

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TRAVMA ve KONTROLLÜ HEMORAJİK ŞOK MODELİNDE
ERKEN ve GEÇ RESÜSİTASYONUN YARA YERİ
ENFEKSİYONU GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. SİBEL GÜMÜŞ

GENEL CERAHİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. H. EROL EROĞLU

**BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA FONU
TARAFINDAN 1570-TU-07 PROJE NUMARASI İLE DESTEKLENMİŞTİR.**

ISPARTA 2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, bana her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mahmut Bülbül olmak üzere, Prof. Dr. Nihat Kaymakçıoğlu, Prof. Dr. Recep Çetin, Doç. Dr. Ö. Rıdvan Tahran, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Barut, Yrd. Doç. Dr. Celal Çerçi ve tez danışman hocam Doç. Dr. H. Erol Eroğlu'na teşekkür ederim.

Tezimin deneysel aşamasındaki katkılarından dolayı Dr. Y. Savaş Koca ve Dr. Cem Öz'e, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Genel Cerrahi hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Bu çalışmanın tamamlanmasındaki katkılarından dolayı; Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Selçuk Kaya, Dr. Tülay Tetik ve Dr. Osman Kılınç' a teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca manevi desteklerini esirgemeyen aileme, kardeşim Süheyla Yeşildal'a ve eşim Alaettin Gümüş'e teşekkür ederim.

Dr. Sibel Gümüş

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ADP	: Adenozindifosfat
ATP	: Adenozintrifosfat
AVP	: Arjinin vazopressin
CAİ	: Cerrahi alan enfeksiyonları
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C reaktif protein
CVP	: Santral venöz basınç
C3a	: Kompleman 3a
C5a	: Kompleman 5a
IgA	: İmmunglobulin A
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-1RI	: İnterlökin-1 reseptörleri
kD	: Kilo dalton
KNS	: Koagülaz negatif satfilokok
LPS	: Lipopolisakkarit
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MgCl₂	: Magnezyumklorür
MIP-2	: Makrofaj inflamatuvar protein-2
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör α

İÇİNDEKİLER

Önsöz	II
Simgeler ve Kısaltmalar	III
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
Şok Çeşitleri	2
2.1.1. Travmatik Şok	2
2.1.2. Kardiyojenik Şok	2
2.1.3. Kardiyak Kompresif Şok	2
2.1.4. Septik Şok	2
2.1.5. Nörojenik Şok	3
2.1.6. Sebebi Tam Açıklanamayan Tipteki Şoklar	3
2.1.7. Hipovolemik-Hemorajik Şok	3
Hemorajik Şokun Fiziopatolojisi	4
Hemorajik Şokun Tedavisi	9
2.3.1. Sıvı Replasmanı	10
2.3.1.1. Kan Ürünleri Dışındaki Volum Replasman Sıvıları	10
2.3.1.1.1. Laktatlı Ringer Solüsyonu	10
2.3.1.1.2. Kolloid Solüsyonlar	11
2.3.1.1.3. Hipertonik Salin	11
2.3.1.1.4. Hidroksietil Starch (Hetastarch)	12
2.3.1.1.5. Dekstran	12
2.3.1.1.6. Kan Yerine Geçebilecek Maddeler	12
2.3.1.2. Kan Ve Kan Ürünleri	13
2.3.1.2.1. Tam Kan Ve Transfüzyon Endikasyonları	13
2.3.1.2.2. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu	14
2.3.1.2.3. Dondurulmuş Eritrosit Süspansiyonu	15

2.3.1.2.4. Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonu	15
2.3.2. Şokta Destek Tedavisi	15
2.3.2.1. Vazopresör Ajanlar	15
2.3.2.2. Adenozintrifosfat (ATP)	16
2.3.2.3. Pozisyon	16
2.3.2.4. Askeri Antişok Giysileri (MAST Giysisi)	16
2.3.2.5. Pulmoner Destek	16
2.3.2.6. Antibiyotikler	17
2.3.2.7. Analjezikler	17
2.3.2.8. Steroidler	17
2.3.2.9. Monitörizasyon	18
2.4. Yara Yeri Enfeksiyonları	19
2.4.1. Bakteriyel Enfeksiyonların Patogenezi	19
2.4.1.1. Humoral Bağışıklık	19
2.4.1.2. Hücresel Bağışıklık	19
2.4.2. Sitokinler	20
2.4.3. Cerrahi Alan Enfeksiyonları (Cai)	20
2.4.3.1. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması	22
2.4.3.1.1. Yüzeysel Cai	22
2.4.3.1.2. Derin Cai	23
2.4.3.1.3. Organ/Boşluk Cai	23
2.4.4. Cerrahi Yaraların Sınıflandırılması	23
2.4.4.1. Temiz Yaralar	23
2.4.4.2. Temiz-Kontamine Yaralar	23
2.4.4.3. Kontamine Yaralar	23
2.4.4.4. Kirli Yaralar	24
2.5. Yara İyileşmesinde Rol Alan Sitokinler	24
2.5.1. İnterlökin-1 Beta	24
2.5.2. İnterlökin-6	25

2.5.3. Makrofaj İnflamatuar Protein-2 ve Monosit Kemotaktik Protein-1 25

3.AMAÇ	27
4.MATERYAL VE METOD	28
4.1. Denekler	28
4.2. Gruplar	28
4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem	29
4.4. Yara Yeri Kültürü	34
4.5. Enzim İmmün Assay Sistemi (ELISA)	34
4.5.1. İnterlökin-1Beta Düzeyi Tayini	35
4.5.2. İnterlökin-6 Düzeyi Tayini	36
4.5.3. Makrofaj İnflamatuar Protein-2 Düzeyi Tayini	36
4.5.4. Monosit Kemotaktik Protein-1 Düzeyi Tayini	37
4.6. İstatistiksel Analiz	37
5. BULGULAR	38
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
7. ÖZET	56
8. SUMMARY	58
9. KAYNAKLAR	60

1.GİRİŞ

Şok; doku perfüzyonu ve hücrel atık ürünlerinin atılımındaki yetersizlik veya oksijen sunum, transport ve atılımı ya da her üçünü birden içeren oksidatif metabolizmadaki yetersizliktir (1).

Genel anlamda doku perfüzyonunu sağlayan üç ana unsur; sistemik arter basıncı, dokunun vasküler direnci ve besleyici kapillerlerin durumudur. Bunlardan arteriyel kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler direnç tarafından belirlenir. Hipovolemik şokta doku perfüzyonunun bozulmasının temel nedeni, kan hacminin azalması nedeniyle kalp dolma basıncının (preload) ve dolayısıyla da atım hacminin düşmesi ve sonuçta bu yolla kalp debisinin azalmasıdır. Bu birincil patolojinin üzerine hücre perfüzyonunu daha da bozacak ikincil etmenler şokun ilerleyen aşamalarında eklenerek olayı daha karmaşık hale getirirler. Kan basıncını yeterli düzeyde tutabilmek için vücudun sempatoadrenal mekanizmalarının yoğun bir şekilde devreye girmesi de ayrıca klinik tablonun şekil değiştirmesine yol açar (2).

Şok durağan ve değişmez bir klinik tablo değildir. Aksine her an ilerleyen, gittikçe dolaşımın daha da bozulduğu, hücrel asidozun arttığı, bozulan metabolik yolların hücrel yaşamı daha da aksattığı karmaşık bir tablodur. Hemorajik şokta yitirilmiş olan dolaşım hacmi erken zamanda yerine konabilirse patolojik parametreler tamamen geriye dönerler. Daha geç dönemde tedavi girişimlerine başlanırsa düzelme daha geç ve sorunlu olur. İki önemli faktör hipovolemik şokun geri dönmez hale gelmesi açısından belirleyicidir: kaybedilen sıvının miktarı ve bu miktarın kaybedildiği sıvının yerine konmasına kadar aradan geçen süre (2). Bu nedenle şok tanısı ayrıntılı ve uzun sürecek incelemelere ve tetkiklere girişmeden ya da bunların sonuçları beklenilmeden hemen konmalı ve tedaviye hemen başlanılmalıdır. Hasta bu sırada şok tablosunun herhangi bir aşamasında bulunuyor olabilir ve bu aşamayı saptamak olanaksız olabilir (2).

Şokun tedavisindeki temel amaç, mikrosirkülasyonda yeterli kan akımını sağlamaktır. Bunun içinde intravasküler ve kardiyak dolumun ve yeterli oksijenasyonun sağlanması ve gerekirse ilaçlar ile kardiyovasküler sistemin desteklenmesi ana tedavi girişimleridir (2).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Şok Çeşitleri

2.1.1. Travmatik Şok

Şokun bu tipi yaygın yumuşak doku hasarı, büyük kırıklar, crush yaralanmalar, yüksek hızlı ateşli silah yaralanmaları ya da yanıklar nedeniyle meydana gelebilir. Travmatik şokta dokudan kan dolaşımına giren toksik faktörlerle birlikte kan, sıvı ve plazma kaybından kaynaklanan hipovolemi intravasküler inflamatuvar cevabı ve intravasküler koagülasyonu aktive eder. Vasküler permeabilite artar. Olay multipl organ yetmezliği ile sonuçlanır (3,4).

2.1.2. Kardiyojenik Şok

Kardiyojenik şokta temel problem myokard infarktüsü nedeniyle meydana gelen kardiyak aritmi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak injüri veya pulmoner embolizmden kaynaklanan pompa yetmezliğidir. Kan geriye göllenir, dolun basıncı düşer ve şok tablosu oluşur (5,6,7).

2.1.3. Kardiyak Kompresif Şok

Şokun bu formu perikardiyak tamponad, tansiyon pnömotoraks ya da diafragmatik herni gibi nedenler sonucu ortaya çıkmaktadır. Fizyopatolojik bulguları kardiyojenik şoka benzer ancak kalp kasları normaldir. Kalp kompresyon sonucunda görevini yerine getiremez (4,6,7).

2.1.4. Septik Şok

Sıklıkla kolanjit, peritonit ya da menenjitte bağlı olarak gelişen gram negatif septisemi sonucunda meydana gelmektedir. Aynı anda kardiyak fonksiyonları deprese eden toksik faktörler salınmaktadır. Sepsisin erken devresinde kardiyak output düşer, sistemik vasküler rezistans artar. Geç devrede ise vasküler permeabilite artar ve intravasküler alandan intertisyel boşluğa sıvı geçer. Bu durum hipovolemiye yol açar. Son devrede ise sistemik vasküler rezistans azalmaktadır (4,8,9).

2.1.5. Nörojenik Şok

Quadripleji, parapleji yada genel anesteziyelerden kaynaklanan arteriyel ve venöz tonus düşmesi ile dilate periferik venöz sistemde kanın göllenmesi sonucu ortaya çıkar. Kardiyak output düşer. Sirkülatuar otoregülasyon kaybolmuştur. Sonuçta şok gelişir (4,5).

2.1.6. Sebebi Tam Açıklanamayan Tipteki Şoklar

Şokun başka şekilde sınıflandırılmayan tipleri bu grupta toplanırlar. Kalp cerrahisi boyunca kardiyak bypass yetersizliğine bağlı şok, anaflaktik şok ya da insülin şoku başlıca çeşitleridir (4).

2.1.7. Hipovolemik-Hemorajik Şok

Sirkülasyonda volum azalması ya da diğer bir deyişle efektif intravasküler volumde azalmadan kaynaklanır. Şokun klinik tablosu sıklıkla periferik hipoperfüzyon ve artmış adrenerjik aktivite ile karakterizedir.

Daha önceden sağlık problemi olmayan genç hastalar şok başlangıcında kaygılı ve rahatsız görünürler. Apati ve letarji daha sonra ortaya çıkan bulgulardır. Sadece kan kaybından kaynaklanan koma nadirdir. Şoktaki hastada koma özellikle ya direk kafa travmasına bağlıdır, ya da komplet kardiyovasküler kollaps ile beraberdir. İntravasküler volum kaybı periferik vasküler rezistansta artışa neden olur. Kan basıncı ve kardiyak output düşer. Periferik vasküler rezistansta artış, bölgesel arterioler yatakta, kısmen ciltte, böbrekte ve diğer organlarda kan akımının azalmasına yol açar. Cilt soğuk, terli ve soluktur. Büyük arterlerde nabızda hafifleme tespit edilir (4,5,6,7,10).

Dolaşımdaki kan volumünde azalmanın sonucu olarak taşikardi meydana gelir. Taşikardik cevap, kan akım hızına ve hastanın pozisyonuna bağlı olarak değişir. Stabil olan bir hasta supin pozisyonuna getirildiğinde kardiyovasküler instabilite gözlenmesi ortostatik testin pozitif olduğunu gösterir. Ortostatik testin belirgin pozitifliği genç bir hastada dolaşan kan volumünün %30'undan fazlasının kaybını göstermektedir (4,11).

2.2. Hemorajik Şokun Fizyopatolojisi

Dolaşımdaki intravasküler volum kaybı vasküler tonusta artışa neden olur. Periferik vasküler rezistans artar. Bunun sonucunda vücuttaki sistemlere giden kan akımı yeniden düzenlenir. Kan akımında, kalp ve beyin gibi organlara göre otopregülasyon sistemi mevcuttur. Cilt dokusu, splanchnik bölge ve böbreklerdeki kan akımı ise sempatik tonus tarafından düzenlenir. Bu alanlardaki kan akımı şok sırasında azaltılır ve bunun sonucunda daha hayati organlara yönelir (10,11).

İntravasküler volum azalması, sempatik aktivitede artış ve vagal inhibisyon ile kalbin kontraksiyon gücü ve hızı üzerine etki eder. Myokardial kontraktilite artar. Venöz geri dönüş artırılarak strok volumün düzeltilmesine çalışılır. Şok boyunca olaya taşikardi eşlik eder. Myokardın oksijen ihtiyacı ve tüketimi kardiyak output artışı ile karşılanır. Kan basıncı total periferik rezistans ve kardiyak output artışı tarafından dengelenir (4,5,6,7).

Dolaşımdaki volum kaybı kapiller hidrostatik basınçta düşmeye yol açar. Ekstravasküler ve ekstraselüler sıvı interstisyel boşluktan transkapiller yolla intravasküler alana geçer. İnterstisyel sıvının intravasküler alanda göllenmesi iki majör etkiye yol açar. Birincisi dolaşan intravasküler volumün artışı, ikincisi kan viskozitesinin dilüsyona sekonder azalmasıdır (10-13).

Doku metabolik artıkları hemorajik şokta mevcut olan asidoz ve yükselmiş eritrosit 2,3 difosfogliserat seviyesi nedeniyle oksijenle yer değiştirir. Hücresel substratların dağıtımının düşmesi glukozun anaerobik metabolizmasının artışına ve laktik asit birikimine yol açar. Doku asidozu sonucunda meydana gelen ürünler, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinde hemoglobinin oksijene olan ilgisinin azalması nedeniyle sağa kaymaya yol açar. Hipoksi solunum merkezini uyarır. Bunun sonucunda hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz, takibinde 2,3 difosfogliserat sentez hızında artışa yol açar. Bu ürünler ayrıca oksihemoglobin disosiasyon eğrisinde sağa kayma süresinin de uzamasına sebep olurlar (4,14).

Arteriolar vazokonstriksiyon ve dolaşımdaki volum kaybı böbreğe gelen kan akımının azalmasına neden olur. Afferent ve efferent arteriollerin her ikisi de uyarılır. Sonuç olarak kortikomedüller şantlar yoluyla etkili glomerüler filtrasyon hızı için yeterli atılım ayarlanmaya çalışılır. İdrar çıkışı azalır. Su ve sodyum retansiyonu olur.

Üre ve asit klirens kapasitesi giderek azalır. Asit-baz dengesi kontrolü kaybolur (4,14,15).

Kan volumündeki değişiklik hemorajik şokun erken devresinde afferent duyuşal uyarılar ile epinefrin ve norepinefrin salınımına yol açar. Epinefrin ve norpinefrin vazokonstriksiyon ve taşikardiye sebep olurlar. Sonuçta kan basıncı ve kardiyak outputta relatif bir artış olur. Glikojenoliz, lipoliz ve iskelet kaslarında bozulma uyarılır. İnsülin sekresyonu inhibe olur. Glukoz mobilizasyonu, protein katabolizması ve negatif nitrojen dengesi ortaya çıkar. Epinefrin iskelet kaslarında insülin rezistansını uyarır. Muhtemelen diğer dokularda özellikle kalp ve beyin gibi insülinden bağımsız dokularda glukoz utilizasyonuna yardımcı olur. Akut katekolamin cevabı su ve sodyumun, nefronun proksimal tübüllerinde retansiyonuna yol açar (12,16).

Pituiter ACTH salınımı hemorajik şokta azalan kan volumü, azalan arterial kan basıncı, ağrı, hipoksemi, hipotermi gibi faktörler tarafından uyarılır. Ağır hemorajik şokta sirküle olan kortizol ACTH üzerinde negatif feed back inhibisyona neden olur. Fakat bu negatif etki özellikle kan volumü genişletildikten sonra ortaya çıkar. Kortizol, epinefrin ve glukagonun glukoz metabolizması üzerindeki faaliyetlerini potansiyalize eder. İnsülin direncini ve aminoasitlerin iskelet kaslarından mobilizasyonunu stimüle eder. Artan kortizon sekresyonu böbrekte sodyum ve su retansiyonuna neden olur (3,5,12).

Şokta bazı kontrregülatuar hormonların ve insülinin sekresyonu azalır. Bu relatif hipoinsülinemi glukoz ve aminoasitlerin mobilizasyonuna, yağ depolarının epinefrin, glukagon ve kortizol tarafından uyarılmasına sebep olur (4,5).

Arginin-vasopressin (AVP) olarakta bilinen antidiüretik hormon (ADH) artmış serum osmolaritesi ve hipovolemi sonucunda salınmaktadır. Hemorajik şokta cevapta, uygunsuz antidiüretik hormon sendromuna benzer bir tablo, hipovolemi tarafından meydana getirilir. Arginin-vazopressin nefronların distal tübüllerinde su permeabilitesi, pasif sodyum transportu ve su rezorbsiyonunu artırır. Arginin-vazopressin potent splanknik vazokonstruktördür (4,11,12).

Şokta renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu beta adrenerjik mekanizma aracılığıyla juxta glomerüler hücrelerin sempatik stimülasyon artışına cevabı ile meydana gelir. Renal perfüzyon basıncında düşme ve tübüler sıvıda kompozisyonel

değişim görülür. Renin juxta glomerüler aparatından salgılanmaktadır. Renin uyarısıyla anjiotensin I'in yapımının artışı sonucunda akciğerde anjiotensin II'ye dönüşüm hızlanır. Anjiotensin II çok kuvvetli bir arteriyel ve arterioller vazokonstriktördür. Renal prostoglandin üretimini, aldosteron ve ACTH salgınını stimüle eder (4,5).

Dolaşımında artan anjiotensin II ve ACTH'a cevap olarak şok boyunca aldosteron sekresyonunda artış ortaya çıkar. Distal nefronlarda aldosteron potasyum ve hidrojen iyonlarına değişim yoluyla sodyum rezorpsiyonunu artırır. Bunda esas mekanizma salınan anaerobik metabolizma ürünlerinin birikmesi ve hücresel hasardır (3-5,12).

Prostoglandinler kısmen prostoglandin E2 ve kallikreinler böbrekte üretilirler ve lokal olarak dilate renal venlerde fonksiyon yaparlar. Renal kan akımını artırır. Tromboksan A2 splanknik bölgede ve ciltte vazokonstriksiyon yapar ve muhtemelen kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunu aktive eder. Trombosit aktive edici faktör makrofajların stimülasyonu yolu ile üretilir. Sonuçta kardiyak depresyon, koroner vazokonstriksiyon, trombosit aktivasyonunda artış ortaya çıkar. Lökotrienler aktive mast hücreleri tarafından salınan potent vazokonstriktör maddelerdir. Kas katabolizmasını ve aminoasit salgınını aktivasyonunu uyarırlar (1,4,8,17,18).

Ekstraselüler sıvının akut hemorajik şoka cevabı deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir. Değişik izotoplar kullanılarak total vücut eritrosit kitlesi, plazma volumü ve interstisyel sıvı volumünün eş zamanlı ölçümü ile şok sırasında ekstraselüler sıvının bu komponentlerde dağılımı gösterilmiştir. Splenektomi yapılmış köpeklerde %10'luk kan kaybı durumunda klinik olarak şok gösterilememiştir. Bu modelde eritrosit kitlesi ve plazma kaybının eşit olduğu ve ekstraselüler sıvı kaybı olmadığı gösterilmiştir. Bununla beraber %25'lik kan kaybı olan bazı modellerde hipotansiyon gözlenmiştir. Eritrosit kitlesi ve plazmanın kaybına ek olarak %18 ile %26 oranında fonksiyonel ekstraselüler volum azalması ölçülmüştür (4,19,20).

Ayrıca ekstraselüler sıvı volumü kaybının eritrosit kitlesi ve plazma toplam kaybının %35 ile %45'ine kadar hatta %50'sine kadar olabileceği de gösterilmiştir. Ağır şok modellerinde interstisyel sıvı hücre içine kısmen de intravasküler alana geçer (4). Hemorajik şok sırasında kullanılan dengeli tuz solüsyonu ya da ekstraselüler sıvı benzeri ringer laktat solüsyonları gibi solüsyonlar kan infüzyonuna

göre ekstraselüler sıvı volumünü tamamlamakta daha kontrollü ve yavaş etki gösterirler. Mortal irreversibl şok modelinde hayvanların %80'inde kan transfüzyonu yapılarak %30'unda ise dengeli tuz solüsyonu kullanılarak dolaşım geri döndürülebilmektedir (19,21,22).

Fonksiyonel ekstraselüler sıvı volumü kaybı, şok boyunca kısmen interstisyel sıvının intravasküler alana geçişi ile genişletilir. Böylece azalmış kapiller hidrostatik basınç kısmen artırılır. Bununla birlikte intravasküler yeniden dolunun azalması ekstraselüler sıvıda total azalmayı açıklamak için yetersizdir. İnterstisyel sıvı ve sodyumun hücre içinde izotonik ekstraselüler sıvının azalması yanında ek olarak muhtemelen başka bir mekanizmayla da düzenlenmektedir. Kas hücreleri içinde su ve sodyumun izotonik hareketi hemorajik şok boyunca tespit edilebilmektedir (3,4,5,23).

Semipermeabl hücre membranı fonksiyonları aktive transport mekanizması yardımı ile intraselüler ve ekstraselüler sıvılar arasındaki iyonik değişim yoluyla sağlanır. Negatif hücre membranı potansiyeli iyon değişimi için gereklidir. Sıvı kompartmanlarının konsantrasyonu, volum kontrolü ve hücre homeostazisi için çok önemlidir. Kas ve karaciğer dokusunda membran potansiyel farkı hemorajik şok boyunca hücre fonksiyonel bozukluğun güvenilir bir göstergesidir (13,15,16).

Derin akut hemorajik şok boyunca iskelet kaslarında transselüler membran potansiyeli farkı -90 mV'dan -60 mV'da düşer. Membran potansiyel farkındaki bu düşme şokun seviyesine spesifiktir ve asit baz seviyesinden bağımsızdır. Akut hemorajik şokun birçok modelinde membran potansiyel farkı değişimi geri dönüşümlüdür. Yeterli sıvı resüsitasyonu sonrasında normal fark geri dönebilir. Buda ekstraselüler sıvı kompartmanındaki kaybın yerine konmasını içine almaktadır (19).

Kas biyopsilerinde transselüler membran potansiyelini ölçümü ile intraselüler sıvı elektrolit ölçümlerinin gerçekleştirilebileceği görülmüştür. Bu çalışmalarda membran potansiyel farkının değişimi, hücresel şişme, intraselüler sıvı artışının belirginleşmesi, ekstraselüler sodyum ve klorun hücre içine alınması ve intraselüler potasyumun dışarı atılmasıyla korelasyon gösterdiği görülmüştür. Hücre içindeki küçük sodyum aktivitesi değişiklikleri bu olayda etkili olabilmektedir. Membran disfonksiyonu boyunca hücre içine ekstra sodyum difüzyonu sabit bir şekilde devam eder ya da organeller içinde komponentlere ayrılmış olarak meydana gelir (4,10).

Sodyum geçişinin kontrolünün azalmasında ATP üretiminin düşmesi ve anaerobik metabolizma sorumlu tutulur. Hemorajik şok boyunca hücresele şok bozukluğunun nedeni olarak bu olay gösterilmektedir. Bununla birlikte hemorajik şokun erken evresinde eğer membranda potansiyel farkı değişimleri olursa yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin karaciğer ve iskelet kaslarındaki seviyeleri dengede tutulur. Hücre membran fonksiyon bozukluğu ATP-MgCl₂ gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin uygulanması yoluyla engellenemez. Hücre içi ATP konsantrasyonunda azalma hücresele fonksiyon bozukluğu üzerine etki eder (4,5,10,13).

Hücresele fonksiyon bozukluğunun diğer bir açıklaması da hemorajik şok boyunca azalmış sodyum-potasyum pompa aktivitesidir. ATP'den ya da membran permeabilitesindeki değişimden bağımsız olarak membran potansiyel farkı ayarlanabilir (15). Bu etkiler hemoraji ya da injuriye cevaptan genellikle inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin faaliyeti yoluyla meydana gelir (24,25). Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) aktive makrofajlar tarafından üretilen bir sitokindir. İskelet kası fonksiyon bozukluğundaki değişikliklere aracılık eder. Sepsisin hemodinamik sonuçlarında ve muhtemelen hemorajik şokta benzer rol oynar. Trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, tromboksan A₂ ve kompleman aktivasyonu gibi diğer faktörlerde hemorajik şoka cevapta büyük rol oynarlar (8,18,24).

Nitrik oksit, bazal kan damar tonusu üzerinde etkin bir düzenleyicidir ve nitrik oksit sentetaz enzimi oluşumunda rol oynamaktadır. Şok sırasında iki çeşit nitrik oksit sentetaz salgınır. Bunlardan aktive edilebilen “nitrik oksit sentetaz” enziminin fonksiyonu makrofajlar, kupfer hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve endotel içindeki tümör nekrozis faktör tarafından düzenlenir. Nitrik oksit sentetaz enzimi şok sırasında özellikle serbest oksijen radikali üretilmesinde rol alır ve nitrik oksit yapımı inhibe olur (26,27). Nitrik oksit muhtemelen kardiyovasküler, pulmoner, gasrointestinal sistem ve santral sinir sistemi üzerinde hayati düzenleyici rol oynamaktadır (8,9,18).

Travma sonrasında erken dönem ölüme yol açan en sık gözlenen yaralanma nedenleri beyin hasarı ve hemorajik şoktur. Travma sonrası ölümlerin %50'si santral sinir sistemi travmasına bağlı iken, %30'u ise şiddetli iç organ yaralanması kökenlidir (28). Bu bulgular mortalitenin belirlenmesinde major kan kaybının önemli

bir neden olduğunu ortaya koymaktadır. Yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesinde oluşturulan deneysel hemorajik şok modellerinin önemi büyüktür.

Hemorajik şokta kan kaybı vücudun kompanse edebilme yeteneğini aştığı zaman, yetersiz doku oksijenasyonu ve perfüzyonu ortaya çıkar. Kardiyak outputtaki azalma organ perfüzyonunda azalmaya neden olur. Hipovolemik şokun şiddeti, kan volumündeki azalmayla orantılıdır. Kan volumünün %10 kadar kaybı kompensatuvar fizyolojik mekanizmalar nedeniyle tolere edilebilir. Kan volumünün %20-40 kaybı durumunda kardiyak output önemli derecede düşer ve kan basıncında azalma görülür. Kan volumünün %40 yada daha fazlasının kaybı yaşamı tehdit eden şoka neden olur (29). Bu bilgiler dahilinde oluşturulan deneysel şok modellerindeki hemoraji miktarı belirlenir.

2.3. Hemorajik Şokun Tedavisi

Travma sonrası hemorajik şok tedavisi 3 fazda değerlendirilmektedir. Faz I de hafif hipovolemi belirtileri mevcut olup, öncelikle periferik bir damar yolu açılarak volem kaybının yerine konması esası oluşturur (22). Plazma volumünün yerine konması için kaybedilen kanın her 1 litresi için 3 litre kristalloid solüsyonu verilmelidir. Kan grubu, cross match ve hemoglobin için yeterli kan alınmalı ve sıvı replasmanı başlanmalıdır. Başlangıç sıvı tedavisi için santral yol kullanılmamalıdır. Santral yol açılması en deneyimli ellerde bile zaman kaybına sebep olmaktadır. Santral yol açılırken yüksek komplikasyon gelişme riski vardır (25,30,31).

Ağır hipovolemik şok belirtileri olan faz II de genellikle ekstrasvasküler sıvı genişlemesi tıbbi müdahaleden etkilenmez. Replasman hastanın vital bulgularına göre yapılmakla beraber erişkinlerde önemli kan kaybı sonrası gelişen yerleşmiş şok için başlangıçta ilk 20-30 dakika içinde 2 litre ringerli laktat solüsyonu verilmesi tercih edilir. Çocuklarda 20 ml/kg hesaplanan ringerli laktat aynı süre içinde verilir (22,30).

Faz III mobilizasyon ve diürez fazıdır. Birçok hastada tedavinin sonraki bölümü başlangıç tedavisine verdiği cevaba göre düzenlenir. Önemli derecede hipotansiyonu olan hastalarda kan verilmesi zorunludur. Hematokrit, kanın akım özelliği ve doku oksijenasyonunun optimal olduğu %30 seviyesine çıkarılmalıdır.

Tedavide esası intravasküler volumün en kısa sürede kristalloid solüsyonlar ve kan ile doldurulması oluşturur (22,30,31).

Sıvı kaybı %15-20'den az olan hastalar başlangıç tedavisine genellikle iyi cevap verirler. Kan basıncı hızla normal seviyeye çıkar. Eğer tansiyon arteriyel geçici olarak yükselirse volum tamamlayıcı solüsyonların infüzyonu ve kan transfüzyonu başlanmalıdır. Eğer başlangıç tedavisine cevap sınırlı ise ya da hiç cevap yoksa kan kaybının devam ettiğini, miktarının büyük olduğunu gösterir. Diğer tanımlar ekarte edildikten sonra hasta ameliyata alınarak tedavi edilmelidir (30,31).

2.3.1. Sıvı Replasmanı

2.3.1.1. Kan Ürünleri Dışındaki Volum Replasman Sıvıları

2.3.1.1.1. Laktatlı ringer solüsyonu

Şok boyunca sıvı resüsitasyonu için oldukça sık kullanılan tuz solüsyonudur. Emniyetli ve ucuzdur. Ekstraselüler sıvıyı hızlı bir şekilde dengeler. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ve insanlarda kan replasmanı yanında ringer laktat solüsyonunun kullanımı sadece kan ile yapılan resusitasyona göre serum laktat ve pH dengesini daha iyi korumaktadır. Laktat karaciğerde hızla bikarbonata çevrilir. Ekstraselüler boşluktaki sıvı kaybını hızla dengeler. Azalmış intravasküler onkotik basınç nedeniyle resusitasyon için geniş volum gereken durumlarda büyük miktarda yapılan tuz solüsyonu infüzyonlarının pulmoner ödem, solunum yetmezliği ve organ fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği belirtilmektedir. Dengeli tuz solüsyonlarının bu potansiyel etkileri aktive edilmiş lenfatik dolaşım yoluyla engellenir. Aşırı sıvı yüklenmesinde tampon olarak ve intravasküler ve intertisyel boşluklar arasındaki normal onkotik basınç gradiyentinde yardımcı olarak rol alırlar (4,5).

Travma ve hemorajik şoklu hastalarda hızlı sıvı resüsitasyonu başlangıç tedavisinin en önemli komponentini oluşturmakla beraber yavaş hızla yapılan sıvı resüsitasyonu travma ve hemoraji sonrası deprese olmuş hücresel immunitenin daha hızlı düzelmesini sağlar, oysa hızlı yapılan sıvı resüsitasyonu sonrası immun cevapta uzamış bir depresyon görülür (32).

2.3.1.1.2. Kolloid solüsyonlar

Hemorajik şokta resüsitasyon için kolloid maddelerin kullanımı ile intravasküler volumün devamı desteklenir. Albumin gibi kolloid maddeler içeren sıvıların kullanımı intravasküler kolloid basıncı yükseltir ve intravasküler bölgeye interstisyel sıvıdan geçişe neden olur. Çünkü kolloidler intravasküler alanda kısa süre kalırlar. Kolloid madde içeren resüsitasyon sıvılarının düşük bir volumü hemodinamik stabiliteyi kristalloid solüsyon kullanımına göre daha fazla kuvvetlendirir. Resüsitasyon sonrası sıvı yüklenmesinin önlenmesinde bu etkisi teorik olarak yardımcı olur. Fakat kolloid solüsyonlar pahalıdır. Ayrıca serum kalsiyumunun iyonize fraksiyonunda azalmaya, immuglobulin seviyesinin dolaşımda azalmasına, tetanoz toksoidine immun reaksiyonun azalmasına ve albumin üretiminin endojen olarak azalmasına yol açarlar. Kolloid içeren solüsyonların hipovolemik şok sırasında resüsitatif kullanımı birlikte görülebilecek ekstraselüler sıvı volumü kaybının tamamlanmasında daha önemlidir. Bu sıvının kullanımı ile ortaya çıkacak komplikasyonlar, komplikasyonların süresi, kalıcılığı ve mortalite diğer solüsyonların kullanımı ile karşılaştırıldığında fark olmadığı gösterilmiştir (5).

Kolloid ve kristalloid ile resüsitasyon kıyaslandığında, travma sonrası resüsitasyonda kristalloidlerin üstünlüğü olduğu gözlenmiştir. Hemodinamik parametreler gözlenerek yapıldığında dengeli tuz çözeltileri ile yapılan resüsitasyonun akciğer fonksiyonu üzerine zararlı bir etkisi bulunmamaktadır. Kolloid solüsyonların resüsitasyon sonrası akciğer fonksiyonu üzerine koruyucu bir etkisi gösterilememiştir. Ancak kolloid solüsyonları kristalloidlere kıyasla geçici olarak daha büyük intravasküler genişleme yapmaktadırlar. Kolloidlerle volum genişletilmesi ekstraselüler sıvı volumünü daha fazla tehlikeye atacağı için, şok sırasında böbrek fonksiyonu en iyi şekilde kristalloidler ile yapılan resüsitasyonla sağlanır (33).

2.3.1.1.3. Hipertonik salin

Klinik ve deneysel çalışmalar küçük volumde hipertonik salin çözeltilisinin etkili başlangıç solüsyonu olduğunu göstermiştir. Sodyum konsantrasyonları 250 ile 1200 mmol/l arasında değişen hipertonik sodyum klorür solüsyonları, daha seyrek olmakla birlikte zaman zaman hipovoleminin resüsitasyonunda kullanılmaktadırlar.

Bunların izotonik sıvılara oranla üstünlükleri, çok daha küçük volumlerin yeterli olmasıdır. Bunun nedeni, hipertonic infüzyonla birlikte büyük miktarda sodyum iyonunun osmotik olarak intraselüler kompartmandan intravasküler alana çekilmesidir. Bununla beraber hipertonic sıvılar ile resüsite edilen hastaların hipernatremik ve hiperosmolar komayı önlemek amacıyla elektrolitlerin çok yakın takibi gereklidir (34).

2.3.1.1.4. Hidroksietil starch (Hetastarch)

Amilopektinden elde edilen suni bir kolloiddir. Kolloidal özellikleri ile albumine benzer, fakat albuminden daha ucuzdur. Daha büyük moleküler ağırlığa sahiptir. Kullanımı için enzimatik degradasyona ihtiyacı vardır. Albuminden daha uzun plazma yarılanma ömrüne sahiptir. Hetastarch ile resüsitasyon kontrolü muhtemelen zordur. Çünkü bu büyük molekülün santral venöz basınçta hızlı değişikliğe yol açabileceği gösterilmiştir. Hetastarch ile resüsite edilen hastalarda hafif ve geçici koagülopati belirtilmiştir. Ayrıca daha geç devrede retikuloendotelial sistemin depresyonuna da yol açar (4,5).

2.3.1.1.5. Dekstran

Dekstranın 40 kD ve 70 kD içindeki solüsyonları plazma genişletici olarak kullanılır. Dekstran hetastarchtan daha kısa yarılanma ömrüne sahip olmakla birlikte intravenöz infüzyon yolu ile verildiğinde albuminin kolloidal aktivitesi ile yaklaşık aynı kolloidal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalar dengeli tuz solüsyonları ile karşılaştırıldığında dekstran ile yapılan resüsitasyonlarda organ fonksiyon bozukluğu ya da mortalite hızında fark olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte dekstran kullanımının hetastarch ve albuminden daha büyük bir anafilaksi oluşturma riski vardır. Dekstran koagülasyon defektleri ve immün sistem depresyonuna yol açabilir (5).

2.3.1.1.6. Kan Yerine Geçebilecek Maddeler

Önceleri serbest hemoglobin taşıyan tam kan ile resüsitasyon sonucunda eritrosit stromal elementlerinin birikmesine sekonder olarak meydana gelen reaksiyon ile böbrek yetmezliği, koagülopati, immün bozukluk gibi birçok

komplasyonlar görölmekteydi. Daha sonra stromal serbest hemoglobinin prufikasyonu ile bu yan etkiler elimine edilmiştir. Fakat stromal serbest hemoglobinin kullanımı başka bazı problemleri ortaya çıkartmıştır. Stromal serbest hemoglobin oksijene yüksek bağlanma yeteneğine sahiptir. Kısa plazma yarılanma süresi ve sadece insan kaynaklı olarak elde edilebilme özelliğine de sahiptir. Bununla birlikte diğer moleküller ile bağlı ya da lipozomların içerdiği oksijeni azaltır. Stromal serbest hemoglobin kan temin edilene kadar hemorajik şokta kullanılabilen en uygun ve pratik yerine koyma maddesidir.

Perfluorokimyasal bileşikler, özellikle oksijen ve karbondioksit olmak üzere gazları çözme kabiliyetini artırmışlardır. Fakat emulsifikasyon için suda çözünür olabilmeleri gerekmektedir. Perflorodekalin (florosol DA) plazma ile osmotik ve pH dengesini sağlamak için elektrolit, bikarbonat ve nişasta içerir. Bu emülsiyonun oksijen taşıma kapasitesi hemoglobinkinden düşüktür ve bu yüzden yüksek oksijen konsantrasyonu solunması gereklidir. Potansiyel yan etkiler arasında akut akciğer ödemi, kompleman ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu, akut solunum yetmezliği ve retiküloendotelial sistemin depresyonu gelmektedir. Pahalıdır ve jelatinasyonu önlemek için özel depolama koşulları gereklidir (4,5,33,35,36).

2.3.1.2. Kan ve Kan Ürünleri

Elektrolitli sıvıların kullanılabilceği üst sınır, hastanın tolere edebileceği anemi derecesiyle, yani kanın oksijen taşıma kapasitesindeki düşüş miktarıyla orantılıdır. Hafif hemodilüsyonun kan viskozitesini azaltması ve kapiller akımı artırması gibi avantajları varsa da hematokritin %30'un altına inmesi kan oksijen taşıma kapasitesini belirgin olarak sınırlar (34).

2.3.1.2.1. Tam Kan ve Transfüzyon endikasyonları

Tam kan herhangi bir işleme tabii tutulmamış, torbaya alındığı şekliyle kullanıma sunulmuş kandır. Doğru endikasyon konulduğunda kullanım oranı %3-5'tir. Kanaması devam etmeyen bir erişkinde bir ünite tam kan hematokriti ortalama %3, hemoglobini 1g/dl artırır. Çocuk hastalarda 8 ml/kg miktarındaki tam kan transfüzyonu ile hemoglobin düzeyi yaklaşık 1 g/dl yükseltilebilir.

Tam kan transfüzyonunun en önemli endikasyonu masif transfüzyonu gerektirecek kanamalardır. Masif kanama tanımı birkaç şekilde yapılabilir:

- Hastaya 24 saat içinde total kan hacmine eşit miktarda kan transfüzyonu yapılmasını gerektirecek miktarda kanama,
- 24 saat içinde 10 üniteden fazla tam kan veya 20 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu verilmesini gerektirecek kanama,
- 3 saat veya daha az bir süre içinde dolaşımdaki kan hacminin % 50'sinden fazlasının replasmanını gerektirecek kanama,
- 150 ml/dk ve üzerindeki kan kaybı (37).

Yeterli sıvı replasmanına rağmen hastanın hemodinamik dengesi stabil hale gelmiyorsa (hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, periferik soğukluk, idrar hacminde azalma gözleniyorsa) hastada tam kan transfüzyonuna ihtiyaç vardır. Yani kan kaybının total kan hacminin %25-30'unu geçmesi halinde tam kan transfüzyonu endikasyonu doğar. Verilecek kanın miktarı ve infüzyon süresi hastanın klinik durumuna göre değişir. Amaç hemodinamik dengeyi stabil hale getirmektir (30,31,37).

2.3.1.2.2. Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu

Esas olarak eritrosit süspansiyonları ilaçla düzeltilemeyecek anemilerde oksijen taşıma kapasitesindeki azalmaya bağlı semptom ve klinik bulgular (taşikardi, yorgunluk, kısa ve sık soluma, senkop, serebral hipoksiye bağlı nörolojik semptomlar ve anjina pectoris) saptanan hastaların tedavisinde kullanılır. Yani eritrosit süspansiyonu transfüzyonu hemoglobin kritik bir eşik değerinin altında ise değil, doku hipoksisine bağlı belirti ve bulgular vücudun kompanse edici mekanizmaları tarafından düzeltilemeyecek hale geldiği zaman yapılmaktadır.

Hemorajik şoklarda esas olarak volum replasmanı açısından tam kan transfüzyonu tercih edilir. Ancak masif transfüzyon gerektirecek şoklarda ve doku hipoksisinin ağır belirtileri mevcutsa bu durumda eritrosit süspansiyonu transfüzyonda tercih edilebilir.

Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonu miktarı da hastanın klinik durumuna bağlıdır. Hastanın semptom ve klinik bulgularının düzeltilmesi esastır. Erişkinde bir ünite eritrosit süspansiyonu ile hematokrit %3, hemoglobin 1 g/dl

yükseltilebilir. Yeni doğan ve çocukluk döneminde 6-10 ml/kg eritrosit süspansiyonu iki üç saatte transfüze edilerek hemoglobin değeri yaklaşık 2-3 g/dl artırılabilir (37).

2.3.1.2.3. Dondurulmuş Eritrosit Süspansiyonu

Endikasyonu dar olan kan ürünlerinden biridir. Toplumda nadir bulunan kan gruplarını, fazla miktardaki acil (özellikle askeri ve sivil felaket durumları için) ya da normal zamanlardaki ihtiyaçları karşılamak amacıyla stok olarak hazırlanabilir.

Bu ürünler kullanılmadan önce yıkandığından hem lökosit hem de plazmadan arındırılmış eritrosit süspansiyonlarıdır. Kullanım endikasyonları aynı zamanda eritrosit süspansiyonu kullanım endikasyonlarını da içine alır (37).

2.3.1.2.4. Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonu

Plazma proteinleri pek çok alerjik ve anaflaktik transfüzyondan sorumludur. Bu nedenle yıkanmış eritrosit süspansiyonları kan transfüzyonu sırasında ağır ürtiker, alerjik ve anaflaktik reaksiyon gösteren hastaların daha sonraki transfüzyonları için kullanılır. Lökositten fakir bir üründür.

Eritrositlerin yıkanması yolu ile plazma uzaklaştırılır. Dolayısıyla plazma proteinlerine karşı alerjik reaksiyondan korunulmuş olur. Yıkama işlemi ile Graft Versus Host hastalığından veya sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonundan korunulamaz.

Bahsedilen özel durumlar dışında yıkanmış eritrosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonu eritrosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları ile aynıdır (37).

2.3.2. Şokta Destek Tedavisi

2.3.2.1. Vazopresör Ajanlar

Hemorajik şokun klinik derecesi hipovolemi nedeniyle yetersiz doku perfüzyonunun varlığı ile belirlenir. Şok boyunca vazopresörler ile tedavi kan basıncında yükselme yapar. Fakat daha sonra periferik vasküler rezistansı artırır, doku perfüzyonunda azalmaya yol açar. Vazopresör tedavi plazma volum açığı ile beraber hemorajiyi kötü yönde etkiler. Bu gibi ajanların hemorajik şokta kullanımı tavsiye edilmez (4,30,31,38).

2.3.2.2. Adenozintrifosfat (ATP)

Şok boyunca yüksek enerjili fosfat seviyesinin azalışı bazı araştırmacılar tarafından ispatlanmıştır. ADP'den ATP'ye dönüşüm azalır. Deneysel modellerde ATP-Mg Cl₂ 'ün yeterli sıvı resüsitasyonu ile birlikte uygulanmasının öldürücü şokta hayatta kalım oranını artırdığı bulunmuştur (5).

2.3.2.3. Pozisyon

Tercih edilen pozisyon, karın ve göğüs bölgesinden yaralanmış multi travmalı hastalarda Trandelenburg pozisyonu ya da başın aşağıda tutulduğu pozisyonudur. Bu pozisyonlarda sol supin pozisyona göre solunuma daha fazla yardımcı olunur (30,31).

2.3.2.4. Askeri Antişok Giysileri (MAST Giysisi)

Eğer ekstremitelere uygun basınçla uygulanırsa venöz kanamayı durdurabilme özelliğine sahiptir. Yüksek basınçla uygulandığında total periferik vasküler rezistanstaki artış kalp debisi ve periferik perfüzyonu azaltma pahasına sistemik kan basıncını artırabilir. Giysinin abdomen ve alt ekstremitelere uygulanması sistemik arteriel basıncı hızla artırır. Bir vazokonstrüktör ajan gibi etki gösterir. Venöz dönüşü artırmadan afterloadı artırarak etki eder. Önce alt ekstremiteler gerekli ise abdomen kısmı şişirilir. Bu giysilerle ilave kan basıncı desteği, pelvik kırıkların stabilizasyonu ve intraabdominal kanamaların baskılanmasına yardımcı olunabilir. Bu arada bu giysilerin kullanımı intravenöz girişimler ve başlangıç sıvı tedavisini kısıtlar. Konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, majör intratorasik kanamalar, diafragma rüptürü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Hamilelerde karın kısmı şişirilmez (4,5,30,31,32).

2.3.2.5. Pulmoner Destek

Komplike olmamış hipovolemik şoku olan hastalarda oksijen satürasyonu normaldir. Parsiyel oksijen basıncının çok az yükseltilmesi bile kandaki çözülmüş oksijende önemli ölçüde artışa sebep olur. Şok başlangıcından itibaren yüksek konsantrasyonda oksijen kullanılması önemlidir. Çünkü dekompanse hemorajik şokta eğer hastanın önceden kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi bir hastalığı da

mevcutsa oksijenasyon defektleri ortaya çıkar. Daha sık olarak travmalı hastaların direk injürisine bağlı olarak ya da birlikte mevcut olan pnömotoraks, pulmoner kontüzyon, hava yolu obstrüksiyonu, kan veya mide içeriğinin aspire edilmesi de oksijenasyon problemi yaratabilir. Şoktaki hastalarda oksijen kullanımı rutin değildir. Eğer şoktaki hastaya oksijen verme endikasyonu varsa uygun tasarımlı bir maske yardımı ile verilmelidir. Kontrollü hava yolu endikasyonu varsa en iyisi hastayı entübe etmektir. Nazal kateter faringeal laserasyon, gastrik distansiyon gibi potansiyel komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemelidir (5,31).

2.3.2.6. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin hipovolemik şoktaki hastalarda kullanımı açık ya da potansiyel kontamine yarası olan hastalarda iyi cerrahi debritleme ve bakımla kombine edilerek yapılmalıdır. Bir önlem olarak ciddi yaralanmış bir hastada geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir (4,5,31).

2.3.2.7. Analjezikler

Hipovolemik şoktaki hastaların analjezik tedavisi nadiren problem oluşturur. Hipovolemik şoktaki hastalarda, ağır ağrı meydana getiren travmalar nedeniyle örneğin fraktürler veya göğüs duvarı travması gibi durumlarda ağrının kontrol altına alınması zorunludur. Öncelikle şokun etkili ve esas tedavisine başlanmalıdır. Şoktaki hastalarda ağrının tedavisi için küçük dozda narkotiklerin intravenöz verilmesi tavsiye edilir (4,5,30,31).

2.3.2.8. Steroidler

Birçok çalışmada adrenokortikal steroid üretiminin en fazla hipovolemik şok tarafından uyarıldığı gösterilmiştir. Travmalı ve şoktaki hastalarda steroid yetersizliği yaşı ileri olanlarda ya da spesifik adrenokortikal hastalığı olanlarda, Addison hastalarında, adrenalectomi yapılan hastalarda ve dışardan adrenokortikal steroidlerin kullanımı ile sürrenalin baskılandığı hastalarda görülür. Bu özel durumlar dışında travmalı şok hastalarına adrenokortikal hormonların uygulanması endikasyonu yoktur (4,5).

2.3.2.9. Monitörizasyon

Dolaşımın etkili olup olmadığını devamlı monitörizasyon yanında kalp hızı, arteriyel kan basıncı, idrar miktarı ve periferik perfüzyon ölçümleri ile yapmalı ve belli aralıklarla takip edilmelidir. Yeterli resüsitasyon için kriterler yeterli serebral fonksiyon ve idrar miktarının normal seviyeye tekrar gelmiş olmasıdır. Multipl travmalı hastalarda santral venöz basınç (CVP) monitörizasyonu kullanışlı bir yöntemdir. Sağ ventrikül fonksiyonları ve santral venöz basınç normal kalırken sol ventrikül aşırı yüklenmesi ortaya çıkabilir. Hızlı kristaloid infüzyonuna rağmen yükselmeyen düşük ya da normal seviyelerdeki CVP genelde hipovoleminin devam etmekte olduğunu gösterir. Yüksek CVP varlığı veya sıvı alımı ile hızlı CVP yükselmesi kalbin pompa fonksiyonundaki bozulmayı düşündürür. Travmalı bir hastada kalp tamponadı, plevra içindeki hava veya kan nedeni ile mediastinal kompresyon sonucunda venöz dönüşteki herhangi bir obstrüksiyonda benzer bir tablo yaratabilir. Swan-Ganz kateteri pulmoner arter ve pulmoner kama basıncının ve termodilüsyon ile kalp debisinin ölçümüne olanak sağlar. Ancak hemorajik şok tedavisinde daha başlangıçta Swan-Ganz kateterinin kullanımı nadiren gerekir (4,5,31,35).

Hemorajik şok tarif edilen tedavilere cevap vermeyip geri dönüşsüz hale gelebilir. Sıvı ve ilaç tedavisine cevapsız ve hipotansiyonla birlikte olan tam vasküler kollaps sonunda kalp ve merkezi sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Geri dönüşsüz şoku tanımlamak zordur ancak kanamanın süresi, kaybedilen kan miktarı, hastanın yaşı, önceden hastada olan kardiyovasküler sorunlar, eşlik eden yaygın travma ve gelişen multipl organ yetmezliği ile ilişkilidir. Tedaviye dirençli şok kararını almadan tedaviye direncin diğer nedenleri kontrol edilmelidir. Bunlar fark edilmeyen bir kanamanın göğüs yada karın boşluğuna devam etmesi, yetersiz volum tedavisi, yetersiz pıhtılaşma sisteminin varlığı, kalp tamponadı, hemopnömotoraks gibi gizli toraks yaralanmaları ile birlikte olan birçok sistemin travması yada doğrudan travma veya sekonder olarak koroner arterlerin yetersiz perfüzyonundan kaynaklanan akut myokard yetmezliği olabilir (35).

2.4. Yara Yeri Enfeksiyonları

Yara iyileşmesi normalde kendiliğinden ilerleyen bir olay olmakla birlikte birçok faktör bunu etkileyebilir. Özellikle yara içindeki ölü dokuların debride edilmesi ve temizliğin iyi yapılması yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon, remodeling gibi aşamalarının kolayca oluşmasına yardımcı olur. Bakteriler ve bakterilere ait endotoksin, metalloproteinaz gibi maddeler yara iyileşmesinin bu aşamalarını olumsuz etkilemektedir. Ayrıca stresin yara iyileşmesini geciktirdiği ve inflamatuvar yanıtı baskılayarak enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (39,40,41).

2.4.1. Bakteriyel Enfeksiyonların Patogenezi

2.4.1.1. Humoral Bağışıklık

Vücut sıvılarında bulunan immunglobulinler (IgG ve IgM) ve mukozal yüzeylerde bulunan sekretuar immunglobulinler (IgA), mikroorganizmaları bağlayarak mikrobiyal çoğalmayı veya mikrobiyal toksinleri bağlayarak toksisiteyi inhibe ederler. IgM ve çoğu IgG alt sınıflarının antijenlere bağlanması ağır zincir bölgesinin yapısını değiştirerek kompleman bağlanma bölgelerinin açığa çıkmasına neden olur. Böylelikle klasik kompleman yolunu aktive ederler. Alternatif kompleman yolu aktivasyonu ise büyük ölçüde IgG'den bağımsızdır. Alternatif yolun komplemanları, mikroorganizmaların hücre duvarlarına doğrudan bağlanabilirler (42,43).

2.4.1.2. Hücresel Bağışıklık

Makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, natural killer hücreler ve T hücreleri üzerinden oluşturulan hücresel immunité, humoral immunité ile uyumlu olarak çalışır. Bakteriyel ürünler makrofajları aktive ederek, sitokin üretimini uyarır veya kompleman yolunu aktive ederler (44).

Kompleman yolu aktive edildiğinde, C3a, C5a gibi bileşenler, polimorfonükleer lökositleri aktive eder, bunlar kapillerlerden geçerek enfeksiyon bölgesine hareket ederler. Oponize edilen mikroorganizmalar, kompleman

bileşenlerinin spesifik bölgelerine ve/veya polimorfonükleer lökositlerin hücre membranında bulunan IgG'nin Fc bölgesine bağlanırlar. Bu sayede, hücre içi lizozomal öldürme ve fagosite edilen mikroorganizmaların parçalanması olayları gerçekleşir. Bir mikroorganizma sindirildikten sonra bakteriyel öldürme, bazı bakteri ve tümör hücrelerine toksik olan reaktif oksijenler ve nitrojen bileşikleriyle veya antibiyotik benzeri özellikleri olan katyonik proteinler ve lizozom füzyonu sonrası fagozom asidifikasyonu gibi çeşitli şekillerde gerçekleştirilir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde polimorfonükleer lökositler dokuda önemli miktarda bulunmazlar. Karaciğerdeki Kupfer hücreleri veya akciğerdeki alveolar makrofajlar, genellikle ilk aşama konak savunması olarak hareket ederler. Bunlar, polimorfonükleer lökositlerin fagositik ve mikrobisidal aktivitelerinin çoğuna sahiptirler. Polimorfonükleer lökositlerden farklı olarak, makrofajlar, immun yanıtta 3 değişik rol oynayan çok potent hücrelerdir:

- 1- Antijenin sindirilmesi ve yardımcı T hücrelerine sunulması humoral immunitenin ve T hücre hafızasının indüksiyonunun kolaylaştırılması
- 2- Sitokin sekresyonu
- 3- Fagositoz ve öldürme (44,45).

2.4.2. Sitokinler

Sitokinler, çeşitli konak hücreleri tarafından üretilen, düzenleyici ve geri bildirim mekanizmalarında görevli olan mesajcılardır. Sitokinler, lokal konak savunmasının sağlanması ve eşgüdümünde yardımcı olarak, doku düzeyinde kritik rol oynarlar. Bakteri varlığında, erken dönemde sitokin üretimi uyarılır ve sitokinler, takip eden immun yanıtı yönlendirir (45).

2.4.3. Cerrahi Alan Enfeksiyonları (CAİ)

Son yıllardaki tüm gelişmelere rağmen cerrahi alan enfeksiyonları günümüzde önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir. Aslında, bütün cerrahi yaralarda bakteriyel bulaş gerçekleşir. Ancak, bunların küçük bir kısmında klinik olarak enfeksiyon oluşur. Hastaların büyük çoğunluğunda savunma mekanizmaları, cerrahi alandaki bulaşı temizlemek için yeterli olur (46).

Cerrahi bir yara oluşturulduğunda bir dizi inflamatuvar yanıt gerçekleşir. İlk olarak hemostaz mekanizması (koagülasyon proteinleri ve trombositler) aktive olur. Bu aktivasyon aynı zamanda inflamatuvar yanıtı da başlatır. Mast hücreleri ve kompleman proteinlerinin aktivasyonu ile bradikinin sentezlenir. Bradikinin vazodilatasyona ve cerrahi yara bölgesine kan akımı artışına yol açar. Eş zamanlı olarak vasküler ödem oluşumuna katkıda bulunur. Ödem, endotel hücreleri arasındaki aralıkları genişletir. Vasküler permeabilitenin artması, fagositik etkinliğin yaralı dokuya ulaşmasını sağlar. Spesifik ve spesifik olmayan sinyal sistemleri çalışır. Nötrofiller, monositler ve diğer lökositler cerrahi yara bölgesine çekilir. Böylelikle, yarada oluşturulan fagositik aktivite artışı, bulaş ile yaraya ulaşacak mikroorganizmaları yok etmek için hazır duruma gelir. Sinyal proteinleri, lokal vasküler endotel hücrelerine bağlanır ve bu hücrelerin endotel yüzeylerindeki selektin proteinlerini regüle eder. Bu sayede post kapiller venüllerde nötrofil yumakları oluşur. Nötrofiller, endotel hücreleri adezyon proteinlerinin yardımıyla endotel hücrelerine giderek daha çok yapışırlar. Cerrahi alandaki bu yoğun nötrofil birikimi, mikroorganizmaların sistemik olarak yok edilmesini sağlar (46,47).

Cerrahi yaranın oluşumundan 24 saat sonra monositler cerrahi alana ulaşır. Mikrobik bulaşın minimal olduğu başlangıç döneminde nötrofiller bakterileri kontrol ederken, monositler lokal kimyasal sinyaller aracılığıyla yara iyileşme sürecini düzenler. Yaranın fibrin yumağına miyofibrositler ulaşır ve kollajen depolanması gerçekleşir. Ancak, mikrobik bulaş nötrofillerin baş edemeyeceği kadar yoğun olursa monositler başka bir görevi üstlenir; bir proinflamatuvar hücre olarak sitokinlerin salınımını gerçekleştirir. Tümör nekrozis faktör-alfa, monositlerde üretilir ve ortama salınır. TNF- α nötrofil aktivitelerini etkiler; nötrofiller mikroorganizmaları yok etmek üzere uyarılır, nötrofillerin lizozomal vakuollerinden oksijen ve asit hidrolazları ekstraselüler aralığa salınır. Bu sayede lokal olarak lipid peroksidasyonu gerçekleşir. Bu, daha fazla doku hasarı ve daha da fazla kimyasal sinyal sistem aktivasyonu demektir. Böylelikle tüm inflamatuvar yanıt daha yoğunlaşır. IL-1, IL-6 ve diğer proinflamatuvar sinyaller, aktif monositlerden salınır ve ateşten sorumlu endokrin sinyaller, akut faz reaktanları uyarımı gibi yanıtlar oluşur (46).

Tüm bu gelişmelerle (aşırı nötrofil uyarımı, doku otolizisi ve inflamatuvar yanıt uyarımı) cerrahi yara adeta bir savaş alanına dönüşür. Nekrotik dokular,

nötrofiller, bakteriler ve proteinöz sıvılar yaradaki püyü oluşturur. Yaranın klasik bulgularını; kızarıklık, ısı artışı, şişlik, ağrı oluşumu gerçekleştirir (47).

Bakteriyel bulaş olduktan sonra yara enfeksiyonu gelişmesi dört temel unsura bağlıdır:

- bakteri yükü,
- bakteri virulansı,
- mikroçevrenin adjuvan etkileri,
- konakçı savunma mekanizmaları.

Yara yerinde hemoglobin gibi enfeksiyonu kolaylaştıran maddeler bulunur. Yara bölgesinde eritrositlerin yıkımıyla ortaya çıkan demir iyonlarının mikrobiyal çoğalmayı uyardığı düşünülmektedir. Nekrotik dokular, mikroorganizmaların çoğalması için uygun bir ortam oluştururlar. Yabancı cisimler özellikle örgülü ipek ve diğer örgülü emilmeyen dikiş materyalleri mikroorganizmaları barındırarak enfeksiyona eğilim yaratırlar. Cerrahi alandaki ölü boşluklar da enfeksiyon için uygun ortam oluşturur (48).

Yara enfeksiyonu gelişiminde hastanın savunma mekanizmaları önemli rol oynar. Şok, hipoksemi gibi bağışıklık sistemini baskılayan durumlar, enfeksiyona eğilim yaratır. Kronik hastalıklar, hipoalbuminemi, malnütrisyon, hipotermi ve hiperglisemi savunma mekanizmalarını zayıflatarak enfeksiyona eğilim yaratan durumlardır. Kortikosteroidler gibi ilaçlar konak savunmasını olumsuz etkileyerek CAİ oranlarını artırabilirler (48).

2.4.3.1. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

CAİ'ları derinliklerine göre sınıflandırılır

2.4.3.1.1. Yüzeysel CAİ

Ameliyattan sonraki 30 gün içinde oluşan, deri ve deri altı dokuyu aşmamış, pürülan drenaj, yaradan veya yara akıntısından alınan kültürde üreme olması ve yarada ısı artışı, ağrı, kızarıklık, endürasyon gibi etmenlerin olduğu CAİ'ları yüzeysel olarak tanımlanır.

2.4.3.1.2. Derin CAİ

Ameliyattan sonraki 30 gün, eğer bir implant kullanılmışsa 1 yıl içinde ortaya çıkan, kesideki derin yumuşak dokuları (faysa ve/veya kas) invaze eden enfeksiyondur.

2.4.3.1.3. Organ/Boşluk CAİ

Ameliyattan sonraki 30 gün, eğer bir implant kullanılmışsa 1 yıl içinde ortaya çıkan, ameliyatta açılmayan veya manüple edilmeyen anatomik yapılar enfektedir (49).

2.4.4. Cerrahi Yaraların Sınıflandırılması

Cerrahi uygulanacak bölgelerin cerrahi alan enfeksiyon riski farklıdır. Cerrahi yaralar dört grupta toplanır:

2.4.4.1. Temiz yaralar

Temiz yaralarda, ameliyat kesisi normalde florası olan bir organı veya organ lümenini açmaz. Kasık fıtığı onarımı bu gruba bir örnektir. CAİ riski minimaldir. Enfeksiyon ekzojen bir bulaşla gerçekleşir. En sık karşılaşılan patojen *S. aureus*'tur. CAİ oranı bu grup yaralarda %2 ve altında olmalıdır (39).

2.4.4.2. Temiz-kontamine yaralar

Bu yaralarda, ameliyat kesisi, elektif ve kontrollü şartlarda kolonize bir organı veya vücut boşluğunu açar. Bulaşa yol açan patojen sıklıkla endojen kaynaklıdır. Örneğin, sigmoid kolektomi için *E.coli* ve *B.fragilis*'tir. Elektif barsak rezeksiyonu, pulmoner rezeksiyon, jinekolojik girişimler, orofarenksi açan baş-boyun kanser ameliyatları bu gruba bir örnektir. CAİ oranı %4-10 arasında olmalıdır (39).

2.4.4.3. Kontamine yaralar

Açıkça bir enfeksiyon olmamasına rağmen gros kontaminasyon olan yaralardır. Barsak perforasyonuna yol açmış abdominal penetran yaralanmalar için

yapılan laparotomi, veya gross kontaminasyon olan elektif barsak ameliyatları bu gruba örnektir. Tüm çabalara rağmen bu gruptaki CAİ oranı %10'un üzerindedir.

2.4.4.4. Kirli yaralar

Aktif enfeksiyon bulunurken yapılan cerrahi girişimler kirli yaralar olarak sınıflandırılır (39). Akut bakteriyel peritonit veya intraabdominal apse nedeniyle yapılan laparotomiler bu gruba örnek olarak verilebilir. Kirli yaralarda CAİ oranı %40'ın altında olmalıdır. Genellikle CAİ'dan sorumlu patojen aktif enfeksiyonu oluşturan patojendir. Antibiyotik tedavisi altında olan hastalarda veya hastanede kazanılmış enfeksiyonlarda beklenilmedik patojenlerle karşılaşılabilir.

Ameliyat öncesi 4 günden daha fazla hastanede yatan hastalarda hastane kaynaklı mikroorganizmalar kolonize olur ve CAİ oranlarında artış görülür (48).

2.5. Yara İyileşmesinde Rol Alan Sitokinler

Sitokinler hücreye sinyal verme görevi olan küçük peptitlerdir. Kana veya ekstravasküler bölgeye kan elemanları ve doku hücreleri tarafından salınırlar. Lökosit ve endotelial hücrelerin yanı sıra fibroblast, düz kas hücreleri, kardiyomyositler, keratinosit, kondrosit, hepatosit, mikrogliyal hücreler, astrositler, endometriyal hücreler ve epiteliyal hücreler tarafından üretilmektedirler.

TNF- α ve interlökin-1-beta (IL-1 β) proinflatuar sitokinler olarak değerlendirilirler ve hasar yerinde bulunan makrofajlar tarafından erken dönemde salınırlar. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein (MCP), akut faz proteinleri olan C Reaktif Protein (CRP) ve alfa2-makroglobulinin karaciğerden üretilmesini regüle ederler.

2.5.1. İnterlökin-1 Beta

IL-1, 17 kD ağırlığında proinflatuar bir proteindir. İki izoformu bulunur; IL-1 α ve IL-1 β . İnsanlarda dolaşımdaki başlıca izoform IL-1 β 'dir. Diğer hücrelerce de (örneğin endotelial hücreler) üretilmesine rağmen ana üretim kaynağı monosit, makrofaj ve makrofaj ilişkili hücrelerdir. IL-1'in biyolojik fonksiyonları sadece IL-1'in bağlandığı IL-1 Reseptör Tip I (IL-1RI) ve Tip II (IL-1RII) olan IL-1

Reseptörleri (IL-1R) ile açığa çıkar. İnflamasyondan sonra erken dönemde açığa çıkar. Uyarılan hücreden salındıktan sonra lokal ya da sistemik etkiler gösterir. Etkileri TNF- α 'nın etkilerine benzer. Sistemik etkiler inflamatuvar, metabolik, fizyolojik, hematopoetik ve immunolojik özellikler taşıyan geniş bir spektruma sahiptir. Yarılanma ömrü 6 dakikadır. Enfeksiyona, mikrobiyal toksinlere, inflamatuvar ajanlara, aktive lenfosit ürünlerine, komplemana ve pıhtı komponentlerine karşı IL-1 üretimi dramatik olarak artmaktadır. Diğer interlökinlerin ve inflamatuvar hücrelerin hem salgılanmalarını hem de kemotaksisini sağlar. Pitüiter bezden β endorfinlerin salınımını uyararak ağrının algılanmasını sağlar. Prostaglandin aktivitesini artırarak ateş oluşumuna neden olur, bu nedenle “endojen pirojen” grubunda değerlendirilir (50).

2.5.2.İnterlökin-6

İnflamatuvar süreçte çok etkili bir sitokindir. TNF- α ve IL-1, IL-6 salınımını uyarır. Gastrointestinal sistem dahil tüm dokularda ve hücrelerde bulunur. İnflamasyondan sonra 60. dakikada dolaşımda bulunur, 4.-6. saatte serum seviyesi pik yapar ve 10 gün boyunca dolaşımda bulunmaya devam eder. IL-6 hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar bir sitokindir. Bu nedenle hepatik akut faz cevabının oluşmasını sağlar. Nötrofil aktivasyonunu sağladığı gibi nötrofil salınımını da uyarır. Antiinflamatuvar etkisini TNF- α ve IL-1 aktivitesini artırarak ta sağlar. IL-1 ve IL-6 özellikle nötrofiller üzerinde etkilidirler (50).

2.5.3. Makrofaj İnflamatuvar Protein-2 ve Monosit Kemotaktik Protein-1

Makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2) ve MCP-1 küçük moleküler ağırlıklı proteinlerdir ve kemokinler olarak bilinirler. En iyi bilinen iki kemokin olan MCP-1 ve MIP-2 makrofajlar için çok güçlü kemotaktiktirler. MIP-2 nötrofillerin aktive edici faktörüdür. MCP-1 çeşitli inflamasyon modellerinde monositlerin devamlılıklarını sürdürmelerini sağlar. Yokluğunda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarının çıktığı gözlenmiştir. Kemokinler makrofaj ve monositler üzerine etki göstererek fagositozu sağlarlar.

MIP-2 ve MCP-1 farelerin derilerinde yüksek miktarda bulunur ve maksimum makrofaj infiltrasyonunu sağlar. Ayrıca yara iyileşmesinin erken

döneminde yüksek miktarlarda bulunurlar ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine ilerlemesini sağlar. MIP-2 yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında daha fazla bulunur(51,52).

3.AMAÇ

Travma ve hemorajik şok sonrası erkek hastalarda hücre aracılı immun cevapların belirgin olarak baskılandığı ve bu değişikliklerin resüsitasyon sonrası 5 ve daha fazla gün devam ettiği birkaç çalışma ile gösterilmiştir (53,54). Bu konuda, lipopolisakkaritle oluşturulan endotoksemiye cevaptaki splenik ve peritoneal makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokinlerin azalmış salınımı gösterilmiştir. Bundan başka, immun hücrelerin düşük yanıtı, sonuç olarak izleyen sepsisten kaynaklanan artan morbidite ve mortalite oranı ile birleştirilerek gösterilmiştir (55,56).

Ciddi travma ve kan kaybı sonrası yara enfeksiyonunun artan oranına ilaveten polimikrobiyal sepsise karşı artan hassasiyeti klinik ve deneysel çalışmalarla bildirilmiştir (57,58). Travma hastalarında kan kaybı, şok ve hipotansiyon süresi yara enfeksiyonunun oluşması için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (59,60). Benzer olarak, kanamasız ülserasyona karşın kanamalı peptik ülser cerrahisi sonrası yara komplikasyonlarının yüksek bir sayısı belgelendirilmiştir (61). Livingston ve Malangoni (57), S. aureus enjeksiyonu sonrası yara bölgesindeki virülansın artan varlığını delil göstererek ratlarda hemorajik şok sonrası yara enfeksiyonuna artan hassasiyeti not etmişlerdir. Aynı çalışmada antibiyotik profilaksisinin yara enfeksiyonunun insidansını azaltmada başarısız olduğu gösterilmiştir (57). Bundan başka, hipovolemik şok ve epinefrinin lokal uygulanmasının dermal stafilokok enfeksiyonunun virülansını da arttırdığı gösterilmiştir (62).

Bu çalışmanın amacı hemorajik şok ve travma sonrası gelişmesi beklenen yara yeri enfeksiyonunun ve yara yerindeki immun fonksiyonların resüsitasyon süresi ile ilişkisini incelemektir. Bu anlamda çalışmada erken ve geç resüsitasyon sonrası yara yeri enfeksiyonu ve yara yeri immun fonksiyonları değerlendirilmeye çalışılmıştır.

4.MATERYAL VE METOD

4.1. Denekler

Çalışma, SDÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma laboratuvarında en az üç aylık erişkin, erkek Wistar-Albino ratlar kullanılarak gerçekleştirildi. Denekler çalışma öncesinde oda ısısında, serbest su ve yem verilerek saklandı. Ağırlıkları 250-300 gramdı. Çalışmada 84 erişkin rat randomize olarak 9 gruba ayrıldı (n=8,10)

4.2.Gruplar

Çalışma grupları sırasıyla şöyle oluşturuldu:

Grup IA: Cilt altına mesh yerleştirilip postoperatif 1. günde meshler alındı.

Grup IB: Cilt altına mesh yerleştirilip postoperatif 3. günde meshler alındı.

Grup IC: Cilt altına mesh yerleştirilip postoperatif 5. günde meshler alındı.

Grup IIA: Hemorajik şok oluşturuldu ve 30. dakikada resüsitasyon yapıp cilt altındaki meshler postoperatif 1. günde alındı.

Grup IIB: Hemorajik şok oluşturuldu ve 30. dakikada resüsitasyon yapıp cilt altındaki meshler postoperatif 3. günde alındı.

Grup IIC: Hemorajik şok oluşturuldu ve 30. dakikada resüsitasyon yapıp cilt altındaki meshler postoperatif 5. günde alındı.

Grup IIIA: Hemorajik şok oluşturuldu ve 90. dakikada resüsitasyon yapıp cilt altındaki meshler postoperatif 1. günde alındı.

Grup IIIB: Hemorajik şok oluşturuldu ve 90. dakikada resüsitasyon yapıp cilt altındaki meshler postoperatif 3. günde alındı.

Grup IIIC: Hemorajik şok oluşturuldu ve 90. dakikada resüsitasyon yapıp cilt altındaki meshler postoperatif 5. günde alındı.

4.3. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Ratlar üzerindeki yapılan çalışmalar genel anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anestezi için, kısmi eter anestezisini takiben intraperitoneal 100 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar) ve 4 mg/kg xylazin (Rompun) kullanıldı.

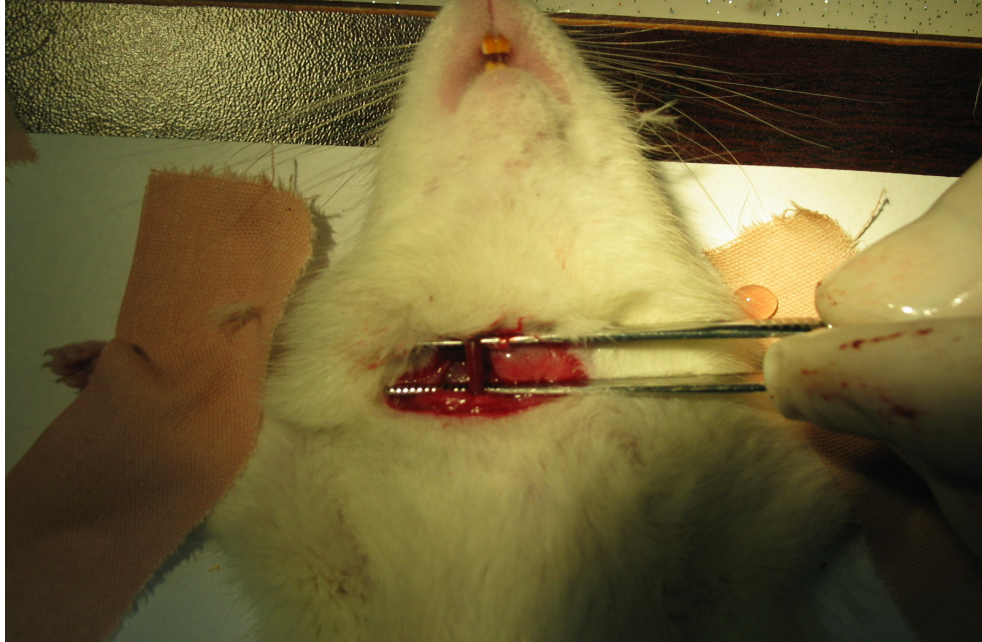
Grup I (Kontrol Grubu) 'de anestezi sonrası uygun pozisyon verildikten sonra karın bölgesi traş edildi ve bölge batikon ile temizlendikten sonra orta hatta 2 cm'lik kesi yapıp cilt flebi hazırlandı. Hazırlanan mersilen mesh cilt altına yerleştirildikten sonra cilt 4/0 prolen ile kapatıldı. Cilt altındaki meshler 1., 3. ve 5. günlerde alındı. Aynı zamanda cilt altından kültür çubukları ile yara yeri kültürü alındı. Meshler distile su içinde (-) 20 derecede saklandı.

Grup II' de uygun pozisyon verildikten sonra, ratlara servikal transvers kesi uygulandı. Servikal bölgede diseksiyonla sağ arteria carotis communis izole edildi ve 4/0 sebest bağlama ipekle askıya alındı. Arteriyel kanülizasyon 24 G intraket ile gerçekleştirildi. Arteriyel monitörizasyon Bıçakçılar marka transducer aracılığıyla sağlandı ve arteriyel kan basıncı Artema Diascope Traveller SN 12098481 marka monitör ile monitörize edildi. Ortalama arteriyel basınçlar ölçüldü. Deneklerin arteriyel kan basınçları izlenerek ortalama arteriyel basınç değerleri 35-40 mmHg düzeyinde tutulacak şekilde arteriyel yolla kan alınarak kontrollü hemorajik şok oluşturuldu. Ardından arteria carotis communis 4/0 ipekle bağlandıktan sonra cilt 4/0 prolenle kapatıldı. Karın orta hatta 2 cm'lik kesi yapıp cilt altına mesh yerleştirildi ve ardından karın cildi 4/0 prolenle kapatıldı. Denekler 30 dakika boyunca hemorajik şokta bırakıldıktan sonra 30. dakikada arteriyel kanülden çekilen kanın 2 katı kadar ringer laktat ile intraperitoneal olarak resüsite edildi. Gruplardan 1., 3. ve 5. günlerde yara yerinden kültür örneği alındı ve cilt altına yerleştirilen meshler çıkarıldı.

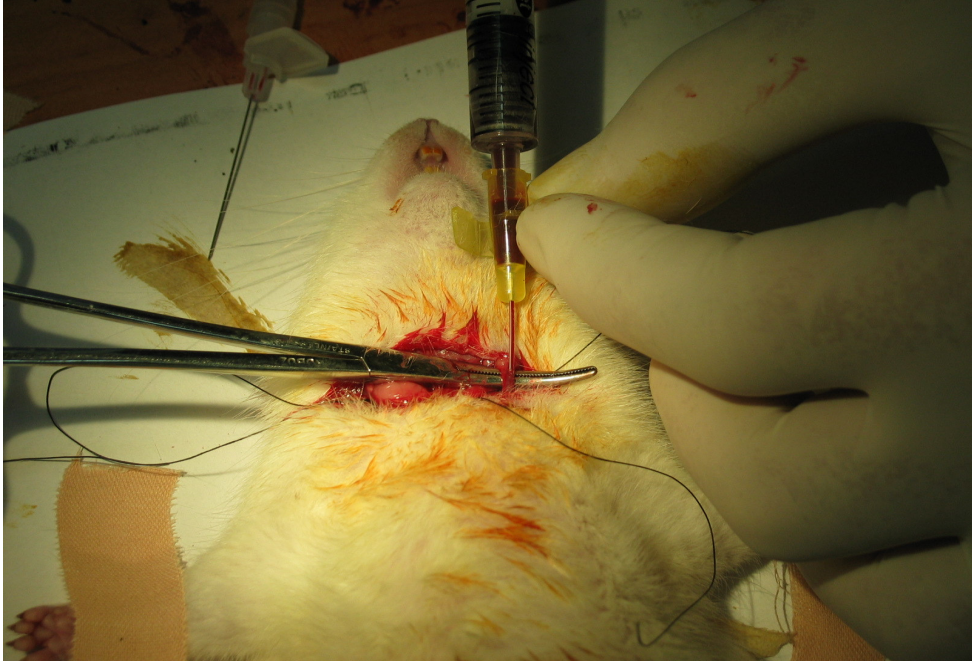
Grup III'te Grup II'deki işlemler tekrarlandı ancak ringer laktat ile resüsitasyon 90. dakikada yapıldı.



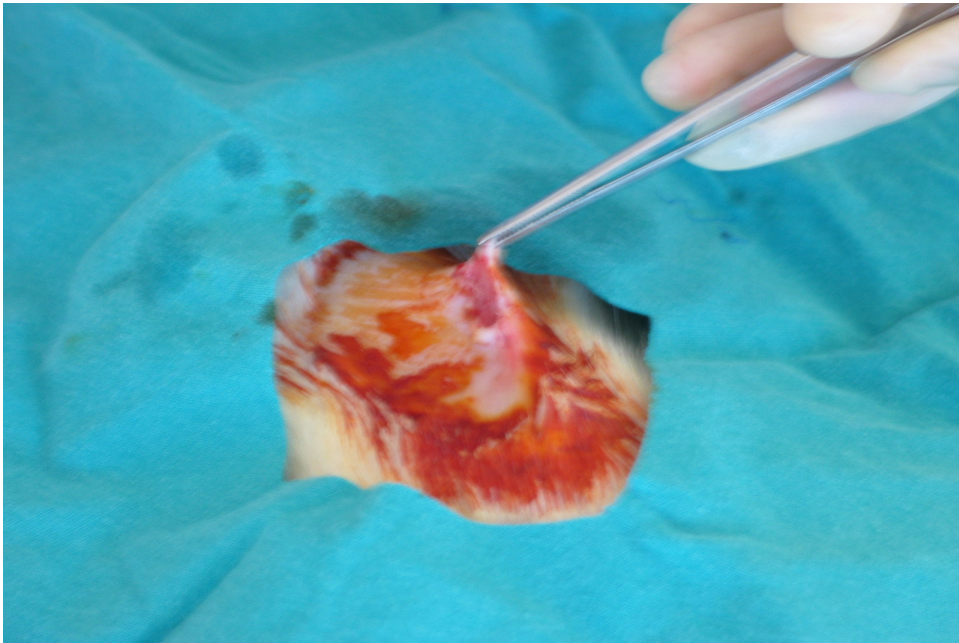
Resim 1: Ratlara servikal transvers kesi uygulandı



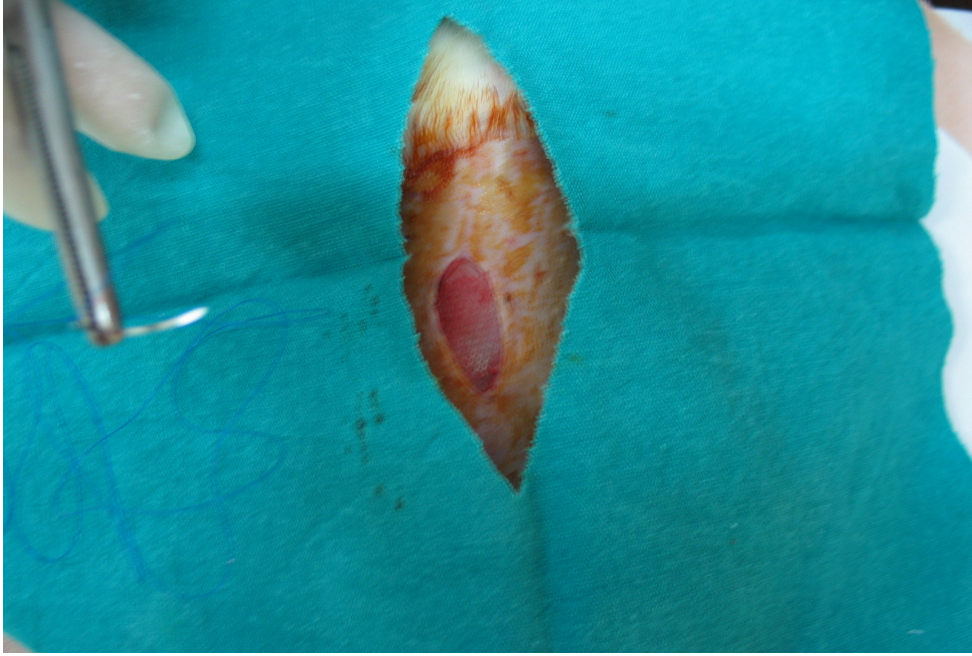
Resim 2: Servikal bölgede arteria carotis communis izole edildi.



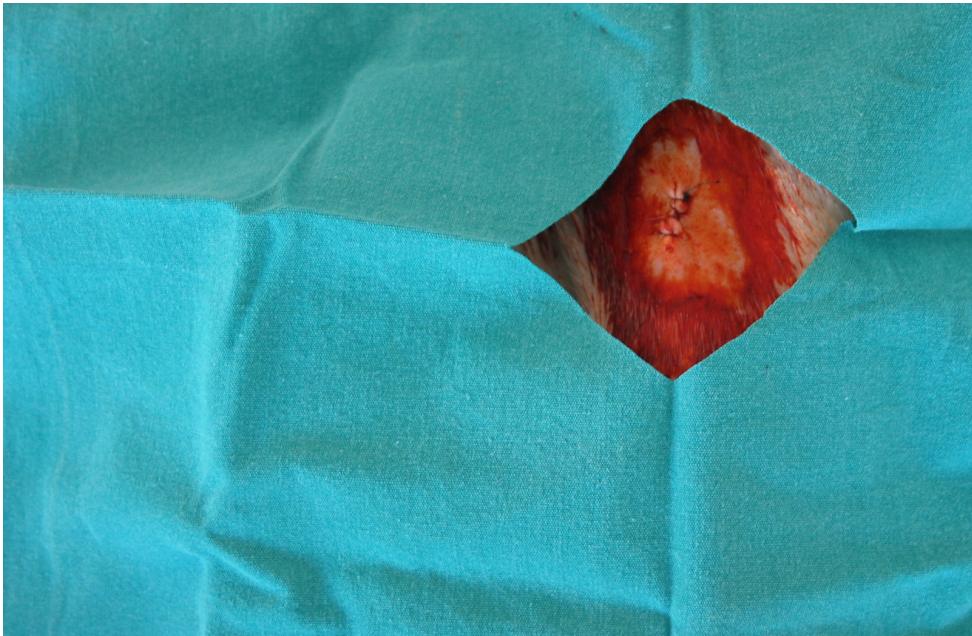
Resim 3: Arteria carotis communis 4/0 ipekle askıya alınarak hemorajik şok oluşturuldu ve monitörize edildi.



Resim 4: Karın derisine median kesi uygulandı.



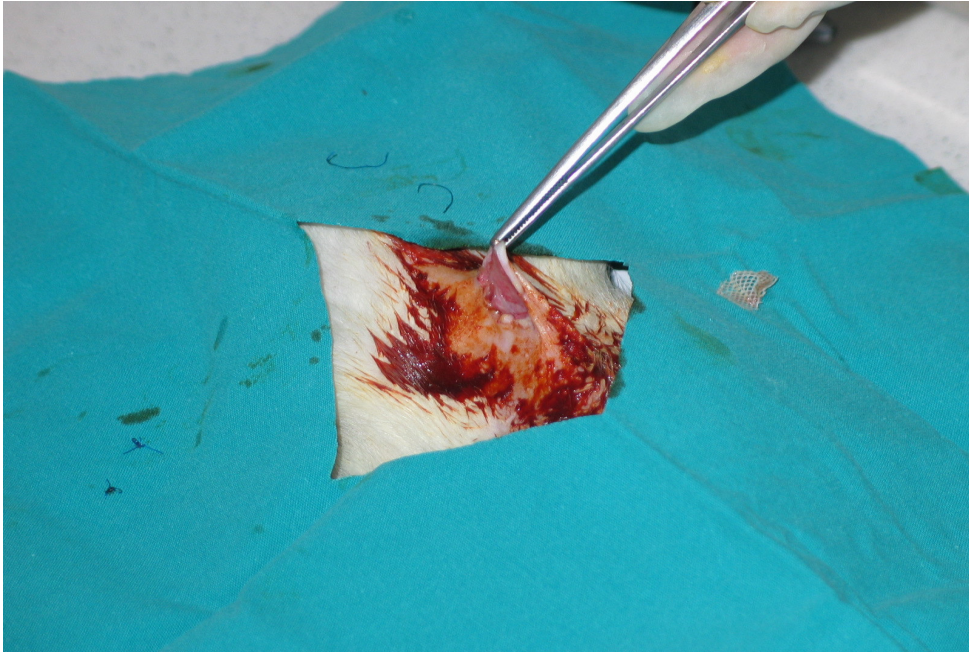
Resim 5: Cilt altına mersilen mesh yerleştirildi.



Resim 6: Mesh yerleştirildikten sonra cilt 4/0 prolene suture edildi.



Resim 7: Cilt altına yerleştirilen meshler alındı.



Resim 8: Yara yerinden meshle birlikte kültür örneği alındı.

4.4. Yara Yeri Kültürü

Yara yerinden kültür çubuğu ile alınan kültürler kanlı EMB ve çukulata besiyerine ekildi. 37 °C’de kanlı EMB besiyerleri aerob ortamda, çukulata besiyerleri ise %5’lik karbondioksitli ortamda 24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirmeye alındı.

Petrisinde üreme olan örneklerden lam üzerine yayma yapılarak gram boyama işlemine tabii tutuldu. Bunun için 2 dakika kristal viyole boyasıyla, 1 dakika lugol solüsyonu ile, 10 saniye etil alkol ile muamele edildikten sonra son olarak 30 saniye safranin boyasıyla boyandı. Ardından 100’lük büyütmede immersiyon yağı kullanılarak örnekler incelendi.

Boyasında gram negatif bakteri görülen örnekler BD BBL CRYSTAL identifikasyon sistemi ile tiplendirildi. Gram pozitif koklar GBL (Gül Biyoloji Laboratuvarı) tavşan plazmalı koagülaz ayırıcı ile koagülaz negatif ve pozitiflik açısından değerlendirildi. Koagülaz, özellikle patojen satfilokoklar tarafından oluşturulan ve pıhtılaşması kimyasal maddeler kullanılarak önlenmiş kanın, pıhtılaşmasına neden olan bir enzimdir. Koagülaz enzimi, plazmada bulunan bir aktivatör ile birleşerek koagülasyonu oluşturur.

Koagülaz olumlu olan stafilokoklar (S.aureus) girdikleri organizmada etraflarında fibrinden yapılmış bir tabakanın meydana gelmesini sağlarlar. Bu sayede fagositozdan korunurlar. Koagülaz testi S.aureus’un tanımında hemen hemen en değerli deneydir.

Yara yerinden meshlerle birlikte alınan örnekler distile su içinde -20°C’de muhafaza edildi.Örnekten IL-1 β , IL-6, MCP-1, MIP-2 düzeyleri hazır ticari ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı. Kitlerin çalışma sistemi normal ELİSA prensiplerine dayanmaktadır.

4.5. Enzim İmmün Assay Sistemi (ELISA)

Antijen antikör ilişkisini, antikörlere bağlanmış bir enzimin aktivitesini izleme temeline dayanan ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ya da EIA

(Enzyme Immun Assay) deneyleri; ya bilinen bir antijene karşı antikor ya da bilinen bir antikora karşı antijen aranması amacıyla kullanılmaktadır. Pek çok viral, bakteriyel ve paraziter hastalıkların tanısını da ELISA testleri kullanılmaktadır.

Antikor aramak : bilinen bir antijen plastik bir yüzeye kaplatılır. Daha sonra antikor aranacak serum eklenir. Belli bir inkübasyon süresinden yıkama işlemi yapılır. Serumda antijene uygun antikor varlığında, antikor antijene bağlanacak ve yıkama ile ayrılmayacaktır. Bir enzim (peroksidaz, alkalen fosfataz veya beta galaktozidaz) ile işaretlenmiş insan globülini anti serumu (veya enzim bağlanmış stafilokokal A proteini) eklenip, bir süre beklenir ve yıkama işlemi tekrarlanır. İncelenmekte olan serumda antijene uygun antikor antijene yapışmış olacağından enzim ile işaretlenmiş insan anti globulinini tutacak ve yıkama ile bırakmayacaktır. Enzime uygun bir kromojen substrat eklenir. Sisteme yapışmış enzim bu substratı parçaladığında ortaya çıkan renk, yapılacak kolorimetrik ölçümlerle ölçülerek bağlanmış olan enzim, dolayısıyla antikor hakkında bilgi edinilebilir. Bu yöntem (antijen üzerine antikor ve onları üzerine enzimli anti human antikor) bir indirekt ELISA tekniğidir (63).

Antijen aramak için, işlemde prensip aynı ancak antikor arama işleminin tersidir. Yani antikor katı faza bağlanıp üzerine antijen ilavesi ve bunların üzerine enzimli antikor ilavesi ile antijen “sandwich” şeklinde kaplanır. Son olarak antikora karşı işaretli anti globulin ilavesi ve renk reaksiyonu ile antijen varlığı ölçülür. Bu yöntem de bir sandwich veya direk ELISA tekniğidir (63-65) .

4.5.1. İnterlökin-1Beta Düzeyi Tayini

Yara yerinden IL-1 β tayini için rat spesifik IL-1 β ELISA kiti (BioSource International, USA) kullanıldı. Alınan örnekten 50 μ l alındı ve 50 μ l standart dilüent buffer ile karıştırıldı. Karışım mikropalak kuyucuklarına eklendi ve oda ısısında 3 saat inkübe edildi.

Ardından 4 kez yıkama işlemi yapıldı.

Sonra 100 μ l konjuge biotin dağıtılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi.

4 kez yıkama işlemi yapıldı.

Streptavidin substratı eklendi ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.

Ardından 4 kez yıkama işlemi yapıldı.

100 µl stabilize kromojen dağıtıldı.

100 µl stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırıldı.

İşlem 5 saat içinde tamamlandı. Örnekler 450 nm'de ELİSA okuyucuda okundu. Değerlendirme standartların optik dansitelerine karşılık gelen pg/ml değerleri kullanılarak Curve programında yapıldı.

4.5.2. İnterlökin-6 Düzeyi Tayini

IL-6 tayini için rat spesifik ELİSA kiti (BioSource International USA) kullanıldı. Alınan örnekten 50 µl alındı ve 50 µl standart dilüent buffer ile karıştırıldı. Karışım mikropalak kuyucuklarına eklendi ve oda ısısında 2 saat inkübe edildi.

4 kez yıkama işlemi yapıldı.

100 µl konjuge biotin dağıtılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi.

Ardından 4 kez yıkama işlemi yapıldı.

Streptavidin substratı eklendi ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.

Tekrar 4 defa yıkama işlemi yapıldı.

100 µl stabilize kromojen dağıtıldı ve oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.

100 µl stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırıldı.

İşlem 4 saat içinde tamamlandı. Örnekler 450 nm' de ELİSA okuyucuda okundu. Değerlendirme standartların optik dansitelerine karşılık gelen pg/ml değerleri kullanılarak Curve programında yapıldı.

4.5.3. Makrofaj İnflamatuar Protein-2 Düzeyi Tayini

MIP-2 tayini için rat spesifik ELİSA kiti (BioSource International USA) kullanıldı. 50 µl standart, kontrol ve örnek karıştırıldı.

50 µl konjuge biotin dağıtılarak oda ısısında 2 saat inkübe edildi.

4 kez yıkama işlemi yapıldı.

100 µl Streptavidin substratı eklendi ve 1 saat oda ısısında inkübe edildi.

4 kez yıkama işlemi yapıldı.

100 µl stabilize kromojen dağıtıldı ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

100 µl stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırıldı.

İşlem 3,5 saat içinde tamamlandı. Örnekler 450 nm' de ELİSA okuyucuda okundu. Değerlendirme standartların optik dansitelerine karşılık gelen pg/ml değerleri kullanılarak Curve programında yapıldı.

4.5.4. Monosit Kemotaktik Protein-1 Düzeyi Tayini

MCP-1 tayini için rat spesifik ELİSA kiti (RayBiotech, Inc) kullanıldı.

Örnek ve standartlar oda sıcaklığında hazırlanarak mikoplak kuyucuklara yerleştirildi.

Kuyucuklar kapatıldı 2,5 saat oda ısısında bekletildikten sonra 1 gece +4 °C'de inkübe edildi.

4 kez yıkama işlemi yapıldı.

100 µl konjuge biotin dağıtılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi.

4 kez yıkama işlemi yapıldı.

100 µl Streptavidin substratı eklendi ve 45 dakika oda ısısında inkübe edildi.

5 kez yıkama işlemi yapıldı.

Her kuyucuğa 100 µl TMB- tek kullanımlık madde ayırıcı eklendi.

50 µl stop solüsyonu ile reaksiyon sonlandırıldı.

Örnekler 450 nm' de ELİSA okuyucuda okundu. Değerlendirme standartların optik dansitelerine karşılık gelen pg/ml değerleri kullanılarak Curve programında yapıldı.

4.6. İstatistiksel Analiz

Yara kültürleri için Chi-Square nonparametrik test uygulandı.

IL-1β, IL-6, MIP-2 ve MCP düzeyleri için gruplar kendi aralarında Mann-Whitney U nonparametrik testi uygulanarak karşılaştırmalar yapıldı..

5.BULGULAR

Yara yeri kültürlerinden elde edilen sonuçlar (koloni sayısı) Tablo 1, 2 ve 3’de gösterilmiştir.

Tablo 1: 1.Grup kültür sonuçları

Gruplar ve Denek No	Kültür Sonuçları
	KNS(Koagulaz Negatif Stafilokok)
Grup IA 1	30 000 koloni KNS,
Grup IA 2	100 000 koloni KNS,
Grup IA 3	80 000 koloni KNS
Grup IA 4	>100 000 koloni KNS
Grup IA 5	>100 000 koloni KNS
Grup IA 6	100 000 koloni KNS
Grup IA 7	50 000 koloni KNS
Grup IA 8	80 000 koloni KNS
Grup IB 1	100 000 koloni KNS
Grup IB 2	>100 000 koloni KNS
Grup IB 3	100 000 koloni KNS
Grup IB 4	>100 000 koloni KNS
Grup IB 5	100 000 koloni KNS
Grup IB 6	>100 000 koloni KNS
Grup IB 7	>100 000 koloni KNS
Grup IB 8	>100 000 koloni KNS
Grup IC 1	100 000 koloni KNS
Grup IC 2	20 000 koloni KNS
Grup IC 3	5 000 koloni KNS
Grup IC 4	80 000 koloni KNS,
Grup IC 5	100 000 koloni KNS
Grup IC 6	50 000 koloni KNS
Grup IC 7	80 000 koloni KNS
Grup IC 8	30 000 koloni KNS

Tablo 2: 2. Grup Kültür Sonuçları

Gruplar ve Denek No	Kültür sonuçları
Grup IIA 1	60 000 koloni KNS
Grup IIA 2	>100 000 koloni KNS
Grup IIA 3	>100 000 koloni KNS
Grup IIA 4	20 000 koloni KNS
Grup IIA 5	100 000 koloni KNS
Grup IIA 6	100 000 koloni KNS
Grup IIA 7	60 000 koloni KNS
Grup IIA 8	100 000 koloni KNS
Grup IIA 9	40 000 koloni KNS
Grup IIA 10	80 000 koloni KNS
Grup IIB 1	>100 000 koloni KNS
Grup IIB 2	>100 000 koloni KNS
Grup IIB 3	>100 000 koloni KNS
Grup IIB 4	>100 000 koloni KNS
Grup IIB 5	>100 000 koloni KNS
Grup IIB 6	>100 000 koloni KNS
Grup IIB 7	100 000 koloni KNS
Grup IIB 8	100 000 koloni KNS
Grup IIB 9	100 000 koloni KNS
Grup IIB 10	100 000 koloni KNS
Grup IIC 1	>100 000 koloni KNS
Grup IIC 2	50 000 koloni KNS
Grup IIC 3	100 000 koloni KNS
Grup IIC 4	60 000 koloni KNS
Grup IIC 5	>100 000 koloni KNS
Grup IIC 6	80 000 koloni KNS
Grup IIC 7	70 000 koloni KNS
Grup IIC 8	100 000 koloni KNS
Grup IIC 9	80 000 koloni KNS
Grup IIC 10	100 000 koloni KNS

Tablo 3: 3. Grup Kültür Sonuçları

Gruplar ve Denek No	Kültür sonuçları
Grup IIIA 1	>100 000 koloni KNS
Grup IIIA 2	100 000 koloni KNS
Grup IIIA 3	30 000 koloni KNS
Grup IIIA 4	25 000 koloni KNS
Grup IIIA 5	>100 000 koloni KNS
Grup IIIA 6	100 000 koloni KNS
Grup IIIA 7	40 000 koloni KNS
Grup IIIA 8	100 000 koloni KNS
Grup IIIA 9	40 000 koloni KNS
Grup IIIA 10	80 000 koloni KNS
Grup IIIB 1	40 000 koloni KNS
Grup IIIB 2	>100 000 koloni KNS
Grup IIIB 3	>100 000 koloni KNS
Grup IIIB 4	>100 000 koloni KNS,
Grup IIIB 5	>100 000 koloni KNS,
Grup IIIB 6	>100 000 koloni KNS
Grup IIIB 7	50 000 koloni KNS
Grup IIIB 8	>100 000 koloni KNS
Grup IIIB 9	80 000 koloni KNS
Grup IIIB 10	100 000 koloni KNS
Grup IIIC 1	40 000 koloni KNS
Grup IIIC 2	>100 000 koloni KNS
Grup IIIC 3	60 000 koloni KNS
Grup IIIC 4	100 000 koloni KNS
Grup IIIC 5	80 000 koloni KNS
Grup IIIC 6	20 000 koloni KNS
Grup IIIC 7	100 000 koloni KNS
Grup IIIC 8	30 000 koloni KNS
Grup IIIC 9	40 000 koloni KNS
Grup IIIC 10	80 000 koloni KNS

Yapılan istatistiksel incelemede kültür sonuçları koloni sayısı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplardaki 100000'in üzerinde koloni olan denek sayısı tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Gruplardaki 100000'in üzerinde koloni olan denek sayısı

Gruplar	100000'in üzerinde koloni olan denek sayısı
Grup IA	2
Grup IB	5
Grup IC	0
Grup IIA	2
Grup IIB	6
Grup IIC	2
Grup IIIA	2
Grup IIIB	6
Grup IIIC	1

Grupların IL-1 β , IL-6, MIP ve MCP-1 düzeyleri Tablo5, 6 ve 7’de gösterilmiştir.

Tablo 5:Grup 1 IL 1 β , IL 6, MIP-2, MCP-1 düzeylerinin (pg/ml) değerleri

Gruplar	Denek No	IL 1β	IL 6	MIP-2	MCP-1
Grup IA	1	58	34	30	19915
Grup IA	2	92	44	110	19915
Grup IA	3	67	48	116	18675
Grup IA	4	127	69	111	19915
Grup IA	5	78	42	25	19915
Grup IA	6	72	45	95	19915
Grup IA	7	93	46	45	19915
Grup IA	8	72	43	111	19915
Grup IB	1	76	20	108	19915
Grup IB	2	96	33	109	19915
Grup IB	3	115	47	120	19915
Grup IB	4	232	27	149	19915
Grup IB	5	261	46	150	19915
Grup IB	6	112	31	112	19915
Grup IB	7	216	34	123	19915
Grup IB	8	96	41	143	19915
Grup IC	1	81	51	124	18920
Grup IC	2	135	25	150	19915
Grup IC	3	99	33	44	19915
Grup IC	4	55	28	27	19915
Grup IC	5	113	32	69	19915
Grup IC	6	87	33	54	19915
Grup IC	7	96	29	73	19915
Grup IC	8	110	31	110	19915

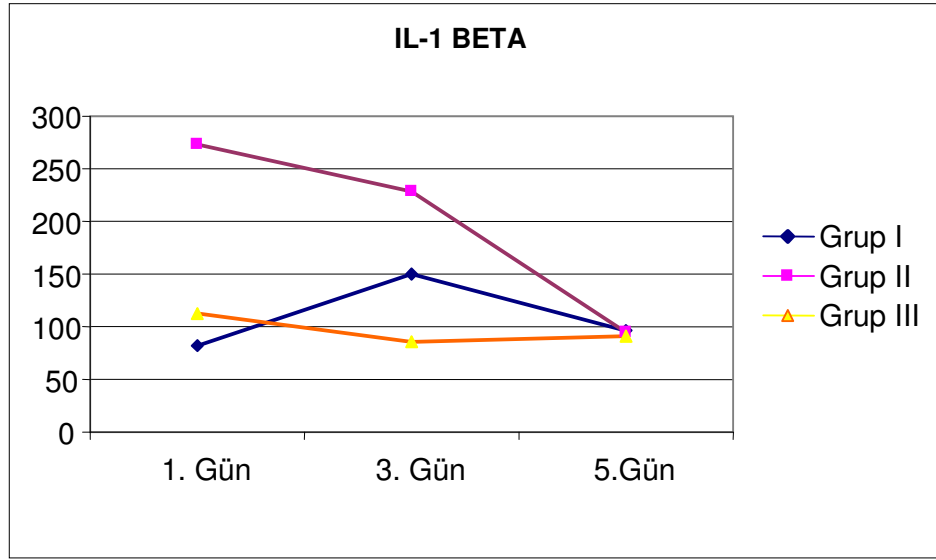
Tablo 6: 2. Grup IL 1 β , IL 6, MIP-2, MCP-1 düzeylerinin (pg/ml) değerleri

Gruplar	Denek No	IL 1β	IL 6	MIP-2	MCP-1
Grup IIA	1	473	81	150	19915
Grup IIA	2	708	50	146	19915
Grup IIA	3	183	78	90	19915
Grup IIA	4	159	55	95	19915
Grup IIA	5	100	79	142	19915
Grup IIA	6	152	52	139	19915
Grup IIA	7	460	75	140	19915
Grup IIA	8	196	58	101	19915
Grup IIA	9	150	77	138	19915
Grup IIA	10	161	54	143	19915
Grup IIB	1	114	25	148	19915
Grup IIB	2	1451	351	150	19915
Grup IIB	3	105	34	150	19915
Grup IIB	4	49	20	58	19915
Grup IIB	5	70	31	146	19915
Grup IIB	6	103	28	132	19743
Grup IIB	7	107	26	144	19915
Grup IIB	8	112	32	150	19915
Grup IIB	9	90	31	148	19915
Grup IIB	10	83	29	134	19915
Grup IIC	1	71	23	50	19915
Grup IIC	2	98	22	150	19915
Grup IIC	3	51	17	28	19915
Grup IIC	4	97	29	29	19915
Grup IIC	5	129	26	150	19915
Grup IIC	6	114	49	150	19915
Grup IIC	7	90	25	145	19915
Grup IIC	8	93	20	34	19915
Grup IIC	9	112	27	60	19915
Grup IIC	10	85	28	140	19915

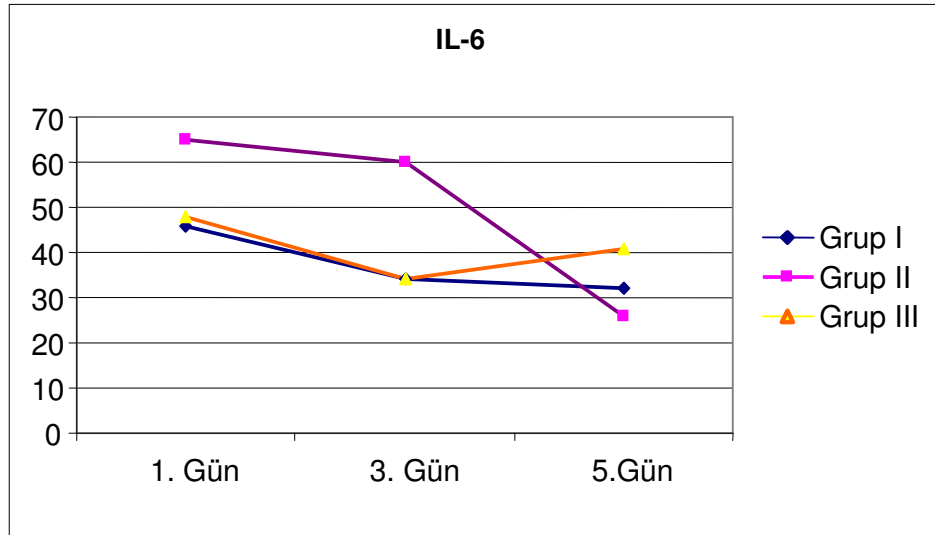
Tablo 7: 3.Grup IL 1 β , IL 6, MIP-2, MCP-1 düzeylerinin (pg/ml) değerleri

Gruplar	Denek No	IL 1β	IL 6	MIP-2	MCP-1
Grup IIIA	1	67	25	39	19915
Grup IIIA	2	112	31	108	19915
Grup IIIA	3	81	36	43	19915
Grup IIIA	4	126	49	91	19915
Grup IIIA	5	163	114	108	19915
Grup IIIA	6	135	55	70	19915
Grup IIIA	7	117	31	82	19915
Grup IIIA	8	76	36	96	19915
Grup IIIA	9	128	49	61	19915
Grup IIIA	10	133	55	73	19915
Grup IIIB	1	104	72	108	19915
Grup IIIB	2	149	36	150	19915
Grup IIIB	3	61	26	74	19915
Grup IIIB	4	87	28	118	19915
Grup IIIB	5	74	33	31	19493
Grup IIIB	6	51	22	47	19915
Grup IIIB	7	61	28	106	19915
Grup IIIB	8	87	33	76	19915
Grup IIIB	9	74	36	113	19915
Grup IIIB	10	104	26	52	19915
Grup IIIC	1	74	38	71	19915
Grup IIIC	2	59	25	96	19915
Grup IIIC	3	80	28	50	19915
Grup IIIC	4	97	28	80	19915
Grup IIIC	5	89	30	122	19915
Grup IIIC	6	177	139	147	19778
Grup IIIC	7	74	28	76	19915
Grup IIIC	8	80	38	91	19915
Grup IIIC	9	97	28	87	19915
Grup IIIC	10	89	30	115	19915

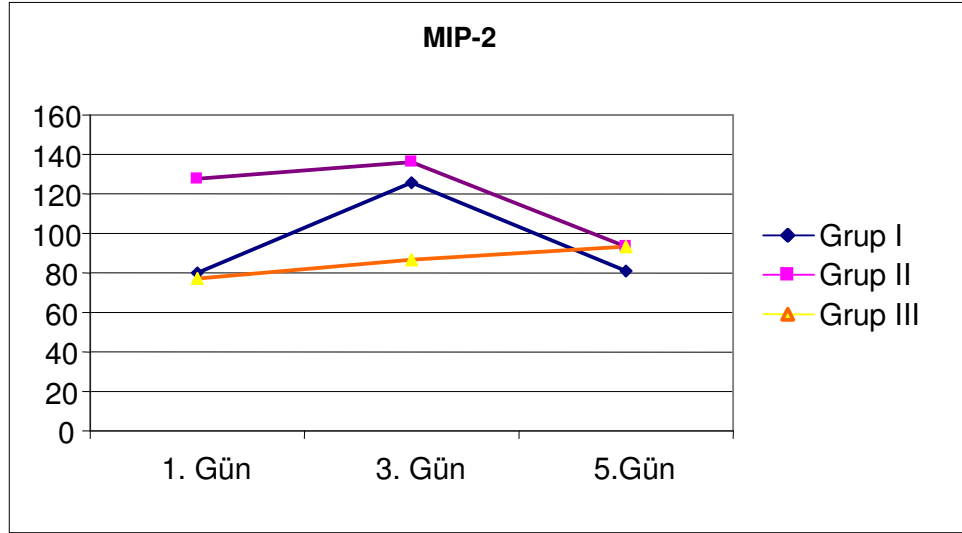
Grupların IL-1 β , IL-6, MIP ve MCP-1 düzeyleri Grafik 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir.



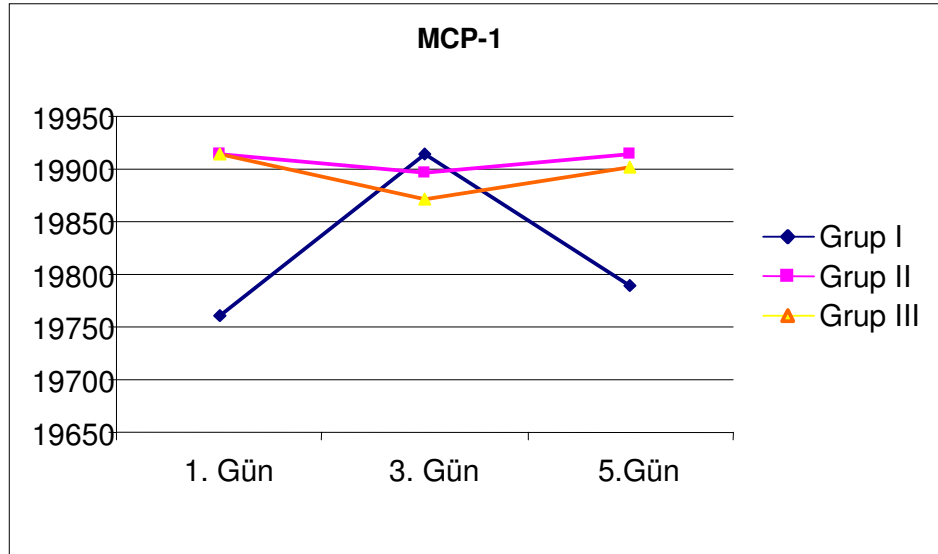
Grafik 1: IL-1 β düzeyinin (pg/ml) gruplardaki ortalama değerleri



Grafik 2: IL-6 düzeyinin (pg/ml) gruplardaki ortalama değerleri



Grafik 3: MIP-2 düzeyinin (pg/ml) gruplardaki ortalama değerleri



Grafik 4: MCP-1 düzeyinin (pg/ml) gruplardaki ortalama değerleri

Grupların MCP-1 düzeylerinin diğer gruplar ile yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo11: MCP-1düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucu p değerleri

	GIB	GIC	GIIA	GIIB	GIIC	GIIIA	GIIBB	GIIBC
GIA	0,317	0,927	0,264	0,807	0,264	0,264	0,807	0,807
GIB		0,317	1,00	0,371	1,00	1	0,371	0,371
GIC			0,264	0,807	0,264	0,264	0,807	0,807
GIIA				0,317	1,00	1,00	0,317	0,317
GIIB					0,317	0,317	0,942	0,942
GIIC						1,00	0,317	0,317
GIIIA							0,317	0,317
GIIBB								0,942

Yapılan istatistiksel incelemede gruplar arasında yara yeri enfeksiyonu görülme oranlarında bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup I (Kendi İçinde)

Grup IA(1. Gün) ve IB (3. Gün) arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 düzeyleri arasında anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$), ancak MCP-1 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IA ve IC (5. Gün) arasında IL-1 β , MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$), IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

Grup IB ve IC arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup I (Diğer Gruplarla)

Grup IA ve IIA (Erken Resüsitasyon) arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IA ve IIIA (Geç Resüsitasyon) arasında IL-1 β düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), IL-6, MIP-2, MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IB ve IIB arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IB ve IIIB arasında IL-1 β , MIP-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), IL-6 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IC ve IIC arasında IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), IL-1 β , MIP-2, MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IC ve IIIC arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup II (Kendi İçinde)

Grup IIA ve IIB arasında IL-1 β , IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IIA ve IIC arasında IL-1 β , IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup II ve Grup III

Grup IIA ve IIIA arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IIB ve IIC arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IIB ve IIIB arasında MIP-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), IL-1 β , IL-6 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IIC ve IIIC arasında IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), IL-1 β , MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup III (Kendi İçinde)

Grup IIIA ve IIIB arasında IL-1 β düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$), IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IIIA ve IIIC arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup IIIB ve IIIC arasında IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 12: Grupların median IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 (std \pm) değerleri

Gruplar	IL-1 β	IL-6	MIP-2	MCP-1
GIA	88,37 \pm 21,58	46,37 \pm 10,04	80,37 \pm 39,80	19760,00 \pm 438,40
GIB	150,50 \pm 73,07	34,87 \pm 9,34	126,75 \pm 17,90	19915,00 \pm 0,00
GIC	97,00 \pm 23,88	32,75 \pm 7,86	81,37 \pm 42,54	19790,63 \pm 351,78
GIIA	274,20 \pm 200,95	65,90 \pm 12,99	128,40 \pm 23,22	19915,00 \pm 0,00
GIIB	228,40 \pm 430,07	60,70 \pm 102,08	136,00 \pm 28,17	19897,80 \pm 54,39
GIIC	94,00 \pm 22,23	26,60 \pm 8,70	93,60 \pm 57,15	19915,00 \pm 0,00
GIIIA	113,80 \pm 30,36	48,10 \pm 25,49	77,10 \pm 24,55	19915,00 \pm 0,00
GIIB	85,20 \pm 28,62	34,00 \pm 14,13	87,50 \pm 37,50	19872,80 \pm 133,44
GIIC	91,60 \pm 32,17	41,20 \pm 34,63	93,50 \pm 28,04	19901,30 \pm 43,32

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipovolemik şok çeşitli etyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Günümüzde artan trafik kazaları ve iş kazaları sonucu gelişen hemorajik şok hipovolemik şokların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Hemorajik şokun kan kaybı sonucunda tüm vücutta iskemiye yol açtığı bilinmektedir. Şok sonucu gelişen doku hipoperfüzyonu organizmanın savunma sistemi üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir.

Yara yeri enfeksiyonları nazokomiyal enfeksiyonların toplam sayısının %25'ini oluşturmaktadır ve şiddetli travmadan sonra en sık komplikasyonlardan birisidir (58,66). Üstelik cerrahi yara enfeksiyonları sağlık finansının önemli bir kısmını tüketmeye devam etmektedir (67). Yara yeri , sonraki doku inflamasyonu ve enfeksiyonunun bir sonucu olarak önemli ölçüde morbidite ve mortalitenin potansiyel bir sebebi haline gelebilir, sonrasında ise hastalarda görülen immun fonksiyon bozukluğu morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (68-70). Livingston ve Malangoni (57) tarafından yapılan çalışmalarda hemorajiden 7 gün sonra yara kültürlerinde bakteriyel gelişimin ve yara yerinde iltihabi oluşumun varlığı tanımlandığı gibi, hemoraji geçirmiş hayvanların yara enfeksiyonuna artmış bir duyarlılığı olduğu öne sürülmüştür. Dahası; hemorajik şoktan sonra konak savunma mekanizmalarında değişiklikler öne sürülerek, hemoraji geçirmiş hayvanlarda antibiyotikler yara enfeksiyonu oranını azaltmada başarılı olmamıştır (62).

Martin ve Markus (71) yaptıkları çalışmada lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan endotoksemiye yanıtta hemorajik şok oluşturulan deneklerde proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve IL-6'nın salınımının postoperatif birinci ve üçüncü günlerde önemli ölçüde azaldığını, fakat postoperatif beşinci günde normale döndüğünü göstermişlerdir. IL-1 β ve IL-6'nın hem sponge kullanılan deneysel modellerde hem de cerrahi hastalarda yara iyileşme sürecine katıldığı gösterilmiştir (72,73). IL-1 β ve IL-6 lökosit kemotaksisini, T ve B hücre aktivitesini ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) bakterisel aktivitesini stimüle etmektedir (74-76). Diabetik farelerin yanı sıra glukokortikoid ile tedavi edilenlerde proinflamatuvar sitokinlerin azalmış salınımı yara iyileşmesinde değişikliklerle beraber belirtilmiştir

(77,78). Ek olarak; lipopolisakkaritle oluşturulan endotoksemiye yanıtta yara eksuda hücrelerinin proinflamatuvar sitokinleri salma kapasitesi, hemorajik şoktan veya kontrol grubunun operasyonundan sonra ikinci bir uyarana yara eksuda hücrelerinin cevabını belirlemek için bir belirteç olarak kullanıldı. Bu bakımdan; sonraki uyarıya karşı yanıtta proinflamatuvar sitokinlerin splenik ve peritoneal makrofajlar tarafından azalmış salınımı hemorajik şoktan sonra gösterildi (54). Splenik ve peritoneal makrofajların hemorajik şoktan sonra azalmış cevabının bu hücrelerin disfonksiyonu ile birlikte olduğu gösterilmiştir (79,80).

Martin ve Markus (71) yaptıkları çalışmada yara eksuda hücrelerinin ayrılmamış olması nedeni ile LPS'e yanıtta yara eksuda hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınımı için hangi hücre tipinin sorunlu olduğu net olarak belirlenmemiştir. Bu bağlamda bir takım araştırmacılar; proinflamatuvar sitokin üretiminin hem PMNL'lerde hem de makrofajlarda LPS stimülasyonu tarafından indüklenebileceğini göstermişlerdir (54,81,82). Bu nedenle PMNL 'lerin postoperatif ilk günde görülen proinflamatuvar sitokin salınımına büyük ölçüde yardımcı olabileceği akla uygundur. Alternatif olarak; postoperatif üçüncü ve beşinci günde, makrofaj yüzdesinin cerrahiden sonra bu zamanlarda artışı nedeni ile, makrofajların salınmış proinflamatuvar sitokinlere predominant yardımcı olması mümkündür. Fakat bu hipotezin yara eksuda hücrelerinden arındırılmış PMNL ve makrofaj popülasyonları kullanılan ek çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Martin ve Markus (71) yaptıkları çalışmada hemoraji geçirmiş hayvanlarda sonraki yara enfeksiyonuna karşı duyarlılığın belirlenmemiş olmasına karşın, daha önceden rapor edilen çalışmalarda hemorajiden sonra yara eksuda hücrelerinin azalmış cevabının yara enfeksiyonuna karşı artmış bir duyarlılığa katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmalar hemorajik şoktan sonra plazma glukokortikoid seviyelerinin de yükseldiğini göstermiştir (54). Daha sonra glukokortikoid tedavi verilen farelerde proinflamatuvar sitokinlerin düştüğü rapor edilmiştir (77). Böylece; hemoraji oluşturulmuş hayvanlarda yükselmiş glukokortikoid seviyelerinin değişen sitokin salınımına yol açabileceği muhtemeldir.

Yaptığımız bu çalışmada kontrollü hemorajik şok modelinde erken ve geç resüsitasyonun yara yeri enfeksiyonuna etkilerini araştırdık. Gruplar arasında yara yerinde bakteri kolonizasyonu (Koagülaz negatif stafilokok) görülme oranlarında

anlamli farklilik saptanmadı. Ancak, birinci günde az olan kolonizasyon sayısı 3. günde tüm gruplarda artmış ve 5. günde azalmış olarak bulundu. Hemorajik şok ve insizyona karşı kontrol grubu ile diğer gruplar arasında bakteri kolonizasyonu açısından fark bulunmaması seçilen kontrol yönteminin yetersizliğinden veya uygunsuzluğundan kaynaklanabilir. Bu ifadenin doğruluğu aynı gruplar arasında sitokin ve kemokin salınımı açısından farklılık olması ile kanıtlanmaktadır.

Sitokin ve kemokin salınımı açısından kontrol grubuna göre hemorajik şok oluşturulan ve erken dönemde resüsitasyon yapılan deneklerde 1. günlerde IL-1 β , IL-6 ve MIP-2 değerlerinde belirgin bir yükseklik olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel anlamlılık gösterdiği görülmüştür. Ancak geç resüsitasyon yapılan olgularda kontrol grubuna göre yalnızca IL-1 β düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Üçüncü ve beşinci gün deneklerinde ise geç resüsitasyon yapılan 3. grupta sitokin ve kemokin yanıtının düşük olduğu gözlenmiştir.

MCP-1 düzeylerinde ölçüm ve yöntem hatası olduğu düşünüldüğünden MCP-1 düzeyleri değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Sonuç olarak hemorajik şok gibi tüm organizmayı etkileyen ve savunma sistemini sitokin ve kemokin düzeyinde de baskılayan bir travmada yapılan resüsitasyonun faydalı olduğu çalışmada görülmüş, sitokin ve kemokin düzeyleri travmaya yanıtta oluşması gereken yüksek düzeylere ulaşmıştır. Ancak resüsitasyonun zamanı açısından erken resüsite edilen olguların oluşması beklenen bu inflamatuvar yanıtı daha güçlü oluşturduğu, geç resüsitasyon yapılan olguların ise beklenen bu güçlü yanıtı oluşturamadıkları gözlenmiştir. Hemorajik şok gibi büyük travmalarda sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına katkısı beklenen sitokin ve kemokin salınımının erken resüsitasyon yapılan deneklerde çok daha yüksek düzeylerde olduğunu söylemek mümkündür.

7.ÖZET

Travma ve kontrollü hemorajik şok modelinde erken ve geç resüsitasyonun yara yeri enfeksiyonu üzerine etkilerinin araştırılması

Hemorajik şokta yara yeri enfeksiyonlarının görülme sıklığını araştırmak için şimdiye kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Daha önce denenmemiş olan kontrollü hemorajik şok modelinde erken ve geç resüsitasyonun yara yeri enfeksiyonuna etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda 84 adet yetişkin Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Kontrol grubunda 8'er adet, diğer gruplarda 10'ar adet rat vardı. 1. grup kontrol grubu, 2. grup hemorajik şok ve erken resüsitasyon grubu, 3. grup hemorajik şok ve geç resüsitasyon grubu olarak ayrıldı. Her grupta A, B, C olarak kendi içinde 3 gruba ayrıldı. A grubunda örnekler 1. günde, B grubunda örnekler 3. günde ve C grubunda örnekler 5. günde alındı. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalar genel anestezi altında gerçekleştirildi. Karotis arteri, hemorajik şok uygulamak için kanülike edildi. 1. gruptaki ratlarda batın cildinde 2 cm'lik kesi oluşturuldu, cilt altına mesh yerleştirildi ve yara yerinden 1., 3. ve 5. günlerde örnekler alındı. 2. grupta kontrollü hemorajik şoku takiben batın cildinde 2 cm'lik kesi oluşturuldu ve cilt altına mesh yerleştirildi. 30. dakikada ringer laktat ile intraperitoneal resüsitasyon yapılarak 1., 3. ve 5. günlerde örnekler alındı. 3. grupta kontrollü hemorajik şoku takiben batın cildinde 2 cm'lik kesi oluşturuldu ve cilt altına mesh yerleştirildi, ardından 90. dakikada ringer laktat ile intraperitoneal resüsitasyon yapıldı. 1., 3. ve 5. günlerde yara yerinden örnekler alındı. Alınan örneklerde IL-1 β , IL-6, MIP-2 ve MCP-1 düzeyleri çalışıldı.

Yara yerinde bakteri kolonizasyonu açısından gruplar arasında fark saptanmazken , IL-1, IL-6 ve MIP-2 düzeyleri açısından kontrol grubu ile erken resüsitasyon yapılan 2. grupta anlamlı farklılık saptanmıştır. Geç resüsitasyon yapılan deneklerde sitokin ve kemokin salınımının 1, 3, ve 5, günlerde baskılandığı gözlenmiştir. Sonuç olarak erken resüsitasyonun yara yerinde sitokin ve kemokin salınımını olumlu etkilediği geç resüsitasyonun ise salınıma faydası olmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Erken ve geç resüsitasyon, Hemorajik şok, İnterlökin-1 β , İnterlökin-6, Monosit Kemotaktik Protein -1, Makrofaj İnflamatuar Protein-2, Yara yeri enfeksiyonları.

SUMMARY

“The Effects of Early and Delayed Resuscitation on Wound Infection in a Model of Trauma and Controlled Hemorrhagic Shock”

For evaluating the incidence of wound infection in hemorrhagic shock lots of studies have performed in the past. We designed a different model of controlled hemorrhagic shock model which evaluates the effects of early and delayed resuscitation on wound infection.

Male Wistar-Albino rats (n=84) were used in the study. There were 8 animals in each subgroup of group 1, 10 animals in each subgroup of group 2 and 3. Group 1 was mentioned as control, group 2 as hemorrhagic shock + early resuscitation and group 3 as hemorrhagic shock + delayed resuscitation. Groups were divided into 3 subgroups as A, B and C. In groups A samples were obtained one after the insult, 3 days after in groups B and 5 day after in groups C. All of the procedures were performed under general anesthesia. In group 1 only skin incision was performed on abdominal wall (2 cm in length) and a mesh was laid on the wound. Skin closure was made with 4/0 propylene interrupted sutures. Mesh and the wound aspirates were taken on days 1, 3 and 5. In group 2 controlled hemorrhagic shock was performed with canulisation of common carotid arteria. Abdominal skin incision and the other procedures were performed as in group 1. Resuscitation with ringer lactate solutions was done 30 minutes after the shock intraperitoneally. In group 3 all the procedures were same as in group 2, except resuscitation time. It was done 90 minutes after the shock. Wound samples and mesh were taken on days 1st, 3rd and 5th after the insult. Bacterial colonization, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), Macrophage Inflammatory Protein-2 (MIP-2) and Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) levels were evaluated in mesh and aspirates.

There was no statistical difference according to bacterial colonization on wounds between groups 1, 2 and 3. According to IL-1 β , IL-6 and MIP-2 levels there was statistically significant difference between group 1 and early resuscitation group 2. It was observed that cytokine and chemokine expression was significantly reduced in group 3 on days 1, 3 and 5. In conclusion, we may say that early resuscitation after

hemorrhagic shock increases the cytokine and chemokine levels on an incisional wound.

Key Words: Early and delayed resuscitation, Hemorrhagic shock, Interleukin-1 β , interleukin-6, Macrophage Inflammatory Protein-2, Monocyte Chemotactic Protein-1, Wound infection.

9.KAYNAKLAR

- 1..Yang Xin, S.Hachimi-Idrissi, Luc Huyghens. Effects of resuscitative mild hypothermia, oxygen concentration on survival time after uncontrolled hemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. Master program in medical and pharmaceutical research free University of Brussels (V.U.B) Belgium. 1999-2001,
2. Çakmakçı M, Sayek İ (ed). Temel Cerrahi, III. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 177-184, 2004
3. Chiao JC, Jones WG, Shires GT. Effect of sepsis on intracellular sodium concentration and water content in thermal injured rat. *Circ Shock* 1992; 38:4.
4. Schwartz SI, Shires GT, Daly JM. Principles of Surgery 1999, Volume I; 101-22.
5. Sabiston DC. Textbook of Surgery 1981, Volume I; 67-73.
6. Holcroft JW. Impairment of venous return in hemorrhagic shock. *Surg Clin North Am* 1982; 62:25.
7. Horton JW. Hemorrhagic shock depresses myocardial function in the guinea pig. *Circ Shock* 1989; 28:23.
8. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin I, and tumor necrosis factor and treatment septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991; 163:1177.
9. Haglund U. The splanchnic organs as the source of toxic mediators in shock. *Prog Clin Biol Res* 1988; 264:135.
10. Champion DS. The effect of hemorrhagic shock on transmembrane potential. *Surgery* 1969; 66:1051.
11. Lucas CE, Ledgerwood AM. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *J Trauma* 1991; 31: 927.
12. Chiao JJ, Minei JP. In vivo myocyte sodium activity and concentration during hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1990; 684.
13. Cunningham JN, Shires GT, Wagner Y. Cellular transport defects in hemorrhagic shock. *Surgery* 1971; 70:215.
14. Beingham AJ, Detter IC, Lenfant C: Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 1971; 50:700.

15. Shires GT. Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 1972; 176:288.
16. Illner HP, Shires GT. The effects of hemorrhagic shock on potassium transport in skeletal muscle. *Surg Gynecol obstet* 1980;150:17.
17. Bitterman H, Smith BA. Beneficial actions of antagonism of peptidic leukotriens in hemorrhagic shock. *Circ shock* 1988; 24:159.
18. Engelberts I, Stephens S. Evidence of different effects of soluble-TNF receptors on various TNF measurements in human biological fluids. *Lancet* 1991;338:515.
19. Roberts JP, Roberts JD. Extracellüler fluid deficit following operation and its correction with ringers lactate. *Ann Surg* 1985;176:288.
20. Bruttig SP, O Benar JD. Effects of immediate versus delayed fluid resuscitation on hemorrhage volume and mortality in anesthetized pigs. *Circ Shock* 1990; 31:70.
21. Moss GS, Proctor HJ. Hemorrhagic shock in the baboon. Circulatory and metabolic effects of dilutional therapy: Preliminary report. *J Trauma* 1968; 8:837.
22. Lucas CE. Resuscitation through the three phases of hemorrhagic shock after trauma. *C J Surgery* 1990; 33(6):451-6.
23. Conizaro PC, Prager MD, Shires GT. The infusion of ringers lactate solution during shock. *Am J Surg* 1971; 122:494.
24. Goode HF, Webster NR, Farcs F. Free radicals and antioksidants in sepsis. *Crit Care Med* 1993;21(11):1770-6.
25. Bengtsson A. Cascade system activation in shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37(98):7-10.
26. Parks DA, Bulkley GB, Granger N. Role of oxygen free radicals in shock, ischemi and organ preservation. *Surgery* 1993;94(3):428-32.
27. Redl H, Gasser H, Schlag G. Involvement of oxygen radicals in shock related cell injury. *Brit Med Bull* 1993;49(3):556-65.
28. Pope A, French G, Longnecker DE: Fluid Resuscitation. State of the Science for Treating Combat Casualties and Civilian Injuries. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
29. Trauma. Mullins RJ. Management of shock. In: Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE. (eds.). *Trauma, Vol.11the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. Shock.* 1994;1:141-5

30. Çalıkuşu A. Travma Sonrası Acil Yardım 1996; 13-6.
31. Pousada L, Osborn HH, Levy DB. Acil Tıp 1997; 134-44.
32. Mattox KL, Bickel W. Prospective MAST study in 911 patients. J Trauma 1989;29:1104.
33. Gauld SA, Rosen AL. Fluosol DA as a red cell substitute in acute anemia. Engl J Med 1986; 314:1653.
34. Çakmakçı M, Sayek İ. Şok. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi, III. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi 177-187, 2004.
35. Barber A, Shires III GT, Shires GT. Principles of Surgery 111-116,1999.
36. M Gonzalez HF. Development of a bovine stroma free hemoglobin solution as a blood substitute. Surg Gynecol Obstet 1983; 157:399.
37. Acar N, Akalın H, Altunay H, Aydın F, Bayık M, Canatan D. Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Eğitim Seminerleri Eğitim Dizisi 1990-2000;21-34.
38. Nasraway SA, Rackow EC. Inotropic response to digoxin and dopamine in patient with severe sepsis, cardiac failure and systemic hypoperfusion. Chest 1989; 95:612.
39. Engin A. Yara İyileşmesi. Engin A, Genel Cerrahi Tanı ve Tedavi İlkeleri, Ankara Atlas Kitapçılık, 2000:13244
40. Filius PM and Gyssens IC. Impact of increasing antimicrobial resistance on wound management. Am J Clin Dermatol. 2002;3:17.
41. Neil A, Fine and Thomas A, Mustoe. Wound Healing In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemo KD. Surgery: Scientific Principles and Practice, 2nd Ed. LippincottRaven Publishers, Philadelphia, 1997:6783.
42. Heinzelmann M, Scott M, Tina L. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. Am J Surg,2002, 183(2):179-190.
43. Gould K. Surgical microbiology. In Proceedings from Surgical Infection School held at the Royal Collage of Surgeons of England, Ed. Leaper DJ, London, 2003,25-34.
44. Leaper DJ. Operating theatre discipline. In: Proceedings from Surgical Infection School held at the Royal Collage of Surgeons of England, Ed. Leaper DJ, London, 2003,129-159.

45. Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft tissue infections and surgical infections. *CID*, 2001, 33 (Suppl 2): 584-593.
46. Stone HH. Soft tissue infections. *Am Surg*, 2000, 66(2):162-165.
47. Aasen AO, Barie PS, Ffaist E, Ford HR, Fry DE, Hau T. Current issues in the prevention and management of surgical site infection. *Surg Infect* 2002 3(3s):1-7.
48. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nasocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1992 13:606-608.
49. Malangoni MA. Surgical site infections: the cutting edge *Current Opinion in Infections Disease* 1998 11: 465-469.
50. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Systemic Response to Injury and Metabolic Support. *Principles of Surgery*. Eight Edition 8-13,2004
51. Biswas P, Delfanti F, Bernasconi S, Mengozzi M. Interleukin-6 Induces Monocyte Chemotactic Protein-1 Peripheral Blood Mononuclear Cells and in the U937 Cell Line. *Blood*, Vol. 91 No. 1 (January 1), 1998: pp. 258-65.
52. Low EH, Drugea LA, Duffner LA, Quinn DG, Rollins BJ. Wound Healing in MIP-2 and MCP-1. *American Journal of Pathology*, Vol 159, No. 2, 2001.
53. Zellweger R, Ayala A, DeMaso CM, Chaudry IH. Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity. *Shock* 1995; 4:149-153.
54. Chaudry IH, Ayala A. Immunological aspects of hemorrhage. Austin, TX: Medical Intelligence Unit, R.G. Landes Co; 1992.
55. Stephan RN, Kupper TS, Geha AS, Baue AS, Chaudry IH. Hemorrhage without tissue trauma produces immunosuppression and enhances susceptibility to sepsis. *Arch Surg* 1987; 122:62-68.
56. Angele MK, Wichmann MW, Ayala A, Cioffi WG, Chaudry IH. Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males: restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis. *Arch Surg* 1997; 132:1207-1214.
57. Livingston DH, Malangoni MA. An experimental study of susceptibility to infection after hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168:138-142.
58. Nichols RL. Surgical wound infection. *Am J Med* 1991; 91:54S-64S.
59. Weigelt JA, Haley RW, Seibert B. Factors which influence the risk of wound infection in trauma patients. *J Trauma* 1987; 27:774-781.

60. Polk HCJ. Factors influencing the risk of infection after trauma. *Am J Surg* 1993; 165:2S-7S.
61. McGinn FP. Effects of hemorrhage upon surgical operations. *Br J Surg* 1976; 63:742-746.
62. Miles AA. Nonspecific defense reactions in bacterial infections. *Ann NY Acad Sci* 1956; 66:356-369.
63. Karahan AG, Cicioğlu Arıdoğan B, Çakmakçı ML. Genel Mikrobiyoloji Uygulama Klavuzu. 1. Baskı Süleyman Demirel Üniversitesi Basımevi, Isparta, 2002
64. Cappuccino JG, , Sherman N. *Microbiology a Laboratory Manuel*. Fifth ed. Benjamin Cumminos Science Publishing, New York, 1998
65. Wistreich GA. *Microbiology Laboratory fundamentals and applications*. Fifth ed. Prentice Hall, Los Angeles, 1997
66. O'Keefe GE, Maier RV, Diehr P, Grossman D, Jurkovich GJ, Conrad D. The complications of trauma and their associated costs in a level 1 trauma center. *Arch Surg* 1997; 132: 920-924.
67. Sawyer RG, Pruett TL. Wound infections. *Surg Clin North Am* 1994; 74:519-536.
68. Goris R, Te Boekhorst T, Nuytinck J. Multiple-organ failure: Generalized autodestructive inflammation. *Arch Surg* 1985; 120:1109.
69. Hunt TK, Knighton D, Goodson W. Wound healing in current surgical diagnosis and treatment. *Crite Care Med* 1988; 16:86-98.
70. Baue AE. Multiple organ failure. In Baue AE. ed. *Multiple organ failure: patient care and prevention*. St. Louis, MO: Mosby Year Book: 1990:421-470.
71. Angele MK, Knöferl MW, Schwacha MG, Ayala A, Bland KI, Cioffi WG, Josephson SL, Chaudry IH. *Annals of Surgery* 1999; 229:651-661.
72. Ford HR, Hoffman RA, Wing EJ, Magee DM, McIntyre L, Simmons RL. Characterization of wound cytokines in the sponge matrix model. *Arch Surg* 1989; 124:1422-1428.
73. Ueo H, Inoue H, Honda M, et al. Production of interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients. *J Am Coll Surg* 1994; 179:326-332.
74. Schaffer MR, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg* 1998; 85:444-460.
75. Thornton FJ, Schaffer MR, Barbul A. Wound healing in sepsis and trauma. *Shock* 1997; 8:391-401.

76. Simms HH, D'Amico R. Studies on polymorphonuclear leukocytes bactericidal function. III: The role of extracellular matrix proteins. *J Surg Res* 1997; 72:123-128.
77. Hubner G, Brauche M, Smola H, Madlener M, Fassler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 1996; 8:548-556.
78. Fahey TJ, Sadaty A, Jones WG, Barber A, Smoller B, Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *J Surg Res* 1991; 50:308-313.
79. Ayala A, Ertel W, Chaudry IH. Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes. *Shock* 1996; 5:79-90.
80. Ayala A, Perrin MM, Wang P, Ertel W, Chaudry IH. Hemorrhage induces enhanced Kupffer cell cytotoxicity while decreasing peritoneal or splenic macrophage capacity: involvement of cell-associated TNF and reactive nitrogen. *J Immunol* 1991; 147:4147-4154.
81. Mateo RB, Reichner JS, Albina JE. Interleukin-6 activity in wounds. *Am J Physiol* 1994; 266:R1840-R1844.
82. Palma C, Cassone A, Serbousek D, Pearson CA, Djeu JY. Lactoferrin release and interleukin-1, interleukin-6 and its receptor are expressed by human polymorphonuclear cells stimulated by various lipopolysaccharides: relationship to growth inhibition of *Candida albicans*. *Infect Immun* 1992; 60:4604-4611.