



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAVMA İLE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ
NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT
ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN: Uzm. Dr. HALE NUR CAN
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DANIŞMAN
Prof. Dr. NECİP KUTLU
II. DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi FATMA CAN

MANİSA 2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAVMA İLE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ
NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT
ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN: Uzm. Dr. HALE NUR CAN
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. NECİP KUTLU

II. DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi FATMA CAN

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Necip KUTLU (Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

Doç. Dr. Tamer ZEREN

Prof. Dr. Ahmet KOYU

Doç. Dr. Mümin Alper ERDOĞAN

MANİSA 2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilemeyen 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 davranışım olmadığını beyan ederim.

Uzm. Dr. Hale Nur CAN



TEŞEKKÜR

MCBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanları ve Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,
Doktora eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen; sabır ve özveriyle yaklaşan; danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Necip KUTLU'ya,
Doktora eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK'e ve Sayın Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER'e,
Tüm MCBÜ Fizyoloji Ana Bilim Dalı ailesine,
Her zaman beni destekleyen, ne zaman ihtiyacım olsa yardımına koşan, bitmek tükenmek bilmeyen maddi ve manevi desteklerinden dolayı öncelikle tüm ailem ve kıymetli babacığım emekli fen bilgisi öğretmeni Osman CAN'a, değerli anneciğim emekli matematik öğretmeni Nebahat CAN'a, ikinci danışmanım canım ablacığım Dr. Öğr. Üyesi Fatma CAN'a, sevgili, canım kardeşim Yük. Müh. Esra CAN'a
SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

KISALTMALAR VE SİMGELER

2,3-BPG: 2,3-bifosfogliserat
ACE: Angiotensin Converting Enzyme
ADP: Adenozin Difosfat
ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AT: Anjiyotensin
ATP: Adenozin Trifosfat
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
Br: Brom
BT: Bilgisayarlı Tomografi
Ca: Kalsiyum
Cl: Klor
CO: Karbon Monoksit
CRP: C-Reaktif Protein
CSF: Koloni Uyarıcı Faktör
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA: Ethylenediaminetetraacetic Acid
FiO₂: Solunan Havadaki Oksijen Konsantrasyonu
G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HLA: Human Leucocyte Antigen
HOB: Hidrojen Bromür
HOCL: Hidrojen Klorür
HSC: Hematopoetik Kök Hücreler
I: İyot
IL: İnterlökin
KBB: Kan Beyin Bariyeri
MAC: Membran Atak Kompleksi
M-CSF: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MDSC: Miyeloid Türevli Baskılayıcı Hücreler
MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu
NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrogenaz

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı
NO: Nitrik Oksit
PaO₂: Arteriyel Oksijen Kısmi Basıncı
PCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PLO: Platelet Lenfosit Oranı
PO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı
Q: Akciğer Perfüzyonu
RAAS: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
RBD: Reseptör Bağlama Alanı
RNA: Ribonükleik Asit
SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SCN: Tiyosiyanat
SOD: Süperoksit Dismutaz
SpO₂: Oksijen Satürasyonu
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TLR: Toll Benzeri Reseptörler
TMPRSS2: Transmembran Proteaz Serin
TNF: Tümör Nekroz Faktör
t-PA: Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
u-PA: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü
V: Ölü Boşluk Ventilasyonu
V_t: Tidal Volüm
vWf: von Willebrand faktör

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Kanın Normal Yapısı ve Fonksiyonu	5
4.1.1. Kemik İliği ve Hematopoez.....	5
4.1.1.1. Kırmızı Kan Hücreleri	6
4.1.1.1.2. Hemoglobin	6
4.1.1.1.2.1. Hemoglobin Reaksiyonları	7
4.1.1.1.2.2. Hemoglobin Sentezi.....	8
4.1.1.1.2.3. Hemoglobin Katabolizması.....	8
4.1.1.2. Beyaz Kan Hücreleri	8
4.1.1.2.1. Granülositler	10
4.1.1.2.2. Mast Hücreleri.....	12
4.1.1.2.3. Monositler	12
4.1.1.2.4. Granülosit ve Makrofaj Koloni Uyarı Faktörler	12

4.1.1.2.5. Lenfositler	13
4.1.1.2.6. Bağışıklık Sistemi	13
4.1.1.2.6.1. Sitokinler	14
4.1.1.2.6.2. Kompleman Sistemi.....	14
4.1.1.2.6.3. Doğuştan Bağışıklık.....	15
4.1.1.2.6.4. Edinilmiş Bağışıklık	15
4.1.1.3. Trombositler	16
4.1.2. Plazma	18
4.1.3. Hemostazis	18
4.1.3.1. Yaralanmaya Yanıt	18
4.1.3.2. Pıhtılaşma Mekanizması	18
4.1.3.3. Tıkaç Oluşumunu Engelleyen Mekanizmalar.....	19
4.1.3.4. Hemostaz Bozuklukları	21
4.2. TRAVMA.....	22
4.2.1. Çoklu Travma.....	22
4.2.2. Kafa Travması	23
4.2.3. Serebral Hemodinami ve Artmış Kafa İçi Basınç	23
4.2.4. Yüz Travması.....	25
4.2.5. Omurga Travması	25
4.2.6. Boyun Travması	25
4.2.6.1. Faringoözefagial Travma	26
4.2.7. Göğüs Travması.....	26
4.2.8. Karın Travması	30
4.2.9. Genitoüriner Sistem Yaralanmaları.....	31
4.2.10. Travmada Hemodinamik Değişiklikler.....	32
4.3. COVID-19 HASTALIĞI	33
4.3.1. Covid-19'un Klinik Patolojisi.....	33
4.3.1.1. SARS-CoV-2 Virolojisi.....	33
4.3.1.2. Pnömoni ve Akciğer Hasarı	34
4.3.1.3. Hücresel Enfeksiyon ve Yayılma Mekanizmaları.....	35
4.3.1.4. Covid 19'un Histopatolojisi	36
4.3.1.5. Covid-19 ile İlişkili ARDS	36

4.3.1.6. Akciğer Fibrozisi.....	37
4.3.1.7. Koagülopati ve Endotel Hasarı.....	37
4.3.1.8. SARS-CoV-2'ye Konak Cevabı.....	39
4.3.1.8.1. Sitokin Yanıtı.....	39
4.3.1.8.2. Sitokin Olmayan Aracılar	40
4.3.1.8.3. Hormonlar ve Endokrin Faktörler.....	40
4.3.1.8.4. Hücresel Bağışıklık Tepkisi.....	41
4.3.1.8.5. B Hücreleri ve Hümmoral Yanıt.....	44
4.3.2. Covid-19 Teşhisi	44
4.3.2.1. Klinik Durum	44
4.3.2.2. Temaslı Hastalarda Spesifik Olmayan Tarama Testleri	45
4.3.2.3. Radyolojik Bulgular	45
4.3.2.4. Moleküler Teşhis.....	45
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
5.1. Kan Alma Prensipleri	47
5.2. İstatistiksel Analizler	47
6. BULGULAR.....	49
7. TARTIŞMA	56
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
9. KAYNAKLAR	61
10. EKLER.....	71
EK 1.....	71
EK 2.....	72
EK 3.....	73

EK 4.....	74
EK.5.....	75
11. ÖZGEÇMİŞ.....	76



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Covid-19 Öncesi Ve Sonrası Travma İle Gelen Hastaların Tanımlayıcı İstatistiksel Verileri.....	49
Tablo 2. Travma İle Gelen Hastaların Cinsiyet Ayrımına Göre Kıyaslanması	49
Tablo 3. İç Organ Yaralanması, Kırık Varlığına Göre Travma Kıyaslama	50
Tablo 4. Travma Sonucu Ölen Ve Hayatta Kalanların Kıyaslanması	50
Tablo 5. Travma Mekanizmalarına Göre Cinsiyet Dağılımı	52
Tablo 6. Travma Mekanizmalarına Göre Parametre Değişimleri.....	53
Tablo 7. Travma Mekanizmalarına Göre İç Organ Yaralanması/Kırık Dağılımı	54
Tablo 8. Travma Mekanizmalarına Göre Ölüm Oranları.....	55
Tablo 9. İç Organ Yaralanması/Kırık Durumuna Göre Ölüm Dağılımı	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kemik İliği Hücrelerinden Kanın Çeşitli Şekilli Elemanlarının Gelişimi.	9
Şekil 2. Covid-19 Öncesi Cinsiyet Dağılımı.....	51
Şekil 3. Covid-19 Sonrası Cinsiyet Dağılımı.....	51



1. ÖZET

TRAVMA İLE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğrencinin Adı: Uzm. Dr. Hale Nur CAN

Danışmanı: Prof. Dr. Necip KUTLU

Anabilimdalı: Fizyoloji

Amaç: Çalışmamızda; travma geçiren hastaların kanında bakılan biyobelirteçlerin Covid-19'a bağlı değişiklikleri incelenerek, inflamasyon ve bağışıklığın Covid-19 ile birlikte travmaya etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için travma ile başvuran 200 hastadan alınan kan örneklerindeki biyobelirteçlere bakılmıştır. Çalışmamıza 100 Covid-19 pozitif hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 200 hasta dahil edilmiştir. Acil Tıp Kliniği'ne başvuran, Covid-19 tanısı konan, çalışmaya dahil edilen travma geçirmiş 100 hastada ve kontrol grubu olarak Covid-19 pandemisi öncesi travma geçirmiş 100 olguda yaş, cinsiyet, nötrofil, lenfosit, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) biyobelirteçleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması hasta grubunda 48,38, kontrol grubunda 52,57 idi. Cinsiyet dağılımı hasta grubunda %73 ve kontrol grubunda %52 erkek olarak daha baskındı. Hasta ve kontrol grubu arasında NLO ve PLO değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubunda lenfosit değeri artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Trombosit değerleri kontrol grubuna göre daha düşük ortalamaya sahipti.

Sonuç: Travma ile gelen Covid-19'lu hastalarda prognozun belirlenmesinde NLO kullanılması klinisyeni yanlış yönlendirebilir. Travma patofizyolojisi nedeniyle kanda bakılan biyobelirteçler farklılık gösterebilir. Bunun için daha fazla çalışma yapılması ve farklı biyobelirteçlerin araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Travma, NLO, PLO

2. SUMMARY

EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTION AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH FMS, WITH FORESIGHT OF CEREBRAL LATERALIZATION

Student's Name: M.D. Hale Nur CAN

Supervisor: Prof. Dr. Necip KUTLU

Department: Physiology

Aim: In our study; It was aimed to investigate the effects of inflammation and immunity on trauma together with Covid-19 by examining the changes due to Covid-19 of biomarkers in the blood of trauma patients.

Materials and Methods: For our study, biomarkers in blood samples taken from 200 patients who applied with trauma were examined. A total of 200 patients, including 100 Covid-19 positive patients and 100 healthy control groups, were included in our study. Age, gender, neutrophil, lymphocyte, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) biomarkers were compared in 100 traumatized patients admitted to the Emergency Medicine Clinic, diagnosed with Covid-19 and included in the study, and 100 patients who had trauma before the Covid-19 pandemic as the control group.

Results: The mean age was 48.38 in the patient group and 52.57 in the control group. Gender distribution was male predominant as 73% in the patient group and 52% in the control group. There was no significant difference between the NLR and PLR values between the patient and control groups. The lymphocyte value increased in the patient group, which was statistically significant. Platelet values had a lower mean than the control group.

Conclusion: The use of NLR in determining the prognosis in patients with Covid-19 presenting with trauma may mislead the clinician. Biomarkers in blood may differ due to trauma pathophysiology. For this, further studies and investigation of different biomarkers are required.

Key words: Covid-19, Trauma, NLR, PLR

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirüsler, coronaviridae ailesindeki Nidovirales takımına aittir. Coronavirinae ve Torovirinae alt ailelerine ayrılır (Phan ve ark. 2018). SARS-CoV-2, dördü soğuk algınlığına neden olan yedi insan patojeni içeren geniş bir koronavirüs ailesine aittir.

SARS-CoV-2 öncelikle akciğer epitel hücrelerini hedef alsa da, aktif replikasyon ve enfektif virüsün de-novo üretimi ile bağırsak ve diğer epiteller de enfekte olabilir (Xiao ve ark. 2020). SARS-CoV-2'nin nispeten fazla bulaşılabilirliği, semptom öncesi ve semptomatik fazlarda üst solunum yollarında aktif viral replikasyon ile ilişkilidir.

Aralık 2019'un başlarında, Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da etyolojisi bilinmeyen birkaç pnömoni vakası bildirilmiştir (Li ve ark. 2020). 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, bir hastanın boğaz sürüntü örneğinden yeni bir beta koronavirüs ortaya çıkarmıştır (Lu ve ark. 2020). Hastalığın şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsüne (SARS-CoV) benzediği görülmüş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 yeni koronavirüs hastalığı (Covid-19) olarak adlandırılmıştır (Hui ve ark. 2020). Covid-19'un hızlı yayılması ve ciddi zararı göz önüne alındığında, klinik teşhis ve tedavi araştırmalarının sürekli iyileştirilmesi ve zenginleştirilmesi gerekmektedir.

Tam kan sayımında tipik olarak normal ya da düşük beyaz kan hücresi ve lenfopeni görülür. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı genelde artar (Bai ve ark. 2020). Kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, D-dimer ve kreatin fosfokinaz seviyeleri şiddetli Covid-19 vakalarında artabilir. Viral, bakteriyel ko-enfeksiyonlar sırasında prokalsitonin seviyeleri yükselebilir (Bangash ve ark. 2020).

Ai-Ping ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre yüksek NLO ve yaş, hastalık şiddeti ile ilişkili olarak anlamlı çıkmıştır, PLO anlamlı değildir. Viral enfeksiyon tarafından tetiklenen bağışıklık sistemi yanıtı esas olarak lenfositlere dayanırken, sistematik enflamasyon hücresel bağışıklığı önemli ölçüde baskılar, bu da CD4+ T lenfositlerini önemli ölçüde azaltır ve CD8+ baskılayıcı T lenfositlerini artırır. Böylece virüsle tetiklenen inflamasyon NLO'yu artırır (Ai-Ping ve ark. 2020).

Travma, yaşamın en verimli yıllarında olan bireylerde önde gelen ölüm nedenlerindendir (Rhee ve ark. 2013). Merkezi sinir sistemi bozuklukları veya kan kaybı travmanın erken evresindeki ölümlerden sorumludur. Çoklu organ yetmezliği veya sepsis travmanın geç evresinde ana ölüm nedenidir (Evans ve ark. 2010). Klinik sistemik enflamasyonun göstergesi olarak nötrofil, monosit, lenfosit ve trombosit değerleri kullanılmaktadır.

Hastaneye yatışın 2. ve 5. günlerinde yüksek nötrofil-lenfosit oranları kritik travma hastalarında mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Dilektasli ve ark. 2016). Travmaya bağlı iskemik/inflamatuvar yanıt travmadan hemen sonra gelişir ve resüsitasyon müdahalesi hastaneye vardıktan sonraki birkaç saat içinde sağlanmalıdır (Brøchner ve ark. 2009). Bu nedenle travmadan sonraki erken dönemdeki NLO şiddetli travma hastalarında sağkalımı öngörmek için erken bir belirteç olabilir.

Çalışmamızda, travma geçiren hastaların kanında bakılan biyobelirteçlerin (NLO, PLO..) Covid-19'a bağlı değişikliklerini inceleyerek hasta prognozuna katkı sağlamayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kanın Normal Yapısı ve Fonksiyonu

Dolaşım sistemi; oksijeni ve gastrointestinal sistemden emilen maddeleri dokulara, karbondioksiti akciğerlere ve diğer metabolizma ürünlerini böbreğe taşıyan, vücut ısısının düzenlenmesine yardımcı olan, hücre fonksiyonlarını düzenleyen taşıma sistemidir. Kan, kalp tarafından kapalı bir damar sistemi aracılığı ile pompalanır. Kan; sol ventrikülden arterler ve arterioller yoluyla kılcal damarlara pompalanır ve burada interstisyel sıvı ile dengelenir. Venöz sistem ile de sağ atriuma geri döner. Bazı doku sıvıları, torasik kanal ve sağ lenfatik kanal yoluyla lenf sıvısını venöz sisteme akıtan başka bir kapalı damar sistemine gider. Dolaşım sistemi, özellikle kalp ve beyinde yeterli kılcal kan akımını sağlamak için işlev gören düzenleyici sistemler tarafından kontrol edilir (Guyton ve Hall 2021).

Kanın hücresel elemanları; beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri ve trombositlerdir. Dolaşımdaki toplam kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık %8'idir. Bu hacmin %55'i plazmadır (Guyton ve Hall 2021).

4.1.1. Kemik İliği ve Hematopoez

Yetişkinlerde kırmızı kan hücreleri, birçok beyaz kan hücresi ve trombositler kemik iliğinde yapılır. Fetusta, karaciğer ve dalakta da kan hücreleri oluşur. Erişkinlerde bu tür ekstramedüller hematopoez, kemik iliğinin yıkıldığı veya fibrozis olduğu hastalıklarda ortaya çıkabilir. Çocuklarda kan hücreleri, tüm kemiklerin ilik kısmında üretilir. 20 yaşına gelindiğinde, humerusun üst kısmı ve femur hariç uzun kemiklerin ilik kısmında üretim durur. Aktif kemik iliğine kırmızı ilik, yağ ile infiltre inaktif kemik iliğine sarı ilik denir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Kemik iliği vücuttaki en büyük organlardan ve en aktif olanlardan biridir. Normal olarak kemik iliğindeki hücrelerin %75'i beyaz kan hücrelerini (lökosit) üreten miyeloid serisine aittir ve dolaşımda beyaz kan hücrelerinin sayısının 500 katından fazla kırmızı kan hücresi (eritrosit) bulunmasına rağmen bunların sadece %25'i olgunlaşmış kırmızı kan hücreleridir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, 2019). Kemik iliğindeki bu farklılık; beyaz kan hücrelerinin ortalama yaşam sürelerinin kısa, kırmızı kan hücrelerinin ise daha uzun olduğunu gösterir.

Hematopoetik kök hücreler (HSC), her tür kan hücresini üretebilen kemik iliği hücreleridir. Tek veya farklı tür progenitör hücrelere farklılaşır. Bu hücreler sırayla çeşitli kan hücresi türlerini oluşturur. Megakaryositler, lenfositler, eritrositler, eozinofiller ve bazofiller için ayrı progenitör hücre havuzları vardır. Bazofiller, nötrofiller ve monositler ise ortak bir öncü progenitör hücreden kaynaklanır. Kemik iliği kök hücreleri aynı zamanda osteoklastların, Kupffer hücrelerinin, mast hücrelerinin, dendritik hücrelerin ve Langerhans hücrelerinin kaynağıdır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

HSC sayı olarak azdır fakat kemik iliği tamamen işlevini yitirmiş birine enjekte edilirse kemik iliğini işlevsel hale getirebilir. Bu hematopoetik kök hücrelerin en iyi kaynağı göbek kordon kanıdır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

HSC'ler teorik olarak vücutta herhangi bir hücre oluşturmak üzere uyarılabilen totipotent kök hücrelerden türetilir. Bunlardan yetişkinlerde az miktarda bulunur, fakat asıl embriyo blastokistlerinden daha kolay elde edilir.

4.1.1.1. Kırmızı Kan Hücreleri

Kırmızı kan hücreleri (eritrositler) dolaşımda hemoglobin taşıyan, kemik iliğinde üretilen bikonkav disklerdir. Memelilerde dolaşıma girmeden önce çekirdeklerini kaybederler. İnsanlarda ortalama 120 gün hayatta kalırlar. Normal kanda ortalama kırmızı kan hücresi sayısı erkeklerde 5,4 milyon/ μ L ve kadınlarda 4,8 milyon/ μ L'dir. İnsanda her kırmızı kan hücresi yaklaşık 7,5 μ m çapında ve 2 μ m kalınlığındadır, her biri yaklaşık 29 pg hemoglobin içerir. Yetişkin bir erkeğin kanında yaklaşık 3×10^{13} kırmızı kan hücresi ve 900 g hemoglobin bulunur (Guyton ve Hall 2021).

4.1.1.1.2. Hemoglobin

Omurgalıların kırmızı kan hücrelerindeki kırmızı rengi veren, oksijen taşıyan, moleküler ağırlığı 64.450 olan bir proteindir. Dört alt birimden oluşan, küresel bir moleküldür. Her alt birim, bir polipeptide konjuge edilmiş hem kısmı içerir. Hem, demir içeren bir porfirin türevidir. Polipeptidler hemoglobin molekülünün globin kısmı olarak adlandırılırlar. Her hemoglobin molekülünde iki çift polipeptid vardır. Normal yetişkin insan hemoglobininde (hemoglobin A) iki çeşit polipeptid bulunur; bunlar, her biri 141 aminoasit içeren α zinciri ve 146 aminoasit içeren β zinciridir. Bu sebeple hemoglobin A, $\alpha_2\beta_2$ olarak adlandırılır. Normal yetişkin kanındaki hemoglobinlerin hepsi hemoglobin A değildir. Yaklaşık %2,5'u, β zincirlerinin δ

zincirleri ile yer deşiştirmesi sonucu oluşan hemoglobin A2'dir ($\alpha_2\delta_2$). δ zincirleri de 146 aminoasit içerir fakat 10 tanesi β zincirinden farklıdır (Guyton ve Hall 2021).

Glikolize hemoglobin, hemoglobin A turevidir. HbA1c, β zincirinde terminal valine bağlı bir glikoza sahiptir ve kötü kontrol edilen diabetes mellitusta kandaki miktarı artmaktadır (Guyton ve Hall 2021).

4.1.1.1.2.1. Hemoglobin Reaksiyonları

Hemoglobin oksijeni oksihemoglobin oluşturmak üzere bağlar, oksijen hem kısmındaki Fe^{+2} 'ye bağlanır. Hemoglobinin oksijene afinitesi pH, sıcaklık ve kırmızı kan hücrelerindeki 2,3-bifosfoglisarat (2,3-BPG) konsantrasyonundan etkilenir. 2,3-BPG ve hidrojen hemoglobine bağlanmak için oksijenle yarışır, dört peptid zincirinin (kuaterner yapı) pozisyonlarını değiştirerek hemoglobinin oksijene afinitesi azaltır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Kan, in vitro veya in vivo olarak çeşitli ilaçlara veya diğer oksitleyici ajanlara maruz kaldığında, normalde molekülde bulunan ferröz demir (Fe^{+2}), methemoglobin oluşturan ferrik demire (Fe^{+3}) dönüştürülür. Methemoglobin koyu renklidir ve dolaşımda büyük miktarlarda bulunduğunda ciltte siyanoza benzeyen esmer bir renk değişikliğine neden olur. Hemoglobinin methemoglobine oksidasyonu gerçekleşebilir, ancak kırmızı kan hücrelerindeki bir enzim sistemi olan NADH-methemoglobin redüktaz sistemi, methemoglobini tekrar hemoglobine dönüştürür. Bu sistemin konjenital yokluğu kalıtsal methemoglobinemiye neden olur (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Karbon monoksit hemoglobin ile reaksiyona girerek karbon monoksihemoglobin (karboksihemoglobin) oluşturur. Hemoglobinin oksijene olan afinitesi karbon monoksite göre çok düşüktür, sonuç olarak oksijenin hemoglobin üzerindeki yerini alarak kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır.

Hem ayrıca kırmızı (yavaş) kaslarda bulunan oksijen bağlayıcı bir pigment olan miyoglobinin yapısının bir parçasıdır. Ayrıca beyinde oksijen bağlayıcı bir globulin olan nroglobulin bulunur, nöronlara oksijen taşınmasında yardımcı olur. Solunum zinciri enzimi sitokrom c hem içerir. Hemde bulunanlar dışındaki porfirinler de birçok metabolik hastalığın (doğuştan ve edinsel porfiri vb.) patogenezinde rol oynamaktadır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

4.1.1.1.2.2. Hemoglobin Sentezi

Kanın ortalama normal hemoglobin içeriği erkeklerde 16 g/dL ve kadınlarda 14 g/dL'dir. 70 kg'lık bir adamın vücudunda yaklaşık 900 gr hemoglobin bulunur ve saatte 0,3 gr hemoglobin yapılır ve yıkılır. Hemoglobin molekülünün hem kısmı, glisin ve süksinil-CoA'dan sentezlenir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

4.1.1.1.2.3. Hemoglobin Katabolizması

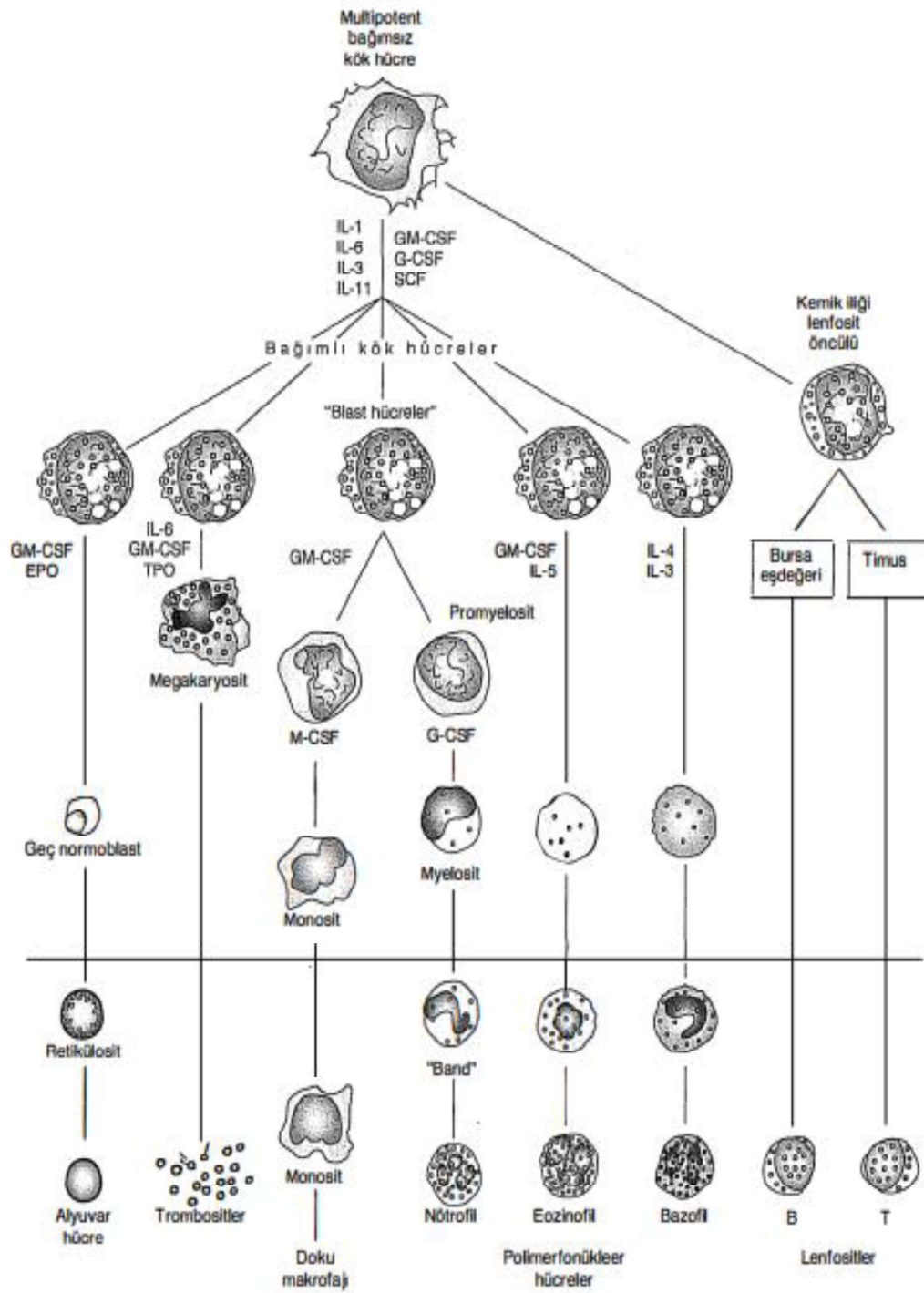
Yaşlı kırmızı kan hücreleri doku makrofaj sisteminde yıkıldığında, hemoglobin molekülünün globin kısmı ayrılır ve hem biliverdine dönüştürülür. İlgili enzim hem oksijenazın bir alt tipidir ve bu süreçte CO oluşur.

İnsanlarda biliverdinin çoğu bilirubine dönüştürülür ve safra ile atılır. Hemden gelen demir, hemoglobin sentezi için yeniden kullanılır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Cildin beyaz ışığa maruz kalması, bilirubini, bilirubinden daha kısa yarı ömre sahip olan lumirubine dönüştürür (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019). Fototerapi (ışık tedavisi), hemolize bağlı sarılığı olan bebeklerin tedavisinde değerlidir. Demir hemoglobin sentezi için gereklidir, kan kaybında ya da demir eksikliği yerine konulmadığında demir eksikliği anemisi gelişir.

4.1.1.2. Beyaz Kan Hücreleri

Normalde insan kanı mikrolitre başına 4000-11000 beyaz kan hücresi içerir, içlerinde granülositler (polimorfonükleer lökositler) sayıca en fazladır. Genç granülositler, hücreler yaşlandıkça çok loblu at nalı şeklinde çekirdeklere sahip olur (Şekil 1). Çoğu nötrofilik granüller (nötrofiller) içerir, ancak birkaçı asidik boyalarla (eozinofiller) boyanan granüller içerir ve bazılarında bazofilik granüller (bazofiller) bulunur. Periferik kanda bulunan diğer iki hücre tipi, büyük yuvarlak çekirdeklere ve yetersiz sitoplazmaya sahip lenfositler ve bol agranüler sitoplazmaya sahip monositlerdir (Şekil 1). Birlikte hareket eden bu hücreler tümörlere, viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara karşı güçlü savunma sağlar (Guyton ve Hall 2021).



Şekil 1. Kemik iliği hücrelerinden kanın çeşitli şekilli elemanlarının gelişimi.

Yatay çizginin altındaki hücreler normal periferik kanda bulunur. Eritropoetin (eritro) ve bileşenlerinin farklılaşmasını uyaran çeşitli koloni uyarıcı faktörlerin (CSF) başlıca etki bölgeleri belirtilmiştir. G, granülosit; M, makrofaj; IL, interlekin. (Ganong WF. Review of Medical Physiology, 22. baskı. McGraw-Hill)

4.1.1.2.1. Granülositler

Tüm granülositler; inflamatuvar ve alerjik reaksiyonlarda yer alan, biyolojik olarak aktif maddeler içeren sitoplazmik granüllere sahiptir.

Bir nötrofilin dolaşımdaki ortalama yarı ömrü 6 saattir. Normal kan seviyesini korumak için günde yüz milyardan fazla nötrofil üretmek gerekir. Bunların çoğu dokulara gider. Selektinler tarafından endotel yüzeyine çekilirler ve yüzey boyunca yuvarlanırlar. Daha sonra integrin ailesinin nötrofil yapışma moleküllerine sıkıca bağlanırlar. Diapedez adı verilen bir süreçle endotel hücreleri arasındaki kılcal damarların duvarlarından sızar. Dolaşımdan ayrılanların çoğu gastrointestinal sisteme girer ve vücutta kaybolur (Guyton ve Hall 2021).

Vücutta bakteri girmesi inflamatuvar yanıtı tetikler. Kemik iliği çok sayıda nötrofilin üretilmesi ve salınması için uyarılır. Bakteriyel ürünler, nötrofilleri enfekte bölgeye çeken ajanlar üretmek için plazma faktörleri ve hücrelerle etkileşime girer (kemotaksis). Kemotaktik ajanlar; kompleman sisteminin bir bileşeni (5a), lökotrienler, bazofil, mast hücresi ve lenfosit kaynaklı polipeptidlerdir. C5a'nın kemotaktik aktivite üzerindeki uyarıcı etkisi Gc-globulin tarafından artırılır. Diğer plazma faktörleri, bakterileri fagositler için lezzetli bir hale getirmede etki eder (opsonizasyon). Bakterileri kaplayan başlıca opsoninler, belirli bir sınıfın immünglobulinleri (IgG) ve kompleman proteinleridir. Kaplanmış bakteriler daha sonra nötrofil hücre zarı üzerindeki reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma, heterotrimerik G proteini aracılı tepkiler yoluyla hücrenin artan motor aktivitesini, ekzositozu ve solunum patlamasını tetikler. Artan motor aktivite, bakterilerin endositoz (fagositoz) ile hızlı bir şekilde sindirilmesini sağlar. Ekzositoz ile nötrofiller granüllerini bakteri içeren fagositik vakuollere ve az miktarda intestinal boşluğa boşaltır (degranülasyon). Granüller, çeşitli proteazlar ve defensin adı verilen antimikrobiyal proteinler içerir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019). Ek olarak, toksik oksijen metabolitlerinin üretimi ile hücre zarına bağlı NADPH oksidaz enzimi aktive edilir. Toksik oksijen metabolitleri ve granüllerdeki proteolitik enzimlerin kombinasyonu, nötrofili etkili bir ölüm makinesine çevirir.

NADPH oksidazın aktivasyonu, nötrofilde oksijen metabolizması ve oluşumunda artış ile ilişkilidir. O_2^- , O_2 'ye bir elektron eklenmesi ile oluşan bir serbest radikaldir. Süperoksit dismutazın sitoplazmik formu (SOD-1) tarafından katalize edilen bir

reaksiyonda iki O_2^- iki H^+ ile reaksiyona girerek H_2O_2 oluşturur. O_2^- ve H_2O_2 etkili bakterisidal ajanlar olan oksidanlardır, ancak H_2O_2 katalaz enzimi tarafından H_2O ve O_2 'ye dönüştürülür. SOD'un sitoplazmik formu vücudun birçok yerinde bulunan Zn ve Cu içerir. Ailesel amyotrofik lateral sklerozda bu enzim genetik bir mutasyon sonucu kusurludur. Hastalığın ilerleyici ve fatal seyretmesindeki sebep, dokularda biriken O_2^- 'nin nöronlarda birikmesi olabilir. En az iki farklı gen tarafından kodlanan diğer iki SOD formu da insanlarda bulunur (Guyton ve Hall 2021).

Nötrofiller ayrıca Cl^- , I^- , Br^- ve SCN^- 'den meydana gelen asitlere ($HOCl$, $HOBr$ vb.) dönüşümünü katalize eden miyeloperoksidaz enzimini de boşaltır. Bu asitler aynı zamanda güçlü oksidanlardır. Cl^- vücut sıvılarında fazla olduğunda, son ürün olan $HOCl$ de fazla olur (Guyton ve Hall 2021).

Miyeloperoksidaz ve defensinlere ek olarak nötrofil granülleri elastaz, kollajene saldıran metalloproteinaz ve patojen mikroorganizmaların yok edilmesine yardımcı olan çeşitli proteazları içerir. Bu enzimler, NADPH ve miyeloperoksidazın etkisiyle oluşan O_2^- , H_2O_2 ve $HOCl$ ile aktifleştirilmiş nötrofil çevresinde öldürme bölgesi oluşturmak üzere birlikte hareket eder (Guyton ve Hall 2021). Bu bölge, patojen organizmaları öldürmede etkili ancak romatoid artrit gibi hastalıklarda nötrofiller konakçı dokunun lokal yıkımına da sebep olabilirler.

Hücresinin fagositozdaki hareketleri ve enfeksiyon bölgesine göçü, mikrotübül ve mikrofilamanlar sayesinde olur. Mikrofilamanlar, aktin ile hücrenin iç kısmındaki miyozin-I arasındaki etkileşim sayesinde işlev görür (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Nötrofiller gibi eozinofiller de dolaşımda kısa bir yarı ömre sahiptir, selektinler tarafından endotel hücrelerinin yüzeyine çekilir, damar duvarına bağlayan integrinlere bağlanır ve diapedez ile dokulara girer. Nötrofiller gibi inflamasyona sebep olan ancak mikroorganizmaları öldüren proteinler, sitokinler ve kemokinler salgılar. Bununla birlikte selektinler ve integrinler, salgı ve uyarıda seçici davranır. Dokularda olgunlaşmaları ve aktivasyonları özellikle IL-3, IL-5 ve GM-CSF tarafından uyarılır. Parazitlere karşı savunma yaptıkları gastrointestinal sistem, solunum ve idrar yolları mukozasında bol miktarda bulunur. Astım gibi alerjik hastalıklarda, solunum ve mide barsak hastalıklarında dolaşımdaki eozinofil miktarı artar (Guyton ve Hall 2021).

Bazofiller de dokulara girer, proteinleri ve sitokinleri serbest bırakır. Mast hücrelerine benzer şekilde heparin ve histamin içerir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019). Hafif ürtiker ve rinitten şiddetli anafilaksiye kadar uzanan aşırı duyarlılık reaksiyonları için gerekli olan histamini, T lenfositlerinin aktive edilmesiyle salgırlar.

4.1.1.2.2. Mast Hücreleri

Mast hücreleri, bağ dokusundan zengin alanlarda ve epitelin altında bulunan granüle hücrelerdir. Granülleri heparin, histamin ve birçok proteaz içerir. Heparin granül oluşumunda rol oynamaktadır. Hücre zarlarında IgE reseptörleri vardır ve bazofiller gibi IgE kaplı antijenler yüzeylerine bağlandığında degranüle olur. İmmünglobulinler, IgE ve IgG tarafından başlatılan paraziter inflamatuvar yanıtlarda rol oynar. Bu şekilde katıldıkları edinilmiş bağışıklığın yanında, antikordan bağımsız bir mekanizma ile bakteriyel ürünlere yanıt olarak TNF- α 'yı serbest bırakır, böylece doğal bağışıklığa katılır. Artmış mast hücre degranülasyonu anafilaksiye kadar varan alerjinin klinik bulgularına sebep olur (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

4.1.1.2.3. Monositler

Monositler kemik iliğinden kana geçer ve yaklaşık 72 saat dolaşımda kalır. Daha sonra dokulara girerek doku makrofajları haline gelirler. Bazıları tüberküloz gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda görülen çok çekirdekli dev hücrelere dönüşür. Doku makrofajları tümü dolaşımdan gelen karaciğerin Kupffer hücrelerini, pulmoner alveolar makrofajları ve beyindeki mikroglia hücrelerini içerir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Makrofajlar T lenfositlerden salgılanan lenfokinler tarafından aktive edilir. Aktive makrofajlar kemotaktik uyaranlara yanıt olarak göç eder, genellikle nötrofillerdekine benzer süreçlerle bakterileri içine alır ve öldürür. Bağışıklıkta kilit rol oynar. Ayrıca lenfositleri ve diğer hücreleri etkileyen faktörler, E serisi prostoglandinler ve pıhtılaşmayı artıran faktörler dahil olmak üzere yüze yakın farklı madde salgılar (Guyton ve Hall 2021).

4.1.1.2.4. Granülosit ve Makrofaj Koloni Uyarı Faktörler

Sağlıklı bireylerde kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin üretimi büyük bir hassasiyetle düzenlenir, enfeksiyonlarda granülosit üretimi hızla ve dramatik bir biçimde artar. Hematopoetik kök hücrelerin çoğalması ve kendini yenilemesi kök

hücre faktörüne ve diğer faktörlere bağlıdır. Kemik iliğinden kana geçen hücrelerin çoğalması ve olgunlaşması, glikoprotein büyüme faktörleri veya hormonlar tarafından düzenlenir. Koloni uyarıcı faktörler (CSF) tekli kök hücrelerin yumuşak agarda çoğalarak kültür ortamında koloniler oluşturmaya sebep olur. Kök hücrelerin üretimini uyaran faktörler arasında granülosit-makrofaj CSF (GM-CSF), granülosit CSF (G-CSF) ve makrofaj CSF (M-CSF) bulunur. IL-1, IL-6, IL-3 sırayla pluripotent kök hücreleri progenitor kök hücrelere dönüştürmek için hareket eder. IL-3, multi-CSF olarak da bilinir. CSF'lerin her birinin dominant bir etkisi vardır, ancak tüm CSF'lerin ve interlökinlerin başka önemli görevleri de vardır. Ek olarak olgun kan hücrelerini aktive eder. Bu faktörlerin birçoğunun genleri beşinci kromozomun uzun kolunda yer alır. GM-CSF geninin devre dışı bırakıldığı farelerde bazal hematopoezin normal olması da ilginçtir, bu da bir faktörünün kaybının telafi edilebileceğini gösterir. Öte yandan GM-CSF'nin yokluğu akciğerlerde sürfaktan birikimine neden olur (Guyton ve Hall 2021).

Eritropoetin kısmen böbrek hücrelerinde üretilen ve dolaşımda bulunan bir hormondur. Diğer faktörler makrofajlar, aktive edilmiş T hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından üretilir. Çoğunlukla faktörler kemik iliğinde lokal olarak hareket ederler (Guyton ve Hall 2021).

4.1.1.2.5. Lenfositler

Lenfositler bağışıklığın temel unsurlarıdır. Doğumdan sonra bazıları kemik iliğinde oluşurken; çoğu, lenf nodları, timus ve dalakta yapılır. Kan dolaşımına çoğunlukla lenfatik kanallar yoluyla girerler. Herhangi bir zamanda vücut lenfositlerinin sadece %2'si periferik kanda. Geri kalanının büyük kısmı lenfoid organlardadır. İnsanlarda günde $3,5 \times 10^{10}$ lenfositin torasik kanal yoluyla dolaşıma girdiği hesaplanmıştır, ancak bu sayı lenfatik kanallara yeniden giren ve böylece torasik kanaldan birden çok kez geçen hücreleri de kapsar (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

4.1.1.2.6. Bağışıklık Sistemi

Böcekler ve diğer omurgasızlar konjenital bağışıklığa sahiptir. Bu sistemin anahtarı; bakterilerdeki şeker, yağ veya aminoasit dizilerini bağlayan ve çeşitli savunma mekanizmalarını harekete geçiren reseptörlerdir. Reseptörler germ hücrelerinde kodlanmıştır ve temel yapıları antijen maruziyeti ile değişmez. Aktive

edilmiş savunma mekanizmaları; çeşitli türlerde interferonların salınımını, fagositozu, antibakteriyel peptidlerin üretimini, kompleman sisteminin aktivasyonunu ve birkaç proteolitik kaskadın aktivasyonunu içerir. Bitkiler bile enfeksiyona tepki olarak antibakteriyel peptidler salgılar. Omurgalılarda doğuştan gelen bağışıklık, T ve B lenfositlerinin spesifik antijenler tarafından aktive edildiği bir sistem olan edinilmiş bağışıklık ile tamamlanır. Hem doğuştan gelen, hem de kazanılmış bağışıklıkta, reseptörler antijenlerin şeklini tanır. Edinilmiş bağışıklıkta aktive edilmiş lenfositler yabancı proteinlere saldıran ve antikör üreten klonlar oluşturur. İnvazyon püskürtüldükten sonra az sayıda bellek hücreleri kalır, böylece aynı antijene ikinci kez maruz kalma, hızlı ve artırılmış bir bağışıklık yanıtını tetikler (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

İnsanlar da dahil olmak üzere omurgalılarda, doğuştan gelen bağışıklık, enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını sağlar, ancak aynı zamanda daha yavaş ama daha spesifik kazanılmış bağışıklık tepkisini tetikler. Omurgalılarda doğal ve edinilmiş bağışıklık mekanizmaları diğer hayvanlardan nakledilen dokulara da saldırır.

Bağışıklık hücreleri aktive edildiğinde, sitokinler ve kemokinler aracılığıyla iletişim kurar. Sitokinleri salgılayarak ve kompleman sistemini aktive ederek virüsleri, bakterileri ve diğer yabancı hücreleri öldürür (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

4.1.1.2.6.1. Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık tepkilerini düzenlemek için genellikle parakrin tarzda hareket eden hormon benzeri moleküllerdir. Sadece lenfositler ve makrofajlar tarafından değil; endotel hücreleri, nöronlar, glial hücreler ve diğer hücre türleri tarafından da salgılanır.

Sitokinler ve hematopoetik büyüme faktörleri için reseptörlerin çoğu, prolaktin ve büyüme hormonu için reseptörler, üç alt aileye sahip bir sitokin reseptör süper ailesinin üyeleridir.

Sitokinlerin bir başka üst ailesi kemokin ailesidir. Kemokinler, nötrofilleri ve diğer beyaz kan hücrelerini enfeksiyon alanlarına çeken maddelerdir.

4.1.1.2.6.2. Kompleman Sistemi

Doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklığın hücre öldürücü etkilerine kısmen kompleman sistemi olarak adlandırılan bir plazma enzim sistemi aracılık eder. Üç

farklı enzim kaskadı sistemi aktive eder; immün kompleksler tarafından tetiklenen klasik yol, mannoz bağlayıcı lektin yolu ve alternatif yol. Üretilen proteinlerin üç işlevi vardır; opsonizasyon, kemotaksis ve hücrelerin parçalanması yoluyla saldıran mikroorganizmaların öldürülmesine yardımcı olurlar; B hücrelerini aktive ederek ve doğuştan gelen bağışıklığa kısmen köprü görevi görürler; apoptoz sonrası atık ürünlerin uzaklaştırılmasına yardım ederler. Kompleman sisteminin hücreleri parçalaması perforin adı verilen proteinlerin hücre zarına girmesiyle gerçekleşir. Zar polaritesinin bozulmasıyla iyonların serbest akışına izin veren delikler oluşur.

4.1.1.2.6.3. Doğuştan Bağışıklık

Doğuştan gelen bağışıklığa aracılık eden hücreler; nötrofiller, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve sitotoksik T hücreleri olmayan büyük lenfositlerdir. Bu hücreler, bakteri hücre duvarına özgü karbonhidrat ve lipid tabakaya, tümör ve transplant hücrelerine tepki verir. Bazı bakteriler hasarlı dokulardan ürik asit salgılamasına neden olur ve ürik asit kristalleri bağışıklık sistemini harelete geçirir. Aktive olan hücreler etkilerini kompleman ve diğer sistemler aracılığıyla gösterirler. Sitokinler ayrıca edinilmiş bağışıklık sisteminin de hücrelerini aktive eder. Drosophila’da doğuştan gelen bağışıklıkta önemli bir bağlantı, mantar antijenlerini bağlayan ve antifungal proteinleri kodlayan genlerin aktivasyonunu tetikleyen toll adlı bir reseptör proteinidir. Toll benzeri reseptörler (TLR’ler) insanlarda da tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan TLR4, bakteriyel lipopolisakkariti ve CD14 adlı bir proteini bağlar, bu doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde yer alan çeşitli proteinler için genleri transkripsiyonunu aktive eden hücre içi olayları başlatır. Bu önemli bir işlevdir çünkü gram negatif organizmalar tarafından üretilen bakteriyel lipopolisakkarit septik şokun nedenidir. TLR2, mikrobiyal lipoproteinlere yanıtı aracılık eder; TLR6, belirli peptidoglikanları tanımada TLR2 ile işbirliği yapar; TLR9 belirli bakterilerin DNA’sını tanır.

4.1.1.2.6.4. Edinilmiş Bağışıklık

Edinilmiş bağışıklığın anahtarı, lenfositlerin vücudu istila edebilecek milyonlarca yabancı ajandan birine özgü antikorlar üretme yeteneğidir. Antikor üretimini uyarıcı antijenler genellikle proteinler ve polipeptitlerdir, ancak nükleoproteinler ve lipoproteinler olarak sunulurlarsa nükleik asitlere ve lipitlere karşı da antikorlar oluşturabilirler. Edinilmiş bağışıklık iki bileşenden oluşur, humoral bağışıklık ve hücresel bağışıklık. Humoral bağışıklığa plazma proteinlerinin γ globulin

fraksiyonunda dolaşan immünglobulin antikorları aracılık eder. İmmünglobulinler; B lenfositleri tarafından üretilir, kompleman sistemini aktive eder, aantijenlere saldırır ve onları nötralize eder. Hüморal bağışıklık, bakteriyel enfeksiyonlara karşı önemli bir savunmadır. Hücrel bağışıklığa T lenfositleri aracılık eder. Gecikmiş alerjik reaksiyonlar ve doku reddinden sorumludur. Sitotoksik T hücreleri, onları aktive eden antijene sahip hücrelere saldırır, perforin ekler, apopitozu başlatır ve yok eder. Hücrel bağışıklık; virüsler, mantarlar ve tüberküloz basili gibi birkaç bakterinin neden olduğu enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma oluşturur. Ayrıca tümör hücrelerine karşı savunmaya yardımcı olur.

4.1.1.3. Trombositler

Trombositler, vasküler yaralanma bölgelerinde toplanan küçük, granüler yapılardır. Çekirdekleri yoktur ve 2-4 µm çapındadırlar. Dolaşımdaki miktarları yaklaşık 300.000/µL ve 4 günlük bir yarı ömre sahiptirler. Kemik iliğindeki dev hücreler olan megakaryositler, sitoplazma parçalarını sıkıştırarak dolaşıma salar ve trombositleri oluşturur. Kemik iliğinden çıkarılan trombositlerin %60 ila %75'i dolaşımdadır, geri kalanı çoğunlukla dalaktadır. Splenektomi trombosit sayısında artışa neden olur (trombositoz) (Guyton ve Hall 2021).

Trombositlerin zarı, çevrelerinde bir mikrotübül halkasına ve ekstraselüler sıvı ile temas halinde olan karmaşık bir kanaliküler sisteme sahiptir. Membranlarında kollajen, ADP, von Willebrand faktör (vWf) ve fibrinojen için reseptörler vardır. Sitoplazmaları aktin, miyozin, glikojen, lizozomlar ve iki tip granül içerir. Biri serotonin, ADP ve diğer adenin nükleotidleri dahil olmak üzere trombosit aktivasyonuna yanıt olarak salgılanan protein olmayan maddeleri içeren yoğun granüllerdir. Diğer lizozomlardaki hidrolazlar dışında salgılanan proteinleri içeren α granülleridir. Bu proteinler, pıhtılaşma faktörlerini ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) içerir. PDGF ayrıca makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından da üretilir. A ve B alt birim polipeptidlerinden oluşan dimer bir yapıdır. Homodimer (AA ve BB) ve heterodimer (AB) olarak üretilir. PDGF yara iyileşmesini uyarır ve vasküler düz kas için güçlü bir mitojendir. Kan damarı duvarları ve trombositler, yapışmada rol oynayan ve dolaşımdaki faktör VIII seviyesini düzenleyen von Willebrand faktörünü içerir (Guyton ve Hall 2021).

Kan damarının duvarı yaralandığında trombositler, trombosit zarındaki reseptörler aracılığıyla açığa çıkan kollajen ve von Willebrand faktörüne yapışır. vWf endotel hücreleri tarafından üretilen büyük bir moleküldür. Bağlanma ile granüllerin içeriğini serbest bırakan trombosit aktivasyonunu sağlar. Serbest bırakılan ADP, trombosit zarlarındaki ADP reseptörlerine etki ederek daha fazla trombosit birikimine neden olur (trombosit agregasyonu). İnsanlarda en az üç farklı tipte ADP reseptörü bulunur: P2Y₁, P2Y₂ ve P2X₁. Bu reseptörlerin inhibe edilmesi kalp krizi, inme gibi hastalıklar için umut olmuştur. Agregasyon, trombositlerin yanı sıra nötrofiller ve monositler tarafından salgılanan bir sitokin olan trombosit aktive edici faktör tarafından da desteklenir. Bu bileşik ayrıca inflamatuvar etkiye sahiptir. Membran lipidlerinden üretilen eter fosfolipid, 1-alkil-2-asetilgliseril-3 fosforilkolindir. Tromboksan A₂ dahil olmak üzere araşidonik asit türevlerinin üretimini artırmak için G proteinine bağlı bir reseptör aracılığıyla hareket eder. Bu bileşiğin vasküler yaralanma bölgesinde pıhtılaşma ve pıhtılaşmayı önleyici aktivite arasındaki dengede rolü vardır (Guyton ve Hall 2021).

Trombosit üretimi, megakaryositlerin üretimini kontrol eden koloni uyarıcı faktörler ve ayrıca dolaşımdaki bir protein faktörü olan trombopoetin tarafından düzenlenir. Megakaryositlerin olgunlaşmasını kolaylaştıran bu faktör, karaciğer ve böbrekler tarafından üretilir ve trombositler üzerinde bunun için trombopoetin reseptörleri bulunur. Sonuç olarak trombosit sayısı azalırken bağlanma azalır ve trombosit üretimi uyarılır. Aynı şekilde trombosit sayısı arttığında bağlanma ve üretim azalır, böylece trombosit sayısı kontrol altında olur. Trombopoetin molekülünün amino terminal kısmı trombosit uyarıcı aktiviteye sahipken, karboksil terminal kısmı birçok karbonhidrat kalıntısı içerir ve molekülün biyoyararlanımı ile ilgilidir (Guyton ve Hall 2021).

Trombosit sayısı azaldığında pıhtılaşma ve rüptüre damar kasılması yetersizdir. Ortaya çıkan klinik sendrom (trombositopenik purpura), kolay morarma ve deri altı kanamaları ile karakterizedir. Purpura, trombosit sayısı normal olduğunda da ortaya çıkabilir ve bu vakaların bazılarında dolaşımdaki trombositler anormaldir (trombastenik purpura). Trombositozlu hastalar trombotik olaylara yatkındır (Guyton ve Hall 2021).

4.1.2. Plazma

Kanın sıvı kısmı olan plazma, vücudun çeşitli bölgelerine geçiş yapan veya diğer maddelerin taşınmasına yardımcı olan çok sayıda iyon, organik ve inorganik molekül içeren olağanüstü bir çözeltilidir. Normal plazma hacmi, vücut ağırlığının yaklaşık %5'i veya 70 kg'lık bir erkekte kabaca 3500 ml'dir. Plazma sadece bir antikoagülan eklendiğinde sıvı kalır. Tam kanın pıhtılaşmasına izin verilir ve pıhtı çıkarılırsa kalan sıvıya serum denir. Serum, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri II, V ve VIII'in uzaklaştırılması dışında esas olarak plazma ile aynı bileşime sahiptir ve pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanması sebebiyle daha yüksek serotonin oranına sahiptir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

4.1.3. Hemostazis

Hemostaz, hasarlı kan damarlarının duvarlarında pıhtı oluşturma ve kanın vasküler sistem içinde sıvı halde kalmasını sağlarken kan kaybını önleme sürecidir. Birbiriyle ilişkili karmaşık sistematik mekanizmalar topluluğu, pıhtılaşma ve antikoagülasyon arasındaki bu dengeyi sürdürmek için çalışır. Ayrıca bu denge farklı organlardaki lokal faktörlerden de etkilenir (Guyton ve Hall 2021).

4.1.3.1. Yaralanmaya Yanıt

Küçük bir kan damarı hasar gördüğünde, yaralanma pıhtı oluşumuna (hemostaz) yol açan bir dizi olayı başlatır. Böylece hasarlı bölge kapanır ve daha fazla kan kaybı önlenir. İlk olay, damarın daralması ve trombositler kollajene bağlanıp kümeleştğinde tetiklenen geçici bir hemostatik tıkaçın oluşumudur. Bunu, tıkaçın kesin pıhtıya dönüşümü takip eder (Guyton ve Hall 2021).

Zedelenmiş bir arteriyol veya küçük arterin daralması, lümeni tıkayacak kadar belirgin olabilir. Vazokonstriksiyon, hasarlı damarların duvarlarına yapışan trombositlerden salınan serotonin ve diğer vazokonstriktörlerden kaynaklanır (Guyton ve Hall 2021).

4.1.3.2. Pıhtılaşma Mekanizması

Geçici tıkaçtaki gevşek trombositler birbirine bağlanır ve fibrin tarafından kalıcı pıhtıya dönüştürülür. Fibrin oluşumundan sorumlu olan pıhtılaşma mekanizması, aktif olmayan enzimlerin aktive olduğu ve aktive edilmiş enzimlerin sırayla diğer aktif olmayan enzimleri aktive ettiği bir dizi reaksiyonu içerir.

Kanın pıhtılaşmasındaki temel reaksiyon, çözünür plazma proteini fibrinojenin çözünmeyen fibrine dönüştürülmesidir. Bu işlem, her fibrinojen molekülünden iki çift polipeptidin salınmasını içerir. Kalan kısım olan fibrin monomeri daha sonra fibrin oluşturmak için diğer monomer molekülleri ile polimerize olur. Fibrin başlangıçta birbirine geçen ipliklerden oluşan gevşek bir ağdır. Kovalent çapraz bağların oluşmasıyla yoğun, sıkı bir agregana (stabilizasyon) dönüştürülür. Bu ikinci reaksiyon, aktive edilmiş faktör XIII tarafından katalize edilir ve Ca^{+2} gerektirir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Fibrinojenin fibrine dönüşümü trombin tarafından katalize edilir. Trombin, dolaşımdaki öncüsü protrombinden aktive faktör X'un etkisiyle oluşan bir serin proteazdır. G proteinine bağlı reseptör yoluyla trombositlerin, endotelial hücrelerin ve lökositlerin aktivasyonu gibi etkileri vardır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Faktör X, intrinsik ve ekstrinsik sistemdeki reaksiyonlarla etkinleştirilebilir. İntrinsik sistemdeki ilk reaksiyon, aktif olmayan faktör XII'nin aktif faktör XII'ye dönüştürülmesidir (XIIa). Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen ve kallikrein tarafından katalize edilen bu aktivasyon, kanın cam ve kollajen lifleri gibi elektronegatif olarak yüklü ıslanabilir yüzeylere maruz bırakılmasıyla in vitro olarak gerçekleştirilebilir. İn vivo aktivasyon; kan, damarlardaki endotelin altında yatan kollajen liflerine maruz kaldığında meydana gelir. Aktif faktör XII daha sonra faktör XI'i aktive eder ve aktif faktör XI, faktör IX'u aktive eder. Aktive faktör IX, vWf'den ayrıldığında aktif faktör VIII ile bir kompleks oluşturur. VIIIa ve IXa kompleksi faktör X'u aktive eder. Faktör X'un tam aktivasyonu için kümelenmiş trombositlerden ve Ca^{+2} 'dan gelen fosfolipidler gereklidir. Ekstrinsik sistem, faktör VII'yi aktive eden bir protein-fosfolipid karışımı olan doku tromboplastininin salınımı ile tetiklenir. Doku tromboplastini ve faktör VII, faktör IX ve X'u aktive eder. Tromboplastin, Ca^{+2} ve faktör V varlığında, aktive faktör X, protrombinin trombine dönüşümünü katalize eder. Ekstrinsik yol, doku tromboplastini, faktör VIIa ve faktör Xa ile dörtlü bir yapı oluşturan bir doku faktörü yolu inhibitörü tarafından inhibe edilir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

4.1.3.3. Tıkaç Oluşumunu Engelleyen Mekanizmalar

Kanın pıhtılaşma eğilimi, kan damarları içinde pıhtılaşmayı önleme ve oluşan pıhtıları parçalama eğilimi gösteren reaksiyonları sınırlayarak in vivo dengelenir. Bu

reaksiyonlar, tromboksan A₂'nin trombosit agrege edici etkisi, damar yaralanmasında bölgede pıhtıların oluşmasına neden olan ancak damar lümenini pıhtıdan uzak tutan prostosiklinin antiagregan etkisi arasındaki etkileşimi içerir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Antitrombin III, pıhtılaşma sistemindeki serin proteazlara bağlanan bir proteaz inhibitörüdür. Bu bağlanma, sülfatlanmış polisakkarit karışımı ve doğal olarak oluşan bir antikoagülan olan heparin tarafından kolaylaştırılır. İnhibe edilen pıhtılaşma faktörleri, faktör IX, X, XI ve XII'nin aktif formlarıdır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Kan damarlarının endotelyumu da pıhtıların kan damarlarına yayılmasını önlemede aktif rol oynar. Serebral mikrosirkülasyondakiler dışındaki tüm endotel hücreleri, trombin bağlayıcı bir protein olan trombomodulin üretir. Dolaşımdaki trombin, faktör V ve VIII'i aktive eden bir prokoagülandır, ancak trombomoduline bağlandığında trombomodulin-trombin kompleksi protein C'yi aktive ettiği için antikoagülan haline gelir. Aktive protein C, kofaktör protein S ile birlikte, faktör V ve VIII'i inaktive eder ve plazmin oluşumunu artırır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Plazmin (fibrinolizin), plazminojen (fibrinolitik) sisteminin aktif bileşenidir. Bu enzim, trombini inhibe eden fibrinojen yıkım ürünlerinin üretimi ile fibrin ve fibrinojeni yıkar. Plazmin, plazminojenden trombin ve doku tipi plazminojen aktivatörünün (t-PA) etkisiyle oluşturulur. Ayrıca ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA) tarafından da aktive edilir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Plazminojen reseptörleri birçok farklı hücre yüzeyinde ve endotel hücrelerinde bol miktarda bulunur. Plazminojen reseptörlerine bağlandığı zaman aktive olur, böylece sağlam kan damarı duvarlarında pıhtı oluşumu engellenir (Guyton ve Hall 2021).

İnsan t-PA'sı artık rekombinant DNA teknikleri ile üretilmekte ve klinik kullanım (alteplaz) için mevcuttur. Miyokard enfarktüsünün başlangıcından hemen sonra hastalara verilirse koroner arterlerdeki pıhtıları eritir. Bakteriyel bir enzim olan streptokinaz da fibrinolitikdir ve erken miyokard enfarktüsü tedavisinde kullanılır (Guyton ve Hall 2021).

Anneksinler olarak adlandırılan bir grup homolog protein, pıhtılaşma ve fibrinolizis ile ilişkilidir. Anneksin II, endotel hücreleri üzerinde fibrinolitik sistemin bileşenlerinin etkileştiği ve fibrinolizis sağlayan bir platform oluşturur. Annexin V, pıhtılaşmaya dahil olan fosfolipidlerin etrafında bir kalkan oluşturur ve antitrombotik etki uygular (Guyton ve Hall 2021).

4.1.3.4. Hemostaz Bozuklukları

Trombosit bozukluklarına bağlı pıhtılaşma anomalilerine ek olarak, pıhtılaşma faktörlerinin eksikleri de hematolojik hastalıklara sebep olur. Faktör VIII eksikliğine bağlı oluşan hemofili A daha yaygındır (Guyton ve Hall 2021). Hastalık plazmadan yapılan faktör VIII ile tedavi edilmiştir fakat HIV bulaşına da sebep olmuştur. Neyse ki rekombinant DNA teknikleri ile üretim sayesinde bu risk ortadan kalkmıştır.

vWf, trombosit yapışmasını artırmaya ek olarak faktör VIII'le bir kompleks oluşturur ve plazma seviyelerini düzenler. Sonuç olarak, vWf eksikliği trombosit adezyonunu azaltarak ve plazmadaki faktör VIII'i azaltarak doğuştan ve edinsel olan kanama bozukluğuna (von Willebrand hastalığı) neden olur. Büyük von Willebrand molekülü vasküler alanlarda artan sıvı basıncı sonucu plazma metalloproteinaz ADAMTS 13 tarafından bölünür ve inaktive edilir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019). Örneğin aort darlığında kanama eğiliminin sebebi de budur.

Diğer yağda çözünen vitaminlerin emilimi ile birlikte K vitamininin emilimi de baskılandığında ortaya çıkan pıhtılaşma faktörü eksiklikleri, önemli kanamalara neden olabilir.

Kan damarlarının içinde pıhtı oluşumuna, kanın normal ekstrasvasküler pıhtılaşmasından ayırt etmek için tromboz denir. Trombozlar önemli bir tıbbi sorundur. Kan akışının yavaş olduğu durumlarda, örneğin ameliyatlarda ve doğumdan sonra bacak damarlarında meydana gelmeye eğilimlidir, çünkü yavaş akım pıhtılaşma faktörlerinin birikmesine izin verir. Ayrıca koroner ve serebral arterler gibi damarlarda, intimanın aterosklerotik plaklar tarafından hasar gördüğü yerlerde ve endokardiyumun hasar gördüğü alanlarda meydana gelir. Oluştukları organların arteriyel beslenmesini sıklıkla tıkar ve trombüs (emboli) parçaları bazen koparak kan dolaşımında uzak bölgelere giderek diğer organlara zarar verir. Örnek olarak; pulmoner arterin veya dallarının bacak damarlarındaki trombüs tarafından tıkanması (pulmoner emboli) ve miyokard enfarktüsünde sol ventriküldeki (mural trombüs) bir

trombüsten kopan pıhtı parçalarının beyin veya bacak damarlarına embolisi verilebilir (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Protein C'nin konjenital yokluğu kontrolsüz intravasküler koagülasyona ve genellikle bebeklik döneminde ölüme yol açar. Teşhis edildiğinde protein C'den zengin kan konsantreleri ile tedaviye başlanırsa pıhtılaşma bozukluğu ortadan kalkar. Aktive protein C'ye direnç trombozun yaygın başka bir nedenidir. Faktör V genindeki aktive protein C'nin faktörü inaktive etmesini önleyen bir nokta mutasyonundan oluşur. Protein S ve antitrombin III'te tromboz insidansını artıran, daha az yaygın mutasyonlar tanımlanmıştır (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019).

Dissemine intravasküler koagülasyon; sepsis, yaygın doku hasarı, fibrinin vasküler sistemde biriktiği ve birçok küçük ve orta boy damarın tromboze olduğu diğer hastalıkların ciddi bir komplikasyonudur (Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi 2019). Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin artan tüketimi aynı anda kanamanın oluşmasına neden olur.

4.2. TRAVMA

4.2.1. Çoklu Travma

Bıçak yaralarından kaynaklanan delici kesici travmanın aksine, ateşli silah yaralanmalarının neden olduğu yaralanmalar birkaç faktöre bağlıdır. Doku hasarı miktarı, mermi ağırlığı (kalibre) ve hızına bağlıdır. Ateşli silah yaralanmaları; doğrudan laserasyon, ezilme, dokunun yer değiştirmesiyle oluşan kavitasyon ile çevre doku yaralanmasına sebep olur.

Yaralanma paternleri yetişkinler ve benzer travma mekanizmalarına maruz kalan çocuklar arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir (Brown ve ark. 2011).

Yaşlı hastalarda genellikle ekstremiteler, kraniyofasial ve kapalı kafa yaralanmaları görülür. Bunların çoğu düşme veya motorlu taşıt kazası sonucu oluşur. Daha yaşlı travma hastalarına; eşlik eden kronik hastalıklar, ilaç (antikoagülan gibi) kullanımı, yaşa bağlı organ sistem değişiklikleri mevcut olmaktadır. Bu faktörler mortalite ve morbiditeyi artırır.

4.2.2. Kafa Travması

Beyin travması olduğunda kontüzyon ve çarpmanın karşı tarafında (kontrkup) lezyon oluşur. Dural sinüslerin yaralanması, kontrolsüz kanama potansiyeli nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Kan beyin bariyeri (KBB) beyin dokusunun ve BOS'un mikro çevresini korur. Hücre dışı iyon ve nörotransmitter konsantrasyonları bu bariyerdeki giriş çıkış hareketleri ile düzenlenir. KBB sağlam olduğunda nöroaktif ilaçların beyin dokusuna nüfuz etme yeteneği genellikle lipid çözünürlüklerine bağlıdır. Bununla birlikte beyin hasarının veya travma sonrası beyin ödeminin biyomekaniği, hasardan sonra birkaç saate kadar KBB'nin bozulmasına neden olabilir. KBB'nin uzun süre bozulması, travma sonrası vazojenik serebral ödem gelişimine ve kafa içi basıncın artmasına sebep olur (Saw ve ark. 2014).

4.2.3. Serebral Hemodinami ve Artmış Kafa İçi Basıncı

Normal beyinde serebral kan akımı sabit seviyelerde tutulur. Optimal bölgesel serebral kan akımı, değişen fizyolojik koşullara yanıt olarak serebral damarların çaplarını değiştirme yeteneği ile korunur. Serebral damarların değişen fizyolojik koşullara verdiği tepkiler, dokuya oksijen dağıtımını artırarak, metabolik artık ürünlerin uzaklaştırılmasını sağlayarak ve değişen metabolik ihtiyaçları karşılamak için neredeyse anında ayarlamalara izin vererek beyni korur.

Beyin hasarı meydana geldiğinde artan intrakraniyal basınç, vasküler dilatasyon, bozulmuş kan beyin bariyeri vazojenik ödemi artırır ve intrakraniyal basıncı daha da artırabilir. Bu nedenle beyin travmalı hastada hipoksiden kaçınmak ve hipoksiyi tersine çevirmek gerekir.

Serebral kan akımı ayrıca serebral perfüzyon basıncına da bağlıdır. Serebral perfüzyon basıncı 50-160 mmHg arasında olduğunda serebral kan akımı sabit kalır. Buna otoregülasyon denir ve ortalama arter basıncı 60 ila 150 mmHg arasında iken olur. Serebral perfüzyon basıncının belirleyicileri ortalama arter basıncı, ortalama sistemik venöz basınç ve intrakraniyal basınç tarafından sağlanan serebral kan akımına dirençtir. İntrakraniyal basınç ortalama sistemik venöz basınçtan daha yüksek olduğu için intrakraniyal basınç etkileri baskındır ve serebral perfüzyon basıncı aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$\text{Serebral perfüzyon basıncı} = \text{Ortalama arter basıncı} - \text{İntrakraniyal basınç}$$

Serebral perfüzyon basıncı 40 mmHg'nın altına düşerse otoregülasyon kaybolur ve serebral kan akımı azalır, bu durum doku iskemisine ve beyin metabolizmasının değişmesine neden olur. Kafa travmalı hastada hipotansiyon veya intrakraniyal basınçta yükselmeden kaçınılması, serebral perfüzyon basıncının sürdürülebilmesine yardımcı olur (Carney ve ark. 2015).

Artmış intrakraniyal basınç, 15 mmHg'dan (195 mm H₂O) daha yüksek BOS basıncı olarak tanımlanır ve şiddetli travmatik beyin hasarının sık görülen bir nedenidir. Başlangıçta travmatik bir lezyonun kitle etkisi veya ödemin bir sonucu olarak intrakraniyal basınç arttıkça BOS, kraniumdan spinal kanala doğru yer değiştirir ve artan kan veya beyin hacmini dengeler. Bu dengeleyici mekanizma bastırıldığında, beynin elastik özellikleri artan basınç için tamponlama sağlamak üzere dokunun sıkışmasına izin verir. Ödem oluşumunun yeri ve hızına bağlı olarak, intrakraniyal kompensatuar mekanizmalar 50 ila 100 mL arasında artan hacme uyum sağlayabilir. Bunun ötesinde vazodilatasyon BOS obstrüksiyonu veya fokal ödem alanları gibi intrakraniyal küçük değişiklikler bile intrakraniyal basıncı artırabilir. İntrakraniyal basınç; serebral perfüzyon basıncının tehlikeye girdiği noktaya kadar gelirse, vazoparalizi meydana gelir ve otoregülasyon oluşur. Otoregülasyonun kaybıyla birlikte masif serebral vazodilatasyon meydana gelir. Sistemik basınç kılcal damarlara iletilir, vazojenik ödeme katkıda bulunur ve intrakraniyal basıncı daha da artırır.

22 mmHg'nın üzerindeki intrakraniyal basınç artan mortalite ile ilişkilidir (Carney ve ark. 2015). Yükselmiş intrakraniyal basıncı düşürme yöntemleri osmotik ve diüretik ajanların kullanımı ve BOS drenajıdır. İntrakraniyal basıncı azaltmak için basit teknikler arasında yatak başının 30 dereceye yükseltilmesi ve boynun nötr pozisyonda tutulması yer alır (Agbeko ve ark. 2012). İntrakraniyal basınç kontrol edilmezse beyin sapı kompresyonu ve kardiyorespiratuar arrest ile sonuçlanan herniasyon meydana gelir.

Cushing's Refleksi

Bradikardi ve azalmış solunum çabası ile ilişkili ilerleyici hipertansiyon, intrakraniyal basınçtaki akut, potansiyel olarak ölümcül artışlara spesifik bir yanıttır. Bu yanıt Cushing's refleksi veya Cushing's fenomeni denir ve ortaya çıkması intrakraniyal basıncın yaşamı tehdit eden seviyelere ulaştığını gösterir. Bununla

birlikte yaşamı tehdit eden artmış intrakraniyal basınç vakalarının sadece üçte biri hipertansiyon, bradikardi, solunum düzensizliği üçlüsünün tamamını gösterir.

4.2.4. Yüz Travması

Tüm yaralanmaların temel mekanizması, enerjinin vücudun yapılarına aktarılmasıdır. Enerji alttaki dokunun toleransını aştığında yaralanma meydana gelir. Travma genel olarak künt ve delici olarak sınıflandırılmıştır ancak çoğu durumda ikisi bir arada (kontüzyon ve kompleks lacerasyon) bulunur. Yaralanma olasılığı aktarılan enerji ve dokunun durumu ile ilgilidir.

Travmalar mekanizmalarına göre düşük ve yüksek enerjili olarak ayrılabilir. Yaralanma mekanizmasını anlamak yalnızca yüzdeki yaralanmanın ciddiyetini değil, aynı zamanda ilişkili servikal ve beyin yaralanmaları riskini de tahmin etmeye yardımcı olabilir (Grant ve arkadaşları 2012).

Yüz kırığı olan künt travmalı hastalarda beyin hasarı riski de vardır. Servikal omurga yaralanmaları, yaralanma mekanizması ve hastanın durumuna bağlıdır.

4.2.5. Omurga Travması

Omurga yaralanmalarının %85'ine kırıklar eşlik eder. Omurilik yaralanmasının stabilitesi, kırık parçalarının veya bağ yaralanması durumunda tüm omurun yer değiştirmesine karşı direnci ifade eder. Tek bir kolonun bozulması genellikle stabiliteyi korur, yer değiştirmiş parçalı kırıklar omurilik yaralanmasını engelleyemez. İki kolonun bozulması bir yönde stabil, diğer yönde stabil olmayan bir yaralanma ile sonuçlanır (örneğin fleksiyonda stabil, ekstansiyonda stabil değildir). Her üç kolonun da bozulması çok yönlü, stabil olmayan bir yaralanmaya neden olur (Chhabra ve arkadaşları 2015).

4.2.6. Boyun Travması

Boyun travması en hafiften en ölümcüle kadar geniş bir yelpazede oluşur; hava yolu tıkanıklığı, hemorajik şok, vasküler yaralanmayı içerebilir. Stabil görünen hastalar zamanında tanınmaz ve tedavi edilmezse, mortalite ve morbiditesi yüksek sinsi yaralanmalar gözden kaçabilir.

Boyun travması üç ana mekanizmaya ayrılır: künt, delici, ası/boğulma. Bu mekanizmalar ayrıca anatomik olarak laringotrakeal, faringoözofagial ve vasküler yaralanmalar olarak kategorize edilebilir.

Penetran yaralanmalar genelde ateşli silah yaralanmaları ve kesici delici alet yaralanmalarıdır. Künt boyun travması en sık motorlu araç kazalarından kaynaklanır, saldırılar, çamaşır ipi yaralanmaları, boğulma ve spor yaralanmaları da sebepler arasındadır. En sık görülen yaralanmalar damar yapılarına ve omuriliğe olur (Low ve ark. 2014).

4.2.6.1. Faringoözefagial Travma

Özefagus yaralanmaları nadirdir ve çoğu servikal bölgeyi içeren penetran yaralanmalardır (Makhani ve ark. 2014). Künt travmadan kaynaklanan yaralanma genellikle hiperekstansiyon veya servikal omurga kırıkları ile ilişkilidir (Delos ve ark. 2013).

Özefagus hasarının erken teşhisi çok önemlidir çünkü orogastrik içeriğin bakteriyel kontaminasyonla dökülmesi inflamasyon, apse ve mediastinite yol açar (Biancari ve arkadaşları 2013).

4.2.7. Göğüs Travması

Normal havalandırma için göğüs kafesi tarafından korunan sağlam bir göğüs duvarı gereklidir. Diyaframın alçalmasıyla birlikte solunum kasları tarafından toraksın dışı doğru genişlemesi negatif intratorasik basınç oluşturur. Bu basınç, inspirasyon sırasında akciğerlere pasif hava girişine izin verir. Göğüs travması, özellikle künt travma, solunum fizyolojisini ciddi şekilde bozabilir. Neyse ki çoğu insan önemli miktarda solunum rezervine sahiptir ve yeterli destekle ciddi göğüs yaralanmasını tolere edebilir.

Kaburgalar genellikle çarpma noktasında veya yapısal olarak en zayıf olan posterolateral alanda kırılır. Yaşlılıkta göğüs duvarının elastikiyetini kaybetmesi sebebiyle kırıklar yaşlılarda daha fazla görülür.

Kaburga kırıklarının gerçek tehlikesi plevra, akciğer, karaciğer veya dalakta penetran yaralanmaya sebep olmasıdır. 9-11 kaburga kırıkları da intrabdominal yaralanma ile ilişkilidir. Sağ taraflı kaburga kırıkları karaciğer yaralanmaları, sol taraflı kaburga kırıkları dalak yaralanmaları ile ilişkilidir. 65 yaşından büyük, çoklu kaburga kırığı olan hastalarda daha yüksek pnömoni ve mortalite riski mevcuttur.

Önden çarpmalarda, vücudun emniyet kemerini sternum boyunca öne doğru itmesi sonucu kırıklar meydana gelebilir. Sternum kırığının yeri kemerin konumuna, hastanın boyuna, darbenin büyüklüğüne ve kuvvetlerin vektörüne bağlı olarak değişir.

Kalp, karaciğer, dalak, akciğer ve omurilik masum görünen cilt lezyonlarına rağmen oluşabilecek penetran olmayan balistik yaralanmalara karşı savunmasızdır.

Pulmoner kontüzyon, akciğer parankimine bir darbenin ardından alveolar ödem ve kanamadan kaynaklanır ancak eşlik eden bir pulmoner lacerasyon yoktur.

Pnömotoraks, havanın pleural boşluğa doğrudan erişimi olup olmamasına göre üçe ayrılır: (1) basit, (2) bağlantılı, (3) tansiyon.

Basit Pnömotoraks. Atmosferle bağlantı olmadığında veya hava birikiminden kaynaklanan mediasten veya hemidiyaframda herhangi bir kayma olmadığında bu pnömotoraks basit kabul edilir. Travmatik basit pnömotoraksa en sık plevranın yırtılmasıyla içeriye doğru giren kırık bir kaburga neden olur. Ayrıca glottis kapalıyken tam inspirasyonda hava verildiğinde alveolar basınçta fazlaca artış sebebiyle yırtılma ve pnömotoraks meydana gelir.

Bağlantılı Pnömotoraks. Bağlantılı pnömotoraks göğüs duvarındaki bir bozuklukla ilişkilidir ve en sık savaş yaralanmalarında görülür. Sivil hayatta ateşli silah yaralanmalarına ikincildir. Göğüs duvarı bütünlüğünün kaybı ilgili akciğerin inspirasyonda paradoksal olarak çökmesine ve ekspirasyonda hafifçe genişlemesine neden olur. Bu durum, normal akciğer için geniş bir fonksiyonel ölü boşluk ile sonuçlanır ve ciddi bir ventilasyon bozukluğu oluşur.

Tansiyon Pnömotoraks. Mediastenin karşı hemitoraksa kayması ve karşı akciğerin, büyük damarların sıkışması ile birlikte basınç altında havanın pleural boşlukta ilerleyici birikmesi sonucu oluşur. Yaralanma tek yönlü bir valf gibi davrandığında atmosferle iki taraflı serbest iletişimi engellediğinde ve intraplevral basıncın ilerleyici bir şekilde artmasına neden olduğunda ortaya çıkar. Hava inspirasyonla girer ancak ekspirasyonla çıkamaz. Ortaya çıkan mediasten kayması vena kavayı sıkıştırır ve kavoatriyal bileşkeyi bozar, bu da kalbin diyastolik dolumunun azalmasına ve ardından kalp debisinin azalmasına neden olur. Bu değişiklikler hipoksi, asidoz ve şok ile sonuçlanır.

Yaralanmış akciğer parankiminden kaynaklanan kanama hemotoraksın en yaygın nedenidir. Ancak büyük bir yırtılma olmadıkça kendi kendini sınırlama eğilimindedir.

Kesici delici alet yaralarının neden olduğu trakeobronşiyal yaralanmalar neredeyse yalnızca servikal trakeadaki yaralardan gelişirken ateşli silah yaralanmaları herhangi bir noktada trakeobronşiyal ağaca zarar verebilir. Trakeobronşiyal ağacın intratorasik yaralanması en sık olarak künt travmadan kaynaklanır. Bu yaralanmalar doğrudan darbeler, basınç veya patlama yaralanmalarından kaynaklanabilir. Boyuna doğrudan bir darbe servikal trakeayı vertebra gövdelerine doğru ezebilir ve trakeal halkaları veya krikoid kıkırdağı kesebilir. Bu ezici/kesici kuvvetler trakea üzerinde nispeten sabit noktaları olan karina ve krikoid kıkırdakta yaralanmaya neden olacaktır.

Miyokardiyal Kontüzyon. Künt travma vakalarında kalbin yaralanabileceği çeşitli mekanizmalar vardır. Göğüse doğrudan bir darbe enerjiyi kaburgalardan omurgaya iletir. Göğüs duvarına büyük bir kuvvet uygulandığında sternum geriye doğru yer değiştirir, kalp sternum ile omurlar arasında veya yükselmiş diyafragma arasında yer değiştirir. Her ikisi de kalp hasarına sebep olabilir. Göğüse doğrudan darbeden kaynaklanan artan intratorasik basınç yaralanmaya katkıda bulunur. Ek olarak, karın ve pelvisin sıkışması karın iç organlarını yukarı doğru hareket ettirebilir ve kalp yaralanmasına neden olabilir.

Miyokardiyal Rüptür. Miyokardiyal rüptür ventriküllerin veya atriumların akut travmatik perforasyonunu ifade eder, ancak aynı zamanda perikardiyal rüptür veya interventriküler septum, interatriyal septum, korda, papiller kaslar, valfler ve koroner arterlerin yırtılmasını da içerebilir.

Kan akışı sırasında yolun kapanması kanla dolu odacıkların ventriküler kompresyonu oda duvarını, septumu veya kapakları yırtmaya yetecek bir basınçla meydana geldiğinde yırtılma meydana gelir. Atriyumlar venöz kanla maksimum dolduğunda ve atriyoventriküler kapaklar tam kapandığında, geç sistolde ani kompresyon ile yırtılmaya oldukça yatkındır. Diğer yırtılma mekanizmaları: (1) intrakardiyak basınçta ani bir artışa neden olan künt karın yaralanmasından kanın ve karın iç organlarının yukarı doğru yere değiştirmesi; (2) sternum ve omurlar arasında kalbin direk sıkışması; (3) kırık bir kaburga veya sternumdan yırtılma; (4) miyokardiyal kontüzyon ve nekrozun komplikasyonları.

Perikardiyal tamponadın birincil özelliği, intraperikardiyal basınç ve hacimdeki artıştır. Perikardiyal sıvının hacmi atriumların ve ventriküllerin doldurma kapasitesini aştığından ventriküler dolum mekanik olarak sınırlandırılır ve dolayısıyla atım hacmi azalır. Bu durum kalp debisinin azalmasına ve sonuçta arteriyel sistolik kan basıncının düşmesine ve nabız basıncının düşmesine neden olur. 60-100 ml kadar küçük bir perikardiyal kan tamponad kliniği oluşturabilir. Eşzamanlı olarak kanın vena kavaya mekanik olarak yükselmesi nedeniyle santral venöz basınç artar.

Sonrasında telafi edici mekanizmalar devreye girer. Yeterli kalp debisi ve kan basıncını sürdürmek için kalp hızı ve toplam periferik direnç yükselir. Santral venöz basınçta daha fazla artışa neden olan daha az etkili bir yanıt, vena kava duvarı içindeki düz kasların kasılmalarının neden olduğu venomotor tonusun artmasıdır.

İnen torasik aort, interkostal arterler ve ligamentum arteriosum tarafından bağlanması nedeniyle nispeten hareketsiz ve sabittir. Ani yavaşlama ile daha hareketli aort yayı öne doğru hareket eder ve istmusta aort üzerinde kesici bir kuvvet veya kırbaç etkisi oluşturur. Ani lateral oblik göğüs kompresyonunun yarattığı istmusta bükülme stresi de sol ana bronшта ve pulmoner arterde aortik arkın fleksiyonuna neden olarak rüptür ile sonuçlanabilir.

Aort kapağının hemen distalindeki çıkan aort rüptürü farklı bir mekanizma ile meydana gelir. Ani hızlanma yavaşlama hareketleri ve göğüs kompresyonu sırasında kalp arkaya doğru yer değiştirir ve bu da aort kapağının hemen üzerinde kayma stresine neden olur. Aort içi basınçta ani bir artış aortun bu konumda patlayıcı bir şekilde yırtılmasına neden olabilir. Koroner arter oklüzyonu ile birlikte koroner ostium tutulumu, asendan arktaki yırtıklarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Aortun intraluminal basınç toleransı yüksek enerjili motorsiklet kazasında aşılabılır.

Aort yırtılması yüksek enerjili motorsiklet kazaları dışındaki nedenlerden kaynaklanabilir. Rüptür kalp masajının bir komplikasyonu olarak meydana gelebilir ve doğrudan kesme etkisi sonucu olarak torasik omurganın kırık/çıkıklarından sonra meydana gelir. Düşmelerden kaynaklanan yaralanmalar, çıkan aortta akut bir uzamaya neden olarak çıkan aortun yırtılmasına neden olabilir. Bu mekanizma uçak ve asansör kazalarındaki aort yırtılmasından olası sorumludur. Hayvan tepmeleri, ezilme yaralanmaları, göçük altında kalma ve hava yastığının açılması da aort yırtılmasının nedenleri arasındadır. Toraksın doğrudan kompresyonu çocuklarda aort rüptürüne

katkıda bulunabilir. Sternum, kaburgalar ve klavikulanın deplase kırıklarının da aortu doğrudan yırttığı gösterilmiştir.

Özofagus perforasyonu ile ilişkili uzun süreli morbidite ve yüksek mortaliteden sorumlu olan anatomik özellik, serozasının olmamasıdır. Bu sebeple herhangi bir düzeydeki perforasyonda içerik mediastene geçer. Üst veya servikal perforasyonlar fasyal düzlemlerin kafatasının tabanından trakeanın çatıllanmasına kadar uzandığı retrofaringeal boşluğa girer. Özofagusun orta ve alt tarafındaki perforasyonlar doğrudan mediastene girer. Sadece ince mediastinal plevra tüm plevral kaviyete erişimi engeller ve bu engel drenaj, kimyasal ve bakteriyel mediastinitin neden olduğu yoğun eksüdatif inflamatuvar reaksiyon ile aşılar. Mediastinal plevra zarar gördüğünde solunum çabasının oluşturduğu negatif basınç, gastrointestinal sistemden mediastene ve plevral boşluğa drenajı artırarak kirlenmeyi artırır.

4.2.8. Karın Travması

Penetran karın travmaları, en sık kesici delici alet yaralanmalarına bağlıdır. İkinci sırada ateşli silah yaralanmaları gelmektedir (Goralnick ve ark. 2013).

Künt Karın Travmalarında; yalnızca emniyet kemerine bağlı kısıtlamalar gibi dış kuvvetler tarafından oluşturulan karın içi basınçlardaki ani ve belirgin artışlar, içi boş bir organın yırtılmasına ya da patlamasına sebep olabilir. Karın iç organlarının ön duvara uygulanan kuvvet ile arka göğüs kafesi veya vertebral kolon arasında sıkışması ezici bir etki oluşturur. Solid iç organlar bu tarz yaralanmaya karşı özellikle savunmasızdır, bu nedenle künt batın travmasında karaciğer ve dalak en sık yaralanan organlardır (Biffl ve ark. 2010).

Emniyet kemeri takmamış yolcular takanlara göre kesinlikle daha fazla karın içi yaralanma riski altındadır. Üç noktalı omuz kucak kemeri en etkili sınırlama sistemidir ve en düşük karın yaralanma insidansı ile ilişkilidir.

Kemer ile vertebra arasında bağırsakların sıkışması sonucu barsaklarda kontüzyon, perforasyon veya mezenterin yırtılmasına neden olur. Bu hastaların yaklaşık dörtte birinde mezenterik laserasyona bağlı hemoperitonium gelişir. Geri kalanında en sık yaralanma jejunumda olur, genelde semptomsuz seyreder.

4.2.9. Genitoüriner Sistem Yaralanmaları

Genitoüriner sistem üst kısım (böbrekler ve renal pedikül dahil üreterler), alt kısım (mesane ve üretra) ve dış genital organlara (penis, skrotum, testisler ve vulva) ayrılır.

Böbrekler, Gerota fasyası olarak bilinen fibröz kapsülle sarılı retroperitoneal bir organdır. Psoas kasları, kaburgalar, omurilik ile çevrilidir ve perinefrik yağ yastıkçıkları ile oldukça iyi korunur. Travmalarda izole böbrek hasarının nadir görülmesinin nedeni bu güçlü korunmadır, varlığında güçlü bir travma mekanizması söz konusudur. Bununla birlikte böbreğin alt polleri on ikinci kaburganın altında bulunur ve bu da onları travmaya duyarlı hale getirir. Çocuklar daha az perirenal yağ içeren orantılı olarak daha büyük böbreklere, daha zayıf karın kaslarına ve daha yumuşak göğüs duvarına sahip olması nedeniyle travmaya daha açıktırlar (Aguayo ve ark. 2010).

Mesane doğumda karın içinde yer alan, yaklaşık altı yaşında pelvise inen ve bu nedenle ekstraperitoneal olarak kabul edilen kaslı bir organdır. Gergin olmadığında pelvis tarafından korunur (Pereira ve ark. 2013). Mesane şiştiğinde kubbesi karın içine yükselir, böylece künt, penetran yaralanmalara açık hale gelir.

Erkek üretrası mesaneden üretral meatusa kadar 22 cm uzunluğundadır. Dişi üretra yaklaşık 5 cm uzunluğundadır ve travma sırasında kuvvetin çoğunu emen vajina ile yakın ilişkisi nedeniyle korunur. Ek olarak, kadın üretrasının önemli ekleri yoktur, bu da onu hareketli kılar ve önemli travma olasılığını azaltır (Ter-Grigorian ve arkadaşları 2013).

Böbrek sadece renal pelvis ve pedikül tarafından sabitlenir, ani hızlanma ya da yavaşlamada yaralanmaya meyillidir. Laserasyon ve kontüzyonlar doğrudan travmadan kaynaklanırken, renal arter avülsiyonları ani yavaşlama mekanizmalarından meydana gelir. Renal arter trombozu, renal arterin karın ön duvarı ile vertebra corpusu arasında sıkışmasıyla meydana gelir. Ateşli silah ve delici kesici alet yaralanmaları künt travmaya benzer yaralanma şekline sebep olabilir (Mahawong ve ark. 2013).

Künt yaralanmalar kemik yapıların kompresyonuna veya üreteropelvik ve üreterovezikal bileşkelerde bir bozulmaya neden olabilen ani yavaşlama mekanizmalarıyla üreter travmasına neden olabilir. Çok esnek vertebraları nedeniyle çocuklar, deselerasyon yaralanmalarına daha yatkındır (Siram ve ark. 2010). Penetran yaralanmalar neredeyse tek taraflıdır, ateşli silah yaraları genellikle üreterin sadece

kısa bir bölümünü içeren kesici delici alet yaralarından daha fazla devaskülarizasyon ve potansiyel üreter nekrozuna sebep olabilmektedir (Cinman ve ark. 2013).

Mesane yaralanmaları, duvar kontüzyonlarından mesanenin tüm duvarlarında yırtılma olarak tanımlanan mesane rüptürüne kadar uzanır (Lehnert ve ark. 2014). Künt travmadan kaynaklanan intraperitoneal yaralanmalar tipik olarak dolu mesanenin en zayıf yeri, peritona bitişik kubbede yırtılması ile oluşur. Sonuç olarak idrar periton boşluğuna akar. Mesane rüptürlerinin en sık sebebi olan ekstraperitoneal yaralanamalar, doğrudan kompresyon, mesane tabanındaki yırtıcı kuvvetler veya pelvik kırıklardan kaynaklanan kemik spiküllerinin sebep olduğu laserayonlar sonucu ortaya çıkar. Bu yırtılmalar idranın peritona akmasına neden olur (Lehnert ve ark. 2014).

Pelvis künt travmada ürogenital diyaframdan iletilen kesici kuvvetler üretra boyunca çoğunlukla bulbomembranöz bileşkedeki ön ve arka segmentler arasında gerilim yaratır. Bu kuvvetler genellikle stabil olmayan pelvik kırıklarda, bilateral iskiopubik ramus kırıklarında ve simfizis pubis diastaz yaralanmalarında ortaya çıkar (Tausch ve ark. 2014).

4.2.10. Travmada Hemodinamik Değişiklikler

Büyük miktarda doku hasarı olmayan kanama, basit kanama olarak tanımlanır. Genelde travma dışı obstetrik kanama, özefagus varis kanaması gibi durumlarda görülür.

Başlangıç, kan kaybı nedeniyle venöz dönüşün azalmasıdır; bu da kardiyak dolum ve atım hacminin azalmasına, dolayısıyla arteriyel nabız basıncının düşmesine neden olur. Nabız basıncındaki bu azalma, normal veya düşük basınçlarda kan basıncının değişim hızına ve basınç seviyesine duyarlı olan arteriyel baroreseptörleri etkili biçimde boşaltır. İlerleyici basit kanamaya fizyolojik yanıt iki aşamalıdır. Baroreseptör yükünün boşaltılması, refleks taşikardiye (vagal inhibisyon ve sempatik efferent aktivasyonun bir sonucu olarak), periferik vasküler direncin artmasına ve kan basıncının korunmasına sebep olur. Kanama ilerledikçe ve kan kaybı toplam kan hacminin %20-30'unu aştığında depresör faz belirginleşir. Vagal uyarı ile bradikardiye sebep olur. Bu ikinci aşamada barorefleks hassasiyeti, ek reflekslerin hassasiyeti nedeniyle artar.

4.3. COVID-19 HASTALIĞI

SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışı 1918-1919 İspanyol gribi pandemisinden bu yana tanık olunmayan bir sağlık kriziyle sonuçlandı. SARS-CoV-2'nin en olası kaynağı bir hayvan konakçıda virüsün doğal seçilimi ve ardından zoonotik transferidir (Andersen ve ark. 2020). Şimdiye kadar Covid-19'dan en çok etkilenen ülkeler arasında ABD, Brezilya, Meksika ve Hindistan yer almaktadır. Covid-19'un önceki şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) koronavirüs salgınlarına kıyasla belirgin şekilde daha düşük ölüm oranına rağmen, yayılması dünya çapında sağlık sistemleri ve ulusal ekonomiler üzerinde yıkıcı etkiler yaratmıştır.

SARS-CoV-2 enfektivitesinin ve bulaşıcılığının dinamikleri ve birden fazla Covid-19 fenotipinin klinik incelikleri anlaşılmaya başlanmıştır. Akut solunumsal belirtiler şiddetli Covid-19'un en yaygın özelliği olmasına rağmen, hastalığın akut fazında solunumla ilgili olmayan birçok etki bildirilmiştir ve ortaya çıkan kanıtlar SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra çeşitli uzun süreli komplikasyonlara işaret etmektedir (Covid sonrası sendromu veya uzun süreli Covid) (Fraser 2020). Böyle karmaşık bir klinik tablo SARS-CoV-2'nin enfeksiyona karşı geniş kapsamlı immüno-inflamatuar düzensizlikler de dahil olmak üzere düzensiz bir konak yanıtı oluşturduğunu düşündürmektedir. SARS-CoV-2'ye konak yanıtı da dahil olmak üzere Covid-19'un patofizyolojisi ve fenotiplerinin anlaşılması, hastalar için kişiselleştirilmiş yönetim stratejileri geliştirmenin anahtarı olacaktır.

4.3.1. Covid-19'un Klinik Patolojisi

4.3.1.1. SARS-CoV-2 Virolojisi

Coronavirüsler, coronaviridae ailesindeki Nidovirales takımına aittir. Coronavirinae ve Torovirinae alt ailelerine ayrılır (Phan ve ark. 2018). SARS-CoV-2, dördü soğuk algınlığına neden olan yedi insan patojeni içeren geniş bir koronavirüs ailesine aittir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV ile birçok benzerliğe sahiptir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2, viral giriş için insan ACE2 reseptörünü ve enfektivite için hücre tropizmini kullanır. SARS-CoV-2 öncelikle akciğer epitel hücrelerini hedef alsa da, aktif replikasyon ve enfektif virüsün de-novo üretimi ile bağırsak ve diğer epiteller de enfekte olabilir (Xiao ve ark. 2020). SARS'ta dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin enfeksiyonu abortiftir (yani replikasyon ve hücre ölümü olmaz) (Zhou ve ark. 2014). SARS-CoV-2'nin bağışıklık hücrelerinde

enfeksiyon ve litik replikasyon mekanizmaları ile ilgili net olmamakla birlikte doğrudan monosit enfeksiyonu olabileceği düşünülmektedir (Wang ve ark. 2020).

SARS-CoV-2'nin nispeten fazla bulaşılabilirliği, semptom öncesi ve semptomatik fazlarda üst solunum yollarında aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. Covid-19'da solunum örneklerindeki viral yük, MERS ve SARS'a göre daha erken (semptom başlangıcından 3-5 gün sonra) zirve yapar (Wölfel ve ark. 2020). SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu bağışıklığın kalitesi ve süresi belirsizdir. Bununla birlikte erken yeniden enfeksiyon nadirdir ve SARS-CoV-2 aşılması ile yeniden enfekte edilen rhesus makaklarında koruyucu bağışıklık gösterilmiştir (Chandrashekar ve ark. 2020). Gözlemsel çalışmalar SARS-CoV-2 ile enfeksiyondan sonra hastaların önemli bir kısmında güçlü antikor ve T hücresi tepkileri göstermiştir (Ni ve ark. 2020). Antikor yanıtının büyüklüğü genellikle T hücre yanıtları ile ilişkilidir. SARS, MERS ve Covid-19 benzer şekilde kısa ömürlü bir hümmoral antikor yanıtına sahiptir (Weis ve ark. 2021). SARS-CoV-2 ile ilgili olarak immünolojik hafızanın 6 aydan fazla sürdüğü görülmüştür. SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu bağışıklığın kesin süresini tahmin etmek zordur, ancak T hücresi bağışıklığı daha dayanıklı olabilir (Le Bert ve ark. 2020).

Birkaç koronavirüs arasında çapraz reaktif antikor bağlama tepkilerinin var olduğu bilinmektedir, SARS hastalarında insan koronavirüsleri, MERS-CoV ve SARS-CoV'a karşı reaktif antikorlar bulunmuştur. Bununla birlikte canlı virüslerin antikor çapraz nötralizasyonu nadir görülmektedir (Le Bert ve arkadaşları 2020).

4.3.1.2. Pnömoni ve Akciğer Hasarı

Covid-19 pnömonisinin önde gelen semptomu, kötüleşebilen ve oksijenasyon bozukluğu olarak tanımlanan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) çeşitli aşamalarına ilerleyebilen hipoksemdir; yani arteriyel oksijenin (PaO_2) kısmi basıncının solunan havadaki (FiO_2) 300 mmHg veya daha düşük fraksiyonel oksijen konsantrasyonuna oranıdır. Yetişkinlerde Covid-19 pnömonisi klinik belirtiler (ateş, öksürük) ve dakikada 30'dan fazla solunum hızı veya FiO_2 'ye göre bozulmuş PaO_2 veya oksijen saturasyonu (SpO_2) <93 ile kendini gösteren solunum sıkıntısı ile karakterizedir (Wei 2020). Covid-19 hastalarının yaklaşık %80'i hafif ila orta dereceli hastalık geliştirir, %15'i oksijen desteği gerektiren ciddi aşamalara ilerler ve %5'i ARDS, septik şok veya çoklu organ yetmezliği dahil kritik hastalık geliştirir. Yaş,

çeşitli komorbiditeler (örneğin diyabet, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar) ve bazı genetik polimorfizmler daha yüksek solunum yetmezliği oranları ile ilişkilidir (Hou ve arkadaşları 2020).

Diğer solunum yetmezliği nedenleri ile kıyaslandığında Covid-19'da olağandışı bir şekilde kritik derecede düşük PaO_2 , yalnızca hafif solunum rahatsızlığı ve dispne ile karakterize edilen sessiz hipoksemdir. Kritik PaO_2/FiO_2 oranlarına sahip hastaların yaklaşık %19'unda nefes darlığı olduğu gösterilmiştir (Siswanto ve ark. 2020). Patofizyolojik olarak hipokseminin nefes darlığı hissinde sınırlı bir rolü vardır ancak düşük PaO_2 'ye (<60 mmHg) yanıt, solunum hızı ve derinliğinin (tidal volüm, V_t) düzenlenmesi yoluyla nefes almak için nöral uyarının yoğunluğu olarak tanımlanan solunum dürtüsünü artırır. Bu nedenle takipne ve yüksek V_t (ancak dispne olması gerekmez) özellikle Covid-19 pnömonisinde hipoksi belirtileridir. Aşırı solunum dürtüsü, hastalığın neden olduğu akciğer hasarının kısır döngüsünde akciğer fonksiyonunun daha da bozulmasına neden olabilir (Brochard ve arkadaşları 2017). Covid-19'daki birçok patolojik olay ya akciğer perfüzyonunu (Q) ya da ventilasyonunu (V , ölü boşluk ventilasyonu veya sağdan sola şant oluşumu) etkiler ve bunların tümü V/Q uyumsuzluğuna yol açabilir. Sürekli pulmoner inflamasyon, alveolar kollaps, ateletazi ve fibrozis ile ilişkili ilerleyici akciğer ödeme bağlı değişen akciğer mekaniği global akciğer fonksiyonunu daha da bozarak ilerleyici doku hipoksisine neden olur. Şiddetli Covid-19'un diğer ayırt edici özellikleri endotelial inflamasyon, neovaskülarizasyon ve trombotik olaylardır.

4.3.1.3. Hücresel Enfeksiyon ve Yayılma Mekanizmaları

SARS-CoV-2 burun boşluğunun yüzeyel epitelindeki silia hücrelerini istila eder (Hou ve ark. 2020). Hastaneye yatışta hava yollarında viremi ile yaygın viral enfeksiyon ve artmış viral yükün her ikisi de ciddi sonuçlarla ilişkilidir. Esas olarak hava yolu hücrelerini ve bağışıklık hücrelerini (alveolar interstisyel makrofajlar, doğal öldürücü hücreler) enfekte eden influenza virüslerinin aksine SARS-CoV-2 kardiyositler, endotelial, testis ve safra kanalı hücreleri dahil olmak üzere daha geniş bir hücre yelpazesini enfekte edebilir (Hikmet ve ark. 2020). Viral spike glikoproteini transmembran proteaz serin (TMPRSS2) tarafından desteklenen bir süreç olan epitel hücre yüzeyinde ACE2'ye bağlanarak viral girişe aracılık eder (Hoffmann ve ark. 2020). ACE2 ekspresyonu burun boşluğunun epitel hücrelerinde yüksek seviyededir ve SARS-CoV-2 tarafından başlangıçta lokalize bir enfeksiyonu destekler. SARS-

CoV-2'nin alt solunum yollarına nasıl yayıldığı net değildir. SARS-CoV-2 partikülleri (mikro) aspirasyonu sonucu orofarenksten akciğerlere yayılmaya neden olabilir ya da havadaki mikropartiküller üst solunum yollarını atlayarak hava akımı ile doğrudan alt solunum yollarına taşınabilir (Moraswka ve ark. 2020). SARS-CoV-2'nin hücresel giriş ve tropizmi için kofaktör olarak hareket eden diğer reseptörlerin (örneğin nöropilin 1) dahil olduğu düşünülmektedir (Wang ve arkadaşları 2021).

4.3.1.4. Covid 19'un Histopatolojisi

Covid-19'dan ölen hastaların ortalama akciğer ağırlığı belirgin ödem ve tıkanıklık sebebiyle artar (Carsana ve ark. 2020). Mikroskopik olarak bronşlarda mukus ve hücre artıkları birikintileri ile solunum yolunda yaygın hasar meydana gelir ve alveoller sıvı, fibrin ve hyaluran ile dolar (Hellman ve ark. 2020). Hücresel düzeyde tip II pnömositler sıklıkla hücre zarlarını bozar ve akciğer parankimi yeniden şekillenir (hiperplastik, metaplastik ve nekrotik pnömositler) (Yao ve ark. 2020). Mikroanjyopati baskındır ve alveoler kapillerlerde yaygın trombosit fibrin mikrotrombüsüne yol açar (Ackermann ve ark. 2020). Anjiyogenez yeniden düzenlenir. Alveoler lümendeki perivasküler T hücreleri, makrofajlar, interstisyumdaki lenfositler ve monositler dahil olmak üzere lökosit infiltrasyonu yaygındır. Bazı hasta gruplarında SARS ve H1N1 influenzada gözleendiği gibi pulmoner lenf düğümlerinde hemofagositoz gözlenir ve bu hastalarda potansiyel sitokin fırtınası sendromu benzeri bir yanıt oluşturur (Nicholls ve arkadaşları 2003).

4.3.1.5. Covid-19 ile İlişkili ARDS

Covid-19 ile ilişkili ARDS bozulmuş gaz değişimi ve karakteristik bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları gibi ARDS'nin bazı genel özelliklerini taşır. Bununla birlikte Covid-19 kaynaklı ARDS'de farklı patolojik mekanizmaların kombinasyonu daha değişken bir klinikle sonuçlanır.

Covid-19 ile ilişkili ARDS, Covid-19 ile ilgili olmayan ARDS'nin aksine genellikle normal solunum sistemi ile ilişkilidir (Sorbello ve ark. 2020). Ancak kompliyans, baskın patomekanizma ve zamana bağlı olarak değişebilir. Covid-19 ile ilişkili ARDS'de prognozu öngörmede akciğer kompliyansı ve D-dimer konsantrasyonları önem arz eder. Buna göre düşük kompliyans ve yüksek D-dimer konsantrasyonları yüksek mortalite ile ilişkilidir (Grasselli ve ark. 2020). Daha fazla bozulma meydana gelirse ekstrakorporeal membran oksijenasyonu erken bir tedavi

seçeneği olarak düşünülmelidir; endikasyonlar arasında oksijenasyon indeksi 3 saatten fazla 80 mmHg'nın altında ($FiO_2 > \%90$) veya en az 30 cmH₂O havayolu plato basıncı (sadece solunum yetmezliği olan hastalar için) bulunur (Sorbello ve arkadaşları 2020).

ARDS'de Covid-19 ile artan solunum dürtüsü (tipik olarak ARDS başlangıcından sonraki ilk birkaç gün içinde) Covid-19 olmayan ARDS'den farklıdır ve muhtemelen hafife alınarak hipokseminin gerçek boyutunu maskeleyebilir (Gattinoni ve ark. 2020).

4.3.1.6. Akciğer Fibrozisi

Akciğer fibrozisi akciğer fonksiyonunun bozulması ve solunum yetmezliği ile karakterizedir, kötü prognoz ile ilişkilidir ve geri dönüşümsüzdür (Wilson ve ark. 2009). Şiddetli Covid-19 geçiren kişilerde akciğer fibrozisinin bilinen bir komplikasyonu ARDS'dir. Akciğer fibrozisi ağırlıklı olarak transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) olan profibrotik faktörler tarafından yönetilir. Tipik olarak zarar görmüş akciğerden TGF- β salgılanması enfeksiyon kaynaklı hasarın onarımını ve çözülmesini destekler, ancak şiddetli Covid-19'da enfeksiyon aşırı TGF- β sinyaline neden olabilir (Chen 2020). Covid-19'da epitelden mezenkime ve endotelden mezenkime geçiş gibi profibrotik süreçlerin ayırt edici özellikleri gözlemlenmiştir (Eapen ve ark. 2020). Covid-19 sonrası iyileşen hastalar arasında ciddi şekilde etkilenen ve artan inflamatuvar reaksiyonu olanlarda pulmoner fibrozis gelişme olasılığı daha yüksek görülmüştür. BT görüntülemeye interstisyel kalınlaşma, düzensiz ara yüzey, kalın retiküler patern ve parankimal bant varlığı erken Covid-19 pulmoner fibrozisinin ön belirtileridir (Yu ve arkadaşları 2020).

4.3.1.7. Koagülopati ve Endotel Hasarı

Koagülopati ve endotel hasarı arteriyel, venöz tromboembolizme sebep olur; şiddetli Covid-19'da önemlidir (Klok ve ark. 2020). Covid-19'lu kritik hastaların %21 ila %69'u venöz tromboemboli ile başvurur, yoğun bakım ünitelerindeki cerrahi hastalarında bu oran %75'dir (Obi ve ark. 2021). Şiddetli Covid-19 hastaları sıklıkla hiperkoagülasyon bulguları ile başvurur; yüksek D-dimer konsantrasyonları (normalin 3-40 katı), artmış fibrinojen, yüksek protrombin zamanı ve aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı ve trombositopeni gibi (Thachil ve ark. 2020). Şiddetli Covid-19 hastalarında D-dimer konsantrasyonları, Covid-19 ile ilişkili olmayan ciddi pnömonisi olan ve yoğun bakım ünitesi hastalarına göre daha yüksektir (Jirak ve ark. 2021).

Covid-19'daki hiperkoagülasyonun kesin patofizyolojisi belirsizliğini korusa da doğrudan virüs kaynaklı endotelyal hasarın ve ardından gelen inflamasyonun (sitokinler, reaktif oksijen molekülleri ve akut faz reaktanları aracılığıyla) olması muhtemeldir (Mazzoni ve ark. 2020). Endotel hasarının neden olduğu pulmoner tromboz, Covid-19'daki alveolar hasarın sıklıkla trombotik anjiyopati ile birlikte olması sebebiyledir (Sadegh ve ark. 2020). Akciğerlerde yaygın mikrodolaşım hasarı ile birlikte Covid-19 ilişkili endotelopati ciddi hastalık göstergesidir.

Endotelit, bozulmuş hiperperfüze intrapulmoner kan akışı ile birlikte ödem, kanama ve şiddetli vakalarda intraalveolar fibrin içeren Covid-19 ile ilişkili refrakter ARDS'den kısmen sorumludur (Copin ve ark. 2020). Solunum sistemi kompliyansında azalma ile pulmoner vasküler disfonksiyon ve yüksek D-dimer konsantrasyonları ile görülen tromboz kombinasyonu mortalite ile ilişkilidir (Botta ve ark. 2021). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sadece akciğerlerle sınırlı değildir. Vasküler bozukluklar genellikle sistemiktir ve staz, bozulmuş endotel bariyeri ve hücre membranları, endotelde lokalize enflamasyon, hücre içi virüs partikülleri ile aktif protrombotik endotelyal değişiklikler dahil olmak üzere genelleştirilmiş vazodisregülasyonu içerir (Puelles ve ark. 2020).

Yaygın endotelit viral sepsis ve şok ile seyreden ciddi bulaşıcı hastalıkların ortak özelliğidir. Sebebi büyük ölçüde anormal nitrik oksit metabolizmasından ve reaktif oksijen metabolitlerinin pozitif regülasyonundan kaynaklanır, oksidatif stres ek olarak endotel ile ilişkili antioksidan savunma mekanizmalarının negatif regülasyonu ile şiddetlenir. Ayrıca endotel aktivasyonu, proteazların aktivasyonuna, adezyon moleküllerinin açığa çıkmasına ve doku faktörünün indüklenmesine yol açar.

Covid-19, yaygın vasküler patoloji ile ilişkili muhtemel çoklu akciğer dışı klinik belirtilere sahiptir (South ve ark. 2020). Bu belirtilerden bazıları tüm kritik hastalık durumlarında (örn. böbrek fonksiyon bozukluğu) ortaktır veya diğer viral pnömonilerin (örn. nörolojik sekeller) komplikasyonlarına benzer ve aynı zamanda influenzalı kritik hastalarda da yaygın olarak görülür. Bununla beraber, belirgin pulmoner ve sistemik endotelit Covid-19 için ayırt edici bir özelliktir.

4.3.1.8. SARS-CoV-2'ye Konak Cevabı

4.3.1.8.1. Sitokin Yanıtı

Covid-19'da sitokin üretimi iki yolla gerçekleşir: patern tanıma reseptörleri aracılığıyla bağışıklık hücreleri tarafından doğrudan viral doğrulama üzerine, belirgin şekilde virüse özgü Toll benzeri reseptörler (TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9) olarak ve dolaylı olarak SARS-CoV-2 tarafından hasar gören epitel hücrelerinden salınan hasarla ilişkili moleküler paternlerin (örneğin önceden oluşturulmuş sitokinler, yüksek mobilite grubu proteini veya ATP) aracılığıyla (Onofrio ve ark. 2020). Doğrudan yolu desteklemek için, TLR7 kusurları genç erkeklerde şiddetli Covid-19 ile ilişkilidir ve şiddetli Covid-19 hastalarının %3,5 kadarının TLR3'e bağlı ve interferon düzenleyici faktör 7'ye bağımlı tip I interferon bağışıklığında doğuştan kusurlara sahip olduğu görülmüştür (Zhang ve ark. 2020). Yaralanma sonrası endotelial, epitelyal ve diğer parankimal hücreler, bağışıklık hücrelerini aktive eden inflamatuvar araçları serbest bırakır. Bu olaylar toplu olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını tetikler (Merad ve ark. 2020). Tümör nekroz faktör, monosit kemotaktik protein 1, makrofaj inflamatuvar protein-1a ve C-X-C motif kemokin 10, yoğun bakım ünitesindeki Covid-19 hastalarında artmıştır (Bermejo-Martin ve ark. 2020). Tip I ve tip III interferon tepkileri ve IL-1, IL-6 aksının SARS-CoV-2 enfeksiyonunda biyolojik olarak ilgili sinyal yollarını oluşturması muhtemeldir. İnflamasyon tarafından IL-1 üretimi Covid-19 hastalarında pozitif yönde düzenlenir ve Covid-19 hastalarının dolaşımdaki hücrelerin tek hücreli RNA dizilimi, yüksek IL-1 β ekspresyonuna sahip daha fazla klasik CD14⁺ monosit artışına sebep olur (Wen ve arkadaşları 2020).

Covid-19 ile ilişkili solunum yetmezliği olan hastalarda, dolaşımdaki monositlerde HLA DR izotipinin ekspresyonu azalmıştır ancak bakteriyel sepsisin aksine monositler yüksek sitokin üretim kapasitesini korur (Payen ve ark. 2020). Benzer şekilde Covid-19 sonrası multisistem inflamatuvar sendromu olan çocuklarda, septik sitokin fırtınası özelliklerine sahip kalp, sindirim hematopoetik sistemleri etkileyen ciddi bir sistemik inflamatuvar sendrom görülür (Carter ve ark. 2020). Tip I interferon (düşük konsantrasyonlar) hafif Covid-19 ile ilişkilendirilirken, şiddetli Covid-19'da interferon sinyalizasyonu kusurludur (Bastard ve ark. 2020). Dikkat çekici bir şekilde şiddetli Covid-19 hastaları baskın erken interferon yanıtı olan şiddetli influenza hastalarının aksine, sınırlı veya gecikmiş interferon tip I ve tip II yanıtlarına sahiptir (Galani ve arkadaşları 2020).

4.3.1.8.2. Sitokin Olmayan Araçlar

Covid-19'da en çok araştırılan sitokin olmayan araçlar ferritin ve C-reaktif proteindir (CRP, her ikisi de akut faz raektanları). Dolaşımdaki ferritin kritik hastalarda ikincil hemafagositik lenfohistiyositoz ve makrofaj aktivasyon sendromunun tanı koyma belirteçidir (Lachmann ve ark. 2020). Ferritin, hem hastalık şiddetinin iyi bir belirteci hem de mortalitenin önemli bir öngörücüsüdür.

Yoğun bakım ünitesindeki şiddetli Covid-19 hastalarında CRP kinetiği, bakteriyel sepsiste görüldüğü gibi başvuruda yüksek ve sonrasında kademeli düşme eğilimindedir (Kox ve ark. 2020).

Kompleman sistemi, proinflamatuvar etkileriyle (ve pıhtılaşmayı artırarak) doku hasarını alevlendirme kapasitesine sahip başka bir anahtar konak savunma mekanizmasıdır. Kompleman bileşeni 5a'nın (C5a) aktivasyon peptidi ve membran atak kompleksi (MAC, C5b-9) hastalık şiddetine göre kanda artar. Ayrıca, dolaşımdaki sC5b-9 ve C4d konsantrasyonları ferritin konsantrasyonları ile koreledir (Cugno ve ark. 2020).

4.3.1.8.3. Hormonlar ve Endokrin Faktörler

Hipertansiyon, tip 2 diyabet ve obezite Covid-19 komplikasyonları ve mortalite riski ile ilişkili komorbiditelerdir. ACE2 tiroid, endokrin pankreas, testisler, yumurtalıklar, adrenal ve hipofiz bezleri dahil olmak üzere metabolik dokularda eksprese edilir (Yang ve ark. 2020). Pankreas β hücrelerinin SARS-CoV-2 ile enfeksiyonu glisemik düzensizliğe sebep olmuştur ve önceden diyabeti bulunmayan hastalarda Corona virüse bağlı β hücre işlev bozukluğunun da ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür. Veriler glisemik kontrolün diyabetli Covid-19 hastalarında sonuçları etkilediğini doğrulamaktadır (Zhu ve ark. 2020). Diyabetli hastalarda artan Covid-19 şiddetini destekleyen mekanizmalar arasında daha yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansı, artan ACE2 ekspresyonu, azalmış viral klirens ve metabolik düzensizlikler yer alır (Rao ve ark. 2020). Hiperglisemi ve yetersiz glisemik kontrol, ciddi enfeksiyonlarda artan oksidatif stres ve hiperinflamasyon ile ilişkilidir ve endotelial veya organ hasarını tetikler. Ek olarak, Covid-19 genellikle diyabette glikoz kontrolünü etkilediği bilinen hipokalemi ile ilişkilidir (Pal ve ark. 2020).

Şiddetli Covid-19 hastalarında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) yüksek oranda aktive olur (Busse ve ark. 2020). Anjiyotensin II, tip 1 anjiyotensin II

reseptörü (AT1) aracılığıyla endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde IL-6 indüksiyonu yoluyla hiperinflamasyonu teşvik eder (Han ve ark. 1999). Ayrıca aldosteron konsantrasyonlarını artırarak anjiyotensin II vazokonstriksiyonu ve su geri emilimini tetikler. Ekzojen anjiyotensin II, ACE2 reseptörüne bağlanmak için SARS-CoV-2 ile rekabet eder, sonuçta reseptör işgali ACE2'nin negatif yönde düzenlenmesine ve lizozomal bozulmaya neden olur (Busse ve ark. 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sebebiyle ACE2'nin negatif yönde düzenlenmesi sonucu, ACE-anjiyotensin II-AT1 reseptör eksenini ile ACE2-anjiyotensin (1-7) -Mas reseptör aksı arasında potansiyel lokal proinflamatuvar ve protrombotik süreçleri destekleyen bir dengesizliktir (Verdecchia ve ark. 2020).

TMPRSS2'nin ekspresyonu androjenik hormonlar tarafından kontrol edilir, bu Covid-19'lu hastalardaki cinsiyet farklılıklarını kısmen açıklayabilir (Gebhard ve ark. 2020). SARS-CoV-2 erkekleri ve kadınları eşit olarak etkilese de, Covid-19'un şiddeti ve ölüm sayısı erkeklerde iki kata yakın fazladır (Scully ve ark. 2020).

Klinik Covid-19 sonuçları ile endokrin ve metabolik işlev bozukluklarının derin bir ilişkisi vardır. Şiddetli Covid-19 vakalarında ACE2 reseptörüne SARS-CoV-2 bağlanması ve RAAS aktivasyonu belirgindir, bu yüzden yardımcı uyarıcı moleküllerin modülasyonu (örn. TMPRSS inhibisyonu) önemlidir.

4.3.1.8.4. Hücresel Bağışıklık Tepkisi

Covid-19'lu hastalarda sıklıkla hafif nötrofili, T hücreli lenfopeni görülür ve bu da nötrofil/lenfosit oranında artışa neden olur, böylece Covid-19 şiddeti için yararlı bir prognostik belirteçtir. Diğer lökosit kümeleri daha heterojen olmakla birlikte karakteristik dalgalanmalara maruz kalır (Ma ve arkadaşları 2020).

Granülositler

Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak Covid-19'lu hastalarda hafif periferik nötrofili görülür (Qin ve ark. 2020). Periferik nötrofiller tipik olarak yüksek düzeyde aktive edilmiş CD38⁺, CD11b⁺ ve HLA-DR⁺ hücrelerini ve miyeloid türevli baskılayıcı hücreleri (MDSC'ler) içerir (Bordoni ve ark. 2020). MDSC'lerdeki artış inflamasyonla alakalı acil hematopoezi düşündürür (Silvin ve ark. 2020). Hızlandırılmış miyelopoez ile uyumlu olarak Covid-19 hastalarında stres altında salınan periferik olgunlaşmamış nötrofil granülositlerinde artış olur (Wilk ve ark. 2020).

Monositler ve Makrofajlar

Covid-19’da monosit sayıları önemli bir değişiklik göstermez (Carter ve ark., 2020). Dolaşımdaki monositler şiddetli Covid-19’da yüksek IL-1 ve IL-6 üretimi ile artan CD169 ekspresyonu gibi aktivasyon belirtileri gösterir (Zhou ve ark. 2020). Gözlenen hücrel aktivasyon interferon ile uyarılan genlerin pozitif yönde regülasyonu ile ilişkilidir (Liao ve ark. 2020). Alveolar makrofajlardaki eş zamanlı azalma, bu hücrelerin SARS-CoV-2 tarafından doğrudan enfeksiyonunu yansıtır (Sanchez-Cerrillo ve ark. 2020). Şiddetli Covid-19 hastalarının akciğerlerinde enfekte makrofajlar (ve ikincil olarak monositler) ile T hücreleri arasında alveolar inflamasyon ve hasara neden olan bir kısır döngü gelişir. Bu nedenle monositler Covid-19 ‘da anormal şekilde aktive edilir ve enfekte akciğerlerde proinflamatuvar duruma katkıda bulunur (Grant ve ark. 2021).

HLA-DR Ekspresyonu ve Antijen Sunumu

Monositler üzerinde eksprese edilen HLA-DR (mHLA-DR), bakteriyel sepsis, travma ve majör cerrahi sonrası immün baskılanmanın iyi bilinen bir belirteçidir (Leijte ve ark. 2020). Covid-19 hastalarında mHLA-DR ekspresyonu akış sitometrisi ve tek hücreli RNA dizilimi ile araştırılmalıdır (Spinetti ve ark. 2020). mHLA-DR ekspresyonu ile Covid-19 hastalık şiddeti ve inflamasyonun kapsamı arasında yoğun bakım ünitesindeki hastalarda daha düşük mHLA-DR ekspresyonu ile örneklenen ve dolaşımdaki IL-6 ve mHLA-DR ekspresyonu arasındaki negatif korelasyon ile eş zamanlı olarak ters bir ilişki kurulmuştur. Yoğun bakıma yatacak kadar ağır olmayan hastalarda mHLA-DR ekspresyonu normal aralıktadır. Yoğun bakım ünitesindeki Covid-19 hastalarında baskılanmış mHLA-DR ekspresyonu, hastalık şiddeti ve ARDS oluşumu ile yakından ilişkilidir. Özellikle mHLA-DR negatif yönde regülasyonu, steroid uygulamasıyla ek olarak güçlendirilebilir (Monneret ve ark. 2020). Covid-19 progresyonunda mHLA-DR ekspresyonunun iki farklı aşaması önerilebilir; birincisi yoğun bakım öncesi aşamada normal aralıklı HLA-DR ekspresyonu, ikincisi yoğun bakım ünitesine transferin ardından HLA-DR ekspresyonunda ani bir düşüş.

T Hücreleri

Antijenle aktive olan CD4⁺ yardımcı T hücrelerini de içeren karmaşık bir süreç olan sitotoksik T hücre yanıtı, virüsün yok edilmesi için çok önemlidir (Schmidt ve ark. 2018). T hücre yanıtı sıkı bir şekilde düzenlenmelidir, abartılı aktivasyon konak

hücre ölümüne yol açabilirken yetersiz aktivasyon viral yayılımı kolaylaştırır. Şiddetli Covid-19'da akciğer epiteli ve endotelinin tahribatı perivasküler T lenfositlerin ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmiştir (Ackermann ve ark. 2020). Özellikle hafif ila orta dereceli Covid-19'lu çocuklarda lenfopeni nadir ve hafiftir, oysa multisistem inflamatuvar sendromu olan ciddi pediatrik vakalarda sık ve belirgindir (Wu ve ark. 2019). $CD8^+$ T hücresi lenfopeni esas olarak saf ve merkezi bellek hücre alt kümelerinin kaybindan kaynaklanırken, $CD4^+$ T lenfopenide hemen hemen tüm alt popülasyonlar azalır (De Biasi ve ark. 2020). $CD8^+$ T hücresi (ancak $CD4^+$ değil) lenfopeninin kapsamı, inflamasyonun derecesi ile ters orantılıdır ve hayatta kalamayanlarda daha derindir (Mazzoni ve ark. 2020). T hücre kaybı yalnızca aşırı T hücresi aktivasyonuna değil aynı zamanda IL-2-IL-2 reseptör sinyallenmesindeki kusurlara da bağlıdır (Shi ve ark. 2020). Özellikle hafif vakalarda ve iyileşen hastalarda çeşitli parametrelerin normalleştirilmesi (örneğin $CD8^+$ T hücrelerinde geç başlangıçlı bir artış) meydana gelebilir. Düşen T hücre sayıları IL-6 ve dolaşımdaki nötrofil sayıları ile birlikte düşünüldüğünde, artan mortalite riskinin bir belirticidir (Liu ve ark. 2020).

Solunum virüsleri tarafından akciğer enfeksiyonu tipik olarak çeşitli kemoatraktan maddelerin aracılık ettiği farklı T hücresi popülasyonlarının toplanması ve lokal birikimi ile sonuçlanır (De Biasi ve ark. 2020). Covid-19 hastaları, T hücrelerinin değişmiş bir kemokin reseptör modeline sahiptir. Bu durum T hücrelerinin değişen göç ve hedef arama davranışına sebep olur (Liao ve ark. 2020).

Covid-19 patogeneğinde işlevsiz antiviral adaptif bağışıklık söz konusudur. Buna bağlı olarak ölmek üzere olan Covid-19 hastalarının solunum yollarında SARS-CoV-2 tespit edilmiştir (Schaller ve ark. 2020). Solunum numunelerindeki ve plazmadaki yüksek viral yük, hastalık şiddeti ve lenfopeninin büyüklüğü de dahil olmak üzere konakçı yanıtının daha derin bir düzensizliği ile ilişkilidir (Fajnzylber ve ark. 2020). Bu bulgular, ciddi şekilde etkilenmiş hastalarda bağışıklık sisteminin virüsü yok edemediğini ve bunun da enfeksiyona karşı homeostatik olmayan tepkilerin indüklenmesini tetiklediğini gösterir. Covid-19'da enfeksiyon kontrolünü zayıflatan ve akciğer dokusu hasarını artıran bozulmuş T hücresi bağışıklığıdır (hem sayısal hem işlevsek eksiklikler).

Doğal Öldürücü Hücreler

Doğal öldürücü hücreler genellikle akciğerlerde gelişir ve viral enfeksiyona hızla yanıt verir (Scharenberg ve ark. 2019). Sonuç olarak orta ile şiddetli Covid-19 hastalarında enfekte akciğerlerde doğal öldürücü hücre birikimi görülürken, periferde sayıları azalır.

4.3.1.8.5. B Hücreleri ve Hümmoral Yanıt

Şiddetli Covid-19’da seçici B hücresi plazmablast genişlemesi görülür, bu periferik ve saf bellek B hücre sayılarında düşüşe sebep olur. Proliferasyon belirteçlerinin artan ekspresyonunun yansıttığı gibi Covid-19 enfeksiyonu sırasında hem saf hem bellek B hücreleri aktive olur (Galson ve ark. 2020).

B hücre aktivasyonuna hümmoral bir reaksiyon eşlik eder. Klonalite erken iyileşme aşamasında zirve yapar ve ardından azalır. Çoğu klon Covid-19’da görüldüğü gibi, SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlama alanına (RBD) karşı antikor üretir. Antikor-RBD-ACE2 kompleksinin kristal yapıları, bu antikorların nötralize edici etkisini güçlendirir (Cao ve ark. 2020). Çoğu antikor ilgili SARS-CoV ve MERS kapsidlerinden RBD ile çapraz reaksiyona girmez.

4.3.2. Covid-19 Teşhisi

Şüpheli hastaların erken teşhisi ve izolasyonu bu salgının kontrol altına alınmasında hayati bir rol oynamaktadır (Novel CPERE 2020). Covid-19 tanısı için farklı prosedürler önerilmiştir.

4.3.2.1. Klinik Durum

Covid-19 semptomları kuluçka süresinden yaklaşık 5 gün sonra görülür ve ortalama 11,5 gün boyu sürer (Shereen ve ark. 2020). Bu süre, hastanın yaşı ve bağışıklık sistemi ile yakından ilgilidir. Hastaların yaklaşık %40’ında görülen gastrointestinal semptomlar ishal, kusma ve anoreksidir (Adhikari ve ark. 2020). Gastrointestinal bulguları olan hastaların yaklaşık %10’unda ateş veya solunum yolu enfeksiyonu belirtileri görülmez (Wang ve ark. 2020). Covid-19 ayrıca hiperkoagülasyonla ilişkilidir ve venöz tromboz riskini artırır (Danzi ve ark. 2020). Ayrıca nörolojik semptomlar (yorgunluk, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı gibi), iskemik ve hemorjik felçler, kas hasarı görülebilir (Mao ve ark. 2020). Akciğer dışında cilt ve göz ile ilgili belirtiler de olabilir (Recalcati 2020).

Septik şok, ciddi akciğer enfeksiyonuna ek olarak çoklu organ yetmezliğine sebep olabilir. Dolaşım ve sindirim sistemleri dahil olmak üzere ekstrapulmoner sistem

disfonksiyonu meydana geldiğinde septik şok gelişme ihtimali ve ölüm riski artmaktadır (Chen ve ark. 2020).

4.3.2.2. Temash Hastalarda Spesifik Olmayan Tarama Testleri

Çoğu kan testi sonuçları spesifik değildir, ancak hastalığın nedenini belirlemede yardımcı olabilir. Tam kan sayımında tipik olarak normal ya da düşük beyaz kan hücresi ve lenfopeni görülür. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı genelde artar (Bai ve ark. 2020). Kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, D-dimer ve kreatin fosfokinaz seviyeleri şiddetli Covid-19 vakalarında artabilir. Viral, bakteriyel ko-enfeksiyonlar sırasında prokalsitonin seviyeleri yükselebilir (Bangash ve ark. 2020).

Hastalara ve sağlık personeline olası bulaşı saptamak için dışkı ve idrar testleri önerilmiştir (Rothan ve ark. 2020).

4.3.2.3. Radyolojik Bulgular

Akciğer röntgeni, farklı hastalık şiddeti ve süresine sahip Covid-19 hastalarında farklı görüntülenme özellikleri gösterebilir. Görüntüleme sonuçları; hastanın yaşı, tarama sırasındaki hastalık evresi, bağışıklık durumu ve ilaç tedavisi protokollerine göre değişir (Fang ve ark. 2020). Bilgisayarlı tomografi tetkiki ise hastalığın ilerlemesini izlemek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için gereklidir.

Covid-19'un ana ayırt edici özelliği pulmoner konsolidasyon olan veya olmayan, birden fazla alanda, her iki akciğeri etkileyen, özellikle periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri ve ciddi vakalarda infiltrasyondur (Corman ve ark. 2020).

Göğüs BT'si hastalarda hızlı teşhis ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi için yüksek hassasiyete sahip basit bir yöntemdir. Enfekte hastalarda tanı amacıyla çekilen ilk BT'nin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testine (yaklaşık %70) kıyasla hastalığı daha yüksek saptama (yaklaşık %98) oranına sahip olduğu görülmüştür (Xie ve ark. 2020).

4.3.2.4. Moleküler Teşhis

Covid-19'un klinik teşhisi epidemiyolojik verilere, klinik semptomlara, nükleik asit tespiti ve immünolojik testler gibi teknolojilere odaklanır. Ayrıca SARS-CoV-2 izolasyonu personel güvenliğini sağlamak için yüksek koruyuculu ekipman gerektirir. Moleküler tanı alanında üç ana konuya dikkat etmek gerekir; minimum miktarlarda

viral RNA saptayarak yanlış negatifleri sayısını azaltmak, pozitif sinyallerin farklı patojenler arasında doğru şekilde ayırt edilmesi yoluyla yanlış pozitiflerin sayısını azaltmak, çok sayıda numunenin kısa sürede hızlı ve doğru test edilmesi için yüksek kapasite (Caruana ve ark. 2020).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

M.C.B.Ü. Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran PCR testi ve toraks bilgisayarlı tomografisi ile Covid-19 tanısı almış hastalar çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmamıza 100 Covid-19 pozitif hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 200 hasta dahil edilmiştir. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne travma ile başvuran, Covid-19 tanılı çalışmaya dahil edilen 100 hastada ve kontrol grubu olarak Covid-19 pandemisinden önce travma geçiren 100 olguda yaş, cinsiyet, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO, PLO biyobelirteçleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma için T.C. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurul'ndan 16.03.2022 tarih ve 20.478.486/1249 karar no ile onay alınmıştır.

5.1. Kan Alma Prensipleri

Çalışmamız için travma ile başvuran hastalardan alınan kan örneklerindeki biyobelirteçlere bakılmıştır. Ekstra bir kan numunesi alınmamıştır. Çalışılan biyobelirteçler, hastanın açlığı ya da tokluğundan etkilenmemektedir. 2 cc kan yeterli olmuştur. Travma ile başvuran hastadan, acil servise girdikten 0-1 saat içerisinde kan örneği alınmıştır. Numuneler, alındıktan sonra on dakika içerisinde ilgili laboratuvara ulaştırılmıştır. Hemogram için pıhtılaşmayı engelleyen EDTA'lı (Ethylenediaminetetraacetic Acid) tüpler kullanılmıştır.

Alınan örnekler oda ısısında on saate kadar bekleyebilirken, buzdolabında on sekiz saate kadar saklanabilir. Kanın bir kısmının parçalanması ile hemoglobinin hücre dışına çıkması sağlanır. Kanın kalan kısmında seyreltme işlemi yapılarak hücre sayımı yapılır. Sayım ve hesaplama işlemleri tüm cihazlarda otomatik olarak yapılır.

5.2. İstatistiksel Analizler

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi yapılmıştır.

Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:21) istatistik paket programı kullanılmıştır.



6. BULGULAR

Tablo 1’de Covid-19 öncesi ve sonrası nötrofil, lenfosit, trombosit, yaş, NLO ve PLO oranları verilmiştir.

Tablo 1. Covid-19 öncesi ve sonrası travma ile gelen hastaların tanımlayıcı istatistiksel verileri

	Covid Öncesi	Covid Sonrası
	N	N
Nötrofil	6,6457	7,6927
Lenfosit	1,5856	2,1701 (p=0,001)
Trombosit	266,642	236,220 (p=0,045)
Yaş	52,57	48,38
NLO	7,9354	7,8027
PLO	205,5074	246,6485

Covid-19 sonrası travma ile gelen hastalarda lenfosit sayısı beklenenin aksine yüksek çıkmıştır, istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlıdır. Trombosit sayısı düşüklüğü de istatistiksel olarak anlamlıdır. Fakat bu değişiklik NLO ve PLO oranlarını etkilememiştir. Yaş gruplarının, iki grup arasında dağılımı homojendir.

Tablo 2’de travma ile gelen hastalar cinsiyete göre istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

Tablo 2. Travma ile gelen hastaların cinsiyet ayrımına göre kıyaslanması

	Erkek	Kadın
	N	N
Nötrofil	7,3286	6,9035
Lenfosit	1,9624	1,7369
Trombosit	234,306 (p=0,003)	279,973
Yaş	49,82	51,56
NLO	7,3682	8,7038
PLO	180,8021	301,5377

Travmanın, erkek hastalarda trombosit azaltıcı etkisi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,003$) bulunmuştur. Kadın hastalarda bakılan biyobelirteçler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3’te travmanın şiddetini gösteren iç organ yaralanması, kırık varlığına göre gruplar istatistiksel değerlendirmelerle birlikte verilmiştir.

Tablo 3. İç organ yaralanması, kırık varlığına göre travma kıyaslama

	İç Organ Yaralanması/Kırık Var	İç Organ Yaralanması/Kırık Yok
	N	N
Nötrofil	9,0746	6,4645 (p=0,001)
Lenfosit	1,5891	1,9847
Trombosit	236,159	257,079
Yaş	55,22	48,72
NLO	10,0813	7,0508
PLO	200,2287	235,6386

Travmanın şiddetini gösteren iç organ yaralanması ya da kırık yokluğunda nötrofil sayısı düşük çıkmıştır, istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlıdır. Diğer biyobelirteçlerde istatistiki olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır. İç organ yaralanması/kırık olanlarda lenfosit düzeyi anlamlı düşük, lenfopeniktir. Çalışmamızda, ağır travmalı olgularda nötrofil düzeyleri yüksek olup travmalı hastalarda Covid-19 için tanımlanan kan biyobelirteçleri farklılık göstermektedir.

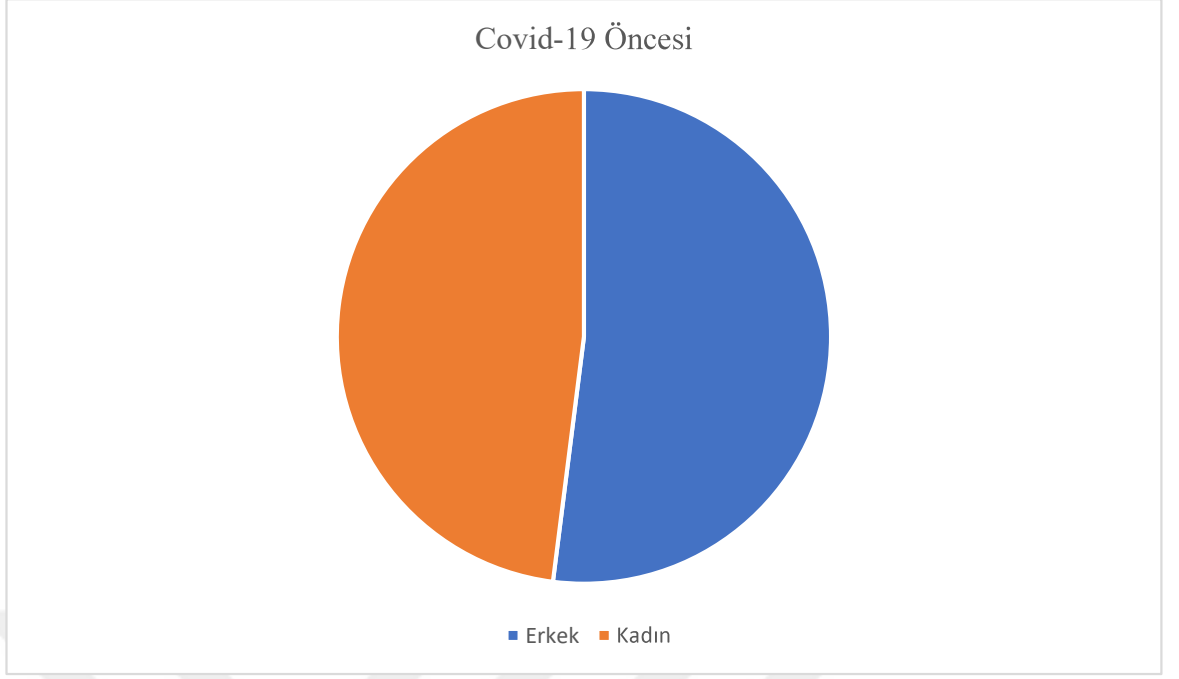
Tablo 4’de travma sonucu ölen ve hayatta kalan hastaların biyobelirteçleri istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

Tablo 4. Travma sonucu ölen ve hayatta kalanların kıyaslanması

	Ölüm Görülen	Ölüm Görülmeyen
	N	N
Nötrofil	13,8244 (p=0,001)	6,5905
Lenfosit	1,0119 (p=0,006)	1,9532
Trombosit	146,000 (p=0,001)	260,599
Yaş	70,38 (p=0,001)	48,74
NLO	28,1156 (p=0,001)	6,1085
PLO	259,9935	223,1288

Travma sonucu hayatını kaybeden hastalarda nötrofil artışı, trombosit azalması, lenfosit azalması ve NLO artması istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. Ayrıca yaşlı hastalarda ölüm daha fazla görülmüştür.

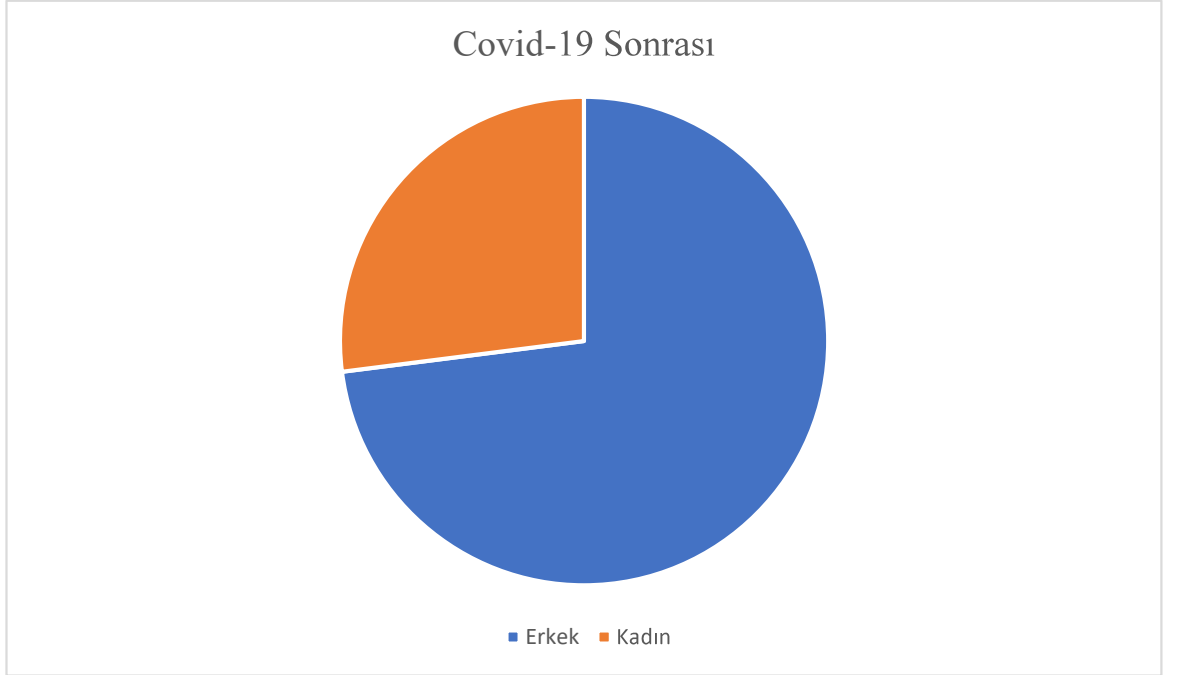
Şekil 2’de Covid-19 öncesi travma geçiren hastaların cinsiyete göre oranı gösterilmiştir.



Şekil 2. Covid-19 öncesi cinsiyet dağılımı

Covid-19 öncesi travma geçiren hastaların %52'si erkek, %48'i kadındır.

Şekil 3'te Covid-19 sonrası travma geçiren hastaların cinsiyete göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 3. Covid-19 sonrası cinsiyet dağılımı

Covid-19 pozitif travma geçiren hastaların %73'ü erkek, %27'si kadındır.

Tablo 5'te travma mekanizmalarına göre cinsiyet dağılımı istatistiksel verilerle gösterilmiştir.

Tablo 5. Travma mekanizmalarına göre cinsiyet dağılımı

	Erkek	Kadın
	N	N
Araç İçi Trafik Kazası	19	4
Araç Dışı Trafik Kazası	7	2
Darp	17	2
Düşme (Kendi Boyundan)	30	23
Yumuşak Doku Travması	37	39
Yüksekten Düşme	10	1
Bilinmiyor	5	4

Erkeklerde ve kadınlarda yumuşak doku travması en fazla görülürken, ikinci sırada kendi boyundan düşme ve üçüncü sırada araç içi trafik kazası yer almaktadır. Erkeklerde sırasıyla darp, yüksekten düşme, araç dışı trafik kazası bulunmaktadır. Kadınlarda araç dışı trafik kazası ve darp aynı sayıdaiken, yüksekten düşme daha az görülmüştür.

Tablo 6'da travma mekanizmalarına göre nötrofil, lenfosit, trombosit, yaş, NLO ve PLO değerleri incelenmiştir.

Tablo 6. Travma mekanizmalarına göre parametre değişimleri

		Nötrofil (p=0,004)	Lenfosit (p=0,001)	Trombosit	Yaş (p=0,001)	NLO (p=0,018)	PLO
Araç İçi Trafik Kazası	N	23	23	23	23	23	23
	Ort.	8,31	2,49	242	34,74	5,46	140,99
	Min.	2,06	0,50	137	19	0,69	34,34
	Max.	28,53	6,96	342	60	23,80	462
Araç Dışı Trafik Kazası	N	9	9	9	9	9	9
	Ort.	9,18	3,89	244,77	49,22	4,39	82,48
	Min.	2,60	1,04	94	22	0,96	24,76
	Max.	19,84	8,20	357	82	18,17	185,58
Darp	N	19	19	19	19	19	19
	Ort.	5,63	2,43	216,94	35,79	3,27	115,68
	Min.	2,85	0,83	74	21	0,97	39,58
	Max.	13,59	7,02	546	52	13,07	271,15
Düşme (Kendi Boyundan)	N	53	53	53	53	53	53
	Ort.	8,68	1,39	237,58	59,30	15,65	382,45
	Min.	0,50	0,05	13	19	0,72	10,56
	Max.	28,77	4,60	673	91	188,57	6600
Yumuşak Doku Travması	N	76	76	76	76	76	76
	Ort.	5,65	1,78	270,24	52,58	4,55	188,46
	Min.	1,38	0,39	123	19	0,68	56,22
	Max.	15,23	4,63	451	89	31,73	769,64
Yüksekten Düşme	N	11	11	11	11	11	11
	Ort.	6,98	1,39	293,78	49,18	7,56	250,33
	Min.	3,27	0,42	145	32	1,84	92,80
	Max.	14,90	2,50	529	77	22,26	376,14
Bilinmiyor	N	9	9	9	9	9	9
	Ort.	9,56	1,34	225,88	54,78	9,67	187,22
	Min.	2,84	0,60	107	27	1,46	109,18
	Max.	18,14	2,40	370	86	30,23	389,47

Nötrofil değişikliği incelendiğinde tüm travma mekanizmalarında istatistiki olarak anlamlı farklılık çıkmıştır. Lenfosit değişikliğine bakıldığında, ADTK ile diğer travma mekanizmaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Aynı zamanda AİTK, darp ve kendi boyundan düşme, yüksekten düşme ile gelen hastaların

değerleri kıyaslandığında bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Yaş parametresindeki değerler açısından ADTK, düşmeler, yumuşak doku travması ile AİTK, darp mekanizmaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. NLO parametresindeki değişiklikler incelendiğinde, düşme (kendi boyundan) ile diğer travma mekanizmaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

Tablo 7’de travma mekanizmalarına göre iç organ yaralanması/kırık varlık/yokluğunun dağılımı incelenmiştir.

Tablo 7. Travma mekanizmalarına göre iç organ yaralanması/kırık dağılımı

	İç Organ Yaralanması/Kırık Var	İç Organ Yaralanması/Kırık Yok
	N	N
Araç İçi Trafik Kazası	3	20
Araç Dışı Trafik Kazası	4	5
Darp	4	15
Düşme (Kendi Boyundan)	27	26
Yumuşak Doku Travması	2	74
Yüksekten Düşme	7	4
Bilinmiyor	7	2

Tüm travma mekanizmaları arasında kendi boyundan düşme ile gelen hasta grubunda iç organ yaralanması/kırık en fazla görülürken, yumuşak doku travmalarında en az görülmüştür. Travmanın enerjisi, hastanın yaşı, ek hastalık varlığı, kullanılan ilaçlar gibi etkenler, iç organ yaralanması/kırık varlığını etkilemektedir.

Tablo 8’de travma mekanizmalarının ölüme etkisi incelenmiştir.

Tablo 8. Travma mekanizmalarına göre ölüm oranları

	Ölüm Var	Ölüm Yok
	N	N
Araç İçi Trafik Kazası	1	22
Araç Dışı Trafik Kazası	0	9
Darp	0	19
Düşme (Kendi Boyundan)	13	40
Yumuşak Doku Travması	1	75
Yüksekten Düşme	0	11
Bilinmiyor	1	8

Tüm travma mekanizmalarının tamamına bakıldığında %8’inde ölüm görülmüştür. Kendi boyundan düşen hastaların yaş ortalamasının yüksek olması, buna bağlı olarak bu yaş grubundaki hastalarda ek hastalık varlığı, kullanılan ilaçların olması gibi etkenler sebebiyle Tablo 7’deki sonuçlar ile uyumlu olarak ölüm oranları yüksek olabilir.

Tablo 9’da iç organ yaralanması/kırık varlık/yokluğunun ölen/hayattta kalan hastalardaki oranları incelenmiştir.

Tablo 9. İç organ yaralanması/kırık durumuna göre ölüm dağılımı

	Ölüm Var	Ölüm Yok
	N	N
İç Organ Yaralanması/Kırık Var	10	44
İç Organ Yaralanması/Kırık Yok	6	141

İç organ yaralanması/kırık varlığı ölüm ihtimalini %62,5 oranında yükseltmektedir.

7. TARTIŞMA

Aralık 2019'un başlarında, Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da etyolojisi bilinmeyen birkaç pnömoni vakası bildirilmiştir (Li ve ark. 2020). 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, bir hastanın boğaz sürüntü örneğinden yeni bir beta koronavirüs ortaya çıkarmıştır (Lu ve ark. 2020). Hastalığın şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsüne (SARS-CoV) benzediği görülmüş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 yeni koronavirüs hastalığı (Covid-19) olarak adlandırılmıştır (Hui ve ark. 2020). Covid-19'un hızlı yayılması ve ciddi zararı göz önüne alındığında, klinik teşhis ve tedavi araştırmalarının sürekli iyileştirilmesi ve zenginleştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla çalışmamızda, travma geçiren hastaların kanında bakılan biyobelirteçlerin Covid-19'a bağlı değişiklikleri incelenmiştir.

Çalışmamızda Covid-19 pandemisi öncesi ve sonrası travma ile acil servise başvuran toplam 200 hasta; nötrofil, lenfosit, trombosit, yaş, NLO ve PLO parametreleri ile değerlendirilmiştir. Şiddetli inflamatuvar yanıtlar, zayıf adaptif immün yanıt katkıda bulunur ve immün yanıt dengesizliği ortaya çıkar. Bu nedenle, inflamasyonu ve bağışıklık durumunu gösteren kan biyobelirteçleri Covid-19 hastalarının prognozunu öngörmeye kullanılabilir. Periferik beyaz kan hücresi sayısı, NLO, PLO ve lenfosit monosit oranı; viral pnömonili hastalarda sistematik inflamatuvar yanıt gelişmesi açısından, prognozu öngörmeye yararlıdır (Ai-Ping ve ark. 2020).

Çalışmamızda Covid-19 öncesi travma ile gelen hastaların yaş ortalaması 52,57 iken, pandemi sonrasında yaş ortalaması 48,38'dir. Charles ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2006-2012 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri acil servisine başvuran hastaların yaş ortalaması 34,7 bulunmuş ve yaş ortalaması her yıl 1,1 artış göstermiştir (Charles ve ark. 2017). Pandemi sonrası yaş ortalamasının daha küçük olmasını, kısıtlamalar sebebiyle çalışma hayatında yer alan hastaların daha genç nüfusta olması, iş kazalarının diğer kazalara göre oransal artması ve yaşlı nüfusun evde kalmasıyla genç nüfusun daha fazla aktif hayatın içinde yer almasına bağlanabilir. Yine aynı çalışmada tüm travmalar içinde kadın hastaların başvuru oranı %46,6 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadın hastaların oranı pandemi öncesi %48'ken, pandemi sonrası %27'dir. Erkek kadın arasındaki yüzde farkı, iş kollarında erkek iş gücünün daha fazla olması, sosyokültürel sebeplerle kadının aktif

hayatta daha az yer almasına bağlanabilir. Ayrıca çalışmamızda tüm travma olguları içerisinde araç içi ve dışı trafik kazaları, darp, kendi boyundan ve yüksekte düşmelerde erkek hasta sayısı fazla iken, yumuşak doku travmaları kadın hastalarda fazla sayıda idi, bu da savımızı destekler nitelikte düşünülmüştür.

Çalışmamızda travma sonucu ölen hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek idi. Charles ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yaşlı hastaların travma etkilerini daha belirgin ve şiddetli gösterdikleri belirtilmiştir. Görsel, işitsel, kas iskelet sistemi ve sinir sistemlerindeki eksiklikler, görme keskinliğinin azalması, postüral dengesizlik, reflekslerin bozulması ve/veya reaksiyon süresinin yavaşlaması, yaşla yakından ilişkilidir. Komorbiditeler ve ilaç kullanımı da yaşlı travmalı hastalarında ölüm oranlarının fazla görülmesini açıklamaktadır.

Ai-Ping ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre yüksek NLO ve yaş, hastalık şiddeti ile ilişkili olarak anlamlı çıkmıştır, PLO anlamlı değildir. Viral enfeksiyon tarafından tetiklenen bağışıklık sistemi yanıtı esas olarak lenfositlere dayanırken, sistematik enflamasyon hücresel bağışıklığı önemli ölçüde baskılar, bu da CD4+ T lenfositlerini önemli ölçüde azaltır ve CD8+ baskılayıcı T lenfositlerini artırır. Böylece virüsle tetiklenen inflamasyon NLO'yu artırır (Ai-Ping ve ark. 2020). Fakat bizim çalışmamızda Covid-19'lu travma hastalarında NLO ve PLO anlamlı değişiklik göstermemiştir. Bununla birlikte travma sonucu ölen hastalarda NLO ve nötrofil anlamlı yüksek; trombosit düşük çıkmıştır. Aynı zamanda ölüm görülmeden iç organ yaralanması ya da kemik kırığı olan hastalarda nötrofil anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Nötrofil değişikliği ölümü öngörmeye anlamlı olabilir. Çalışmamızda, Covid-19 hastalarında görülen lenfopeninin aksine travmanın hastalığa etkisi lenfositoz olarak görülmüştür. Bu durum, Covid-19 hastalarında travmanın immünolojik yanıtı etkilediğini düşündürülebilir. Travmanın sonucunun ana belirleyicisi, hasarın yoğunluğu ve immünoinflamatuvar yanıtıdır (Surbotavic ve ark. 2013)

Solunum sıkıntılarının yanı sıra Covid-19'lu hastaların, prognozu olumsuz etkileyen ve mortaliteyi artıran hiperkoagülasyona yatkınlığı mevcuttur (Wichmann ve ark. 2020). Çalışmamızda, travma ile gelen Covid-19'lu hastalarda trombositopeni görülmüştür. J.W. Simmons ve M.F. Powell'ın yaptıkları çalışmada travmanın koagülopati etkisinden bahsedilmiştir. Travma hastalarında immün ve koagülasyon kaskadları iç içe geçmektedir. Koagülopati; şok, hipoperfüzyon ve vasküler hasara

bağlı ortaya çıkmaktadır. Artmış aktive protein, endotelyal glikokaliksin bozulması ve fibrinoliz koagülopatiye sebep olmaktadır (J.W. Simmons ve M.F. Powell 2016). Çalışmamızda pandemi sonrası travma geçiren Covid-19'lu hastalarda trombositopeni görülmüştür. Djordjevic ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada travma sonucu trombositoz görülmüştür (Djordjevic ve ark. 2018). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, Covid-19 hastalığı travmanın öngörülen trombositoz yapıcı etkisini değiştirerek trombositopeniye sebep olmuştur. Covid-19 tanılı travma geçirmiş hastalarda beklenenin aksine trombositopeni görülebileceği için kanama kontrolü açısından dikkatli olunmalıdır.

Tüm gruplar ele alındığında erkeklerde trombosit sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Florian ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, bizim de çalışmamıza benzer olarak kadınlarda travma sonrası kan kaybı, koagülopati etkilerinin ve enflamasyonun erkeklere göre daha az olduğunu göstermiştir. Bunun sebebinin östrojen dominansı olabileceği düşünülmüştür (Florian ve ark. 2018). Aynı zamanda çalışmamızda travma sonucu ölen hastalarda trombosit düşüklüğü anlamlı bulunmuştur. J.W. Simmons ve M.F. Powell'ın yaptıkları çalışmada da, bizim çalışmamızı destekler nitelikte trombosit düşüklüğü mortalite grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Covid-19'un hızlı yayılması ve ciddi zararı göz önüne alındığında, klinik teşhis ve tedavi araştırmalarının sürekli iyileştirilmesi ve zenginleştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla çalışmamızda, travma geçiren hastaların kanında bakılan biyobelirteçlerin Covid-19'a bağlı değişiklikleri incelenmiştir. İnflamasyonu ve bağışıklık durumunu gösteren kan biyobelirteçleri Covid-19 hastalarının prognozunu öngörmeye kullanılabilir.

Çalışmamızda travma sonucu ölen hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca travma sonucu ölen hastalarda anlamlı olarak bulunan lenfopeni, mortaliteyi ön görme açısından dikkat edilebilecek bir biyobelirteç olabilir. Travma ile gelen yaşlı hasta grubunda daha dikkatli olunmalıdır, özellikle Covid-19 popülasyonunun da yaşlı hastalarda daha fazla görüldüğü bilindiği için bu hasta grubu önem arz etmektedir.

Çalışmamızda travma sonucu gelişen trombositopeni erkeklerde anlamlı olarak daha fazla çıkmıştır. Ölüm oranı Covid-19'lu erkek hastalarda daha fazla görülmekte ve travmanın etkisi ile trombositopeninin derinleşme olasılığından erkek hasta popülasyonunun daha riskli olduğu söylenebilir. Östrojen dominansının kadınları koruduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda Covid-19'un patogenezindeki hiperkoagülasyonun aksine travmalı hastalarda trombositopeni görülmüştür. Elde ettiğimiz bulgulara göre, Covid-19 hastalığı travmanın öngörülen trombositoz yapıcı etkisini değiştirerek trombositopeniye sebep olmuştur. Covid-19 tanılı travma geçirmiş hastalarda beklenenin aksine trombositopeni görülebileceği için kanama kontrolü açısından dikkatli olunmalıdır.

Yapılan çalışmalarda NLO, Covid-19 prognozunu öngörmeye ucuz ve kolay ulaşılabilen bir parametredir, fakat çalışmamızda anlamlı çıkmamıştır. Travmanın kandaki biyobelirteçler üzerine etkisi farklı olabilir.

Sonuç olarak, travma ile gelen Covid-19'lu hastalarda prognozun belirlenmesinde NLO kullanılması klinisyeni yanlış yönlendirebilir. Covid-19'da beklenen

hiperkoagölasyon yerine trombositopeni daha derin görölabilir. Bunun için daha fazla çalışma yapılması ve farklı biyobelirteçlerin araştırılması gerekmektedir.



9. KAYNAKLAR

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–28

Agbeko RS, Pearson S, Peters MJ, et al: Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure responses to head elevation changes in pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2012, 13:e39–e47

Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, et al: Nonoperative management of blunt renal injury: a need for further study. *J Pediatr Surg* 2010, 45:1311–1314

Ai-Ping Yang, Jian-ping Liu, Wen-qiang Tao, Hui-ming Li. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul; 84:106504

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450–52

Barrett KE, Scott M, Barman SM, Brooks HL, Jason Y, Ganong's Review of Medical Physiology, 26th Edition, 2019, s:174-213, 1252-1287.

Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370: eabd4585

Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care* 2020; 24: 691

Biancari F, D'Andrea V, Paone R, et al: Current treatment and outcome of esophageal perforations in adults: systematic review and meta-analysis of 75 studies. *World J Surg* 2013, 37(5):1051

Biffl W, Moore EE: Management guidelines for penetrating abdominal trauma. *Curr Opin Crit Care* 2010, 16(6):609–617

Bordoni V, Sacchi A, Cimini E, et al. An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2272–75

Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 139–48

Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 438–42

Brøchner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:43.

Brown JB, et al: Mechanism of injury and special consideration criteria still matter: an evaluation of the National Trauma Triage Protocol. *J Trauma* 2011, 70:38–45

Burkhard-Koren NM, Haberecker M, Maccio U, et al. Higher prevalence of pulmonary macrothrombi in SARS-CoV-2 than in influenza A: autopsy results from ‘Spanish flu’ 1918/1919 in Switzerland to Coronavirus disease 2019. *J Pathol Clin Res* 2021; 7: 135–43

Busse LW, Chow JH, McCurdy MT, Khanna AK. COVID-19 and the RAAS-a potential role for angiotensin II? *Crit Care* 2020; 24: 136

Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients’ B cells. *Cell* 2020; 182: 73–84.e16

Carney N, Totten AM, O’Reilly C, et al: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2015

Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1135–40.

Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Immunophenotyping of circulating leukocytes reveal non-specific activation of innate and adaptive immune systems in multi-system inflammatory syndrome of childhood temporally associated with SARS-Cov-2 infection: descriptive cohort study. *Preprints* 2020; published online July 12. <http://doi.org/10.20944/preprints202007.0252.v1> (preprint)

Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020; 26: 1701–07

Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020; 369: 812–17

Charles J DiMaggio, Jacob B Avraham, David C Lee, Spiros G Frangos, Stephen P Wall. The Epidemiology of Emergency Department Trauma Discharges in United States. *Acad Emerg Med*. 2017 Oct; 24(10):1244-1256

Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- β blockade. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1954–55

Chhabra HS, Kaul R, Kanagaraju V: Do we have an ideal classification system for thoracolumbar and subaxial cervical spine injuries: what is the expert's perspective? *Spinal Cord* 2015, 53:42–48

Cinman NM, McAninch JW, Porten SP, et al: Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. *J Trauma Acute Care Surg* 2013, 74:725–730

Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1124–26

Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: a novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 215–17

De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun* 2020; 11: 3434

Delos Reyes A, Clancy C, Lach J, et al: Conservative management of esophageal perforation after a fall. *Int J Surg Case Rep* 2013, 4(6):550

Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, Wong MD, Clark D, Benjamin ER, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;81:882– 8

Dragan Djordjevic, Goran Rondovic, Maja Surbatovic, Ivan Stanojevic, Ivo Udovicic, Tamara Andjelic, Snjezana Zeba, Snezana Milosavljevic, Nikola Stankovic, Dzihan Abazovic, Jasna Jevdjic, and Danilo Vojvodic. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Hindawi Mediators of Inflammation* Volume 2018, Article ID 3758068, 15 pages

Eapen MS, Lu W, Gaikwad AV, et al. Endothelial to mesenchymal transition: a precursor to post-COVID-19 interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? *Eur Respir J* 2020; 56: 2003167

Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: Comprehensive population-based assessment. *World J Surg* 2010;34:158–63

Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun* 2020; 11: 5493

Florian Bösch, Martin K. Angele, Irshad H. Chadury. Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Mil Med Res*. 2018 Oct 26;5 (1): 35

Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ* 2020; 370: m3001

Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat Immunol* 2021; 22: 32–40

Galson JD, Schaetzle S, Bashford-Rogers RJM, et al. Deep sequencing of B cell receptor repertoires from COVID-19 patients reveals strong convergent immune signatures. *Front Immunol* 2020; 11: 605170

Gattinoni L, Marini JJ, Camporota L. The respiratory drive: an overlooked tile of COVID-19 pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1079–80

Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020; 11: 29

Goralnick E, Gates J: We fight like we train. *N Engl J Med* 2013, 368(21):1960–1961

Grant AL, Ranger A, Young GB, et al: Incidence of major and minor brain injuries in facial fractures. *J Craniofac Surg* 2012, 5:1324–1328

Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* 2021; 590: 635–41

Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1201–08

Hall ME, Hall JE, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th Edition, 2021, s:436-458

Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res* 1999; 84: 695–703

Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: an opening for new treatment options? *J Biol Chem* 2020; 295: 15418–22.

Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020; 16: e9610

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280.e8

Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020; 182: 429–446.e14

Hui D.S., Azhar I.E., Madani T.A., Ntoumi F., Kock R., Dar O., Ippolito G., Mchugh T.D., Memish Z.A., Drosten C. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.: IJID: Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 2019;2020(91):264–266

J.W. Simmons, M. F. Powell. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*, 2016, 117 (S3): iii31-iii43

Jirak P, Larbig R, Shomanova Z, et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 37–46

Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–47

Kox M, Frenzel T, Schouten J, van de Veerdonk FL, Koenen HJPM, Pickkers P. COVID-19 patients exhibit less pronounced immune suppression compared with bacterial septic shock patients. *Crit Care* 2020; 24: 263

Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, et al. Hyperferritinemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2020; 48: 459–65

Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020; 584: 457–62

Lehnert BE, Sadro C, Monroe E, et al: Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. *Emerg Radiol* 2014, 21:67–74

Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit Care* 2020; 24: 110

Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M., Lau E.H.Y., Wong J.Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020:10–1056.

Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 842–44

Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763

Low GM, Inaba K, Chouliares K: The use of anatomic zones of the neck in the assessment of penetrating neck injury. *Am Surg* 2014, 80(10):970

Lu H., Stratton C.W., Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* 2020:10–1002

M. Surbatovic, M. Veljovic, J. Jevdjic, N. Popovic, D. Djordjevic, and S. Radakovic, “Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma,” *Mediators of Inflammation*, vol. 2013, Article ID 362793, 11 pages, 2013.

Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24: 288

Mahawong P, Srisuwan T: Bilateral segmental renal artery thrombosis from blunt abdominal trauma: a rare presentation. *Urol J* 2013, 10:1154–1156

Makhani M, Midani D, Goldberg A, et al: Pathogenesis and outcomes of traumatic injuries of the esophagus. *Dis Esophagus* 2014, 27(7):630

Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest* 2020; 130: 4694–703

Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355–62.

Monneret G, Cour M, Viel S, Venet F, Argaud L. Coronavirus disease 2019 as a particular sepsis: a 2-week follow-up of standard immunological parameters in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1764–65

Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int* 2020; 139: 105730

Ni L, Ye F, Cheng M-L, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity* 2020; 52: 971–977.e3

Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1773–78

Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9: 23–35

Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, Placido S, Buonerba C. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Future Sci OA* 2020; 6: FSO605

Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108132

Payen D, Cravat M, Maadadi H, et al. A longitudinal study of immune cells in severe COVID-19 patients. *Front Immunol* 2020; 11: 580250

Pereira BM, de Campos CC, Calderan TR, et al: Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World J Urol* 2013, 31:913–917

Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol.* 2018;4(2):vey035

Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590–92.

Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 762–68

Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: a mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care* 2020; 43: 1416–26

Rhee P, Joseph B, Pandit V, Aziz H, Vercruysse G, Kulvatunyou N, et al. Increasing trauma deaths in the United States. *Ann Surg* 2014; 60:13– 21

Sadegh Beigee F, Pourabdollah Toutkaboni M, Khalili N, et al. Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 153228

Saw MM, Chamberlain J, Barr M, et al: Differential disruption of blood-brain barrier in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014, 20:209–216

Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 2518–20

Scharenberg M, Vangeti S, Kekäläinen E, et al. Influenza A virus infection induces hyperresponsiveness in human lung tissue resident and peripheral blood NK cells. *Front Immunol* 2019; 10: 1116

Schmidt ME, Varga SM. The CD8 T cell response to respiratory virus infections. *Front Immunol* 2018; 9: 678

Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 442–47

Shi H, Wang W, Yin J, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8⁺ T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia. *Cell Death Dis* 2020; 11: 429

Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell* 2020; 182: 1401–1418.e18

Siram SM, Gerald SZ, Greene WR, et al: Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. *Am J Surg* 2010, 199:566–570

Siswanto GM, Gani M, Fauzi AR, et al. Possible silent hypoxemia in a COVID-19 patient: a case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 60: 583–86

Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia* 2020; 75: 724–32

South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318: H1084–90

Spinetti T, Hirzel C, Fux M, et al. Reduced monocytic human leukocyte antigen-DR expression indicates immunosuppression in critically ill COVID-19 patients. *Anesth Analg* 2020; 131: 993–99

Surbatovic M, Veljovic M et al. Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:362793

Tausch TJ, Morey AF, Scott JF, et al: Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. *J Urol* 2014, 192: 1720–1724

Ter-Grigorian AA, Kasyan GR, Pushkar DY: Urogenital disorders after pelvic ring injuries. *Cent European J Urol* 2013, 66:352–356

Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–26

Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 14–20

Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020; 57: 102833

Wang S, Qiu Z, Hou Y, et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. *Cell Res* 2021; 31: 126–40

Wei P-F, ed. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1087–95

Weis S, Scherag A, Baier M, et al. Antibody response using six different serological assays in a completely PCR-tested community after a COVID-19 outbreak—the CoNAN study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 470.e1-470.e9

Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov* 2020; 6: 31

Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; Doi: 10.7326/M20-2003

Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 1070–76

Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 103–21

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465–69

Wu H, Zhu H, Yuan C, et al. Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2010895

Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158: 1831–1833.e3

Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81

Yao XH, He ZC, Li TY, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res* 2020; 30: 541–43

Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21: 746–55

Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370: eabd4570

Zhou J, Chu H, Li C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis* 2014; 209: 1331–42

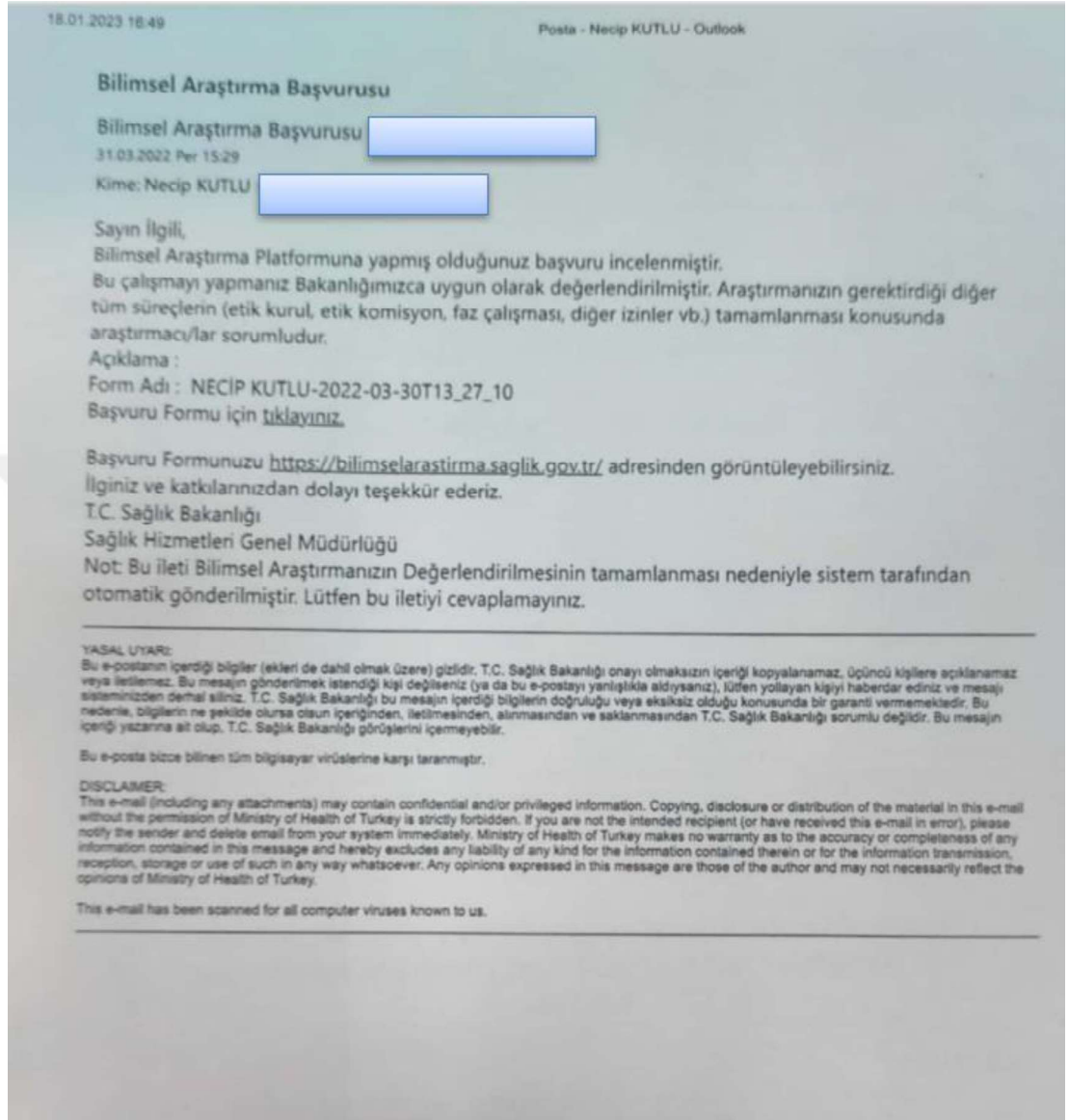
Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; 7: 998–1002

Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 883–890.e2

Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31: 1068–1077.e3

10. EKLER

EK 1.



EK 2.

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.01.2022-E.232787



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği

Sayı : E-61804347-100-232787
Konu : Eğitim - Öğretim İşleri (Prof.Dr.Necip
Kutlu hk.)

19.01.2022

Sayın Prof. Dr. Necip KUTLU

İlgi : 15.12.2021 tarihli ve 209339 sayılı yazı.

İlgi yazınızda bildirilen "Travma ile başvuran Covid-19 hastalarının nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirilmesi" isimli Dr.Hale Nur Can'a ait doktora tez çalışması için Etik Kurul Onayı alındıktan sonra geçerli olmak kaydı ile, hasta mahremiyetini korumaya engel teşkil etmeyecek nitelikte veriler ile anonimleştirilmiş istatistiklerin verilebilmesi Başhekimliğimizce uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. İsmet TOPÇU
Başhekim

Ek: Eğitim - Öğretim İşleri (Prof. Dr. Necip KUTLU Hk.) (1 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSM8L15CP1 Pin Kodu :25762 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=4049&eD=BSM8L15CP1&eS=232787>
Adres:Manisa Celal Bayar Üniversitesi Uncubozköy Sağlık Kampüsü Bilgi için: Figan Örtüler
Telefon:(0 236) 4444228 Faks:(0 236) 2338040 Unvanı: Memur
e-Posta:bashekimlik@cbu.edu.tr Elektronik Ağ:http://hastane.cbu.edu.tr
Kep Adresi:celalbayeruniversitesi@hs01.kep.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	16/ 03 / 2022 / 20.478.486 / 1249						
ARAŞTIRMANIN ADI	Travma ile başvuran Covid-19 hastalarının nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının değerlendirilmesi						
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Necip Kutlu - Fizyoloji Ana Bilim Dalı						
ARAŞTIRMA EKİBİ	Uzm. Dr. Hale Nur Can,- Dr. Öğretim Üyesi Fatma Can						
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☐ YÜKSEK LİSANS - DOKTORA TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	22 / 02 / 2022 / Tarih ve 255433 Sayılı; araştırma dosyası						
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, sağlık bakanlığından covid-19 çalışma izni alınması gerektiğine oy birliği ile karar verilmiştir.						
Unvanı/Adı/Soyadı		Araştırma ile ilişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Unvanı /Adı /Soyadı		Araştırma ile ilişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD		☐	☐	Doç. Dr. Kadir YILDIZ Spor Bilimleri Fakültesi		☐	☐
Prof. Dr. Özge YILMAZ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD		☐	☐	Dr. Öğr. Üyesi Murat AKSU Tıp Tarihi ve Etik AD		☐	☐
Prof. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD		☐	☐	Doç. Dr. Nurgül Güngör TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü		☐	☒
Prof. Dr. Zeliha ÜNLÜ FTR AD.		☐	☐	Mukadder YILMAZER Avukat		☐	☒
Prof. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD		☐	☒	Sivil Üye Hüseyin TUNÇAY		☐	☐
		☐	☐			☐	☐

Etik Kurulumuzun kararı yukarda belirtilmiştir. Araştırmanız Herhangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme – Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname – Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Murat DEMET
BAŞKAN

EK 4.



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : E-74547675-302.14.01-179129
Konu : Hale Nur CAN'ın Tez Konusu Değişikliği
Hk.

01.11.2021

SBE FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüz 26.10.2021 tarih ve 32/14 sayılı yönetim kurulu toplantısında Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Hale Nur CAN'ın 08/11/2019 tarih ve 36/22 sayılı yönetim kurulu toplantısında belirlenen **"MCBÜ Hastanesi'ne Başvuran 12 Yaş Altı Kafa Travmalı Hastaların Elektroensefalografi Tetkikinin Fourier Analizi İle Değerlendirilmesi ve Bilgisayarlı Beyin Tomografisi İle Kıyaslanması"** başlıklı tez konusunun değiştirilmesi ve tez başlığının etik kurul onayı alınması kaydı ile (etik kurul gerekli ise) **"Travma İle Başvuran Covid-19 Hastalarının Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi"** olarak değiştirilmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

Gereğini ve bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ömer TETİK
Enstitü Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSFNPYCKSH Pin Kodu :40403

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=4049&eD=BSFNPYCKSH&eS=179129>

Adres:Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Uncubozköy Kampüsü Manisa

Telefon:(0 236) 2360989 Faks:(0 236) 2382158

e-Posta:saglik.evrak@cbu.edu.tr Elektronik Ağ:saglikbe.cbu.edu.tr

Kep Adresi:celalbayeruniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Çisem Tutan

Unvanı: Sürekli İşçi



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tez Adı : TRAVMA İLE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARININ
NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezime ilişkin **12/02/2023** tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % **10**'tür.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

24.02.2023

Adı Soyadı : Uzm. Dr. HALE NUR CAN
Öğrenci No : 171363001
Anabilim Dalı : Fizyoloji
Programı : Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.

Prof. Dr. NECİP KUTLU

ASLI GİBİDİR

Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orijinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.
- Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)
- 5-İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir; aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süre gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

11. ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı ve Soyadı : Hale Nur CAN

Yabancı Dili, Seviyesi, Sınav ve Derecesi

(Yurtiçi ve/veya Yurtdışı) : İngilizce, YÖKDİL: 66,25; ÜDS: 67,5

Anabilim Dalı : Acil Tıp Anabilim Dalı

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi	2003-2009
Doktora/S.Yeterlik/Tıpta Uzmanlık	Acil Tıp Anabilim Dalı	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014-2018
Doktora	Fizyoloji	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi	2018-2023

Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı ve Danışman(lar)ı: Acil servise hafif kafa travması ile başvuran ve beyin bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılan hastaların; Kanada kafa travması bilgisayarlı tomografi isteme kriterleri ile New Orleans kriterlerine göre karşılaştırılması,

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Adnan BİLGE, Dr. Öğr. Üyesi Fatma CAN

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Dr. Ar. Gör.	Afyon Kocatepe Üniversitesi Çocuk Sağ. Ve Hast. Anabilim Dalı	2012-2013
Dr. Ar. Gör.	Afyon Kocatepe Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı	2013-2014
Dr. Ar. Gör.	Celal Bayar Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı	2014-2018
Uzman Dr.	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı	2019- Halen