. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock* 2013; 39: 45-9.

Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1725-37.

Harvin JA, Maxim T, Inaba K, Martinez-Aguilar MA, King DR, Choudhry AJ ve ark. Mortality after emergent trauma laparotomy: A multicenter, retrospective study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83: 464-468.

Hickman DL, Johnson SW. Evaluation of the aesthetics of physical methods of euthanasia of anesthetized rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011; 50: 695-701.

Hilbert-Carius P, Schwarzkopf D, Reinhart K, Hartog CS, Lefering R, Bernhard M ve ark.

Synthetic colloid resuscitation in severely injured patients: analysis of nationwide traumaregistry (TraumaRegister DGU). *Sci Rep.* 2018; 8: 11567.

Holcomb JB, Jenkins HD, Rhee PM, Johannigman JA, Mahoney PF, Mehta SG ve ark. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007; 62: 307–10.

Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA ve ark. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg.* 2013; 148: 127–136.

Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM ve ark. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313: 471–482.

Hooper N, Armstrong TJ. Hemorrhagic Shock. 2020 Nov 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29262047.

James MFM, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107: 693–702.

Jeong JJ, Park N, Kwon YJ, Ye DJ, Moon A, Chun YJ. Role of annexin A5 in cisplatin-induced toxicity in renal cells: molecular mechanism of apoptosis. *J Biol Chem* 2014; 289: 2469-8.

Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* 2011; 254: 194-200.

Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss P, Cox DJA. Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *B J Anaesth* 1999; 82:175-7.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ ve ark. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: 419–496.

Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship. *Br. J. Haematol.* 2018; 180: 782–98.

Kornblith L, Kutcher M, Redick B, Calfee CS, Vilardi RF, Cohen MJ. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 255-6.

Krings T, Geibprasert S, Lasjaunias PL. Cerebrovascular trauma. *Eur Radiol.* 2008; 18: 1531–1545.

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP ve ark. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54: 1901647.

Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost.* 2019; 17: 852-862.

Levy J, Welsby I, Goodnough L. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014; 54: 1389-405.

Licker M, Hagerman A, Bedat B, Ellenberger C, Triponez F, Schorer R ve ark. Restricted, optimized or liberal fluid strategy in thoracic surgery: A narrative review. *Saudi J Anaesth.* 2021; 15: 324-334.

Lier H, Bernhard M, Hossfeld B. Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. *Anaesthesist*. 2018; 6: 225-244.

Linder P, Ickx B. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anesth*. 2006; 53: 30–39.

Lipowsky HH, Lescanic A. Shear-dependent adhesion of leukocytes and lectins to the endothelium and concurrent changes in thickness of the glycocalyx of post-capillary venules in the low-flow state. *Microcirculation*. 2013; 20: 149-57.

Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS ve ark. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 725–738.

Maegele M. Coagulation factor concentrate-based therapy for remote damage control resuscitation (RDCR): a reasonable alternative? *Transfusion*. 2016; 56: 157-65.

Mitra S, Khandelwal P. Are all colloids same? How to select the right colloid?. *Indian J Anaesth*. 2009; 53: 592-607.

Moore HB, Moore EE, Huebner BR, Dzieciatkowska M, Stettler GR, Nunns GR ve ark. Fibrinolysis Shutdown Is Associated with a Five-Fold Increase in Mortality in Trauma Patients Lacking Hypersensitivity to Tissue Plasminogen Activator. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 83: 1014–1022.

Morris BR, deLaforcade A, Lee J, Palmisano J, Meola D, Rozanski E. Effects of in vitro hemodilution with crystalloids, colloids, and plasma on canine whole blood coagulation as determined by kaolin-activated thromboelastography. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2016; 26: 58-63.

Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T ve ark. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications (second edition): guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain

Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 225–262.

Naumann DN, Beaven A, Dretzke J, Hutchings S, Midwinter MJ. Searching For the Optimal Fluid to Restore Microcirculatory Flow Dynamics After Haemorrhagic Shock: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Shock* 2016; 46: 609-622.

Nunez TC, Young PP, Holcomb JB, Cotton BA. Creation, implementation, and maturation of a massive transfusion protocol for the exsanguinating trauma patient. *J Trauma.* 2010; 68: 1498–505.

O’Keeffe T, Refaai M, Tchorz K, Forestner JE, Sarode R. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs. *Arch Surg.* 2008; 143: 686–90.

Patil V, Shetmahajan M. Massive transfusion and massive transfusion protocol. *Indian J Anaesth.* 2014; 58: 590-595.

Periayah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2017; 11: 319–27.

Prunet B, Prat N, Couret D, Cordier PY, De Bourmont S, Lambert D ve ark. Midterm effects of fluid resuscitation strategies in an experimental model of lung contusion and hemorrhagic shock. *Shock.* 2014; 41: 159-65.

Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S ve ark. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. *J Transl Med* 2015; 12: 117.

Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoor C ve ark. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 307-14.

Relja B, Yang B, Bundkirchen K, Xu B, Köhler K, Neunaber C. Different experimental multiple trauma models induce comparable inflammation and organ injury. *Sci Rep.* 2020; 10: 20185.

Rittoo D, Gosling P, Burnley S, Bonnici C, Millns P, Simms MH ve ark. Randomized study comparing the effects of hydroxyethyl starch solution with Gelofusine on pulmonary function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Anaesth.* 2004; 92: 61-6.

Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y ve ark. CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis on the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1096-101.

Saracoglu A, Yarat A, Tetik S. The Role of Viscoelastic Tests in Trauma "TEG and ROTEM". *J Pharmacol Med Chem* 2017; 1: 1-5.

Saracoglu A, Tetik S. Hemostatic coagulation management in trauma. *Int J Anesthetic Anesthesiol* 2018; 5: 080.

Saracoglu A, Tetik S. Trauma-induced Apoptosis of Endothelial Cells. *J Med Chem Sci* 2019; 2: 92-95.

Satyam A, Graef ER, Lapchak PH, Tsokos MG, Dalle Lucca JJ, Tsokos GC. Complement and coagulation cascades in trauma. *Acute Med Surg.* 2019; 6: 329-335.

Schaper J. Volume therapy with colloid solutions preserves intestinal microvascular perfusion in endotoxaemia. *Eur J Heart Failure.* 2008; 76: 120–128.

Schochl H, Voelckel W, Maegele M, Solomon C. Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hamostaseologie* 2012; 32: 22-7.

Sawhney C, Subramanian A, Kaur M, Anjum A, Albert V, Soni KD ve ark. Assessment of hemostatic changes after crystalloid and colloid fluid preloading

in trauma patients using standard coagulation parameters and thromboelastography. *Saudi J Anaesth* 2013; 7: 48-56.

Kozek-Langenecker SA. Effects of Hydroxyethyl Starch Solutions on Hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103: 654–660.

Sobrino J, Shafi S. Timing and causes of death after injuries. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013; 26: 120-123.

Song JC, Yang LK, Zhao W, Zhu F, Wang G, Chen YP ve ark. Chinese People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine and Chinese Society of Thrombosis, Hemostasis and Critical Care, Chinese Medicine Education Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of trauma-induced hypercoagulopathy. *Mil Med Res*. 2021; 12: 8-25.

Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115: 757-68.

Teller P, White TK. The physiology of wound healing: injury through maturation. *Surg. Clin. North Am*. 2009; 89: 599–610.

Topçu I, Civi M, Oztürk T, Keleş GT, Coban S, Yentür EA ve ark. Evaluation of hemostatic changes using n thromboelastography after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery. *Braz J Med Biol Res*. 2012; 45: 869-74.

Torres Filho I. Hemorrhagic Shock and the Microvasculature. *Compr Physiol*. 2017; 8: 61-101.

Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL ve ark. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2210–2217.

Tsai MC, Chen WJ, Ching CH, Chuang JI. Resuscitation with hydroxyethyl starch solution prevents nuclear factor kappaB activation and oxidative stress after hemorrhagic shock and resuscitation in rats. *Shock*. 2007; 27: 527-33.

Turker G, Yilmazlar T, Mogol EB, Gurbet A, Dizman S, Gunay H. The effects of colloid pre-loading on thromboelastography prior to caesarean delivery: hydroxyethyl starch 130/0.4 versus succinylated gelatine. *J Int Med Res*. 2011; 39: 143-9.

Tuma M, Canestrini S, Alwahab Z, Marshall J. Trauma and Endothelial Glycocalyx: The Microcirculation Helmet? *Shock*. 2016; 46: 352-7.

Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl Starches Different Products – Different Effects. *Anesthesiology* 2009; 111: 187–202.

Wise R, Faurie M, Malbrain LNGM, and Hodgson E. Strategies for Intravenous Fluid Resuscitation in Trauma Patients *World J Surg*. 2017; 41: 1170–1183.

Whitfield C. Gelatin colloids in the resuscitation of trauma. *J R Army Med Corps*. 2006; 152: 197-201.

Wurlod VA, Howard J, Francey T, Schweighauser A, Adamik KN. Comparison of the in vitro effects of saline, hypertonic hydroxyethyl starch, hypertonic saline, and two forms of hydroxyethyl starch on whole blood coagulation and platelet function in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2015; 25: 474-487.

Ziebart A, Ruemmler R, Möllmann C, Kamuf J, Garcia-Bardon A, Thal SC ve ark. Fluid resuscitation-related coagulation impairment in a porcine hemorrhagic shock model. *Peer J*. 2020; 8: e8399.