



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**ATEŞLİ SİLÂH YARALANMASI NEDENİYLE HASTANEMİZE
SEVK EDİLEN YARALILARIN HEMOSTATİK KAN
PARAMETRELERİ İLE SEPSİS TABLOLARI ARASINDAKİ
KORELASYON**

DR. DERYA CAN

**ACİL TIP PROGRAMI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2018**



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**ATEŞLİ SİLAH YARALANMASI NEDENİYLE HASTANEMİZE
SEVK EDİLEN YARALILARIN HEMOSTATİK KAN
PARAMETRELERİ İLE SEPSİS TABLOLARI ARASINDAKİ
KORELASYON**

DR. DERYA CAN

**ACİL TIP PROGRAMI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ERYILMAZ**

**ANKARA
2018**

TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlığı eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bu zor yolculuğu tamamlamamda büyük emekleri olan, uzmanlık tezimin hazırlanması aşamasında bana gösterdiği sabır ve katkıları için değerli eğitim sorumlumuz ve danışman hocam Prof. Dr. Mehmet ERYILMAZ' a,

Acil servisin yoğun ve yorucu temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, tüm acil personeline,

Varlıkları bana armağan olan, yanımda olmalarından huzur duyduğum, uzmanlık eğitimim en zor zamanlarında bile verdikleri moral ve destek ile bugünlere gelmemi sağlayan eşim Yunus Emre CAN' a, kızım Ada CAN' a ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Derya CAN

ÖZET

Amaç: Travma nedenleri arasında harp yaralanmaları normal yaşamdaki olgulara göre farklıdır. Harp yaralanmasına bağlı multitravma hastaları sepsis veya septik şok gibi enfektif komplikasyonlar geliştirmeye yatkındır. Septik komplikasyonlar, multitravma hastalarında geç ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Sepsisin hızlı, uygun ve etkili yönetiminin multiorgan disfonksiyonunu önleyebileceği , mortaliteyi ve klinik sonuçları iyileştirebileceği gösterilmiştir. Ancak sepsisi öngörebilecek ideal bir biyomarker bulunmamaktadır. Bu nedenlerle çalışmamızda ateşli silah yaralanması olan hastaların hemostatik kan parametreleri ile sepsis tablosu arasında korelasyon olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmamızda SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.D Acil Servisi'ne 01.10.2016 ve 31.12.2017 tarihleri arasında ateşli silah yaralanması tanısı ile sevk edilen ve takiplerinde 56'sı sepsis gelişen 56'sı sepsis gelişmeyen olgunun retrospektif olarak incelenmesi şeklinde yapılmıştır. Her olgunun yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile hastane bilgi sisteminden acil serviste alınan kan parametreleri alınarak kayıt edildi. Sepsis gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında hemostatik kan parametreleri açısından istatistiksel olarak fark olup olmadığı SPSS 20.0 ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 56 sepsis gelişmiş olan hasta, 56 sepsis gelişmeyen hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $26,9 \pm 6,676$ tespit edildi. Hastaların hepsi erkekti. Sepsis gelişen hastaların (n=56) %57'sinde (n=32) EYP ile %30'unda (n=17) ateşli silahla yaralandığını ve anatomik olarak yaralanma bölgelerine bakıldığında %64'ünde (n=36) multiple yaralanma olduğunu tespit ettik. Sepsis gelişmeyen hastalarda ise %48'inde (n=27) EYP ile %43'ünde (n=24) ateşli silah ile yaralanma olduğunu ve anatomik bölge olarak %48'inde (n=27) multiple yaralanma, %32'sinde (n=18) ekstremitte yaralanması olduğunu tespit ettik. Hemostatik kan parametrelerinden PLT, PTZ, INR ve Ca değerlerinde sepsis gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve ROC eğrisi ile incelediğimizde ise PTZ ve INR test edilen değerler arasında en iyi tanı performansını gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen verilere dayanarak, ateşli silah yaralanması olan hastalarda PTZ , INR değerlerinde artış ile Ca ve platelet değerlerinde azalma olması klinisyenleri sepsis açısından uyarabilir ve antibiyotik tedavisini başlatmaya veya değiştirmeye yönlendirebilir.

Anahtar sözcükler: kalsiyum, platelet, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, PDW , INR , sepsis , war wound

İNGİLİZCE ÖZET

Objective: Among trauma patients, the facts of war injuries are different from normal life. The wounded multi-trauma patients in war injuries, are prone to enhance infective complications like sepsis or septic shock. Septic complications are one of the main reason in late deaths of multi-trauma patients. It was shown that, the fast, proper and efficient management of sepsis can avoid multi organ dysfunction and can upgrade mortality and clinical results. Currently, there is no ideal biomarker which can predict sepsis perfectly. For this reason, our aim is to research the correlation between hemostatic blood parameters and sepsis statement of the patients which are wounded by firearms.

Methods: Our study was designed as a retrospective research of firearm wounded patients which were admitted to Health Sciences University Gulhane Training and Research Hospital, Department of Emergency Department between October 1st, 2016 and December 31st, 2017. 56 patients with sepsis, 56 patients without sepsis were included. All data including age, sex, blood analysis parameters were recorded from hospital information system. The statistical analyses were performed with SPSS 20.0 package program.

Results: 56 of patients with sepsis, 56 of patients without sepsis were involved in this study. The mean age was $26,9 \pm 6,676$. All patients were male. 57% (n=32) of the patients with sepsis (n=56), were wounded with improvised explosives (EYP) and 30% of them (n=17) were wounded with firearms. It was detected that 64% (n=36) of the sepsis group had multiple lacerations. Among without sepsis group, 48% of them (n=27) were wounded with improvised explosives (EYP) and 43% of them (n=24) were wounded with firearms. Additionally, it was detected that 48% of them had multiple lacerations, 32% of them (n=18) had extremity lacerations. It was established that there was a statistically significant difference between the patients with sepsis and the patients without sepsis in hemostatic blood parameter levels platelet, prothrombin time, international normalisation ratio and Ca^{+2} . In ROC analysis prothrombin time and international normalisation ratio were indicated the best diagnostic performance among studied parameters.

Conclusions: According to the data of our study; the increased PTZ, INR and decreased PLT or Ca^{+2} values of the patients wounded by firearms may be associated with increased sepsis risk and may alert clinicians to early management of sepsis .

Key words: War wound, sepsis, Calcium, platelet, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, PDW, INR.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Travma	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Travma Mekanizmaları	4
2.1.2.1. Künt Travmalar	4
2.1.2.2. Penetran Travmalar	5
2.1.2.2.1.Savaş Silahlarınca Meydana Getirilen Penetran Travmalar	5
2.1.2.2.1.1. Şarapnel Yaralanmaları	6
2.1.2.2.1.2.Mermi Yaralanmaları	6
2.1.2.2.1.3.Mayın Yaralanmaları.....	7
2.1.2.2.1.4.Blast Yaralanmalar	7
2.1.2.3. Elektrik Yaralanmaları	8
2.1.2.4. Radyasyon Yaralanmaları	8
2.1.2.5. Termal Yaralanmalar.....	9
2.1.2.6. Kimyasal Yaralanmalar	9
2.1.3. Travma Hastasına Yaklaşım.....	10
2.1.3.1. Birincil Bakı	10
2.1.3.1.1.Hava Yolunun Sağlanması ve Servikal Omurganın Korunması	11
2.1.3.1.2.Solunumun Değerlendirilmesi.....	11

2.1.3.1.3. Dolaşımın Değerlendirilmesi	12
2.1.3.1.4. Nörolojik Durumun Değerlendirilmesi	12
2.1.3.1.5. Elbiselerin Çıkartılması ve Detaylı Fizik Bakı	13
2.1.3.1.6. Foley Sonda Takılması.....	13
2.1.3.1.7. Gastrik Sonda Uygulanması.....	14
2.1.3.2. İkincil Bakı	14
2.1.3.2.1. Anamnez.....	14
2.1.3.2.2. Fizik Muayene.....	14
2.1.3.3. Üçüncül bakı	15
2.1.3.4. Travma Hastasında görüntüleme yöntemleri	16
2.1.3.4.1. Direkt Grafi	16
2.1.3.4.2. Laboratuvar Testleri	16
2.1.3.4.3. Ultrasonografi.....	16
2.1.3.4.4. Bilgisayarlı Tomografi	17
2.2. Sepsis	17
2.2.1. Sepsis Epidemiyoloji ve İnsidansı.....	18
2.2.2. Sepsis ile İlişkili Tanımlar.....	18
2.2.3. Etyoloji	23
2.2.4. Patofizyoloji	24
2.2.5. Tanıda Görüntüleme Yöntemleri.....	26
2.2.6. Tedavi	27
2.2.6.1. Tedavide Antibiyotikler	32
2.2.6.2. Tedavide Kan Transfüzyonu Kimlere Yapılmalıdır?.....	33
2.2.6.3. Tedavide Steroid Kullanımı	33
2.2.6.4. Tedavide Mekanik Ventilasyon	34
2.3. Hemostazis	34
2.3.1. Sağlıklı Damar Yapısı	35

2.3.2. Başlatma Fazı	37
2.3.3. Amplifikasyon Fazı	38
2.3.4. Yayılma Fazı	39
2.3.5. Sınırlama Fazı.....	41
2.3.6. Kanda Pıhtılaşma Değerleri.....	42
2.3.6.1. Platelet.....	43
2.3.6.2. Platelet Lenfosit Oranı	44
2.3.6.3. Kalsiyum	45
2.3.6.4. PTZ-INR.....	46
3.GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	50
4.1. Katılımcı Özellikleri.....	50
4.1.1. Demografik Bilgiler.....	50
4.1.2. Hastaların yaralanma şekilleri ile anatomik yaralanma bölgeleri	51
4.1.3. Laboratuvar Değerleri ile Diğer Parametrelere İlişkin Tanımlayıcı İstatistik Sonuçları.....	54
4.2. Değerlendirme Sonuçları.....	56
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EK-1 ETİK KURUL ONAY BELGESİ	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	: American College of Chest Physicians
ACES	: Abdominal and Cardiac Evaluation with Sonography in Shock
A.D.	: Anabilim Dalı
ADP	: Adenozin Difosfat
AP	: Anteroposterior
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Time
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
ATLS	: Advanced Trauma Life Support
BLUE	: Bedside Lung Ultrasound in Emergency
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C3a	: Complement 3a
C5a	: Complement 5a
CD14	: Cluster of Differentiation 14
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Santral venöz basınç
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
EYP	: El Yapımı Patlayıcı
FAST	: Focused Assesment Sonography for Trauma
GKS	: Glaskow Koma Skalası

H2RA	: H2 Reseptör Antagonisti
IL	: İnterlökin
IFN- γ	: İnterferon Gamma
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NİMV	: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İCD	: International Statistical Classification of Diseases
İV	: İntravenöz
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MRI	: Magnetic Resonance İmaging
MV	: Mekanik Ventilasyon
M-CSF	: Macrophage-Colony Stimulating Factor
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arteryal Basınç
PAF	: Platelet Aktive Eden Faktör
PAR	: Protease Activated Receptor
PaO ₂ /FiO ₂	: arteryel oksijen basıncı/Fraction of Inspired Oxygen
PEEP	: Positive End Expiratory Pressure
POCUS	: Point-of-Care Ultrasound
qSOFA	: quick SOFA
PGI ₂	: Prostatiklin
PLT	: Platelet

PDW	: Platelet Distribution Width
NLR	: Neutrofil lenfosit ratio
PLR	: Platelet lenfosit ratio
PCT	: Prokalsitonin
Ca	: Kalsiyum
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
PT	: Prothrombin Time
ROC	: Receiver Operating Characteristics
RUSH	: Rapid Ultrasound in SHock
RUSH-HIMAP	: Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SCCM	: Society of Critical Care Medicine
SIRS	: Sistemik İnflamatuar Response Sendromu
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOFA	: Sepsis related Organ Failure Assessment
ScvO ₂	: vena kava oksijen saturasyonu
SPSS.	: Statistical Package for the Social Sciences
TDP.	: Taze Donmuş Plazma
TF.	: Tissue Factor
TFPI	: Tissue Factor Pathway İnhibitor
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör α
USG	: Ultrasonografi

UFH	: Unfraksiyone Heparin
VWF	: Von Willebrand Faktörü
M	: Mikro
\geq	: Büyük Eşit
$>$: Büyüktür
$<$: Küçüktür
cc	: Cubic Centimeter
dk	: Dakika
Gr	: Gram
U	: Unit
Mg	: Miligram
mmHg	: Milimetre civa
Kg.	: Kilogram
Km	: Kilometre
L	: Litre
ml	: Mililitre
V	: Volt

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Grafik 1. Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin ROC Eğriler	60

TABLULAR

Tablo	Sayfa
1. Tablo 1. SIRS Kriterleri.....	19
2. Tablo 2. SOFA skorlaması.....	22
3. Tablo 3. qSOFA kriterleri.....	23
4. Tablo 4. Bireylerin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı	50
5. Tablo 5. Bireylerin Yaşlarına Göre Dağılımı	51
6. Tablo 6. Bireylerde Sepsis Tanılarının Dağılımı.	51
7. Tablo 7. Sepsis gelişen hastaların yaralanma şekilleri ve anatomik olarak yaralanma bölgeleri.....	52
8. Tablo 8. Sepsis gelişmeyen hastaların yaralanma şekilleri ve anatomik olarak yaralanma bölgeleri.....	53
9. Tablo 9. Laboratuvar Değerlerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistik Sonuçları	54
10. Tablo 10. Değerlendirme Kriterlerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistik Sonuçları	55
11. Tablo 11. Değerlendirme Parametrelerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları	56
12. Tablo 12. Bireylerin Sepsis Sonucuna Göre Yaş, Sevk Süresi, GKS ve Vital Bulgularının Değerlendirilmesi.....	57
13. Tablo 13. Bireylerin Sepsis Sonucuna Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	59
14. Tablo 14. Bireylerin Sepsis Sonucuna Göre Hemostatik Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	61
15. Tablo 15. Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin ROC Eğrileri.....	62

16.	Tablo 16. Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin ROC Eğrileri.....	63
17.	Tablo 17. Hemostatik Kan Parametrelerine Göre Sepsis Pozitifliğinin Lojistik Regresyon ile Karşılaştırılması.....	64

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızda travma en ciddi problemlerden biri olup toplumlarda sosyal , ekonomik ve sağlıkla ilgili problemlere neden olmaktadır. Tüm gelişmelere rağmen , 0-40 yaş grubunda ilk sırada , 45 yaş üzerinde ise dördüncü sırada ölüm nedenidir travma(1). Multitravma insan vücudunda baş-boyun , göğüs, karın ve ekstremiteler olmak üzere ; bu dört bölümden en az ikisinin etkilenmesidir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de en büyük toplumsal sorunlardan biridir ve trafik kazaları ilk sırada yer almaktadır(1).

Travma nedenleri arasında harp yaralanmaları normal yaşamdaki olgulara göre farklıdır. Klasik travma pratiğinden farklı olarak harp yaralanmalarında genellikle geniş doku hasarları ve kontaminasyonu görülmektedir.

Sepsis ise vücuttaki enfeksiyonun sistemik olarak belirmesi ve enfeksiyona uygunsuz yanıtın neden olduğu hayatı tehdit edici organ yetmezliğidir. Sepsisin görülme ve tanı konulma sıklığı giderek artmaktadır. Sepsis karmaşık patofizyolojik olayların etkili olduğu, mortalitesi yüksek, tedavisi güç klinik bir tablodur. Sepsisin moleküler düzeydeki patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve agresif, erken dönemde tedavi uygulanmasına rağmen dirençli mikroorganizmaların artışı, yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon görülme oranının yüksek olması, mikroorganizmaların genetik yapısının değişmesi, radyoterapi, kemoterapi ve transplantasyon nedeniyle immünsüprese nüfusun artması sepsis görülme oranının ve mortalite oranının hızla artmasına neden olmaktadır(2).

Optimal tedavilerin uygulanmasına rağmen, septik şokun mortalite hızı ortalama olarak %40’dır(2). Yine 6 aylık süreç içerisinde enfeksiyonun zayıf kontrolü, immün baskılanma, yoğun bakıma ait komplikasyonlar, organ yetmezlikleri ve altta yatan hastalıklara bağlı olarak ölüm riski normal popülasyonla kıyaslandığında yüksek seyretmektedir.

Ateşli silah yaralanmalarında da geniş doku hasarları ve kontaminasyon olması da hastalarda enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır(3). Bu hastalarda enfeksiyon ve üzerine sepsis gelişmesi ise oldukça mortal seyretmektedir. Sepsis tablosunun oluşmasını öngörebilmek ve bu sayede erken tedavi , hastalarda sepsis gelişmesini engelleyebilir ve mortaliteyi azaltabilir. Sepsis tanısı ve prognozunu

öngörmede prokalsitonin, C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri gibi biyomarkerlar kullanılmaktadır. Ancak daha hızlı sonuç veren , güvenilir ve maliyet etkin biyobelirteçlere gereksinim vardır. Bu nedenle çalışmamızda ateşli silah yaralanması olan hastaların hemostatik kan parametreleri ile sepsis tablosu arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmak istenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Travma

Yara ve zedelenme anlamında kullanılan travma kelimesine ilk kez Yunan medeniyetinde rastlanmıştır. Fizyolojik düzensizlik ve yapısal bozukluk ile meydana gelen; kimyasal, mekanik, termal enerjilerin insan vücudunda yol açtığı hasarlar ve hayatın temel öğelerinin etkilenmesidir.

Baş ve boyun, toraks, batin ve ekstremitte bölgelerinden en az 2'sinde hasar olması veya en az iki büyük kemik kırığı multitravma olarak değerlendirilmektedir. Multitravma tanımıyla ilgili net kaideler olmamakla birlikte en az iki vücut boşluğu ya da bölgede hasar görülmesi olarak belirtilmektedir(1)

2.1.1.Epidemiyoloji

Acil servislere yapılan başvuruların büyük bir kısmını da travma sonrası yaralanmalar oluşturmaktadır. ABD'de acil servise başvuran tüm hastalar içinde travma hastaları % 40'lık bir orana sahiptir (1). Türkiye'de bu konuyla ilgili büyük bir çalışma yapılmamıştır , ancak çeşitli yayınlarda acil servise tüm başvuruların %7-20'si olduğu belirtilmektedir (2).

ABD'de travma vakaları, 0-44 yaş aralığında birinci ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (2). Ülkemizde ise nüfusun %81,8'inde ve ortalama olarak 0-44 yaş aralığında mevcut olduğu bilinmektedir. 0-40 yaş aralığındaki insanlarda birinci ölüm nedeni iken 45 yaş üzerinde dördüncü sıradadır. Bu ölümlerin % 50'si ilk birkaç dakikada gerçekleşirken %30'u ilk 3 saatte ; %20'si ise ilk 3-4 günden sonra meydana gelmektedir. (3-5) Travmaya bağlı ölümlerde %30'luk bir oranı hastaneye transfer sürecinde veya acil servislerdeki müdahale ve tanı sürecinde oluşmaktadır. Uygun ve zamanında yapılan müdahale ile mortalite oranı ciddi şekilde azaltılabilmektedir

Ülkemizde, travma nedeni ile ölümler incelendiğinde trafik kazalarının birinci sırada iş kazalarının ise ikinci sırada yer aldığı görülmektedir (6).

Travma, genç insanlarda sakatlık ya da iş göremezlik gelişmesine yol açarak ağır psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunların ortaya çıkmasına sebep olur. Eğer uygun tedavi uygulanırsa bu olguların %80'i normal yaşamlarına dönebilmektedir

2.1.2.Travma Mekanizmaları

Travmaları oluş şekline göre ; trafik kazası, ateşli silah yaralanması , bomba , düşme vb; kimyasal asit ve alkol yanıkları, termal travmalar olarak mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Fakat esas olarak künt ve penetran travmalar olmak üzere 2 ana başlıkta incelenmektedir.

Trafik kazası, yüksekte düşme, darp gibi olaylar künt travma grubunda incelenirken; ateşli silah yaralanması, delici kesici alet yaralanmaları penetran travma grubunda incelenmektedir. EYP vb yaralanmalar ise künt ve penetran yaralanmaların ikisini de kapsamaktadır (7).

Künt travma olgularında tanı koymak penetran yaralı olgulara göre daha zordur. Çünkü künt travmalı olgularda hasar beklenenden daha geniş bir alanı kapsamaktadır. Künt travmalı olgular yüksek ve düşük enerjili olmak üzere kendi içinde 2 gruba ayrılmaktadır. Yüksek enerjili grup içinde 32 km/saat'ten daha süratli giden bir araba içinde iken yaralananlar, kaza sonucu arabadan fırlayanlar, aracın çarpması ile yaralanan yayalar sayılabilmektedir(8). Düşük enerjili yaralanmalar içinde ise bisiklet kazaları, darp olguları örnek verilebilmektedir .

Penetran yaralanmalar ise kendi içerisinde penetre olan cisme göre; delici kesici alet yaralanması, ateşli silah yaralanması gibi sınıflandırılabilir(9).

2.1.2.1.Künt Travmalar

Künt travmada vücut bütünlüğü bozulmadan travma etkileri ortaya çıkmaktadır. Hasar dokunun toleransı aşıldığında ortaya çıkar. Aynı enerjinin küçük alana hızlı uygulanması daha fazla hasar oluşmasına neden olur(10).

Künt travma nedenleri arasında yüksekte düşme, trafik kazaları, darp olguları bulunmaktadır. Bu olgularda tanıda gecikme yaşanması mortaliteyi arttırmaktadır. Yüksek kinetik enerjili travmalar daha hızlı ve yoğun etki gösterir .

Bu durum savaşta , çatışma sırasında gürültü , ses , stres malzeme yetersizliği gibi nedenlerle hastanın klinik durumunda kötüleşmeyle seyredebilir. Savaşta künt travmaya bağlı ciddi yaralanmaların tanınması penetran yaralanmalara göre daha zor olmaktadır.

Günümüzde sık karşılaştığımız operasyonlarda tuzaklanmış bombaların patlaması ile binalar çökmekte ve bu binalarda bulunan personelde künt yaralanmalar oluşmaktadır.Bu durum nedeni ile sağlıkçı personelin künt ve penetran yaralanmalarla ilgili daha fazla bilgisinin olması gerekmektedir.

2.1.2.2.Penetran Travmalar

Penetran yaralanmalar hareketli cisimlerin enerjisi ile oluşmaktadır. Bu cisimler insan vücuduna girdiğinde dokulara enerjisini vererek yaralanmaya yol açmaktadır.

Enerjilerine göre silah yaralanmaları ; düşük enerjili (bıçak vb) , orta enerjili (tabancalar) , yüksek enerjili (askeri veya av silahları) olarak sınıflanmaktadır.

Savaş cerrahisinde karşılaşılan olgular yüksek kinetik enerjili silahlarla oluşturulan multiple yaralanmalarla karşımıza gelmektedir. Yaranın oluşmasında silah ile olgunun uzaklığı ve fragmanın kitlesi etkilidir.

2.1.2.2.1.Savaş Silahlarınca Meydana Getirilen Penetran Travmalar

Penetran yaralanmalar incelendiğinde; ateşli silahlar ile oluşan yaralanmaların diğer delici kesici alet yaralanmalarına göre daha mortal seyrettiği görülmüştür(3). Araştırmalar göstermiştir ki; deneyimli bir ekip tarafından zamanında müdahale edilmeyen ateşli silah yaralanması ile oluşan göğüs travmalarında ölüm riski yüksektir(4).

Penetran travmalar hareketli fırlayan cismin kinetik enerjisi ile insan vücudunda meydana getirdiği yaralanmadır. Fırlayan cisimlere bağlı; mermi ve metal fragman yaralanması oluşur. Penetran toraks travması temel olarak delici kesici alet yaralanması ve ateşli silah yaralanması olarak ikiye ayrılır. Penetran karın travması ise ; ateşli silah yaralanması, şarapnel yaralanmaları ve delici kesici alet yaralanması

olarak 3 grupta incelenmektedir. Karın içerisine giren yabancı cisimlerin yön değiştirebileceği ve içeride parçalara ayrılıp daha fazla hasara yol açabileceği unutulmamalıdır. Batın travmalarında kanama komplikasyonları ile mortalite artarken , yaralanmanın geç etkisi ile sepsis gelişebilmektedir. Sırt , göğüs alt bölgesi ve pelvise olan penetran yaralanmalar intraabdominal olarak değerlendirilmelidir aksi ispat edilene kadar(11).

2.1.2.2.1.1.Şarapnel Yaralanmaları

Bomba , roket , mayın patlamalarında kabuk parçalarından şarapnel parçaları oluşur. Günümüzdeki silahlarda patlama esnasında rahatlıkla parçalanması için zayıf noktalar oluşturulmaktadır. Böylelikle 1 gr'dan daha az ve daha çok sayıda şarapnel parçası oluşmaktadır. Sıklıkla terörist saldırılarında kullanılan el yapımı patlayıcılarda şarapnel etkisini artırabilmek için patlayıcının çevresine somun, civata , çelik bilye gibi maddeler yerleştirilmektedir.

Genellikle şarapnel yaralanması birden fazla yerde ve giriş deliği geniş olarak meydana gelir. Çıkış delikleri olmayabilir. Şarapnel parçası ilk oluştuğunda hızı yüksek olup yakındaki kişilerde ölümcül olabilecek yaralanmalara yol açsa da hareket ettikçe hızı düşer ve uzaktaki kişilerde hafif yaralanmalara neden olur.

2.1.2.2.1.2.Mermi Yaralanmaları

Mermi yaralanması olan olguda merminin giriş deliği , dokular içerisinde izlediği yol ve genellikle çıkış yarası izlenmektedir. Şarapnel yaralanmasında olduğu gibi çıkış yarası görülmeyebilir. Mermi yaralanması ile oluşan yara merminin çıkıp çıkmamasına bağlı olarak penetran veya delici yaralanma olarak görülebilir(12). Eğer olguda birden fazla mermi yaralanması varsa klinik durum daha kötü seyredebilir. Tabancalarda ve askeri tüfeklerdeki mermi hızları yüksektir ve daha fazla hasara yol açabilir.

2.1.2.2.1.3.Mayın Yaralanmaları

Anti-personel mayınlar genellikle öldürmeyip kişiyi yaralamaktadır. Basıldığında basınç ile patlayanlar ve tuzaklamaya dokunulduğunda şarapnel oluşturarak patlayanlar olarak iki ana grupta incelenir.

Bu mayınlar oluşturdukları etkilere göre 3 tipte yaralanma oluşturur. Tip 1’de personel mayına basar ; patlama ve lokal primer blast etki ile aynı tarafta travmatik ampütasyon , diğer bacakta ve genitallerde yaralanmalar oluşabilir. Tip 2’de personel tuzaklamaya dokunduğunda patlamaya neden olur ve şarapnel parçaları ile yaralanma oluşur . Bu tipteki yaralanmalarda yaralanmanın ciddiyeti personelin patlamaya olan mesafesine bağlı olarak değişir. Tip 3’te personelin mayına dokunması sonrası patlama oluşur ve ellerde kollarda yüz ve göğüs bölgesinde yaralanma oluşur.

2.1.2.2.1.4.Blast Yaralanmalar

Patlayıcılara bağlı oluşan blast yaralanmaların etkileri birincil, ikincil, üçüncül ve dördüncül olmak üzere 4 ana başlıkta incelenir.

Birincil etki şok dalgalarının etkisi ile yani direkt basınç etkisi ile oluşur. Bu yaralanmalarda en sık gördüğümüz timpanik membran rüptürüdür. Bu yaralanmalardaki ölümcül olan ise blast akciğeri olarak da tanımlanan akciğer alveol ve kapillerlerinin rüptürüdür.

İkincil etki patlamayla oluşan şarapnel parçaları ile etrafa saçılan taş toprak gibi maddelerin etkisiyle olan yaralanmalardır.

Üçüncül etki patlama sonrası oluşan gazların meydana getirdiği rüzgar etkisiyle olan yaralanmalardır. Bunlar tüm vücutta parçalanmadan travmatik amputasyonlara kadar neden olabilirler. Ayrıca bu oluşan rüzgar binada çökmeye yada personel üzerine cisimlerin fırlatılmasına yol açabilir.

Dördüncül etki ise termal ve kimyasal yanıkları ifade etmektedir. Yanık vakalarında gözden kaçırılan noktalar; toksik gazların veya maddelerin inhale edilmesidir.

Bir kronolojik sıralama yaparsak patlamadan sonra ilk olarak birincil etki , daha sonra sırasıyla ikincil , üçüncül ve dördüncül etkiler ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda diğer üç tip yaralanma birincil yaralanma etkilerini gizleyebilmekte ve buna bağlı mortaliteye kadar uzanan komplikasyonlara yol açmaktadır(13).

Blast etkiye maruz kalmış personelde hiçbir yaralanma olmayabileceği gibi korunmamış personelde tüm vücut da etkilenebilir. Kapalı alandaki yaralanmaların genellikle açık alandaki yaralanmalara göre mortalitesi daha yüksektir. Blast etkiye bağlı yaralanmalar; patlayıcının özelliği , hazırlanış şekli , personel ile patlayıcının mesafesi , olayın açık ve kapalı alanda olması gibi etkenlere göre değişiklik gösterir.

Patlayıcının kuvveti ile oluşan basınç, şok dalga hızı ve yaralanmanın derecesi doğru orantılıdır. Patlayıcı miktarı arttıkça çıkan patlama gazı ve personeli etkileme menzili uzamaktadır (14). Yaralanmalar genellikle solid organlar ile bu organlara bitişik içi boş organlarda oluşmaktadır. Personelin patlayıcıya yakınlığına bağlı olarak; amputasyonlar, anatomik boşluklarda açılma ve tüm vücut bütünlüğünün bozulmasına kadar etkiler olabilmektedir.

2.1.2.3.Elektrik Yaralanmaları

Elektrik yaralanması sonucu; alev yanığı, disritmiler, yumuşak doku hasarı ve kardiyak arrest gelişebilir. 1000 V altı elektrik kaynağı ısı yanığı yada nöromüsküler yaralanmaya neden olurken, uzun süreli maruziyet sonucu kardiyak disritmilere neden olabilir. 1000 V üzeri elektrik kaynağı ise; giriş - çıkış bölgelerinde termal yanıklara, kas, sinir ve tendon hasarına neden olabilir. Elektrik yaralanmalarının ciddiyeti , elektrik kaynağının voltajına, temas süresine, koruyucu elbisenin tipine bağlı olarak değişmektedir. Bu yaralanmalarda genellikle etkiler vücudun görünen bölgelerinde olmadığı için yaralanmanın derecesi tam olarak anlaşıl原因abilir ve bu nedenle kompartman sendromu, derin kas, sinir ve vasküler hasarlar ile rabdomyoliz görülebilmektedir.

2.1.2.4.Radyasyon Yaralanmaları

Radyasyon yaralanmaları iyonizan radyasyona bağlı yada patlama sonrası blast yaralanmalara ek olarak görülebilir. Yüksek miktarda radyasyon termal

yanıklara da neden olabilir. İyonizan radyasyon yaralanması kararsız serbest radikal oluşması ile etki gösterir. Etkileri akut veya kronik olabilir. Uzun dönem hasarlar nükleer membrana ve hücre DNA'sına verdiği zarar sonucu ortaya çıkar. Yüksek dozda radyasyon mortaliteye kadar götürebilir. Düşük dozlarda (1-2.5 gray) kemik iliği depresyonu ve pansitopeni görülürken , daha yüksek dozlarda (8-12 gray) karın ağrısı, bulantı, kusma ve ciddi diyare görülebilir. 30 gray ve daha üzeri dozlarda ise solunum yetmezliği, vazomotor kollaps ve ölüm ortaya çıkabilir.

2.1.2.5.Termal Yaralanmalar

Termal yaralanmanın mekanizmasına baktığımızda alev, ateşle temas veya buhar teması ile oluşan protein denatürasyonu ve doku harabiyeti olduğunu görürüz. Yanan maddenin ısısı, yanan madde ile temas süresi ve yaralanmaya maruz kalan doku tipine göre hasar derecesi değişmektedir. Buhar maruziyet süresine göre tam kat yanığa neden olabilmektedir. İnhalasyon yanıkları ise 3 mekanizma ile ortaya çıkar. Birinci mekanizmada , solunum yollarına doğrudan ulaşan ısı etkisiyledir. İkinci mekanizmada; solunum yollarındaki epitel ile etkileşime giren yanıcı madde partiküllerinin etkisiyle meydana gelir. Üst solunum yolu; konkalar, burun kılları ile toz, duman ve yabancı partikülleri filtrelemektedir. Bu parçacıkların üst solunum yolunu aşması karbon parçacıklarının alt solunum yoluna ulaşmasına ve bronkospazma yol açabilir (15). Üçüncü mekanizma ise karbonmonoksit, siyanür ve diğer hidrokarbonlar gibi toksik yan maddelerin neden olduğu yaralanmalardır.

2.1.2.6.Kimyasal Yaralanmalar

Kimyasallar dokuda protein denatürasyonuna yol açarak yanıklara neden olmaktadır. Asit veya alkali maddeler ciltten temizlense bile doku hasarına yol açmaya devam etmektedir.

Beyaz fosfor 548 °C'de erirken 464 °C'de oto-ateşlenme derecesi vardır. Bu derecenin üzerindeki sıcaklıklarda beyaz fosfor yanmaya başlar. Bunun sonucunda ekzotermik reaksiyon ve büyük yanıklar meydana gelir. Beyaz fosforun parçacıkları temizlenene kadar oksidasyona ve yanma işlemine devam eder. Bu özelliklerinden dolayı patlayıcılarda ve savaş bombalarında kullanılmaktadır.

2.1.3.Travma Hastasına Yaklaşım

Travma vakaları incelendiğinde en sık ölüme yol açan etkenler; kardiyopulmoner dolaşımında bozulma, vital organlardaki oksijenizasyon bozukluğu veya masif santral sinir sistemi yaralanmalarıdır. Yetersiz ventilasyon ile beyin sapındaki düzenleyici merkezlerde bozulmalara neden olan masif santral sinir sistemi hasarları; dolaşımı ve doku oksijenizasyonunu bozarak ölümlere neden olur.

Amerika Cerrahları Birliği (American College of Surgeons) tarafından oluşturulan İleri Travma Yaşam Desteği (Advanced Trauma Life Support-ATLS) kılavuzuna göre travma hastalarının ilk değerlendirilmesinde; birincil bakı, resüsitasyon, ikincil bakı ve yapılabiliriyorsa kesin tedavi veya hastayı kesin tedavi yapılabilecek uygun bir merkeze sevk için değerlendirmeyi içermektedir (16).

2.1.3.1.Birincil Bakı

Birincil bakı ani olarak gelişen ve hayati tehlike oluşturan durumların tanınması ve bu sorunların tedavisidir. Birincil bakının kolay hatırlanması için de “ABCDE” şeklinde bir sıralama meydana getirilmiştir .’Airway maintenance with cervical spine protection: Hava yolunun sağlanması ve servikal omurganın korunması - **B**reathing: Solunumun değerlendirilmesi ve ventilasyonun sağlanması - **C**irculation: Dolaşım ve kanama kontrolü - **D**isability: Nörolojik durumun değerlendirilmesi - **E**xposure and **E**nviromental control: Elbiselerin çıkartılması, detaylı fizik bakı ve çevresel kontrolü ‘

İlk değerlendirmede hayati tehdit eden durumlar tespit edilerek tedaviye başlanmalıdır. Birincil bakının süresi ise 10 dakikayı geçmemelidir.

2.1.3.1.1.Hava Yolunun Sağlanması ve Servikal Omurganın Korunması

Travma vakaları için bu ilk aşamada havayolu tıkanıklığının mortalite açısından önlenabilir sebeplerin başında geldiği tespit edilmiştir(17). Bu nedenle, havayolunun değerlendirilmesi ve yönetimi birincil bakıdaki en önemli aşamadır.

Basit sorular ile bilinci açık hastada havayolu açıklığı değerlendirilebilir. (örn: İyi misiniz? Ne oldu?). Doğru cevap veren travma vakasında hava yolunun açık, solunum ve serebral fonksiyonların yeterli olduğunu düşünebiliriz.

Eğer bilinci açık hastada sorulara uygun cevaplar veriyor fakat hırıltılı ve zorlu soluk alıyorsa, yardımcı solunum kaslarını kullanıyorsa, hasta siyanotik ve ajite ise öncelikle üst solunum yollarındaki bir tıkanıklıktan şüphelenmeli ve buna yönelik tedavi yapmalıyız. Sorulara cevap vermeyen hastada bilinç kapalıdır ve hava yolu açıklığını sağlayamayacağı için bu hastalarda manevralarla hava yolu açıklığı sağlamamız gerekir. İlk manevra jaw thrust manevrası ve airway yerleştirmektir. Bu manevralara rağmen hava yolu açıklığı sağlanamadıysa ileri hava yolu kontrolü sağlanmalıdır(endotrakeal entübasyon, iğne krikotiroidotomisi ve cerrahi krikotiroidotomi). Hava yolu açıklığı sağlanırken servikal travma ihtimali unutulmamalı ve hastaya boyunluk takılarak immobilizasyon sağlanmalıdır.

2.1.3.1.2.Solunumun Değerlendirilmesi

Hava yolu açıklığı sağlandıktan sonra, solunum, oksijenizasyon ve ventilasyonu değerlendirmeye geçilmelidir. İlk olarak boyun ve göğüs bölgesinde gözle görünür yaralar değerlendirilerek solunum oranı ve sayısı kaydedilir. Özellikle bilinci kapalı olan vakalarda; hava yolu kontrolünde ve entübasyonda kırık şüphesi olan vakalarda , orta ve ön fossada kafatası kırığı şüphesi yoksa nazal entübasyon düşünülebilir. Solunum yolu açıklığı için jaw trust manevrası yapılır, ağız içi temizlenir ve airway konulur.Yetersiz oksijenlenme gözlenen şuuru kapalı vakalarda orotrakeal entübasyon uygulanır. Entübasyon yapılamayan vakalarda acil trakeostomi endikasyonu vardır (18).

Oksijen monitörizasyon, arteriyel kan gazları takibi, solunum paterninin gözlenmesi önemlidir. Travma vakalarında tansiyon pnömotoraks, açık pnömotoraks,

hemotoraks, yelken göğüs vb. acil durumlar değerlendirilmelidir. Hipotansiyon, azalmış solunum sesleri, trakeada deviasyon, boyun venlerinde genişleme , göğüs duvarında cilt altı amfizemi ve siyanoz tansiyon pnömotoraksı düşündürür. İğne torakostomi ardından tüp torakostomi gerektirir.

2.1.3.1.3.Dolaşımın Değerlendirilmesi

Mortaliteye yol açabilecek ciddi eksternal kanamalar bu aşamada kontrol altına alınmalıdır. Oluşan bu eksternal kanamaların kontrolünde; elle kanayan bölgenin üzerine direkt basınç uygulama, kanayan ekstremitenin elevasyonu, turnike uygulaması ya da tansiyon aletinin kafi ile kanayan bölgenin proksimalinden kompresyon yapma gibi yöntemler kullanılabilir. Bu uygulamalar ile kanama durdurulamaz ise hemostatik ajanlar kullanılabilir. Hipotansif olan ya da cildi nemli, soğuk, soluk olan hastalarda genellikle kanama mevcuttur ve kanamanın miktarı ile mortalite doğru orantılıdır(19). Bu nedenlerle travmalı bir olguda hipotansiyon varsa aksi ispatlanana kadar hemorajik şokta kabul edilmelidir. Travmalı hastalarda genellikle kanamaya bağlı şok gelişse de tansiyon pnömotoraks veya kardiyak tamponatın da bu sebepler arasında olabileceği unutulmamalıdır(18).

Geniş bir intravenöz yoldan 20 cc/kg olacak şekilde serum fizyolojik replasmanı sağlanmalıdır. Yaşlı travma olgularında kalp yetmezliği nedeniyle kardiyak rezervin azalmış olabileceği akılda tutulmalı ve volüm yüklenmesi konusunda dikkatli olunmalıdır.

Masif kanaması olan ya da kan kaybı devam eden olgulara kristaloid infüzyonunun yanında mümkünse kendi kan grubundan kan verilmeli; kendi kan grubundan kan temin edilemiyor ise bir ünite 0 Rh (-) kan verilebilir (20).

2.1.3.1.4.Nörolojik Durumun Değerlendirilmesi

Travma vakalarında oluşabilecek beyin hasarı, mortaliteye yol açan önemli nedenlerden biridir. Hastalarda hemodinamik stabilite sağlanmadan tam bir nörolojik değerlendirme yapılamamaktadır. GKS 3- 8 arası olduğu durumlar ciddi bir kafa travması olduğunu düşündürür.GKS ‘ nin travma vakalarında 8’in altında olması tek başına entübasyon endikasyonudur. GKS 8- 12 orta, 13- 15 hafif yaralanmaları

gösterir. GKS 3- 4 olan vakaların ise %97'si hayatını kaybeder. Raccoon eyes, battle sign, otore, rinore ve hemotimpanium gibi kafa tabanı kırığını gösteren bulguların varlığı araştırılmalıdır.

2.1.3.1.5.Elbiselerin Çıkartılması ve Detaylı Fizik Bakı

Travmalı hastada tüm giysiler çıkartılarak tüm vücut inspeksiyon ile değerlendirilmelidir(16). Elbiseler mümkünse dikiş yerlerinden kesilmeli ve hasta hareket ettirilmeden çıkartılmalıdır. Hastada penetran bir yara olup olmadığı araştırılmalıdır. Travma vakalarında ilk olarak servikal stabilite sağlanmalı ve muayene edilmelidir. Diğer dikkat edilmesi gereken nokta hastanın hipotermiden korunmasıdır. Hipotermi; koagülopati ve multipl organ yetmezliğine yol açabilir. Bu nedenlerden dolayı hasta soyulduktan sonra hipotermiden korumak amaçlı üzerine battaniye örtülmesi, resüsitasyon bölümünün ısıtılması, intravenöz verilecek sıvıların ısıtılarak verilmesi gibi koruyucu tedbirler alınmalıdır. Diğer dikkat edilmesi gereken nokta çıkarılan elbiselerin adli olaylarda delil olarak kullanılabilir olması nedeniyle saklanması ve kayıt edilmesidir.

2.1.3.1.6.Foley Sonda Takılması

Foley sonda; sıvı resüsitasyonu değerlendirmede ve takibinde kullanılır. Hastada sıvı resüsitasyonuna yeterli yanıtın olduğunu söyleyebilmek için en az 0.5-1 cc/kg/dk idrar çıkışı olmalıdır..

Foley sonda takılmasında kontrendikasyonlar:

- Hastada eksternal meatusta kan görülmesi
- Skrotumda ya da kadın hastalarda labium majusta ekimoz tespit edilmesi
- Rektal tuşede prostatın yukarı doğru yer değiştirmiş olduğunun tespit edilmesi.

Eğer bu durumlardan biri mevcutsa sistofiks ile mesane kateterizasyonu uygulanmalıdır.

2.1.3.1.7.Gastrik Sonda Uygulanması

Nazogastrik sonda ile gastrik içerik boşaltılmalı ve gastrik dekompresyon sağlanmalıdır. Maksillofasiyal travması olan vakalarda orogastrik yol kullanılabilir. Bu uygulama ile mide içeriğinin akciğere kaçıışı-aspirasyonu engellenmiş olur (18).

2.1.3.2.İkincil Bakı

İkincil bakıda ise hastanın yaşamını tehlikeye sokan tüm yaralanmaların tespiti ve tedavisini kapsar. Yani; ikincil bakının amacı birincil bakıda bakılan her şeyin daha ayrıntılı ve kapsamlı incelenerek gözden kaçabilecek yaralanmaları tespit edebilmektir.

2.1.3.2.1.Anamnez

Hastanın mevcut alerjileri, kullandığı ilaçlar, geçirmiş olduğu hastalıklar, en son ne zaman yemek yediği, travmanın nasıl oluştuğu, hastanın aracın hangi bölümünde oturduğu sorgulanmalıdır. Hastaya acil servise gelinceye kadar uygulanan tıbbi müdahale varlığı, kan ve sıvı replasmanı yapılıp yapılmadığı sorgulanmalıdır.

2.1.3.2.2.Fizik Muayene

Baş bölgesinde; göz muayenesi, mevcut penetran yaralanmalar, rinore, otere, scalp muayenesi, maksillofasiyal travmaların bulguları detaylı bir şekilde araştırılmalıdır.

Servikal bölgede boyun yaralanma şüphesi olan hastalarda her şeyden önce tetkikleri tamamlanmadan servikal immobilizasyon kaldırılmamalıdır. Hastanın nörolojik muayenesinin normal olması omurgada yaralanması olmadığını göstermez. Servikal vertebra muayenesinde hassasiyet bulunması, cilt altı amfizeminin olması ve trakea deviasyonu ayrıntılı muayenede saptanabilir. Hastada boyun anterior kısmında penetran bir travma olması durumunda eksplorasyon şarttır. Eğer bu penetran travma platizma kasını geçiyor ise mutlaka ameliyathane şartlarında eksplorasyon yapılmalıdır(18).

Belirgin göğüs yaralanması olan hastalarda ağrı ve nefes darlığı gelişir. Yapılan inspeksiyonda travmaya bağlı semptomlar ; açık pnömotoraks, yelken göğüs görülebilir. Kostalar , sternum ve klavikula ayrıntılı bir biçimde muayene edilmelidir. Oskültasyonla pnömotoraksta apeksten, hemotoraksta bazalden dinleme yapıldığında bulgular tespit edilebilir. Ayrıca travma vakasında kalp sesleri derinden geliyorsa kardiyak tamponad unutulmamalıdır. Kardiyak tamponad ve tansiyon pnömotoraks gelişen hastalarda boyun venöz dolgunluğu görülür.

Perine, rektum ve vajen muayenede atlanmamalı; bu bölgelerde kanama varlığı, sfinkter tonusu ve laserasyonlar araştırılmalıdır. Üreme çağındaki tüm kadın travma hastalarında gebelik olabileceği unutulmamalıdır.

Tüm vücuttaki kemikler palpe edilerek hassasiyet ve krepitasyon varlığı araştırılmalıdır. Pelvis kırıkları, üretral yaralanmalar detaylı bir şekilde incelenmelidir. Eksternal meatusta kan olması, skrotum ve peniste kan görülmesi üretral yaralanma olduğunu gösterir. Bu hastalarda foley kateter uygulanmadan önce hasta stabil ise üretrogram yapılmalıdır.

Nörolojik muayenede bilinç durumunun değerlendirilmesi, ayrıntılı motor ve duyu muayenesi, ışık refleksi ve pupil boyutlarının değerlendirilmesi gerekir. Güç kaybı ve his kaybı spinal bir yaralanmayı işaret eder. Spinal yaralanma kesin olarak ekarte edilene kadar hastada immobilizasyon sağlanmalıdır. Kafa travması olan bir hastada nörolojik bulgularda kötüleşme oluşması durumunda beynin perfüzyonu değerlendirilmeli ve ventilasyonun yeterli olup olmadığı kontrol edilmelidir (18).

Batın muayenesinde bir özellik olmaması, batın için yaralanma olmadığını göstermez. Travma vakalarında sık aralıklar ile fizik muayene tekrarlanmalıdır. Yapılan kontrol muayenelerinde bulguların değişebileceği unutulmamalıdır.

2.1.3.3.Üçüncül bakı

Hastalarda sekonder bakıdan sonra bile %1-10 arasındaki yaralanmaların atlanabildiği ve bunların geç tespit edilen yaralanmalardan oluştuğu bilinmektedir. Bazı araştırmalarda bu yaralanmaların sebeplerinin; yüksek Injury Severity Score, düşük GKS , yoğun bakım ünitesinde yatış gereksinimi vb gibi nedenleri olduğundan

söz ediliyor. Bu nedenlerden dolayı ‘üçüncül bakı’ kavramı ortaya çıkmış, yani primer , sekonder bakı ve resusitasyon aşamaları sonrasında hastaya yeniden ve sistematik bir muayene yapılmasıdır. Üçüncül bakı; sekonder bakının klinik yatışının ardından tekrarlanması (baştan ayağa muayene) ve klinisyenin gerekli gördüğü yerlerde ek tetkik isteyebilmesidir. Bilinç durumunda değişiklik olanlarda, ağrılı yaralanması olanlarda veya yanıt vermesini zorlaştıracak ek problemi olan olgularda üçüncül bakı taburculuk öncesi tekrarlanabilir.

2.1.3.4.Travma Hastasında Görüntüleme Yöntemleri

2.1.3.4.1.Direkt Grafi

Batın yaralanmalarında yararı sınırlıdır. Perforasyon şüphesi olan olgularda PA akciğer grafisi ile diyafram altındaki serbest hava tespit edilebilir. Çoklu travma vakalarında servikal grafi, PA akciğer grafisi, PA pelvis grafisi istenecek rutin görüntüleme yöntemlerindedir (21). Hastada yüksek enerji transferli olan bir travma varsa yapılacak ilk radyolojik tetkik, resüsitasyon odasında, portable PA akciğer grafisi, lateral servikal grafi ve pelvik grafi olmalıdır. Bu görüntülemeler resusitasyon sırasında yapılabilir, fakat resusitasyonu engellememelidir.

2.1.3.4.2.Laboratuvar Testleri

Travma vakalarında kan glukoz düzeyi, kan alkol düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ilaç düzeyleri değerlendirilmelidir. Doğurganlık çağındaki tüm kadın hastalarda gebelik testi uygulanmalıdır. Üriner sistem yaralanması düşünülen vakalarda tam idrar tetkiki de tanıda faydalı olabilir. Seri hemoglobin takibi hastanın takibinde çok önemlidir. Tek bir ölçüm kanamayı dışlamazken ciddi kanaması olan hastaların ilk hemoglobin düzeyi normal olabilir .

2.1.3.4.3.Ultrasonografi

FAST (Focused Assesment Sonography for Trauma: Travmada odağa yönelik ultrasonografi) olarak bilinen inceleme travma hastasında fizik muayenenin bir parçası olmuştur ve batın içinde kan veya herhangi bir sıvı varlığı ve dalak, karaciğer gibi solid organ parankimleri hakkında kabaca fikir verir. Travmalı

hastanın başvuru anında eğitimli hekimler tarafından uygulanan; kanamanın ve yaralanmanın tespitinde ve hastanın ameliyathaneye, BT' ye veya anjiyografiye transfer kararını vermede kullanılan bir araçtır (22).

2.1.3.4.4.Bilgisayarlı Tomografi

Çoklu travmalı hastalarda vital bulguların stabilizasyonundan sonra en güvenilir tanı yöntemi olan BT ile görüntülemedir. BT'nin noninvaziv olması, çoğu merkezde bulunması, hızlı değerlendirme yapılabilmesi travma hastalarında tercih sebebidir. Travma sonucu oluşan lezyonlar organların ve sistemlerin morfolojisini değiştirip yoğunluk farkı, şekil ve kontur farklılığına sebep olur ve görünür hale gelir. BT travmaya bağlı yaralanmaların türünü ve yerini, olası yabancı cisimleri gösterir ancak pahalıdır, hastanın radyolojiye transferini gerektirir, radyasyon maruziyeti, kontrast madde alerjisi ve kontrast madde nefropatisi gibi negatif yönleri de mevcuttur.

2.2.Sepsis

Yunanca'da 'Sepsis' , " hayvanlarda ve bitkilerde bakteri nedenli oluşan organik bozulma" anlamında bir kelimedir. İlk olarak Homeros'un şiirlerinde "ben çürüdüm" anlamında "sepo" kelimesinin fiil hali olarak kullanılmıştır . "Hipokrat'ın toplu yapıtlarına" bakıldığında ise sepsisin ağların çürümesi anlamında kullanıldığı görülmektedir. Aristoteles, Plutarch ve Galen'in yapıtları incelendiğinde ise sepsis kelimesini Hipokrat ile benzer anlamda kullandıkları görülmüştür. Yaklaşık 2700 yıldır sepsis kelimesi benzer anlamlarda kullanılmıştır.

Tıp tarihindeki en eski ve tanınması en zor sendromlarından biridir. Günümüzdeki tanımına baktığımızdaysa "mevcut enfeksiyona karşı, organizmadaki orantısız yanıtı bağlı gelişen hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu" dur(23,24).

Sepsiste erken tanı, tedaviye erken başlayabilmek için önemlidir. Çünkü enfeksiyondan şüphelenildiği an, mevcut orta derecede organ disfonksiyonu bile hastane içi mortalitenin artışı ile ilişkilidir (25).

2.2.1.Sepsis Epidemiyoloji ve İnsidansı

Sepsis ve septik şok epidemiyolojisi yeterli prospektif kohort çalışma olmadığı için iyi bilinmemektedir. Aslında incelendiğinde sepsis epidemiyolojisiyle ilgili çoğu çalışmanın hastaların taburculukları sonrası konulan tanılara yönelik yapıldığı görülmektedir. Sepsis ve septik şok sıklığında özellikle son yıllarda artış olup, bu oranların daha da yükselebileceği düşünülmektedir. ABD’de 1970’lerin sonlarında, ortalama olarak yıllık 164.000 sepsis vakasının meydana geldiği tahmin ediliyordu (26).

Günümüze kadar, ABD ve diğer ülkelerdeki sepsis oranlarında önemli ölçüde artış olmuştur. Bir uluslararası veri tabanlı retrospektif çalışmada ise 1995-2015 yılları arasındaki sepsis için her 100.000’de 437 kişi/yıl, septik şok için ise her 100.000’de 270 kişi/yıl oranında küresel insidans belirlenmiştir (27). Lakin bu oranlar düşük-orta gelirli ülkelerin verilerini yansıtmamaktadır (27). Sepsis hızının artışının ilerleyen yaş, immüsupresyon ve çoklu ilaç dirençli enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir . Bu hipotez henüz ispatlanmamıştır. Ancak sepsis eğitim ve bilinçlendirme kampanyaları ile ,sepsisin erken tespiti ve kontrol altına alınmasının etkin olacağı düşünülmektedir. Sepsis insidansı, ırk ve etnik gruplara göre farklılık gösterse de Afrikalı-Amerikalı erkekler arasında en yüksek oranda olduğu görülmektedir(26). İnsidansın kış aylarında, muhtemel artmış solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı artış gösterdiği görülmüştür (28).

Ülkemizde ise sepsis insidansı ile ilgili yeterince veri yoktur fakat ABD’deki oranlar ülkemize uyarlandığında yılda ortalama 100.000 sepsis görülmesi beklenebilir. Ayrıca, yapılan bir çalışmada Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal sepsisin oranı %33,1 olarak tespit edilmiştir(29). Başka bir çalışmada ise başka bir yoğun bakım ünitesinde ise bu oran %6,9 olarak tespit edilmiştir(30).

2.2.2.Sepsis ile İlişkili Tanımlar

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) uzlaşma komitesi tarafından ilk defa 1991 yılında toplantı düzenlenmiş, sonrasında 1992 yılında yayımlanmış; 2001, 2005, 2008, 2012 ve 2016

yıllarında ise belli standartları getirmek adına sepsis tanımlaması, evrelemesi ve tedavisi ile ilgili toplantı düzenlenmiştir (31-33). 2008 ve 2012 yıllarında yayınlanan konsensus toplantısındaki tanımlamalar ve 2016 yılında ESICM ve SCCM tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıdaki güncellemeler(24) : Enfeksiyon; normalde steril olan dokulara, sıvılara ve vücut boşluklarına patojen ve potansiyel patojen mikroorganizmaların invazyonuyla gerçekleşen patolojik olaylar(31). Ancak her zaman konağın inflamatuvar yanıtı eşlik etmeyebilir ve klinik tablo asemptomatik veya subklinik olabilir (32). Bakteriyemi; kanda bakterilerin bulunması durumudur(31). SIRS; sistemik inflamatuvar yanıtın enfeksiyona bağlı olan ya da enfeksiyondan bağımsız sebeplerle başlamasıdır. Vücut ısısı, kalp hızı , solunumsal veya beyaz küre sayılarındaki anormalliklerden iki veya daha fazlasının mevcut olması durumu şeklinde tanımlanan Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) kontrolsüz inflamasyon ile karakterize klinik bir sendromdur (Tablo 1) (32).

Tablo 1. SIRS Kriterleri

Vücut sıcaklığı >38 °C veya <36 °C.
Kalp hızı > 90 atım/dakika
Solunum hızı > 20 /dakika veya PaCO ₂ < 32 mm Hg
Lökosit >12.000/mm ³ veya < 4.000/mm ³ (ya da %10'dan fazlası immatür)

Hospitalize edilen çoğu hastada bu kriterlerin enfeksiyon olmadan da mevcut olması nedeniyle, SOFA gibi diğer skorlarla karşılaştırıldığında mortalite tahmininde zayıf olduğu görülmüş ve bu nedenlerle günümüzde sepsis tanısı konulmasındaki önemini yitirmiştir(32). Sistemik inflamasyon bulguları politravmalı, yanıklı, pankreatitli hastalar veya major cerrahi uygulamalar sonrasında enfeksiyon etkeni olmadan da görülebilir(31).

Sepsis; enfeksiyonun sistematik bulguları ile beraber enfeksiyon (muhtemel ya da belgelenmiş) varlığı olarak tanımlanmaktadır. 2012 yılında yapılan sepsis tanı kriterleri arasında hemodinamik bozukluk, arteryel hipoksi, oliguri, koagülopati ve

karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma mevcuttur. Fakat sepsis için bu kriterlerin hiçbiri spesifik değildir(33). En son yapılan 2016 yılındaki ESICM ve SCCM tarafından düzenlenen Sepsis-3 isimli toplantıda ‘Sepsis’ tanımı “enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu” olarak değiştirilmiştir(24).

Şiddetli Sepsis; (Organ Fonksiyon Bozukluğu İle Beraber Sepsis) mevcut sepsis ile sepsise bağlı organ disfonksiyonu veya doku perfüzyon bozukluğu olarak tanımlanır . Şiddetli sepsisin mortalitesi oldukça yüksektir(33).

Sepsise Bağlı Hipotansiyon; SKB’nın <90mmHg, OAB’ın <70 mmHg olması veya hipotansiyona neden olabilecek başka bir neden yokken SKB da 40 mmHg’dan daha fazla azalma yada iki standart sapmadan daha az olması durumudur (33).

Septik şok; uygun sıvı resusitasyonu uygulanmasına rağmen düzelmeyen ve sepsis kaynaklı hipotansiyon durumudur. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu ; enfeksiyona bağlı hipotansiyon, laktat yüksekliği ya da oliguri olarak tanımlanmaktadır(31, 33).

MODS, organ sistemlerinde görülen yetmezlikler ve homeostazisin sürdürülmesi için destek tedavilerine gereksinim ile seyreden bir sendromdur.

Yeni araştırmalar ve elde edilen bilgiler ile 2001 yılında belirlenmiş olan tanım ve kriterlerin yeniden değerlendirilmesi gerekmiştir. Kaukonen ve arkadaşlarının 172 farklı merkez 1.171.797 hastanın katıldığı retrospektif analizde ağır sepsis tanısı konulmuş olan hastaların %12.1’inde SIRS bulgularının olmadığı tespit edilmiş ve SIRS kriterlerinin düşük özgüllük düşük duyarlılığa sahip olduğu sonucu çıkarılmıştır (34). SCCM ve ESICM tarafından görevlendirilen sepsis patofizyolojisi ve epidemiyolojisi konusunda deneyimi olan 19 otörün dahil edildiği çalışma grubu, 2014 yılından itibaren toplantılar yapmış, elektronik veri tabanlarını incelemiştir. Bunların sonucunda ise sepsis tanım ve kriterlerini yeniden düzenlemek için öneri sunmuşlardır. Katılımcılar tarafından bu öneriler oylanarak yeni sepsis tanı kılavuzu hazırlanmış ve 23 Şubat 2016’da bir konsensüs raporu olarak yayınlanmıştır (35). Bu yeni tanımlama “Sepsis-3” olarak isimlendirilmiş ve böylelikle 1992 ve 2003 yıllarındaki tanımlamalar “Sepsis-1” ve “Sepsis-2” isimleri verilmiştir.

Sepsis tanımı, enfeksiyona karşı oluşturulan konağın disregüle yanıtına bağlı hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak belirlenmiştir. Sepsis için altın standart kabul edilen tanı yöntemi henüz bulunmamıştır. Bu nedenle sepsis tanısı konulmasını sağlayacak klinik kriterler belirlemek oldukça önemlidir. Bu klinik kriterler ise sepsis ile ilgili enfeksiyon, konak yanıtı ve organ disfonksiyonunu içermeli, kolay ulaşılabilir olmalı, hızlı sonuç vermeli ve yüksek faaliyete sahip olmamalıdır. Acil servislerde, hastanelerin diğer bölümlerinde ve hatta hastane dışında sepsis şüphesi bulunan hastaların tespit edilmesini ve böylelikle sepsisi erken tanıyarak erken dönemde tedaviye başlanmasını sağlamalıdır (35).

SIRS kriterleri hastanede yatmakta olan ve enfeksiyon gelişmeyen birçok hastada da başka nedenlerle pozitif olabilmektedir ve sepsisten çok inflamasyonu göstermektedir(36). Ayrıca Avustralya ve Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmaya göre yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan 8'de 1'inde enfeksiyon ve yeni gelişen organ disfonksiyonu mevcut olmasına rağmen; önceki tanıma göre sepsis tanısı konulması için gerekli olan SIRS kriterlerinden 2 tanesinin pozitif olmadığı görülmüştür (34). Bu sebeplerle sepsis tanısı konulmasında SIRS kriterlerinin artık kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Kliniklerde organ disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan sistem olan SOFA skorunun ("Sequential Organ Failure Assesment" ya da "Sepsis- related Organ Failure Assesment") kullanımı önerilmiştir (37). SOFA skorlamasına baktığımızda PaO₂/FiO₂, GKS, kreatinin, bilirubin, trombosit sayısı ve ortalama arteriyel basınç kriterlerine göre puanlama yapıldığı görülmektedir(Tablo 2).

Tablo 2. SOFA skorlaması

	0	1	2	3	4
Solunum Sistemi PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon Trombosit sayısı (x1000/μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiyovasküler Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	≥70	<70	Dopamin <5 ya da dobutamin *	Dopamin 5.1- 15 ya da epinefrin ≤0.1 ya da norepinefrin ≤0.1 *	Dopamin >15 ya da epinefrin >0.1 ya da norepinefrin >0.1*
Merkesi sinir sistemi Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin düzeyi (mg/dl) İdrar Çıkışı (ml/gün)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

*Katekolamin dozları μg/kg/dk olarak yazılmış olup en az 1 saat verilmiş olması gerekmektedir.

Bilinen akut ya da kronik organ disfonksiyonu bulunmayan hastalarda bazal SOFA skorunun 0 olduğu kabul edilir. SOFA skorunun 2 puan veya 2 puan üzerinde olduğu tespit edilen hastalarda mortalite riski yaklaşık olarak %10 bulunmuştur (38).

SOFA skorunda bulunan kreatinin , bilirubin değerleri gibi parametreler laboratuvar testi yapılmasını gerektirmektedir. Sepsis şüphesi olan hastaları ayırt etmek yatak başında hızlı bir değerlendirme yapılmasına olanak veren qSOFA (quick SOFA) skorlaması geliştirilmiştir. qSOFA kriterlerinde mental durum değişikliği, hipotansiyon ve takipne bulunmaktadır(Tablo 3). Eğer hastada bu kriterlerin en az 2 tanesi mevcut ise hastada sepsis olabileceği düşünülür ve ileri tetkikler planlanmalıdır. qSOFA skorlaması acil servislerde hatta hastane dışında hızlıca

hastaların değerlendirmesi ve sepsis şüphesi olanların erken tespit edilmesini sağlamaktadır (35).

Tablo 3. qSOFA kriterleri

Solunum sayısı ≥ 22 /dk
Mental durum değişikliği (GKS<13)
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

Yapılan bir çalışmada qSOFA ve SIRS karşılaştırılmış, sonuç olarak qSOFA'nın hastane içi mortaliteyi belirlemede daha güvenilir olduğu fakat organ disfonksiyonu ya da ventilatör gereksinimi gibi prognostik durumları öngörmede yetersiz olduğu tespit edilmiştir(38). Başka bir prospektif çalışmada ise qSOFA skorunun, SIRS ve ağır sepsis kriterlerine nazaran yoğun bakımda 3 günden uzun yatış ve mortaliteyi öngörmede daha değerli olduğu gösterilmiştir (39).

Önceden septik şok sepsise bağlı akut dolaşım yetmezliği olarak tanımlanmış iken Sepsis-3 toplantısında septik şokun kardiyovasküler disfonksiyondan ibaret olmadığı vurgulanmış ve hücresel dolaşım anormalliklerinin önemi belirtilmiştir. Septik şok; mortaliteyi arttıran dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerin yer aldığı durum olarak tanımlanmıştır. Septik şok tanımı Sepsis ile birlikte ortalama arter basıncını 65 mmHg'nın üzerinde tutulabilmek için vazopressor tedavi gereksiniminin olması ve yeterli sıvı resstasyonu yapılmasına rağmen serum laktat değerinin 2 mmol/lit üzerinde olması şeklinde belirtilmiştir (35).

2.2.3.Etyoloji

Sepsiste son yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerin oranının arttığı tespit edilmiştir. Sepsise gram pozitif bakterilerin %30-50 oranında , gram negatif (-) bakterilerin ise %25-30 oranında sebep olduğu saptanmıştır(40). Gram pozitif (+) bakterilerden birinci sıradaki etken olarak metisilin duyarlı Staphylococcus aureus (%5-11) ikinci sırada ise metisilin dirençli Staphylococcus aureus (%5-11) yer almakta, bunları streptokokus pnömonia (%9-12), enterokok suşları (%3-13),

anaeroblar (%1-2), diğ er gram (+) bakteriler (%1-5) takip etmektedir. Gram (-) bakterilerden ise en sık etken olarak Escherichia coli (%9-27) tespit edilmiştir. İkinci sırada psödomonas aeruginosa (%8-15) yer almakta bunları klebsiella pnömonia (%2-7), hemofilus influenza (%2- 10), anaeropl ar (%3-7), ve diğ er gram (-) bakteriler (%3-12) takip etmektedir. Mantar türlerinden ise candida albicans (%1-3), yeast (%1), parazitler (%1-3) ve virüsler (%2- 4) de sepsise yol açabilmektedir(40).

2.2.4.Patofizyoloji

Sepsis fizyopatolojisine baktığımızda; mikrobiyal patojenler, inflamatuvar yanıt ile sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizin var olduğunu görürüz. Yapılan araştırmalar doğrultusunda dokularda oluşan infeksiyon ile travmatik hasar oluşması vücutta humoral sistemin aktive edildiğini ve buna bağlı sitokinlerin salınımı olduğunu göstermektedir(41). Sonuç olarak, sistemik inflamatuvar bir yanıt gelişmekte, hemostatik değişiklikler ve organ hasarı ortaya çıkmaktadır(41-43). Mikroorganizmaların toksinleri ile antijenik yapıları inflamasyonun başlamasına neden olmaktadır. Lipopolisakkaritler, lipid A gibi endotoksinler, peptidoglikan, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, süperantijenler, enzimler inflamasyona neden olan mikrobiyal yapılar ve toksinlerdir. Bunlar mononükleer fagositik hücrelerin üzerinde yerleşmiş olan CD14 reseptörüne bağlanarak uyarı meydana getirirler. Bunun sonucunda monositlerden tümör nekrosis faktör α (TNF- α), interlökin 1(IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-12 (IL-12), trombosit aktive eden faktör (PAF), interferon gamma (IFN- γ) vb sitokinler salınır ve kaskad başlar. Lokal enfeksiyonlarda bu kaskad iş e yaramakta iken sistemik veya ağır enfeksiyon olması durumunda büyük miktarlarda sentezlenmesi nedeniyle yaygın endotel hasarı meydana gelir. Endotel hasarı sonucunda ise hemodinamik değişiklikler ve organ yetmezliği olabilmektedir. Lökosit yüzeyindeki adhezyon molekülleri TNF tarafından aktive edilir ve bunun sonucunda nötrofiller endotel yüzeyine yapışır. Takiben nötrofiller aktive olur ve degranülasyon meydana gelir. Degranülasyon olması ile toksik oksijen radikalleri ve proteazlar endotel hücresinde zedelenme meydana gelmesini kolaylaştırmaktadır. Sitokinlerin uyarılması veya endotoksinlerin direkt etkisi ile araş idonik asit metabolitleri (prostoglandin,

tromboksan ve lökotrienler) salınır ve bu metabolitlerin etkisiyle kapiller permeabilite artışına neden olur. Endotoksinler ile birlikte eş zamanlı olarak kompleman sistemi de aktive edilir ve C3a ve C5a salınır. Bu komplemanlar ise mast hücre ve bazofilleri uyararak hipotansiyona yol açan histamin gibi bazı vazoaaktif mediatörlerin salgılanmasına neden olurlar. Nitrit oksit (NO), endotelden salınmakta ve yaygın vazodilatasyona neden olmaktadır (43).

Endotoksinler koagülasyon sisteminin de aktive olmasını sağlar. Salınan sitokinler ile trombin yapımı uyarılır ; ilk olarak ekstrinsik yol, daha sonra ise faktör XII'nin aktive olması ile intrinsik yol aktive olur ve koagülasyon sistemi başlar. Fibrin trombüslerinin mikrovasküler yatakta oluşması organ yetersizliğine katkıda bulunmaktadır. Zamanla pıhtılaşma proteinleri tükenir ve bunun sonucunda kanama meydana gelir. Yani hastalarda hem trombüs oluşmakta hem de kanama meydana gelmektedir. Ayrıca fibrin, plazmin tarafından yıkılmakta fibrinolizise uğramaktadır. Bu tablo dissemine intravasküler koagülasyon olarak tanımlanmakta ve sepsiste kötü prognoza işaret etmektedir (43). Oluşan bu aşırı inflamatuvar yanıtı eş zamanlı vücut tarafından antiinflamatuvar sitokinler ve mediatörler (IL- 4, IL-10, IL-13, TNF reseptör antagonistleri, IL-1 reseptör antagonistleri gibi) tarafından dengelenmeye çalışılır. Katekolamin salınımı ve kortizol üretiminde artış olması gibi metabolik aktivitede artış, endotel aktivasyonu, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, adezyon moleküllerinin artışı, trombosit aktive edici faktörün ve prostanooidlerin salınımı da meydana gelmektedir. Bütün bu olanlara rağmen sepsisteki hastalarda bağışıklık baskılanmış olur. T-hücre yanıtında azalma, apoptotik hücrelerin immünsüpresif etkisi bağışıklığın baskılanmasında rol oynamaktadır (43).

Sepsisteki hastalar çoğunlukla çoklu organ yetmezliği sebebiyle ölmektedir. Organ yetmezliği patofizyolojisi ise aydınlatılamamıştır. Hipoksi ve doku hipoperfüzyonunun büyük bir rolü olduğu düşünülmektedir. Trombüs oluşumu nedeniyle azalan mikroperfüzyon, kanın dağılımının düzensizliği, kapiller permeabilitede azalma sonucu oluşan doku ödemi, nitrik oksit bağımlı vazopleji sebebiyle oluşan perfüzyon basıncındaki azalma, nötrofillerden açığa çıkan lizozomal enzimler ve oksijen radikallerine bağlı endotel hasarı ve direkt doku hasarı gibi mekanizmalar sonucunda organ disfonksiyonu geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca

nitrik oksit etkisi ile oluşan mitokondriyal hasara bağlı kan hücrelerinin organlara oksijen taşımasındaki yetersizliğin de etken olduğu düşünülmektedir.

2.2.5.Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

Sepsiste enfeksiyon odağını belirlemede görüntülemenin önemi güncel rehberlerde belirtilmektedir, fakat yöntemi ve zamanlaması hekimlere bırakılmıştır. Acil servislerde klinik değerlendirme ile birlikte yatak başı akciğer grafisi ve tam idrar analizi en sık kullanılan iki tetkiktir. Fakat intraabdominal enfeksiyon, abseler gibi antibiyoterapiye dirençli olabilecek ya da farklı ampirik tedavi gerektirebilecek gizli odakları tanımada başarısız olabilirler. Bu sebeplerle yeterli tedavi için ek görüntüleme yöntemleri gerekebilmektedir. Sepsis odağı olarak biliyer trakt enfeksiyonundan şüphe duyuluyor ise ilk seçilecek görüntüleme yöntemi USG'dir. Öykü ve fizik muayene ile nonbiliyer veya retroperitoneal enfeksiyon olduğundan şüpheleniliyorsa BT ya da MRI tercih edilmelidir. Bu iki görüntüleme yöntemi biliyer trakt haricindeki diğer bütün enfeksiyonları göstermede USG'a göre üstündür. Ayrıca abdominal BT ya da MRI, intrarenal ve ekstrarenal patolojileri göstermede yardımcı olmaktadır. Ancak BT ve MRI gibi görüntüleme yöntemleri göreceli olarak pahalıdır ve hastanın transportunu gerektirmektedir. Bu sebeplerle USG, sepsis olgularında enfeksiyon odağını belirlemede, hemodinamik monitorizasyonda ve kesin tedavinin sağlanması için yapılan girişimlerde rehber olarak kullanılabilen ve hatta literatürde kötü prognozun erken belirlenmesinde de rol alabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur (44). En önemli avantajları; hasta başında uygulanabilmesi, tekrarlanabilmesi, ucuz, noninvaziv olması ve radyasyon içermemesidir. Lakin operatör bağımlıdır ve bazı hastalarda (obez hastalar gibi) uygulama zorluklarının olması da dezavantajlarıdır.

Septik şok gelişen hastalarda, yetersiz veya aşırı resüsitasyondan kaçınılmasıyla mortalitede iyileşme görülmektedir. Kardiyak fonksiyonların ve volüm durumunun değerlendirilmesi bu hastaların değerlendirilmesinde temel bir unsurdur. Acil tıp pratiğinde kritik hastanın değerlendirilmesinde hasta başında USG kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Şok ve solunum yetmezliğinde, ekokardiyografi ile USG'yi içeren yatak başı sebebe yönelik yapılan USG (POCUS) kullanımı, sıvı yanıtının değerlendirilmesini iyileştirmiştir. Literatürde kritik hastanın

değerlendirilmesine yönelik yapılan USG'yi içeren birçok kılavuz (ACES [Abdominal and Cardiac Evaluation with Sonography in Shock], RUSH [Rapid Ultrasound in SHock], RUSH-HIMAP[Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension], BLUE [Bedside Lung Ultrasound in Emergency] vb.) mevcuttur (44-47). USG ile juguler ven çapı, inferior-superior vena kavanın çap ve kollabilite indekslerinin ölçümünün hastanın sıvı durumunu ve sıvı tedavisine verdiği yanıtı gösterdiğine dair literatürde olumlu bir çok yayın mevcuttur(48). 74 hastanın dahil edildiği bir araştırmada POCUS ile doktorların 12 olguda vital bulgu anormalliklerini öngörebildiği, 20 olguda girişimsel müdahale planlarını yönlendirebildiklerini, 39 olguda genel tedavi planlarını değiştirdiklerini bildirmişlerdir(48).

Özellikle abdominal apselere bağlı sepsisi olan hastalarda tedavinin önemli bir komponenti olan perkütan drenaj için de USG ve BT kılavuz olarak kullanılmaktadır. BT floroskopi gibi yeni teknikler de pelvik ve abdominal sıvı koleksiyonlarının güvenli bir şekilde drene edilmesinde kullanılmak üzere önerilmektedir.

2.2.6.Tedavi

Sepsis tanısı konulan tüm hastalar hastaneye yatırılmalı ve yakın takip ile izlenip tedavi edilmelidir (33).

Hastanın acil servise başvurusundan itibaren 3 saat içinde yapılması gerekenler ;

- Kanda laktat düzeyi ölçülmelidir. 45 dakikadan daha kısa süre içerisinde kan kültürü alınmalı ancak antibiyotik tedavisi geciktirilmemelidir. Hastaya geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Hastada hipotansiyon mevcut ise ya da laktat > 4mmol/L (veya 36mg/dL) ise derhal en az 30 mL/kg olacak şekilde kristalloid tedavisine başlanmalıdır.

Hastanın acil servise başvurusundan itibaren 6 saat içinde yapılması gerekenler;

- Başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hastalarda ; OAB \geq 65 mmHg olacak şekilde vazopressör desteği başlanmalıdır. Hastaya yeterli sıvı resüsitasyonu verilmesine rağmen dirençli hipotansiyon mevcut ise veya ilk laktat değeri \geq 4mmol/L ise volüm durumu ve doku perfüzyonu tekrar değerlendirilmelidir. İlk ölçülen laktat değeri yüksekse tekrar ölçülmelidir.

Doku perfüzyonunun ve volüm durumunun değerlendirilmesi için ise iki yöntem vardır :

- Vital bulguların kontrolü , kardiyopulmoner sistemin muayenesi, kapiller dolum ve deri turgor tonusunun tümüyle tekrar değerlendirilmesi
- Aşağıdakilerden en az ikisi değerlendirilmelidir:

1. CVP ölçümü

2. ScvO₂ ölçümü

3. Yatak başı ekokardiyografi

4. Sıvı yanıtı dinamik olarak pasif bacak kaldırma veya kalp atım hacmindeki değişime bakılarak değerlendirilebilir.

Septik şokun 6 saat içinde tanınması mortalitenin azalması ile ilişkilidir(49). Amaç OAB'ın 65 mmHg üzerinde tutulması, kan laktat seviyesinde düşüşün sağlanması ve mikst venöz oksijen satürasyonunun (ScvO₂=vena kava oksijen satürasyonunu) %70'in üzerine çıkarılmasıdır. Bütün bunlar için gerekli ise IV sıvı infüzyonu ve vasopressörler ile kan basıncı desteği sağlanabilir. Resüsitasyon yeterliliğini değerlendirmede ScvO₂ ölçmek önemlidir. Hastada ScvO₂ <%70 ise hematokrit değerlendirilerek %30'un üstünde olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Eğer transfüzyon yapılmasına ve yeterli sıvı tedavisine rağmen ScvO₂ <70% ise inotropik ajan başlanmalıdır.

2001'de mortaliteyi azaltıcı bir tedavi yaklaşımı olarak 'Erken Hedefe Yönelik Tedavi' protokolu öne sürülmüştür. Bu protokol tüm sepsisli hastalarda

değil, ancak başlangıç ScvO₂ değeri <%60 olan 'daha kötü prognozlu' olgularda değerli olduğu ve uygulanabileceği belirtilmiştir.

Tedavide kullanılabilecek iv sıvılara bakacak olursak ; kristalloidler 30 ml/kg iv dozunda verilir; etkinliği kolloidler ve diğer resüsitasyon sıvıları kadardır. Tedavide ilk tercih edilecek olan sıvı kristalloiddir (50). Genellikle hastalar ilk 6 saatte 4-6 L sıvı desteğine gereksinim duyar. Yapılan araştırmalara göre kristalloidlerin ve albüminin diğer sıvılara göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (50). Lakin kristalloid tedavisi ile birlikte verilen albüminin 28-90 günlük sağ kalıma herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte çok miktarda kristalloid verilen hastaların tedavisine albümin eklenebilir (33). Kristalloid sıvılardan en çok izotonik salin solüsyonu tercih edilmektedir. Fakat yüksek dozda verildiğinde hiperkloremik metabolik asidoza yol açarak akut böbrek hasarını arttırdığı ve mortaliteyi yükselttiği tespit edilmiştir. Dengeli tuz solüsyonlarından olan Ringer's laktat, Hartmann solüsyonu kullanımı gün geçtikçe artmaktadır fakat bu solüsyonların da metabolik sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Nişasta içerikli olan kolloid solusyonlar ise kullanılmamalıdır .

Protokol bazlı erken agresif sıvı tedavisi sonrasında sıvı dengesi yönetiminde nasıl bir yol izleneceği netlik kazanmamakla birlikte; konservatif ve liberal yönetimlerin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, gruplar karşılaştırıldığında 90 günlük mortalite benzer olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte konservatif grupta olan hastalarda entübe kalma süreleri daha kısa ve oksijenizasyonları daha iyi olarak saptanmış ,ancak bu hastalarda minör metabolik anormalliklerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir(51). Sepsis nedenli ARDS hastalarında, eğer hastada hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Sepsiste uygulanan aşırı sıvı tedavisi solunum fonksiyonlarını kötüleştirebilir, intraabdominal basınçta artışa yol açarak organ hipoperfüzyonuna neden olabilir, koagulopatiye neden olabilir, serebral ödem eğilimini arttırabilir ve bunların sonucunda mortaliteyi arttırabilir. İntravasküler volümün değerlendirmesinde fizik muayene bulguları (turgor, venöz basınçlar, end organ hasarı) ve yapılacak bazı ölçümler (CVP, inspiryumla arteriyel basınç değişimi, oksijen satürasyonu, inferior vena kava çapı değişimleri gibi) kullanılabilir.

Kardiak outputun değerlendirilmesinde ekokardiyografi kullanılabilecek olan noninvaziv yöntemdir ve pulmoner arter kateterizasyonundan daha emniyetlidir.

Arteriyel basınç ölçümlerinde invaziv ve noninvaziv arasında anlamlı bir fark olmadığından hasta takibinde OAB'ın kullanılması önerilmektedir. OAB hedefi 60-65 mmHg olarak belirlenmiştir. Fakat kronik hipertansiyonu mevcut olan hastalarda renal replasman tedavi gereksinimini azaltabilmek için bu hedef basınç 80-85 mmHg'ye yükseltilmelidir. Aynı zamanda bu olgularda daha yüksek dozda vasopressör verilmesi sebebiyle atrial fibrilasyon sıklığı da artmıştır. Eş zamanlı yapılan randomize kontrollü bir çalışmada esmololün beta adrenerjik vasopressörlere bağlı olarak meydana gelen advers etkileri ve bunun sonucunda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (51).

Yapılan intravenöz hidrasyona rağmen OAB 65 mmHg üzerinde tutulmıyorsa vazopressör desteği sağlanmalıdır. Vazopressör olarak ilk seçenek norepinefrin olmalıdır. Norepinefrine yeterli yanıt alınamazsa epinefrin veya vasopressin tedaviye eklenebilir. Vazopressinin düşük dozda uygulanması önerilmemektedir. Hastada miyokardiyal disfonksiyon mevcutsa veya hastada OAB >65 mmHg ve normovolemik olmasına rağmen hipoperfüzyon bulguları tespit edildiyse vazopressör tedaviye ek olarak pozitif inotropik ajan eklenmelidir. Pozitif inotrop ajan olarak ilk tercih dobutamindir(49) . Dobutaminin dozu 20 mcg/kg/dk olarak önerilmektedir. Milrinon da bu amaçla kullanılabilmektedir. Levosimendan ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup kardiyak outputu arttırdığı ve akut organ yetmezliğini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur(49).

Vasopressinin adrenerjik ajanlara olan yanıtı arttırdığı tespit edilmiştir. Noradrenalin başlanmasına rağmen hedef OAB'ye ulaşılamazsa vasopressin eklenmelidir. 0.1 U/dk dozunda başlanıp 30-90 dakikada hedef değerlere ulaşılan dek artırılabilir. Dopamin ise öncelikle bradikardik ve aritmi gelişme riski düşük olan hastalar gibi belli hasta gruplarında öncelikli ilaç olarak tercih edilmelidir. Renal koruma amaçlı düşük dozda dopamin uygulanması ise önerilmemektedir. Fenilefrin ise yalnızca oldukça az görülen norepinefrin ile indüklenen aritmileri olan hastalarda kullanılmalıdır.

Asidozun tedavisi bikarbonat replasmanı ile değil doku perfüzyonu düzeltilerek yapılmalıdır.

2.2.6.1.Tedavide Antibiyotikler

Septik şok tanısı konulmuş olan hastalara 1 saat içerisinde antibiyotik uygulanması elzemdir. Bu durum gerçek bir acil durumdur (33). Eğer kan kültürü alınması antibiyotik tedavisini geciktirmeyecek ise önce kan kültürü alınmalıdır. Hastada invaziv kandidiyazis şüphesi mevcut ise yapılan tetkiklere 1,3 beta-D-glucan, mannan ve anti- mannan antikoru da eklenmelidir. Enfeksiyon sebebine etkili olabilecek tek veya çoklu antibiyotik seçilmelidir. Mümkünse gram pozitif ve gram negatif etkinliği olan geniş spektrumlu bir antibiyotik tercih edilmelidir (35). Eğer şüphe varsa tedaviye antifungal ve antiviraller eklenmelidir. Antibiyotiğin etkinlik ve yararı günlük olarak değerlendirilmelidir (35). Başta sepsis mevcutmuş gibi gözükmesine rağmen takiplerinde enfeksiyon lehine bulgu olmayan hastalarda, antibiyotik tedavisine devam edip etmememe kararı, prokalsitonin düzeyinin düşüklüğü vb belirteçlere göre verilebilir. Akut tedavide kortikosteroidlerin yeri tartışmalı olmakla birlikte durum netleşene kadar, yarar-zarar ilişkisi düşünülmeli ve ona göre tedaviye eklenmelidir .

Enfeksiyon kaynağına yönelik tetkikler planlanmalı ve enfeksiyon odağı uygun radyolojik görüntüleme teknikleri ile görüntülenmelidir. Nötropeni olan hastalarda ve çoklu ilaç direnci olan patojenlerde (asinetobakter, pseudomonas gibi) antibiyotikler kombine olarak kullanılmalıdır. Solunum yetmezliği gelişen septik şoktaki hastalarda, pseudomonas aeruginosa bakteriyemisi olasılığına karşı, geniş spektrumlu beta laktamlara bir aminoglikozid veya florokinolon eklenmelidir. Streptococcus pneumoniae enfeksiyonu varlığında beta laktam ve makrolidlerin kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Ampirik antibiyoterapi 3–5 günden daha uzun süre verilmemelidir. Patojen olan etken en kısa zamanda bulunarak uygun tekli tedavi protokolüne geçilmelidir.

Ortalama olarak tedaviye 7–10 gün devam edilmeli, tedaviye geç yanıt alınanlar ile drene edilemeyecek olan fokal enfeksiyonu olanlar, Staphylococcus aureus bakteriyemileri, bazı fungal ve viral kaynaklı enfeksiyonlar, nötropenikler ve immünsüprese olgularda tedavi rejimleri daha uzun olabilir. Enfeksiyonun bulunmadığı inflamatuvar süreçlerde antimikrobiyal ajanlar tedavide

kullanılmamalıdır.

İlk 12 saatte hastada apse veya lokal enfeksiyon formasyonu mevcutsa drene edilmelidir. Drenaj yapılırken hasta fizyolojisinin en az etkileneceği yöntem seçilmelidir (cerrahi drenaj yerine perkutan drenaj gibi) . Kaynak peripankreatik nekroz ise drenaj için demarkasyon hattı oluşmalıdır . İnfekte olabilecek kateter vb cihazlar çıkarılmalıdır .

2.2.6.2.Tedavide Kan Transfüzyonu Kimlere Yapılmalıdır?

Hemoglobin değeri ≤ 7 mg/dL olan hastalarda kan transfüzyonu yapılmalıdır. Yapılan araştırmalara göre septik şok gelişen hastalarda hemoglobin değeri 9 mg/dl ve altı ila ≤ 7 mg/dL olanlar arasında mortalite, yaşam desteği gerekliliği ve iskemik olay izlenme oranları benzer olarak tespit edilmiştir(52). Tedavide ise lökosit oranı azaltılmış ve normal eritrosit süspansiyonu verilen olgular karşılaştırılmış fakat mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir(52). Sepsis gelişen olgularda anemi varlığında eritropoietin kullanımı yapılan son çalışmalara göre önerilmemektedir (35).

Eğer hastaların kanama profilinde bozukluk tespit edilse de kanama mevcut değilse veya cerrahi girişim planlanmıyorsa TDP kullanımının faydası gösterilememiştir(53). Hastada trombosit sayısı $<10.000/mm^3$ ise herhangi bir kanama tespit edilmese de trombosit verilmesi gerekmektedir Eğer trombosit sayısı $<20.000/mm^3$ ve hastada kanama mevcutsa replasman yapılmalıdır.

2.2.6.3.Tedavide Steroid Kullanımı

Steroid kullanımı septik şok gelişen hastalarda önerilmesine rağmen sepsis hastalarında önerilmemektedir (33). Eğer yeterli sıvı resüsitasyonu yapılmış ve buna rağmen stabilizasyon sağlanamamış ve vazopressör tedavi verilen hastalarda tüm bunlara rağmen hemodinamik instabilite mevcutsa kullanılabilir. Tedavide ise hidrokortizonun 200 mg/gün 8 saatlik infüzyonu bolus tedavisinden daha etkin bulunmuştur.

Hastanın kan pH >7.15 ise bikarbonat tedavisi verilmesinin yararı gösterilememiştir (35).

Venöz tromboemboli gelişmesini önlemek amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanması önerilmiştir. Kreatinin klirensinin <30ml/dk olduğu durumlarda dalteparin veya UFH nin daha etkin olduğu bulunmuştur. Hastada heparin kullanımını engelleyecek bir kontrendikasyon varsa (yeni geçirilmiş serebral hemoraji, koagülopati, aktif kanama, trombositopeni vb) varis çorabı ve aralıklı kompresyon cihazları kullanılabilir.

Gasrointestinal kanama riski olan hastalarda; stres ülser profilaksisi için (PPI) veya (H₂RA) verilmesi etkin bulunmuştur(35). Bu iki grup arasında ise PPI'ler H₂RA'lara göre daha üstündür. Eğer hastada risk yoksa profilaksi rutin olarak önerilmemektedir.

Hastaya sepsis tedavisi başlandıktan sonra glisemi ardışık iki ölçümde 180 mg/dl'nin üstünde tespit edilirse insülin infüzyonu başlanmalı ve kan glukoz seviyesi 100-180 mg/dl arasında tutulmalıdır. Eğer 1-2 saatlik takiplerle glisemi stabil hale gelirse 4 saatlik aralıklarla takip yapılabilir. Kan glukoz düzeyinin arteriyel kandaki veya plazmadaki değerinin hesaplanması kapiller kandaki ölçümlerine göre daha güvenilirdir. İnsülin tedavisi başlandıktan sonra hastada hipoglisemi gelişmesine karşı tetikte olunmalıdır.

2.2.6.4.Tedavide Mekanik Ventilasyon

Bazı çalışmalar IMV öncesi NIMV'ın uygun hastalarda (KOAHA, ARDS, hipoksik solunum yetmezliği durumlarında) denenmesinin entübasyon oranını azalttığını göstermiştir. Fakat septik şoktaki hastalarda NIMV'ın yeri yoktur (54). Akciğer parankimini koruma amaçlı düşük tidal volümlü (6 ml/kg), ve düşük plato basınçlı (≤ 30 cmH₂O) erken mekanik ventilasyon uygulanmalı ; alveolar kollapsı önlemek amacıyla PEEP yüksek tutulmalıdır (54). MV uygulanan hastalarda yatak başı 30-45 derece kaldırılarak ventilatör ilişkili pnömoniden hastalar korunabilir(54).

2.3.Hemostazis

Hemostaz süreci üç örtüşen faza sahiptir: başlangıç, amplifikasyon ve çoğalma. Faktör VIIa / TF, Faktör IX ve Faktör X'u aktive ettiğinde, başlatma, doku

faktörü içeren hücreler üzerinde gerçekleşir; faktör Xa az miktarda trombin üretir. Başlangıç aşamasındaki trombin, trombosit aktivasyonuna katkıda bulunur ve faktör V ve VIII'i aktive eder.

Propagasyon, başlatma fazından gelen faktör IXa'nın trombosit yüzey faktörü Xa'nın oluşmasında rol oynayan trombosit faktör VIIIa'ya bağlanmasına izin verir, bu da faktör Va ile bir trombin birleşmesi yaratır.

Klinik deneylerde, PT, başlangıç aşamasını değerlendirir ve aPTT, yayılma fazını değerlendirir.

Koagülasyon fibrin oluşumuna yol açan süreçtir. Bu süreç koagülasyon faktörleri arasındaki kontrollü etkileşimleri içerir. Hemostaz fizyolojik olarak ortaya çıkan ve vasküleritede bozulma sonrası ortaya çıkan pıhtılaşma sürecidir. Bu işlem, protein pıhtılaşma faktörlerinin sıralı reaksiyonları ile birlikte trombositlerin yapışması ve aktivasyonu dahil olmak üzere bir dizi bileşene sahiptir. Hemostaz vasküleritenin bütünlüğünü korumak için gereklidir. Tromboz, lokal intravasküler pıhtılaşma ve bir damarın tıkanmasına yol açan bir patolojik süreç; (fizyolojik karşıtı olarak) koagülasyondur. Hemostaz ve trombozda yer alan bileşenler arasında bir örtüşme vardır, ancak hemostaz ve tromboz süreçlerinin anlamlı farklılıklara sahip olduğunu gösteren kanıtlar da vardır. Farklı vasküler ortamların (arteriyel, venöz, tümör mikro-kan dolaşımı) farklı mekanizmalarla tromboza ilerleyebileceğini gösteren veriler de vardır. Bu farklılıkların ortadan kaldırılması, hemostaz ile anlamlı bir şekilde etkileşime girmeden seçici olarak trombozu hedef alan terapötik ajanların oluşturulmasına katkı sağlamıştır.

2.3.1.Sağlıklı Damar Yapısı

Bozulmamış damar sistemi, sabit durumda pıhtılaşmayı sürdürmek için bir dizi aktif mekanizmaya sahiptir. Sağlıklı endotel, ecto-ADPase (CD39) eksprese eder ve prostasiklin (PGI₂) ve nitrik oksit (NO) üretir. Bunların hepsi sağlıklı endotel ile trombosit adhezyonunu ve aktivasyonunu bloke etme eğilimindedir. Trombositler kısmen trombosit granül bileşenlerinin serbest bırakılmasıyla, sabit bir endoteli desteklemektedir. Sağlıklı endotelde ayrıca bazı aktif antikoagulan mekanizmalar

vardır. Vaskülaritenin, vücudun tüm bölümlerinde aynı olmadığını gösteren kanıtlar vardır (55). Ayrıca, hücre dışı ortamdaki değişikliklere yanıt olarak vaskülatüritede değişiklikler olabileceği görülmektedir. Bu değişiklikler, endotelin sabit bir durumu sürdürme kabiliyetini lokal olarak değiştirebilir.

Sağlıklı damar sistemi durumunu korumasına rağmen, koagülasyon faktörlerinin devam eden, düşük seviyeli aktivasyonu olduğu fikrini destekleyen kanıtlar vardır (56). Bu devam eden pıhtılaşma faktörleri aktivitesi bazen "rölanti" olarak adlandırılır ve hızlı bir pıhtılaşma tepkisi için hazır bulunulmasında rol oynayabilir. Bu rölanti durumunu destekleyen kanıtların bir kısmı, faktör IX ve faktör X aktivasyon peptidlerinin sağlıklı bireylerin plazmasında tespit edilmesi ile bulunmuştur. Faktör VII eksikliğinde faktör X aktivasyon peptidinin seviyeleri önemli ölçüde azaldığı için, (ancak hemofilide değişmemektedir), bu rölanti işleminde anahtar faktör olarak doku faktörü ile faktör VIIa kompleksi rol oynamaktadır.

Doku faktörü, vücuttaki birkaç dokuda mevcuttur. İmmünohistokimyasal çalışmalar, doku faktörünün beyin, akciğer ve kalpte yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermektedir. Sadece iskelet kası, eklem, dalak ve karaciğerde düşük doku faktörü seviyeleri tespit edilir. Dokulardaki dağılmaya ek olarak, doku faktörü vasküler düz kas hücreleri ve kan damarlarını çevreleyen perisitler üzerinde de mevcuttur. Vaskülaritenin çevresindeki bu doku faktörü konsantrasyonu hemostatik bir zarf olarak adlandırılmıştır. Ayrıca, dolaşımdaki mikropartiküller üzerinde doku faktörünün mevcut olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Bugüne kadar elde edilen bilgiler bu doku faktörünün patolojik trombüste biriktiğini göstermektedir (57). Bununla birlikte, bu çalışmalarda, sağlıklı bireylerde dolaşımdaki doku faktörü düzeylerinin aşırı derecede düşük olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır (58). Sınırlı veriler, doku faktörünün trombozda görülen doku faktörünün birikiminden farklı olarak hemostatik tıkaçlara girmediğini ve hemostazın dolaşımdaki doku faktörünü içermediğini göstermektedir(59).

Doku faktörünün yeri göz önüne alındığında, rölantideki durumla ilişkili süreçler ancak ekstrasvasküler boşlukta meydana gelebilir. Plazma koagülasyon faktörlerini vaskülarite çevresinde yoğunlaştırabilen en az iki mekanizma

bilinmektedir. Koagülasyon proteinleri, büyüklükleriyle orantılı olarak ekstravasküler alana girerler. Küçük proteinler ekstravasküler boşluğa kolayca ulaşırlar, oysa büyük proteinler ekstravasküler sistemine ulaşamamaktadır. Doku faktörü faktör VII'yi çok sıkı bir şekilde bağladığından, ekstravasküler boşluğa giren faktör VII'yi yakalayabilir. Bu, kan damarlarının zaten faktör VII (a) 'ya bağlı olduğu anlamına gelir. Ayrıca, faktör IX sıkıca ve spesifik olarak hücre dışı matris proteini kolajen IV'e bağlanır. Bu, faktör IX'un kan damarları etrafında yoğunlaşmasıyla sonuçlanır (60).

2.3.2. Başlatma Fazı

Damar içinde bir zedelenme, hücre dışı matrisi kana maruz bırakır ve koagülasyon sürecini başlatır. Trombositler bir dizi spesifik etkileşim yoluyla yaralanma yerine yapışırlar. Plazma protein von Willebrand faktörü (VWF), kolajene bağlanabilir ve kan akışı altında, reseptör glikoprotein Ib'ye sıkı bir şekilde bağlanacak şekilde bir değişikliğe uğrar. Trombositlerin hücre dışı matrikste bu lokalizasyonu, trombosit glikoproteini VI ile kollajen etkileşimini artırır. Kollajenin glikoprotein VI'ya bağlanması trombosit integrinlerinin aktivasyonu ile sonuçlanan bir sinyal kaskadı oluşturur. Aktive integrinler, trombositlerin matrikse sıkı bağlanmasına aracılık eder. Bu süreç ile trombositler yaralanma yerine yapışır.

Trombosit işlemlerine ek olarak, faktör IX ve faktör X'un plazma konsantrasyonları, yaralanma bölgesinde önceden oluşturulmuş faktör VIIa / doku faktörü komplekslerine getirilir. Faktör VIIa / doku faktörü hem faktör IX hem de faktör X'u aktive eder; aktive proteinler, sonraki reaksiyonlarda farklı roller oynar. Faktör IXa, hemostazın daha sonraki aşamalarında rol aldığı trombositlerle birlikte hareket eder. Faktör Xa, az miktarda protrombinin trombine dönüştürülmesi için faktör Va ile bir kompleks oluşturur. Bu reaksiyon için faktör Va'nın kaynağı, muhtemelen kollajene yapışık trombositlerin alfa granüllerinden salınan proteindir. Faktör V, kısmen aktif formda salınır ve trombin oluşumunu teşvik etmek için daha fazla aktivasyon gerektirmez. Perisitler üzerinde ve ekstravasküler boşlukta oluşan trombin, lokal fibrin oluşumunu destekleyebilir ancak yara alanı boyunca hemostaz sağlamak için yeterli değildir (61).

Faktör VIIa / doku faktörü kompleksleri zamanla doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) tarafından inhibe edilir. TFPI, doku faktörüne bağlı faktör Xa ve faktör VIIa ile bir üçlü komplekste yer almaktadır.

Başlatma süreci, pıhtılaşma sürecindeki tüm alt sıralı olaylar için kritik öneme sahiptir. Doku faktörünün eksiklikleri insanlarda görülmemiştir, fare modellerinde doku faktörü geninin olmadığı embriyolarda letaliteye yol açtığı görülmüştür. Faktör VII eksikliği kanama fenotipi ile ilişkilidir ve < % 1 faktör VII aktivitesi olan birçok hasta spontan, ciddi kanamaya sahiptir.

2.3.3. Amplifikasyon Fazı

Başlangıç aşamasında oluşan trombin, trombositlerle trombin oluşumunu kolaylaştırmak için trombositler ve proteinler üzerinde hareket ederek bir amplifikatör görevi görür. Trombin, trombosit glikoprotein Ib ile sıkı bir spesifik etkileşime sahiptir. Glikoprotein Ib'ye bağlandığında, trombin proteinin aktivitesini değiştiren ve onu inhibisyondan koruyabilecek bir yapısal değişime uğrar. Bu yapısal değişim, trombinin iki trombosit proteazı ile aktive edilen reseptörden (PAR) ayrılma kabiliyetini artırır. PAR'ler, yedi trans membran domaini G-bağlı protein ailesinin üyeleridir. Bir PAR'ın bölünmesi, kendi üzerine katlanabilen ve transmembran domainindeki bir reseptör bölgesine bağlanan yeni bir aminoterminal oluşturur. Bu intramoleküler bağlanma, bir sinyalleşme kaskatını başlatır. Trombositlerde, PAR1'in bölünmesi trombosit aktivasyonu ile sonuçlanan sinyalleşmeye yol açar. Bu işlem trombositlerin çok küçük miktarlarda trombine maruz kalmasından sonra başlatılır.

Trombosit aktivasyonu, çok sayıda önemli değişikliklere yol açar. Trombositler şekil değişikliğine yol açan hücre iskelet değişiklikleri geçirir. Trombosit zarında, trombositlerin dış yaprakçıkları üzerinde fosfatidilserin ekspresyonunu önemli ölçüde artıracak şekilde düzenlenmiş değişiklikler vardır. Fosfatidilserin, prokoagulan komplekslerindeki allosterik değişikliklerin aktivitelerini önemli ölçüde artırarak indükler (62). Trombositler, hem alfa granüllerinin hem de yoğun granüllerin içeriğini serbest bırakarak, degranüle eder.

Özellikle released-ADP olan yoğun granüller, trombosit aktivasyonunu daha fazla desteklemek için aynı trombosit üzerinde veya yakın plateletlerde pozitif bir geri besleme döngüsüne katılır. Yoğun granüllerden salınan polifosfat, çoklu prokoagülan mekanizmalarını destekler (63). Trombositler aktive edildiğinde salınan alfa granül içerikleri arasında kısmen aktive olan faktör V'tir.

Trombosit reseptörleri üzerindeki etkisine ek olarak, trombin ayrıca prokoagülan kofaktörlerini de aktive edebilir. Trombositlere bağlı platelet faktör V veya plazma faktörü V, trombin bölünmesi ile aktive edilir. Bu reaksiyon trombosit polifosfat ile belirgin bir şekilde artmaktadır (63). VWF, trombosit yapışmasına ek olarak, faktör VIII taşıyıcısı olarak görev yapar. Glikoprotein Ib'ye bağlanan VWF'nin faktör VIII'i de glikoprotein Ib'ye bağlı olan trombin proksimaline getirebileceği görünmektedir. Trombin bölünmesi, VWF'den faktör VIII'i ve ayrıca aktive edici faktör VIII'i serbest bırakır. Bu nedenle amplifikasyon fazı, yüzeyine bağlanmış Va ve VIIIa kofaktörlerine sahip olan aktif trombositlerle sonuçlanır.

Bazı pıhtılaşma şemaları amplifikasyonu ayrı bir adım olarak tanımlamaz. Ancak, Dale ve meslektaşları tarafından genişletilmiş olan Maastricht grubunun çalışması, trombositlerin farklı düzeylerde prokoagülan aktivitesine sahip olabileceğini göstermektedir (64). Farklı şekillerde aktive olan trombositler, trombosit oluşumunu teşvik etmek ve pıhtıyı stabilize etmek için farklı roller oynamaktadırlar (65,66). Bu, *invivo* olarak trombositlerin prokoagülan aktivitesinin, lokal koşullar tarafından modüle edilebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, trombosit aktivasyonunun yönlerinin, patolojik ortamlardaki trombin oluşumunu azaltmak için hedeflenebileceğini de öne sürmektedir. Bu nedenle bu modele ayrı bir adım olarak amplifikasyon dahildir.

2.3.4.Yayımla Fazı

Aktive edilmiş trombosit, trombin oluşumu için düzenlenmiştir. İnvazyon fazı sırasında oluşan Faktör IXa aktive trombositlere bağlanır. Bu bağlanmanın bir bileşeni, faktör VIIIa'dan bağımsız olarak doyurulabilir, spesifik, tersine çevrilebilir bir bölgedir. Ve bu bağlanmanın diğer bileşeni faktör VIIIa'dır. Faktör IXa / VIIIa kompleksi trombosit yüzeyindeki faktör X'u aktive eder. Bu trombosit yüzeyinin

oluşturduğu faktör Xa, platelet yüzey faktörü Va ile bir komplekse doğrudan doğruya hareket edebilir. Protrombin varlığında bu faktör Xa; antitrombin veya TFPI inhibisyonu ile sağlanır. Veriler, bu faktör Xa / Va bileşiklerinin uzun süreler için çok stabil olduğunu ve yeni bir protrombin temininin varlığında, trombin oluşumunu teşvik etmek için hemen harekete geçebileceğini düşündürmektedir (67). Trombosit yüzeyi ile oluşturulan faktör Xa, faktör VIIa / doku faktörü ile aktive edilen faktör X'den farklı bir rol oynar. Faktör Xa'nın TFPI tarafından hızlı bir şekilde engellenmemesi nedeniyle, faktör VIIa / doku faktörü tarafından üretilen faktör X trombosit yüzeyine ulaşamayabilir. Bu sonuç, hemofili durumunda, trombosit faktör Xa oluşumunun olmadığı veya ciddi şekilde defektif olduğu durumlarda, faktör VIIa / doku faktörü aktivitesi normal olmasına rağmen pıhtının çok zayıf olduğu ve kenarlarda fibrinin biriktiği gözlenmiştir (61,68).

Yayılma aşamasında trombin oluşması fibrinojenden fibrinopeptidlerin ayrılmasına yol açar. Bu fibrinopeptitlerin bölünmesi diğer fibrin molekülleri üzerinde komplike alanlar ile uyumlu yeni bağlanma bölgeleri ortaya çıkarmaktadır. Bu etkileşimler, trombosit reseptörü glikoproteini IIb / IIIa'ya sabitlenmiş uzun, dallanmış zincirlerde toplanan fibrin moleküllerine yol açar. Bu işlem, başlangıç trombosit tıkaçını birleştirilmiş fibrin tıkaçına sabitler. Fibrin tıkaçının doğası ve stabilitesi, propagasyon fazı sırasında trombin oluşum hızına bağlı gibi görünmektedir. Trombosit yoğun granüllerinden salınan polifosfat, fibrin yapısını değiştirerek, pıhtıların fibrinolizde daha dirençli olmasını sağlar (63).

Fibrinopeptidleri parçalamadaki rolüne ek olarak, trombin oluşumu, polifosfatla güçlendirilmiş bir reaksiyonda trombosit yüzeyinde faktör XI aktive edilerek pozitif geri besleme döngüsüne katılır (63); bu faktör XIa, faktör Xa'yı geliştirmek için faktör IXa'yı aktive edebilir. Patlama fazında meydana gelen yüksek trombin seviyeleri PAR4'ü bölebilir. PAR4'ten aşağı yönde olan sinyal, hemostatik tıkaçın stabilizasyonunda önemli olabilecek trombosit şekli değişikliklerine ve kalsiyum sinyallerine katkıda bulunur. Son olarak, propagasyon fazı sırasında atılan yüksek seviyelerde trombin fibrine bağlanır ve bağlandığında antitrombin tarafından inhibe edilmeden korunur. Bu fibrin bağlı trombin, hemostazın korunmasında önemli

bir rol oynar. Hemofili ile ilişkili kanamanın bir yönü, fibrin tıkaçının başlangıçta zayıf yapılı olması ve tıkaçı stabilize etmek için bağlı trombinin olmaması olabilir.

Protein fazındaki çoğalma fazları kanama ile ilişkilidir. Erkeklerde X kromozomuna bağlı hemofili, faktör VIII ve IX (sırasıyla hemophilia A ve B) faktörleri eksiklikleri ile ilişkilidir. Her iki gen X kromozomunda yer aldığından, hemofili fenotipi erkeklerde tek bir gen defektinden kaynaklanır. Hemofili A ve B'de kanama riski faktör düzeyine bağlıdır. Faktör XI eksikliği de kanama riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, faktör XI eksikliğinde kanamanın faktör düzeyi ile zayıf bir ilişkisi olduğu gösterilmektedir (69). Önerilen model, bu gözlemler tutarlıdır; bu faktör XI, trombin oluşumuna yol açan bir yol için birincil değildir, ancak trombin oluşumunu hızlandıran olumlu geri bildirim döngüsüne katkıda bulunur.

2.3.5.Sınırlama Fazı

Hemostatik bir tıkaç, tanım gereği, vaskülaritedeki bozulmayı düzeltmeli, ancak plaka devam etmemeli, birikinti ve trombin oluşumunu tüm damarın tıkağı noktaya getirmemelidir. Antitrombinin plazma konsantrasyonlarında ve kandaki trombinin beklenen yarı ömrü bir dakikadan biraz daha azdır. Aynı zamanda, ya kanda salgılanan ya da sağlıklı endotel üzerinde üretilen faktör Xa, glikofosfatidilinositol bağı yoluyla endotel hücre yüzeyi ile ilişkili olan TFPI ya da TFPIβ tarafından hızla inhibe edilmektedir.

Sağlıklı endotel hücreler, blokaj aktivasyonunun engellenmesi için yukarıda açıklanan mekanizmalara ek olarak, trombin oluşumunu downregüle etmek için aktif mekanizmalara sahiptir. Trombosit yüzeyindeki trombin, ek trombin oluşumunu destekleyen pozitif geri besleme döngüsüne katılır. Aksine, sağlıklı endoteldeki trombin ek trombin oluşumunu engelleyen negatif bir geri besleme döngüsüne katılır.

Bir endotel hücrelerine ulaşan trombin trombomoduline bağlanır. Bu bağlanma, trombinde artık fibrinojeni parçalayamayacak şekilde yapısal bir değişikliğe neden olur. Trombomoduline bağlı trombin, protein C inhibitörü tarafından hızla inhibe edilir. Bu trombin-inhibitörü kompleksi hızla

trombomodulinin trombinini tekrar bağlayabildiği ve trombomoduline bağlanan trombinin hızla C proteinini aktive edebileceği şekilde ayrıştır. Endotel hücre proteini C reseptörü, trombin trombomodulin tarafından protein C aktivasyonunu artırır. Protein C ile aktive olan protein C, Va ve VIIIa faktörlerini inaktive eder. Net sonuç trombinin sağlıklı endotel tarafından bir yaralanma bölgesine bağlanmasıdır. Protein C veya S eksiklikleri veya faktör V'in (Faktör V Leiden) parçalanmasını ve inaktivasyonunu engelleyen defektler, trombüsün vasküleritede yayılmasına izin verir ve venöz tromboz ile ilişkilidir.

2.3.6.Kanda Pıhtılaşma Değerleri

Klinik koagülasyon laboratuvarındaki en yaygın iki analiz protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanıdır (aPTT). PT testinde, plazmaya büyük miktarda fazla tromboplastin (doku faktörü) eklenir. Trombin oluşumuna ve pıhtı oluşumuna yol açan faktör X'in hızlı aktivasyonu vardır. Test VII, X, V ve protrombin faktörlerinin eksikliğine duyarlıdır, ancak XI, IX veya VIII faktörlerini etkilemez. Böylece PT, başlangıç aşamasında yer alan faktörleri değerlendirir.

PT, VIII veya IX faktörlerini (sırasıyla hemofili A ve B'de eksik olan faktörleri) değerlendirmede için, APTT testi hemofili teşhisi ve tedaviyi izlemek için geliştirilmiştir. Orijinal APTT için bir tromboplastin dilüsyonu kullanılmıştı, fakat kaolin 1961'de kullanılmaya başlanmıştır, sonuçta basit, tekrarlanabilir, güvenilir bir analiz (artık bir tromboplastin bileşenine sahip değil) elde edilmiştir(70). Mevcut APTT, negatif yüklü bir yüzey tarafından aktive edilecek faktör XII ve yüksek molekül ağırlıklı kininojenin yeteneğinden yararlanır. Bu başlatıcı ile, pıhtılaşma tepkimesi, XI, IX, VIII, X, V ve protrombin faktörlerinin eksikliğinden geçer ve duyarlıdır. Böylece, APTT trombosit yüzey propagasyon fazında yer alan faktörleri tahlil eder .

APTT, temas faktörü aktivasyonunu başlatmak için kaolin gibi yüksek oranda negatif yüklü yüzeyler kullanır. Hemostazda böyle bir yüzeye fizyolojik korelasyonun ne kadar olduğu belirsizdir. Faktör XII eksikliği, herhangi bir kanama diyatezi ile ilişkili değildir, normal hemostazda faktör XI aktivasyonu için baskın mekanizma olmadığını gösterir. XI faktörünün trombosit aktivasyonunu destekleyen

trombosit polifosfatlar faktör XI faktör XIIa aktivasyonunu desteklememektedir (71). Yanlış katlanmış proteinler, kallikrein-kinin sistemi, XII faktörünün aktivasyonu yoluyla aktive edebilir, ancak bu XI aktivasyonunu teşvik etmemektedir (72). Faktör XII için dominant fizyolojik rolün, kallikrein-kinin sistemi yoluyla ve fibrinolizi tetiklemede inflamasyonda olması olabilir.

2.3.6.1. Platelet

İnsan trombositleri, kanda dolaşan ve hemostaz ve trombozda kritik bir rol oynayan küçük, çekirdekli hücrelerdir. Yaşam süreleri yaklaşık 10 gündür ve bu süre boyunca sürekli olarak damar duvarının bütünlüğünü kontrol ederler.

Küçük disk şekilleri, trombositlerin damar kenarlarına doğru çevrilmesini sağlar, böylece çoğunluğu tüm kan damarlarını kaplayan vasküler endotel hücrelere bitişik olarak dolaşırlar. Damar duvarı hasarı tespit edildikten sonra, hemostatik bir tıkaç oluşturmak için hızlı ve kontrollü adezyon, aktivasyon ve agregasyona uğrarlar ve böylece kan kaybını hızla önlerler (73). Aynı zamanda koagülasyon kaskadı başlangıcı için bir fosfolipit yüzey sağlarlar (74).

Endotel hücreler, normalde damar duvarı-trombosit etkileşimlerini inhibe eden bir dizi güçlü antiplatelet madde (örneğin nitrik oksit, prostosiklin ve CD39) üretirler (75). Damar duvarı hasarı, bu engelleyici faktörlerin üstesinden gelen ve bir dizi olayın ortaya çıkmasına neden olan yüksek adhezyona sahip alt tabakaları (örn., P selectin, von Willebrand faktörü (VWF), kolajen ve diğer birçok hücre dışı matris bileşenleri) açığa çıkarır. Hemostatik bir tıkaç oluşumu: başlangıç adezyonu, damar duvarının boyunca trombositlerin geçici olarak yuvarlanması ve hücrelerin yavaşlatılmasıdır(76). Sonuç olarak, trombositlerin adhezyon olasılığı daha yüksektir;

- ek reseptör-ligand etkileşimleri yoluyla stabil adhezyon;
- trombosit aktivasyonu (daha fazla hasar veya uyarıcı teşvik edici trombosit aktivasyonu varsa);
- trombosit agregasyonu;
- trombosit prokoagülan aktivitesi üretimi ve hemostatik tıkaçın koagülasyon faktörleri ile etkileşim yoluyla stabilizasyonu;
- pıhtı geri çekme.

Trombositler ile yüzey reseptörlerinin birçok türlerinin etkileşimi ile damar duvarına ve birbirlerine (yüzey reseptörlerinin birçok türleri) adhezyonuna yol açar (73,76). Adhezyon sırasında, trombositler biçim değiştirir, degranülasyon sinyal iletim yollarının vasıtasıyla aktive edilir ve subendotelyum alanları üzerine yayılma olur. Aktive edilmiş trombositler, artan granüler adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan üretimi dahil olmak üzere bir dizi olumlu geri besleme yolu ile büyüyen trombosit agregatına veya trombüsüne ek trombositler alırlar. Aktive edilmiş trombositler ayrıca yüzeylerinde negatif yüklü fosfolipidler eksprese ederler ve mikro-parçacıkları serbest bırakırlar, bu da diğer trombositleri daha fazla aktive etmekte kalmaz, aynı zamanda pıhtılaşma kaskadı yoluyla fibrin formasyonu yoluyla platelet tıkaçı stabilize eder (74). Bu şekilde, trombositler herhangi bir damar duvarı hasarı alanını sızdırmaz hale getirirler ve koagülasyonun oluşması için katalitik bir yüzey sağlarlar ve bu da hemostatik bir tıkaçın oluşmasına neden olur.

Arteriyel tromboz genellikle trombositlerin uygunsuz aktivasyonunun, özellikle anormal damar duvar lezyonları veya hasar bölgelerinde (örn., Aterosklerotik plaklar) ortaya çıkmasıdır. Bu bölgelerde sıklıkla meydana gelen yüksek damar duvar gerilmesi de, yukarıda tarif edilen olaylarla birlikte trombüs oluşumuna (VWF-bağımlı trombosit yapışması ve agregasyonunun teşvik edilmesiyle) önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Antiplatelet ilaç tedavisi, aterosklerotik hastalığı olan yüksek riskli hastalarda trombozun önlenmesinde önemli bir yoldur. Bunun aksine, hastalarda ortaya çıkabilen ve sıklıkla kanama riskinin artmasına neden olan plak fonksiyonunda çok sayıda defekt oluşmasına neden olurlar.

2.3.6.2. Platelet Lenfosit Oranı

Tam kan parametrelerinden geliştirilen yeni değerler sepsisin tanısı ve prognozunda ve diğer hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerin geliştirilmesinin nedenlerinden bazıları; kolay ulaşılabilir olması, ucuz olması, diğer parametrelerin pahalı ve zor ulaşılabilir olmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda nötrofil lenfosit oranının sepsiste tanı ve prognozu göstermede CRP ve lökosit sayısına göre daha üstün olduğu ve prokalsitonin ile korelasyonu gösterilmiştir. (77)

Platelet lenfosit oranı ise inflamasyon göstergesi olarak yeni yeni kullanıma giren bir parametredir. Yapılan bir araştırmada romatoid artritli hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. (78) Bir diğer çalışmada ise hemodiyalize giren hastalarda platelet lenfosit oranının nötrofil lenfosit oranına göre inflamasyonu göstermede daha anlamlı olduğu saptanmıştır. (79) Ayrıca platelet lenfosit oranının endometriyum hiperplazisi ve kanserinin ayırımında da kullanılabileceği bulunmuştur. (80) Durmuş ve arkadaşları PLR'yi kalp yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulmuş ve platelet lenfosit oranının kalp yetmezliği tanısı koydurmasa bile kalp yetmezlikli hastalıklarda mortalite hakkında fikir verebileceğini öne sürmüştür. (81)

2.3.6.3.Kalsiyum

Kalsiyum, çoğu kritik hücrel süreçte yer alan iki değerli bir katyondur. Vücutta en bol bulunan minerallerden biridir. Vücut ağırlığının %1,5'u kadardır ve bu miktarın %99'u kemik matrikste bulunur (1100 gram – 27 mmol). Plazmadaki kalsiyum düzeyi 2,5 mmol/L'dir.

Birçok biyokimyasal ve fizyolojik çalışmada kalsiyumun; vasküler ve miyokardiyal kaslardaki kasılmayı düzenlemedeki önemini, hücrel sinyal transdüksiyonu sırasında reseptörleri aktive ettiğini, bir çok hormonun ekzositozla serbestleşmesinde rol oynadığını ve trombüs oluşumunu desteklediğini gösterilmiştir. (82-85).

Total serum kalsiyumu üç biçimde bulunur:

- 1) İyonize halde , toplam miktarın % 50'si;
- 2) Albümine bağlı olarak , toplam miktarın % 40'ı ve
- 3) Toplam miktarın % 10'u kadarı laktat ve fosfat gibi anyonlara bağlı olarak bulunur.

İyonize kalsiyum, kanda bulunan fizyolojik aktif kalsiyum türüdür ve homeostaz ile düzenlenir (86).

Kalsiyum ; nötrofil kemotaksisi, lenfosit aktivasyonunda rol oynar. Membran stabilitesinin sağlanmasında rol oynar (hücre zarında Mg ve K etkilerini antagonize ettiğinden bu iki katyonun toksik etkilerinin tedavisinde yararlıdır). Koagülasyon

kaskadında rol alır. Nörotransmitter salınımı, kas hücre depolarizasyonu , miyokardiyal kontraksiyon , kemik sağlamlığı ile kemik oluşumunda yer alır.

İyonize kalsiyum pH bağımlıdır. Alkaloz varlığında; kalsiyumun albümine bağlanması artar. Serumda aktif iyonize kalsiyum azalır. Asidoz varlığında ise aktif iyonize kalsiyum artar.

İyonize kalsiyum serum albümin ile ters orantılıdır.Total serum kalsiyumu direkt olarak serum albümini ile ilişkilidir.Total serum kalsiyumu serum albüminindeki her 1 g/dL değişiklik için 0,8 mg/dL düzeltilir.Böylelikle hipoalbuminemide serum kalsiyumu düşük ölçülse de iyonize kalsiyum normal olabilir.

2.3.6.4. PTZ-INR

Protrombin zamanı, I, II, V, VII ve X faktörlerinin eksikliklerini taramak için kullanılan rutin testtir. K vitamini antagonistleri tarafından antikoagülan tedaviyi izlemek için tercih edilen testtir. PT (II, VII, X) ile ölçülen 5 faktörden üçü, bu anti-koagülanlara karşı duyarlıdır (87) Protrombin zamanı, ciddi karaciğer disfonksiyonları gibi tek veya çoklu koagülasyon faktörleri rahatsızlığı olan hastalıkların değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, oral antikoagülan tedavinin kontrolü için INR değeri kullanılmaktadır. Oral antikoagülanlar, tromboz riskini azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral antikoagülanların kullanımı, protein C ve protein S gibi doğal antikoagülanların düzeylerini de düşürmektedir. PT testi, trombin üretimini ve ekstrinsik ve ortak yolla fibrin oluşumunu araştırmaktadır. Kalsiyum iyonları varlığında, doku tromboplastin kompleksleri FVII ile aktive olur. Bu, X, V ve II faktörlerinin bağlanması ve aktivasyonu için yüzeyler sağlar. PT için normal değerler 10 ila 13 saniye arasındadır.

INR değerleri, PT'ye tercih edilir, çünkü farklı tromboplastin reaktifleri, pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerindeki varfarin kaynaklı değişikliklere karşı farklı hassasiyetlere sahiptir. INR, tromboplastin reaktifi üreticisi tarafından tayin edilen bir düzeltme faktörü olan uluslararası duyarlılık indeksi (ISI) olarak ifade edilen tüm reaktif farklarının çoğunu düzeltmez. INR ile ilgili problemler, kullanım ve kullanım

nedenlerinin yeterince anlaşılmamış olması ve değerin genellikle yanlış kullanılmasıdır(88).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 06.02.2018 tarihli 46418926 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.D. Erişkin Acil servisine 01.10.2016 ve 31.12.2017 tarihleri arasında ateşli silah yaralanması tanısı ile sevk edilen hastalarda müracaatları esnasındaki hemostatik kan parametreleri ile takiplerinde gelişen sepsis tabloları arasındaki korelasyonun incelenmesinin planlandığı retrospektif tanımlayıcı bir araştırmadır.

Acil servise belirtilen zaman aralığında sevk edilen 18 yaşından büyük hastalar içinde hastane kayıt sistemine (FONET HBYS/Hastane Bilgi Yönetim Sistemi) Y22 (Ateşli silah patlaması, gerçekleşme şekli belirlenmemiş), Y23 (Tüfek, tabanca ve büyük ateşli silahla ateş, gerçekleşme şekli belirlenmemiş), Y24 (Ateşli silahla ateş diğer ve tanımlanmamış, gerçekleşme şekli belirlenmemiş), Y25 (Patlayıcı madde ile temas, gerçekleşme şekli belirlenmemiş) İCD tanı kodları girilerek retrospektif olarak hastane kayıt sistemi, acil servisteki muayene dosyaları ve hastaneye yatırılarak takip edilen hastaların yatış dosyaları tarandı. Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 paket programı ile analiz edildi. Kesikli veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama±standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığının değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Gruplar arası farklılığın karşılaştırılmasında, iki grup için 'Mann Whitney U-testi' ve 'Bağımsız Örneklem T-Testi' kullanıldı.

Sepsis gelişen ve gelişmeyen hastalar iki gruba ayrıldı. Bu hastaların acil servisteki dosyaları incelenerek ; yaş ve cinsiyetleri tespit edilerek kayıt altına alındı. Hastaların yaşlarına ve cinsiyetlerine göre dağılımları incelendi. Hastaların yaşlarının ortalama, medyan , standart sapma, minimum ve maksimum değerleri belirlenerek iki grup arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı Mann Whitney U-testi ile tespit edildi.

Hastaların yaralanma şekilleri ile anatomik olarak yaralanma bölgeleri tespit edildi. Yaralanma şekilleri EYP, ASY (tüfek, tabanca vb ile), mayın, roketatar mühimmatı, el bombası ve havan mühimmatı ile yaralanma olarak belirlendi. Anatomik yaralanma bölgeleri ise; baş-boyun, toraks, batin, ekstremiteler ve multiple (2 veya daha fazla bölge) yaralanma olarak belirlendi. Sepsis gelişen ve gelişmeyen hastalarda en çok görülen yaralanma şekli ile anatomik yaralanma bölgesi tespit edildi.

Hastalardan acil servise başvurduklarında alınan vital bulgular (sistolik ve diyastolik kan basıncı ile solunum sayısı) , hesaplanan GKS ve yaralanmanın oluşundan hastanemize gelene kadar geçen süre gün olarak (sevk süresi) tespit edildi. Bu verilerin ortalama, medyan , standart sapma, minimum ve maksimum değerleri belirlendi. Sepsis gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında GKS, sistolik ve diyastolik kan basıncı , solunum sayısı ve sevk süresi açısından istatistiksel olarak fark olup olmadığı Mann Whitney U-testi ile tespit edildi.

Hastalardan acil servise geldiklerinde alınan tam kan , prokalsitonin, CRP ve sedimentasyon değerleri hastane kayıt sisteminden tespit edildi. Tam kan parametreleri biyokimya laboratuvarında Symex marka XN-1000 modeli ve Beckman Coulter marka UniCel DxH800 modellerinde ,CRP parametresi Beckman Coulter marka AU 480 ve Au 680 modellerinde , sedimentasyon parametresi ise Berchun marka SDM-60 model ve Sistan Tanı ve Tedavi Sistemleri LTD. ŞTİ. marka ESR-120 model ile ve prokalsitonin parametresi Getein Biotech İnc marka Getein 1600 model ile çalışıldı. Tam kan parametrelerinden WBC, RBC, Hgb, Htc, nötrofil ve lenfosit değerleri hemostatik olmayan kan parametreleri olarak incelemeye alındı. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen NLR de değerlendirilmeye katıldı. İki grup arasında WBC, nötrofil, lenfosit, NLR, CRP, prokalsitonin ve sedimentasyon değerleri Mann Whitney U-testi ile; RBC, Hgb ve Htc değerleri ise Bağımsız Örneklem T-Testi ile karşılaştırıldı.

Hastalardan acil servise geldiklerinde alınan tam kan parametrelerinden PLT, PDW değerleri ile platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen PLR , serum Ca ve PTZ-INR değerleri de hemostatik kan parametreleri olarak incelendi. Ca parametresi biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter marka AU 480 ve Au

680 modellerinde , PTZ-INR parametreleri Trinity Biotech marka Amax-200 model ve Sysmex marka CS2500 modellerinde çalışıldı. İki grup arasında PLT, PDW, PLR, Ca, PTZ, INR değerleri açısından istatistiksel olarak fark olup olmadığı Mann Whitney U-testi ile tespit edildi. PLT, Ca, PTZ ve INR değerlerinin sepsis pozitifliğini öngörmede tanısız karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi analizi ile incelendi. Ve bu değerlerin ayrıca sepsis pozitifliğini öngörmedeki başarıları lojistik regresyon analizi kullanılarak test edildi. Sonuçlar, p değerinin 0.05’den küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR VE DEĞERLENDİRMELER

4.1.Katılımcı Özellikleri

Toplamda 216 hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastalardan 114 tanesi kliniklerdeki veya bilgisayar ortamındaki dosya ve verilerindeki eksiklikler nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Acil servise gelişinde veya klinik takiplerinde sepsis tanısı konulmuş olan 56 hasta ile sepsis tanısı konulmayan 56 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1.1. Demografik Bilgiler

Tablo 4. Bireylerin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	112	100.0
Toplam	112	100.0

Araştırma kapsamındaki tüm bireylerin cinsiyet dağılımı incelendiğinde, bireylerin tamamı erkeklerden oluşmaktadır.

Tablo 5. Bireylerin Yaşlarına Göre Dağılımı

Yaş	n	%
18-24 yaş	47	42.0
25-30 yaş arası	43	38.4
≥31 yaş	22	19.6
Toplam	112	100.0

Araştırma kapsamındaki bireylerin yaş dağılımı incelendiğinde, bireylerin %42'si (n=47) 18-24 yaş arasında, %38.4'ü (n=43) 25-30 yaş arasında ve %19.6'sı (n=22) 31 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bireylerin yaş ortalaması 27.0 ± 6.676 olduğu gözlenmiştir.

Tablo 6. Bireylerde Sepsis Tanılarının Dağılımı

Sepsis	n	%
Pozitif	56	50
Negatif	56	50
Toplam	112	100.0

Araştırma kapsamındaki bireylerde sepsis gözlenmesinin dağılımı incelendiğinde, bireylerin %50'sinde (n=56) sepsis pozitifken, %50'sinde (n=56) sepsis negatiftir.

4.1.2. Hastaların yaralanma şekilleri ile anatomik yaralanma bölgeleri

Tablo 7 . Sepsis gelişen hastaların yaralanma şekilleri ve anatomik olarak yaralanma bölgeleri

	ASY	EYP	MAYIN	ROKETATAR	EL BOMBASI	HAVAN MÜHİMMATI	TOPLAM (n)
BAŞ-BOYUN	3	3	0	1	0	0	7
TORAKS	3	1	0	0	0	0	4
BATIN	4	0	0	0	0	0	4
EKSTREMİTE	2	1	1	1	0	0	5
MULTİPLE	5	27	2	0	1	1	36
TOPLAM (n)	17	32	3	2	1	1	56

Sepsis gelişen hastalar (n=56) incelendiğinde %57'sinin (n=32) EYP ile yaralandığını ve bunu %30'luk (n=17) bir oranla ASY'nın takip ettiğini saptadık. Anatomik olarak yaralanma bölgelerini incelediğimizde %64'ünün (n=36) multiple yaralanması olduğunu tespit ettik. Yaralanma şekli ile anatomik yaralanma bölgesini birlikte incelediğimizde ise %48 (n=27) hastada EYP'ye bağlı multiple yaralanma olduğu saptadık.

Tablo 8. Sepsis gelişmeyen hastaların yaralanma şekilleri ve anatomik olarak yaralanma bölgeleri

	ASY	EYP	MAYIN	ROKETAT AR	EL BOMBA SI	HAVAN	TOPLAM (n)
BAŞ-BOYUN	2	3	0	0	0	1	6
TORAKS	1	1	0	0	0	0	2
BATIN	2	1	0	0	0	0	3
EKSTREMİTE	10	7	1	0	0	0	18
MULTİPLE	9	15	2	1	0	0	27
TOPLAM (n)	24	27	3	1	0	1	56

Sepsis gelişmeyen hastalar incelendiğinde %48'inde(n=27) EYP ile yaralandığını , %43'ünde (n=24) ASY olduğunu tespit ettik. Anatomik olarak yaralanma bölgelerini incelediğimizde %48'inde (n=27) multiple yaralanma, %32'sinde (n=18) ekstremitte yaralanması olduğunu tespit ettik.Yaralanma şekli ile anatomik yaralanma bölgesini birlikte incelediğimizde ise %27 (n=15) hastada EYP'ye bağlı multiple yaralanma , %18 (n=10) hastada ise ASY bağlı ekstremitte yaralanması olduğunu saptadık.

4.1.3. Laboratuvar Değerleri ile Diğer Parametrelere İlişkin Tanımlayıcı İstatistik Sonuçları

Tablo 9. Laboratuvar Değerlerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistik Sonuçları

Değişkenler	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
PLT ($\times 10^3$ Cε)	206.9	184.5	128.284	39.0	752.0
PDW (%)	11.7	11.5	2.298	8.0	20.6
NLR (%)	10.0	7.7	8.025	1.1	40.5
PLR (%)	170.1	139.2	105.935	28.3	659.6
PCT (ng/mL)	11.5	1.5	21.952	0.0	100.0
Ca (mg/dL)	8.1	8.2	0.839	5.4	9.7
WBC ($\times 10^3$ Cε)	12.6	10.9	5.518	3.1	38.1
RBC ($\times 10^6$ / μ L)	4.1	4.0	0.911	2.4	6.9
HGB (g/dl)	11.8	11.6	2.592	6.9	20.3
HTC (%)	34.3	33.7	7.343	20.8	55.8
NEU (%)	10.2	8.8	5.327	2.3	33.7
LYM (%)	1.4	1.2	0.772	0.4	4.1
PTZ (sn)	17.9	17.5	2.806	13.0	27.7
INR	1.6	1.4	1.443	0.958	16.4
CRP (mg/L)	95.9	89.5	73.757	0.4	219.6
Sedimentasyon	42.3	33.0	32.502	2.0	115.0

Tablo 9’de araştırmaya katılan bireylerin laboratuvar değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, bireylerin laboratuvar parametrelerine ilişkin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri gösterilmiştir.

Tablo 10. Değerlendirme Kriterlerine İlişkin Tanımlayıcı İstatistik Sonuçları

Değişkenler*	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	26.9	25.0	6.676	19.0	64.0
Sevk Süresi (gün)	2.7	1.0	3.223	1.0	21.0
Glaskow Koma Skalası	11.4	14.0	3.976	3.0	15.0
Solunum Sayısı	23.1	23.5	6.580	15.0	40.0
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	103.0	100.0	28.704	47.0	148.0
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	55.7	52.0	19.773	23.0	90.0

* **Sevk Süresi:**Hastanın yaralanmasından **Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine gelene kadar geçen süre gün olarak;**

Tablo 10’de araştırmaya katılan bireylerin değerlendirme kriterlerine ilişkin tanımlayıcı istatistik değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, bireylerin yaş (yıl), sevk süresi (gün), Glaskow koma skalası, solunum sayısı ve kan basıncı parametrelerine ilişkin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri gösterilmiştir.

4.2. Değerlendirme Sonuçları

Tablo 11. Değerlendirme Parametrelerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları

Değişkenler*	p**
Yaş (Yıl)	0.000
Sevk Süresi (Gün)	0.000
PLT ($\times 10^3$ C ϵ)	0.000
PDW (%)	0.002
NLR (%)	0.000
PLR (%)	0.000
PCT (ng/mL)	0.000
WBC ($\times 10^3$ C ϵ)	0.008
RBC ($\times 10^6$ / μ L)	0.565
HGB (g/dl)	0.827
HTC (%)	0.749
NEU (%)	0.014
LYM (%)	0.041
PTZ (sn)	0.043
INR	0.000
CRP (mg/L)	0.026
Sedimentasyon	0.009
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	0.000
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	0.000
Glaskow Koma Skalası	0.000
Solunum Sayısı	0.000
Ca (mg/dL)	0.028

* Sevk Süresi:Hastanın yaralanmasından Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine gelene kadar geçen süre gün olarak.

** Kolmogorov-Smirnov normallik testi

Yukarıdaki tabloda değerlendirme parametrelerine ilişkin Kolmogorov-Smirnov normallik testi yer almaktadır. Yapılan test sonucunda RBC, HGB ve HTC parametreleri haricinde tüm parametreler için $p < 0.000$ olduğundan parametrelerin normal dağılıma uymadığı sonucuna varılır. RBC, HGB ve HTC parametrelerinde parametrik testler, diğer parametrelerin değerlendirilmesinde parametrik olmayan istatistik teknikleri kullanılarak değerlendirme yapılacaktır.

Tablo 12. Bireylerin Sepsis Sonucuna Göre Yaş, Sevk Süresi, GKS ve Vital Bulgularının Değerlendirilmesi

Değişkenler	Medyan		p*
	Sepsis pozitif (n=56)	Sepsis negatif (n=56)	
Yaş (yıl)	26.0	24.5	0.387
Sevk süresi (gün)	1.0	1.5	0.522
GKS	7.5	15.0	0.000
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	77.5	130.5	0.000
Diastolik Kan Basıncı(mmHg)	37.0	74.5	0.000
Solunum Sayısı	28.0	16.5	0.000

*** Mann Whitney U-Testi**

Çalışma kapsamındaki bireylerin sepsis sonucuna göre yaşları arasında fark olup olmadığının incelenmesi için Mann Whitney U-Testi uygulanmış, elde edilen sonuçlar yukarıdaki tabloya yansıtılmıştır. Yapılan test sonucunda $p > 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığı sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] yaş 26.0 (23.3-27.8), negatif olan bireylerde ise 24.5 (23.0-29.8) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre sevk süresi arasında $p>0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığı sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] sevk süresi 1.0 (1.0-3.0), negatif olan bireylerde ise 1.5 (1.0-3.0) olduğu belirlenmiştir.

Yapılan test sonucunda $p<0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre Glaskow Koma Skalası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] Glaskow Koma Skalası skoru 7.5 (6.0-9.8), negatif olan bireylerde ise 15.0 (15.0-15.0) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre $p<0.05$ olduğundan sistolik kan basıncı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] sistolik kan basıncı 77.5 (69.0-84.0), negatif olan bireylerde ise 130.5 (121.3-138.0) olduğu belirlenmiştir.

Uygulanan test sonucunda $p<0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre Diyastolik kan basıncı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] diyastolik kan basıncı 37.0 (33.0-43.8), negatif olan bireylerde ise 74.5 (68.0-79.8) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre $p<0.05$ olduğundan solunum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] solunum sayısı 28.0 (25.3-32.0), negatif olan bireylerde ise 16.5 (16.0-18.0) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 13. Bireylerin Sepsis Sonucuna Göre Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler	Medyan		P
	Sepsis pozitif (n=56)	Sepsis negatif (n=56)	
WBC ($\times 10^3$ Cε)	11.9	10.7	0.140*
RBC ($\times 10^6$ / μ L)	3.70	4.41	0.000**
HGB (g/dl)	10.83	12.89	0.000**
HTC (%)	31.44	37.17	0.000**
Nötrofil (%)	9.6	7.6	0.046*
Lenfosit (%)	1.1	1.4	0.158*
NLR (%)	9.1	5.7	0.036*
CRP (mg/L)	146.4	42.8	0.000*
PCT (ng/mL)	7.2	0.5	0.000*
Sedimentasyon	52.0	18.5	0.000*

* Mann Whitney U-Testi

**Bağımsız Örneklem T-Testi

Yapılan test sonucunda $p > 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre WBC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığı sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] 11.9 (8.9-18.1), negatif olan bireylerde ise 10.7 (8.8-14.2) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre Nötrofil skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] 9.6 (6.9-14.6), negatif olan bireylerde ise 7.6 (6.3-11.6) olduğu belirlenmiştir.

Uygulanan test sonucunda $p > 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre Lenfosit skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığı sonucuna

varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] 1.1 (0.9-1.6), negatif olan bireylerde ise 1.4 (0.7-2.1) olduğu belirlenmiştir.

Yapılan test sonucunda $p < 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre NLR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] nötrofil lenfosit oranı 9.1 (5.9-13.3), negatif olan bireylerde ise 5.7 (2.9-14.2) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre PCT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] prokalsitonin 7.2 (0.7-34.1), negatif olan bireylerde ise 0.5 (0.2-2.9) olduğu belirlenmiştir.

Uygulanan test sonucunda $p < 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre CRP skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] 146.4 (47.6-192.3), negatif olan bireylerde ise 42.8 (9.7-103.0) olduğu belirlenmiştir.

Yapılan test sonucunda $p < 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre sedimentasyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] 52.0 (26.3-79.3), negatif olan bireylerde ise 18.5 (9.3-36.0) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre RBC, HGB ve HTC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 14. Bireylerin Sepsis Sonucuna Göre Hemostatik Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler	Medyan		P*
	Sepsis pozitif (n=56)	Sepsis negatif (n=56)	
PLT ($\times 10^3$ Cε)	142.0	201.5	0.022
PLR (%)	140.9	135.9	0.633
PDW (%)	11.5	11.4	0.188
Ca (mg/dL)	7.7	8.5	0.000
PTZ (sn)	18.4	16.7	0.003
INR	1.5	1.3	0.029

* Mann Whitney U-Testi

Yapılan test sonucunda $p < 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre platelet (PLT) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] trombosit sayısı 142.0 (100.3-242.5), negatif olan bireylerde ise 201.5 (152.5-244.5) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre PLR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığı sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] platelet lenfosit oranı 140.9 (93.5-203.5), negatif olan bireylerde ise 135.9 (95.2-229.3) olduğu belirlenmiştir.

Uygulanan test sonucunda $p > 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre PDW skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmadığı sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P_{25} - P_{75})] trombosit dağılım genişliği 11.5 (10.5-13.2), negatif olan bireylerde ise 11.4 (10.1-12.3) olduğu belirlenmiştir.

Yapılan test sonucunda $p < 0.05$ olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre Ca skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır.

Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] kalsiyum 7.7 (7.2-8.4), negatif olan bireylerde ise 8.5 (8.0-8.9) olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin sepsis sonucuna göre PTZ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] 18.4 (16.2-19.9), negatif olan bireylerde ise 16.7 (15.8-18.4) olduğu belirlenmiştir.

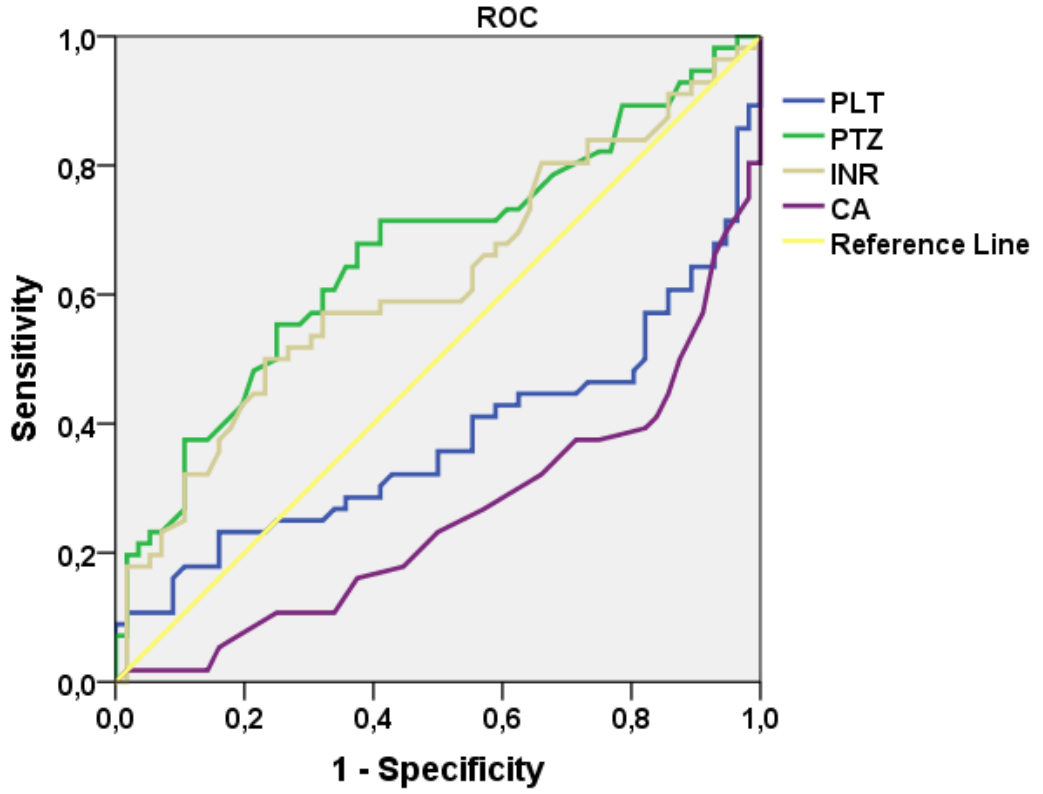
Uygulanan test sonucunda p<0.05 olduğundan bireylerin sepsis sonucuna göre INR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis pozitif olan bireylerde [medyan (P₂₅-P₇₅)] 1.5 (1.3-1.7), negatif olan bireylerde ise 1.3 (1.2-1.5) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 15. Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin ROC Eğrileri

Laboratuvar Değerleri	AUC	SE	P-value	%95 Güven Aralığı	
				Alt Limit	Üst Limit
PLT (x10 ³ Cε)	0.374	0.055	0.022*	0.267	0.481
PTZ	0.663	0.052	0.003*	0.561	0.764
INR	0.620	0.053	0.029*	0.515	0.725
Ca (mg/dL)	0.257	0.047	0.000*	0.166	0.348

Tablo 15 incelendiğinde “Area Under the Curve (AUC)” değeri bize ilgili parametre için eğrinin altında kalan alanı göstermektedir. AUC değeri 0.5 olması en kötü durum olarak kabul edilmektedir. Tablo değerleri incelendiğinde PTZ ve INR değerlerinin sepsis pozitifliği bakımından diğer parametrelere göre daha başarılı bir belirteç olduğu görülmektedir.

Grafik 1. Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin ROC Eğrileri



Tablo 16. Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin ROC Eğrileri

Değerler	Sınır Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
PLT ($\times 10^3$ Cε)	184.50	41.1	41.1	41.1	41.1
PTZ	17.50	64.3	64.3	64.3	64.3
INR	1.40	55.4	67.9	63.3	60.3
Ca (mg/dL)	8.30	32.1	33.9	32.7	33.3

Tablo 17. Hemostatik Kan Parametrelerine Göre Sepsis Pozitifliğinin Lojistik Regresyon ile Karşılaştırılması

Risk Faktörü	OR (%95 GA)	p-değeri
PLT ($\times 10^3$ C ϵ)	1.003 (1.000-1.007)	0.070
PTZ	1.874 (1.012-3.470)	0.046*
INR	0.010 (0.000-4.354)	0.138*
Ca (mg/dL)	0.237 (0.115-0.488)	0.000*

*p<0.05

Tablo 16’de bireylerin sepsis pozitifliğine etki eden değerlerin araştırılması için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Modelin uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmış olup $p=0.372>0.05$ olduğundan modelin uyumlu olduğu kabul edilmiştir. Test sonucunda PTZ, INR ve Ca değerleri için $p<0.05$ olduğundan bu parametreler sepsis pozitifliği bakımından anlamlı olduğu belirlenmiştir.

PTZ değerindeki bir birimlik değişim 1.8 kat, INR değerindeki bir birimlik değişim 0.01 kat ve Ca değerindeki bir birimlik değişim 0.2 kat sepsis pozitifliğini etkilediği görülmüştür.

5.TARTIŞMA

Travma, Birleşik Devletler'de yılda 180.000 insanın ölümüyle ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir(89). Dünya sağlık örgütünün verilerine baktığımızda multitravmalı hastaların en sık travma mekanizmasının trafik kazaları olduğunu görmekteyiz. Ülkemizde ise yaklaşık 35 yıldır devam eden terör olguları nedeniyle ateşli silah yaralanmasına bağlı travmaların sıklığı artmıştır. Travma hastalarının büyük çoğunluğu erken dönemde gelişen enflamatuar reaksiyonu tolere edebilmekte, ancak çoğu zaman, predispozan faktörlerin varlığı veya travmatik olayın doğası gereği çoklu organ hasarına yol açan SIRS'a yol açabilmektedir (90). Sekonder sistemik olaylar (cerrahi veya enfeksiyöz uyarılar), SIRS'ın aktivasyonuna yol açabilir (90). Özellikle multitravma hastaları, sepsis, şiddetli sepsis veya septik şok gibi enfektif komplikasyonlar geliştirmeye yatkındır(90,91). Septik komplikasyonlar, multitravma hastalarında 1 haftadan sonra oluşan ölümlerin (geç ölüm) önde gelen nedenlerinden biridir(92,93). Yapılan bir çalışmada travma sonrası dönemde %10,2' ye ulaşan sepsis insidansı ve bu sepsis grubunda da %19.5 oranında mortalite olduğu bildirilmiştir(94). Benzer çalışmalarda ise mortalite oranının %3.1 ile %17 arasında değiştiği bildirilmiştir(92,93). Çalışmamızda sepsis gelişen hastaların %64'ünde multiple yaralanma olduğunu , sepsis gelişmeyen hastaların ise %48'inde multiple yaralanma olduğunu tespit ettik.

Sepsisin hızlı, uygun ve etkili yönetiminin multi organ disfonksiyonunu önleyebileceği , mortaliteyi ve klinik sonuçları iyileştirebileceği gösterilmiştir(95,96). Sepsiste antibiyotiklerin etkili ve uygun bir şekilde kullanılabilmesi için erken tanı koymak gerekmektedir. Geç müdahalelerin artan mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(96). Septik hastalarda hipotansiyon gelişiminin ardından antibiyotik verilmesindeki her bir saatlik gecikmede mortalitenin %7.6 artırdığı bildirilmiştir(96). Bu karmaşık klinik tabloda, hastaların septik veya non-septik seyrini erken ayırt etmek için bir biyomarkerın kullanımı önem arz etmektedir. İdeal biyomarker ; yüksek duyarlılık, özgüllük ve güvenilirliğe sahip olup kolay test edilebilir , hızlı sonuç veren ve uygun maliyetli olmalıdır. Daha az spesifik veya daha az duyarlı testler, yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar

verebilir ve sepsisin karmaşık olan klinik tablosunu daha da karmaşık hale getirebilir(97). Bir sepsis biyomarkerının klinik önemi, klinik karar verme sürecini kısaltarak, standart tetkiklerden daha erken bir şekilde enfeksiyonun varlığı hakkında bilgi vermesidir(98). Bu nedenlerle bizim çalışmamızda SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.D Erişkin Acil Servisi'ne 01.10.2016 ve 31.12.2017 tarihleri arasında ateşli silah yaralanması tanısı ile sevk edilen hastalarda sepsis tabloları ile hemostatik kan parametreleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Tam kan ve koagülasyon parametrelerinin ucuz, kolay ve hızlı bir şekilde sonuç vermesini göz önüne alarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmamızda, ateşli silah yaralanması olgularında sepsis gelişen grubu sepsis gelişmeyen grup ile karşılaştırdık.

Travma daha çok genç yaşlarda görülmekte ve yaş, cinsiyet, coğrafik bölge gibi faktörlerle ilişkisi bulunmaktadır. Regnier ve ark. travma hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %71.5'ini erkek, %28.5'ini kadın; Sion ve ark. %69.2 'sini erkek, %30.8 'ini kadın; Odom ve ark. ise %67.2'sini erkek %32.8'ini kadın olarak tespit etmiş olup kadın - erkek oranlarının benzer olduğunu bulmuşlardır(99-101). Sepsis olgularında cinsiyet üzerine yapılan araştırmalara bakıldığında ise Nguyen ve arkadaşları sepsisli olguların %51'ini, Kim ve arkadaşları %55,5'ini, Singer ve arkadaşları %54'ünü erkek olarak bildirmiş olup; ülkemizde yapılan araştırmalarda Takır ve arkadaşları sepsisli olguların %68'ini , Yıldız ise %60,5'ini erkek olarak bildirmiştir (102-106). Bizim çalışmamıza 112 olgu katılmış olup hepsi erkektir. Bu durumun çalışmamıza dahil edilen olguların operasyonel birimlerde görev yapan asker ve polislerden oluşması kanaatindeyiz.

Travma hastalarında yaş ortalaması ile mortalitenin karşılaştırıldığı çalışmalara baktığımızda ise ; Reigner ve ark. yaptığı çalışmada yaşayanlarda ortalama 37 yıl , ölenlerde ortalama 45 yıl; Odom ve ark. yaşayanlarda ortalama 48 yıl, ölenlerde 68 yıl olarak bildirmişlerdir(100,101). Yaklaşık 200.000 travma hastası üzerinde yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyetin mortalite ile ilişkisi araştırılmış, 40 yaş ve üzerinde mortalitenin erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir(107). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 27 yaş olarak bulunmuştur. Çalışmamıza katılan olguların %42'si (n=47) 18-24 yaş arasında,%38.4'ü (n=43) 25-30 yaş arasında %19.6'sı (n=22) ise 30 yaş ve üzeridir

ve sepsis olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında ise yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamıza katılan olguların ateşli silahla yaralanması olduktan sonra acil servisimize gelene kadar geçen sevk süresinin ortalaması 2.7 gün olarak bulunmuştur. En erken sevk edilen olgu yaralanmadan sonra 1 gün içerisinde en geç sevk edilen ise 21 gün sonra acil servisimize ulaşmıştır. Sepsis gelişen ve gelişmeyen olgularda ise sevk süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Jennett ve Teasdale'nın geliştirdiği GKS, hastanın nörolojik durumunu değerlendirmede ve multitravma hastalarında, serebral disfonksiyonu değerlendirmede kullanılır. GKS; hızlı uygulanabilen, hastayla ilgili detaylı bilgi verebilen, basit ve ilave tetkik gerektirmeyen ve bu nedenle travma hastalarında sıklıkla tercih edilen bir skorlama sistemidir (108). Multiravmalı hastalarda saptanan düşük GKS değerleri ve bununla beraber metabolizmada artış ile hiperinflamasyon süreci nedeniyle SIRS görülebilir. Yapılan araştırmalarda düşük GKS değerleri ile SIRS insidansındaki artış arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(109,110). Tracy K. ve arkadaşları yaptıkları 30303 hastanın dahil edildiği ve 2 yıl süren çok merkezli bir araştırmada, travma hastalarında düşük GKS, erkek cinsiyet ve mevcut sistemik hastalık bulunmasının, sepsis gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir(111). Wilson ve arkadaşları; acil serviste sepsis tanısı almış hastaların %73,7'sinin GKS puanının 15'in altında olduğunu, Akilli ve arkadaşları acil servise başvuran sepsisli hastaların GKS ortancasının 12 olduğunu , Rathour ve arkadaşları ise 200 sepsis hastasının %23'ünün GKS'unun 9 ve altında olduğunu bildirmişlerdir(112-114). Bizim çalışmamızda ise sepsis olmayan grupta GKS ortalama olarak 15 bulunurken, sepsis olan grupta 7.5 olarak bulunmuştur. Ve iki grup arasında GKS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Valencia ve arkadaşlarının acil serviste sepsis tanısı alan hastalar üzerinde yaptığı araştırmada mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında ortalama arterial basınç açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır(115). Çalışmamızda sepsis olan grupta sistolik kan basıncı ortalaması 77.5 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 37 mmHg olarak bulunmuş olup sepsis olmayan

grupla karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Sepsis tanısı konulmasında kullanılabilir bir çok biyomarker bulunmasına rağmen hiçbiri klinik uygulamada tek başına kullanılmak için yeterli duyarlılık ya da özgüllüğe sahip değildir(116). Prokalsitonin ve CRP bu anlamda kullanılan en yaygın biyomarkerlar olmasına rağmen sepsisin diğer inflamatuvar durumlardan ayırt edilmesinde veya prognozu belirlemede etkinlikleri sınırlıdır. Travma hastalarında yapılan bir çalışmada, travma sonrasında kan prokalsitonin düzeylerinde yükselme olduğu bununla birlikte travma sonrası sepsis gelişen hastalarda anlamlı derecede bir yükselme olduğu bildirilmiştir(117). PCT' nin travma sonrası bakteriyel enfeksiyon gelişip gelişmediğini tespit etmede kullanılabileceği ileri sürülmektedir(117). Endo ve ark. yaptıkları çalışmada SIRS ve sepsis gelişen hasta grupları arasında PCT seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulurken, CRP seviyeleri açısından anlamlı fark bulamamışlardır(118). O'connor ve ark., kafa travmalı hastalarda serum PCT konsantrasyonlarının travmadan hemen sonra arttığını ancak sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir(119). Egger ve ark. ile Hensler ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda; PCT değerleri ve sepsis arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (120,121). Egger ve ark., bu durumu çalışmanın az sayıda hasta ile yapılması ve başvuru standardının yetersiz tanımlanması gibi çeşitli sınırlamalarla ilişkilendirmiştir(120). Hensler ve ark. ise PCT düzeylerinin multiorgan disfonksiyonunu öngördüğünü ancak sepsisi öngörmeye başarısız olduğunu bildirmişlerdir(121). Genel olarak bakıldığında travmalı hastalarda sepsis tanısı için sınır değerleri ve kesin PCT seviyeleri değişken olup tanı koymadaki değeri halen açık değildir. Bunlara rağmen PCT ve sepsis ağırlığı arasında korelasyon olduğu mevcut çalışmalarda bildirilmiştir(122). Biz çalışmamızda sepsis gelişen ve gelişmeyen grup arasında prokalsitonin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık.

Sepsisin en sık araştırılan bir diğer biyomarkeri CRP'dir. Yapılan araştırmalarda, CRP düzeylerinin travma hastalarında spesifik septik komplikasyonları önceden tahmin edemediğini göstermektedir(123-128). Değerler travmadan sonra anlamlı olarak yükselmemiştir(123-128). Lökosit sayısı, CRP ve

PCT kombine olarak bakıldığında tanı koyma ve prognoz belirlemede daha güvenle kullanılabilmesi görülmüştür. Bizim çalışmamızda CRP açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık.

Suberviola ve ark.'larının araştırmasında serum CRP ve WBC ölçümlerine bakıldığında mortaliteyi öngörmeye tek başına yeterli olmadığını belirtmişlerdir(129).Bizim çalışmamızda iki grup arasında WBC değerleri açısından fark saptanmamış olup sedimantasyon değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. RBC, Hgb ve Htc değerleri açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık.

Nötrofil lenfosit oranına bakıldığında tam kan sayımı parametreleri ile hesaplanabilen bir değerdir ve NLR bir çok hastalıkta mortalitenin göstergesi olabilir. Zahorec ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; 90 yoğun bakım hastasında cerrahi stres, sistemik inflamasyon ya da sepsise bağlı olarak nötrofil lenfosit oranında artış olduğu ve hastanın kliniğindeki ciddiyetin artışına göre de bu orandaki artışın anlamlı değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir(130). Salciccioli ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yoğun bakıma yatış anında ölçülen NLR'nun hastaların 28 günlük mortalitesi ile ilişkili olabileceğini tespit etmişlerdir(131). Fakat bu ilişki sepsis gelişmeyen hastalarda kısa ve uzun dönem mortaliteyi belirlemede anlamlı olup, sepsis gelişen hastalarda NLR ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir(131). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsis tanısında prokalsitonun en değerli belirteç olarak bulunurken ikinci en değerli belirteç NLR olarak bulunmuştur(132). NLR'nın, bakteriyemiye öngörmeye ayırt edici kapasitesi olan bir enfeksiyon belirteci olduğu gösterilmiştir (133). Önceki bir çalışmada, sepsis şüphesi olan hastalarda NLR'nin PCT'den daha iyi bir belirteç olduğu düşünülmüştür (133). Bizim çalışmamızda da iki grup arasında nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken lenfosit sayıları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Nötrofil değerlerinin lenfosit değerine bölünmesiyle elde edilen NLR sayıları açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Multitравmalı hastaların yaklaşık %28'i acil servise ulaştıklarında koagülasyon süreçlerinde disfonksiyon gelişmiş olmaktadır(134). Bunun nedeni genellikle resüsitasyon sırasında kullanılan iv sıvıların kanda dilüsyona yol

açmasıdır. Koagülopati mortaliteyi 3.5-5 kat arttırmaktadır, bu durumun hipotermi ve asidoz ile birleşmesi ise ölüm triadı olarak adlandırılmaktadır (135-137). İlk olarak Simmons ve ark. Vietnam çatışması zamanında kanama ve koagülopati ile morbidite arasındaki ilişkiyi tanımlamışlardır(138). Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı gibi standart testlerle kanama ve koagülopati arasındaki ilişkinin zayıf olduğu bildirilmiştir(138). 1970'li yılların sonlarında ise massif transfüzyon uygulanan hastalarda protrombin, parsiyel tromboplastin ve kanama zamanı ile uzamış koagülopati arasında ilişki olduğu bulunmuştur (139). Ledgerwood ve Lucas hastalar ve hayvanlar üzerinde hemorajik şokta koagülasyon profilindeki değişiklikleri saptamak için birçok çalışma yapmışlardır(140). Çalışmaların sonucunda travmadan 48 saat sonra trombosit değerlerinin düştüğü ve iyileşme döneminde tekrar yükseldiğini saptamışlardır(140). Rossaint ve ark.'na baktığımızda ise rutin olarak INR, aPTT, fibrinojen düzeyi, trombosit değerlerinin ölçülmesi gerektiğini ifade ettiklerini görmekteyiz(141). Çalışmamızda ise PTZ ve INR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık. Ayrıca hemostatik kan parametreleri ROC eğrisi ile incelendiğinde PTZ ve INR değerlerinin sepsis pozitifliği bakımından diğer parametrelere göre daha başarılı belirteçler olduğunu saptadık. Ayrıca hemostatik kan parametreleri lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde PTZ değerindeki bir birimlik değişim 1.8 kat, INR değerindeki bir birimlik değişim 0.01 kat sepsis pozitifliğini etkilediği görülmüştür.

Francois ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada , sepsis gelişen olgularda hemofagositoz nedeniyle trombositopeni gelişmiş olabileceği düşünülmüştür(142). Bu araştırmada yoğun bakıma sepsis nedeniyle yatan 59 olguya kemik iliği biyopsisi yapmışlar ve kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında bu hastalarda M-CSF (macrophage-colony stimulating) değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ve sepsis olgularında gelişen trombositopeninin bu durumla ilişkili olduğu düşünülmüştür(142). Aydemir ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada ise 214 sepsis hastasının 151 tanesinde yoğun bakımdaki yatış süreci içerisinde trombositopeninin meydana geldiğini gözlemişlerdir. Bu çalışma sonucunda hastaların ilk 5 günlük takiplerinde meydana gelen trombositopeni ile mortalite arasında ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (143). Benzer şekilde Vanderschueren ve arkadaşlarının yoğun bakımda sepsis nedeniyle yatan hastalar üzerinde yaptıkları bir

araştırmada; trombositopeni ile mortalite arasındaki ilişki olduğunu tespit etmişlerdir(144). Aynı çalışmada trombosit sayısı 150000 ve altında olan hastalarda ve yoğun bakım takibinde trombosit sayısında %50'den fazla düşüş olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(144). Sepsis hastalarında trombosit sayısı ile mortalite arasında ilişki olduğu ve mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir(144). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sepsis gelişen ve sepsis gelişmeyen olgular arasında PLT değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda platelet lenfosit oranına bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bıyıklı ve arkadaşları da acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri sepsis ve septik şok tanısı konulan hastalarda ölenler ile sağ kalan hasta grupları arasında PLR düzeylerinde anlamlı fark bulunmamışlardır (145). Zincir ve arkadaşları yüksek PLR düzeyi ile infektif endokardit olguları arasında ilişki tespit etmişlerdir(146). Duman ve arkadaşları PLR düzeyleri ile sepsis, septik şok ve şiddetli sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmiştir (147). Ayrıca aynı çalışmada mortalite ile PLR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir(147). Afyon'un çalışmasında PLR enfeksiyöz koşullarda maliyeti düşük olan ve kullanımı kolay bir marker olarak tespit edilmişse de, bu çalışmada Duman ve arkadaşları mortalite ile sağ kalım açısından PLR düzeylerinde anlamlı bir fark gösterememişlerdir (147,148).

PDW, trombosit boyutu heterojenliğinin bir indeksidir ve trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (149). PDW ve PLT tam kan sayımının parçaları olarak otomatik olarak elde edilebilir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW, PDW ve NLR'nin kombinasyonunun sepsis tanısında prokalsitonine benzer etkinlikte biyomarker olduğu tespit edilmiştir(150). Guclu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada şiddetli sepsisi olan hastalarda sepsisli hastalara göre daha düşük trombosit sayısı, daha yüksek MPV ve artmış PDW değerleri olduğu bulunmuştur (151). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında PDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hipokalsemi, en sık septik durumla ilişkili olarak kritik hastalarda bildirilmiştir (152). Hipokalsemi dolaşımdaki artan kalsiyum kaybından ya da

kalsiyumun dolaşım içine yetersiz girişinden kaynaklanır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, kritik hastaların % 88'inde hipokalsemi ve azalan kalsiyum seviyeleri ile artan mortalite arasında bir korelasyon gözlemlenmiştir (152). Buna rağmen travma hastalarında hipokalsemi ve mortalite arasındaki ilişkiyi tanımlayan net bilgiler yoktur.

İyonize hipokalsemi, özellikle yoğun bakım ünitelerinde sepsis, majör travma veya pankreatitli hastalarda yaygın olarak görülmektedir (152-154). Kritik hasta grubunda mortalite ile ilişkisi olduğu ve prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (152,155-158). Paratiroid hormonunun yetersiz sekresyonu veya inhibe edici etkisi, D3 vitamini üretiminin azalması ve hem hücre içi hem de hücre dışı kalsiyum birikiminin, hipokalsemi patogenezinde yer aldığı öne sürülmüştür (153). Vivien ve ark. multitravmalı hastalarda azalan Ca seviyeleri ile mortalitede progresif bir artış olduğunu göstermişlerdir(155). Hipokalseminin, düşük GKS skoru ve hastaneye vardıktan sonra alınan büyük transfüzyon miktarı ile mortalite arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (155).Çalışmamızda iki grup arasındaki kalsiyum değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca hemostatik kan parametreleri lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde Ca değerindeki bir birimlik değişimin 0.2 kat sepsis pozitifliğini etkilediği görülmüştür.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Travma, Birleşik Devletler'de yılda 180.000 insanın ölümüyle ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir(89). Dünya sağlık örgütünün verilerine baktığımızda multitravmalı hastaların en sık travma mekanizmasının trafik kazaları olduğunu görmekteyiz. Terör olayları devam eden ülkemizde ise ateşli silah yaralanmaları oranı artmaktadır. Multitravma hastalarının tedavisi zordur ve genellikle komplikasyonlar nedeniyle mortaliteleri yüksektir (161-168). Travma sonrası ölüm trimodal bir dağılım göstermektedir; kaza anında (%45 vaka), ilk gün içinde (%10 vaka) (travmatik beyin hasarı veya kontrolsüz devam eden kanama) ve günler sonra (%45 vaka) komplikasyonlar (sepsis, respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği sendromu) nedeniyle oluşmaktadır (169).

Travma sonrası yaralanma ve sonrasında cerrahi müdahaleler inflamatuvar sistemi upregüle ederek başlangıçta sistemik bir inflamatuvar yanıt reaksiyonunu başlatır; bu, reaksiyonun aşırı olması ile ARDS , multi organ yetmezliği gibi tablolar oluşabilir(170). Bu grup hastalarda enfeksiyonun erken teşhisi ve tedavisi, daha iyi sonuç ve mortalitenin azalması ile ilişkilidir (171).Bakteriyel kültür, sepsis sırasında patojenin teşhisinde standart testtir, fakat acil pozitif bakteri kültürü sonuçları genellikle mevcut değildir (172). Çoklu PCR'ye dayanan yeni hızlı tanı teknikleri gelişme aşamasındadır ancak rutin klinik pratikte henüz mevcut değildir(173). Nadiren de olsa tedaviye geç başlanabilir ve karar yalnızca klinik şüpheye dayanır (patojen, hastaların % 30-50'sinde saptanamayabilir) (26). Biz bu nedenlerden dolayı çalışmamızda ateşli silah yaralanması olan olgularda hemostatik kan parametreleri ile sepsis tablosu arasındaki korelasyonu inceledik. Değerlendirmelerimizin sonucunda PLT, PTZ, INR ve Ca değerlerinde sepsis gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Hemostatik kan parametrelerini ROC eğrisi ile incelediğimizde ise PTZ ve INR test edilen değerler arasında en iyi tanı performansını gösterdi.. Uyguladığımız lojistik regresyon analizine göre ise ; PTZ değerindeki bir birimlik değişim 1.8 kat, INR değerindeki bir birimlik değişim 0.01 kat ve Ca değerindeki bir birimlik değişim 0.2 kat sepsis pozitifliğini etkilediği görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen verilere dayanarak, ateşli silah yaralanması olan hastalarda PTZ , INR değerlerinde artış ile Ca ve platelet değerlerinde azalma

olması klinisyenleri sepsis açısından uyarabilir ve antibiyotik tedavisini başlatmaya veya değiştirmeye yönlendirebilir. Bu dört biyomarker, hızlı, ucuz ve kolay saptanabilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında ateşli silah yaralanması olguları ile karşılaşıldığında rutin olarak tam kan, PTZ-INR ve Ca değerlerinin çalışılması faydalı olabilir . Ancak daha büyük hasta gruplarında ve prospektif çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Pekdemir M, Cete Y, Eray O, Atilla R, Cevik AA, Topuzoğlu A.(2000) Determination of the epidemiological characteristics of the trauma patients. *Ulusal Travma Dergisi* ; 6:250-4.
2. Abraham, E., Sepsis: rapidly expanding horizons. *New Horizons*, 1993. 1: 1-2.
3. Glen J, Constanti M, Brohi K. Assessment and initial management of major trauma: summary of NICE guidance. *BMJ* (Clinical research ed).2016;353;i3051
4. Holst JA , Perman SM, Capp R, Haukoss JS, Ginde AA. Undertriage of Trauma-related Deaths in U.S. Emergency Departments. *The Western journal of emergency medicine*. 2016;17 (3):315-23
5. Johnson G. Trauma Triage and Trauma System Performance . *The Western journal of emergency medicine*. 2016;17 (3):331-2
6. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü 2010 yılı ulaşım ve trafik kazaları istatistikleri, <http://idari.cu.edu.tr/sempozyum/bil56.htm>, (Erişim tarihi 05.03.2018).
7. Eryilmaz M,Tezel O, Tas H, Arziman I, Ogunc GI , Kaldirim U, et al. The relationship between Injury Severity Scores and transfusion requirements of 108 consecutive casus injured with high kinetik Energy weapons: a tertiary center end mode mortality analysis. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of travma & emergency surgery. TJTES*. 2014;20 (1):39-44.
8. American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support Program for Physicians.9th ed.; 2015.
9. David M. Cline, O.John Ma, Judith E. Tintinalli et al. *Emergency Medicine*. 5th Ed. America: Mc Graw Hill View CO.
10. William C . Wilson , Cristopher M. Grande ve David B. Hoyt. *Trauma and Critical Care* . New York : Informa Healthcare, 2010.
11. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following travma : fourth Edition. *Critical care* (London , England). 2016;20 (1):100.

12. Stefanopoulos, P.K., ve diğerkleri. Wound ballistics 101: the mechanisms of soft tissue wounding by bullets. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 15 Ekim 2015
13. Smith JE, Kehoe A, Harrison SE, Russell R, Midwinter M. Outcome of penetrating intracranial injuries in a military setting. *Injury* . 2014;45(5):874-8.
14. Rozin YA, Ivanenko AA. (Early specialized surgical care for gunshot wounds of major vessels in Donbas). *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and vascular surgery.* 2016;22 (2):156-60.
15. Shaw , JM ve Robson , MC. Electircal injury. (kitap yaz.) DN Herndon. Total burn care. Philadelphia : Saunders , 1996.
16. American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support Program for Physicians.9th ed.; 2015.
17. Esposito TJ, Sanddal ND, Hansen JD, Reynolds S(1995) Analysis of preventable trauma deaths and inappropriate trauma care in a rural state. *J Trauma*; 39: 955–962.
18. İpekçi F. Travma hastasına genel yaklaşım. İpekçi F, Ertekin C, Taviloğlu K, ve ark. *Travma 1. Baskı.* İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.; 2005; 121–8.
19. Boulanger L, Joshi AV, Tortella BJ, et al. (2007) Excess mortality, length of stay, and costs associated with serious hemorrhage among trauma patients: findings from the National Trauma Data Bank. *Am Surg* ; 73:1269.
20. Ley EJ, Clond MA, Srouf MK, et al.(2011) Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J Trauma*; 70:398.
21. Benham J, Chavda SV. Head trauma. *Trauma.* 2004; 6: 101–10.
22. Karamercan A, Yılmaz TU. Künt karın travması: Tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi ve cerrahi sonuçlar. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008; 14: 205–10.
23. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.; 2017. doi:10.1097/CCM.0000000000002255.

24. Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Van Der, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2017;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
25. Wylie BJ, Singh MP, Coull BA, et al. HHS Public Access. 2015;34(3):355-368. doi:10.3109/10641955.2015.1046604.Association.
26. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546
27. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193:259.
28. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. Crit Care Med 2007; 35:410.
29. Aygen, B., et al., Erciyes Universitesi Tıp Fakultesi Yoğun Bakım Uniteleri nozokomiyal infeksiyonları surveyansı: epidemiyoloji, risk faktorleri ve prognozu etkileyen faktorler.Yoğun Bakım Dergisi, 2001. 1: p. 122-30.
30. Celik , I., et al., Prevalence of Hospital Acquired Infections in Anesthesiology Intensive Care Unit. Firat Medical Journal, 2005. 10(3): p. 165-228.
31. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.M., ve diğ., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive care medicine, 2008. 34(1): 17-60.
32. Bone, R.C., Sibbald, W.J., ve Sprung, C.L., The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. CHEST journal, 1992. 101(6): 1481-1483.
33. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., ve diğ., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive care medicine, 2013. 39(2): 165-228.
34. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. N Engl J Med. 2015;372:1629–38.

35. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Vol. 315, JAMA. 2016. p. 801–10.
36. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958– 64.
37. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis . related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure On behalf of the Working Group on Sepsis . Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
38. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):762–74. doi=10.1001/jama.2016.
39. Finkelsztajn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care.* 2017;21(73):1–10.
40. Papali A, Verceles AC, Augustin ME, Colas LN, Jean-Francois CH, Patel DM, Todd NW, McCurdy MT, West TE. Sepsis in Haiti: prevalence, treatment, and outcomes in Port-au-Prince referral hospital. *J Crit Care* 38: 35-40, 2016.
41. Hotchkiss, R.S. ve diğ.Karl, I.E., The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2003. 348(2): 138-150.
42. Cohen, J., The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 2002. 420(6917): 885-891.
43. Bone, R.C., The pathogenesis of sepsis. *Annals of internal medicine*, 1991. 115(6): 457-469.
44. Perman SM, Goyal M, Gaijeski DF. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012 Jun 27;20:41.

45. Guarracino F, Ferro B, Forfori F, Bertini P, Magliacano L, Pinsky MR. Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients. *Crit Care*. 2014 Dec 5;18(6):647.
46. Charbonneau H, Riu B, Faron M, Mari A, Kurrek MM, Ruiz J, Geeraerts T, Fourcade O, Genestal M, Silva S. Predicting preload responsiveness using simultaneous recordings of inferior and superior vena cavae diameters. *Crit Care*. 2014 Sep 5;18(5):473.
47. Haydar SA, Moore ET, Higgins GL 3rd, Irish CB, Owens WB, Strout TD. Effect of bedside ultrasonography on the certainty of physician clinical decisionmaking for septic patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;60(3):346-58.
48. Becker L, Prado K, Foppa M, Martinelli N, Aguiar C, Furian T, Clausell N, Rohde LE. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2012;27(3):316.e9-14.
49. Wax D, Lin H, Leibowitz A. Invasive and concomitant noninvasive intraoperative blood pressure monitoring: Observed differences in measurements and associated therapeutic interventions. *Anesthesiology* 11 2011, 115: 973-8
50. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults.
51. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc et al, Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Eng J Med* 2006;354(24):2564-75.
52. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-19.
53. Perman SM, Goyal M, Gaieski DF. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012 Jun 27;20:41.
54. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired

- pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1585-91.
55. Aird WC. Vascular bed-specific thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl. 1: 283–291.
 56. Bauer KA, Mannucci PM, Gringeri A, *et al.* Factor IXa-factor VIIIa-cell surface complex does not contribute to the basal activation of the coagulation mechanism in vivo. *Blood* 1992; 79: 2039–2047.
 57. Balasubramanian V, Grabowski E, Bini A, *et al.* Platelets, circulating tissue factor, and fibrin colocalize in ex vivo thrombi: real- time fluorescence images of thrombus formation and propagation under defined flow conditions. *Blood* 2002; 100: 2787–2792.
 58. Butenas S, Bouchard BA, Brummel-Ziedins KE, *et al.* Tissue factor activity in whole blood. *Blood* 2005; 105: 2764–2770
 59. Hoffman M, Whinna HC, Monroe DM. Circulating tissue factor accumulates in thrombi, but not in hemostatic plugs. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2092–2093.
 60. Gui T, Lin H-F, Jin D-Y, *et al.* Circulating and binding characteristics of wild-type factor IX and certain Gla domain mutants in vivo. *Blood* 2002; 100: 153–158.
 61. Monroe DM, Hoffman M. The clotting system – a major player in wound healing. *Haemophilia* 2012; 18 Suppl. 5: 11–16.
 62. Majumder R, Weinreb G, Lentz BR. Efficient thrombin generation requires molecular phosphatidylserine, not a membrane surface. *Biochemistry* 2005; 44: 16998–17006.
 63. Morrissey JH, Choi SH, Smith SA. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. *Blood* 2012; 119: 5972–5979.
 64. Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RF. Changes in membrane phospholipid distribution during platelet activation. *Biochim Biophys Acta* 1983; 736: 57–66. , Dale GL. Coated-platelets: an emerging component of the procoagulant response. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2185–2192.

65. Heemskerk JWM, Mattheij NJA, Cosemans JMEM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 2–16.
66. Mazepa M, Hoffman M, Monroe D. Superactivated platelets: thrombus regulators, thrombin generators, and potential clinical targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1747–1752.
67. Orfeo T, Brummel-Ziedins KE, Gissel M, *et al.* The nature of the stable blood clot procoagulant activities. *J Biol Chem* 2008; 283: 9776–9786.
68. Sixma JJ, van den Berg A. The haemostatic plug in haemophilia A: a morphological study of haemostatic plug formation in bleeding time skin wounds of patients with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 1984; 58: 741–753.
69. Seligsohn U. Factor XI in haemostasis and thrombosis: past, present and future. *Thromb Haemost* 2007; 98: 84–89.
70. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol* 1961; 36: 212–219.
71. Puy C, Tucker EI, Wong ZC, *et al.* Factor XII promotes blood coagulation independent of factor XI in the presence of long-chain polyphosphates. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1341–1352.
72. Maas C, Govers-Riemslog JWP, Bouma B, *et al.* Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *J Clin Invest* 2008; 118: 3208–3218.
73. Michelson AD (ed). *Platelets*, 3rd edn. London: Academic Press, 2013.
74. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 51–61.
75. Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation* 2005; 112: 2725–2734.
76. Wei AH, Schoenwaelder SM, Andrews RK, *et al.* New insights into the haemostatic function of platelets. *Br J Haematol* 2009; 147: 415–430.

77. Gürol G, Çiftçi İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol* 25: 521-525, 2015.
78. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, Bağcacı S, Küçükşen S. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 18: 731-735. 2015.
79. Türkmen K, Erdur FM, Özçiçek F, Özçiçek A, Akbaş EM, Özbiçer A, Demirtaş L, Türk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 17: 391-396. 2013.
80. Açmaz G, Aksoy H, Ünal D, Özyurt S, Cingillioğlu B, Aksoy Ü, Müderris İ. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? *Asian Pac J Cancer Prev* 15: 1689-1692, 2014.
81. Durmuş E, Kivrak T, Gerin F, Sünbül M, Sarı İ, Erdoğan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arq Bras Cardiol* 105: 606-613, 2015.
82. Drop LJ. Ionized calcium, the heart, and hemodynamic function. *Anesth Analg* 1985; 64: 432-51.
83. Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, Pitkin RM, Repke JT, Tsang RC, Schulkin J. The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1560-9.
84. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1094-101, 1164-70.
85. Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 251-62.
86. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium. *Lancet* 1998; 352: 306-11.
87. Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. *Clinical Hematology. Principles, Procedures, Correlations*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1998:599-611.

88. Turgeon ML. Clinical Hematology, Theory and Procedures 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999:398-422
89. NCIPC: Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). <http://www.cdc.gov/injury/wisqars>.
90. Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury* 2003;34:397–404.
91. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med* 2011;39(April (4)):621–8.
92. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR, Trunkey DD. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980;140(July (1)):144–50.
93. Pfeifer R, Tarkin IS, Rocos B, Pape HC. Patterns of mortality and causes of death in polytrauma patients – has anything changed? *Injury* 2009;40:907–11.
94. MacConmara MP, Maung AA, Fujimi S, McKenna AM, Delisle A, Lapchak PH, et al. Increased CD4+ CD25+ T regulatory cell activity in trauma patients depresses protective Th1 immunity. *Ann Surg* 2006;244(October (4)): 514–23.
95. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995;21(April (4)):302–9.
96. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(June (6)):1589–96.
97. The Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.]
98. Adams CA. Sepsis biomarkers in polytrauma patients. *Crit Care Clin* 2011;27:345–54.
99. Jo S, Lee JB, Jin YH, Jeong T, Yoon J, Choi SJ, et al. Comparison of the trauma and injury severity score and modified early warning score with rapid lactate

- lever (the ViEWS-L score) in blunt trauma patients. *European journal of emergency medicine:official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2014;21 (3):199-205.
100. Regnier MA, Raux M, Le Manach Y, Asencio Y, Gaillard J, Devilliers C, et al. Prognostic significance of bloom lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology*. 2012;117 (6):1276-88
 101. Odom SR, Howell MD, Silva GS, Nielsen VM, Gupta A, Shapiro NI, et al. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients . *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013;74 (4):999-1004.
 102. Nguyen SQ, Mwakalindile E, Booth JS, Hogan V, Morgan J, Prickett CT, Donnelly JP, Wang HE. Automated electronic medical record sepsis detection in the emergency department. *PeerJ*, 2014; 2:e343.
 103. Kim MH, Ahn JY, Song JE, Choi H, Ann HW, Kim JK, Kim JH, Jeon YD, Kim SB, Jeong SJ, Ku NS, Han SH, Song YG, Choi JY, Kim YS, Kim JM. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One*, 2015; 10(7):e0132109.
 104. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC Jr, Shapiro NI. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med*, 2014; 21:853-857.
 105. Takır HB, Karakurt Z, Saltürk C, Kargın F, Balcı M, Öztaş S, Devran Ö, Öz E, Yalçınsoy M, Moçin ÖY, Adıgüzel N, Güngör G. Yoğun bakımdaki sepsisli hastalarda total parenteral beslenme ve nozokomiyal enfeksiyonun mortaliteye etkisi. *Sözlü Bildiriler 10. Ulusal dahili ve cerrahi yoğun bakım kongresi İstanbul*, 2013.
 106. Yıldız Ö. Sepsis Hastalarında Protokole Dayalı Yaklaşımın Başarısı: Prospektif Gözlemsel Çalışma (Uzmanlık Tezi). *Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD*. Edirne 2010.
 107. Morris JA, MacKenzie EJ, Damiano AM, et, al. Mortality in trauma patients: the interaction between host factors and severity. *J Trauma* 1990;30:1476-82.

108. Martin TR, Cytokines. the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance. *Nat Med* 1997; 3:272-3.
109. Napolitano LM, Ferrer T, McCarter R, Scalea T. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) score on admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. *J Trauma* 2000;49:647-52.
110. Yağmur Y, Öztürk H, Ünalı M, Gedik E. Relation between severity of injury and the Early Activation of Interleukins in Multiple-Injured Patients. *European Surgical Research* 2005: 37; 360- 364.
111. Tracy K, Dunne JR, et all. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit. Care Med* 2004 vol:32, no: 11.
112. Wilson DK, Polito CC, Hbaer MJ, Yancey II A, Martin GS, Isakov A, Anderson BJ, Kundel V, Sevransky JE. Patient factors associated with identification of sepsis in the ED. *Am J Emerg Med* 32: 1280-1281, 2014.
113. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, Akinci E, Dundar ZD, Cander B. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes *Am J Emerg Med* 32: 1476-1480, 2014.
114. Rathour S, Kumar S, Hadda V, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: staging of sepsis. *J Postgrad Med* 61: 235-242, 2015.
115. Valencia AM, Vallejo CE, Alvarez ALL, Jaimes FA. Attenuation of the physiological response to infection on adults over 65 years old admitted to the emergency room. *Agin Clin Exp Res* (epub). 2016
116. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15.
117. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-7.
118. Endo S, Kasai T, Đnada K. Evaluation of procalcitonin levels in patients wiyh systemic inflammatory response syndrome as the diagnosis of infection and the severity of illness. *Kansenshogaku Zasshi* March 1999; 73:197-204.
119. O'Connor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas PJ. Serum Procalcitonin and C-reactive Protein as Markers of Sepsis and Outcome

- in patients with neurotrauma and subarachnoid hemorrhage *Anesthesia and Intensive Care* 2004;32:465-470.
120. Egger G, Aigner R, Glasner A, Hofer HP, Mitterhammer H, Zelzer S. Blood polymorphonuclear leukocyte migration as a predictive marker for infections in severe trauma: comparison with various inflammation parameters. *Intensive Care Med* 2004;30(February (2)):331–4 [Epub 2004 Jan 16]
 121. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, Nagelschmidt M, Bouillon B, Andermahr J, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock* 2003;20(November (5)): 420–6.
 122. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004;86:313-23.
 123. Balci C, Sivaci R, Akbulut G, Karabekir HS. Procalcitonin levels as early marker in patients with multiple trauma under intensive care. *J Int Med Res* 2009;37(November-December (6)):1709–17.
 124. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg* 2009;33(March (3)):558–66. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9896-y>.
 125. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med* 2009;37(June (6)):1845–9. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819ffd5b>.
 126. Keel M, Haerter L, Reding T, Sun LK, Hersberger M, Seifert B, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med* 2009;37(May (5)):1642–8. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da7d6>.
 127. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring
 128. Waydhas C, Nast-Kolb D, Jochum M, Trupka A, Lenk S, Fritz H, et al. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg* 1992;127(April (4)):460–7.

129. Suberviola, B., Castellanos-Ortega, A., González-Castro, A., ve diğ., Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 2012. 36(3): 177-184.
130. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts - rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek List*. 2001;102(1):5-14.
131. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel M, Santos MD, Pollard T, Celi L, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015;19:13.
132. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med*. 2016 Oct;12(4):2215-2219. Epub 2016 Aug 10. PubMed PMID: 27698714; PubMed Central PMCID: PMC5038364.
133. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T and Wever PC: Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 14: R192, 2010.
134. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *The Journal of trauma*. 2003;55(1):39-44.
135. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *The Journal of trauma*. 2003;54(6):1127-30.
136. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *The Journal of trauma*. 2003;55(1):39-44.
137. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Current opinion in critical care*. 2007;13(6):680-5.
138. Simmons RL, Collins JA, Heisterkamp CA, Mills DE, Andren R, Phillips LL. Coagulation disorders in combat casualties. I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. 3. Post-resuscitative changes. *Annals of surgery*. 1969;169(4):455-82.

139. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Annals of surgery.* 1979;190(1):91-9.
140. Ledgerwood AM, Lucas CE. A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *The Journal of trauma.* 2003;54(5 Suppl):S68-74.
141. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2010;14(2):R52.
142. Francois, B., Trimoreau, F., Vignon, P., ve diğ., Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *The American journal of medicine,* 1997. 103(2): 114-120.
143. Aydemir, H., Piskin, N., Akduman, D., ve diğ., Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets,* 2015.
144. Vanderschueren, S., De Weerd, A., Malbrain, M., ve diğ., Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Critical care medicine,* 2000. 28(6): 1871-1876.
145. Biyikli E, Kayipmaz AE, Kavalci C. Effect of platelet-lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2018 Apr;36(4):647-650. doi: 10.1016/j.ajem.2017.12.010. Epub 2017 Dec 6. PubMed PMID: 29225011.
146. Zincir C, Akpek M, Senol S, Selvi M, Onay S, Cetin M, Akgullu C, Elbi H, Gungor H. Association between hematologic parameters and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis. *Kaohsiung J Med Sci* 31: 632-638, 2015.
147. Duman A, Akoz A, Kapci M, Ture M, Orun S, Karaman K, Turkdogan KA. Prognostic value of neglected biomarker in sepsis patients with the old and new criteria: predictive role of lactate dehydrogenase. *Am J Emerg Med* 34: 2167-2171, 2016.,
148. Afyon M. Platelet-to-lymphocyte ratio as a cost-effective and easily measurable marker. *Cukurova Med J* 41: 610-611, 2016.
149. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, Misiołek M, Wszyńska-Chłap M, Kasperski J and Machura E: The association between platelet count and acute

- phase response in chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int* 2014; 650913, 2014.
150. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med*. 2016 Oct;12(4):2215-2219. Epub 2016 Aug 10. PubMed PMID: 27698714; PubMed Central PMCID: PMC5038364.
 151. Guclu E, Durmaz Y and Karabay O: Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci* 13: 333-338, 2013.
 152. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 689-98.
 153. Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 251-62.
 154. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernstrom H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 898-903.
 155. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, Riou B. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005; 33: 1946-52. ,
 156. Carlstedt F, Lind L, Rastad J, Stjernstrom H, Wide L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 898-903.-14.
 157. Burchard KW, Gann DS, Colliton J, Forster J. Ionized calcium, parathormone, and mortality in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1990; 212: 543-9.15.
 158. Forman DT, Lorenzo L. Ionized calcium: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21: 297-304.
 159. Steinwald D, Befrits F, Naidoo SR, Hardcastle T, Eriksson A, Muckart DJ. Deaths at a Level 1 Trauma Unit: a clinical finding and post-mortem correlation study. *Injury* 2012;43(January (1)):91-5.
 160. McGhan LJ, Jaroszewski DE. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and

- resuscitation. Injury 2012;43(February (2)):129–36.
161. Lippross S, Klueter T, Steubesand N, Oestern S, Mentlein R, Hildebrandt F, et al. Multiple trauma induces serum production of host defence peptides. Injury 2012;43(February (2)):137–42.
162. Walusimbi MS, Dominguez KM, Sands JM, Markert RJ, McCarthy MC. Circulating cellular and humoral elements of immune function following splenic arterial embolisation or splenectomy in trauma patients. Injury 2012;43(February (2)):180–3.
163. Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T, Baus S, Weilbach C, Welte T, et al. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. Injury 2012;43(February (2)):189–95.
164. Sotosek Tokmadzic V, Laskarin G, Mahmutefendic H, Lucin P, Mrakovcic-Sutic I, Zupan Z, et al. Expression of cytolytic protein-perforin in peripheral blood lymphocytes in severe traumatic brain injured patients. Injury 2012;43(May (5)):624–31.
165. Curry N, Davis PW. What's new in resuscitation strategies for the patient with multiple trauma? Injury 2012;43(July (7)):1021–8.
166. Spencer Netto F, Tien H, Ng J, Ortega S, Scarpelini S, Rizoli SB, et al. Pulmonary emboli after blunt trauma: timing, clinical characteristics and natural history. Injury 2012;43(September (9)):1502–6.
167. Wutzler S, Wafaisade A, Maegele M, Laurer H, Geiger EV, Walcher F, et al. Trauma Registry of DGU. Lung Organ Failure Score (LOFS): probability of severe pulmonary organ failure after multiple injuries including chest trauma. Injury 2012;43(September (9)):1507–12.

168. DuBose JJ, Putty B, Teixeira PG, Recinos G, Shiflett A, Inaba K, et al. The relationship between post-traumatic ventilator-associated pneumonia outcomes and American College of Surgeons trauma centre designation. *Injury* 2011;42(January (1)):40–3.
169. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR, Trunkey DD. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980;140(July (1)):144–50.
170. Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury* 2003;34:397–404. [14] Guirao X, Lowry SF. Biologic control of injury and inflammation: much more than too little or too late. *World J Surg* 1996;20:437–46.
171. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995;21(April (4)):302–9.
172. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–74.
173. Banada PP, Chakravorty S, Shah D, Burday M, Mazzella FM, Alland D. Highly sensitive detection of *Staphylococcus aureus* directly from patient blood. *PLOS ONE* 2012;7(2):e31126 [Epub 2012 Feb 17].



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 06 ŞUBAT 2018 SALI
TOPLANTI NO : 2018/2
PROJE/ KARAR NO : 18/28 (Değerlendirilme Tarihi: 06.02.2018)

Üniversitemiz Acil Tıp Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Mehmet ERYILMAZ'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Derya CAN'ın yardımcı araştırmacı olduğu 18/28 kayıt numaralı, "*Ateşli Silah Yaralanması Nedeniyle Hastanemize Sevk Edilen Yaralıların Hemostatik Kan Parametreleri ile Sepsis Tabloları Arasındaki Korelasyon*" başlıklı tıpta uzmanlık tezi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

BAŞKAN

Ahmet COŞAR
Prof. Dr.

ÜYE

KATILMADI
Mükerrerem SAFALI
Prof. Dr.

ÜYE

Ayhan KILIÇ
Prof. Dr.

ÜYE

Alper GÖZÜBÜYÜK
Prof. Dr.

ÜYE

Levent KENAR
Prof. Dr.

ÜYE

Cumhur SİPAHI
Prof. Dr.

ÜYE

Cumhur AYDIN
Prof. Dr.

ÜYE

Cemal Nuri ERÇİN
Prof. Dr.

ÜYE

Kazım Emre KARAŞAHİN
Prof. Dr.

ÜYE

Murat ÇELİK
Doç. Dr.

ÜYE

KATILMADI
Bülent PIŞKIN
Doç. Dr.

ÜYE

Ceyhan ALTUN
Doç. Dr.

ÜYE

Dilek YILDIZ
Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Etlik-Ankara
Telefon: 0 (312) 304 6190

EK-1 ETİK KURUL ONAY BELGESİ